

Funkcjonowanie komórki zależy od zestawu produkowanych przez nią białek, których poziom regulowany jest w dużej mierze poprzez transkrypcję odpowiednich genów w skoordynowany sposób. Procesy prowadzące do powstania białka musi zatem być ściśle regulowany. Kontrola zachodzi na wielu etapach, poczynając od regulacji transkrypcji mRNA, w której kluczową rolę pełnią mechanizmy epigenetyczne. Materiał genetyczny w komórce występuje w postaci chromatyny, czyli DNA nawiniętego na białka histonowe. Mechanizmy epigenetyczne, takie jak metylacja cytozyn w DNA oraz posttranslacyjne modyfikacje histonów, wpływają na poziom upakowania chromatyny, a tym samym regulują dostęp czynników transkrypcyjnych do DNA. Deregulacja procesów epigenetycznych może doprowadzić do poważnych stanów chorobowych np. do nowotworzenia.

Dzięki wspólnym staraniom naukowców i klinicystów, nasza wiedza w zakresie kancerogenezy i onkologii znacznie wzrosła się w przeciągu ostatnich lat. Jednakże w przypadku najbardziej złośliwych guzów mózgu- glejaków wielopostaciowych (glioblastoma) w dalszym ciągu nie rozumiemy w pełni mechanizmów prowadzących do powstania nowotworu złośliwego i nie dysponujemy skuteczną terapią. Średnia przeżycia pacjentów ze złośliwą formą glejaka przy obecnie rekomendowanej terapii, obejmującej chirurgiczne usunięcie guza i zastosowanie radio- i chemoterapii, to zaledwie 14 miesięcy. Dostępne są liczne dowody wskazujące, że za patogenezę glejaków mogą odpowiadać zaburzenia procesów epigenetycznych, o czym świadczy występowanie mutacji somatycznych w genach kodujących enzymy modyfikujące chromatynę. Ponadto coraz większą wagę przypisuje się zmianom w obszarach niekodujących DNA w procesach chorobotwórczych. Konsorcja, takie jak ENCODE i Roadmap Epigenomics, wyznaczyły kierunek badań, mających na celu scharakteryzowanie funkcjonalnych elementów regulacji epigenetycznej w skali całego genomu, stosując przy tym szereg metod wysokoprzepustowych. Badania te pokazały, jaki ogromny potencjał poznawczy niosą badania całogenomowe, a także dostarczyły danych referencyjnych. Brakuje jednak wielkoskalowej charakterystyki czynników regulatorowych w glejakach.

Celem mojego projektu doktorskiego jest stworzenie wysokorozdzielczej mapy miejsc regulatorowych w DNA glejaków poprzez wskazanie obszarów dostępnej chromatyny oraz identyfikację aktywnych bliskich i odległych regionów regulatorowych, wzbogaconych w specyficzne modyfikacje histonów. Molekularne metody wysokoprzepustowe w połączeniu z analizą bioinformatyczną i modelowaniem predykcyjnym pozwolą opisać sieci oddziaływań między regionami DNA a białkami regulatorowymi, odpowiedzialne za patogenezę glejaków. Porównanie profilu chromatyny glejaków wysokiego stopnia złośliwości z glejakami łagodnymi, pozwoli wyznaczyć, które z sieci regulacyjnych związane są z progresją guza, a tym samym mogą pełnić rolę predykatora przeżywalności. Otrzymane wyniki pozwolą lepiej zrozumieć epigenetyczne podłoże patogenezы glejaków.

Dzięki współpracy z dr Luca Giorgetti z Instytutu Badań Biomedycznych im. Friedricha Mieschera możliwie będzie zbadanie bezpośrednich oddziaływań między interesującymi nas fragmentami regulatorowego DNA. Laboratorium Dr Giorgetti jest jednym z nielicznych w Europie, które ma doświadczenie w badaniu organizacji chromatyny metodami molekularnymi i mikroskopowymi na poziomie pojedynczego jądra komórkowego. Uzasadnieniem mojej intencji współpracy z L. Giorgetti jest możliwość przeprowadzenia walidacji moich hipotez z zastosowaniem zarówno obu metod w obrębie jednej pracowni. Badania przeprowadzone uczynią moją rozprawę doktorską bardziej atrakcyjną, zwiększą również nasze szanse na opublikowanie wyników badań w najlepszych czasopismach.