

Komórki rakowe guzów litych, w tym raka jelita grubego, są w szczególności podatne na niedotlenienie (hipoksję) w wyniku niekontrolowanego wzrostu oraz chaotycznego unaczynienia w rejonie nowotworowym. Niestety, mogą one dostosować się do tego nieprzyjawnego mikrośrodowiska poprzez uruchomienie specyficznego programu transkrypcyjnego aktywowanego głównie przez czynnik transkrypcyjny indukowany hipoksją.

Co istotne, aktywność transkrypcyjna jest zasadniczo modulowana przez stopień upakowania chromatyny, co ma istotny wpływ na zdolność wiązania czynnika transkrypcyjnego do wybranych regionów genomowych. W hipoksji zaobserwowano zmiany upakowania chromatyny, ale do tej pory nie przeprowadzono dokładnych badań dotyczących roli modyfikacji epigenetycznych w adaptacji komórek do hipoksji. Wszystkie dotychczasowe eksperymenty wykazujące funkcję zmian epigenetycznych w hipoksji przeprowadzono tylko dla wybranych czynników epigenetycznych, co wskazuje na to, że wiele z nich wciąż nie zostało odkrytych. Celem naszego projektu jest kompleksowe zidentyfikowanie kluczowych czynników epigenetycznych biorących udział w odpowiedzi na hipoksję w innowacyjny sposób. Zamierzamy zbadać ponad 1100 genów kodujących czynniki związane z regulacją chromatyny przy użyciu zaawansowanych technologii multipleksowania RNAi i funkcjonalnie scharakteryzować najbardziej obiecujące przy użyciu różnych zaawansowanych metod.

Zidentyfikowanie nowych czynników epigenetycznych istotnych dla adaptacji komórek w hipoksji będzie miało istotny wpływ na dziedzinę badań nad rakiem. Regiony hipoksji w tkance nowotworowej negatywnie wpływają na rokowanie pacjenta. Ponadto hipoksja zasadniczo zmniejsza skuteczność radio- i chemioterapii. Nawet w przypadku resekcji guza rokowania u pacjentów są niższe, ponieważ wystąpienie regionów hipoksji sprzyja zwiększonej inwazyjności i przerzutom. W związku z tym projekt ten zidentyfikuje również kluczowe czynniki epigenetyczne jako biomarkery specyficznych programów transkrypcyjnych aktywowanych w hipoksji w raku jelita grubego i jako potencjalne nowe cele terapeutyczne w celu poprawy rokowań pacjentów.