

ZNF695 i ZNF714 – czynniki z rodziny KRAB-ZFP kształtujące epigenetyczny krajobraz komórek raka płuca.

Od wielu lat rak płuca pozostaje chorobą związaną ze znacznym obciążeniem opieki zdrowotnej na całym świecie oraz ogromnymi kosztami ponoszonymi w skali globalnej. Jest to najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn i trzeci najczęściej występujący nowotwór u kobiet. Metody leczenia obejmują chirurgię, radioterapię i chemioterapię, ale pięcioletni współczynnik przeżywalności jest nadal bardzo niski. Naszym celem jest zbadanie konkretnego typu komórek nowotworowych znajdujących się w masie guza, nazywanych nowotworowymi komórkami macierzystymi (CSC – ang. *cancer stem cells*). Te unikalne komórki mogą być przyczyną zarówno nawrotu choroby, jak i powstawania przerzutów. Co ważne, nowotworowe komórki macierzyste mają pewne cechy fizjologicznych komórek macierzystych. Fizjologiczne komórki macierzyste można znaleźć w zarodku. Są one podstawą rozwijającego się organizmu – to z nich powstają wszystkie wyspecjalizowane komórki i tkanki, które budują nasze ciało. Komórki macierzyste można znaleźć również u dorosłych. Znajdują się w określonych miejscach w organizmie m.in. w szpiku kostnym, tkance tłuszczowej, trzustce, wątrobie czy naskórku – komórki te nazywane są dorosłymi komórkami macierzystymi. Uważa się, że komórki budujące nowotwór mogą "przejąć" mechanizmy działania specyficzne dla komórek macierzystych i zachowywać się podobnie do nich. Oznacza to, że mają one zdolność do niemalże nieskończonej liczby podziałów, dzięki czemu mogą odbudowywać masę nowotworu nawet po zakończonym leczeniu. Co więcej, mogą one zainicjować powstanie komórek niezbędnych do rozprzestrzeniania choroby w sąsiednich tkankach czy tworzenia odległych przerzutów. Nic więc dziwnego, że znajomość specyficznych mechanizmów regulacji procesów biologicznych zachodzących w nowotworowych komórkach macierzystych może przyczynić się do opracowania skuteczniejszych metod leczenia nowotworów. Wiemy, że niektóre geny występują w zwiększonych ilościach zarówno w fizjologicznych komórkach macierzystych, jak i w komórkach raka płuca. Między innymi są to geny należące do rodziny KRAB-ZFP (ZNF695 i ZNF714), które są niezbędne do podtrzymywania cech charakterystycznych dla fizjologicznych, embrionalnych komórek macierzystych. Uważamy, że geny te mogą również odgrywać ważną rolę w komórkach nowotworowych, a ich represja może przyczynić się do zwiększenia skuteczności leczenia. W dzisiejszych czasach dysponujemy wieloma zaawansowanymi narzędziami, dzięki którym możemy dokładnie zbadać rolę określonych genów w komórkach nowotworowych. Korzystając z metod inżynierii genetycznej możemy modyfikować komórki raka płuca hodowane *in vitro*, m.in. obniżyć w nich poziom ekspresji wybranych genów. Następnie, możemy wyizolować materiał genetyczny i zbadać zmiany, które występują w komórkach z obniżoną ilością genów ZNF695 i ZNF714 za pomocą technologii sekwencjonowania nowej generacji – NGS (NGS – ang. *next generation sequencing*). Na podstawie analizy otrzymanych wyników możemy zyskać wgląd w procesy zachodzące w macierzystych komórkach nowotworowych, które są zależne od określonych czynników KRAB-ZFP. Mamy nadzieję, że nasze badania przyczynią się do lepszego scharakteryzowania mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój i progresję nowotworów, a także ich oporność na standardowe leczenie. Może być to dobrym początkiem do opracowania nowych i bardziej skutecznych terapii przeciwnowotworowych.