

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Chłoniaki skórne z limfocytów T (CTCL) są heterogenną grupą chłoniaków charakteryzujących się akumulacją komórek nowotworowych w skórze. Do najczęstszych chłoniaków skórnych należą ziarniniak grzybiasty (MF – mycosis fungoides) i zespół Sezary'ego (ZS). MF ma łagodniejszy przebieg, zmiany chorobowe występują w skórze w postaci rumieni i nacieków, które mogą rozwijać się w guzy. ZS, będący białaczkową formą CTCL, występuje rzadziej, jest bardziej agresywny i charakteryzuje się ciężką erytrodemią. Oba chłoniaki występują u ludzi starszych i są nieuleczalne. Stosowane obecnie podejście terapeutyczne nastawione jest na zredukowanie symptomów, głównie dolegliwości skórnych, zapobieganiu progresji choroby i jej nawrotom. Ponieważ społeczeństwo się starzeje i częstość występowania chłoniaków skórnych systematycznie wzrasta, wyzwaniem dla naukowców stało się znalezienie efektywniejszych narzędzi diagnostycznych i bardziej celowanych terapii. W ostatnim czasie do leczenia chłoniaków skórnych wprowadzono inhibitory deacetylaz histonowych (HDACi), takie jak Vorinostat (SAHA), Romidepsyna i Belinostat, regulujące działanie deacetylaz histonowych (HDAC), zaangażowanych w epigenetyczną regulację ekspresji genów. Jednakże, stosowane HDACi mają szerokie spectrum działania, oddziałując na wiele deacetylaz, wywołują różne zdarzenia biologiczne, powodując tym samym poważne skutki uboczne. Zaistniała potrzeba opracowania bardziej specyficznych dla komórek nowotworowych HDACi. W tym celu niezbędne jest zrozumienie, jak działają poszczególne HDAC, które z nich są rozregulowane w poszczególnych nowotworach i jakie są tego konsekwencje, tak aby inhibitory HDACi mogły być wykorzystane z większą precyzją, w połączeniu z innymi lekami, ze zwiększoną skutecznością w leczeniu pacjentów. Celem projektu będzie analiza wpływu wybranych deacetylaz histonowych na funkcjonowanie komórek nowotworowych w CTCL. Istnieją cztery grupy HDAC, inhibitory HDACi oddziałują na HDAC klasy I, II i IV (łącznie 11 HDAC). HDAC klasy II są szczególnie interesujące, ponieważ, zgodnie z doniesieniami literaturowymi, ich ekspresja może być specyficzna dla nowotworów i może zależeć od rodzaju i agresywności choroby. Projekt będzie dotyczył dwóch deacetylaz histonowych klasy II: HDAC9 i HDAC10, ponieważ nasze badania wstępne wykazały ich nadekspresję u pacjentów z Zespołem Sezary'ego. Celem projektu będzie zbadanie znaczenia HDAC9 i HDAC10 w Zespole Sezary'ego, ich udziału w podstawowych procesach biologicznych, wpływu na ekspresję genów i aktywację sygnałowych szlaków komórkowych. Wyniki przyczynią się nie tylko do lepszego zrozumienia patogenezy zespołu Sezary'ego i być może udoskonalenia terapii, ale również do poszerzenia ogólnej wiedzy dotyczącej sposobu działania badanych deacetylaz histonowych.