

Głównym celem projektu jest identyfikacja zależności pomiędzy maszyną regulującą ekspresję genów, zaburzeniami metabolicznymi oraz modyfikacją RNA aby wytypować geny i/lub kodowane przez nie białka, które posłużą jako cele molekularne stanowiące podstawę do stworzenia nowej terapii celowanej raka gruczołowo-torbielowatego ślinianki.

Raki gruczołowo - torbielowate w obszarze głowy i szyi w tym raki gruczołowo - torbielowate gruczołów ślinowych (SACC, ACC - adenoid cystic carcinoma) należą do stosunkowo rzadkich wolno rozwijających się nowotworów. Po raz pierwszy ten rodzaj nowotworu został opisany przez Billortha w 1859r jako „cylindroma” ze względu na tworzenie specyficznych struktur. Nowotwór ten charakteryzuje się odmiennym przebiegiem klinicznym, ma długi okres w którym nie występują żadne objawy, ma tendencje do tworzenia późnych przerzutów i jest oporny na klasyczna chemioterapię. Obecnie medycyna nie może zaoferować pacjentom cierpiącym na tę chorobę zbyt wielu możliwości leczenia, gdyż chirurgia i radioterapia są jedynymi metodami leczenia tego typu nowotworów, a leczenie przerzutów jest niezwykle trudnym wyzwaniem dla lekarzy klinicystów. ACC mają dużą skłonność do naciekania nerwów i rozprzestrzeniania się drogą nerwową a także charakteryzuje się nietypowymi zaburzeniami metabolicznymi. W związku z tym, że większość prac opublikowanych z uwzględnieniem linii komórkowych ACC jest wątpliwej jakości, gdyż linie te nie odpowiadają w rzeczywistości obrazowi ACC, mechanizmy molekularne odpowiedzialne za powstawanie i progresję tego nowotworu nie są dogłębnie poznane. W ostatnich latach poddano weryfikacji linie ACC, jak również wyprowadzono nowe linie komórkowe odpowiadające ACC, na których będzie możliwe przeprowadzanie badań naukowych.

W naszych badaniach udowodniliśmy, że ACC jest nowotworem nietypowym. Wynika z nich, że ACC charakteryzuje się akumulacją białek będących składnikami kompleksu wielobiałkowego SWI/SNF odpowiedzialnego za uruchamianie ekspresji wielu genów co jest niezwykle ciekawe, gdyż w większości nowotworów białek tych jest znacząco mniej co powoduje zaburzenia w ilości kompleksów i rozregulowanie ekspresji wielu genów. Co ciekawe, w nowotworach tych oprócz rozregulowania kompleksów SWI/SNF obserwujemy również zaburzenia w alternatywnym splicingu mRNA. Nasze badania molekularne wykazały, że białka odpowiedzialne za splicing bezpośrednio oddziałują z kompleksem SWI/SNF. Dodatkowo, zaobserwowaliśmy, że kompleks ten również oddziałuje z białkami nakładającymi modyfikację m⁶A na RNA tzw. „pisarzami”. **W związku z tym planowane w ramach tego projektu zbadanie interakcji i współzależności pomiędzy kompleksem SWI/SNF, metabolizmem, alternatywnym splicingiem i kompleksem modyfikującym RNA pozwoli na poznanie molekularnych mechanizmów regulacji ekspresji genów na różnych poziomach w ACC i dzięki temu umożliwi wytypowanie nowych celów molekularnych dla innowacyjnej terapii wykorzystującej tzw. epidrugs, czyli leki działające na takie maszynie kontrolujące ekspresję genów jak m.in. kompleks SWI/SNF.**

W projekcie wykorzystamy szeroki repertuar najnowocześniejszych i bardzo zaawansowanych technik biologii i onkologii molekularnej m.in. sekwencjonowanie wysokoprzepustowe nowej generacji, a także zaawansowane profilowanie metaboliczne oraz metody immunocytochemiczne i immunohistochemiczne itp.

Wyniki proponowanego projektu będą wysoce interesujące zarówno dla naukowców jak i dla takich osób spoza środowiska naukowego jak lekarze, pacjenci i ich rodziny.