

Różnice w częstości występowania raka jelita grubego (ang. colorectal cancer- CRC) pomiędzy płciami sugerują potencjalną rolę estrogenów. U kobiet przed menopauzą zachorowalność na CRC jest niższa niż u mężczyzn w tym samym wieku. Ponadto, większość badań prospektywnych i retrospektywnych wykazała odwrotną zależność między ryzykiem wystąpienia CRC, a stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej przez kobiety po menopauzie.

Uważa się, że różnica pomiędzy niższą częstością występowania CRC przy większej ekspozycji na estrogeny, a zwiększeniem częstości występowania innych typów nowotworów (np. raka piersi) przy także wysokim poziomie estrogenów, wynika z tkankowo-specyficznej ekspresji mediatorów działania estrogenów – receptorów estrogenowych (ang. estrogen receptors- ER). ER ma dwie izoformy: ER α i ER β z czego ER β występuje głównie w okrężnicy. Przytłaczająca ilość badań wskazuje na odwrotny związek pomiędzy występowaniem ER β , a rakiem jelita grubego. Ponadto ścieżka sygnałowa zależna od ER β selektywnie aktywuje działania proapoptotyczne i hamuje procesy zapalne w CRC.

To nasunęło koncepcję poprawy wyników leczenia pacjentów z CRC poprzez przywrócenie ekspresji ER β w tkance nowotworowej. Mimo to przywrócenie ekspresji może okazać się niewystarczające. Receptor estrogenowy wiąże się ze specyficzną sekwencją DNA, jednak to oddziałujące z nim swoiste koregulatory odpowiadają za aktywację lub represję transkrypcji. Ponadto stopień ekspresji korelatora w tkance ma kluczowe znaczenie dla jego zdolności działania. Poprzednie doniesienia naukowe oraz nasze badania wstępne potwierdzają hipotezę, że w obecności kompleksu ER β -E2 zmienia się dostępność chromatyny oraz że to czynniki epigenetyczne odgrywają znaczącą rolę w dostosowaniu odpowiedzi transkrypcyjnej kierowanej przez ER β w komórkach raka jelita grubego.

Naszym głównym celem badawczym jest zidentyfikowanie mechanizmów epigenetycznych zaangażowanych w regulację odpowiedzi komórkowej zależnej od ER β . Zamierzamy zbadać ponad 1100 genów kodujących czynniki związane z regulacją chromatyny przy użyciu przeszukiwania biblioteki CRISPR/Cas9 i funkcjonalnie scharakteryzować najbardziej obiecujące przy użyciu różnych zaawansowanych metod.

Zrozumienie procesów epigenetycznych, które mogłyby zwiększyć działanie przeciwnowotworowe ER β w CRC, będzie miało znaczący wpływ na: wyjaśnienie roli korelatorów epigenetycznych w odpowiedzi kierowanej przez ER β nie tylko w przypadku raka jelita grubego, ale również w innych typach raka i chorobach; 2) identyfikację nowych biomarkerów leczenia pacjentów z CRC; 3) wytyczenie nowych białek docelowych dla medycyny spersonalizowanej.