

Cisplatyna, będąca podstawą schematów chemioterapii nowotworów głowy i szyi, nie jest skuteczna u wielu pacjentów, a schematy oparte na cisplatynie mogą skutkować nieoptymalną kontrolą choroby. Ze względu na częstą oporność na dotychczasowe metody leczenia prowadzi się szeroko zakrojone badania w celu opracowania terapii ukierunkowanych molekularnie, czyli celujących bezpośrednio w komórki z określoną zmianą genetyczną. Jednak dopuszczone do tej pory leki celowane wykazują jedynie ograniczoną skuteczność u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby. Ponieważ zarówno standardowa chemioterapia, jak i dotychczasowe terapie celowane charakteryzują się znacznym odsetkiem niepowodzeń leczenia, pilnie potrzebne są nowe terapie wspomagające, prowadzące do uwrażliwienia na dostępne leki i poprawy rokowań pacjentów. Jedną z możliwych przyczyn niepowodzeń w terapii jest obecność wśród komórek nowotworu populacji wolno dzielących się, zdolnych do samoodnowy i opornych na terapię nowotworowych komórek macierzystych. Podczas gdy tradycyjna chemioterapia zabija szybko dzielące się komórki, które stanowią większość masy guza, komórki nowotworowe wykazując pewne cechy komórek macierzystych, mogą pozostać nienaruszone i powodować nawrót nowotworu po zakończeniu leczenia. Wyeliminowanie tej grupy komórek w celu poprawy odpowiedzi na terapię nie jest nowym pomysłem, a społeczność naukowa bada tę opcję od dziesięcioleci, lecz do dziś problem ten stanowi wyzwanie. Obiecującą strategię w tych dążeniach stanowi ukierunkowanie terapii na zmiany epigenetyczne nowotworu. Epigenetyka zajmuje się badaniem zmian ekspresji genów, które nie są związane ze zmianami sekwencji DNA. W skład epigenetycznej maszynerii komórki wchodzi różny rodzaj enzymów, których rolą jest przyłączanie i odłączanie pewnych ugrupowań chemicznych do DNA i białek, na które nawinięte jest DNA w komórce, czyli histonów. Obecność tych grup chemicznych wpływa na dostępność DNA dla enzymów zaangażowanych w ekspresję genów. Co ważne, niektóre demetylazy histonów, katalizujące odłączenie grup metylowych z reszt lizyny histonów, są kluczowe dla ujawnienia się cech komórek macierzystych w komórkach nowotworowych. Celem tego projektu jest weryfikacja hipotezy, według której modulacja informacji epigenetycznej za pomocą inhibitorów wybranych demetylaz histonów może uwrażliwiać komórki rakowe pochodzące ze zmian w obrębie głowy i szyi na cisplatynę i/lub erlotynib. Stawiamy hipotezę, że inhibitory te wzmocnią aktywność cisplatyny i erlotynibu poprzez ukierunkowanie na subpopulację komórek nowotworowych wykazujących cechy komórek macierzystych. Badania będą prowadzone z wykorzystaniem trójwymiarowego modelu hodowli komórkowej, który polega na formowaniu sferoidów. Sferoidy są zgrupowaniami komórek przypominającymi małe guzki nowotworowe. Taki model lepiej odzwierciedla warunki panujące w organizmie i zapewnia lepsze przełożenie uzyskanych wyników na praktykę kliniczną.