

Odkrywanie wieloczynnikowej regulacji pamięci epigenetycznej aktywnego stanu ekspresji genów

Abstrakt dla ogólnej publikacji (Dr Paweł Mikulski)

Komórki przechodzące transformacje nowotworowe lub zainfekowane patogenami w Twoim ciele wywołują stan zapalny. Różne typy komórek (odpornościowych lub poza układem odpornościowym) reagują na sygnały zapalne w ramach sygnalizacji immunologicznej. Powszechnie wiadomo, że komórki adaptacyjnego układu odpornościowego (takie jak limfocyty T i limfocyty B) reagują na stan zapalny i zapamiętują wcześniej napotkane infekcje, czego przykładem jest sposób działania szczepionek. Od dawna uważano, że adaptacyjne komórki odpornościowe są jedynymi typami komórek zdolnymi do takiej pamięci zależnej od stanu zapalnego. Jednakże ostatnie badania sugerują, że inne komórki odpornościowe, komórki odporności wrodzonej (takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne), a nawet niektóre typy komórek nieodpornych (fibroblasty, komórki macierzyste lub komórki rakowe) wykazują pamięć wcześniejszych stanów zapalnych. Mechanizm stojący za taką pamięcią jest w dużej mierze nieznan.

Celem tego projektu jest odkrycie, jakie białka i mechanizmy regulują pamięć stanu zapalnego w ludzkich nieimmunologicznych komórkach nowotworowych. Wykorzystam swoje 12-letnie doświadczenie w badaniach nad pamięcią komórkową i użyję eksperymentalny system ludzkiej odporności indukowanej interferonem („pamięć interferonowa”), w którym zdobyłem doświadczenie w ostatnich latach. Komórki ludzkie wystawione na działanie cytokiny, interferonu- γ (IFN γ), tj. podczas infekcji lub transformacji nowotworowych, przejściowo aktywują określony zestaw genów. Podczas gdy większość tych genów powraca do stanu natywnego, gdy sygnał IFN γ spada, podzbiór genów jest utrzymywany w specyficznym, choć nieaktywnym, stanie gotowości. Ten stan umożliwia szybką i większą aktywację po kolejnych ekspozycjach na IFN γ . Innymi słowy, niektóre geny utrzymują pamięć wcześniejszej indukcji IFN γ . Fascynujące jest to, że taka pamięć jest przekazywana z komórek rodzicielskich do potomnych poprzez wiele podziałów komórkowych, a pamięć jest stabilna nawet w komórkach potomnych, które wcześniej w ogóle nie były wystawione na sygnał IFN γ .

Ja i moi współpracownicy rozpoczęliśmy poszukiwania czynników, które mogą regulować i leżeć u podstaw mechanizmu stojącego za pamięcią interferonową. Większość badanych czynników, białek i RNA, odgrywała jednak rolę tylko w aktywacji genów podczas indukcji IFN γ , ale nie w pamięci. Ostatecznie odkryłem, że dwie modyfikacje chemiczne białek, na których DNA jest ciasno owinięte (tzw. „histony”), są zachowane po indukcji IFN γ i są stabilnie utrzymywane na docelowych genach aż do późniejszej stymulacji. Oznacza to, że te modyfikacje chemiczne mogą potencjalnie leżeć u podstaw mechanizmu, który określa i kontroluje pamięć interferonu.

Ten projekt ma na celu odniesienie się do powyższej hipotezy i znalezienie regulatorów pamięci interferonowej na podstawie wcześniej zidentyfikowanych modyfikacji. Zamierzam przetestować pamięć interferonową w warunkach perturbacji białek kontrolujących funkcję tych modyfikacji za pomocą edycji genomu i wyciszania transkryptów. Proponuję zbadać, które ważne części genomu są związane przez takie białka wykorzystując epigenomiczne sekwencjonowanie nowej generacji i bioinformatykę. Na koniec planuję przeanalizować, w jaki sposób zidentyfikowane modyfikacje zmieniają się podczas faz podziału komórki i czy mają one zdolność do przechowywania informacji przekazywanych między pokoleniami komórek.

Powyższy projekt może doprowadzić do odkrycia mechanizmu stojącego za komórkową pamięcią stanu zapalnego. Biorąc pod uwagę kluczową rolę interferonu w reakcjach komórek na infekcje lub transformacje nowotworowe, przewidywane wyniki mogą stworzyć bazę wiedzy w celu ulepszenia immunoterapii rakowych, kontrolowania infekcji i modulowania toksyczności w odpowiedziach autoimmunologicznych u pacjentów.