

Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (HNSCC, ang. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma) jest chorobą zróżnicowaną biologicznie i genetycznie. Odpowiada za ponad 650 000 nowych przypadków zachorowań rocznie i ponad 350 000 zgonów. Głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia HNSCC są palenie tytoniu i spożywanie alkoholu oraz wirus brodawczaka ludzkiego (HPV, ang. Human Papillomavirus), który w ciągu ostatnich kilku dekad stał się nowym czynnikiem ryzyka tych nowotworów, definiując ich nowy podtyp. Wykazano, że pacjenci HNSCC HPV-dodatni (HPV+) są bardziej wrażliwi na leczenie i charakteryzują się lepszą przeżywalnością. Całkowite przeżycie w 3-letniej obserwacji szacuje się na 82% w przypadku HPV+ i 57% w przypadku HPV- HNSCC. Występowanie wirusa HPV w komórkach nowotworowych zmienia ich zachowanie biologiczne, co może prowadzić do zmiennej wrażliwości na terapie przeciwnowotworowe. **Obecnie odnotowujemy wysoką śmiertelność pacjentów z HNSCC, zwiększoną liczbę przypadków HPV i brak skutecznego, spersonalizowanego leczenia zależnego od statusu HPV.** W związku z tym, poszukiwanie nowych biomarkerów choroby i nowych celów terapeutycznych jest obecnie jedną z najważniejszych dziedzin medycyny molekularnej.

Powstanie nowotworu jest konsekwencją kumulacji mutacji genetycznych w połączeniu ze zmianami epigenetycznymi, a także czynnikami środowiskowymi. W odróżnieniu od mutacji genetycznych, zmiany epigenetyczne modulują ekspresję genów bez wprowadzania trwałych zmian w sekwencji genomowej DNA. Modyfikacje epigenetyczne pojawiają się preferencyjnie w komórkach nowotworowych ze względu na ich odwracalność i szybszą regulację w porównaniu z ewolucją genomową. Leki epigenetyczne (tzw. epileki, ang. epidrugs) to grupa obiecujących cząsteczek terapeutycznych w leczeniu nowotworów, które działają jako koadiuwanty odwracające lekooporność nowotworu. Obecnie badania kliniczne skupiają się na ocenie działania epileków jak i epileków w połączeniu z innymi terapiami przeciwnowotworowymi. Stosowanie epileków może okazać się skutecznym narzędziem odwracającym lekooporność u niektórych pacjentów chorych na raka. Badania wykazały, że w wielu typach nowotworów, różne onkogenne szlaki sygnałowe są modulowane przez metylację RNA – modyfikację epigenetyczną zachodzącą w 6. pozycji adenozyiny (m^6A). Metylacja RNA uczestniczy w występowaniu i rozwoju nowotworów poprzez wpływ na składnię genów, translację, stabilność i immunogenność RNA. Metylacja RNA może również wpływać na oporność immunologiczną nowotworu poprzez wpływ na dojrzewanie i funkcjonowanie komórek odpornościowych. Obecnie, brakuje danych dotyczących metylacji RNA, statusu HPV i odpowiedzi na leczenie w HNSCC, co czyni ten projekt wysoce innowacyjnym. **Główny celem projektu jest określenie sygnatur epigenetycznych w oparciu o metylację RNA, które różnicują HNSCC wywołane przez HPV+ od HNSCC HPV-, a także scharakteryzowanie nowych epileków w celu ulepszenia terapii przeciwnowotworowych.**

Cel projektu zostanie osiągnięty poprzez realizację następujących celów szczegółowych:

1. Identyfikacja różnicowych miejsc występowania metylacji RNA m^6A i genów ulegających ekspresji w HPV+ i HPV-HNSCC
2. Mechanistyczne określenie specyficznego wiązania metylowanego mRNA z regulatorami RNA m^6A -poszukiwanie potencjalnych epileków
3. Walidacja wybranych epileków w modelu *in vitro* na liniach komórkowych HNSC HPV+/- i liniach pierwotnych HNSCC
4. Walidacja działania wybranych epileków *in vivo* w modelu mysim

Zakładamy, że dzięki przeprowadzeniu przedstawionych eksperymentów będziemy w stanie zidentyfikować i zwalidować nowe epileki zależne od metylacji RNA m^6A w celu poprawy standardowego leczenia i personalizacji leczenia pacjentów z HNSCC zależnym od statusu HPV.