

DNA w naszych komórkach nie jest „nagie”, a raczej upakowane przez białka histonowe w zespół zwany chromatyną. Różnice w strukturze i składzie chemicznym chromatyny w określonych miejscach, znane jako cechy epigenetyczne, są kluczem do regulacji genów. Poprzez epigenetyczne „włączanie” niektórych genów przy jednoczesnym „wyłączaniu” innych, jest to sposób, w jaki dokładnie ta sama sekwencja DNA może dać początek wielu różnym typom komórek w organizmie, a także jest to główna część tego, co sprawia, że komórki rakowe, a nawet komórki starzejące się, różnią się od zdrowych komórek.

Leki epigenetyczne to rodzina środków przeciwnowotworowych, które celują w wiele różnych białek, określanych jako białka związane z chromatyną, które modyfikują chemię lub strukturę chromatyny w określony sposób. Jednak pomimo początkowych obietnic, leki te mają ograniczoną skuteczność i skutki uboczne, pozostawiając zapotrzebowanie na odkrycie nowych rodzajów terapii przeciwnowotworowych. Rzeczywiście, obecne leki epigenetyczne celują w specyficzne białka modyfikujące chromatynę, które działają na chromatynę, w przeciwieństwie do bezpośredniego celowania w najbardziej istotne miejsca chromatyny. Skuteczność tych środków terapeutycznych przypisuje się większej zależności komórek nowotworowych, w porównaniu ze zdrową tkanką, od szlaków chromatynowych, na które wpływają leki. Przekłada się to na wrażliwość komórek nowotworowych, która czyni je bardziej podatnymi na leczenie farmakologiczne w porównaniu ze zdrowymi komórkami. Taka podatność komórek nowotworowych została określona jako „uzależnienia epigenetyczne”, ale zasadniczo można je bardziej konkretnie osłabić w celu zabicia komórek nowotworowych poprzez celowanie w rzeczywiste miejsca chromatyny, które są zaangażowane w zależność.

Biorąc pod uwagę spektrum zależności związanych z chromatyną i podatności wykazywanych przez komórki nowotworowe, na uwagę zasługuje fakt, że same białka histonowe ledwo zostały zbadane jako potencjalne cele terapeutyczne. Uważamy, że białka histonowe powinny być uważane za zaniedbane cele terapeutyczne. W rzeczywistości niedawno wyszło na jaw, że określone zmiany w białkach histonowych są częstymi czynnikami powodującymi raka, co wskazuje, że te zmiany histonowe są prawdziwymi celami leków przeciwnowotworowych. Poza rakiem, dysregulacja histonów jest również charakterystyczna dla procesu starzenia się, który ma wiele wspólnych cech chromatyny z rakiem, co uzasadnia fakt, że rak jest chorobą promowaną przez starzenie się. W związku z tym istnieje wyraźna potrzeba i pierwszeństwo w odkrywaniu związków ukierunkowanych na histony, które mogą być badane w celu opracowania leków przeciwnowotworowych i przeciwstarzeniowych, a także narzędzi biotechnologicznych. Planujemy zająć się tym poprzez ustanowienie unikalnej platformy metodologicznej i proponujemy tutaj opracowanie nowych technologii odkrywania selektywnych pod względem miejsca wiązania histonów i środków modyfikujących chromatynę.

Odnosząc już sukcesy w odkrywaniu środków przeciwnowotworowych i przeciwrzutowych ukierunkowanych na chromatynę, które są bardziej selektywne i mają wyraźny wpływ w porównaniu z istniejącymi lekami, jesteśmy w wyjątkowej sytuacji, aby opracować użyteczne metody odkrywania leków i ulepszone środki terapeutyczne. W tym celu połączymy nasze najnowocześniejsze metody chromatynowe *in vitro* z najnowocześniejszymi technikami biochemicznej i biofizycznej charakterystyki wiązania małych cząsteczek i ich wpływu na strukturę/dynamikę chromatyny. Ogólnym celem jest opracowanie metodologii, która może być wykorzystana do szybkiego przesiewania 1000 lub nawet milionów związków w celu znalezienia takich, które wiążą się z miejscami histonów/chromatyny. Stawiamy hipotezę, że proponowana platforma pozwoliłaby na odkrycie różnych związków, z których niektóre mogłyby zostać przełożone na środki farmaceutyczne. W związku z tym ostatecznym (długoterminowym) celem jest opracowanie precyzyjnych środków terapeutycznych ukierunkowanych na histony/modulujących chromatynę - nowej klasy leków epigenetycznych. Oprócz obietnicy uzyskania przedłużających życie terapii przeciwnowotworowych / przeciwstarzeniowych, inicjatywa ta ułatwiłaby odkrycie narzędzi biotechnologicznych, takich jak etykiety molekularne i sondy, do wykorzystania w badaniach i diagnostyce.