**Regulacja epigenetyczna odpowiedzi komórkowej zależnej od receptora estrogenowego beta w raku jelita grubego.**

U kobiet przed menopauzą występuje niższa zachorowalność na raka jelita grubego (ang. colorectal cancer - CRC) w porównaniu do mężczyzn w tym samym przedziale wiekowym. Ponadto, większość badań prospektywnych i retrospektywnych wykazuje odwrotną zależność między ryzykiem wystąpienia CRC, a stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej przez kobiety po menopauzie.

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: ERα i ERβ z czego ERβ występuje głównie w okrężnicy. Przytłaczająca ilość badań wskazuje na odwrotny związek pomiędzy występowaniem ERβ, a rakiem jelita grubego. ER występuje w dwóch izoformach: ERα i ERβ, z czego ERβ dominuje głównie w okrężnicy. Przeważająca liczba badań wskazuje na odwrotny związek między obecnością ERβ a rozwojem raka jelita grubego. Ponadto, ścieżka sygnałowa zależna od ERβ selektywnie aktywuje działania proapoptotyczne i hamuje procesy zapalne w CRC.

Ta koncepcja sugeruje możliwość poprawy wyników leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego (CRC) poprzez przywrócenie ekspresji receptorów estrogenowych typu β (ERβ) w tkance nowotworowej. Jednakże, należy zauważyć, że samo przywrócenie ekspresji może okazać się niewystarczające. Receptor estrogenowy łączy się ze specyficzną sekwencją DNA, jednak to oddziałujące z nim swoiste koregulatory są odpowiedzialne za aktywację lub represję transkrypcji. Dodatkowo, stopień ekspresji koregulatora w tkance odgrywa kluczową rolę w jego zdolności do działania. Zarówno wcześniejsze doniesienia naukowe, jak i nasze wstępne badania potwierdzają hipotezę, że w obecności kompleksu ERβ-E2 zachodzi zmiana dostępności chromatyny, co wskazuje, że czynniki epigenetyczne odgrywają istotną rolę w dostosowaniu odpowiedzi transkrypcyjnej regulowanej przez ERβ w komórkach raka jelita grubego.

Naszym głównym celem badawczym jest zidentyfikowanie mechanizmów epigenetycznych zaangażowanych w regulację odpowiedzi komórkowej zależnej od receptorów estrogenowych typu β (ERβ). Planujemy przeanalizować ponad 1100 genów kodujących czynniki związane z regulacją chromatyny, korzystając z biblioteki CRISPR/Cas9, a następnie dokładnie scharakteryzować najbardziej obiecujące.

Zrozumienie procesów epigenetycznych, które mogą zwiększyć działanie przeciwnowotworowe ERβ w raku jelita grubego, będzie miało znaczący wpływ na:

1. Wyjaśnienie roli koregulatorów epigenetycznych w odpowiedzi regulowanej przez ERβ nie tylko w przypadku raka jelita grubego, ale również w innych typach nowotworów i chorób.
2. Identyfikację nowych biomarkerów dla leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego.
3. Wskazanie nowych białek docelowych dla medycyny spersonalizowanej.