

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), nowotwory złośliwe są najczęstszą przyczyną śmierci na całym świecie, powodując około 8,2 mln zgonów rocznie. Każdego roku diagnozuje się około 14 milionów nowych przypadków nowotworów złośliwych. Według najnowszych sprawozdań Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) oczekuje się, że roczna liczba przypadków nowotworów złośliwych wzrośnie z 14 milionów w 2012 roku do 22 milionów w ciągu dwóch następujących dekad.

W Polsce nowotwory złośliwe są drugą pod względem częstości przyczyną śmierci, po chorobach układu krążenia. Podczas gdy śmiertelność z powodu chorób układu krążenia spadła znacznie w ostatnich latach, śmiertelność w wyniku nowotworów znacząco wzrosła. Rzeczywiście, umieralność z powodu nowotworów w 2008 była w Polsce wyższa niż w roku 1980, stanowiąc 25,8% wszystkich zgonów, natomiast śmiertelność z powodu chorób układu krążenia w 2008 roku była niższa o około 39% porównaniu z rokiem 1980. Istotnym faktem jest to, że zarówno zachorowalność, jak i śmiertelność z powodu nowotworów w Polsce plasują się na jednym z najwyższych poziomów wśród wszystkich krajów UE. Według najnowszego raportu z Krajowego Rejestru Nowotworów, w roku 2012 stwierdzono ponad 152 000 nowo zdiagnozowanych osób z nowotworami złośliwymi i ponad 94 000 zgonów związanych z tymi chorobami.

Klasyczne formy terapii takie jak chirurgia, chemioterapia i radioterapia, są w obecnej chwili tylko częściowo skuteczne w walce z nowotworami. Pomimo licznych osiągnięć w dziedzinie genetyki i biologii molekularnej, wirusologii, chemii oraz farmakologii, nowotwory nadal skutecznie unikają leczenia. Jednakże dzięki rosnącej innowacyjności, odkryciom naukowym i postępowi technologicznemu, rozumienie choroby nowotworowej ulega głębokiej przemianie. Chociaż jeszcze w początkowym stadium, tak zwana medycyna spersonalizowana staje się nowym paradygmatem w leczeniu nowotworów.

Częścią tego nowego paradygmatu jest zrozumienie nowotworu jako choroby układowej, w której zachodzi intensywny dialog między nowotworem a gospodarzem, a zwłaszcza układem odpornościowym gospodarza. Należy zwrócić uwagę, że w świetle obecnego stanu wiedzy, zdolność swoistego rozpoznawania cząsteczek związanych z nowotworem przez układ odpornościowy człowieka, czyni go narzędziem niezwykle precyzyjnym i wysoce odpowiednim dla personalizacji zabiegów przeciwnowotworowych. Dotyczy to w szczególności nowotworów związanych z zakażeniami przez takie wirusy jak HCV, HBV lub HPV, które według WHO są odpowiedzialne za prawie 20% zgonów w wyniku nowotworów w krajach o niskim i średnim dochodzie. Science Magazine nazwał immunoterapię raka "Przełomem roku 2013". Rzeczywiście, immuno-onkologia jest obecnie jednym z najbardziej energicznie rozwijających się obszarów badań nad chorobami nowotworowymi i budzi wielkie nadzieje na znalezienie lekarstwa na te wyniszczające choroby.

Przewiduje się, że w następnej dekadzie, immunoterapie będą podstawą leczenia w 60% typów nowotworów. Zanim jednak układ odpornościowy może zostać w pełni skutecznie wykorzystany w walce z rakiem, należy poradzić sobie z kilkoma wyzwaniami. Wyzwania te można podzielić na dwa główne obszary: 1. zrozumienie mechanizmów ucieczki nowotworu przed układem odpornościowym; 2. identyfikacja najbardziej skutecznych narzędzi przeciwnowotworowych wywodzących się z układu odpornościowego.

Wiele dowodów wskazuje na to, że nowotwory wykorzystują co najmniej kilka różnych mechanizmów, aby uniknąć kontroli przez układ odpornościowy. Jeden z tych mechanizmów opiera się na wzroście warunków stresu oksydacyjnego oraz wysokim poziomie reaktywnych form tlenu (ROS), takich jak nadtlenek wodoru, w obrębie masy guza. Kolejnym istotnym elementem są warunki obniżonej dostępności tlenu panujące w środowisku nowotworu zwane hipoksją. W takich warunkach następuje wyłączenie licznych mechanizmów przeciwnowotworowych w komórkach układu odpornościowego. Dlatego też ważnym staje się zrozumienie, jak komórki układu odpornościowego mogą dostosować się do tak wrogiego środowiska. Jest to jeden z celów niniejszego wniosku.

Komórki naturalni zabójcy (NK) są częścią ludzkiego układu odpornościowego i działają na pograniczu pomiędzy odpornością wrodzoną a nabytą. Liczne publikacje sugerują, że prawidłowe funkcjonowanie komórek NK odgrywa ważną rolę w walce przeciw zakażeniom wirusowym i nowotworom. W związku z tym, obecnie prowadzone są intensywne badania, aby te komórki z powodzeniem wykorzystać jako narzędzie terapeutyczne w walce z nowotworami. Niestety, przeciwnowotworowa aktywność komórek NK może być tłumiona przez wysoki poziom stresu oksydacyjnego lub hipoksyjne środowisko guza, co z kolei może poważnie utrudniać ich zastosowanie w onkologii. Z tego powodu, w naszym projekcie staramy się zrozumieć szczegółowo mechanizmy, które zachodzą w komórkach NK w warunkach stresu oksydacyjnego i hipoksji. Na tej podstawie chcemy wytypować mechanizmy, które mogą potencjalnie chronić komórki NK przed hamującym wpływem stresu oksydacyjnego i hipoksji. W finalnym etapie projektu zamierzamy stworzyć komórki NK, które będą w stanie przezwyciężyć wpływ hamującego środowiska nowotworu i skutecznie zabijać komórki nowotworowe.

W niniejszym wniosku wykorzystamy nowoczesną technikę sekwencjonowania RNA, w celu wychwycenia zmian zachodzących w komórkach NK poddanych działaniu stresu oksydacyjnego i hipoksji. Przeprowadzone badania dostarczą nam szerokiej gamy informacji na temat zmian ekspresji genów w komórkach NK w warunkach, które towarzyszą nowotworom. Spośród tej gamy dostępnych informacji wybierzemy te, które będą miały znaczenie dla zwalczania komórek nowotworowych przez komórki NK. W oparciu o zdobytą wiedzę zmodyfikujemy komórki NK, w taki sposób, żeby mogły skutecznie rozpoznawać i zabijać komórki nowotworowe w nieprzyjaznych warunkach stresu oksydacyjnego i hipoksji.

Decydując się na tak ambitny projekt chcemy przyczynić się do zidentyfikowania i zrozumienia molekularnych mechanizmów regulujących aktywność komórek NK w środowisku nowotworu, a następnie zdobytą wiedzę wykorzystać do stworzenia komórek NK, odpornych na hamujące działanie nowotworów. Zdobyta przez nas wiedza może w przyszłości doprowadzić do ulepszenia metod leczniczych, wykorzystujących modyfikowane komórki NK jako terapię przeciw nowotworom. Terapia ta może znaleźć zastosowanie także w innych chorobach człowieka.