

Wirusy brodawczaka ludzkiego (HPV) są powszechnie występującymi wirusami przenoszonymi drogą płciową. Zakażają narządy płciowe, okolice odbytu, jamę ustną i gardło. Obecnie wyróżnia się około 100 typów HPV, przy czym większość z nich jest stosunkowo niegroźna – infekcje przez nie wywołane nie dają objawów albo mogą powodować niezłośliwe brodawki i kłykciny. Około 15 typów HPV posiada jednak potencjał onkogenny (największy HPV16). Jak oceniają eksperci u około 80% ludzi w czasie trwania ich życia dochodzi do zakażenia onkogennymi HPV, jednak u większości infekcja ma charakter przemijający. U niektórych osób, na skutek osłabienia układu immunologicznego lub z innych, jeszcze niepoznanych przyczyn, zakażenie onkogennymi typami HPV może prowadzić do rozwoju nowotworu, w tym raka szyjki macicy, pochwy, sromu, odbytu, odbytnicy, prącia oraz niektórych nowotworów terenu głowy i szyi (głównie jamy ustnej i gardła).

W ostatnich latach obserwuje się rosnącą liczbę zachorowań na nowotwory terenu głowy i szyi zależne od HPV. Chorzy z takimi guzami są najczęściej osobami młodymi (poniżej 45 roku życia), o wyższym statusie społecznym, nienadużywającymi alkoholu i niepalącymi nałogowo papierosów. Do zakażenia onkogennymi HPV w tej podgrupie dochodzi najczęściej w wyniku praktykowania pewnych zachowań seksualnych (wczesna inicjacja seksualna, częsta zmiana partnerów, seks oralny). Co ciekawe, chorzy na nowotwory terenu głowy i szyi zależne od HPV charakteryzują się o wiele lepszym rokowaniem (dłuższym czasem przeżyć po chorobie i mniejszym odsetkiem wznów miejscowych) niż chorzy na ten sam nowotwór, ale bez wirusowej infekcji. Podłoże molekularne bardziej optymistycznych prognoz dla chorych zakażonych wirusem nie jest jednak wciąż wyjaśnione.

Różnica w rokowaniu między chorymi z infekcją HPV i bez zakażenia jest tak duża, że w ostatnim czasie coraz częściej zwraca się uwagę na możliwość zmniejszenia intensywności leczenia w podgrupie chorych na nowotwory HPV zależne. Jednym z warunków skutecznej i bezpiecznej deintensyfikacji leczenia przeciwnowotworowego tych chorych jest opracowanie czynników prognostycznych i predykcyjnych dla tego typu terapii. Na podstawie czynników prognostycznych można przewidzieć rokowanie chorych. Czynniki predykcyjne zaś to takie cechy kliniczne, biologiczne czy też molekularne, na podstawie których możliwe jest wskazanie optymalnego sposobu leczenia indywidualnego pacjenta. Opracowanie takich czynników jest zatem bardzo ważne ze względu na możliwość poprawy wyników leczenia onkologicznego.

Nieliczne przeprowadzone do tej pory badania eksperymentalne i przedkliniczne sugerują, że infekcja onkogennymi typami HPV może być odpowiedzialna za zakłócenia ścieżki sygnałowej EGFR/PI3K/AKT/mTOR w komórkach nowotworowych, co z kolei może mieć związek z odmienną odpowiedzią na leczenie chorych na HPV pozytywnenowotwory terenu głowy i szyi. Szlak sygnałowy EGFR/PI3K/AKT/mTOR jest zaangażowany w regulację tak ważnych procesów komórkowych jak proliferacja, różnicowanie, śmierć i naprawa DNA. W komórkach nowotworowych jego funkcjonowanie jest bardzo często zaburzone poprzez zmianę ekspresji białek czy mutacje genów kodujących białka uczestniczące w szlaku.

Głównym celem proponowanego projektu jest zatem zbadanie różnic w funkcjonowaniu szlaku EGFR/PI3K/AKT/mTOR między nowotworami terenu głowy i szyi zakażonymi HPV16 i tymi bez wirusowej infekcji. Określimy także wpływ badanych cech molekularnych na przeżycia chorych, co zasugeruje ich potencjał prognostyczny i predykcyjny.

Efektom prowadzonych badań będzie lepsze zrozumienie procesu kancerogenezy zależnej od infekcji HPV oraz wskazanie potencjalnych molekularnych czynników prognostycznych i predykcyjnych w podgrupach chorych na nowotwory zależne od HPV i guzy bez wirusowej infekcji, co w przyszłości może przyczynić się do poprawy wyników leczenia tych chorych.