

Pomimo ogromnego postępu w diagnostyce i terapii nowotworów złośliwych wyniki leczenia, szczególnie w stadium zaawansowanym pozostają niezadowalające. Nowe leki ukierunkowane molekularnie takie jak inhibitory BRAF (wemurafenib, dabrafenib) łączone z inhibitorami MEK (kobimtynib, trametynib) czy immunoterapia (pembrolizumab, niwolumab) istotnie wydłużają przeżycie chorych na czerniaka z przerzutami. Jednak, u części chorych w/w leki nie działają lub szybko dochodzi do oporności wtórnej na zastosowaną terapię (postęp choroby, pomimo wcześniejszej reakcji na leczenie). Dlatego tak ważne jest poznanie czynników molekularnych niepowodzenia terapii. Skuteczność terapii inhibitorami BRAF i MEK u chorych na zaawansowanego czerniaka skóry z mutacją w genie *BRAF* może mieć związek z poziomem ekspresji lncRNA w guzach lub w krążeniu. LncRNA to niewielkie cząsteczki, które między innymi biorą udział w regulacji procesami związanymi z rozwojem i wzrostem nowotworu. Liczne badania wykazały, że ekspresja lncRNA w nowotworach złośliwych jest bardzo rozregulowana. Jednak ich funkcja jest jeszcze mało poznana.

Celem głównym projektu jest określenie znaczenia i funkcji grupy długich niekodujących RNA (long non-coding RNA; lncRNA) w przebiegu czerniaka skóry. Nasz eksperyment w efekcie ma na celu wyodrębnienie takiej cząsteczki lncRNA, której obecność lub odpowiednie stężenie w guzie nowotworowym i/lub we krwi, będzie się wiązało ze tym, że terapia będzie skuteczna. Grupę badaną będą stanowili chorzy na zaawansowanego nieoperacyjnego czerniaka z mutacją w genie *BRAF*, którzy zostali poddani terapii inhibitorem BRAF zastosowanym samodzielnie lub w połączeniu z inhibitorem MEK. Mutacja w genie *BRAF* występuje u ok. 50% chorych na czerniaka i oceniana jest w guzie nowotworowym. W celu wyselekcjonowania grupy chorych reagujących na leczenie, w guzie nowotworowym, który był pobrany w momencie rozpoznania choroby jak i w pobranej krwi (surowicy) oceniona będzie ekspresja 90 różnych lncRNA. Poziom ekspresji różnych lncRNA zostanie skorelowany ze skutecznością terapii. Ponadto, oceniona będzie ekspresja lncRNA w guzie nowotworowym czerniaka bez mutacji w genie *BRAF* oraz w surowicy krwi tych chorych, jak również w surowicy zdrowych ochotników i znamionach barwnikowych (zmiany niezłośliwe).

Realizacja projektu będzie miała znaczący wpływ na rozwój onkologii. Znalezienie czynników selekcyjnych chorych, którzy odniosą korzyść z terapii będzie wstępem do walidacji tych cząsteczek w randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym u dużej grupy chorych. Ostatecznie może to prowadzić do zmiany standardów leczenia czerniaka. Uzyskane wyniki pozwolą lepiej zrozumieć biologię czerniaka skóry i mogą się również przyczynić do rozwoju leczenia skojarzonego polegającego np. na połączeniu terapii celowanej z wyciszeniem genów regulujących ekspresję niektórych lncRNA, czego efektem może być przełamanie oporności na leczenie.