

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym zarówno pod względem liczby zachorowań, jak i zgonów. Co roku na tę chorobę w Polsce zapada ponad 22 000 ludzi, czyli tyle ile mieszka w takich polskich miastach jak Kętrzyn, Jarocin, Hajnówka, Andrychów, czy Augustów albo w szwajcarskim uzdrowisku Baden lub w całym państwie San Marino. Jest to spowodowane przede wszystkim nałogowym paleniem tytoniu, co prowadzi do rozwoju wielu chorób układu oddechowego i układu krążenia, ale również późną diagnostyką tej choroby, co wyklucza możliwość jej skutecznego wyleczenia. Dlatego też śmiertelność z powodu raka płuca jest bardzo wysoka i wynosi 86%.

Główny problem zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu raka płuca stanowi jego późne wykrywanie. Rozwijający się guz często nie daje objawów we wczesnym stadium wzrostu lub pojawiające się dyskretne objawy jak np. chrypka, osłabienie czy spadek kondycji fizycznej są często przez chorych lekceważone. Dlatego też rak płuca wykrywany jest najczęściej w zaawansowanych stadiach choroby, w których doszło do rozwoju przerzutów w narządach odległych. Biorąc pod uwagę agresywny przebieg tej choroby szacuje się, że u ponad 50% chorych w momencie diagnozy obecne są przerzuty odległe, a ich najczęstszą lokalizacją (20-40%) jest centralny układ nerwowy. Ponadto, przez ograniczoną przepuszczalność bariery krew-mózg dla cytostatyków, chorzy z przerzutami zlokalizowanymi w centralnym układzie nerwowym nie odnoszą korzyści ze standardowych metod chemioterapii. Dlatego głównymi metodami ich leczenia są zabiegi neurochirurgiczne, radio-chirurgia oraz radioterapia głowy. Nowe możliwości terapeutyczne zmian przerzutowych zlokalizowanych w centralnym układzie nerwowym mogą dać terapię ukierunkowaną na cele molekularne. Terapeutyki ukierunkowane molekularnie blokują białka szlaków przewodnictwa wewnątrzkomórkowego nieprawidłowo funkcjonujące w komórkach nowotworowych w wyniku mutacji genetycznych.

Terapie ukierunkowane molekularnie są obecnie z sukcesem stosowane u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, a ich skuteczność jest warunkowana przez obecność mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*. Mutacje te nie są zjawiskiem częstym w populacji europejskiej chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i dotyczą odpowiednio 10%, 5% oraz 1% chorych, głównie osób niepalących. W ostatnim czasie zastosowanie najnowocześniejszej techniki opartej o sekwencjonowanie nowej generacji, umożliwiło poznanie podłoża genetycznego raka płuca (obejmującego wiele mutacji w licznych genach), co w przyszłości może skutkować rozszerzeniem możliwości terapeutycznych opartych o leki ukierunkowane molekularnie i immunoterapię.

Doniesienia kliniczne sugerują, że terapie ukierunkowane molekularnie mogą okazać się również skuteczne u niektórych chorych na raka płuca z przerzutami do centralnego układu nerwowego. Jednak, ze względu na zmienność genetyczną guzów przerzutowych w stosunku do pierwotnych oraz brak badań klinicznych oceniających skuteczność tych leków u chorych z przerzutami raka płuca do centralnego układu nerwowego dostępne są unikalne dane na ten temat. Ponadto, ze względu na brak badań dokładnie charakteryzujących podłoże molekularne powstawania przerzutów raka płuca w centralnym układzie nerwowym, chorzy z takimi zmianami są często dyskwalifikowani z tego typu leczenia i poddawani wyłącznie radioterapii lub zabiegom neurochirurgicznym.

Biorąc jednak pod uwagę fakt, że mutacje genetyczne w komórkach przerzutowego raka płuca do centralnego układu nerwowego mogą wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych, w niniejszym projekcie zakładamy obszerną ocenę podłoża genetycznego przerzutów raka płuca do centralnego układu nerwowego przy zastosowaniu techniki sekwencjonowania nowej generacji. Zakładamy również porównanie zmienności genetycznej między zmianami przerzutowymi i współwystępującymi guzami pierwotnymi. Chcemy także ocenić związek pomiędzy zmianami molekularnymi występującymi w przerzutach raka płuca do centralnego układu nerwowego a reaktywnością układu immunologicznego, którego działalność może w pewnych okolicznościach skutecznie eliminować komórki nowotworowe. Jesteśmy głęboko przekonani, że realizacja niniejszego projektu dostarczy wartościowych informacji na temat patogenezы przerzutów raka płuca do centralnego układu nerwowego, a uzyskane wyniki wskażą kierunki dla dalszych badań, zarówno molekularnych jak i klinicznych, których efektem będzie opracowanie nowych standardów terapeutycznych sprzyjających skutecznemu leczeniu chorych w zaawansowanym stadium raka płuca.