

Projekt ma na celu przezwycięzenie jednej z największych trudności z jakimi mierzą się innowacyjne terapie przeciwnowotworowe; wraz ze wzrostem masy guza obniża się dostępny poziom tlenu (hipoksja), co prowadzi do angiogenezy. Powstałe w tym procesie nieprawidłowe naczynia krwionośne są jedną z cech charakterystycznych nowotworów. Umożliwiają one ucieczkę przed kontrolą układu odpornościowego i rozwój przerzutów. Projekt dotyczy normalizacji naczyń guza, która pozwoli uniknąć rozsiania choroby i przywróci odpowiedź immunologiczną w organizmie cierpiącym na nowotwór. Opracowana przez nasz zespół strategia zwiększająca poziom tlenu w masie guza, znacząco poprawia odpowiedź immunologiczną organizmu i zmniejsza selekcję macierzystych komórek nowotworowych o agresywnym fenotypie. Dzieje się to poprzez stabilizację znormalizowanego unaczynienia guza, która ułatwia dotarcie leków do zaburzonych komórek i utrzymuje podwyższony poziom tlenu, zwiększając efektywność chemio- i radioterapii. Wyzwaniem jest zmierzenie się z rozregulowanymi czynnikami, które mogą osłabić skuteczność terapii opartych o normalizację naczyń krwionośnych.

Mikro-RNA (miRs), krótkie niekodujące cząsteczki RNA, są niezwykle istotnym czynnikiem modulującym progresję choroby nowotworowej. MiRNA są bardzo czułe na warunki hipoksyjne i aktywnie kontrolują proces angiogenezy. W komórkach endotelialnych uczestniczących w angiogenezie kluczowe znaczenie ma czynnik supresorowy PTEN, którego aktywacja jest niezbędna do kontroli i utrzymania prawidłowego unaczynienia tkanek. Jego aktywacja jest indukowana poprzez ITPP (tris pirofosforan inozytolu), który w opisanym przez nas mechanizmie, a) wspomaga hemoglobinę w dostarczaniu cząsteczek tlenu do miejsc o jego obniżonym poziomie, b) wiąże się do i aktywuje białka PTEN. By utrzymać ten efekt planujemy przywrócić równowagę mikro-RNA w guzie nowotworowym, co pozwoli na normalizację naczyń i będzie przeciwdziałać deregulacji mikro-RNA spowodowanej hipoksją. Omawiana strategia wykorzystuje zdolność progenitorowych komórek endotelialnych, uprzednio transfekowanych odpowiednim mikro-RNA, do lokalizowania się specyficznym w rejonie guza.

Metoda ta pozwoli na:

1. Zdefiniowanie profilu molekularnego mikro-RNA zmodyfikowanego podczas kompensacji hipoksji, identyfikację mikro-RNA których ekspresja pozostaje zaburzona w komórkach nowotworowych, osłabiając normalizację naczyń i aktywację PTEN oraz zrozumienie ich roli w odpowiedzi immunologicznej.
2. Przebadanie specyficznego mikro-RNA, które hamuje angiogenezę w guzie nowotworowym, pomaga zaktywować PTEN i w konsekwencji przywraca funkcje układu odpornościowego, w tym punktów kontrolnych hamujących wzrost komórek nowotworowych i ich agresywny fenotyp.
3. Transfekcję progenitorowych komórek endotelialnych zidentyfikowanymi mikro-RNA, prześledzenie ich ekspresji i właściwości w kontekście nowotworowych komórek macierzystych i przeciwnowotworowej odpowiedzi układu immunologicznego.

Znaczenie: Regulacja naczyń oparta o PTEN jest nowatorskim sposobem na podniesienie ciśnienia parcjalnego tlenu w tkankach. Jest to kluczowe zjawisko dla wytypowania najbardziej skutecznych miRNA. Ich działanie synergistycznie wspomogą standardowe terapie przeciwnowotworowe i umożliwi opracowanie nowych leków przeciwnowotworowych. Nowa wiedza uzyskana w trakcie realizacji projektu pomoże zaprojektować skuteczne strategie przeciwnowotworowe oparte na kompensacji hipoksji i efektywnej odpowiedzi immunologicznej. Co więcej, identyfikacja nowych profili mikro-RNA otworzy nowe możliwości diagnostyki i monitorowania terapii.