

Płaskonabłonkowy rak przełyku (ESCC) jest dominującym typem nowotworu pojawiającego się w obrębie przełyku i w rankingach światowych plasuje się na szóstym miejscu jako przyczyna śmierci z powodu choroby nowotworowej. Jest zaliczany do grupy najbardziej agresywnych, szybko przerzutujących nowotworów o złym rokowaniu. Pomimo znacznego postępu jaki dokonał się w ostatnich latach w metodach leczenia onkologicznego, pięcioletnie przeżycie pacjentów z ESCC sięga zaledwie 20%. Dlatego tak ważne jest dokładne poznanie molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój tej choroby. Obok palenia tytoniu i nadużywania alkoholu za istotny czynnik ryzyka dla ESCC uważa się przewlekły stan zapalny z towarzyszącą mu nadprodukcją cytokin prozapalnych. Jedną z takich cytokin jest nowotworowy czynnik nekrotyczny α (TNF- α), białko o działaniu plejotropowym, które może pełnić rolę zarówno czynnika hamującego jak i promującego rozrost nowotworowy. TNF- α poprzez aktywację takich czynników transkrypcyjnych, jak AP-1, SP-1 i NF κ B, kontroluje ekspresję wielu genów, w tym metaloproteinazy 9 (MMP9), enzymu proteolitycznego bezpośrednio włączonego w reorganizację szkieletu macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) oraz w uwalnianie aktywnych biologicznie czynników, niezbędnych do komunikacji między komórkami nowotworowymi, a ich mikrośrodowiskiem, a więc w zjawiska krytyczne w inwazji i przerzutowaniu. Wiadomo, że ponad 60% ESCC charakteryzuje się istotnie podwyższonym poziomem MMP9. Z naszych pilotażowych badań wynika, że ekspresja MMP9 indukowana w odpowiedzi na TNF- α jest istotnie zależna od innego białka, a mianowicie CDKN1A/p21^(WAF1/CIP1/SD11), pokazując jego nieznaną dotąd funkcję jako białka, które kontroluje aktywność proteolityczną komórek nowotworowych, a tym samym wpływa na ich potencjał inwazyjny i metastatyczny. Białko CDKN1A, znane jako inhibitor kinaz zależnych od cyklin (CDK) gra ważną rolę w regulacji aktywności wielu białek, ale też replikacji i transkrypcji DNA. Może zarówno hamować jak i aktywować różne geny w tym włączone w procesy prowadzące zarówno do wyciszenia, senescencji czy nawet śmierci komórek, ale i te promujące wzrost nowotworowy. Dzięki swojej specyficznej budowie ma zdolność bezpośredniego oddziaływania zarówno z białkami jak i z DNA.

Dlatego za cel tego projektu postawiliśmy sobie poznanie mechanizmu aktywacji CDKN1A i jego roli w regulacji ekspresji i syntezy MMP9 w odpowiedzi na TNF- α , w kontekście promocji inwazji i przerzutowania ze szczególnym odniesieniem do płaskonabłonkowego raka przełyku. Stawiamy hipotezę, że CDKN1A jest czynnikiem transkrypcyjnym, włączonym w regulację ekspresji genu MMP9 w odpowiedzi na TNF- α .

Główne pytania, na które chcemy odpowiedzieć realizując ten projekt to:

1. Czy CDKN1A jest czynnikiem transkrypcyjnym dla genu MMP9, jeśli tak to czy działa synergistycznie z innymi czynnikami transkrypcyjnymi (AP-1, SP-1 i NF κ B) biorącymi udział w aktywacji transkrypcji genu MMP9?
2. Czy regulacja ekspresji MMP9 przez CDKN1A jest niezależna od NF κ B, jeśli tak to czy są to drogi alternatywne czy równoległe?
3. Czy aktywacja ekspresji genu CDKN1A w odpowiedzi na stymulację TNF- α jest uwarunkowana specyficznym składem receptorów dla TNF- α na powierzchni komórek nabłonka przełyku, jeśli tak to który z receptorów w tym układzie dominuje, TNFR1 czy TNFR2?
4. Czy płaskonabłonkowe raki przełyku charakteryzuje pozytywna korelacja pomiędzy CDKN1A i MMP9 i czy ma ona związek ze stopniem infiltracji tkanki nowotworowej przez komórki układu odpornościowego i poziomem TNF- α ?

Szczegółowe poznanie zasad i mechanizmu regulacji ekspresji MMP9 zależnej od CDKN1A w odpowiedzi na TNF- α jest ważne nie tylko dla lepszego poznania roli CDKN1A w procesach promujących przeżycie komórki, ale przede wszystkim pozwoli zgłębić udział mikrośrodowiska w karcinogenezie i przyczynić się do precyzyjnego zdefiniowania warunków determinujących rolę układu odpornościowego jako przyjazną lub wrogą w walce z chorobą nowotworową. Może więc wykazać zasadność użycia leków przeciwzapalnych lub wskazać CDKN1A jako cel w terapii nowotworów, w których nakładają się wysoki potencjał inwazyjności i przerzutowania z obecnością stanów zapalnych.