

Identyfikacja i terapeutyczne wykorzystanie szlaków molekularnych regulowanych przez proteasom w chorobach nowotworowych człowieka

Choroby nowotworowe pozostają jedną z głównych przyczyn śmierci w krajach zachodnich. W Polsce i w innych krajach UE, polepszająca się skuteczność zapobiegania i leczenia w rakach sutka, prostaty i żołądka powoduje, że nowotwory płuc, jelita grubego i trzustki staną się w najbliższych latach główną przyczyną zgonów związanych z chorobami nowotworowymi kobiet i mężczyzn liczonych łącznie.

Maszynaria proteasomu jest głównym systemem enzymatycznym degradującym białka wewnątrz komórek ludzkich. Proteasom jest także jednym z najpowszechniej aktywowanych wiodących onkogenów w chorobach nowotworowych człowieka, w tym w rakach płuc, jelita grubego i trzustki. Mimo to wiedza o procesach regulowanych przez proteasom w komórkach jest bardzo ograniczona. Inhibitory proteasomu – Bortezomib i Carfilzomib - zostały dopuszczone do leczenia szpiczaka mnogiego, jednak z nieznanых powodów inhibitory te wykazały ograniczoną efektywność terapeutyczną u pacjentów z rakami.

Głównym celem tego projektu jest poznanie wpływu komórkowej maszynarii proteasomu na onkogenne przeprogramowanie komórek w najgroźniejszych nowotworach człowieka i wykorzystanie tej wiedzy do zaprojektowania eksperymentalnych metod terapeutycznych w rakach płuc, jelita grubego i trzustki.

Do tej pory poznane zostało tylko kilka szlaków regulowanych przez proteasom w pojedynczych typach komórek nowotworowych. Aby wyraźnie powiększyć tę wiedzę do przebadania uzyskanych próbek czterech typów nowotworów (rak płuc, jelita grubego i trzustki oraz szpiczak mnogi) wykorzystana i zarazem przeniesiona do Polski zostanie metoda spektrometrycznej identyfikacji ilościowej 10 do 15 tysięcy białek z pojedynczego lizatu, czyli na skalę ludzkiego proteomu. Listy białek uzyskane dla czterech badanych nowotworów zostaną nałożone, przeanalizowane bioinformatycznie i dzięki temu zidentyfikowane zostaną czynniki/szlaki molekularne wspólne i specyficzne dla onkogennego działania proteasomu w badanych nowotworach – w tym mogące odpowiadać za szczególnie skuteczne działanie inhibitorów proteasomu w szpiczaku mnogim. W fazie walidacyjnej działanie tych czynników i szlaków zostanie sprawdzone w materiale od pacjentów raków płuca, jelita grubego i trzustki, a potencjalne cele terapeutyczne zostaną przetestowane w hodowlach organoidowych, zachowujących budowę tkanki nowotworowej w warunkach *in vitro*, wyprowadzonych z guzów pacjentów badanych typów. W rakach rocznie zabijających setki tysięcy ludzi na świecie każdy z takich protokółów może przynieść potencjalny pożytek w spersonalizowanej medycynie chorób nowotworowych.