

Streszczenie popularno-naukowe projektu:

Pomimo znacznego postępu jaku dokonał się w medycynie w ciągu ostatnich lat, rak trzustki pozostaje nowotworem o wyjątkowo wysokim stopniu złośliwości, charakteryzującym się jednym z najwyższych wskaźników śmiertelności. Brak możliwości rozpoznania we wczesnym etapie zaawansowania i znikome efekty leczenia nowotworu wynikają m.in. ze skąpej wiedzy na temat patogenezy raka trzustki. Choć znanych jest co najmniej kilka czynników predysponujących do rozwoju tego nowotworu t.j.: palenie tytoniu, przewlekłe zapalenie trzustki, otyłość, cukrzyca typu 2 oraz predyspozycje genetyczne; nie wiemy dlaczego rak rozwija się tylko u części osób posiadających te czynniki ryzyka. Najczęstszą mutacją w raku trzustki, stwierdzaną w 95% przypadków, jest mutacja genu *K-Ras*. Przeprowadzone przez nas badania na myszach transgenicznym z mutacją genu *K-Ras* wykazały, że mutacja ta jest niezbędna, ale zarazem niewystarczająca do rozwoju raka. Co ciekawe, pod wpływem działania czynników zewnętrznych (np. zapalnych, diety wysokotłuszczowej) nowotwór trzustki rozwija się częściej i szybciej u tych myszy. Dane te pokazują jak złożonym i wieloetapowym jest proces kancerogenezy. Ostatnie badania sugerują istotną rolę mikroorganizmów (mikrobiota) jamy ustnej i przewodu pokarmowego w rozwoju raka trzustki u ludzi, jak również w patogenezie otyłości i cukrzycy typu 2.

Uwzględniając niewątpliwy modulacyjny wpływ mikroorganizmów na funkcję układu immunologicznego, wysunęliśmy hipotezę, że swoiste mikroorganizmy bytujące w jamie ustnej i przewodzie pokarmowym modulując odporność gospodarza, indukują mechanizmy tolerancji wobec komórek nowotworowych trzustki. W naszej opinii procesy te mają związek z zaburzeniami funkcji komórek dendrytycznych, odgrywających kluczową rolę w aktywacji swoistej odpowiedzi immunologicznej poprzez prezentację obcych antygenów limfocytom T. Zakładamy, że występuje zróżnicowanie w składzie mikrobiota i funkcjonowaniu komórek dendrytycznych pomiędzy osobnikami o takich samych predyspozycjach genetycznych (myszy z mutacją *K-Ras*), rozwijającymi i nierozwijającymi raka trzustki. Jeśli nasza hipoteza jest prawdziwa, transplantacja mikrobiota przewodu pokarmowego myszy z rakiem do przewodu pokarmowego myszy genetycznie predysponowanych do rozwoju raka trzustki powinna przyspieszyć jego powstanie.

Uzyskane wyniki tego innowacyjnego badania, wykorzystującego transgeniczne myszy z mutacją *K-Ras* spotykaną u ludzi, bardzo istotnie wpłyną na zrozumienie roli czynników zewnętrznych i mechanizmów patogenetycznych w transformacji komórek trzustkowych do raka u ludzi, a w dalszej perspektywie przyczynić się do rozwoju nowych metod jego prewencji i leczenia. Zidentyfikowanie patologicznych mikroorganizmów ukierunkuje dalsze badania nad modulacją mikrobiota przewodu pokarmowego (np. stosowaniem swoistej diety i/lub nowych probiotyków) oraz nad metodami manipulacji komórek dendrytycznych (np. szczepionki). Przeprowadzona przez nas analiza subpopulacji komórek dendrytycznych w krążącej krwi może być użyteczna w aspekcie nowych markerów diagnostycznych i/lub prognostycznych w przebiegu raka trzustki, które u ludzi umożliwią wykrycie guza na wczesnym etapie zaawansowania, co pozwoli na poprawę przeżywalności chorych bądź identyfikację osób narażonych na rozwój tego nowotworu.