

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce i na świecie i jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów – zwykle odsetek przeżyć 5-letnich jest poniżej 15%. W ostatnich latach nastąpił przełom w leczeniu raka płuca i innych nowotworów dzięki opracowaniu różnych metod immunoterapii, w tym m.in. terapii z użyciem przeciwciał blokujących tzw. punkty kontrolne układu odpornościowego (immune checkpoints), czyli receptorów ko-stymulujących o aktywności supresyjnej. Celem tych terapii jest pobudzenie efektywnej odpowiedzi przeciwnowotworowej oraz przełamanie immunosupresji indukowanej przez komórki nowotworowe. Problemem pozostaje wciąż bardzo zróżnicowana i trudna do przewidzenia odpowiedź na tego typu terapie, stąd warunkiem efektywnego zastosowania tych metod leczenia jest identyfikacja odpowiednich biomarkerów prognostycznych. Coraz liczniejsze badania wskazują na istotny wpływ indywidualnego stopnia supresji układu immunologicznego, szczególnie w mikrośrodowisku guza, na efektywność tych terapii. Dotychczasowe badania własne jak i innych naukowców niebicie wskazują na kluczową rolę egzosomów, małych pęcherzyków błonowych wydzielanych przez różne typy komórek, w modulacji odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciw nowotworowi. Egzosomy, jako jeden z kluczowych elementów komunikacji międzykomórkowej zachodzącej w mikrośrodowisku guza i nośnik materiału genetycznego i funkcjonalnych cząsteczek supresyjnych pochodzących z guza, są istotnym mediatorem immunosupresji lokalnej jak i ogólnoustrojowej. Obecnie w licznych badaniach wykorzystuje się egzosomy pochodzące z krwi obwodowej jako łatwo dostępne źródło biomarkerów stanu immunologicznego pacjenta, umożliwiających dobór odpowiedniego leczenia jak i monitorowanie odpowiedzi organizmu na terapię. Jednakże zmiany wykryte w krwi obwodowej mogą nie odzwierciedlać istotnych z punktu widzenia terapii zmian w mikrośrodowisku nowotworu. Celem naszego projektu jest zbadanie, czy profil egzosomów z krwi obwodowej odzwierciedla profil egzosomów z mikrośrodowiska guza i może być rzeczywiście wyznacznikiem zmian w obrębie nowotworu. Nowatorskim aspektem projektu będzie pozyskanie egzosomów z mikrośrodowiska guza z wykorzystaniem metody płukania oskrzelowo-pęcherzykowego. (z angielskiego tzw. BAL). Jest to mało inwazyjny, wystandaryzowany zabieg możliwy do przeprowadzenia podczas rutynowej bronchofiberoskopii diagnostycznej wykonywanej u każdego pacjenta z podejrzeniem raka płuc. Planujemy dokonać kompleksowej oceny profilu molekularnego egzosomów obecnych w płynie z BAL w odniesieniu do stanu układu odporności w mikrośrodowisku guza u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Spodziewamy się, że indywidualny profil molekularny egzosomów obecnych w mikrośrodowisku guza będzie znacząco wpływać na lokalną odpowiedź immunologiczną danego pacjenta jak i na efekt potencjalnej immunoterapii, co chcemy wykazać w mysim modelu raka płuca. Mamy nadzieję, że analiza molekularna i funkcjonalna egzosomów z BAL może przyczynić się do identyfikacji egzosomów jako markerów nowotworowych oraz stanowić cel dla nowatorskich strategii przeciwnowotworowych.