

Popularnonaukowe streszczenie projektu

Nowotwory nerki dotyczą co roku prawie 300 tysięcy osób, a prawie 120 tysięcy umiera z powodu tej choroby. Najczęściej spotykanym typem jest jasnokomórkowy rak nerki (ang. clear cell renal cell carcinoma) który stanowi aż 80 % wszystkich przypadków. Klasyczne objawy takie jak krwimocz, ból czy wyczuwalny guz w okolicy lędźwiowej występuje jedynie u ok. 10-15% pacjentów, zazwyczaj dopiero w ostatnich stadiach nowotworu. Z tego powodu w chwili wykrycia choroby, przerzuty stwierdza się już u jednej trzeciej pacjentów. W takim przypadku szanse na przeżycie dramatycznie maleją. Obecnie stosowanym leczeniem jest terapia adjuwantowa polegająca na wycięciu guza wraz z fragmentem bądź całą nerką, skojarzonym z radio- lub chemioterapią, która niestety wiąże się licznymi skutkami ubocznymi. Pacjenci po wycięciu relatywnie małych guzów mają duże szanse na przeżycie kolejnych 10 lat. W stadium zaawansowanym lub w przypadku wystąpienia przerzutów, terapia opiera się na nowych lekach celowanych blokujących receptory niektórych kinaz tyrozynowych i w efekcie hamujących proces unaczynienia nowotworu. Niestety, taka forma terapii nie jest w pełni satysfakcjonująca ponieważ wydłuża czas przeżycia chorych jedynie o kilka miesięcy co więcej, nowotwór bardzo szybko wykształca oporność na stosowane leki. Nasze badania prowadzone na materiale pobranym od pacjentów wskazały, że poziom czynników pro-angiogennych jest silnie podwyższony w początkowych stadiach choroby, co sugeruje, że inhibitory angiogenezy takie jak sunitinib czy sorafenib powinny być stosowane od razu po wykryciu choroby, jako leki pierwszego rzutu. Dlatego tak ważne jest poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój tego nowotworu w celu opracowania nowych możliwości terapeutycznych.

Procesy zapalne odgrywają bardzo ważną rolę w procesie wzrostu i rozwoju nowotworu, badane przez nasz zespół białko MCP1 (ang. Monocyte Chemoattractant Protein-1 Induced Protein) zaangażowane jest w negatywną regulację stanu zapalnego. Rosnąca liczba publikacji naukowych oraz wyniki uzyskane przez naszą grupę sugerują, że białko MCP1 może istotnie wpływać na rozwój nowotworu poprzez pośrednią lub bezpośrednią regulację czynników zaangażowanych w procesy wzrostu, proliferacji czy śmierci komórkowej. Co więcej, poziom MCP1 w tkance nowotworowej jest znacząco niższy w porównaniu z otaczającą zdrową i dodatkowo spada wraz z rozwojem choroby. W pracy doktorskiej chciałabym zbadać molekularne podłoże działania MCP1 jako potencjalnego supresora nowotworzenia. **Celem naukowym prowadzonych badań w ramach pracy doktorskiej jest określenie roli białka MCP1 w procesach inicjacji, wzrostu i progresji, a także unaczynienia jasnokomórkowego raka nerki.** Białko MCP1 może być silnym supresorem nowotworu, a jego brak lub zahamowanie aktywności może prowadzić do indukcji procesu nowotworzenia, aktywacji onkogenów oraz czynników angiogennych i w efekcie promocji nowotworu. Aby potwierdzić powyższą hipotezę badawczą, zaplanowano szereg zadań m.in. zbadanie wpływu poziomu i aktywności białka MCP1 na proliferację, przeżywalność i migrację komórek jasnokomórkowego raka nerki. Określenie wpływu komórek nowotworowych na komórki endotelialne i tworzenie nowych naczyń krwionośnych w modelach *in vitro* oraz *in vivo*. Biochemiczną analizę materiału biologicznego pobranego od pacjentów ze zdiagnozowanym jasnokomórkowym rakiem nerki oraz korelację z danymi klinicznymi opisującymi terapię jaką dany pacjent otrzymał. Sprawdzimy również wpływ obecnie stosowanych leków celowanych w połączeniu ze związkami znajdującymi się w fazach klinicznych oraz białkiem MCP1, na komórki nowotworowe. Ostatnimi punktami pracy doktorskiej będzie sprawdzenie czy białko MCP1 jest istotnym supresorem nowotworzenia, którego brak prowadzi do aktywacji onkogenów m.in. receptora c-Met oraz czynnika STAT3 i inicjacji nowotworowej.

Jesteśmy przekonani, że powyższe badania pomogą w lepszym zrozumieniu biologii nowotworu nerki oraz uniwersalnej roli białka MCP1 w procesie nowotworzenia, a w przyszłości przyczynią się do stworzenia nowych efektywnych form terapii jasnokomórkowego raka nerki opartych na supresorowej aktywności białka MCP1 lub poprawieniu już istniejących.