

Rak płuca jest przyczyną największej liczby zgonów wśród chorych na nowotwory złośliwe. Pięcioletnie przeżycie dotyczy jedynie 15% chorych. Wysoka śmiertelność pacjentów wynika przede wszystkim z faktu, że nowotwór diagnozowany jest w późnym stadium (ze względu na bezobjawowy przebieg wczesnych postaci choroby), co uniemożliwia najskuteczniejsze leczenie polegające na usunięciu fragmentu płuca zajętego przez nowotwór. Zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia się dwa główne podtypy raka płuc: niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC) i drobnokomórkowy rak płuca (SCLC). Badania, które planujemy wykonać w ramach niniejszego projektu dotyczą NSCLC, który jest najbardziej rozpowszechnionym typem raka płuc, diagnozowanym u 80-85% pacjentów. Istnieją różne opcje leczenia pacjentów z rakiem płuc. Do niedawna najczęściej wybieraną opcją była konwencjonalna skojarzona terapia (chemio-radioterapia). Odkrycie i poznanie zaburzeń w genach zaangażowanych w patogenezę raka płuc (takich jak receptor nabłonkowego czynnika wzrostu) doprowadziło do opracowania terapii celowanych, które są obecnie stosowane jako standardowe leczenie. Natomiast najnowszym osiągnięciem w leczeniu raka płuc jest immunoterapia ukierunkowana na cząsteczki immunoregulacyjne. Immunoterapia ma na celu wzmocnienie naturalnie występujących procesów odpornościowych zaangażowanych w walkę z nowotworem. Okazało się bowiem, że nowotwory potrafią uniknąć odpowiedzi ze strony naszego układu odpornościowego wykorzystując punkty kontroli immunologicznej (ang. immune checkpoints) – czyli receptory (zarówno hamujące jak i aktywujące), które razem ze swoimi ligandami w sposób istotny kontrolują odpowiedź immunologiczną. W leczeniu niektórych typów nowotworów wykorzystuje się już inhibitory PD-1, natomiast badania dotyczące wykorzystania innych punktów kontroli immunologicznej są w fazie intensywnych badań. Nasz projekt również dotyczy tego tematu. Jednym z celów proponowanych przez nas badań jest określenie poziomu ekspresji cząsteczek PD1, BTLA-4 LAG-3, TIM-3 i TIGIT na poziomie mRNA i białka w niedrobnokomórkowym raku płuca. Chcielibyśmy również ustalić przyczyny różnej ekspresji badanych cząsteczek w tkance nowotworowej. Jednym z mechanizmów mogących wpływać na obniżenie poziomu ekspresji danego genu jest metylacja jego regionów regulatorowych. Analiza bioinformatyczna oraz dane literaturowe wskazują, że geny kodujące cząsteczki będące przedmiotem naszych badań posiadają regiony, do których mogą się przyłączać grupy metylowe, co w konsekwencji prowadzi do wyciszenia genu i obniżenia poziomu jego ekspresji. Dlatego jednym z zadań w naszym projekcie będzie sprawdzenie czy geny ulegają metylacji w tkance nowotworowej i czy poziom metylacji przekłada się na poziom ekspresji tego genu. Innymi czynnikami mogącymi powodować zmieniony poziom ekspresji są cząsteczki miRNA. Cząsteczki te przyłączają się do specyficznych sekwencji głównie w regionie 3' regulatorowym genu (3'UTR) co prowadzi do obniżenia jego ekspresji. W naszym projekcie planujemy zbadanie poziomu ekspresji wybranych cząsteczek miRNA i skorelowanie poziomu ich ekspresji z poziomem badanych cząsteczek. Dodatkowo projekt zakłada poszukiwanie jednonukleotydowych wariantów genetycznych występujących w miejscach wiązania czynników transkrypcyjnych i cząsteczek miRNA. Jeśli znajdziemy takie warianty, będziemy starali się ustalić ich funkcjonalne znaczenie.

Pomimo intensywnych badań, rola nowych punktów kontroli immunologicznej, takich jak BTLA, LAG-3, TIM-3 i TIGIT, jak również rola mechanizmu regulującego ich ekspresję nie jest jeszcze dobrze wyjaśniona i poznana w kontekście NSCLC. W niniejszym projekcie chcielibyśmy zbadać ekspresję tych cząsteczek w tkance nowotworowej, a także zbadać mechanizmy genetyczne i epigenetyczne zaangażowane w regulację ich ekspresji. Wyniki uzyskane z proponowanych badań mogą nie tylko poszerzyć aktualną wiedzę o tych cząsteczkach, ale mogą również mieć implikacje kliniczne – przyczynić się do ustalenia czynników prognostycznych dla lepszej selekcji pacjentów do immunoterapii a także mogą mieć wpływ na wybór najbardziej odpowiedniej opcji leczenia dla poszczególnych pacjentów (np. rozważenie włączenia środków demetylujących do protokołu leczenia).