

Mięsaki kości (MK) to rzadkie mezenchymalne nowotwory złośliwych wywodzące się z tkanki kostnej lub chrząstki. Na drugim miejscu pod względem częstości występowania wśród mięsaków kości u osób dorosłych jest chrzęstniakomięsak (*chondrosarcoma* - ChSA). Choroba dotyczy zarówno populacji osób dorosłych jak i dzieci. Wyniki leczenia chorych na MK w stadium zlokalizowanym (określane jako 5-letnie przeżycie całkowite) u dorosłych są na poziomie 50-60% i są nadal niesatysfakcjonujące. Znacznie gorzej rokują chorzy, u których doszło są przerzuty odległe – w tej grupie średni czas przeżycia wynosi około 12 miesięcy, a tylko niewielu pacjentów żyje dłużej. **W związku z tym istnieje pilna potrzeba prac nad rozwojem nowych terapii dedykowanych chorym na chrzęstniakomięsaki.**

W ostatnich latach ma miejsce dynamiczny rozwój wiedzy na temat immunologii nowotworów złośliwych. Badania naukowe dowodzą, że w czasie rozwoju nowotworu dochodzi do zwielokrotniania ilości mutacji w komórkach nowotworowych, co więcej antygeny pochodzące z produktów zmutowanych genów specyficznych dla nowotworu są głównym źródłem antygenów nowotworowych (neoantygenów) biorących udział w odpowiedzi immunologicznej. W porównaniu z niezmutowanymi autoantygenami, neoantygeny mają wyższą antygenowość, przez co mogą być idealnym celem terapeutycznym. Znaczenie neoantygenów w odpowiedzi immunologicznej zostało dobrze poznane, a rozwój tych badań umożliwił rejestrację nowych, aktywnych leków przeciwnowotworowych działających za pośrednictwem układu odpornościowego. Zastosowanie terapii immunologicznych poprawiło rokowanie u pacjentów z różnymi nowotworami i stanowi przełom w leczeniu onkologicznym. **Jednak nowe terapie nie są stosowane u chorych na ChSA z uwagi na ograniczoną ilość informacji na temat immunologicznej charakterystyki mięsaków.**

W ChSA obserwuje się do wiele zróżnicowanych zaburzeń molekularnych przez co powstaje złożony profil genetyczny. W przedstawianym projekcie stawiamy hipotezę, że mięsaki ze złożonymi zaburzeniami molekularnymi mają znaczną ilość neoantygenów, przez co mogą być wrażliwe na leki o immunologicznym punkcie uchwytu. Zależność ta została potwierdzona w przypadku czerniaków i w raku płuca. W tych nowotworach odpowiedź immunologiczna na terapię inhibitorami „checkpoint” jest wyższa w przypadkach o wyższym obciążeniu mutacyjnym. Badania nad mechanizmami odpowiedzi immunologicznej w ChSA jest jednym z celów tego projektu. W projekcie badane będą także zmiany w profilu immunologicznym nowotworów pod wpływem leczenia. Stąd finalnie **opracowana zostanie sposób immunologicznej klasyfikacji ChSA w oparciu ekspresję markerów immunologicznych oraz zmian genetycznych warunkujących odpowiedź immunologiczną.**

W projekcie pierwszej kolejności ocenione będą markery immunologiczne związane z naciekaniami mikrośrodowiska, a następnie wykonane będą badania genetyczne. Wyniki powyższych badań zostaną ocenione w kontekście danych klinicznych oraz obrazu patomorfologicznego. Wybrane będą te markery, które mogą być czynnikami prognostycznymi i predykcyjnymi. Czynniki predykcyjne są pomocne w określaniu odpowiedzi na leczenie. Dane kliniczne i wyniki leczenia zostaną zestawione z wynikami ekspresji markerów immunologicznych, co może pomóc w przewidywaniu skuteczności potencjalnych immunoterapii.

Proponowany projekt może być wykonany tylko w kilku ośrodkach na świecie, między innymi w naszej Instytucji, z uwagi na jej referencyjny charakter i wystarczające zaplecze naukowo-badawcze. Od stycznia 2017 Centrum Onkologii – Instytut – jako Partner Sieci *EURACAN*: European network for Rare adult solid Cancer (<http://euracan.ern-net.eu/network/>) - jest jednostką referencyjną leczenia mięsaków w Europie. Realizacja założeń projektu jest również zapewniona dzięki międzynarodowej współpracy z wiodącym europejskim ośrodkiem ortopedycznym także zrzeszonym w sieci *EURACAN* - Rizzoli Orthopedic Institute z Bolonii, oraz Instituto Nazionale Tumori – z Włochy. Badanie będzie opierać się na istniejącej już, dużej bazie zawierającej tkanki nowotworowe oraz danych klinicznych chorych na mięsaki, którzy byli leczeni i diagnozowani w powyższych placówkach. Tam również prowadzone są od lat pionierskie badania naukowe w zakresie biologii mięsaków (markerów molekularnych), jak również nowych terapii.

Zakłada się, że wyniki uzyskane w projekcie pozwolą, po raz pierwszy w historii, scharakteryzować immunologiczny profil ChSA oraz powiązać go z wynikami leczenia, cechami kliniczno-patologicznymi, podtypami nowotworów i zmianami genetycznymi. **Mamy nadzieje, że wyniki tego projektu mogą stanowić przełom w przyszłej diagnostyce i leczeniu chorych na te mięsaki i zaowocować nowym systemem oceny chrzęstniakomięsaków opartym o immunologiczno-molekularny profil choroby. System taki może pomóc w kwalifikacji chorych do odpowiednich typów badań klinicznych i terapii w przyszłości.**