

Od kilku lat nasze zainteresowania naukowe koncentrują się na raku pęcherza moczowego (UBC), chorobie, której etiologia wciąż wymaga lepszego zrozumienia. UBC jest najczęstszym rakiem dróg moczowych i dotyka cztery razy więcej mężczyzn niż kobiet i głównie starszych pacjentów. Wśród pacjentów z UBC często obserwuje się pacjentów z nieinwazyjną inwazyjną BC (NMIBC) (70%) o niskim stopniu inwazyjności w porównaniu z pacjentami z inwazyjnymi mięśniami (MIBC). U pacjentów z MIBC często zdiagnozowano przerzuty i wymagają one radykalnej operacji, wspomaganej przez chemioterapię skojarzoną opartej na cisplatynie, neoadjuwantowej lub adjuwantowej. Pacjenci z NMIBC wymagają nadzoru i długotrwałego monitorowania nawrotów i progresji za pomocą regularnych cystoskopii. Dodatkowo, skuteczność terapeutyczna chemioterapii w zaawansowanym UBC jest ograniczona z obserwowaną opornością na chemioterapeutyki podczas leczenia. Z tego powodu leczenie UBC wydaje się stanowić znaczne obciążenie ekonomiczne dla zdrowia publicznego.

Rytm okołodobowy to podstawowy proces, który organizuje funkcjonowanie organizmu w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne. Ten proces adaptacji obserwuje się w całym organizmie na poziomie fizjologicznym, a także obwodowym - na poziomie tkanek i komórek poprzez wpływanie na różne szlaki molekularne regulowane przez pętle sprzężenia zwrotnego transkrypcyjno-translacyjnego, które regulują zegar molekularny w komórkach. Procesy poddane kontroli rytmu okołodobowego to m. in. metabolizm, proliferacja komórek, stany zapalne i naprawa uszkodzeń DNA. Zaburzenia tych procesów są cechami charakterystycznymi raka, a przewlekłe zaburzenie rytmu dobowego może prowadzić do rozwoju nowotworu. Wyniki niewielkiej liczby badań, głównie badań klinicznych i analizy projektu The Cancer Genome Atlas, wskazują na zmianę ekspresji genów okołodobowych w zaawansowanych nowotworach pęcherza moczowego. Badania nad modulacją farmakologiczną kluczowych genów/białek okołodobowych mogą stanowić nową i obiecującą strategię przeciwnowotworową. Ostatnio kilka doniesień wskazało na działanie przeciwnowotworowe agonisty REV-ERB - SR9009 w rozwoju glejaka.

Etiologia UBC i skuteczna terapia nadal wymagają głębszego zrozumienia, stąd w propozycji projektu planujemy ocenę: 1) czy rytm okołodobowy jest zaangażowany w nieinwazyjną UBC - NMIBC i zaawansowaną UBC - MIBC; oraz 2) czy farmakologiczna aktywacja REV-ERB α i REV-ERB β (NR1D1 i NR1D2) może być podejściem terapeutycznym w leczeniu zaawansowanego UBC, MIBC. Przedstawiona hipoteza badawcza zostanie rozwiązana w dwóch częściach projektu: 1) badanie kliniczne próbek tkanek nowotworowych i tkanek otaczających guz od pacjentów z NMIBC i MIBC, wraz z prawidłową tkanką pęcherza moczowego pobraną od pacjentów urologicznych, w celu zbadania związku rytmu okołodobowego poprzez ekspresję genów zegarowych z cechami klinicznymi UBC, w tym z nawrotami choroby oraz markerami DNA związanymi z zaburzeniami regulacji redoks: długość telomerów i liczba kopii mitochondrialnego DNA; 2) badanie in vitro linii komórek raka pęcherza moczowego wykazujących różną oporność na cisplatynę w celu ujawnienia domniemanego antyproliferacyjnego efektu indukcji farmakologicznej REV-ERB z agonistą SR9009 oraz w celu zbadania przypuszczalnego zaangażowania rytmu okołodobowego i powiązanych mechanizmów molekularnych, w tym między innymi zaburzenia równowagi redoks: reaktywne formy tlenu, obniżony poziom glutationu; potencjał mitochondrialny; zmiany cyklu komórkowego; migracja i inwazja komórek, potencjał proliferacyjny komórek.

Hipoteza badawcza dotycząca przypuszczalnej roli genów okołodobowych w stadium T, stopniu zaawansowania G, nawrotach i wskazaniu konkretnego celu molekularnego (REV-ERB) związanego z zegarem molekularnym może dostarczyć istotnej wiedzy na temat leczenia UBC. Kompleksowe badania 1) dotyczące profilu ekspresji genów zegarowych wraz z nieprawidłowymi zmianami DNA oraz 2) zastosowania agonisty REV-ERB w UBC nie zostały dotychczas przeprowadzone. Przedstawiony pionierski model badań wskaże mechanizmy adaptacyjne związane z rytmem okołodobowym i może zapewnić podstawy naukowe dla leczenia UBC.