

## **Repozycjonowanie leków w celu aktywacji białek z rodziny p53 do ulepszenia leczenia przerzutującego raka płuca z mutacjami w genie *TP53* i *EGFR*.**

Rak jest uznawany za jeden z wiodących zagrożeń życia u ludzi na całym świecie. Głównym wyzwaniem w leczeniu pacjentów z rakiem są wysoka heterogenność guzów, niska selektywność dostępnych terapii oraz rozwój choroby odpornej. W związku z powyższym istnieje pilna potrzeba ustanowienia spersonalizowanego i niedrogiego leczenia w celu polepszenia życia pacjentów.

Ogromny potencjał znajduje się dotychczas w tzw. terapiach ukierunkowanych, które zmieniają bądź hamują główne białka odpowiedzialne za przeżycie guza i jego progresję. Są one jednak na bardzo wczesnym etapie badań klinicznych. Moja grupa odkryła nowe, celowane podejście do leczenia pacjentów nowotworowych poprzez zastosowanie repozycjonowania leków. Repozycjonowanie leków opiera się na wykorzystaniu już zatwierdzonych związków do leczenia innych jednostek chorobowych niż te na które zostały zatwierdzone. Moim celem jest scharakteryzowanie biomarkerów oporności/wrażliwości na wcześniej zidentyfikowane leki o potencjale przeciwnowotworowym w liniach komórkowych raka, modelach zwierzęcych i próbkach pacjentów w celu szybkiego przełożenia naszych wyników na praktykę kliniczną. Do dokładnej analizy próbek, oprócz wysoce specyficznych przeciwciał, zastosujemy również sztuczną inteligencję.

Ogólnym celem tego projektu jest określenie czynników prowadzących do śmierci komórek nowotworowych w odpowiedzi na repozycjonowane analogii hemu w celu zidentyfikowania biomarkerów związanych z rokowaniem i opornością na leczenie. W poprzedniej pracy, z moim zespołem, opisaliśmy porfiryny jako silne aktywatory białek p53 i p73 – kluczowych supresorów kancerogenezy i ważnych targetów terapeutycznych, a natomiast w tym projekcie szczegółowo wytłumaczymy mechanizm działania przeciwnowotworowego tych leków.

W moim projekcie będę oceniać potencjał analogów hemu w niszczeniu opornych komórek nowotworowych. Użyję dobrze scharakteryzowanych linii komórkowych, modeli zwierzęcych i materiałów od pacjentów, aby zbudować kompleksowy obraz kluczowych czynników prowadzących do efektywnej odpowiedzi terapeutycznej na repozycjonowane leki. Skupimy się na nowotworach należących do grupy tzw. wielkiej niezaspokojonej potrzeby (unmet need) charakteryzujące się słabym wynikiem terapeutycznym u pacjentów. Tak więc, w naszym projekcie będziemy badać odpowiedź na repozycjonowane leki i ich kombinacji w nawracającym raku płuca.

Przy użyciu podejścia o wysokiej przepustowości opartego na skryningu CRISPR/Cas9 i sekwencjonowaniu RNA, opiszę ścieżki, które będą służyć jako biomarkery związane z rokowaniem i opornością na leczenie u pacjentów leczonych analogami hemu. Mam również nadzieję znaleźć nowe, terapeutycznie istotne interakcje pomiędzy białkami w celu zaprojektowania gotowych do użycia kombinacji leków.

Moje podejście, oparte na repozycjonowaniu leków, pozwala na stworzenie nietoksycznej i przystępnej strategii terapeutycznej do zindywidualizowanego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami w genie *EGFR* i *TP53*, który rozwinął się w wyniku odporność na osimertynib zastosowany w pierwszej linii leczenia.