

Rak żołądka jest jednym z najczęściej występujących nowotworów na całym świecie. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem w 2020 roku odnotowała na świecie 19,3 mln zdiagnozowanych przypadków w tym 10,3 mln zgonów spowodowanych tym nowotworem. Według ostatnich doniesień zachorowalność na raka żołądka będzie ciągle wzrastać. Szacuje się, że od 2020 do 2040 roku liczba chorych wzrośnie aż do 28,4 mln czyli aż o 47%. W przypadku raka żołądka tylko wczesna diagnoza może znacząco poprawić szanse pacjentów na przeżycie. Diagnostyka we wczesnym stadium choroby jest niestety utrudniona ze względu na brak charakterystycznych objawów choroby na tym etapie. W związku z tym zasadne jest opracowywanie nowych metod, które mogą służyć do wykrycia skutecznych markerów nowotworowych w szczególności, że obecnie stosowane biomarkery: antygen rakowo-płodowy (CEA) lub antygeny węglowodanowe, (CA19-9 lub CA72-4) charakteryzuje niska specyficzność. Warto szukać nowych biomarkerów wśród metabolitów. Określony poziom poszczególnych metabolitów może odzwierciedlać zaburzenia występujące w organizmie na poziomie komórkowym. Identyfikacja szlaków metabolicznych w komórce rakowej i ich środowisku może pomóc w lepszym zrozumieniu metabolizmu komórki rakowej.

Szlak kinureninowy uczestniczy w modulacji odpowiedzi immunologicznej organizmu podczas choroby nowotworowej i jest obiecującym celem immunoterapii. Wiele ostatnich badań potwierdziło, że rozmiar guza, zaawansowane stadium choroby oraz gorsze rokowania pacjentów są skorelowane z nadekspresją IDO1 (2,3-dioksygenaza indolowa), która jest pierwszym z enzymów rozkładającym tryptofan (Trp) w tym szlaku. Nadekspresja tego enzymu skutkuje deficytem tryptofanu oraz wzrostem poziomu kinureniny i innych metabolitów szlaku. Metabolity te (w szczególności KYN, 3HKYN, XA) mogą hamować aktywność limfocytów T oraz komórek NK. W efekcie prowadzi to do osłabienia mechanizmu obronnego organizmu, co z kolei wpływa na gorsze rokowania dla pacjentów. Nadekspresja IDO1, oraz obecność metabolitów w surowicy i płynie otrzewnowym lub popłuczynach została już potwierdzona w nowotworze żołądka. W badaniach wstępnych przeprowadzonych przez nasz zespół stwierdziliśmy, że metabolity szlaku kinureninowego stanowią obiecujące cele diagnostyczne i terapeutyczne w raku żołądka. Jednak mechanizmy patogenezy IDO1 i rola kinurenin w raku żołądka wymagają dalszych badań. Mimo, że potencjał diagnostyczny, kinurenin jest już potwierdzony w wielu badaniach to ciągle brak jest jednoznacznych informacji na temat korelacji poziomu, kinurenin występujących lokalnie - w płynie otrzewnowym i w we krwi. Do zbadania pozostaje również związek między poziomem wydzielania poszczególnych kinurenin a stopniem zaawansowania choroby.

Celem tego projektu jest opracowanie metod analitycznych w do oznaczania poziomu stężenia kinurenin i poznania potencjału diagnostycznego metabolitów tryptofanu w patogenezie raka żołądka poprzez poszukiwanie korelacji między poziomem kinurenin w płynach ustrojowych a stopniem zaawansowania choroby, rokowaniem i przeżyciem. Zamierzam sprawdzić, czy istnieje korelacja między miejscowym i ogólnoustrojowym poziomem kinurenin. Dzięki temu dowiemy się o możliwości wykorzystania próbek ludzkiej surowicy do celów diagnostycznych w raku żołądka. Zamierzam również zbadać lokalny udział szlaku kinureninowego w odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza. W swoim projekcie planuję wykorzystać próbki surowicy oraz płynu otrzewnowego lub popłuczyn otrzymanych w ramach współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Lublinie. Zamierzam opracować nowe oraz udoskonalić dostępne metody pomiaru tryptofanu i jego metabolitów w surowicy i płynie otrzewnowym opracowane już przez nasz zespół w badaniach wstępnych. Do oceny stężeń tryptofanu i kinurenin wykorzystam chromatografię cieczową z tandemową spektrometrią mas z jonizacją poprzez elektrorozpraszanie (LC-ESI-MS/MS). Jest to dobrze znana i powszechnie wykorzystywana technika analityczna w metabolomice. LC-ESI-MS/MS już znalazł szerokie zastosowanie do ilościowego oznaczania metabolitów Trp z różnych szlaków metabolicznych oraz innych związków bioaktywnych w próbkach pochodzenia biologicznego.

Uzyskane wyniki umożliwią lepsze poznanie potencjału diagnostycznego kinurenin w patogenezie raka żołądka i być może w przyszłości będą mogły zostać wykorzystane do opracowania nowych mniej inwazyjnych a zarazem skutecznych metod diagnostycznych raka żołądka. Wyniki badań mogą mieć znaczenie kliniczne umożliwiając dokładniejsze określenie rokowania u pacjentów z nowotworem żołądka.