

Rak trzustki jest jednym z najbardziej niedotlenionych nowotworów człowieka. Jednocześnie jest też jednym z najgorszych – pięcioletnie przeżycie po postawieniu diagnozy wynosi około 10%. Aby lepiej zrozumieć, dlaczego obecnie najczęściej wykonywane terapie przeciwnowotworowe mają tak niską skuteczność, konieczne jest lepsze poznanie ich mechanizmów działania w kontekście zmian środowiska, w którym znajdują się komórki nowotworowe, w szczególności jej hipoksja (niedobór tlenu).

Projekt ten zakłada, że zmiany poziomu tlenu w guzach po terapii przeciwnowotworowej mogą wnieść lepszą odpowiedź na pytanie, dlaczego rak trzustki jest powiązany ze złymi rokowaniami. Badania będą prowadzone na różnych mysich i ludzkich modelach guzów trzustki, w tym guzów indukowalnych i spontanicznych. Co więcej, wszystkie badane guzy będą miały fizjologicznie prawidłową lokalizację (co determinuje odpowiednie mikrośrodowisko guza). Dwie z najbardziej zalecanych w klinice terapii będą stosowane jako leczenie przeciwnowotworowe – pierwsza chemioterapia, która zostanie zaplanowana z użyciem trzech różnych leków, oraz druga – zabieg chirurgiczny. Trzy nieinwazyjne techniki obrazowania zostaną wykorzystane do badania utlenowania guza (za pomocą elektronowego rezonansu paramagnetycznego), obrazowanie wysycenia hemoglobiny i kolagenu (za pomocą obrazowania fotoakustycznego - PAI) oraz badanie czynnościowego unaczynienia i perfuzji (za pomocą ultrasonografii), a następnie wykonane zostaną biopsje nowotworu i ich analiza biologiczna. Wszystkie zebrane dane zostaną ze sobą zarejestrowane i postaramy się wydobyć za pomocą zaawansowanej analizy obrazu unikalne markery, które mogą być pomocne w planowaniu terapii. Końcowym etapem projektu będzie wykonanie terapii pod kontrolą obrazu na wybranym protokole terapeutycznym.

Zróznicowane metodologicznie pomiary tlenu przed, w trakcie i po terapii pozwolą ocenić rolę tlenu w odpowiedzi naczyniowej, komórkowej i immunologicznej organizmu na przeprowadzone leczenie. W efekcie uzyskana zostanie odpowiedź na pytanie – czy możliwy jest wzrost utlenowania guza trzustki po terapii przeciwnowotworowej, a jeśli tak – kiedy i jak duży? Na koniec moglibyśmy odpowiedzieć na pytanie, czy reoksygenacja tkanki nowotworowej jest oznaką wyleczenia, czy oznaką postępującej choroby nowotworowej? Ten projekt ma na celu takie zaplanowanie terapii przeciwnowotworowej i takie monitorowanie reakcji zwierząt na leczenie aby poprawić wyniki terapii.

Ważne efekty realizacji projektu spodziewane są na różnych płaszczyznach. Po pierwsze płaszczyzna translacyjna - poznana zostanie rola reoksygenacji nowotworów trzustki w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie. Po drugie – aspekt metodologiczny – porównane zostaną trzy niezależne techniki oceny natlenowania tkanek, ich wrażliwość na zmiany ciśnienia parcjalnego tlenu i łatwość wykonania. Po trzecie – płaszczyzna biologiczna – zbadane zostaną późne i wczesne efekty terapii przeciwnowotworowych guzów PDAC u myszy, co może skutkować wytypowaniem biomarkerów skuteczności leczenia. Kolejno, w aspekcie biofizycznym, poznany zostanie mechanizm i kinetyka reoksygenacji tkanek nowotworowych guzów trzustki w modelach mysich. Należy także podkreślić społeczny wymiar projektu, który umożliwi promowanie wiedzy o roli jaką pełni tlen w leczeniu nowotworów oraz nagłośni problematykę leczenia nowotworów trzustki.