

Niekorzystne rokowanie w przypadku pacjentów z rakiem jelita grubego (RJG) związane jest zazwyczaj z rozwojem wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych. Proponowane czynniki kliniczno-patologiczne do przewidywania wznowy są niespójne i z czasem tracą znaczenie prognostyczne. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (RLNM) są ważnym czynnikiem prognostycznym w całym przebiegu choroby i wpływają zarówno na przeżycie całkowite, jak i przeżycie wolne od choroby. Istnieje jednak niewiele danych na temat czynników ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych w RJG, które można określić przed operacją. W związku z tym konieczne jest poszukiwanie molekularnych czynników predykcyjnych RLNM, które można ocenić przed rozpoczęciem leczenia w celu stworzenia odpowiedniej skali predykcyjnej umożliwiającej dobór optymalnych spersonalizowanych metod leczenia pacjentów z RJG.

Głównym celem proponowanego projektu jest weryfikacja hipotezy, że obecność i poziom określonych składników proteomicznych w guzie pierwotnym okrężnicy i odbytnicy oraz małych pęcherzykach zewnątrzkomórkowych (sEV) pochodzących z surowicy są szczególnie związane z inwazyjnością choroby, progresją i ryzykiem przerzutów w RJG. W proponowanych badaniach wykorzystamy najnowocześniejsze ukierunkowane podejście proteomiczne oparte na technice spektrometrii mas oraz analizę macierzy tkankowych opartą na immunohistochemii, a także metody cytometrii przepływowej, do oceny proponowanych multipleksowych paneli proteomicznych przerzutów, w tym metachronicznych przerzutów odległych raka okrężnicy i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w raku okrężnicy i odbytnicy. Szczególny wysiłek zostanie podjęty w celu scharakteryzowania (określenia izoform białka VCAN) i oceny VCAN i pokrewnych białek matrisomu (THBS1, THBS2, ANXA2) jako sygnatur RLNM w raku odbytnicy w guzie pierwotnym i marginesie proksymalnym, a także sEV pochodzących z surowicy. Podejmiemy się weryfikacji hipotezy, że akumulacja VCAN jest związana z przerzutami nowotworowymi i może służyć jako silny prognostyczny i predykcyjny biomarker w RJG.

Wśród trwających wysiłków mających na celu identyfikację molekularnych predyktorów progresji RJG, proteomika translacyjna oparta o spektrometrię mas stanowi unikalne narzędzie do globalnego i dogłębnego poszukiwania biomarkerów białkowych, a także walidacji potencjalnych sygnatur nowotworowych i celów terapeutycznych, co jest niezbędne do ich pomyślnego wdrożenia w praktyce klinicznej. Weryfikacja specyficznego podwyższonego poziomu VCAN u pacjentów z dodatnim statusem przerzutów, zarówno w sEV, jak i tkankach nowotworowych, mogłaby pomóc w opracowaniu potencjalnego nieinwazyjnego narzędzia jako "płynnej biopsji" i/lub "biopsji tkankowej" (złoty standard w praktyce klinicznej) w celu określenia stopnia progresji guza i ryzyka przerzutów. Tego typu kompleksowe, systematyczne i wielopoziomowe badanie walidacyjne nie było do tej pory prezentowane w literaturze.

Projekt będzie realizowany dwutorowo, obejmując retrospektywne (FFPE i świeżo mrożone tkanki guza pierwotnego) i prospektywne (sEV pochodzące z surowicy) ramię badania. Powiązanie poziomu białka VCAN i innych potencjalnych sygnatur proteomicznych, obecnych w sEV i tkankach guza pierwotnego, z inwazyjnością choroby, progresją i statusem przerzutów umożliwi zaproponowanie klinicznie użytecznych sygnatur prognostycznych i predykcyjnych.

Innowacyjnym i wymiernym rezultatem projektu będzie opracowanie wielośrodkowej platformy do walidacji potencjalnych biomarkerów nowotworowych z bardzo małej ilości materiału klinicznego. Jest to o tyle istotne, że w Polsce brakuje jednostek badawczych zajmujących się kompleksową i rzetelną walidacją wyników badań opartych na spektrometrii mas.