

Według szacunków europejskiego systemu informacji o raku (ECIS) w 2023r. w krajach członkowskich UE zmarło z powodu chorób nowotworowych ponad milion osób. Badania nad związkami pomiędzy nowotworami i składem ludzkiego ciała wykazały, że około 30% przypadków śmierci chorych cierpiących na nowotwory spowodowane jest wyniszczeniem związanym z rakiem (z ang. cancer-associated cachexia, CAC). CAC, znany również jako kacheksja nowotworowa, charakteryzuje się osłabieniem i utratą masy mięśniowej z lub bez towarzyszącą utratą tkanki tłuszczowej, a spowodowany jest uporczywą utratą apetytu, zmianami metabolicznymi i stanem zapalnym wywołanym przez chorobę nowotworową. Niestety, dostępne obecnie terapie są nieskuteczne, a zwiększona podaż kaloryczna nie odwraca objawów kacheksji.

Lepsze zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw tego zespołu objawów może przyczynić się do opracowania skutecznych sposobów leczenia wyniszczenia nowotworowego, jak również poprawić jego wczesną wykrywalność. W naszych wstępnych badaniach udało się ustalić związek pomiędzy lokalizacją przerzutów niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) do opłucnej (tj. błony pokrywającej płuca i wewnętrzną stronę klatki piersiowej), a utratą masy mięśni szkieletowych. Ponadto, we wstępnych analizach białek i metabolitów obecnych we krwi pacjentów nasz zespół odkrył, że opłucnowa lokalizacja przerzutów NDRP była związana z podwyższonym stężeniem białka periostyny we krwi oraz wielu rodzajów acetylokarnityn. Ponadto, wykazano, że metabolicznym śladem CAC u chorych z objawami kacheksji jest obniżenie stężenia kwasów żółciowych.

W tym projekcie zamierzamy zbadać mechanizmy kacheksji w przebiegu raka płuca. Udało nam się zebrać informacje kliniczne na temat 250 chorych na NDRP, którzy przeszli leczenie operacyjne i u których po średnio 14 miesiącach obserwacji niestety nastąpił nawrót raka. Na podstawie skanów tomografii komputerowej (TK) i przy pomocy oprogramowania opartego na rozwiązaniach sztucznej inteligencji oceniliśmy zmiany w składzie ciała tych chorych w odniesieniu do mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej pomiędzy początkiem choroby i momentem nawrotu raka. W ten sposób wyodrębniliśmy grupę chorych z wyniszczeniem nowotworowym i grupę bez cech kacheksji pomimo jawnego nawrotu raka.

W proponowanym badaniu planujemy zbadać próbki krwi pacjentów analizując 5400 białek i ponad 10,000 metabolitów krwi w celu zidentyfikowania potencjalnych wskaźników kacheksji. Biorąc pod uwagę związek między podwyższonym poziomem periostyny i opłucnową lokalizacją przerzutów raka płuc, a także związek pomiędzy tą lokalizacją nawrotu raka a utratą mięśni szkieletowych, jesteśmy zainteresowani zbadaniem zdolności periostyny do indukowania w zdrowych komórkach procesów powodujących zanik mięśni. W tym celu będziemy hodować *in vitro* komórki tkanki mięśniowej, naczyń krwionośnych i tkanki łącznej (mioblasty, śródbłonek i fibroblasty) z dodatkiem periostyny w celu analizy zmiany ekspresji genów w tych komórkach, poprzez sekwencjonowanie całkowitego RNA komórek. Planujemy również określić zmiany zachodzące w metabolizmie tych linii komórkowych po traktowaniu periostyną.

W dalszych fazach badania, porównamy wyniki badań krwi pacjentów i analiz *in vitro*, aby zidentyfikować białka charakterystyczne dla kacheksji nowotworowej, które są również regulowane przez periostynę. Po zidentyfikowaniu potencjalnych markerów CAC, wszczepimy je myszom, aby sprawdzić czy rzeczywiście mogą one powodować rozwój kacheksji u zwierząt. W modelu zwierzęcym oceniana będzie objętość mięśni myszy za pomocą powtarzanych pomiarów ultrasonograficznych. Równolegle wykorzystamy model myszy z nowotworem opłucnej, tj. międzybłoniakiem, oraz inny myszy model nowotworu płuc, który nacieka opłucną. Zmiany białek obecnych we krwi myszy, tkance mięśniowej, tłuszczowej i mózgowej zostaną scharakteryzowane, aby lepiej zrozumieć mechanizmy warunkujące obserwowane zjawiska.

W wyniku tego projektu spodziewamy się pogłębić obecną wiedzę na temat mechanizmów komórkowych i ogólnoustrojowych, które przyczyniają się do rozwoju kacheksji związanej z rakiem oraz zidentyfikować markery, które mogą być wykorzystane do wykrywania oznak kacheksji na tyle wcześnie, aby zapobiegać lub leczyć zespół wyniszczenia u pacjentów z rakiem.