

- 1. Tytuł projektu:** Ocena wpływu terapii celowanej szlaków PI3K/Akt/mTOR oraz RAF/MEK/ERK na steroidogenezę, proliferację komórkową oraz apoptozę w raku kory nadnerczy – badania przedkliniczne
- 2. Kierownik projektu:** dr hab. med. Dorota Dworakowska
- 3. Partnerzy projektu:**

Badania laboratoryjne wykonywane będą w ramach współpracy z:

- Katedrą Biotechnologii Medycznej MWB UG (Profesor dr hab. med. Jacek Bigda)
- Kliniką Endokrynologii, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, Londyn, Wielka Brytania (Profesor Marta Korbonits)
- Kliniką Endokrynologii, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Oksford, Wielka Brytania (Profesor Ashley Grossman)
- Laboratorium oceny profilu steroidów w moczu, King's College Hospital, Londyn, Wielka Brytania (Dr Norman Taylor).

4. Cel projektu:

Celem badania jest ocena wpływu terapii celowanej szlaków PI3K/Akt/mTOR oraz RAF/MEK/ERK na steroidogenezę, proliferację komórkową oraz apoptozę w raku kory nadnerczy (RKN). Mamy nadzieję, że w sposób znaczący uda się nam pogłębić nasze rozumienie biologii molekularnej RKN, szczególnie w odniesieniu do znalezienia nowych markerów predykcyjnych, które pomogłyby wyłonić kandydatów do dalszego leczenia uzupełniającego oraz w kontekście nowych markerów rokowniczych.

Dotacje na Innowacje

Projekt "Pre-clinical targeting of PI3K/Akt/mTOR and RAF/MEK/ERK signaling pathways in adrenocortical cancer: impact on steroidogenesis, cell proliferation and apoptosis" realizowany w ramach programu POMOST Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, współfinansowany przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego

5. Uzasadnienie realizacji projektu

W poniższym projekcie pragniemy połączyć wysiłki najlepszych wiodących ośrodków endokrynologicznych w kraju i za granicą w poprawie wyników leczenia w RKN.

Badania prowadzone będą na komercyjnie dostępnej ludzkiej linii komórkowej raka kory nadnerczy (H295R) oraz na pierwotnych hodowlach komórkowych guzów, uzyskanych podczas zabiegu operacyjnego. Blokowanie szlaków RAF/MEK/ERK i PI3K/AKT/mTOR obdędzie się za pomocą farmaceutyków firmy Novartis: BEZ 235 (podwójny inhibitor PI3K i mTOR), RAD001 (inhibitor mTOR), RAF 265 (podwójny inhibitor RAF i VEGFR) oraz MEK 162 (inhibitor MEK1/2). Wszystkie powyżej wymienione substancje podawane będą w kombinacji lub bez mitotanu (adrenolityku używanego w leczeniu RKN). Ocenie podlegają będą żywotność komórek, ich proliferacja i apoptoza. Proliferacja komórkowa oceniana będzie za pomocą testów proliferacyjnych, natomiast apoptoza przy użyciu cytometrii przepływowej. Ponadto oceniany będzie wpływ powyższych terapii na steroidogenezę. Profil steroidów oceniany będzie w medium pochodzącym z linii komórkowej oraz pierwotnej hodowli guza jak również w moczu i krwi obwodowej pobranej od chorych.

Badania molekularne genów uczestniczących w szlakach RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR oraz steroidogenezie badane będą przy pomocy mikromacierzy. Ich wyniki potwierdzone będą za pomocą techniki qRT-PCR. Dalsze badania genetyczne możliwych mutacji w/w genów wykonywane będą za pomocą sekwencjonowania. Badania molekularne prowadzone będą głównie w materiale archiwalnym (bloki parafinowe). Obecność poszczególnych parametrów oceniana będzie również za pomocą immunohistochemii. Badania molekularne wykonane będą również w grupie chorych z materiałem zgromadzonym prospektywnie i obejmowały będą guzy chorych, mocz oraz krew obwodową.

6. Okres realizacji projektu: 2012 - 2015

7. Niezbędne nakłady: 420 000 zł

8. Znaczenie dla rozwoju GUMed:

Projekt ma szansę pomóc w stworzeniu międzynarodowego dynamicznego zespołu endokrynologów onkologicznych, zajmujących się badaniami w raku kory nadnerczy z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym jako liderem w skali krajowej, jak również międzynarodowej. Współpraca z najlepszymi ośrodkami zagranicznymi pomoże w rozwinięciu i wzmocnieniu prestiżu uczelni.

Dotacje na Innowacje

Projekt "Pre-clinical targeting of PI3K/Akt/mTOR and RAF/MEK/ERK signaling pathways in adrenocortical cancer: impact on steroidogenesis, cell proliferation and apoptosis" realizowany w ramach programu POMOST Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, współfinansowany przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego

Projekt ten wzmocni także potencjał ludzki, młodych naukowców, którzy będą mieli szansę na uzyskanie tytułów doktora nauk medycznych/biologicznych. W ramach realizacji projektu planujemy stworzenie krajowego rejestru raka kory nadnerczy oraz aktywną współpracę z grupą ENSAT (*European Network for Studies on Adrenocortical Cancer*).

Dotacje na Innowacje

Projekt "Pre-clinical targeting of PI3K/Akt/mTOR and RAF/MEK/ERK signaling pathways in adrenocortical cancer: impact on steroidogenesis, cell proliferation and apoptosis" realizowany w ramach programu POMOST Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, współfinansowany przez Unie Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego