

Popularnonaukowe streszczenie projektu

Każda komórka musi zarówno pobierać szereg związków, jak i usuwać pewne metabolity. Ten proces komunikacji ze środowiskiem zewnętrznym zachodzi dzięki aktywności białek transportowych, zlokalizowanych w błonie komórkowej. Komórki nowotworowe, przez fakt szybkiego wzrostu i namnażania, wykazują o wiele bardziej zwiększone zapotrzebowanie na substancje odżywcze i charakteryzuje je zwiększony poziom i aktywność pewnych białek transportowych, zwłaszcza tych, które transportują glukozę i aminokwasy. Obecny projekt skupia się na jednym z takich białek transportujących, a mianowicie SLC6A14, które transportuje do komórki wszystkie aminokwasy z wyjątkiem aminokwasów kwaśnych. Stwierdzono, że SLC6A14 jest obecne w złośliwych liniach nowotworu piersi o wysokim poziomie receptora estrogenu. Białka transportowe błony komórkowej wbudowywane są do błony już w trakcie swojej syntezy i dostarczane są w pęcherzykach do błony komórkowej. Zanim jednak dotrą do powierzchni komórki, podlegają szeregowi modyfikacji, dzięki aktywności innych białek. Białka transportowe muszą zostać właściwie zwinięte i proces ten jest kontrolowany przez tzw. białka opiekuńcze. Projekt opiera się na założeniu, że znajomość mechanizmu doprowadzającego SLC6A14 do powierzchni komórki może pozwolić na modulację aktywności transportowej i zmniejszyć ilość dostarczanych komórkom nowotworowym aminokwasów. Celem projektu jest próba powstrzymania przemieszczenia transportera do błony komórkowej przez modulację aktywności białek opiekuńczych.

SLC6A14 jest od wielu lat przedmiotem badań naszego zespołu. W poprzednich badaniach stwierdziliśmy możliwość oddziaływania SLC6A14 z białkami opiekuńczymi, zwłaszcza takimi, których poziom jest podwyższony w komórkach nowotworowych. Zamierzamy więc zbadać wpływ białek opiekuńczych na przemieszczenie się SLC6A14 na powierzchnię komórki, a także, jak na ten proces wpłynie podanie związków hamujących białka opiekuńcze. Planujemy badania w układzie modelowym, po ekspresji genu kodującego SLC6A14 w komórkach ludzkich (HEK293), a także zamierzamy zbadać linie komórkowe nowotworu piersi, o których wiadomo, że charakteryzują się wysokim poziomem SLC6A14. Chcemy zbadać wpływ zahamowania białek opiekuńczych za pomocą związków będących w fazie prób klinicznych na aktywność transportera SLC6A14. Planujemy również sprawdzić, czy modulacja ilości SLC6A14 w błonie komórkowej z jednoczesnym traktowaniem komórek nowotworowych anty-estrogenami nie da efektu synergistycznego, co mogłoby mieć znaczenie w coraz częściej stosowanych terapiach złożonych. Możliwość zatrzymania SLC6A14 w komórce, prowadząca do drastycznego spadku transportera w błonie komórkowej, powinna w konsekwencji zmniejszyć ilość aminokwasów pobieranych przez komórki nowotworowe, prowadząc do ich zagłodzenia.