

Nowotwór neuroblastoma przeważnie dotyka niemowlęta i małe dzieci. Celem tego projektu jest dokładniejsze poznanie tego nowotworu i zaproponowanie skuteczniejszej metody terapii. Aczkolwiek, naszym nadrzędnym celem jest zaproponowanie leku, który dałby większą szansę na przeżycie małych pacjentów.

Udowodniono, że komórki nowotworu neuroblastoma produkują na powierzchni cząsteczkę zwaną gangliozydem, która stanowi dla nas idealny cel molekularny. Cząsteczka ta występuje obficie na komórkach nowotworowych. Co więcej, nie posiadają jej zdrowe komórki organizmu. Dzięki temu, możemy atakować nowotwór, bez obawy, że zniszczymy zdrowe komórki. W ten sposób gangliozyd może zostać użyty jako swoisty punkt orientacyjny w celu dostarczenia leku specyficznie do komórek nowotworowych.

Lekiem użytym w naszych badaniach będą przeciwciała, które identyfikują nowotwór i indukują jeszcze słabo poznane mechanizmy prowadzące do jego wyeliminowania. Jednym z takich mechanizmów jest proces śmierci komórek, zwany apoptozą. Jednakże ostatnie, liczne doniesienia wskazują również na zaangażowanie autofagii, jako kluczowego procesu eliminacji nowotworu.

Wszystkie komórki są bardzo oszczędne i korzystają z recyklingu składników budulcowych takich jak białka czy lipidy. Komórkowym recyklingiem jest proces autofagi, który pomaga wymienić zniszczone komponenty komórkowe na nowo zsintetyzowane. W przypadku głodzenia, opisany proces dostarcza energię oraz składniki odżywcze niezbędne do przeżycia. Z drugiej jednak strony pozwala przeżyć nowotworowi w środowisku ubogim w składniki odżywcze.

Autofagia odgrywa podwójną rolę w nowotworach. Hamuje powstawanie nowotworu zapobiegając akumulacji zniszczonych białek i organelli oraz pomaga w ich przeżyciu. Proces ten bardzo często porównuje się do obusiecznego miecza, gdyż w utrzymujących się warunkach stersowych autofagia wzmacnia się i może prowadzić do śmierci komórek.

Zrozumienie roli tego procesu w leczeniu nowotworów jest bardzo istotne ponieważ wiele terapii antynowotworowych stymuluje autofagię, jednakże konsekwencje jej aktywacji wciąż nie są do końca jasne.

W proponowanym przez nas projekcie, odpowiemy na pytanie czy w komórkach neuroblastoma traktowanych przeciwciałami terapeutycznymi rozpoznającymi gangliozyd, zachodzi autofagia. W tym celu będziemy monitorować produkcję białek zaangażowanych w proces autofagii oraz dostarczanie i degradację komponentów komórkowych w lizosomach. Użyjemy także mikroskopii elektronowej, aby uwidocznić autofagolizosomy, w których odbywa się ten proces. Przyjrzymy się także, czy zahamowanie autofagii prowadzi do zwiększenia śmierci komórek nowotworowych. Dodatkowo, sprawdzimy czy kombinacja leków tzn. inhibitorów autofagii i wspomnianych przeciwciał terapeutycznych przyczyni się do zwiększenia eliminacji komórek nowotworowych.

Zdefiniowanie funkcji autofagii pozwoli nam lepiej zrozumieć zachowanie komórek nowotworowych oraz ich strategię ucieczki przed działaniem leków. Co najważniejsze, wyniki naszych badań pozwolą zaproponować nowe kombinacje leków, które mogą przyczynić się do poprawy przeżycia pacjentów chorych na neuroblastoma.