

Jednym z największych wyzwań współczesnej terapii nowotworów jest nabyta oporność komórek nowotworowych na leki. Komórki nowotworowe rozwijają oporność mimo początkowo dużej skuteczności terapeutyków. Dzięki przypadkowym zmianom w materiale genetycznym, komórki nowotworowe rozwijają cechy, które umożliwiają im przetrwanie i podziały w różnych warunkach. Pod wpływem działania chemioterapeutyków następuje selekcja, podczas której przeżywają tylko te najlepiej dostosowane do aktualnych, nawet najbardziej wymagających warunków. Takie wyselekcjonowane komórki dalej się dzielą, co prowadzi do wznowy choroby nowotworowej. Dlatego, podobnie do opracowywania nowej generacji antybiotyków przeciwko opornym szczepom bakterii, tak ważne jest poszukiwanie nowych, skuteczniejszych terapii przeciwnowotworowych wymierzonych w komórki przeżywające zastosowane wcześniej metody leczenia.

Szpiczak plazmocytowy jest to nowotwór wywodzący się z komórek szpiku – tak zwanych plazmocytów, których główną funkcją jest wytwarzanie przeciwciał. Komórki szpiczaka, zachowując pewne cechy komórek, z których powstały, wytwarzają nadmierne ilości fragmentów przeciwciał. To skutkuje ciągłym przeciążeniem maszynarii biorącej udział w syntezie białek znajdującej się w siateczce śródplazmatycznej. Stąd też komórki szpiczaka charakteryzują się znacznym wyjściowym nasileniem stresu siateczki śródplazmatycznej. Taki permanentny stres normalnie prowadziłby do ich śmierci, jednak komórki radzą sobie z nim dzięki uruchamianiu odpowiednich ścieżek sygnałowych. Dalsze nasilenie stresu może jednak prowadzić do śmierci komórki. Chemioterapeutyki stosowane standardowo w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego posiadają aktywność nasilającą stres siateczki śródplazmatycznej. Jednak mimo ich początkowo silnej skuteczności, w trakcie terapii selekcjonują się komórki, które radzą sobie z tym stresem.

Glutamina jest to aminokwas niezbędny do przeżycia komórek nowotworowych, w tym szpiczaka. Stanowi ona źródło energii oraz może służyć do produkcji istotnych dla komórki składników, m.in. tłuszczów oraz nukleotydów. Najnowsze badania wykazały że zmiany w metabolizmie glutaminy pełnią rolę w odpowiedzi na chemioterapię nasilającą stres siateczki śródplazmatycznej. Stres wzmożony tego typu lekami w komórkach raka piersi spowodował zmniejszenie pobierania przez komórki glutaminy i w konsekwencji ich śmierć. Ponadto, naukowcy udowodnili przeciwnowotworowy potencjał leków nasilających stres siateczki śródplazmatycznej w połączeniu z inhibitorami metabolizmu glutaminy. Brak jest natomiast informacji na temat aktywności tej kombinacji wobec komórek opornych na leki przeciwnowotworowe.

Celem naszego projektu jest pogłębianie wiedzy na temat roli metabolizmu glutaminy w komórkach szpiczaka plazmocytoowego opornych na chemioterapię oraz oszacowanie skuteczności terapeutycznej kombinacji składającej się z induktorów stresu siateczki śródplazmatycznej oraz inhibitorów metabolizmu glutaminy. Zakładamy, że modulacja metabolizmu glutaminy uwrażliwi odporne komórki szpiczaka plazmocytoowego na działanie chemioterapii nasilającej stres siateczki śródplazmatycznej. Takie „podwójne uderzenie” mogłoby stanowić obiecujące podejście terapeutyczne w walce ze szpiczakiem plazmocytoowym opornym na chemioterapię.