

Jednym z powszechnie notowanych nowotworów u polskich mężczyzn, po raku płuc, a u polskich kobiet po raku piersi, jest nowotwór jelita grubego. Podstawowym utrapieniem z jego leczeniem jest problem wykrycia – rozwój jest zazwyczaj bezobjawowy i często wykrywany jest przypadkiem, u osób poddawanych badaniom przesiewowych kolonoskopii lub sigmoidoskopii. Proces nowotworowy opiera się na szybszym namnażaniu się komórek, co wiąże się ze zmianą metabolizmu komórek nowotworowych, głównie metabolizmu aminokwasów, kwasów nukleinowych, węglowodanów i lipidów. W latach dwudziestych XX wieku Warburg odkrył zwiększoną glikolizę beztlenową w komórkach nowotworowych. Teoria ta opiera się na tym, że trakcie glikolizy glukoza jest przekształcana w pirogronian, który następnie może ulegać przemianie w mleczan lub w aktywny octan, będący substratem do syntezy kwasów tłuszczowych oraz cholesterolu. Kwasy tłuszczowe zawarte w fosfolipidach oraz cholesterol są podstawowymi składnikami błon komórkowych, stąd też jest na nie duże zapotrzebowanie w szybko dzielących się komórkach nowotworowych. Inni badacze opisują, że nadmierna ekspresja syntazy kwasów tłuszczowych, głównego enzymu biorącego udział w syntezie kwasów tłuszczowych, odgrywa kluczową rolę w utrzymywaniu homeostazy energii komórek raka jelita grubego dostarczając endogennych lipidów jako źródła energii. Inne funkcje kwasów tłuszczowych to wykorzystanie ich jako substratów potrzebnych do szybkiej proliferacji komórek czy też do syntezy triacylogliceroli, które następnie magazynowane są w kroplach lipidowych i mogą być użyte jako źródło energii w komórkach nowotworowych w wyniku ich utleniania.

Lipidy to szeroka grupa związków, w której główną składową są kwasy tłuszczowe. Mogą one występować w tkankach/surowicy w postaci wolnej, lub tworzyć z innymi grupami skomplikowane struktury. Związki te są elementem strukturalnym każdej żywej komórki, magazynują energię, regulują wiele procesów biochemicznych, są izolatorami elektrycznymi, posiadają funkcje ochronne, a nawet wykazują właściwości lecznicze i są antygenami lipidowymi, rozpoznawanymi przez specyficzne przeciwciała. Co więcej, każdy z nas słyszał o prozdrowotnych właściwościach kwasów omega-3 i -6, a negatywnych skutkach spożywania dużych ilości kwasów nasyconych. Kwasy te wykazują aktywność biologiczną, wpływając tym samym na metabolizm różnych komórek, tkanek, narządów. Ponieważ rozregulowanie metabolizmu lipidów i ich funkcji jest związane z rozwojem raka jelita grubego, lipidy mogą stanowić potencjalne markery prognostyczne i diagnostyczne u pacjentów z tymi nowotworami złośliwymi.

Dlatego, głównym przedmiotem realizowanego projektu jest sprawdzenie czy w tkance nowotworu jelita grubego dochodzi do zmian składu lipidów (kwasów tłuszczowych, cholesterolu i lipidów złożonych), czy zmiany te są związane ze stopniem rozwoju choroby, oraz czy w oparciu o wiedzę dotyczącą zmian składu lipidowego w tkance nowotworowej można zahamować proliferację komórek raka jelita grubego poprzez traktowanie ich inhibitorami enzymów metabolizmu lipidów lub wybranymi kwasami tłuszczowymi.

Dane w piśmiennictwie wskazują na zmiany metabolizmu lipidów, głównie nadekspresję enzymów związanych z ich syntezą, ale niewiele danych można znaleźć o składzie lipidowym tkanki nowotworowej. Nasze pilotowe badania wykazały istotne zmiany profilu kwasów tłuszczowych w tkance nowotworowej, między innymi znaczący wzrost zawartości kwasów tłuszczowych o bardzo długich łańcuchach (22-26 atomów węgla) oraz znacznie podwyższony poziom ekspresji genów elongaz – enzymów odpowiedzialnych za ich powstawanie. Podstawowa rola znacznie zwiększonej elongacji kwasów tłuszczowych u pacjentów z rakiem jelita grubego nie została jeszcze poznana, chociaż istnieją pewne przesłanki wynikające z funkcji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Ich rola polega na utrzymaniu struktury i grubości błony komórkowej, dlatego kwasy te znacznie przyczyniają się do topologii i/lub aktywności białek błonowych. Uzyskanie w czasie realizacji projektu szczegółowych danych o składzie lipidów i ekspresji genów enzymów ich metabolizmu umożliwi zaplanowanie strategii prowadzących do zahamowania rozwoju nowotworu opartych o metabolizm lipidów w komórce nowotworowej – taka próba zostanie podjęta w drugiej części projektu. Realizacja badań pozwoli sprawdzić czy zaburzenia lipidowe odgrywają znaczącą rolę w rozwoju raka jelita grubego, poznać biochemiczne podstawy ewentualnych zaburzeń lipidowych oraz mechanizmy, które mogą łączyć zaburzenia składu lipidów z rozwojem raka jelita grubego, a także sprawdzić czy wpływając na profil lipidowy komórek nowotworowych można zahamować ich proliferację.