

Glejaki są najczęściej występującymi pierwotnymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego u dorosłych. Obecnie wykorzystywana metoda leczenia jest jednak niewystarczająca – większość pacjentów od czasu diagnozy przeżywa jedynie 12–15 miesięcy. By to zmienić, należy opracować nowe strategie leczenia oparte na nowych lekach, co jest drogim przedsięwzięciem, lub na terapii skojarzonej już istniejących leków.

Najnowsze badania wykazały, że komórki glejaka w procesach oddychania komórkowego i namnażania się uzależnione są od utleniania kwasów tłuszczowych oraz że zahamowanie tego utleniania zwiększa czas przeżycia w mysim modelu glejaka. Modułacja metabolizmu kwasów tłuszczowych w komórkach nowotworowych może być więc obiecującą strategią leczenia. Etomoksir – lek używany w tych badaniach – bezpośrednio hamuje palmitoilotransferazę karnitynową 1 (CPT1), kluczowy enzym utleniania kwasów tłuszczowych, jest więc inhibitorem CPT1. Był on testowany w II fazie badań klinicznych, jednak zostały one przerwane z powodu poważnych skutków ubocznych. Istnieje możliwość zwiększenia skuteczności niższych, mniej toksycznych dawek etomoksiru w uśmiercaniu komórek nowotworowych. Do prawidłowej aktywności CPT1 niezbędna jest karnityna i SLC22A5 jest jedynym białkiem zdolnym do efektywnego przenoszenia karnityny przez błonę komórkową, które jest obecne w komórkach w mózgu. Dane literaturowe oraz nasze wstępne wyniki wskazują, że w komórkach glejaka jest więcej SLC22A5 niż w astrocytach, tj. nienowotworowych odpowiednikach glejaka. Co więcej, wykazano że SLC22A5 może transportować też niektóre chemioterapeutyki, co z kolei może hamować transport karnityny do komórki. Nic jednak nie wiadomo na temat roli SLC22A5 w glejaku i potencjał terapeutyczny w uwrażliwianiu komórek na inhibitory CPT1 wciąż pozostaje niezbadany.

Celem projektu będzie sprawdzanie, czy chemioterapeutyki transportowane przez SLC22A5 mogą wywoływać śmierć komórki nie tylko poprzez ich typowy mechanizm działania, ale także poprzez hamowanie transportu karnityny do komórki, oraz czy w ten sposób mogą one uwrażliwić komórki glejaka na niższe, mniej toksyczne dawki inhibitorów CPT1.

W tym celu przy użyciu radioaktywnie znakowanych odczynników zbadam, czy przeciwnowotworowe leki transportowane przez SLC22A5 są w stanie zahamować transport karnityny do komórki linii ludzkiego glejaka i w ten sposób wpłynąć na metabolizm kwasów tłuszczowych. Następnie, przy pomocy testów cytotoksycznych ocenię wpływ różnych stężeń powyższych chemioterapeutyków, podanych osobno i w kombinacji z inhibitorem CPT1, na żywotność i namnażanie się komórek. Porównam też wrażliwość komórek glejaka na tę kombinację leków z wrażliwością wykazywaną przez astrocyty. Ostatnim etapem będzie weryfikacja, czy efekty obserwowane po podaniu leków transportowanych przez SLC22A5 z inhibitorami CPT1 są rzeczywiście zależne od aktywności SLC22A5.

Wyniki tego projektu poszerzą wiedzę na temat roli SLC22A5 i CPT1 w komórkach nowotworowych oraz na temat metabolizmu kwasów tłuszczowych w glejaku. Ponadto ocena potencjalnej metody uwrażliwiania komórek na niższe dawki inhibitorów CPT1 może w przyszłości przyczynić się do ulepszenia strategii terapeutycznej w leczeniu pacjentów z glejakiem.