

Szpiczak plazmocytowy jest nowotworem wywodzącym się z terminalnie zróżnicowanych limfocytów B. Choroba wykrywana jest zazwyczaj u ludzi w podeszłym wieku i prowadzi do rozwoju wielu powikłań narządowych (niewydolność nerek, niedokrwistość, patologiczne złamania kości) i upośledzenia odporności. Mimo pojawienia się nowych, coraz bardziej skutecznych terapii szpiczak pozostaje nadal nieuleczalny u większości chorych, a średnie przeżycie wynosi nie więcej niż 6 lat. Wiele nowoczesnych terapii nowotworów wiąże się z wystąpieniem działań niepożądanych w obrębie układu krążenia. Powikłania sercowe leków przeciwnowotworowych są drugą co do częstości przyczyną długotrwałych problemów zdrowotnych. Z tego powodu wydaje się, że niezwykle cenne jest poszukiwanie takich kombinacji terapeutycznych, w których leki nie tylko nasilałyby swoje przeciwnowotworowe działanie, ale jednocześnie specyficznym zmniejszałyby działania niepożądane. W naszych poprzednich badaniach wykazaliśmy, że bortezomib, inhibitor proteasomu stosowany w leczeniu szpiczaka jest kardiotoksyczny. Dane literaturowe wskazują na to, że przypuszczalny mechanizm tej kardiotoksyczności może wynikać z zahamowania syntezy tlenku azotu (NO). Potwierdzają to nasze kolejne badania, w których zaobserwowaliśmy, że sildenafil – lek aktywujący w komórkach szlak przekazywania sygnałów związany z działaniem NO, częściowo odwraca kardiotoksyczne działanie bortezomibu. Substratem do wytworzenia NO jest aminokwas L-arginina. Aminokwas ten jest w organizmie metabolizowany również przez inne enzymy, w tym arginazę-1 (Arg-1), która go degradowuje. Zaobserwowaliśmy, że inhibitor Arg-1 opracowany przez firmę OncoArendi we współpracy z naszym zespołem zwiększa wytwarzanie NO u myszy. Na podstawie tych danych wysuwamy hipotezę, że inhibitor Arg-1 może zmniejszać kardiotoksyczne działanie bortezomibu. Jednocześnie Arg-1 jest enzymem wytwarzanym przez komórki zrębu wielu typów nowotworów, który bardzo silnie hamuje proliferację limfocytów i rozwój swoistej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Dotychczas nie badano jednak dokładnie funkcji tego enzymu w progresji szpiczaka plazmocytozy. Celem zaplanowanych przez nas badań jest zatem sprawdzenie, czy rzeczywiście Arg-1 odgrywa rolę w zahamowaniu skutecznej odpowiedzi immunologicznej a tym samym w progresji szpiczaka. W badaniach wykorzystamy genetycznie modyfikowane szczepy myszy, w tym zwierzęta pozbawione genu dla Arg-1 oraz szczepy myszy transgenicznych, które umożliwią nam badanie swoistej odpowiedzi immunologicznej. Zbadamy czy brak Arg-1 lub farmakologiczne zahamowanie aktywności tego enzymu wpłyną na progresję szpiczaka i rozwój odpowiedzi immunologicznej. Zbadamy również, czy inhibitor Arg-1 może nasilać przeciwnowotworowe działanie bortezomibu oraz czy zmniejszy jego kardiotoksyczność u zwierząt. Wiedza zdobyta dzięki tym badaniom pozwoli lepiej rozumieć molekularne mechanizmy związane z rozwojem szpiczaka, przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej i działań niepożądanych leków stosowanych w onkologii. Mamy nadzieję, że wyniki naszych badań umożliwią również zidentyfikowanie nowych obszarów badawczych, które będzie można wykorzystać w rozwoju immunologii, kardioonkologii i onkologii doświadczalnej.