

Strategie prewencji oraz leczenia chorób nowotworowych obejmują liczne grupy leków. Badania ostatnich lat wskazują na ważną rolę niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w tym procesie. Liczne analizy potwierdzają, iż u pacjentów regularnie stosujących różne leki z grupy NLPZ obserwowane jest obniżone ryzyko zachorowania na choroby nowotworowe nawet do około 70% w zależności od rodzaju nowotworu i użytego NLPZ. Potencjalny mechanizm przeciwnowotworowego działania NLPZ tłumaczony jest hamowaniem aktywności cyklooksygenazy (COX), której nadekspresja często występuje w wielu typach nowotworów. Wiązane jest to z regulacją procesów: proliferacji i migracji, neoangiogenezy, oporności na apoptozę, zdolności przerzutowania i inwazyjności, w których COX odgrywa ważną rolę. Jednakże wykazano również, iż NLPZ wywołują podobny efekt proapoptotyczny w komórkach nowotworowych niewykazujących ekspresji enzymu COX oraz w modelu komórkowym z obniżoną ekspresją tego enzymu.

Receptory PPAR należą do rodziny hormonalnych receptorów jądrowych i posiadają aktywność czynników transkrypcyjnych. Pełnią ważną rolę w regulacji ekspresji genów związanych z metabolizmem energetycznym, apoptozą oraz zapaleniem. Zachodzi przypuszczenie, że omawiana grupa leków może wykazywać działanie przeciwnowotworowe poprzez receptory PPAR γ . Wiadomo bowiem, że NLPZ są ligandami PPAR γ , natomiast receptor ten pobudza ekspresję PRODH/POX co prowadzi do aktywacji szlaków apoptozy, związanych z udziałem PPAR γ .

PRODH/POX jest mitochondrialnym enzymem katalizującym konwersję proliny do kwasu pirolidyno-5-karboksyowego (P5C). Podczas konwersji proliny do P5C, elektrony są transportowane do łańcucha oddechowego produkując ATP lub generują reaktywne formy tlenu (ROS). W pierwszym przypadku, aktywacja PRODH/POX prowadzi do produkcji ATP dostarczając energii i służąc przeżyciu, w drugim przypadku ROS indukują apoptozę. Mechanizm przełączania funkcji PRODH/POX z hamującej na pobudzającą wzrost komórek nowotworowych nie jest znany. Prawdopodobnie dostępność proliny do tego procesu może odgrywać ważną rolę w mechanizmie regulacji apoptozy/autofagii.

Celem projektu badawczego jest identyfikacja molekularnego mechanizmu przeciwnowotworowego działania wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych jako agonistów receptora PPAR gamma w eksperymentalnym modelu raka piersi poprzez analizę ekspresji niektórych receptorów, czynników transkrypcyjnych, białek sygnałowych, oraz markerów apoptozy w komórkach raka piersi MCF-7 w warunkach regulowanej ekspresji PRODH/POX.

W celu realizacji projektu zostaną wykorzystane klony komórek linii raka piersi MCF-7 z modyfikowaną ekspresją PRODH/POX. Zostanie oceniony wpływ wybranych NLPZ (np.: ibuprofenu, indometacyny, celekoksylu i innych) na niektóre procesy metaboliczne tych komórek. Planowana jest ocena wpływu badanych substancji na proliferację komórek, biosyntezę DNA, biosyntezę kolagenu, aktywność prolidazy, ekspresję PRODH/POX, niektórych czynników transkrypcyjnych, receptorów czynników wzrostowych oraz białek szlaków sygnałowych przy użyciu techniki RT-qPCR, Western immunoblot oraz immunocytochemii przy wykorzystaniu mikroskopii konfokalnej oraz cytometrii przepływowej. Zostanie wykonana analiza metabolomiczna aminokwasów przy użyciu wysokosprawnej chromatografii cieczowej lub chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrem mas (LC-QTOF-MS/GC-MS), oceniająca wpływ wybranych NLPZ na profil aminokwasowy (głównie proliny i jej metabolitów) komórek MCF-7 z modyfikowaną ekspresją PRODH/POX. Oceniony zostanie również wpływ wybranych NLPZ na cykl komórkowy.

Projekt ma na celu identyfikację molekularnego mechanizmu przeciwnowotworowego działania wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych jako agonistów receptora PPAR gamma w eksperymentalnym modelu raka piersi. Efekty biologiczne stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych na komórki raka piersi ocenione zostaną w odniesieniu do potencjalnego wykorzystania i opracowania nowego molekularnego celu farmakoterapii raka. Poznanie molekularnego wpływu NLPZ na PRODH/POX-zależną apoptozę pozwoli na doskonalenie farmakoterapii choroby nowotworowej. Udokumentowanymi wynikami projektu badawczego będą publikacje naukowe w czasopiśmie o wysokim współczynniku wpływu oraz referaty wygłaszane na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych.