

Związek TXNDC5 i kalretikuliny ze zmniejszeniem stresu ER umożliwiającym opornym komórkom szpiczaka plazmocytoowego omińnięcie blokady proteasomu.

Szpiczak plazmocytowy jest nowotworem układu limfoidalnego dotykającym średnio 5,5/100 000 mieszkańców Europy, głównie osoby starsze - mediana zachorowania wynosi 72 lata. Wywodzi się z limfocytów B na końcowym etapie różnicowania, które w zdecydowanej większości przypadków wydzielają charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej białko monoklonalne, będące kompletną immunoglobuliną lub łańcuchami lekkimi immunoglobulin. Objawy spowodowane są rozrostem komórek nowotworowych w szpiku kostnym oraz wysokim stężeniem krążącego białka monoklonalnego i obejmują głównie: zmiany kostne będące przyczyną złamań patologicznych, niedokrwistość, obniżenie odporności i niewydolność nerek.

W ciągu minionych 15 lat w terapii szpiczaka plazmocytoowego dokonał się przełom związany z wprowadzeniem wielu nowych leków, obejmujących inhibitory proteasomów, leki immunomodulujące, inhibitory deacetylazy histonowej czy przeciwciała monoklonalne. Postępy te pozwoliły wydłużyć średni czas przeżycia pacjentów od momentu rozpoznania choroby z 3 lat do obserwowanych obecnie 6 lat, niestety ciągle szpiczak plazmocytowy pozostaje chorobą nieuleczalną. Dzieje się tak pomimo tego, że zdecydowana większość pacjentów odpowiada na terapię pierwszej linii, wdrożoną po rozpoznaniu objawowej choroby, znaczną redukcją liczby komórek nowotworowych i uzyskuje stan remisji. Nieuchronnie jednak, po różnym czasie, odzwierciedlającym różnorodność choroby, następuje nawrót choroby, która po kolejnych cyklach leczenia, w końcu staje się oporna na wszystkie dostępne leki, a pacjent umiera w obrazie aktywnej wznowy. Z tego powodu kluczowe dla dalszego rozwoju terapii szpiczaka plazmocytoowego, wydają się być badania nad nabytą opornością komórek nowotworowych na stosowane leczenie. Pomimo wielu wysiłków do tej pory nie udało się stworzyć spójnego opisu tego procesu, który mógłby przyczynić się do opracowania skutecznej metody przełamania oporności.

Niezwykle istotną grupą nowych leków, obecną w prawie każdym schemacie terapeutycznym, są inhibitory proteasomów, a wśród nich bortezomib i karfilzomib. Proteasom jest agregatem enzymatycznym odpowiedzialnym za rozkład białek, które zostały wcześniej oznaczone i skierowane na szlak degradacji. Zablockowanie proteasomu przez leki powoduje akumulację wadliwych białek, co w konsekwencji prowadzi do uruchomienia w komórce mechanizmów apoptotycznych i śmierci. Jedną z najbardziej obiecujących teorii tłumaczących nabytą oporność na leki z tej grupy zakłada, że odporne komórki stają się niezależne od degradacji białek przez proteasomy. Wyrazem tego jest zmniejszenie aktywności szlaku *unfolded protein response (UPR)* aktywowanego w odpowiedzi na nagromadzenie się w komórce nieprawidłowych białek wywołujących stres retikulum endoplazmatycznego. Szlak ten, choć pierwotnie uruchamiany jako mechanizm ochronny, po przekroczeniu progu możliwej adaptacji, odpowiada za skierowanie komórki na szlak apoptozy, dzięki czemu jest istotnym mechanizmem odpowiedzialnym za śmierć komórek szpiczaka po leczeniu inhibitorami proteasomów.

W niniejszym projekcie zamierzamy zbadać mechanizmy odpowiedzialne za zmniejszenie aktywności szlaku UPR. Hipoteza badawcza zakłada, że efekt ten jest konsekwencją zwiększenia wydajności procesów związanych z prawidłowym składaniem białek w retikulum endoplazmatycznym. Na podstawie wcześniejszych publikacji oraz własnych doświadczeń wytypowaliśmy białka, których zwiększona aktywność może doprowadzić do powyższej sytuacji. Pierwszym z nich jest TXNDC5 (*Thioredoxin domain-containing protein 5*) - białko z grupy disulfidoizomerazy białek, pełniące ważną rolę w procesie zwijania białek oraz zaangażowane w zachowanie równowagi oksydoredukcyjnej. Drugie to kalretikulina, wchodząca w skład systemów kontroli jakości produkowanych białek oraz w gospodarkę jonami wapnia, niezbędnymi do prawidłowego składania białek w retikulum plazmatycznym.

W pierwszym etapie badania przeprowadzone zostaną na liniach komórkowych szpiczaka plazmocytoowego opornych na bortezomib i karfilzomib a ich celem będzie udowodnienie wpływu TXNDC5 i kalretikuliny na obniżenie stresu retikulum endoplazmatycznego a w konsekwencji na oporność na inhibitory proteasomów. Następnie uzyskane w ten sposób wyniki zostaną zwalidowane na materiale klinicznym, pochodzącym od pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym. Jeśli zaproponowane przez nasz zespół założenia okażą się słuszne, plazmocyty pacjentów opornych na inhibitory proteasomów charakteryzować się będą wyższym stężeniem TXNDC5 i kalretikuliny niż plazmocyty pacjentów wrażliwych na leki z tej grupy.

Uzyskane w ramach tego projektu wyniki przyczynią się do lepszego zrozumienia mechanizmów odpowiedzialnych za zmniejszenie aktywności szlaku UPR odpowiadającą za nabytą oporność na inhibitory proteasomów. Dzięki temu możliwe będzie poszukiwanie nowych celów terapeutycznych, które w przyszłości mogą przyczynić się do przełamania procesu nabywania oporności i zwiększenie skuteczności stosowanego leczenia. Ponadto analiza materiału klinicznego umożliwi wykorzystanie oznaczenia stężenia TXNDC5 i kalretikuliny jako potencjalnych wskaźników pozwalających przewidzieć odpowiedź pacjenta na leczenie bortezomibem lub karfilzomibem.