

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) należą do najczęstszych nowotworów pochodzenia mezenchymalnego występujących w obrębie przewodu pokarmowego. Proces nowotworowy w przeważającej większości przypadków jest spowodowany mutacjami w obrębie genu KIT, kodującego białka zwane receptorowymi kinazami białkowymi. W komórkach nowotworowych białka te są nadmiernie aktywne, stymulując niepohamowany wzrost i podział nowotworu. Rewolucja w leczeniu GIST dokonała się w 2002 roku, kiedy do jego leczenia zarejestrowano lek o nazwie imatynib. Amerykański magazyn TIME pokusił się o określenie leku mianem „magicznego pocisku” na raka. W przeciwieństwie do standardowej chemioterapii, imatynib działa selektywnie na komórki nowotworowe, regulując nadmierną aktywność wspomnianych kinaz. Niestety nie wszyscy pacjenci reagują na leczenie. Ponadto wraz z czasem trwania terapii rozwija się u większości leczonych wtórna oporność, spowodowana kolejną mutacją w genie KIT.

Celem projektu jest poszerzenie wiedzy na temat zmian molekularnych zachodzących w guzie GIST pod wpływem leczenia imatynibem. Analizą metabolitów zajmuje się dziedzina biologii systemowej, jaką jest metabolomika. Metabolity są ostatnim ogniwem procesów biochemicznych, dlatego też bardzo dobrze odzwierciedlają procesy zachodzące w organizmie pod wpływem czynników środowiskowych, chorobowych, a także substancji leczniczych czy zmian genetycznych. Do badań metabolomicznych najczęściej wykorzystuje się próbki krwi i moczu, ale też ekstrakty z tkanek lub komórek, ślinę, ciecz wodnistą oka. Dwa podstawowe pojęcia w badaniach metabolomicznych to niecelowana analiza metabolomiczna (tzw. metaboliczny „odcisk palca”) oraz celowana analiza metabolomiczna.

Pierwsza część projektu zakłada oznaczenie jak największej liczby metabolitów w próbkach tkanek GIST pochodzących od myszy, z których połowa poddana była leczeniu imatynibem. Zastosowany zostanie model myszy GIST, który uzyskuje się przez podskórne wszczepienie myszom komórek nowotworowych pobranych od pacjentów. W opisywanym projekcie wykorzystane zostaną cztery modele GIST, różniące się rodzajem mutacji genu KIT, a więc i wrażliwością na leczenie imatynibem. Do niecelowanej analizy metabolomicznej zostaną wykorzystane dwie komplementarne techniki analityczne: chromatografia cieczowa i chromatografia gazowa sprzężone ze spektrometrią mas. Końcowym rezultatem niecelowanej analizy metabolomicznej będzie wyselekcjonowanie związków, które mogą potencjalnie odgrywać rolę w odpowiedzi guzów na leczenie. Przeprowadzona w kolejnym etapie analiza celowana, dzięki oznaczeniu dokładnych stężeń wyselekcjonowanych metabolitów, pozwoli na potwierdzenie różnic w ich poziomach w guzach leczonych i nieleczonych.

Uzyskane wyniki mogą posłużyć wyjaśnieniu procesów molekularnych prowadzących do nabycia oporności guzów GIST na leczenie imatynibem, który wciąż jest lekiem pierwszego rzutu. Analiza szlaków biochemicznych, które ulegają zmianom pod wpływem leczenia, jest też drogą do zaproponowania nowych celów terapeutycznych.