

## **Mechanizmy komórkowe i efekty *in vivo* selektywnych inhibitorów dehydrogenazy mleczanowej A w eksperymentalnych modelach międzybłoniaka**

### **Popularnonaukowe streszczenie projektu**

#### **Tematyka badawcza i cel projektu**

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (MPM, ang. *Malignant Pleural Mesothelioma*) jest źle rokującym nowotworem, szczególnie opornym na leczenie, który wywodzi się z komórek opłucnej, czyli błony surowiczej otaczającej płuca. Do jednych z głównych przyczyn rozwoju międzybłoniaka opłucnej zalicza się ekspozycję na azbest. Pomimo, że produkcja azbestu została prawie całkowicie wyeliminowana, nadal zauważalny jest wzrost liczby zachorowań na MPM. Komórki agresywnych postaci nowotworów, w tym komórki międzybłoniaka są mało wrażliwe na leczenie z powodu ich przystosowania do funkcjonowania w warunkach niedotlenienia, panującego w mikrośrodkowisku nowotworowym. Komórki te przechodzą modyfikację metaboliczną związaną ze zmianą w pozyskiwaniu energii z przemian zależnych od tlenu na beztlenową glikolizę, co daje przewagę komórkom nowotworowym obecnym w niedotlenionym środowisku, gdzie fosforylacja oksydacyjna jest utrudniona. Jednym z kluczowych enzymów zaangażowanych w proces glikolizy jest mięśniowa izoforma dehydrogenazy mleczanowej (LDH-A), której zwiększona aktywność występuje w komórkach nowotworowych o znacznej zdolności do przetrwania i jest związana z ich wysoką przeżywalnością w trakcie niedotlenienia. Hamowanie LDH-A, a jednocześnie odcięcie komórek nowotworowych od możliwości beztlenowego pozyskiwania energii może być skuteczne w leczeniu nowotworów. Celem niniejszego projektu jest zbadanie działania i ocena możliwości terapeutycznych związków hamujących aktywność LDH-A w układach eksperymentalnych odtwarzających przebieg międzybłoniaka opłucnej.

#### **Planowane badania**

Mechanizm działania i efekt przeciwnowotworowy inhibitorów LDH-A zostanie zbadany *in vitro* i *in vivo* z Przebadany zostanie wpływ tych związków na wzrost, inwazyjność, metabolizm oraz ekspresję genów w komórkach izolowanych z MPM, sferoidach pozyskanych z MPM w warunkach normoksji i niedotlenienia. Ponadto, w celu sprawdzenia specyficzności obserwowanych efektów, przeanalizowany zostanie wpływ inhibitorów LDH-A w komórkach nienowotworowych, takich jak komórki śródbłonna naczyniowego i komórki reakcji zapalnych. Przeprowadzone zostaną również badania skojarzone inhibitorów LDH-A z powszechnie stosowanymi lekami w terapii MPM, takimi jak pemetreksed, cisplatyna i karboplatyna oraz lekami celowanymi, takimi jak wandetanib. W celu dostarczenia selektywnych związków hamujących aktywność LDH-A, które będą mogły być następnie wykorzystane w badaniach przedklinicznych, wykonana zostanie synteza nowych inhibitorów LDH-A, poprzedzona komputerowym modelowaniem molekularnym. Bogaty zbiór próbek pochodzących ze zdrowych tkanek oraz złośliwych międzybłoniaków opłucnej oraz zgromadzona baza danych klinicznych dostępna dla zespołu realizującego projekt zostaną wykorzystane do zbadania związków między zmianami biologicznymi związanymi z LDH-A i parametrami klinicznymi.

#### **Znaczenie wyników badań**

Obecnie stosowane terapie przeciwnowotworowe nie uwzględniają mechanizmów oporności spowodowanych zmienionym metabolizmem komórek rakowych. Istnieje tylko kilka związków, które wykazują właściwości hamujące względem zwiększonej aktywności glikolitycznej inwazyjnych komórek nowotworowych. Niniejszy projekt badawczy proponuje przetestowanie nowych inhibitorów selektywnie hamujących LDH-A. Wyniki badań, wykorzystujących unikalne cechy przeprogramowania metabolicznego komórek MPM, mogą zostać użyte do opracowania leków do selektywnej terapii przeciwnowotworowej, jak również przysłużą się do zoptymalizowania nowych technologii wykrywania czynników prognostycznych. Ponadto, wyniki badań proponowanych w projekcie mogą przysłużyć się do poprawy skuteczności standardowych metod leczenia dzięki identyfikacji nowych biomarkerów, które pomogą zoptymalizować zastosowanie agresywnych terapii u pacjentów z ryzykiem niepowodzenia terapii konwencjonalnych. Wiedza metodologiczna i technologiczna uzyskana w ramach realizacji projektu będzie miała również zastosowanie w diagnostyce i terapii w wielu innych rodzajach nowotworów z podobnymi zmianami metabolicznymi.