

Wśród wszystkich chorych na raka skóry tylko u 4% rozpoznaje się czerniaka złośliwego. Jest on jednak odpowiedzialny za 80% zgonów związanych z rakiem skóry, głównie ze względu na to, że jest bardzo inwazyjny i często tworzy przerzuty. Ostatnie lata przyniosły przełom w leczeniu tego nowotworu, między innymi dzięki opracowaniu terapii skierowanej przeciwko kinazie BRAF - białku zmutowanemu u około 50% osób cierpiących na czerniaka. Niestety u pacjentów dość szybko pojawia się oporność na tę formę leczenia. Skuteczność terapii poprawia nieco jednoczesne zastosowanie leków blokujących inną kinazę – MEK, jednak oporność na leczenie wciąż się pojawia i stanowi główną przyczynę niepowodzenia terapii zaawansowanego czerniaka. Dlatego tak istotne są badania mające na celu zrozumienie mechanizmów lekooporności i opracowanie nowych strategii terapeutycznych, blokujących inwazję komórek nowotworowych i zwiększających ich podatność na leczenie.

Istotnym elementem warunkującym skuteczność stosowanej terapii jest otoczenie nowotworu (mikrośrodowisko), które jest złożonym układem, specyficznym dla każdego typu raka. W jego skład, oprócz różnych rodzajów komórek otaczających ognisko nowotworu takich jak adipocyty czy fibroblasty, wchodzi także cała gama białek i czynników wzrostowych produkowanych zarówno przez komórki prawidłowe, jak i nowotworowe. Te wszystkie elementy mogą wpływać na biodostępność leków i regulować oporność komórek czerniaka na terapię, a tym samym warunkować skuteczność stosowanego leczenia. Badania wskazują na pojawienie się zmian metabolizmu lipidów w wyniku nabywania oporności przez komórki czerniaka. Wiadomo też, że leki ukierunkowane na metabolizm mogą stanowić potencjalny cel w terapii komórek opornych. Jednak w dotychczas prowadzonych badaniach nie uwzględniano wpływu składowych mikrośrodowiska guza na metabolizm lipidowy komórek nowotworowych. Największy wpływ na procesy składające się na metabolizm tłuszczów mogą mieć komórki tłuszczowe czyli adipocyty. Mogą one aktywnie wspierać progresję czerniaka, szczególnie u otyłych pacjentów. Do tej pory nie badano, jak obecność adipocytów wpływa na przetwarzanie lipidów przez komórki czerniaka odporne na inhibitory BRAF/MEK. Dlatego celem tego projektu jest zweryfikowanie wpływu adipocytów na metabolizm lipidów w opornych komórkach czerniaka. Zagadnienie to staje się szczególnie istotne w czasach, gdy otyłość stanowi poważny problem cywilizacyjny.

Chciałabym określić wpływ obecności adipocytów w niszy nowotworowej na metabolizm komórek czerniaka, a następnie ocenić zasadność stosowania terapii regulujących przetwarzanie, wychwyt i przechowywanie lipidów na skuteczność dotychczas stosowanych terapii czerniaka. W pierwszym etapie badań uzyskam i scharakteryzuję odporne na działanie inhibitorów BRAF/MEK komórki czerniaka. Następnie, za pomocą kokultur (hodowli złożonych z komórek nowotworowych i prawidłowych jednocześnie) zbadam wpływ adipocytów na przemiany lipidów zachodzące w komórkach czerniaka. Przeanalizuję również wpływ tkanki tłuszczowej pochodzącej od pacjentów na przemiany lipidów w komórkach nowotworowych. W ostatnim etapie pracy sprawdzę czy zastosowanie leków oddziałujących na gospodarkę lipidową zwiększy skuteczność terapii względem komórek opornych.

Przeprowadzone badania ułatwią zrozumienie molekularnego podłoża lekooporności, która może być modulowana przez mikrośrodowisko czerniaka. Proponowany projekt może się również przyczynić do opracowania nowych strategii terapeutycznych, specyficznie ukierunkowanych nie tylko przeciw komórkom nowotworowym, ale również wpływających na otoczenie, w którym ten nowotwór się znajduje, a tym samym hamujących jego rozprzestrzenianie się.