

Inhibicja szlaku MIA (mitochondrial intermembrane space assembly) jako nowa metoda na zapobieganie metabolicznemu przeprogramowaniu opornych na terapię białaczkowych komórek macierzystych.

Rak jest złożoną chorobą powodowaną nałożeniem się na siebie szeregu czynników takich jak, predyspozycje genetyczne, czynniki środowiskowe, styl życia oraz infekcje i proces starzenia. Ze względu na skomplikowaną naturę tej patologii, na badania poświęcone nowotworom składają się badania podstawowe, strategie mające na celu działania zapobiegawcze, opracowywanie metod wczesnej diagnostyki oraz dostosowanie strategii leczenia i wyleczenia. W badaniach podstawowych "wiedza" jest słowem kluczowym, ponieważ aby modyfikować procesy biologiczne najpierw należy je zrozumieć. Ostra białaczka szpikowa (AML) jest agresywnym hematologicznym nowotworem złośliwym charakteryzującym się ekspansją komórek, które są zablokowane w ich zdolności do normalnego różnicowania. Dzięki badaniom biologicznym i genetycznym identyfikuje się molekularne mechanizmy powstania białaczki i mutacje związane z tą chorobą. Te postępy w zrozumieniu biologii AML przełożyły się na bardziej skuteczne terapie, niestety u większości pacjentów wyniki są nadal słabe ze względu na oporność choroby na stosowane terapie lub z powodu nawrotu choroby. Dlatego ważne jest, aby zrozumieć mechanizmy, dzięki którym komórki AML są lub stają się odporne na środki chemioterapeutyczne. Zrozumienie mechanizmów powstawania oporności może prowadzić do nowych terapii lub identyfikacji pacjentów, którzy powinni być leczeni innymi strategiami.

Cechą charakterystyczną AML w odniesieniu do normalnie zróżnicowanych krwinek jest to, że komórki te stosują mitochondrialną fosforylację oksydacyjną jako główne źródło energii. Metabolizm oksydacyjny to złożony proces mitochondrialny niezbędny do utrzymania i zwiększenia produkcji biomasy komórkowej i energii. Jednocześnie wysokie tempo przemiany materii determinuje stan określany jako „stres oksydacyjny”. Podczas tej transformacji wytwarzane są reaktywne cząsteczki, które uszkadzają lipidy, białka, DNA jądrowe i mitochondrialne, co negatywnie wpływa na funkcjonowanie komórki. Dlatego zapobieganie skutecznej naprawie mitochondrialnego DNA stanowi nową strategię pokonywania nabytej oporności komórek nowotworowych, która obecnie utrudnia powodzenie wielu terapii przeciwnowotworowych.

APE1 jest niezbędnym enzymem w szlaku naprawy wycinania zasady DNA, który jest odpowiedzialny za naprawę zarówno jądrowych, jak i mitochondrialnych uszkodzeń DNA. APE1 jest importowany do mitochondriów w warunkach stresu oksydacyjnego, a szlakiem odpowiedzialnym za jego translokację do mitochondriów jest szlak MIA.

Opierając się na tych wszystkich elementach, proponujemy innowacyjną strategię wybiórczego celowania w odporne na terapię komórki AML poprzez hamowanie szlaku MIA. Może to zapobiegać translokacji APE1 do mitochondriów co w konsekwencji doprowadzi do zakłócania zdolności komórek białaczkowych do naprawy mitochondrialnego DNA. Aby osiągnąć ten cel, zamierzamy zastosować dwie równoległe strategie hamowania szlaku MIA: podejście oparte o peptydy hamujące oraz omolekulare badania przesiewowe związków chemicznych.