

Celowanie w metabolizm energetyczny w precyzyjnej terapii przeciwnowotworowej: nowe inhibitory LDH-A i PDK1 jako potencjalne strategie głodzenia komórek niedrobnokomórkowego raka płuc i złośliwego międzybłoniaka opłucnej

Cele projektu badawczego

Niedrobnokomórkowy rak płuc (NSCLC) i złośliwy międzybłoniak opłucnej (MPM) to dwa nowotwory klatki piersiowej charakteryzujące się wysoką śmiertelnością pacjentów z powodu późnego rozpoznania i nieskutecznej terapii. Pięcioletnie przeżycie chorych na NSCLC wynosi około 30%, a jedną z głównych przyczyn środowiskowych wpływających na jego rozwój jest palenie tytoniu. MPM jest bardzo rzadkim nowotworem o pięcioletniej przeżywalności wynoszącym zaledwie 12%, związanym z ekspozycją na azbest i rozwijającym się nawet 20-40 lat po narażeniu. Choć w Europie na początku XXI wieku wprowadzono zakaz stosowania wyrobów azbestowych, nadal jest on obecny w środowisku, a liczba przypadków MPM wzrasta. Jednym z problemów napotykanym w terapii NSCLC i MPM jest ich duża oporność. Kluczową przyczyną tej oporności jest zdolność komórek nowotworowych do zmiany metabolizmu, dzięki czemu mogą przystosować się do niesprzyjających warunków, które są indukowane między innymi leczeniem. Zarówno w NSCLC, jak i MPM obserwuje się obszary zubożone w tlen, które przesuwają produkcję energii z glukozy (głównego substratu energetycznego) w metabolizmie zależnym od tlenu do beztlenowej glikolizy. To czyni je bardziej agresywnymi ze zwiększoną zdolnością do przerzutów. Celem naszych badań jest zahamowanie opisanych przemian metabolicznych, tak aby ponownie uwrażliwić komórki nowotworowe na standardową chemioterapię. Wiele badań wskazuje na nieskuteczność monoterapii, dlatego zastosujemy wielokierunkowe hamowanie procesów energetycznych poprzez celowanie w transportery glukozy (GLUT-1), a także dehydrogenazę mleczanową (LDH-A), nadaktywną w warunkach beztlenowych oraz kinazę dehydrogenazy pirogronianowej (PDK1), zaangażowanej w oddychanie mitochondrialne.

Metodologia projektu badawczego

Efekty komórkowe spowodowane zastosowaniem kombinacji inhibitorów LDH-A, PDK1 i GLUT-1 będą badane *in vitro* i *in vivo*. Analizy komórkowe obejmą badanie cytotoxyczności tej kombinacji inhibitorów, zmian w stężeniach nukleotydów, oddychania mitochondrialnego, glikolizy, a także apoptozy i laktacji histonów w kilku liniach komórkowych NSCLC i MPM. Ponadto sprawdzimy zdolność tych inhibitorów do hamowania migracji komórek nowotworowych: procesu odpowiedzialnego za powstawanie przerzutów. W kolejnym kroku stworzymy trójwymiarowe kultury, które charakteryzują się środowiskiem podobnym do obserwowanego w raku, z niedotlenionym rdzeniem. Badania te posłużą do przeniesienia doświadczeń do warunków *in vivo* w mysim modelu NSCLC i MPM, gdzie będziemy badać zmiany wielkości guzów po podaniu inhibitorów LDH-A, PDK1 i GLUT-1. Ostatnim ważnym etapem projektu będzie analiza poziomu białek GLUT-1, LDH-A i PDK1 w tkankach pacjentów z NSCLC i MPM w celu wyselekcjonowania pacjentów do spersonalizowanego leczenia z wykorzystaniem odpowiedniej kombinacji leków.

Przewidywany wpływ projektu badawczego na rozwój nauki

Innowacyjność naszych badań polega na tym, że skupimy się nie tylko na hamowaniu wzrostu komórek nowotworowych NSCLC i MPM, ale także na próbie zrozumienia mechanizmów zachodzących podczas hamowania LDH-A, PDK1 i GLUT-1. Co więcej, jako pierwsi przetestujemy połączenie tych trzech inhibitorów, próbując wielokierunkowo hamować metabolizm energetyczny komórek nowotworowych. Kompleksowość naszych badań opiera się na przejściu od warunków *in vitro* do *in vivo*, z analizą tkanek pacjentów, tak aby maksymalnie wyczerpać możliwości badań przedklinicznych z perspektywą przeniesienia ich również do badań na poziomie klinicznym.