

Równoległa mikroewolucja plastyczności metabolicznej i chemoodporności: klucz do zrozumienia nawrotów raka

Rak pozostaje jednym z największych wyzwań zdrowotnych, a rosnąca liczba chorych wywiera coraz większą presję na systemy opieki zdrowotnej na całym świecie. Jednym z głównych powodów, dla których obecnie stosowane terapie często zawodzą, jest rozwój tzw. "plastyczności fenotypowej" komórek, która pozwala im na opieranie się chemioterapii, co prowadzi do nawrotów choroby i przerzutów. Zrozumienie, w jaki sposób komórki nowotworowe adaptują się do stresu chemioterapeutycznego jest kluczowe dla poprawy wydajności terapii i wyników leczenia pacjentów. Jednym z przejawów tego procesu jest przeprogramowanie metabolizmu komórek nowotworowych. W słabo utlenowanych częściach guza dochodzi do wzrostu aktywności szlaków metabolicznych opartych o reakcje beztlenowe. Jednak w obecności tlenu długotrwała chemioterapia może powodować przeprogramowanie metabolizmu komórek w kierunku reakcji opartych na oddychaniu tlenowym. W ramach tego projektu zamierzamy zbadać, jak komórki nowotworowe adaptują swój metabolizm w odpowiedzi na niedotlenienie (hipoksję) oraz długotrwałą ekspozycję na chemioterapię. Nasze badania koncentrują się na trzech głównych celach:

1. **Rola hipoksji:** Zbadamy, jak komórki rakowe reagują na niski poziom tlenu podczas długotrwałej chemioterapii. Naszym celem jest odkrycie, jak niedobór tlenu wpływa na zdolność komórek nowotworowych do zmiany profilu metabolicznego, ich lekooporność i potencjał inwazyjny;
2. **Cykliczna hipoksja i chemoodporność:** Guzy często doświadczają cykli niedotlenienia i natlenowania. Uważa się, że te cykle sprzyjają ewolucji komórek nowotworowych. Zbadamy, w jaki sposób te wahania wpływają na elastyczność metaboliczną, lekooporność i inwazyjność komórek. Ważnym celem jest identyfikacja mechanizmów (epigenetycznych), które odpowiadają za mikroewolucję plastyczności metabolicznej, lekooporności oraz potencjału inwazyjnego. W szczególności interesuje nas oś sygnałowa zależna od białek HIF1/2/3, Nrf2 i mitochondrialnej Cx43 i jej interakcje ze szlakami regulującymi inwazyjność komórek związanymi z aktywnością Snail-1, Twist i Slug;
3. **Potencjał komórek "przetrwalnikowych":** Niektóre komórki nowotworowe, znane jako komórki "przetrwalnikowe", które pozostają zwykle w stanie uśpienia, potrafią przetrwać nawet najbardziej agresywne terapie i powodować nawroty raka. Zbadamy, jak cykle niedokrwienia-reperfuzji wpływają na te komórki w modelach glejaka wielopostaciowego i raka prostaty. W szczególności ocenimy potencjał rozwojowy komórek przetrwalnikowych, w tym cechy komórek stanowiących ich potomstwo.

Aby osiągnąć te cele, zastosujemy kombinację modeli nowotworowych in vitro and in vivo, poddając komórki glejaka i raka prostaty stopniowo zwiększanym dawkom chemioterapii w zmiennych warunkach tlenowych. Analizując komórki na różnych etapach ich ewolucji, wykorzystamy techniki takie jak transkryptomika, proteomika i metabolomika. Dodatkowo przeprowadzimy analizy na poziomie pojedynczych komórek, aby zidentyfikować ich specyficzne cechy metaboliczne i lekooporność, szczególnie koncentrując się na komórkach "przetrwalnikowych". Badania te mają na celu opracowanie nowych metod badania ewolucji komórek nowotworowych pod wpływem stresu metabolicznego i chemioterapeutycznego, ustanawiając nowy standard dla przyszłych badań. Dzięki pracy z dobrze scharakteryzowanymi modelami glejaka i raka prostaty, wyniki będą miały szerokie zastosowanie i dostarczą cennych informacji dotyczących różnych typów nowotworów. Odkrywając mechanizmy komórkowe, które pozwalają komórkom rakowym zmieniać swój metabolizm i przetrwać w zmieniających się warunkach tlenowych, dążymy do identyfikacji uniwersalnych sensorów, które regulują ten proces. Zrozumienie, jak wahania poziomu tlenu i zmiany metaboliczne wpływają na fenotyp komórek "przetrwalnikowych", może pomóc w lepszym zrozumieniu efektów ubocznych obecnych terapii. Te odkrycia mogą torować drogę do opracowania skuteczniejszych terapii, które zmniejszą ryzyko nawrotów choroby nowotworowych.