

„Molekularny mechanizm śmierci komórek niedrobnokomórkowego raka płuca oraz raka trzustki traktowanych kombinacją sorafenibu i kwasu betulinowego”

Aktualne sposoby leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) oraz raka trzustki (PDAC) są ograniczone ze względu na znaczną cytotoksyczność stosowanych chemioterapeutyków. Inhibitory kinaz tyrozynowych wykazały działanie przeciwko określonym szlakom sygnałowym zaangażowanym w procesy onkogenezy, we wszystkich typach nowotworów. Najnowsze badania podkreślają znaczenie skojarzonej, celowanej terapii opartej na sprecyzowanych celach molekularnych. Jedną z najczęstszych mutacji w NSCLC oraz PDAC jest mutacja KRAS aktywująca szlak RAS/RAF/ERK odpowiedzialny za proliferację oraz wskazująca na złe rokowanie. Niestety, mimo wielu badań nadal nie opracowano leczenia celowanego bezpośrednio w nowotwory zależne od onkogenu Ras. Dlatego wiele badań skupia się na opracowaniu czynników hamujących dalsze elementy szlaku, takie jak kinazy Raf. Jednym z takich inhibitorów jest sorafenib.

Celem prezentowanego projektu doktorskiego jest przedstawienie molekularnych mechanizmów współdziałania kombinacji sorafenibu i kwasu betulinowego na cząsteczki sygnałowe oraz na kluczowe czynniki związane ze szlakami proliferacji i apoptozy komórek NSCLC oraz PDAC. Badania wykazały, że kombinacja sorafenibu i kwasu betulinowego znacznie obniża żywotność i proliferację komórek NSCLC, indukuje apoptozę i obniża ich potencjał klonogeny. Analiza szlaków sygnałowych metodą western blotting pokazała zmiany w ekspresji białka CHOP oraz białek biorących udział w mitochondrialnym szlaku apoptozy-Bcl-2 i Bax. Dodatkowo, następuje aktywacja kaspazy-8 i kaspazy-9, trawienie białka PARP oraz zahamowaniem aktywności kinaz Akt i mTOR. Również, ta sama kombinacja związków synergicznie hamuje proliferację i klonogenność komórek PDAC. Mechanizm działania różni się od tego zaobserwowanego w raku płuca. Kombinacja związków hamuje proliferację komórek PDAC poprzez zahamowanie cyklu komórkowego w fazie G2 mocno powiązanego z wzrostem ekspresji białka p21, spadkiem ekspresji białka c-Myc i spadkiem ekspresji cykliny D1 oraz poprzez hamowanie aktywności kinaz ERK1/2 i Akt. Dodatkowo, co jest bardzo ciekawe, kombinacja związków nie indukuje apoptozy w komórkach nowotworowych. Ponadto, badana kombinacja nie wykazuje toksyczności na komórki prawidłowe krwi obwodowej (PBL).

Kombinacja sorafenibu z kwasem betulinowym wydaje się być wysoce efektywna w terapii przeciwko NSCLC, a także przeciwko innym nowotworom, w tym wyjątkowo trudnym do leczenia raku trzustki.