

Terápia rezisztencia áttörése metabolikus targetek felhasználásával, daganatnövekedés metabolikus különbségei *in vitro* és *in vivo*

A daganatok kezelésének egyik legnagyobb kihívása a terápiák sikertelensége, aminek következménye a daganatok kiújulása, a távoli áttétek kialakulása és az ezekkel összefüggő halálozások. A daganatsejtek többféle más sejttel együtt alkotják a tumorszövetet 3 dimenziós (3D) szerkezetben, ami jelentősen módosíthatja működésüket az adott helyen. Ennek a változatosságnak nagy szerepe van a kezelésekre adott válaszreakciókban; a daganatos sejtek egy részének szervezeten belüli túlélésében. A daganatsejtek jellegzetessége, hogy anyagcsere folyamataik (tápanyaghasznosítás, alapanyagcsere) gyorsan alkalmazkodnak a növekvő tumor igényeihez. Legújabb adataink is alátámasztják, hogy pl. a cukor-, zsírhasznosítása, lebontó és felépítő folyamatok aránya a tumorszövet különböző területein eltérő (ún. metabolikus heterogenitás). A daganatsejtek az erőforrásokat (pl. tápanyagok, O_2) optimalizálják, ha többféle elérhető anyagcsereútvonallal rendelkeznek, többféle molekula felhasználásából is nyerhetnek energiát, építőelemeket vagy nyugalmi állapotba kerülve, alacsonyabb energia hasznosítás mellett átmenetileg átvészelnek kritikus helyzetek (terápia vagy a tumorelles immunválasz hatásai).

A sejtvonal modellek nem elég komplexek, ezért a gyógyszerfejlesztésben a hatóanyag szelekció jelenleg nem lehet tökéletes. Munkánkban a 3D bionyomtatott szövetszerű struktúrákon végzett kísérleteink és az állatkísérletek eredményeit vethetjük össze, a 3D modellrendszert tökéletesítve. Utóbbi segíti a potenciális daganatellenes gyógyszerkombinációk jobb előválogatását, ami tovább csökkentheti az állatkísérletek számát a jövőben. Célunk jelenlegi terápiás kezelések után a túlélő daganatsejtekben igazolni az anyagcsere útvonalak átrendeződésének szerepét, így új terápiás célpontokat azonosítani. Párhuzamosan a nem daganatos gyógyszerkészítmények anyagcsere szabályozással összefüggő tumornövekedés gátló hatásait bizonyíthatjuk az állatkísérletekben. Statisztikailag minimalizált állatszámokkal, szakemberek bevonásával és a kezelések minimalizálásával dolgozunk; az állatok tartásánál ügyelünk (pl. ingergazdag, de stresszmentes) a környezet kialakítására; az állatok általános állapotát és/vagy a tumorméretet is naponta ellenőrizzük; állapotromlás esetén az állatot euthanáziában részesítjük. Kísérleteinkben 5 év alatt összesen 2680 db különböző fajtájú egér felhasználását tervezzük.

Eredményeink a daganatokban bekövetkező anyagcserefolyamatok pontos jellemzését; hatásvizsgálatokat segítő módszerek, képalkotó technikák, patológiai vizsgálatok fejlesztését, a terápiarezisztencia problémák korai felismerését segítik. Anyagcsere gátlószer kombinációs tesztjeink eredményei pedig a személyreszabott kezelések fejlesztését segítik.