

ASPEKTY ZASTOSOWANIA ANALIZ METABOLOMICZNYCH W CHARAKTERYSTYCE NOWOTWORÓW PODŚCIELISKOWYCH PRZEWODU POKARMOWEGO

Szymon Macioszek¹, Danuta Dudzik^{1,2}, Agnieszka Woźniak³, Danuta Siluk¹, Patrick Schöffski^{3,4}, Michał J. Markuszewski¹

¹Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Center for Metabolomics and Bioanalysis CEMBio, San Pablo University, Madryt

³Laboratory of Experimental Oncology, Department of Oncology, KU Leuven, Belgium

⁴Department of General Medical Oncology, University Hospitals Leuven, Belgium

Analizy metabolomiczne tkanek nowotworowych mogą stanowić cenne źródło informacji o aktualnym stanie nowotworu i podłożu molekularnym guza [1,2]. Monitorowanie składu metabolitów pozwala m.in. na obserwację zmian spowodowanych wprowadzeniem farmakoterapii, a w dalszej perspektywie na opracowanie nowych celów terapeutycznych. Przedstawiony projekt dotyczy nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), które w większości przypadków spowodowane są mutacjami w genie *KIT*, warunkującymi stopień wrażliwości guza na terapię lekiem pierwszego rzutu – imatinibem. Przeprowadzono niecelowaną analizę metabolomiczną guzów GIST o różnych mutacjach genu *KIT*: (1) p.V560D (ekson 11); (2) p.A502_Y503dup (ekson 9); (3) p.K558_G565delinsR (ekson 11); (4) p.P577del;W557LfsX5;D820G (eksyony 11+17). Próbkę pochodziły z mysich modeli ksenograftu. W obrębie każdej mutacji połowa myszy była poddana terapii imatinibem, natomiast pozostałe stanowiły grupę kontrolną (n = 10/grupa). Analiza statystyczna sygnałów zmierzonych w spektrometrze mas obejmowała porównanie próbek odpowiadających czterem mutacjom, a także identyfikację zmian następujących pod wpływem leczenia. Najbardziej zróżnicowane pod względem poziomu oznaczonych metabolitów okazały się próbki reprezentujące odmienne mutacje genetyczne. Oznacza to, że typ mutacji jest najważniejszym czynnikiem kształtującym metabolom guzów GIST. Niemniej, potwierdzono również zmiany spowodowane prowadzeniem terapii, które zostały odzwierciedlone w poziomach aminokwasów, kwasów organicznych, kwasów tłuszczowych, a także pochodnych puryny i pirymidyny. Dalsze prace skupiają się na wytłumaczeniu odmiennych odpowiedzi guza na leczenie w zależności od typu mutacji.

PIŚMIENNICTWO:

[1] Armitage, Emily Grace, and Michal Ciborowski. "Applications of metabolomics in cancer studies." *Metabolomics: From Fundamentals to Clinical Applications*. Springer, Cham, 2017. 209-234.

[2] Andrisic, Luka, et al. "Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer." *Redox Biology* 14 (2018): 47-58.

kontakt: szymon.macioszek@gumed.edu.pl