

Choroby nowotworowe to plaga XX wieku. Szacuje się, że w najbliższych latach diagnozę usłyszy blisko 40% ludzi w różnym wieku. Największym wyzwaniem są oczywiście szybko rosnące nowotwory złośliwe. Ich leczenie jest zwykle kosztowne oraz obarczone możliwością wystąpienia dość uciążliwych skutków niepożądanych. Najczęściej stosowanymi lekami onkologicznymi w Polsce i w wielu innych krajach jest chemioterapia oraz (w przypadku nowotworów hormonozależnych) deprivacja hormonalna. Stosowane w leczeniu onkologicznym chemoterapeutyki zabijają nie tylko komórki nowotworowe, ale także są toksyczne dla komórek zdrowych, co stanowi olbrzymi problem. Jednymi z poważniejszych skutków ubocznych obserwowanych w leczeniu zarówno chemoterapią jak i deprivacją hormonalną są zaburzenia poznawcze (ang. *chemobrain*, mgła mózgowa), do których zalicza się między innymi zaburzenia pamięci krótkotrwałej, przestrzennej, trudności wypowiedzenia się. Szacuje się, że zaburzenia poznawcze dotyczą średnio 50-70% pacjentów. Warto zaznaczyć, iż ponad połowa zachorowań na wiele typów nowotworów, w tym raka prostaty czy raka piersi, przypada po 50 roku życia. U pacjentów w średnim wieku i starszych zwiększone jest ryzyko wystąpienia chorób neurodegeneracyjnych, przede wszystkim demencji. Dlatego też u pacjentów tych wdrożenie terapii onkologicznej może ten proces zapoczątkować lub znacznie przyspieszyć. W konsekwencji jakość życia chorego zostanie znacznie obniżona, i często do końca życia pacjent nie będzie mógł samodzielnie funkcjonować pomimo pozytywnych rokowań w przebiegu samej choroby onkologicznej. U pacjentów ze zdiagnozowaną demencją lub chorobą Alzheimera, lub też cierpiących na łagodne zaburzenia poznawcze, często ogranicza się lub nie wdraża leczenia onkologicznego w pełnym zakresie ze względu na ryzyko gwałtownego pogorszenia pracy mózgu. W związku z czym ważne wydaje się poszukiwanie takich strategii terapeutycznych, które z jednej strony zapobiegałyby neurodegeneracji prowadzących do rozwoju zaburzeń poznawczych (które są faktem obserwowanym w leczeniu onkologicznym), a z drugiej strony mogłyby zwiększyć efektywność przeciwnowotworową chemioterapii lub terapii hormonalnej.

W niniejszym projekcie grantowym planowane jest sprawdzenie w modelach zwierzęcych, czy zaburzenia poznawcze oraz zmiany neurochemiczne w mózgu indukowane chemoterapią lub deprivacją hormonalną mogą być osłabiane lub niwelowane poprzez podanie ligandów hamujących receptory mGlu (głównie mGlu₁ i mGlu₇). Jako leki onkologiczne zastosowane będą jedne z częściej stosowanych chemioterapeutyków, docetaxel i doxorubicyna, związek antyandrogenowy, enzalutamid oraz związek o działaniu antyestrogenowym, tamoksyfen. Są to związki rutynowo stosowane klinicznie. Natomiast związki hamujące wybrane receptory metabotropowe wykazały w dotychczasowych badaniach silny potencjał prokognitywny w modelach zwierzęcych.

Receptory mGlu mogą występować na niektórych komórkach nowotworowych. Dlatego też w drugiej części projektu sprawdzone zostanie, czy ligandy receptorów mGlu mogą nasilać cytotoksyczne efekty chemioterapii lub terapii hormonalnej. Badany będzie wpływ tych ligandów na procesy biochemiczne, które z jednej strony przyczyniają się do powstania zaburzeń neurologicznych, a z drugiej do agresywności nowotworu. Wyciszenie tych procesów mogłoby mieć podwójnie korzystny efekt dla pacjentów.