

Cel projektu i powody podjęcia danej tematyki badawczej:

Celem niniejszego projektu jest zdobycie nowej wiedzy na temat molekularnego podłoża lekooporności pacjentów chorych na raka nerki na najnowszy typ terapii - na terapię celowaną, konkretnie na terapię anty-angiogenną. Nie jest to chemioterapia, która w założeniu ma zabijać komórki nowotworowe. Ten rodzaj terapii - konkretnie w tym projekcie chodzi o sorafenib, inhibitor kinaz tyrozynowych - ma na celu upośledzenie pewnych szlaków sygnałowych, co w konsekwencji ma doprowadzić do zahamowania nadmiernego unaczynienia wokółnowotworowego - czyli, mówiąc kolokwialnie, terapia dąży do "załodzenia" nowotworu. Pomimo początkowych sukcesów, zresztą trwających nadal, bo ten rodzaj terapii jest bardziej efektywny niż chemio- czy radioterapia - znaczna część chorych wykazuje progresję w przeciągu 3 miesięcy. Część pacjentów uodparnia się na leki w efekcie ich stosowania - mamy wtedy do czynienia z lekoopornością nabytą - i jej podłoże jest częściowo poznane w raku nerki (publikacje m.in. Gotink i wsp. 2011, 2012; Buczek i wsp. 2013, Bielecka i wsp. 2014). Natomiast część pacjentów nie wykazuje żadnej reakcji na lek od samego początku - co prawda jest znane zjawisko tzw. oporności wielolekowej, ale nie tłumaczy ono lekooporności pierwotnej na tyle, by doprowadzić do efektywnego jej przełamania. Istnieje więc realnie potrzeba zidentyfikowania szlaków molekularnych, które być może zostają aktywowane/wyłączane/omijane w przebiegu lekooporności pierwotnej na TKI w raku nerki. W niniejszym projekcie skoncentrowano się na sorafenibie - wyniki badań wstępnych pokazały lekooporność komórek macierzystopodobnych, uznawanych przez część badaczy za komórki inicjujące nowotwór, na ten lek w warunkach hipoksji, czyli w warunkach panujących realnie w nowotworze *in vivo*. Ważne jest, że wpływ leków anty-angiogennych na komórki rakowe *in vitro* został udokumentowany w wielu pracach badawczych (m.in. również Gotink i wsp., Bussolati i wsp., Bruno i wsp.). Wyniki badań planowanych do realizacji w niniejszym projekcie pozwolą na kontynuację poszerzania wiedzy w zakresie lekooporności pierwotnej na TKI - kolejnym etapem po zakończeniu projektu będzie poznanie konkretnych zmian na poziomie genu lub białka (modyfikacje posttranslacyjne, mutacje, itp.), które powodują lekooporność, a jeszcze kolejnym - wytworzenie cząstek "naprawczych" (ostatnie już w badaniu aplikacyjnym).

Jakie badania podstawowe realizowane będą w projekcie:

Badania będą prowadzone w celu nabycia nowej wiedzy w zakresie biotechnologii medycznej, medycyny molekularnej, z użyciem m.in. badań proteomicznych, oraz badania ekspresji pojedynczych białek i genów. Badania będą wykonywane z użyciem wiedzy z nauk o życiu i badaniach podstawowych. Projekt jest oparty na oryginalnych pracach badawczych i został napisany w celu poszerzenia aktualnego stanu wiedzy w zakresie lekooporności pierwotnej na sorafenib. Badania proteomiczne metodą spektrometrii mas przyczynią się do wstępnej identyfikacji zmienionej ekspresji szeregu białek i wyniki te zostaną powtórzone celem weryfikacji metodą Western Blot. Następnie zostanie sprawdzona ekspresja genów kodujących te białka. Pozwoli to na wzrost rzetelności tego badania. Celem uzyskania materiału zostaną wykonane hodowle 3D *in vitro* bardziej oddające biologię nowotworu *in vivo*. Reasumując, wszystkie badania wykonane w tym projekcie to prace oryginalne spełniające kryterium badań podstawowych nie będące badaniami o charakterze aplikacyjnym.