

Uzyskanie przez komórki zdolności do nieograniczonych podziałów jest kluczowym etapem w procesie nowotworzenia. Jest to możliwe głównie dzięki przywróceniu aktywności telomerazy. Wykazano, że enzym ten jest aktywny w ok. 80 - 90% komórek nowotworowych, natomiast nie obserwuje się jego aktywności w większości komórek somatycznych organizmu. Wieloczynnikowość procesu nowotworzenia skłania do wykorzystania strategii wyciszenia telomerazy, co w połączeniu

z podaniem cytostatyków i/lub radioterapii może przyczynić się do zmniejszenia dawek leków i promieniowania koniecznych do wywołania śmierci komórkowej. Strategia wpływu na komórki nowotworowe uwzględniając regulację telomerazy jest obecnie często stosowana (nukleotydy antysensowne, rybozomy, witamina D, stabilizatory kwadrupleksów, wektory adenowirusowe). Prowadzono wiele badań dotyczących regulacji telomerazy, jednak proces ten pozostaje niejasny. Zróżnicowane mechanizmy śmierci komórkowej, wliczając autofagię, katastrofę mitotyczną oraz nekrozę, a w kontekście terapii przeciwnowotworowej, również proces starzenia się, posiadają wiele obszarów wspólnych. Problemem w identyfikacji niektórych mechanizmów jest również złożoność tych procesów oraz istnienie mechanizmu alternatywnego wydłużania telomerów niezależnego od telomerazy (ang. Alternative Telomere Lengthening, ALT). W efekcie powstaje trudno w ocenie zależności przyczynowo-skutkowych oraz wykorzystania tej wiedzy w zwalczaniu komórek nowotworowych. Poznanie tego mechanizmu pozwoli w przyszłości na zastosowanie terapii wykorzystującej wysoko specyficzną interferencję RNA, której celem będzie wyeliminowanie komórek nowotworowych. Wykazano, że wzrost ekspresji telomerazy w komórkach nowotworowych koreluje z wrażliwością, dlatego w projekcie zbadana zostanie skuteczność przeciwnowotworowa zahamowania aktywności telomerazy z jednoczesnym chemio- i radioterapią.

Telomeraza jest kompleksem białkowym składającym się z dwóch głównych podjednostek: hTERT o aktywności odwrotnej transkryptazy oraz hTRB będącej matrycą dla syntezy telomerów. Ponadto w celu prawidłowego funkcjonowania telomerazy wymagana jest obecność białek kompleksu szelteryiny oraz, między innymi, dyskeriny czy hsp90. Dotychczasowe badania nad wykorzystaniem zjawiska interferencji RNA w celu wyciszenia telomerazy pokazały wpływ na zahamowanie proliferacji i wzrost apoptozy komórek nowotworowych.

Do tej pory jedynie kilka badań wykazało przydatność wyciszenia podjednostki TERT za pomocą siRNA w leczeniu nowotworów rejonu głowy i szyi. Jednak mechanizm, w przypadku wykorzystania lentiwirusów, jako narzędzia noszącego spink stabilnie wyciszając ekspresję telomerazy w nowotworach rejonu głowy i szyi, wciąż pozostaje niejasny. Podejście, które zaproponowano pozwoli zidentyfikować nowy mechanizm umożliwiający długotrwały efekt wyciszenia, stanowiłby bardziej stabilny oraz wydłużony efekt terapeutyczny.

Interesującym zjawiskiem jest rozwijanie oporności na cytostatyki przez komórki nowotworowe. W rezultacie jej zaistnienia nowotwory cechują się mniejszą wrażliwością na chemioterapię. Jak zauważono, wzrost ekspresji i aktywności telomerazy koreluje z opornością na chemioterapię komórek nowotworowych. W przypadku wyciszenia ekspresji telomerazy wykazano zwiększoną podatność na zastosowanie stosowania cisplatyny i paklitakselu. Ostatnie badania nie wykazały jednak efektu molekularnego działania cytostatyków, zwłaszcza po wcześniejszym wyciszeniu telomerazy. Sugeruje się, że cytostatyki wpływają na aktywację apoptozy w komórkach nowotworowych, jednak efekt autofagii tak nie jest intensywnie badany. Zbadano również wpływ promieniowania jonizującego na komórki nowotworowe z wyciszonym telomerazą. Dotychczasowe badania z zastosowaniem adenowirusa OBP-301 wskazują na zwiększoną wrażliwość na promieniowanie jonizujące poprzez zahamowanie mechanizmów naprawczych DNA. Według autorów projektu uzyskanie większej wrażliwości na promieniowanie jonizujące jest związane raczej ze zwiększeniem powstawania podwójnoniciowych uszkodzeń DNA na skutek obniżenia stabilności genomu po wyciszeniu telomerazy. Dalsze badania pozwolą wyjaśnić złożoność mechanizmu śmierci komórkowej w przypadku wyciszenia telomerazy z jednoczesnym zastosowaniem cytostatyków i radioterapii. Takie podejście, z zastosowaniem lentiwirusów ze spink wyciszając telomerazę w połączeniu z radio- i chemioterapią, nie było dotychczas stosowane w badaniach nad nowotworami rejonu głowy i szyi. Kompleksowość procesu kancerogenezy, regulacja ekspresji i/lub aktywności telomerazy, ale i sam proces starzenia, wymaga dalszych, szczegółowych, przeprowadzonych na wielu poziomach badań, co jest celem autorów projektu.

W projekcie planowana jest analiza zastosowania lentiwirusów, jako wektora noszącego spinki skierowane przeciw podjednostce TERT w celu eliminacji komórek nowotworowych. Unikalną właściwością interferencji RNA pozwalającą uzyskać wydajną technikę przeciwnowotworową, szczególnie zastosowaną razem z chemio- i/lub radioterapią. Ze względu na złożony proces regulacji telomerazy i jej wpływ na procesy starzenia i kancerogenezy problemem jest słuszność hipotezy czy zahamowanie ekspresji telomerazy będzie wystarczające do aktywacji śmierci komórkowej. Co więcej, nie jest jasne czy śmierć komórkowa następuje na skutek apoptozy czy autofagii. Wyniki uzyskane w ramach projektu pozwolą na identyfikację aktywacji indywidualnego typu śmierci komórkowej komórek nowotworowych, a także umożliwi znalezienie uniwersalnego rozwiązania przeciw komórkom opartym na technice wyciszenia telomerazy.

Rezultat badań zostanie zaprezentowany w formie wystąpień ustnych i plakatowych. Ze względu na nowatorskie podejście prowadzonych badań, wyniki będą opublikowane w międzynarodowych czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania. Spowoduje to poszerzenie ogólnoświatowej wiedzy na temat regulacji telomerazy, jej oddziaływaniu z radioterapią i cytostatykami powszechnie stosowanymi w leczeniu chorych na nowotwory rejonu głowy i szyi oraz mechanizmów śmierci komórkowej.