

Choroby nowotworowe są drug co do cz sto ci (po chorobach układu kr ęenia) przyczyn ęgonów w krajach rozwini ętych. Dodatkowo, zapadalno ść na choroby nowotworowe wci ę wzrasta – dla przykładu, w ród Brytyjczyków zapadalno ść na nowotwory (z wył ęzeniem niezł ęliwych nowotworów skóry) wzrosła o 3% w okresie 2008-2010 w porównaniu do lat 1999-2001, za ę dla Brytyjek ten przyrost był dwukrotnie silniejszy [1]. Dane epidemiologiczne odno nie wyst ępowania nowotworów dla krajów Unii Europejskiej (na podstawie Cancer Research UK The most commonly diagnosed cancers in the European Union 2007 <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/geographic/cancerineu/commoncancers/?a=5441>) wskazuj ę jako najcz ęstszy nowotwór rak jelita grubego (w roku 2000 stwierdzono liczb ę nowych zachorowa ę wynosz ę c 258000 wskazuj ę c te , ę najni ęszy odsetki pi ęcioletniego prze ęycia odnotowuj ę si ę w Polsce, i Estonii). Jednocze nie nadal nierozwi ęzanym problemem pozostaj ę ujawniaj ęca si ę w trakcie terapii niewra ęliwo ę nowotworów na stosowane chemoterapeutyki, zwana oporno ęci wielolekow ę. Szacuj ę si ę , ę wi ększo ę wznów nowotworowych po chemoterapii wykazuje oporno ę na działanie leków u ętych w pierwszym rzucie - dla raka sutka ten odsetek wynosi ~75% wznów, w wypadku raka płuc jest bliski 100%. W ród przyczyn lekooporno ęci wymienia si ę m.in. zaburzenia mechanizmów reguluj ęcych apoptoz ę , indukcj ę systemów naprawy DNA, zmiany wzorca ekspresji enzymów b ęd ęcych celem leków, ale najbardziej powszechn ę przyczyn ę tego stanu jest nadekspresja białek z nadrodziny ABC – transporterów błonowych zaangażowanych w procesy eliminacji metabolitów i ksenobiotyków, w tym leków. Obni ęaj ę efektywne st ęnienie leku w cytoplazmie niweluj ęone jego skutek cytostatyczny/cytobójczy. Ponadto, z uwagi na nisk ęspecyficzno ę substratów , nadaj ę oporno ę na szerokie spektrum chemicznie ró ęni ęcych si ę chemoterapeutyków. Podejmowane s ę próby walki z tym zjawiskiem – niektóre osi ęgaj ęce nawet stadium bada ę klinicznych – jednak, jak dot ęd, wszelkie proponowane rozwi ęzania (w tym suplementacja terapii drobnocz ęsteczkowymi inhibitorami białek ABC i zastosowanie nanonoków leków) okazały si ę nieskuteczne, głównie ze wzgl ędu na wysok ę toksyczno ę stosowanych inhibitorów lub nisk ę penetracj ę nanonoków. Niniejszy projekt wpisuj ę si ę w nurt poszukiwa ę endogennych sposobów eliminacji lekoopornych komórek guza poprzez wykorzystanie onkostatyny M znanej ze swoich przeciwnowotworowych wła ęciwo ęci. Istniej ę dane do wiadczał ę sugeruj ęce zdolno ę tej cytokiny do negatywnej regulacji ekspresji niektórych transporterów błonowych, w tym nale ęcych do nadrodziny ABC białek ABCC2, ABCC4 i ABCG2 [3, 4]. Brak jest jednak dowodów, ę onkostatyna M jest w stanie doprowadzi ę do rewersji fenotypu oporno ęci wielolekowej w komórkach o obni ęonej wra ęliwo ęci na leki. Tym samym osi ęgni ęcie celów projektu mo ę przyczyni ę si ę do powstania nowych narz ędzi prognostycznych i/lub terapeutycznych, tym samym zmniejszenia kosztów społecznych i ekonomicznych chemoterapii.