

Starzenie komórkowe to taki proces, w którym komórki tracą zdolność podziałów. Co ciekawe, choć komórki nowotworowe same z siebie nie mogą stracić swej nieograniczonej zdolności podziałów, czyli nie mogą spontanicznie ulec starzeniu, to jednak proces ten może być w nich wywołany przez działanie czynnikami uszkodzającymi ich DNA, takimi jak np. chemio- czy radioterapia. Starzenie komórkowe jest więc ważnym rezultatem terapii przeciwnowotworowej. Choć komórki nowotworowe, które uległy starzeniu, nie mogą się już dzielić, przez co nie przyczyniają się bezpośrednio do zwiększania rozmiarów guza, to jednak ich obecność nie jest dla organizmu obojętna. Uważa się, że przyczyną takiego stanu rzeczy jest fakt wydzielania przez te komórki szeregu białek, za pomocą których oddziałują one na mikrośrodowisko, w którym się znajdują. Wśród tych białek znajdują się czynniki mogące poprzez indukcję stanu zapalnego, przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej czy stymulację wzrostu naczyń krwionośnych sprzyjać wzrostowi guza i powstawaniu niebezpiecznych przerzutów. Ten tzw. fenotyp sekrecyjny związany ze starzeniem jest też uważany za przyczynę chorób związanych z wiekiem. Z tego powodu bardzo istotne jest poznanie molekularnych mechanizmów, które warunkują wydzielanie przez komórki stare białek do mikrośrodowiska. Choć odkryto już pewne elementy tych mechanizmów, praktyczne wykorzystanie tej wiedzy bywa problematyczne. Z tego względu, że często warunkują one nie tylko istnienie fenotypu sekrecyjnego, ale są również niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania ważnych procesów w organizmie, np. odpornościowych, nie jest korzystne hamowanie tych mechanizmów. Dlatego ważne jest dalsze zgłębianie ścieżek sygnalizacyjnych prowadzących do powstania fenotypu sekrecyjnego. Może ono zaowocować znalezieniem takiego białka, którego hamowanie pozwoli ograniczyć fenotyp sekrecyjny bez powodowania dotkliwych skutków ubocznych, przez co skuteczność terapii przeciwnowotworowej będzie mogła się zwiększyć. W proponowanym projekcie planowane jest zbadanie zaangażowania kompleksu białkowego AP-1 w proces starzenia komórkowego, a w szczególności w ekspresję fenotypu sekrecyjnego związanego ze starzeniem. Aby to osiągnąć, zamierzam hodować w obecności chemioterapeutyku (doksorubicyny i/lub bleomycyny) komórki raka okrężnicy oraz komórki raka piersi. Czynność ta ma na celu indukcję procesu starzenia komórkowego. Następnie będę badać, czy w komórkach tych dochodzi do aktywacji czynnika transkrypcyjnego AP-1. Jako, że AP-1 jest dimerem, mogącym składać się z różnych podjednostek i w różnych kombinacjach, moim następnym zadaniem będzie określenie, które z tych białek ulegają najsilniejszej aktywacji. Pozwoli mi to przejść do głównego celu projektu, czyli zbadania, jaki jest wpływ aktywacji AP-1 na SASP (jego skład jak i poziom poszczególnych czynników SASP) oraz określenia znaczenia AP-1 dla zdolności komórek do migracji/inwazji, która może przyczyniać się do powstawania przerzutów nowotworowych.