

Oporność raka piersi na chemoterapię stanowi poważny problemem w onkologii klinicznej. Nowotwory gruczołu sutkowego należą do najczęściej występujących nowotworów u kobiet. Współczesne metody leczenia nowotworu gruczołu sutkowego takie jak chemio- czy radioterapia często nie przynoszą oczekiwanych rezultatów i charakteryzuje je niska selektywność w działaniu na komórki nowotworowe. Liczne skutki uboczne stosowanych cytostatyków oraz wrodzona lub nabyta oporność komórek nowotworowych na podawane leki stanowią poważne ograniczenia chemioterapii. Dodatkowo nawroty w ciągu 10 lat po ostatnim zabiegu występują bardzo często w przypadku nowotworów gruczołu sutkowego. U większości pacjentów pojawiają się trudne do wyleczenia lokalne nawroty - skórne i podskórne guzki na ścianie klatki piersiowej. W odniesieniu do tych danych, konieczne jest opracowanie i rozwój nowych, bezpiecznych strategii leczenia nowotworów. Prace wielu ośrodków badawczych polegają głównie na poszukiwaniu bardziej skutecznych, mniej toksycznych leków oraz metod ich dostarczania. Jedną z metod poprawiających skuteczność dostarczania związków do wnętrza komórek jest elektroporacja (EP).

Elektroporacja przyciąga uwagę wielu interdyscyplinarnych zespołów badawczych ze względu na potencjał licznych zastosowań medycznych, biologicznych i biotechnologicznych. Jednak podobnie jak inne metody wykorzystywane w leczeniu chorób nowotworowych wymaga ona zgłębiania mechanizmów leżących u podstaw jej selektywnego działania na komórki nowotworowe. Wykorzystanie alternatywnej metody jaką jest elektroporacja otwiera nowe możliwości w dziedzinie terapii przeciwnowotworowych, zwłaszcza w przypadku nowotworów złośliwych oraz lekoopornych. Zastosowanie terapii celowanej może być bardziej skuteczne niż tradycyjna chemioterapia i mniej radykalne niż interwencja chirurgiczna. Zwalczenie komórek nowotworowych oparte jest przede wszystkim na pokonaniu ich mechanizmów opornościowych oraz tych, które hamują ich eliminację na drodze apoptozy.

Celem projektu jest sprawdzenie czy elektroporacja (EP) wspomaga transport substancji przeciwnowotworowych oraz sprawdzenie wpływu metody na ekspresję i lokalizację białek oporności wielolekowej w hodowlach komórkowych oraz sferoidach komórek nowotworowych gruczołu sutkowego, z uwzględnieniem komórek z wykształconą opornością wielolekową oraz komórek prawidłowych.

W proponowanym projekcie badawczym Wnioskodawca planuje ocenić wpływ pulsacyjnego pola elektrycznego i leków cytostatycznych oraz ich kombinację na procesy wewnątrzkomórkowe. Dokonana zostanie charakterystyka porównawcza badanych linii komórkowych pod względem mechanizmów związanych z opornością wielolekową z zastosowaniem inhibitorów (Elacridar i Fumitremorgin C). Ekspresja białek P-gp i BCRP będą oceniane za pomocą cytometrii przepływowej. Dodatkowo wpływ na peroksydację lipidów i uszkodzenia białek indukowanych przez mono- i terapii skojarzonej będą rozpatrywane. Fluorescencyjne właściwości doksorubicyny umożliwią ocenę jej lokalizacji, usuwania lub gromadzenia się leku w komórkach po przeprowadzeniu elektroporacji. Ponadto będzie oceniany, rodzaj śmierci komórkowej po zastosowaniu procedur przeciwnowotworowych mono- i terapii skojarzonej. Wyniki osiągnięte w projekcie będą podstawą do dalszych badań i rozwinięcia procedur *in vivo*.