

Rak jelita grubego pod względem częstości występowania zajmuje drugie miejsce zarówno w grupie kobiet jak i mężczyzn. Badania epidemiologiczne wykazały, że ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem pacjenta i szacuje się ryzyko zachorowania na ten typ nowotworu podwaja się z każdą dekadą życia. Najczęściej stosowaną metodą terapeutyczną w leczeniu raka jest chemioterapia, a głównym celem jej stosowania jest zmniejszenie masy guza. W terapii raka jelita grubego stosuje się między innymi następujące chemioterapeutyki: fluorouracyl, kapecytabina, irynotekan, oksaliplatyna. Stosowanie tych leków prowadzi jednak do szerokiego spektrum skutków ubocznych, między innymi do zaburzeń syntezy DNA, RNA i białek, a także do niedoborów tymidyny powodowanych 5 – fluorouracylem. Prowadzić to może do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Inną stosowaną metodą leczenia w przypadku pacjentów z rakiem jelita grubego jest radioterapia, stosowana zarówno przed operacją, jak i po zabiegu. W jej wyniku pod wpływem jonizacji dochodzi do uszkodzenia materiału genetycznego - DNA zostaje uszkodzony w wyniku działania wolnych rodników, co prowadzi do powstania uszkodzeń oksydacyjnych. Wykazano, że promieniowanie jonizujące i radioterapia dużo szybciej uszkadzają i niszczą komórki nowotworowe niż komórki prawidłowe, co zostało wykorzystane w procesie leczenia nowotworów. Wielu pacjentów nie reaguje jednak na stosowaną terapię. Dlatego oczywistym staje się fakt zapewnienia efektywnego leczenia i jak najniższej toksyczności przy wyborze odpowiedniej terapii. Dobór odpowiedniej terapii w znacznym stopniu powinien opierać się na klinicznym obrazie pacjenta i cechach fenotypowych guza. Dlatego tak ważne jest poszukiwanie nowych czynników genetycznych umożliwiających skuteczną terapię przeciwnowotworową. W celu ochrony genomu przed powstawaniem uszkodzeń DNA oraz ich akumulacją, zostały wykształcone mechanizmy ich naprawy. Dowiedziono, że zaburzenia obecnych w komórce mechanizmów naprawy DNA, mogą mieć wpływ na skuteczność terapii raka. Przeprowadzone badania wykazały związek mechanizmu naprawy DNA przez wycinanie zasad azotowych (BER) a ryzykiem rozwoju raka jelita grubego. Co więcej w przypadku chorób nowotworowych zaobserwowano także związek ryzyka rozwoju chorób nowotworowych z zaburzeniami w mitochondrialnej naprawie DNA przez wycinanie zasad azotowych. W przypadku chorób nowotworowych wykazano zmniejszony poziom mRNA Sirt3 - „strażnika mitochondrium”, głównej deacetylazy zaangażowanej w liczne procesy komórkowe. Zdolność deacetylazy Sirt3 do regulowania poziomu glikozydazy OGG1, głównego enzymu odpowiedzialnego za rozpoznanie i wycięcie oksydacyjnie zmienionej zasady azotowej znacząco wpływa na efektywność usuwania uszkodzeń DNA w komórkach. W naszym projekcie staramy się odpowiedzieć na pytanie dotyczące pro lub przeciwnowotworowego charakteru białka Sirt3. Badania opierać się będą na wyciszeniu oraz indukowaniu nadekspresji genu Sirt3 w liniach komórkowych RJG i w komórkach prawidłowych jelita. Uzyskane wyniki pomogą w lepszym zrozumieniu mechanizmów molekularnych leżących u raka jelita grubego i być może pomogą w przyszłości w opracowaniu doskonalszych metod diagnostycznych, które pozwolą na kwalifikację pacjentów do grup zwiększonego ryzyka i objęcie ich programami profilaktycznymi.