

Niewątpliwie wciąż istotnym problemem w onkologii jest oporność komórek nowotworowych na stosowane leki. Z roku na rok rośnie liczba doniesień literaturowych poświęconych temu zagadnieniu, ale liczba chorych nie maleje. Najlepiej poznany i najszersze opisywanym mechanizmem oporności komórek nowotworowych jest mechanizm związany z ekspresją genów kodujących białka z rodziny ABC i z aktywnością tych białek. Procesy te są jednak złożone i jak dotąd nie udało się znaleźć leku hamującego funkcjonowanie tych białek, który byłby skuteczny w warunkach klinicznych. Od niedawna postuluje się jednak, że wrażliwość komórek na leki przeciwnowotworowe może być ściśle powiązana z telomerazą. Jak się wydaje, zależność ta może wynikać z faktu, że telomeraza pełni istotną rolę w stabilizacji genomu. Bez wątpliwa konieczne jest poznanie mechanizmów regulujących procesy oporności na leki potrafiące spowodować uszkodzenia DNA w komórkach nowotworowych, ze skutkiem dla nich śmiertelnym. Zakładamy, że zdolność modulacji lekooporności komórek nowotworowych na drodze ich uwrażliwienia w wyniku destabilizacji telomerazy, mogłaby okazać się dość uniwersalnym sposobem eliminacji nowotworów w różnych fazach cyklu o różnym potencjale proliferacyjnym (w tym komórek macierzystych nowotworów). Z dotychczasowych badań, w tym badań własnych autorów wniosku, wynika, że obniżeniu ekspresji lub zahamowaniu aktywności telomerazy w komórkach nowotworowych towarzyszy wzrost ich wrażliwości na niektóre leki (np. doksorubicyna). Nasuwa się więc pytanie - jaki jest mechanizm tego uwrażliwienia.

Celem badań jest zatem zbadanie zależności pomiędzy mechanizmem regulacji telomerazy a zjawiskiem oporności na leki, warunkowanej genami z rodziny ABC w modelu doświadczalnym komórek nowotworowych traktowanych inhibitorami telomerazy i lekami przeciwnowotworowymi. Jest to o tyle ważne, że o zależności pomiędzy regulacją telomerazy, odpowiedzią na leki i lekoopornością komórek nowotworowych, poza pionierskimi badaniami wnioskodawcy, wiadomo bardzo niewiele. Jako związki badane wykorzystane zostaną leki o różnym mechanizmie działania: doksorubicyna, cisplatyna, aktynomycyna D, mitomycyna C (uszkodzenia DNA), paklitaxel (stabilizacja mikrotubul), verapamil (inhibitor Pgp). Przeprowadzenie zaplanowanych badań powinno umożliwić poznanie sieci powiązań pomiędzy mechanizmem uszkodzeń DNA, a regulacją telomerazy i opornością wielolekową komórek nowotworowych. Zakładamy, że powinno to skutkować podwyższeniem skuteczności działania w zakresie eliminowania komórek nowotworowych, szczególnie tych najtrudniej poddających się leczeniu, a więc lekoopornych. Tym samym przeprowadzenie tych badań może mieć ogromne znaczenie dla stanu wiedzy na temat metabolizmu komórek nowotworowych i przyczynić się do zmiany sposobu postrzegania problemu leczenia chorób nowotworowych. Jesteśmy przekonani, że nasze badania mogą stanowić istotny wkład w lepsze poznanie i zrozumienie roli telomerazy w procesie uwrażliwienia komórek nowotworowych i uszkodzeń i naprawy DNA w komórkach traktowanych lekami przeciwnowotworowymi. Być może identyfikacja tego mechanizmu pozwoli na odwrócenie oporności komórek nowotworowych na chemioterapeutyki.