

Choroby nowotworowe to aktualnie jedna z głównych przyczyn zgonów na świecie. Ich cechą charakterystyczną jest namnażanie się komórek, które wymknęły się spod kontroli organizmu. Rozwój takich komórek jest bardzo szybki, a przyczyny zmian szukać należy w zmianach genetycznych i biochemicznych w zmutowanych komórkach. Pośród chorób nowotworowych rak jelita grubego (RJG) jest obecnie drugim najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet i trzecim wśród mężczyzn. Niska responsywność na terapię oraz wysoka złośliwość są przyczyną bardzo niskiego współczynnika 5-letniej przeżywalności (w Polsce około 30%) oraz sprawiają, że RJG jest na czwartym miejscu pod względem przyczyny zgonów spowodowanych nowotworami. Współczynnik zachorowalności rośnie z roku na rok, a pomimo prowadzenia intensywnych badań w tym zakresie etiologia choroby pozostaje nadal nieustalona. Wynika to z bardzo skomplikowanych mechanizmów które prowadzą do transformacji nowotworowej komórki oraz przede wszystkim z mnogości czynników, które taką transformację mogą wywoływać, a następnie wpływać na jej przebieg. Na pewno znaczący udział w nowotworzeniu mają bodźce stresowe, do których zalicza się niedobór tlenu, glukozy, zaburzenia homeostazy redoks oraz poziomu wapnia. Głównym bodźcem stresogennym prowadzącym do rozwoju choroby nowotworowej jest hipoksja wywołująca aktywację komórkowych szlaków odpowiedzi zależnych od kinazy PERK ściśle związanych z zmianami w ekspresji genów.

Przewiduje się, że wykorzystanie niskocząsteczkowych inhibitorów kinazy PERK może przyczynić się do pokonania obecnych problemów związanych z nieefektywnym leczeniem nowotworów. W warunkach hipoksji komórki nowotworowe w porównaniu z komórkami prawidłowymi znacząco ograniczają procesy wymagające nakładu tlenu oraz energii. Przyczyna tych różnic tkwi w procesach adaptacyjnych komórek nowotworowych umożliwiającym im przeżycie w stresowych warunkach hipoksji. Niski poziom tlenu indukuje stres Retikulum Endoplazmatycznego (ER), który prowadzi do aktywacji jednego z transmembranowych receptorów ER – PERK. W rezultacie dochodzi do aktywacji szlaków Adaptacyjnej Odpowiedzi na Stres (ang. Unfolded Protein Response - UPR). Istnieje wiele dowodów, że kaskada sygnałowa UPR posiada podwójną rolę. Z jednej strony zachodzi fosforylacja jednego z czynników inicjacyjnych translacji eIF2 α . Ta znacząca dla komórek nowotworowych modyfikacja warunkuje wyciszenie translacji głównych białek w komórce. Ponadto dochodzi również do zatrzymania cyklu komórkowego w fazie wzrostu (G1). Z kolei, w warunkach przedłużających się warunków stresowych ekspresja dwóch specyficznych białek ATF4 oraz CHOP zostaje zwiększona. Kluczowy dla naszych badań jest fakt, iż są one ściśle związane z aktywacją dróg apoptotycznych zależnych od ER prowadzących do śmierci komórek nowotworowych.

W ramach wieloletniej współpracy z Prof. J.A. Diehlem, posiadającego ogromne doświadczenie w badaniach w zakresie podstaw procesu nowotworzenia, z Uniwersytetu Medycznego w Południowej Karolinie byliśmy w stanie wspólnie wyselekcjonować serię nowych potencjalnych inhibitorów kinazy PERK za pomocą dokowania komputerowego oraz techniki wysoko wydajnych testów przesiewowych. Spośród 79552, które zostały przetestowane wytypowano 9 związków najbardziej specyficznych względem kinazy PERK.

Weryfikacja postawionej hipotezy w niniejszym projekcie obejmuje cztery główne cele:

1. Analiza *in vitro* zdolności wybranych związków do inhibicji szlaku zależnego od kinazy PERK w liniach komórkowych raka jelita grubego.
2. Analiza *in vitro* cytotoksyczności wybranych inhibitorów kinazy PERK, aktywacji sygnałowej PERK/eIF2 α /ATF4 oraz poziomu apoptozy i cyklu komórkowego w liniach komórkowych raka jelita grubego.
3. Analiza *in vivo* aktywności małowcząsteczkowych inhibitorów kinazy PERK, ich zdolności do supresji guza oraz promocji apoptozy w komórkach raka jelita grubego w modelu transgenicznym myszy.
4. Analiza *in vivo* potencjalnego wykorzystania terapeutycznego małowcząsteczkowych inhibitorów kinazy PERK w leczeniu raka jelita grubego w modelu transgenicznym myszy.

Zgłaszany projekt jest jednym z pierwszych, które może dać odpowiedź na pytanie w jaki sposób pokonać wady obecnych terapii przeciwnowotworowych. Przewidujemy, że wykorzystanie niskocząsteczkowych inhibitorów kinazy PERK jako potencjalnych leków przeciwnowotworowych może zapewnić efektywną eliminację komórek nowotworowych, a w rezultacie przyczynić się do wynalezienia nowatorskiej, celowanej strategii przeciwnowotworowej.