

Jednym z problemów w chemioterapii nowotworów jest oporność komórek na stosowane leki. Oporność polega na tym, że leki które zazwyczaj powodują śmierć komórek, są przez komórki, na drodze różnych mechanizmów unieszkodliwiane. Problem oporności dotyczy również, antracyklin – przeciwnowotworowych antybiotyków, powszechnie stosowanych w terapii. Główną przedstawicielką tej grupy leków jest doksorubicyna.

Oporność na doksorubicynę polega na zwiększeniu ilości transporterów znajdujących się w błonie komórkowej – tzw. transporterów ABC, z których największe znaczenie odgrywa transporter ABCB1. Rolą tych transporterów jest usuwanie cząsteczek doksorubicyny z miejsca działania leku (wnętrza komórki). Tym samym zmniejsza to skuteczność terapeutyczną leku.

Opisano jednak, że istnieją również inne mechanizmy oporności. Jednym z nich jest wewnątrzkomórkowa redukcja doksorubicyny, zachodząca przy udziale enzymu – reduktazy karbonylowej I (CBR1). Redukcja doksorubicyny powoduje, że z cząsteczki leku powstaje jej metabolit – doksorubicynol, który odznacza się dużo mniejszą aktywnością przeciwnowotworową. Opisano, że doksorubicynol może również w cytozolu zostać z powrotem przekształcony w doksorubicynę. Istnieją dane literaturowe pozwalające sądzić, że metabolit – doksorubicynol jest również bardziej podatny na wyrzut przez transporter ABCB1 niż sama doksorubicyna.

Powyższe dane wskazują, że następujące po sobie mechanizmy oporności – metabolizm i wyrzut – mogą wzajemnie potęgować swoje działanie. Metabolizm stwarza substrat do łatwego wyrzutu leku z komórek. Natomiast aktywne usuwanie doksorubicynolu, uniemożliwia, zachodzący w cytozolu proces powrotu doksorubicynolu do doksorubicyny. W projekcie sprawdzone zostanie, czy taka zależność rzeczywiście istnieje, jakie ma to znaczenie dla oporności komórek nowotworowych na doksorubicynę, oraz dodatkowo zakłada rozwiązanie zagadki dlaczego doksorubicynol jest bardziej podatny na wyrzut z komórki niż doksorubicyna.

Badania zostaną przeprowadzone na liniach komórek nowotworowych, u których na skutek transfekcji odpowiednimi genami, zauważalny będzie zwiększony poziom badanych białek. Pozwoli to ustalić zależność między aktywnością badanych białek, a aktywnością doksorubicyny. Zaplanowano sprawdzić, jak CBR1 i ABCB1 wpływają na działanie cytotoksyczne, cytostatyczne, proapoptotyczne, antymetastatyczne doksorubicyny, jak zmienia się dystrybucja cyklu komórkowego i stężenia wewnątrzkomórkowe doksorubicyny i jej metabolitu w tych komórkach i wreszcie, jaką aktywność wykazuje izolowane białko ABCB1 w stosunku do doksorubicyny i doksorubicynolu. Ponadto, określony zostanie wpływ CBR1 na działanie uwrażliwiające komórki nowotworowe na doksorubicynę, związku będącego inhibitorem transportera ABCB1. Dodatkowo, zostaną przeprowadzone badania z zakresu modelowania molekularnego, które wskażą, jakie są różnice w sposobie oddziaływania między cząsteczkami doksorubicyny i jej metabolitu z transporterem ABCB1.

Podjęta tematyka badawcza jest niezwykle ważna gdyż umożliwia weryfikację podstawowych mechanizmów uważanych dotychczas za najważniejsze w oporności komórek na leki. W oparciu o nie powstał szereg związków, inhibitorów pomp ABC, które mimo aktywności chemouwrażliwiającej w badaniach przedklinicznych, nie zostały wprowadzone do leczenia. Badania przeprowadzone w ramach projektu zweryfikują dotychczasową koncepcję rozwoju leków chemouwrażliwiających i pozwolą ustalić nową strategię działania dla leków przełamujących oporność komórek nowotworowych.