

Pod wpływem działania pola elektrycznego dochodzi do zmian w strukturze błony komórkowej. Formujące się niestabilne pory umożliwiają wnikanie do komórek cząsteczek, których transport w normalnych warunkach jest ograniczony, lub wręcz niemożliwy. Technika wykorzystująca to nietypowe zjawisko nazywana jest elektroporacją (EP) i obecnie znajduje szerokie zastosowanie w biotechnologii. Jednak prawdziwie innowacyjne podejście stanowi wykorzystanie jej w terapii przeciwnowotworowej w formie elektrochemioterapii (ECT), podczas której lek cytostatyczny podawany jest jednocześnie z przyłożeniem do komórek nowotworowych impulsowego pola elektrycznego. Zwiększenie przepuszczalności błon komórkowych przez zastosowanie elektroporacji może mieć istotny wpływ na poprawę skuteczności leków cytostatycznych, a co za tym idzie – zmniejszenie ich dawki i ograniczenie efektów ubocznych towarzyszących terapii. Niestety, w związku z pierwotną i nabytą opornością komórek raka trzustki, efekty leczenia dalej nie są zadowalające. Co więcej, obecne protokoły elektrochemioterapii uwzględniają jedynie dwa leki o stosunkowo wysokiej toksyczności – bleomycynę i cisplatynę, które nie mogą być stosowane u wszystkich pacjentów. Wskazuje to na wyraźną potrzebę wprowadzenia do protokołów ECT nowych substancji leczniczych oraz zwiększenia skuteczności i selektywności tej metody w odniesieniu do złośliwych, lekoopornych nowotworów. Można to osiągnąć między innymi poprzez uwrażliwienie błon komórkowych na działanie pola elektrycznego. Prezentowany projekt ma na celu:

- **zbadanie skuteczności EP z wapniem jako alternatywy dla stosowanych leków cytostatycznych**
- **uwrażliwienie błon komórek nowotworowych na elektrochemioterapię za pomocą niskotoksycznych związków o działaniu utleniającym lub przeciwutleniającym**

W projekcie w oparciu o przeprowadzone badania wstępne przyjmuje się hipotezę, że preinkubacja komórek lekoopornych z niskotoksycznym przeciwutleniaczem (katechiną) oraz utleniającymi związkami żelaza (sól sodowa cytrynianowa i sól sodowa EDTA żelaza (III)) może wzmacniać peroksydację błony lipidowej, w ten sposób zwiększając skuteczność zastosowanego impulsowego pola elektrycznego, a w efekcie - skuteczność elektrochemioterapii.

Przedstawiony projekt stanowi połączenie podejścia teoretycznego i eksperymentalnego. Pierwszy etap projektu zakłada opracowanie komputerowego modelu błon komórkowych, które zostaną poddane symulacjom oddziaływania na nie zewnętrznego pola elektrycznego oraz badanych związków – jonów wapnia, żelaza i katechiny. Umożliwi to zgłębienie wiedzy na temat mechanizmów zachodzących w błonach na poziomie atomów, co następnie zostanie zweryfikowane w makroskali w warunkach eksperymentalnych. Stworzenie odpowiedniego modelu badawczego otwiera ogromne możliwości symulowania eksperymentów. Pozwoli na testowanie interakcji z praktycznie nieograniczoną liczbą czynników oraz na optymalizację stosowanych parametrów. Może to w rezultacie zaowocować znaczącym ograniczeniem kosztów prowadzenia eksperymentów biologicznych. Opracowany i zweryfikowany model elektroporacji i elektrochemioterapii będzie mógł być wykorzystywany przez zespoły naukowe z całego świata. Do eksperymentów prowadzonych w warunkach *in vitro* wykorzystane zostaną linie komórkowe raka trzustki o różnym stopniu oporności na znane leki oraz linia komórek prawidłowych, niezmiennych nowotworowo. W badaniach zastosowane zostaną nie tylko komórki hodowane klasycznie w monowarstwie, ale również model hodowli 3D komórek rosnących w agregatach. Wykorzystanie tego modelu pozwoli na uwzględnienie relacji przestrzennych między komórkami bez konieczności stosowania modelu zwierzęcego. Opracowany protokół elektrochemioterapii zagregowanych komórek w żelu zostanie udostępniony naukowcom z innych jednostek badawczych. W przedstawionym projekcie ocena skuteczności elektroporacji i elektrochemioterapii zogniskowana jest przede wszystkim na ocenie białek oporności wielolekowej, enzymów biorących udział w detoksykacji oraz rodzaju śmierci komórkowej promowanym przez terapię. Zbadanie tych mechanizmów może przyczynić się do lepszego zrozumienia zjawiska lekooporności oraz procesów zachodzących w komórkach nowotworowych. Uzyskane rezultaty będą mogły przyczynić się więc do projektowania nowych, skutecznych strategii terapeutycznych.