

Obecnie jednym z głównych wyzwań w leczeniu nowotworów jest brak wrażliwości komórek guza na stosowaną chemioterapię. Zjawisko to jest bezpośrednio związane z indukcją tzw. oporności wielolekowej. Jak dotąd brakuje skutecznych metod przezwyciężenia tego procesu w praktyce klinicznej. Istnieje wiele mechanizmów regulujących wielolekooporność. Jednym z najistotniejszych jest nadaktywowanie specjalnych białek błonowych działających na zasadzie pomp molekularnych: P-gp (glikoproteina P) i BCRP (z *ang.* breast cancer resistant protein). Naturalną ich funkcją jest usuwanie z komórki toksycznych substancji. Niestety, w wielu występujących powszechnie nowotworach obserwuje się znacznie podwyższoną ilość i aktywność P-gp i BCRP, co powoduje, że dostarczenie leku do wnętrza komórki guza i jego zadziałanie jest znacząco utrudnione. Przekłada się na złe rokowanie pacjentów. Dotychczas podejmowane próby hamowania aktywności tych białek z użyciem bezpośrednich modulatorów kończyły się niepowodzeniem, m.in. z powodu wysokiej toksyczności takich terapii. Inna strategia w walce z lekoopornością ma na celu zablokowanie ekspresji białek P-gp i BCRP w komórkach nowotworowych. Wymaga to jednak pełnego poznania mechanizmów regulujących procesy ich syntezy. Dlatego celem naszego projektu jest szczegółowa analiza molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za syntetyzowanie P-gp i BCRP oraz wskazanie partnerów białkowych zaangażowanych w ten proces. Badania zostaną wykonane z użyciem modelu nowotworu tarczycy oraz szeregu metod biologii molekularnej. Dodatkowo podejmiemy się oceny skali problemu lekooporności w nowotworze tarczycy w polskiej populacji, ponieważ jak dotąd ten problem nie był badany. Nasza hipoteza zakłada, że ekspresja obu pomp lekowych zależy bezpośrednio od aktywności głównych szlaków sygnałowych, które są odpowiedzialne za rozwój i progresję nowotworu tarczycy. Opierając się na wynikach wstępnych zakładamy również, że aktywność pomp lekowych w raku tarczycy zależy od interakcji z innymi partnerami, wśród których białka ERM (ezryna, radyksyna i moezyna) odgrywają nadrzędną rolę. Badania te mogą wskazać nowe sposoby walki z problemem lekooporności, co może przełożyć się na poprawę skuteczności dostępnych obecnie terapii przeciwnowotworowych. Ponieważ zjawisko lekooporności związanej z działaniem pomp wielolekowych jest obserwowane w wielu typach nowotworów, sądzimy, że otrzymane wyniki mogą pomóc w optymalizacji leczenia nie tylko raków tarczycy, ale również patologii nowotworowych innych tkanek/narządów.