

Obecnie w samej tylko Polsce na choroby nowotworowe choruje ponad 500 tysięcy osób. Co roku diagnozuje się około 160 tysięcy nowych przypadków, wśród których rak trzustki i glejak charakteryzują się jednymi z najgorszych prognoz. Jedynie około 6% pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem trzustki przeżyje dłużej niż 5 lat od otrzymania diagnozy. Nowotwory gleju są równie śmiertelne. Nawet w przypadku zastosowania agresywnej terapii składającej się z interwencji chirurgicznej, radioterapii i chemioterapii mediana przeżywalności pacjentów ze stwierdzonym glejakiem wynosi około 18 miesięcy. Rak jelita grubego daje się łatwiej kontrolować, ale i tak umiera nań około 33% z miliona osób, które każdego roku zapadają na ten rodzaj nowotworu. We wszystkich tych rodzajach nowotworów stwierdzono występowanie receptorów GPR55 oraz β_2 -adrenergicznego, które kontrolują takie aspekty biologii komórek nowotworowych jak ich zdolność do wzrostu i ruchu, poziom aktywności metabolicznej oraz produkcję substancji wpływających na działanie układu odpornościowego. Niestety dokładny mechanizm, za pośrednictwem którego receptory GPR55 oraz β_2 -adrenergiczny kontrolują wymienione elementy fizjologii komórek nowotworowych pozostaje nieznany. Poznanie dokładnego wewnątrzkomorowego mechanizmu działania tych receptorów jest pierwszym i niezbędnym etapem na drodze do stworzenia nowych leków antynowotworowych działających na receptory GPR55 i β_2 -adrenergiczny.

Poprzez udoskonalenie fenoterolu – wykorzystywanego klinicznie leku – w naszym zespole opracowaliśmy unikatowe związki, które działają na receptor GPR55 lub na receptor β_2 -adrenergiczny lub na oba te receptory jednocześnie. Przy użyciu tych związków planujemy określić w jakim stopniu badane receptory wpływają na intensywność podziałów komórkowych, ruchliwość oraz aktywność metaboliczną komórek nowotworowych trzustki, gleju oraz jelita grubego. Następnie zbadamy, w jaki sposób receptory GPR55 oraz β_2 -adrenergiczny kontrolują wszystkie te aspekty fizjologii komórek nowotworowych. Skupimy się na sygnałach biochemicznych generowanych przez badane receptory. Jesteśmy szczególnie zainteresowani fosforylacją – sygnałem biochemicznym, który działa niczym swego rodzaju molekularny przełącznik. Przykładowo, fosforylacja nieaktywnych enzymów, które odpowiadają za tworzenie nowych białek w komórce prowadzi do ich włączenia w efekcie czego komórki mogą rosnąć i dzielić się. Naszym celem jest zidentyfikowanie białek, które są włączane i wyłączane na drodze fosforylacji w odpowiedzi na związki działające na receptory GPR55 i β_2 -adrenergiczne, co pozwoli nam lepiej zrozumieć funkcję jaką pełnią te receptory w komórkach nowotworowych.

Sir James Black, laureat Nagrody Nobla w dziedzinie Fizjologii lub Medycyny, stwierdził, że *najbardziej owocną strategią pozwalającą na odkrycie nowego leku jest rozpoczęcie pracy od starego, znanego już leku*. Nasz zespół jest wyposażony w zestaw nowych cząsteczek, które zostały zaprojektowane i zsyntezowane na bazie fenoterolu – *starego leku* obecnie dostępnego w aptekach. Nasze *nowe cząsteczki* posiadają unikatowe właściwości, które do tej pory nie były obserwowane. Cząsteczki te mogą z jednej strony hamować aktywność pronowotworowego receptora GPR55, a z drugiej strony mogą w precyzyjny sposób aktywować receptor β_2 -adrenergiczny. W niniejszym projekcie wykorzystamy nasze cząsteczki do zdobycia nowej wiedzy na temat działania receptorów β_2 -adrenergicznych oraz GPR55 w komórkach nowotworowych. Wyniki prowadzonych przez nas badań dadzą podstawy do nowych, bardziej skutecznych antynowotworowych strategii terapeutycznych.