

Choroby nowotworowe stanowią jeden z największych problemów współczesnej medycyny w skali globalnej. Według raportów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) są przyczyną prawie 10 mln zgonów rocznie. Klasyczne terapie, oparte przede wszystkim na zastosowaniu chemio- i radioterapeutyków, nie zawsze dają pozytywne i długotrwałe efekty, a ponadto bardzo często towarzyszą im poważne skutki uboczne. Dlatego wciąż poszukuje się nowych, skuteczniejszych i bezpieczniejszych form leczenia. Dobrą strategią wydaje się być tzw. terapia celowana molekularnie, w której lek ukierunkowany jest bezpośrednio na komórki nowotworowe i dzięki temu nie narusza zdrowych tkanek. Trzeba jednak wiedzieć w jaką molekułę celować. Stąd tak ważne jest pogłębienie wiedzy o biologii nowotworów, pozwalające na wskazanie nowych cząsteczek, mogących stanowić dogodny cel ukierunkowanej terapii.

Jedną z ostatnio opracowywanych i obiecujących strategii jest ukierunkowana indukcja śmierci komórek nowotworowych (i tylko nowotworowych) przez fuzyjną cząsteczkę białkową liganda TRAIL i krótkich dodatnio naładowanych peptydów. Skuteczność i bezpieczeństwo zaproponowanej terapii zostało wykazane u zwierząt doświadczalnych. Celem badań prowadzonych w ramach przygotowywanej rozprawy doktorskiej jest opisanie molekularnego mechanizmu jej działania.

Jako cel molekularny zostały wybrane specyficzne białka, tzw. receptory śmierci, charakterystyczne dla powierzchni komórek nowotworowych. Co ważne, uwzględniona została inna specyficzna własność komórek zmienionych nowotworowo – silniejszy niż w komórkach zdrowych ujemny ładunek błony komórkowej. Dodatkowym celem molekularnym stały się receptory proangiogenne na komórkach śródbłonna, budujących naczynia krwionośne, które są niezbędne do wzrostu guza i późniejszej zdolności komórek nowotworowych do tworzenia przerzutów. Wykorzystując metody biologii molekularnej i komórkowej scharakteryzowano dokładny mechanizm proponowanej strategii terapii przeciwnowotworowej, od inicjacji sygnału, przez wewnątrzkomórkowe mediatory, aż po proces egzekucji śmierci komórek na drodze apoptozy. W tym celu wykorzystano zarówno modele *in vitro*, w tym hodowle komórkowe 2D i 3D, jak i modele *in vivo* zahamowania wzrostu guzów u myszy.

Realizacja tych badań pozwala na lepsze zrozumienie mechanizmów zaangażowanych w indukcję apoptozy komórek nowotworowych i może pomóc w opracowywaniu nowych strategii w przeciwnowotworowych terapiach celowanych molekularnie.