

Choroby nowotworowe stanowią jedną z wiodących przyczyn przedwczesnych śmierci w krajach rozwiniętych. Pomimo znacznego postępu w dziedzinie onkologii klinicznej w dalszym ciągu w niektórych przypadkach każda forma terapii okazuje się bezskuteczna. Naukowcy na całym świecie pracują nad nowymi możliwościami leczenia nowotworów. Jedną z takich nowoczesnych metod jest terapia celowana, która polega na stosowaniu leku ukierunkowanego molekularnie na konkretne procesy zachodzące tylko w komórkach nowotworowych.

Komórki nowotworowe dostosowują do siebie wiele procesów komórkowych, aby móc się niekontrolowanie dzielić i rozwijać. Jedną z takich zmian jest „wyłączenie” supresora nowotworowego p53, „strażnika naszego genomu”. p53 pilnuje, aby mutacje lub uszkodzenia DNA w komórkach zostały wykryte i naprawione, a jeśli nie jest to możliwe, by nieprawidłowe komórki przestały się dzielić lub weszły na drogę apoptozy, czyli bezpiecznej drogi usuwania komórek nowotworowych.

Białko p53 jest hamowane przez białko MDM2 (ang. *mouse double minute 2*). To hamowanie może przebiegać na dwa sposoby. Po pierwsze, MDM2 jest w stanie stworzyć kompleks z p53, inaktywując tym samym p53. Po drugie, ze względu na swoją aktywność enzymatyczną, MDM2 może również skierować p53 do degradacji w proteasomie. Ze względu na te funkcje MDM2 bardzo często ulega nadprodukcji w komórkach nowotworowych, stając się jednym z możliwych białek onkogennych.

MDM2 jest obiecującym celem molekularnej terapii celowanej raka, ponieważ jego zahamowanie powoduje niezwykle pożądane przywrócenie aktywności p53 w komórkach nowotworowych. Wciąż powstają nowe małowcząsteczkowe związki chemiczne blokujące wiązanie MDM2 do p53. Jednym z takich inhibitorów jest **RG7388** (idasanutlina), aktywny i selektywny lek wynaleziony przez naukowców z firmy Roche. Jest on powszechnie badany jako związek terapeutyczny na wielu ludzkich liniach nowotworowych i na modelach mysich, w których guzy ludzkie zostają przeszczepione na zwierzęta doświadczalne z niedoborami immunologicznymi. Pozytywne wyniki tych badań pozwoliły również na wprowadzenie RG7388 do badań klinicznych.

Co ciekawe, nie zostało jeszcze zbadane, czy związek ten jest aktywny również w mysich komórkowych modelach nowotworowych i w modelach syngenicznych, w których guzy zostają wywołane wszczepieniem mysich komórek nowotworowych do myszy z w pełni funkcjonalnym układem odpornościowym. Otrzymane przez nas wyniki wstępne sugerują, że RG7388 wykazuje aktywność w mysich modelach komórkowych.

Prezentowany projekt zakłada dogłębną charakterystykę aktywności RG7388 w mysich modelach komórkowych nowotworów skóry i jelita grubego oraz ustalenie mechanizmu jego działania w tych komórkach. Kolejnym etapem będzie testowanie związku na myszach laboratoryjnych. Przedstawiony projekt zakłada wszczepienie komórek pochodzenia mysiego do myszy z czynnym układem odpornościowym, co pozwoli na zbadanie odpowiedzi układu odpornościowego na przedstawioną terapię. **Potencjał terapeutyczny RG7388 zostanie dodatkowo zweryfikowany w terapii skojarzonej z immunoterapią przeciwko białkom punktu kontrolnego PD-1/PD-L1.** Jest to skuteczna forma terapii od niedawna dostępną dla pacjentów. Drugim ważnym celem projektu jest sprawdzenie, czy taka łączona terapia wywołuje lepszy efekt niż osobne zastosowanie terapeutyków.

W wyniku realizacji projektu, spodziewamy się ustalić mechanizm działania RG7388 w nowotworowych komórkach mysich, co pozwoli poszerzyć aktualny stan wiedzy na temat tego potencjalnego leku. Poznanie skuteczności zaproponowanej terapii łączonej pozwoli oszacować przydatność tego typu terapii u pacjentów cierpiących na nowotwory skóry czy jelita grubego.