

Pomimo postępu poczynionego w leczeniu nowotworów, nadal wiele z nich pozostaje opornych na terapię. Poznanie procesów komórkowych oraz mechanizmów je regulujących, odpowiedzialnych za oporność komórek nowotworowych na terapię jest kluczowe w świetle często obserwowanych nawrotów choroby nowotworowej. Główną odpowiedzialnością komórek nowotworowych na terapię jest śmierć, bądź indukcja starzenia komórkowego. Starzenie komórkowe jest związane z trwałym zahamowaniem podziałów komórek, a jego indukcja wymaga niższych dawek chemioterapeutyku niż w przypadku śmierci komórkowej. Dlatego też, początkowo starzenie komórkowe rozpatrywano jako strategię terapii przeciwnowotworowej. Jednakże, komórki stare nie umierają, ale są metabolicznie aktywne i mogą wydzielać czynniki stymulujące transformację nowotworową sąsiednich komórek. Ponadto, wykazano, że stare komórki nowotworowe mogą wznawiać podziały, co prowadzi do nawrotu choroby nowotworowej. W związku z tym starzenie indukowane chemioterapeutykami zostało uznane za rodzaj mechanizmu oporności komórek nowotworowych na terapię. Pomimo intensywnych badań nad „ucieczką komórek nowotworowych od starzenia” i wznowieniem przez nie podziałów, nie udało się wyjaśnić mechanizmu tego procesu. Ostatnie badania wykazały, że poliploidyżacja, proces związany z powieleniem materiału genetycznego komórki, sprzyja wznowie podziałów starych komórek nowotworowych i nawrotom choroby nowotworowej. Mianowicie, stare i często poliploidalne komórki nowotworowe wymykają się mechanizmom starzenia poprzez asymetryczne podziały komórkowe, prowadzące do powstania populacji komórek potomnych. Wydaje się, że podział ogromnej starej komórki poliploidalnej z wytworzeniem małych komórek potomnych wymaga nakładów energii i reorganizacji wnętrza komórki. Procesem, który może sprostać tym wymaganiom jest autofagia. Autofagia jest dobrze poznanym komórkowym systemem recyklingu, odpowiedzialnym za usuwanie uszkodzonych organelli i zapewnienie metabolitów, które stanowią źródło energii i materiał budulcowy do reorganizacji komórki. Dlatego też zaczęto rozpatrywać udział autofagii w ucieczce komórek nowotworowych od starzenia. W istocie, coraz więcej badań wskazuje, iż stymulacja autofagii towarzyszy wznowieniu podziałów starych komórek nowotworowych. Jednakże bezpośredni udział autofagii w tym procesie nie został wykazany. Dlatego też głównym celem naszego projektu jest analiza roli autofagii w ucieczce komórek nowotworowych od starzenia. Planujemy określić wpływ zahamowania procesu autofagii na zdolność starych komórek nowotworowych do wznowienia podziałów. Dodatkowo, chcąc wyjaśnić mechanizm ucieczki ze starzenia, określimy udział fundamentalnych procesów komórkowych, takich jak reorganizacja cytoszkieletu, sekrecja i metabolizm, we wznowie podziałów starych komórek nowotworowych oraz zbadamy ich związek z procesem autofagii. Zrozumienie roli autofagii w ucieczce komórek nowotworowych ze starzenia pozwoli na wyjaśnienie mechanizmu tego procesu i w konsekwencji umożliwi rozwój strategii terapeutycznych zapobiegających nawrotom choroby nowotworowej.