

Leczenie nowotworów znacznie się rozwinęło w ostatnich latach, szczególnie w zakresie terapii ukierunkowanych na konkretne procesy w komórkach nowotworowych. Jedną z takich strategii jest stosowanie inhibitorów CDK4/6, czyli leków blokujących kluczowy etap cyklu komórkowego powodujący zatrzymanie wzrostu tych komórek i wprowadzenie ich w stan nazywany starzeniem komórkowym (senescencją). Terapie te stały się podstawą leczenia raka piersi i wykazują obiecujące wyniki w przypadku innych nowotworów, w tym nowotworów gardła. Poprzez zatrzymanie podziału komórek i wymuszenie senescencji, inhibitory CDK4/6 nie tylko hamują wzrost guza, ale również czynią komórki nowotworowe bardziej podatnymi na działanie układu odpornościowego. Niestety, nie wszyscy pacjenci reagują na te terapie, a w niektórych przypadkach komórki nowotworowe rozwijają oporność, co obniża skuteczność leczenia.

Nasze badania koncentrują się na zrozumieniu, w jaki sposób toksyny środowiskowe, szczególnie te obecne w żywności, mogą przyczyniać się do tej oporności. Jedną z takich toksyn jest alternariol (AOH), substancja chemiczna produkowana przez określone pleśnie, która może zanieczyszczać żywność, taką jak zboża, owoce i warzywa. Chociaż rygorystyczne przepisy ograniczają poziomy niektórych toksyn w naszej żywności, AOH nie jest jeszcze w pełni uregulowany, pomimo swojego potencjalnego szkodliwego działania. Wstępne badania sugerują, że AOH może zakłócać kluczowe procesy komórkowe, w tym te, na które ukierunkowane są terapie przeciwnowotworowe. Na przykład wykazano, że AOH wywołuje stres oksydacyjny, uszkodzenia DNA i zakłócenia w szlakach komórkowych. Te efekty są szczególnie niepokojące, ponieważ mogą umożliwiać komórkom nowotworowym unikanie działania inhibitorów CDK4/6 i kontynuowanie wzrostu pomimo leczenia. Naszym celem jest zbadanie czy ekspozycja na niskie poziomy AOH może zmniejszać skuteczność inhibitorów CDK4/6. Badania te są szczególnie istotne dla pacjentów z rakiem piersi, jednym z najczęściej występujących nowotworów na świecie. Chociaż inhibitory CDK4/6 zrewolucjonizowały jego leczenie, nadal istnieją luki w zrozumieniu, dlaczego niektórzy pacjenci nie reagują na terapię zgodnie z oczekiwaniami. Dążymy do odpowiedzi na trzy kluczowe pytania:

- W jaki sposób AOH zakłóca proces senescencji wywołanej terapią?
- Czy AOH przyczynia się do nabycia oporności na terapię z wykorzystaniem inhibitorów CDK4/6?
- Czy ekspozycja na AOH zmniejsza skuteczność terapii przeciwnowotworowej w modelach eksperymentalnych?

W naszym laboratorium będziemy przeprowadzać eksperymenty na komórkach nowotworowych hodowanych w warunkach *in vitro* oraz w specjalistycznych modelach zwierzęcych. Poprzez ekspozycję tych komórek zarówno na inhibitory CDK4/6, jak i AOH, planujemy zbadać, jak toksyna zmienia reakcję komórek nowotworowych na leczenie. Sądzymy, że AOH może pozwalać komórkom nowotworowym na unikanie senescencji, umożliwiając im kontynuowanie podziałów i opieranie się działaniu leków. Proces ten prawdopodobnie obejmuje złożone mechanizmy, w tym zmiany w cyklu komórkowym, odpowiedzi na stres i interakcje z mikrośrodowiskiem guza. Będziemy również korzystać z modeli zwierzęcych, aby lepiej zrozumieć, jak ekspozycja na AOH wpływa na ogólną skuteczność inhibitorów CDK4/6 w żywym organizmie. Te badania obejmą ocenę nie tylko wzrostu guza, ale także szerszego mikrośrodowiska guza, w tym komórek układu odpornościowego i otaczających tkanek. Na przykład zamierzamy zbadać, czy AOH wpływa na infiltrację komórek odpornościowych do guzów lub zmienia poziomy cząsteczek sygnalizacyjnych, które wpływają na zachowanie guza.

Zrozumienie roli toksyn środowiskowych w oporności na leczenie przeciwnowotworowe może prowadzić do lepszych wyników dla pacjentów. Jeśli okaże się, że AOH znacząco osłabia terapie przeciwnowotworowe, może to skłonić do zmian w przepisach dotyczących bezpieczeństwa żywności lub zainspirować nowe podejścia terapeutyczne przeciwdziałające tym efektom. Na przykład identyfikacja pacjentów o wyższym ryzyku ekspozycji na AOH może prowadzić do spersonalizowanych strategii leczenia lub interwencji dietetycznych w celu minimalizacji ryzyka. Co więcej, nasze badania mogą utorować drogę do opracowania leków blokujących szkodliwe działanie AOH, zapewniając skuteczność terapii, takich jak inhibitory CDK4/6. Badania te podkreślają znaczenie uwzględnienia czynników środowiskowych w leczeniu nowotworów. Podczas gdy wiele uwagi poświęcono genetycznym i biologicznym czynnikom wpływającym na oporność na terapię, rola diety i toksyn środowiskowych jest nowo rozwijającym się obszarem o znaczących implikacjach. Zajmując się tymi ukrytymi zagrożeniami, dążymy do poprawy wyników leczenia nowotworów i dostarczenia nowych spostrzeżeń na temat ochrony pacjentów przed niewidzialnymi wyzwaniami środowiskowymi.