

Wchłanianie leków podawanych doustnie jest uwarunkowane nie tylko właściwościami fizykochemicznymi samego leku, lecz zależy również od szeregu czynników biologicznych, w tym aktywności białek transportujących (transporterów) uczestniczących w przemieszczaniu leków przez błony biologiczne. Głównymi narządami warunkującymi ilość leku, który dostanie się do organizmu, tzw. biodostępność, po podaniu doustnym są przewód pokarmowy oraz wątroba wraz ze zlokalizowanymi w ich obrębie enzymami oraz transporterami. Rak jelita grubego jest główną przyczyną zgonów spowodowanych nowotworami na całym świecie. Pomimo postępu w terapii, głównym ograniczeniem pozostaje oporność na leki, która w przypadku przerzutowego raka jelita grubego dotyka 90% chorych. Istnieją dowody naukowe potwierdzające rolę niektórych transporterów leków w rozwoju oporności wielolekowej w raku jelita grubego. Istnieje również szereg mechanizmów regulacyjnych wpływających na ilość transporterów w tkankach. Udowodniono, że mechanizmy takie jak metylacja DNA czy występowanie różnych mikroRNA (jednoniciowa cząsteczka RNA o długości od 21 do 23 nukleotydów) odgrywają kluczową rolę w oporności na leki w raku jelita grubego.

W literaturze brakuje szczegółowych informacji o występowaniu i lokalizacji transporterów leków w jelicie i wątrobie, zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Brakuje w szczególności danych dotyczących próbek od tego samego dawcy. Ewentualne różnice w występowaniu i lokalizacji transporterów leków czy mechanizmach regulacyjnych pomiędzy tkanką raka jelita grubego a tkanką guza przerzutowego mogą mieć wpływ na modyfikację farmakoterapii w przyszłości, a w przypadku guza nieoperacyjnego także na modyfikację terapii paliatywnej. Zidentyfikowanie różnic w próbkach pochodzących od tego samego pacjenta jest szansą na optymalizację oraz indywidualizację farmakoterapii w raku jelita grubego. W związku z tym, celem badania jest określenie ilości i rodzaju transporterów leków w czterech typach tkanek: zdrowe jelito grube, rak jelita grubego, przerzutowy rak jelita grubego w wątrobie, zdrowa wątroba. Ma to kluczowe znaczenie dla zrozumienia działania leków oraz procesów patofizjologicznych jelita grubego. Kolejnym aspektem badanym w ramach niniejszego projektu, jest określenie mechanizmów zaangażowanych w odmienne występowanie transporterów leków w różnych typach tkanek, zarówno pod względem ilości, jak i rodzaju. Celem projektu jest więc określenie roli mikroRNA mogących wpływać na powstawanie białek oraz metylacji DNA wpływającej na ekspresję genów we wszystkich badanych typach tkanek. Uzyskane wyniki pozwolą na scharakteryzowanie mechanizmów regulacyjnych określających występowanie transporterów leków w przerzutowym raku jelita grubego. Wyniki tego badania będą unikalne na skalę światową ze względu na pochodzenie próbek – od każdego pacjenta został pobrany zestaw 4 typów tkanek (zdrowe jelito grube, rak jelita grubego, przerzutowy rak jelita grubego w wątrobie, zdrowa wątroba). Co istotne, wszystkie próbki pochodzą od pacjentów, którzy nie byli poddani terapii neoadiuwantowej przed zabiegiem chirurgicznym. Próbki te zostały zabezpieczone w ramach prywatnego biobanku około 10 lat temu, w czasie gdy leczenie neoadiuwantowe nie było jeszcze rutynowo stosowane u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Obecnie pozyskanie takich kompletów tkanek od jednego pacjenta, bez wpływu wcześniejszej terapii systemowej, byłoby praktycznie niemożliwe, ze względu na powszechną implementację terapii neoadiuwantowej jako standardu postępowania klinicznego. To dodatkowo podkreśla wyjątkową wartość badania – zarówno pod względem kompletności materiału biologicznego, jak i możliwości uzyskania wiarygodnych wyników dotyczących naturalnych (niezmodyfikowanych leczeniem) poziomów ekspresji genów, białek oraz mechanizmów regulacyjnych. Ponadto, wyniki te dostarczą nowych informacji na temat mechanizmów molekularnych regulujących ekspresję i funkcję transporterów leków, które mają kluczowe znaczenie dla optymalizacji i indywidualizacji farmakoterapii raka jelita grubego. Odkrycia mogą również przyczynić się do opracowania dokładniejszych modeli farmakokinetycznych do przewidywania odpowiedzi klinicznych.