

Skuteczna terapia chorób nowotworowych jest obecnie jednym z najpoważniejszych wyzwań współczesnej medycyny. Wiele badań epidemiologicznych i klinicznych potwierdziło, iż na rozwój chorób nowotworowych mają w dużej mierze wpływ przedłużające się infekcje oraz związany z nimi stan zapalny. Ponadto, przeprowadzone badania wykazały, iż czynniki prozapalne, wydzielane w miejscu infekcji nasilają rozwój nowotworu oraz zmniejszają wrażliwość komórek rakowych na stosowane leczenie, co prowadzi do wytworzenia tzw. oporności wielolekowej. Zjawisko to związane jest ze zmniejszeniem wrażliwości komórek nowotworowych na stosowane leki onkologiczne, niepowiązane ze sobą ani mechanizmem działania, ani budową chemiczną. Obecnie szacuje się, że nawet do 40% nowotworów może być odporne na konwencjonalną chemioterapię, co nie tylko istotnie zwiększa ryzyko nawrotu choroby, ale również znacznie podnosi śmiertelność z ich powodu. Z tego też powodu, poszukiwanie nowych rozwiązań terapeutycznych skutkujących zwiększeniem selektywności i aktywności substancji używanych w terapii nowotworów opornych na leczenie konwencjonalnymi cytostatykami jest jednym z priorytetów współczesnej onkologii.

Uwrażliwienie komórek rakowych na działanie leków przeciwnowotworowych możliwe jest dzięki zastosowaniu związków o działaniu immunomodulującym, wpływających na pracę układu odpornościowego. Takim związkiem jest występująca w ludzkim organizmie katelicidyna LL-37, zaliczana do grupy naturalnych peptydów przeciwdrobnoustrojowych (PPB). Jej działanie bójcze uwarunkowane jest znaczną aktywnością błonową – peptyd wchodzi w reakcję z ujemnie naładowaną błoną komórki, a następnie tworzy w jej obrębie pory, co prowadzi do jej rozpadu skutkującego śmiercią komórki bakteryjnej. Istotnym jest, iż zmniejsza ona wydzielanie wielu tzw. cytokin prozapalnych, inicjujących stan zapalny w zdrowych komórkach organizmu, co jest szczególnie istotne biorąc pod uwagę doniesienia o możliwości indukowania nowotworów oraz lekooporności przez czynniki prozapalne. Wykazano również, iż peptyd LL-37, jego fragmenty oraz syntetyczne analogi (cerageniny) posiadają znaczny potencjał przeciwnowotworowy, co związane jest z możliwością wchodzenia w interakcję z błoną komórki rakowej. Ponadto, związki te dzięki indukcji apoptozy i kontroli cyklu komórkowego mogą zostać wykorzystane w terapii nowotworów jelita grubego, żołądka oraz białaczek. Działanie tych związków może zostać nasilone poprzez zastosowanie nanocząstek jako nośników leków, co znacznie poprawiłoby aktywność substancji przeciwnowotworowych i ułatwiło ich wnikanie do wnętrza komórki rakowej. Istotnym jest, iż nanocząstki (struktury o rozmiarach sięgających 1 miliardowej metra) obniżają przeżywalność komórek rakowych, wpływając na ich metabolizm oraz doprowadzając do rozpadu materiału genetycznego komórki nowotworowej, co stwarza możliwość wspólnego oddziaływania tych struktur z badanymi związkami.

Celem projektu jest ocena immunomodulującego i przeciwnowotworowego działania nanosystemów zbudowanych z nanocząstek magnetycznych oraz substancji o aktywności błonowej (peptydu LL-37 / jego fragmentu FK-16 / ceragenin), bądź antybiotyku antracyklinowego. Badania zostaną przeprowadzone na liniach komórkowych raka piersi, jajnika oraz jelita grubego opornych na leczenie antracyklinami. Główna hipoteza projektu zakłada, że tak skonstruowane nanosystemy będą posiadać znaczną aktywność przeciwnowotworową, a działanie immunomodulujące tych związków umożliwi przełamanie lekowej oporności komórek. W trakcie trwania projektu zostanie wykorzystanych szereg metod pozwalających na dokładne określenie aktywności biologicznej i mechanizmu działania analizowanych związków. Zsyntetyzowane nanosystemy zostaną ocenione pod względem właściwości fizykochemicznych oraz morfologicznych. Zbadany zostanie także potencjał badanych nanosystemów do zmniejszenia wydzielania tzw. cytokin prozapalnych, inicjujących stan zapalny w zdrowych komórkach organizmu. Oceniona zostanie również biokompatybilność nanosystemów, odsetek komórek nowotworowych, które weszły w proces zaprogramowanej śmierci komórki oraz stopień fragmentacji materiału genetycznego komórki pod wpływem badanych związków. Analizie zostanie poddana również sztywność (twardość) komórek nowotworowych traktowanych nanosystemami. Najnowsze badania wskazują, iż komórki rakowe charakteryzują się większą elastycznością niż komórki zdrowe. W związku z powyższym, zmiany w sztywności leczonych komórek mogą świadczyć o przeciwnowotworowym działaniu badanych substancji. W dalszym etapie projektu zbadany zostanie dokładny mechanizm działania analizowanych związków. W pierwszej kolejności zostanie ocenione czy nanocząstki osiągają odpowiednio wysokie stężenie we wnętrzu komórek rakowych. Zbadana zostanie również aktywność enzymów niezbędnych do prawidłowego działania transporterów z rodziny ABC, warunkujących oporność komórek nowotworowych na leki, a także aktywność białek kontrolujących proces apoptozy. Ocenione również zostanie, w jakim stopniu badane związki wpływają na metabolizm komórki nowotworowej. W ostatnim etapie projektu, badania zostaną przeniesione na mysz model nowotworu.

Realizacja projektu pozwoli na dokładne i kompleksowe zbadanie potencjału proponowanych nanosystemów do zmniejszania oporności nowotworów. Stworzy to możliwość opracowania nowych metod terapeutycznych mających zastosowanie w chemioterapii nowotworów niewrażliwych na konwencjonalne schematy lecznicze. Osiągnięcie wszystkich założonych celów umożliwi nie tylko zwiększenie komfortu pacjenta, ale również poprawę efektywności i bezpieczeństwa obecnie stosowanych metod leczniczych.