

Statystyki są jednoznaczne: zgodnie z danymi m.in. Krajowego Rejestru Nowotworów, w Polsce i na świecie najczęściej występującym nowotworem u kobiet jest rak piersi, a liczba zdiagnozowanych każdego roku Polek wynosi ponad 20 000 – choć warto zaznaczyć, że na raka piersi chorują także mężczyźni. Dzięki licznym kampaniom zdrowotnym i uważności ich odbiorców, coraz częściej udaje się wykryć nowotwór piersi w jego wczesnym stadium, a wdrożone leczenie w wielu przypadkach prowadzi do ustąpienia choroby. Wciąż jednak zbyt liczne są przypadki, w których rak piersi przyczynia się do śmierci pacjenta.

Rak piersi to trudny przeciwnik – pod ogólnym pojęciem „rak piersi” kryje się kilka podtypów nowotworu o różnej charakterystyce i rokowaniach dla pacjenta. Szczególnie niebezpieczną grupę stanowią nowotwory o wysokim potencjale przerzutowym, czyli takie, których komórki z łatwością „opuszczają” niszę guza pierwotnego zlokalizowanego w obrębie piersi i przez węzły chłonne przedostają się do innych organów, najczęściej do wątroby, płuc lub do mózgu. Zasiedlając nową niszę, komórki mogą doprowadzić do wznowy nowotworu, której wyleczenie jest niebywale trudne.

Prawdopodobnie w momencie, w którym po raz pierwszy zetknięto się z przypadkiem nowotworu piersi, rozpoczęto poszukiwania sposobów jego leczenia. Początkowo ograniczały się one do prób usunięcia guza. Od lat 50-tych XX w. w leczeniu nowotworów piersi stosuje się chemioterapię. Na przestrzeni dziesięcioleci prowadzono różne terapie, testowano połączenia terapeutyczne mniej i bardziej skuteczne, a obecnie stosowane standardy i schematy leczenia są efektem tych niezliczonych prac. Rozwój nowoczesnych narzędzi biologii molekularnej i biotechnologii pozwala na poznanie nowych mechanizmów powstawania i rozwoju nowotworów, a te z kolei leżą u podstaw innowacyjnych, potencjalnie skuteczniejszych od dotychczasowych, terapii przeciwnowotworowych.

Celem niniejszego projektu jest próba opracowania podstaw i narzędzi potencjalnej nowej terapii o zastosowaniu w leczeniu nowotworów piersi z tendencją do tworzenia przerzutów. Terapia będzie się opierała na wykorzystaniu połączenia klasycznego leku drobnocząsteczkowego, simwastatyny, i nowoczesnej terapii opartej na małych interferujących RNA (siRNA). Simwastatyna jest szeroko stosowana w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych, a w stężeniach do 500-krotnie wyższych niż używane standardowo, wykazuje również dobrze udokumentowane właściwości przeciwnowotworowe. Wiadomo, że zarówno simwastatyna, jak i siRNA, gdy stosowane oddzielnie, dają obiecujące efekty w modelach komórkowych. Obydwa terapeutyki do swego skutecznego działania w organizmie będą jednak wymagały zastosowania nośnika, który dostarczy je selektywnie do miejsca ich działania. Pierwszym zadaniem projektu będzie zatem dobranie takich stężeń terapeutyków, które pozwolą zaobserwować ich synergistyczne działanie. W kolejnym kroku opracowany zostanie lipidowy, nietoksyczny, ukierunkowany nośnik, który będzie pozwalał na zamykanie w jego wnętrzu obydwu terapeutyków i ich selektywne dostarczenie do komórek docelowych. W kolejnych etapach projektu nośnik zostanie poddany szczegółowej charakterystyce pod kątem parametrów fizykochemicznych (np. rozmiar, stężenie substancji terapeutycznych i pomocniczych, stabilność), a efektywność jego działania zostanie oceniona zarówno w modelach komórkowych, jak i w modelu zwierzęcym.

Uzyskane dane pozwolą odpowiedzieć na pytanie, czy zastosowanie znanych leków, statyn, w połączeniu z nowoczesną terapią z wykorzystaniem siRNA, niesie nadzieję na opracowanie skutecznego leczenia nowotworów o wysokim potencjale przerzutującym. Co ważne, proponowane podejście terapeutyczne polega na jednoczesnym podaniu dwóch leków charakteryzujących się odmiennymi mechanizmami działania i co za tym idzie, odmiennymi efektami, które wywołają w komórce nowotworowej. Simwastatyna jest szeroko stosowanym lekiem hamującym powstawanie cholesterolu w komórkach, znana jest ze swoich zdolności do indukcji śmierci komórki i hamowania szlaków sygnałowych promujących rozwój i progresję nowotworu. Celem siRNA będzie czynnik odpowiedzialny za zwiększenie inwazyjności i ruchliwości komórek nowotworowych, którego nadmierna aktywacja może również prowadzić do chemooporności. Mam nadzieję, że zastosowanie takiego kompleksowego podejścia pozwoli na precyzyjne zahamowanie wzrostu guza pierwotnego i ograniczenie liczby komórek nowotworowych zdolnych do tworzenia przerzutów.

Realizacja projektu pozwoli zgłębić dwa zagadnienia. Po pierwsze, określimy, jaki wpływ na komórki nowotworowe ma równoczesne zahamowanie dwóch wybranych szlaków sygnałowych, które współdziałają w ich nadmiernym, niekontrolowanym namnażaniu. W tym celu zastosujemy leki o różnych mechanizmach działania i sprawdzimy, co dzieje się z komórkami, do których podaliśmy terapeutyki. Po drugie, opracujemy skład i metodę syntezy kierowanego nośnika, który umożliwi jednoczesny transport do komórki dwóch substancji leczniczych: leku drobnocząsteczkowego i siRNA. Uzyskane wyniki pozwolą wyznaczyć nowe kierunki poszukiwań skutecznych kombinacji leków przeciwnowotworowych, a opracowany skład nośnika i metoda zamykania leków w jego wnętrzu mogą znaleźć zastosowanie również w dostarczaniu innych połączeń terapeutyków.