

Przez wiele lat naukowcy teoretyzowali na temat przyczyn procesu transformacji nowotworowej, uzależniając go od aktywacji pewnych genów (onkogeny) oraz dezaktywacji innych (geny supresorowe). Nabycie zmian w obydwu rodzajach genów jest niezbędne do przeżycia, proliferacji i nabierania cech inwazyjnych przez komórki nowotworowe. Hipoteza ta nosi nazwę „**uzależnienia od onkogenów**” (ang. oncogene addiction). **Była ona podstawą rozwoju tak zwanych przeciwnowotworowych „terapii celowanych”, w których wykorzystuje się związki hamujące aktywność konkretnych onkoprotein.** Niestety związki chemiczne „celujące” w zdefiniowane zmiany genetyczne w nowotworach nie spełniły pokładanych w nich nadziei. Zakres nowotworów, w których mogłyby stosowane jest wąski, gdyż u podłoża różnych typów nowotworów leżą różne zmiany genetyczne i epigenetyczne. Przede wszystkim jednak heterogenność populacji komórek w obrębie nowotworu oraz ciągła kumulacja nowych zmian sprawiają, że „celowanie” w pojedyncze białko nie jest wystarczająco skuteczne. Bardziej efektywne może okazać się wykorzystanie uniwersalnych różnic w metabolizmie między komórkami prawidłowymi a nowotworowymi. Wydaje się bowiem, że różne zmiany genetyczne i epigenetyczne indukują wspólny dla wielu typów nowotworów wzór zmian w metabolizmie komórek, które mogą na wykorzystania do skutecznego leczenia raka.

Takimi zmianami jest podwyższony poziom stresu oksydacyjnego oraz, wynikająca z adaptacji do tych stresowych warunków, zwiększona obrona antyoksydacyjna w nowotworach. **Najnowsze badania wskazują, że ta różnica w potencjale redoksmiędzy komórkami prawidłowymi a nowotworowymi stanowi „punkt Achillesa” nowotworów i jest doskonałym celem dla nowych terapii.**

Celem proponowanego projektu jest zbadanie czy związki naturalne: **neferyna**, pozyskiwana z nasion lotosu orzechodajnego oraz **cucurbitacyna B**, występująca w roślinach z rodziny dyniowatych, **powodują śmierć linii komórek raka płuca na drodze modulacji ich potencjału oksydacyjnego, to jest: zahamowania odpowiedzi antyoksydacyjnej i indukcji stresu oksydacyjnego.** W dalszym etapie analizowany będzie wpływ wyjściowego potencjału antyoksydacyjnego na wrażliwość komórek na badane związki.

Modelem badawczym w tym projekcie są dwie linie nie drobnokomórkowego raka płuc, różniące się aktywnością głównego regulatora obrony antyoksydacyjnej w komórce - białka Nrf2 oraz normalne fibroblasty płuca. W pierwszym etapie oceniony zostanie wpływ nefertyny i cucurbitacyny B na przeżywalność, zahamowanie migracji i indukcji programowanej śmierci komórek nowotworowych oraz prawidłowych w celu określenia okna terapeutycznego dla tych związki. Dalej analizowana będzie ich zdolność do zahamowania obrony antyoksydacyjnej oraz indukcji stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych. W ostatnim etapie badany będzie wpływ białka Nrf2 na wrażliwość komórek na badane związki.

Normą w praktyce klinicznej jest podawanie pacjentom ze zdiagnozowanymi nowotworami, na przykład z rakiem piersi, związki o działaniu przeciwtłeniowym. De facto, brak jest solidnej podstawy naukowej uzasadniającej zasadność suplementacji w antyoksydanty przy stosowaniu radio- czy chemoterapii. W świetle najnowszych badań takie podejście wydaje się nie tylko nie być pomocne, lecz wręcz szkodliwe dla pacjentów. **Badania prezentowane w projekcie przyczyni się do weryfikacji przeciwnowotworowej strategii polegającej na dezaktywacji obrony antyoksydacyjnej nowotworów oraz dostarczą nowych informacji na temat potencjału przeciwnowotworowego nefertyny i cucurbitacyny B w raku płuca.**