

Starzenie komórkowe to proces, w wyniku którego komórki tracą zdolność podziałów. Co ciekawe, choć komórki nowotworowe same z siebie nie mogą stracić swej nieograniczonej zdolności podziałów, czyli nie mogą spontanicznie ulec starzeniu, to jednak proces ten może być w nich wywołany przez działanie czynnikami uszkadzającymi ich DNA, takimi jak np. chemio- czy radioterapia. Starzenie komórkowe jest więc ważnym rezultatem terapii przeciwnowotworowej. Zachodzi ono przy zastosowaniu niższych dawek chemioterapeutyków lub promieniowania, niż te, które powodują śmierć komórek nowotworowych. Choć komórki nowotworowe, które uległy starzeniu, nie mogą się już dzielić, przez co nie przyczyniają się bezpośrednio do zwiększania rozmiarów guza, to jednak ich obecność nie jest dla organizmu obojętna. Wykazano, że takie komórki – paradoksalnie – mogą przyczyniać się do progresji choroby nowotworowej w bardziej złośliwej postaci, tworzącej przerzuty. Dowiedziono, że po wywołaniu uszkodzeń DNA w komórkach rośnie poziom białka p21^{Cip1/Waf1} i w dużej mierze odpowiada ono za indukcję procesu starzenia. Kiedy natomiast komórki pozbawi się białka p21^{Cip1/Waf1} i spowoduje się w nich uszkodzenia DNA, komórki nie ulegają starzeniu lecz umierają. W świetle tych danych, nasuwa się pomysł, aby poszukiwać leków obniżających poziom białka p21^{Cip1/Waf1} w celu zwiększenia skuteczności terapii przeciwnowotworowych. Jednakże zastosowanie takich związków mogłoby być obarczone dużym ryzykiem dla pacjenta, bo p21^{Cip1/Waf1} oprócz swej niekorzystnej roli, pełni też wiele pożytecznych funkcji. Stąd istotne jest poznanie całych ścieżek sygnałowych, złożonych z różnych białek i wpływających na ekspresję genu kodującego p21^{Cip1/Waf1}, co może w przyszłości umożliwić takie regulowanie procesów zachodzących w komórce, by zahamować negatywne działanie p21^{Cip1/Waf1} a pozostawić jego korzystną aktywność. W swoich badaniach próbuję odpowiedzieć na pytanie, jakie ścieżki sygnałowe mogą prowadzić do wzrostu ekspresji genu kodującego białko p21^{Cip1/Waf1} w komórkach nowotworowych pozbawionych swego klasycznego regulatora - białka p53, które często jest niefunkcjonalne w nowotworach wskutek mutacji. W celu odpowiedzi na pytanie badawcze, za pomocą interferencji RNA obniżam ekspresję genów kodujących wybrane białka (np. p65 - składnik kompleksu NF-κB), które mogą być zaangażowane w regulację poziomu białka p21^{Cip1/Waf1}. Następnie sprawdzam, jak wpływa to na poziom białka p21^{Cip1/Waf1} oraz innych znaczników procesu starzenia, takich jak np. aktywność β-galaktozydazy, zatrzymanie cyklu komórkowego, zaprzestanie syntezy DNA, obecność fenotypu sekrecyjnego związanego ze starzeniem. W badaniach planuję także m.in. wykorzystanie metod wysokoprzepustowych, opartych o spektrometrię mas.