

Mimo wielu lat badań, problem skutecznego leczenia chorób nowotworowych nadal nie został rozwiązany, a nowotwory rokrocznie są przyczyną śmierci około 8 mln ludzi na świecie, w tym w Polsce około 100 tysięcy. Większość obecnie stosowanych terapii to terapie agresywne, których skutki są odczuwane przez pacjentów na długo po zakończeniu terapii. W latach dziewięćdziesiątych po raz pierwszy wykazano, że statyny, dobrze znana grupa leków obniżających poziom cholesterolu, szeroko stosowanych w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego, wykazuje właściwości przeciwnowotworowe. Problem stanowi jednak kwestia: przeciwnowotworowe właściwości tej grupy leków są obserwowane w stężeniach od 100- do 500 razy wyższych niż te, które obecnie wykorzystuje się w celu normalizacji stężenia cholesterolu we krwi. Nie jest możliwe dostarczenie do organizmu tak wysokich dawek leku bez wywołania efektów ubocznych, zatem użycie statyn w leczeniu nowotworów w monoterapii jest wciąż kwestionowane.

Celem projektu jest sprawdzenie hipotezy zakładającej zastosowanie immunoliposomowej postaci jednej ze statyn, simvastatyny, która pozwoli na dostarczenie leku bezpośrednio do zmienionej nowotworowo tkanki. Taka strategia najprawdopodobniej pozwoli na zwiększenie jednorazowo aplikowanej dawki leku. Liposomy są kulistymi pęcherzykami zbudowanymi z fosfolipidów, wielkość tych zaprojektowanych przez nas oscyluje w granicach 100 nm. Jako cel terapii wybraliśmy nowotwory zależne od EGFR a szczególnie nowotwory piersi i prostaty. Planujemy zbadać efektywność opracowanych przez nas liposomów zarówno *in vitro*, wykorzystując modele komórkowe, jak i *in vivo*, wykorzystując w tym celu model myszy. Badania te powinny umożliwić nam odpowiedź na pytanie, czy statyny słusznie pretendują do miana skutecznego leku przeciwnowotworowego oraz czy w przyszłości będą mogły być wykorzystane w monoterapii. Ponadto, planujemy uzyskać nowe informacje na temat molekularnych mechanizmów leżących u podstaw przeciwnowotworowej aktywności statyn. Większość spośród prowadzonych do tej pory badań skupiała się na określeniu szlaków sygnałowych, które są hamowane przez statyny w komórkach nowotworowych, my natomiast mając na uwadze wcześniejsze doświadczenia pragniemy skupić się na zdolności statyn do zaburzania struktury tratw błonowych w błonie komórkowej. Tratwy błonowe to mikrodomeny błony komórkowej, które, w przeciwieństwie do pozostałej części błony, charakteryzują się większym stopniem uporządkowania (występują w tzw. fazie ciekłej, uporządkowanej, *lo*). Charakteryzuje je zwiększona zawartość cholesterolu. Z tratwami błonowymi związanych jest wiele cząstek sygnałowych, które regulują transdukcję sygnału, a przez to m.in. procesy przeżycia i śmierci komórek. Planujemy dokładnie przeanalizować zmiany zachodzące w organizacji błony komórkowej po podaniu statyn oraz określić lokalizację pośredniczących w przekazywaniu sygnałów receptora EGFR i białka Ras.

Mamy nadzieję, że nasze badania pozwolą na konstrukcję nowej, immunoliposomowej postaci jednej ze statyn oraz sprawdzenie jej potencjalnej przydatności w terapii nowotworów, a także przyczynią się do rozwiązania problemu swoistego dostarczania leku w odpowiednim stężeniu do tkanki docelowej. Proponowana postać statyny jest oryginalną konstrukcją nie znaną w literaturze przedmiotu. Projekt powinien także przynieść pogłębienie wiedzy dotyczącej molekularnych mechanizmów stanowiących podstawę aktywności przeciwnowotworowej statyn,