

Słowa kluczowe PL

ksenograft, TRAIL; apoptoza; rak jelita grubego

Streszczenie

Rozwój terapii celowanych bazujących na wykorzystaniu układu ligand-receptor TRAIL do precyzyjnego indukowania apoptozy w komórkach nowotworowych jest rozważany jako obiecująca terapia przeciwnowotworowa. Jednak do tej pory, pomimo zachęcających wyników badań klinicznych, ani rekombinowane formy TRAIL, ani przeciwciała przeciwko receptorom TRAIL nie wykazały korzystnej, długotrwałej odpowiedzi klinicznej u pacjentów z nowotworami, głównie z powodu mechanizmu oporności na białko TRAIL. Dlatego sukcesywnie poszukiwane są nowe strategie przewycięzania oporności na apoptozę indukowaną białkiem TRAIL. W mojej pracy wykazałem, że nowa pochodna TRAIL, białko AD-O51.4, wykazuje podobną lub lepszą aktywność cytotoksyczną w porównaniu do natywnego białka TRAIL na ludzkie linie komórkowe raka jelita grubego. W badaniach *in vitro*, efekt cytotoksyczny był proporcjonalny do dawki, a w badanych *in vivo* przeciwnowotworowemu działaniu AD-054.1 nie towarzyszyły uchwytne objawy uboczne działania leku. Wykazałem korelację między działaniem cytotoksycznym indukowanym przez AD-O51.4 a ilością receptorów TRAIL na powierzchni komórki. W badaniach na liniach komórkowych z nabytą opornością na AD-O51.4 wskazałem na zmiany poziomu białek HSP60, p53 i kaspazy-3 jako główne źródła oporności wewnątrzkomórkowej oraz zaproponowałem potencjalny mechanizm leżący u podstaw oporności komórek raka jelita grubego w następstwie długotrwałej ekspozycji na AD-O 51.4.