

Opis popularno-naukowy

Rak prostaty jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów i drugą najczęstszą przyczyną śmierci z powodu nowotworów u mężczyzn w Europie i Ameryce. Nowotwór ten charakteryzuje się do powolnym rozwojem, przy stosunkowo niewysokiej (ale tylko w porównaniu z najbardziej agresywnymi nowotworami!) skłonnością do tworzenia przerzutów. Z drugiej jednak strony, choroba ta dotyka prawie wyłącznie osoby starsze. Oznacza to, że przy doborze strategii leczenia tego nowotworu powinno się brać pod uwagę nie tylko stan chorego wynikający z rozwijającej się choroby, lecz również ogólny stan sprawności organizmu, wynikający z jego wieku. Leczenie paliatywne tych guzów opiera się na chirurgicznej resekcji guza i chemicznym lub/i chirurgicznym obniżeniu produkcji androgenów (kastracji). Jednak oznacza to tylko przejściowy poprawę stanu zdrowia chorego, co wynika m.in. z tego, że komórki raka prostaty wraz z jego progresją uniezależniają się od hormonów. Dlatego, w dalszej kolejności w leczeniu raka prostaty w celu substancje hamujące proliferację komórek, będą indukujące ich programowaną śmierć (apoptoz). Leki te, np. mitoksanton i docetaxel, prowadzą do poprawy stanu zdrowia pacjenta, jednak jest to zwykle sytuacja przejściowa i opóźniają rozwój choroby, nie wpływają one na wzdłużenie jej progresji. Ponadto terapie oparte o chemioterapeutyki obciążone są szeregiem efektów ubocznych, które ze względu na podeszły wiek osób chorych na raka prostaty są nie tylko uciążliwe, ale często niebezpieczne dla ich życia. Powinno się więc je stosować ostrożnie, a dawki dostosowywać do aktualnego stanu chorego, szczególnie w przypadku paliatywnego leczenia raka prostaty. Ograniczone są możliwości ich długotrwałego podawania. Przedwczesne przerwanie chemioterapii, w połączeniu z potencjalnym wpływem cytostatyków na rozwój "agresywnych" (inwazyjnych) komórek nowotworowych i ogólnym wyniszczeniem organizmu chorego, związane jest z ryzykiem gwałtownych nawrotów choroby, które często skutkują śmiercią chorego.

Postulowanym przez nas wyjściem z tego "błędne koło" jest wprowadzenie terapii kojarzonej z wykorzystaniem związków, które wpływałyby na komórki nowotworowe w sposób niezależny i komplementarny do cytostatyków. Nie powinny one wywoływać efektów ubocznych, i powinny być dopuszczone do stosowania w leczeniu chorób związanych z wiekiem, co zasadniczo ograniczyłoby ich koszty wprowadzenia na rynek. Przede wszystkim zaś, powinny one wspomagać działanie chemioterapeutyków na "inwazyjne" warianty komórek nowotworowych, które zwykle charakteryzuje podwyższona oporność na chemioterapię. Lekami, które wydają się spełniać powyższe warunki są fibraty, a wśród nich najbardziej pod tym względem obiecującym wydaje się fenofibrat. Jest on powszechnie stosowany w leczeniu hiperlipidemii i miażdżycy, a jego działanie oparte jest na obniżeniu stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi i poprawie stosunku lipoprotein o niskiej i wysokiej gęstości (LDL/HDL). Wykazano również, że fenofibrat wpływa protekcyjnie na naczynia niezależnie od wpływu na stężenie lipidów we krwi, w tym wspomaga on neowaskularyzację. Z drugiej strony, wykazano hamujące działanie fenofibratu na rozwój naczyniówki guzów nowotworowych. Procesy waskularyzacji guza są kluczowe dla wzrostu nowotworów, a naczynia krwionośne po redukcji w procesie tworzenia przerzutów. Dlatego wyniki te dały asumpt do rozważań na temat możliwości wszechstronnego zastosowania fenofibratu w terapii nowotworów, tym bardziej, że leki wazoaktywne do powszechnie podaje się osobom w wieku podeszłym. Spekulacje te zostały poparte naszymi doniesieniami na temat bezpośredniego działania fenofibratu na komórki raka prostaty, w tym hamujące ich proliferację i inwazyjność. Wykazaliśmy też, że obniżają one wydajność diapedezy komórek raka prostaty, kluczowej dla kaskady metastatycznej tego raka.

Wydaje się więc, że fenofibrat może wielotorowo wpływać na rozwój nowotworów w ogóle, a guzów prostaty w szczególności. Jest to o tyle istotne, że wiele leków powszechnie stosowanych w terapii nowotworów wykazuje do jednostronne działanie, wpływając głównie na proliferację i indukując apoptozę komórek. Progresja i tworzenie przerzutów przez nowotwory determinowane są przez zmiany genetyczne i epigenetyczne, które prowadzą do rozwoju subpopulacji komórek o wysokim potencjale inwazyjnym, zdolnych do naciekania sąsiednich tkanek i tworzenia guzów wtórnych. Podczas kaskady metastatycznej, proces ten jest wspomagany przez cykle preselekcji/ekspansji, związane z pokonywaniem fizycznych barier przez komórki nowotworowe. Dlatego potomstwo tylko nielicznych komórek rozprzestrzenia się po organizmie za pośrednictwem układu krwionośnego i zasiedla nowe tkanki. Do bodźców indukujących i kierujących mikroewolucji inwazyjnych subpopulacji komórek raka prostaty bez wątpienia należą chemioterapeutyki. Kiedy komórki nowotworowe uzyskują oporność na te leki (a dzieje się tak bardzo często!), leki te przestają wpływać na inwazyjność takich komórek. Złazszcza, że oporność wielolekowa - czyli adaptacyjna cecha komórek nowotworowych związana z podniesieniem wydajności systemów metabolizmu leków lub ich transportu poza komórki - pozostaje w związku z inwazyjnością komórek. Leki cytostatyczne, preselekcjonując komórki pod kątem ich oporności na te leki, prowadzą do zaprzestania chemioterapii do nagłego rozrostu populacji komórek inwazyjnych, kosztem tych mniej inwazyjnych. Opierając się na tych faktach oraz na wynikach badań własnych i danych literaturowych nt. przeciwnowotworowej aktywności leków z rodziny fibratów, przyjmujemy hipotezę zakładającą, że leki te, a w szczególności fenofibrat mogą zapobiegać nagłemu nawrotowi raka prostaty po zaprzestaniu chemioterapii tego guza.

Aby osiągnąć główny cel projektu, jakim jest określenie przydatności fenofibratu w paliatywnym leczeniu raka prostaty, zamierzamy wykorzystać spektrum modelowych linii komórek raka prostaty i wszechstronnie zanalizować zmiany ich fenotypu pod wpływem badanych substancji. W ramach projektu, ujęmy komórki raka prostaty, których fenotyp będziemy analizować z wykorzystaniem szerokiego wachlarza technik analizy proliferacji, apoptozy i migracji komórek (liczniki komórkowe, cytometria przepływowa, videomikroskopia), wspomaganych analizami wzoru ekspresji genów z wykorzystaniem RT-qPCR, immunoblottingu, immunofluorescencji, i modelami niszy metastatycznej in vitro i metastazy in vivo. Chcemy określić wpływ fenofibratu na efektywność działania obu leków na komórki raka prostaty. Przede wszystkim jednak przeledzimy zmiany (ewolucję) potencjału inwazyjnego komórek raka prostaty pod wpływem leków powszechnie stosowanych w jego terapii, a następnie określimy wpływ fenofibratu na ten proces. Ponadto, chcemy określić powiązania między szlakami regulowanymi przez fenofibrat (na przykład zależność od PPAR α i reaktywnych form tlenu) i związanych z inwazyjnością komórek (osi Cx43/SMAD/Snail-1) na wzór fenotypowej mikroewolucji inwazyjnych subpopulacji komórek raka prostaty.

Koncepcja badań opiera się na nowym spojrzeniu na linie komórek nowotworowych in vitro, jako na układ biologiczny podlegający procesom mikroewolucji, często podobnym do tych obserwowanych in vivo. Dotychczasowe badania nad wpływem leków cytostatycznych na fizjologię komórek nowotworowych przeważnie nie brały pod uwagę bezpośredniego wpływu cytostatyków na rozwój (mikroewolucji) subpopulacji komórek raka prostaty o zwiększonej oporności na leki, a potencjał inwazyjny komórek traktowały w oderwaniu od procesów kluczowych z punktu widzenia kaskady metastatycznej raka prostaty. Stworzenie modelu, w którym leki powszechnie stosowane w terapii guzów prostaty z rozwojem inwazyjnych sub-

populacji komórek tego raka i trwałym przeprogramowaniem fenotypowym komórek nowotworowych pomo e zrozumie mechanizmy progresji raka prostaty. Z kolei analizy roli cytokin pro-zapalnych i białek z rodziny koneksyn (np. Cx43) w inwazji i diapedezie komórek raka prostaty pozwol na wyja nienie szeregu kontrowersji zwi zanych z mechanizmami progresji tego nowotworu. Zaproponowane analizy pozwol jednak przede wszystkim okre li , na ile fenofibrat mo e zosta wykorzystany do zapobiegania nawrotom raka prostaty po przerwaniu chemioterapii, co dotychczas nie było badane. Bior c pod uwag kliniczne znaczenie problemu nawrotów raka prostaty, wyniki uzyskane w ramach zaproponowanego projektu mog by kluczowe dla rozwoju paliatywnych strategii leczenia tej choroby.