

Jajniki pełnią w organizmie dwie podstawowe funkcje: są źródłem hormonów steroidowych (progestageny, androgeny, estrogeny) oraz żeńskich komórek rozrodczych (oocyty). Jak pokazują statystyki, nowotwory jajnika to najpowszechniej występujące - po raku piersi - nowotwory u kobiet. Najczęściej złośliwe, ich objawy pojawiają się późno, co w wielu przypadkach uniemożliwia skuteczne leczenie. Mając na uwadze różne pochodzenie nowotworów jajnika, niezwykle istotne jest przeprowadzenie badań dających odpowiedź na pytanie, które z komórek jajnika biorą udział w procesie nowotworzenia tego narządu.

Ze względu na wzrastające skażenie środowiska, coraz głośniejsze mówi się, że jednym z czynników mających istotny wpływ na te niekorzystne zmiany zachodzące w jajniku, mogą być tzw. środowiskowe związki hormonalnie czynne (EDCs, z ang. Endocrine Disrupting Compounds). EDCs mogą pochodzić z wielu źródeł, np.: przemysłu rolniczego, chemicznego czy farmaceutycznego, a poprzez zdolność łączenia się z receptorami hormonów steroidowych mogą naśladować lub hamować działanie hormonów endogennych. Zatem ciągła ekspozycja nawet na niewielkie ilości tych związków, może prowadzić do powstawania guzów. W świetle tego, istotnym wydaje się zbadanie czy i w jaki sposób związki, które hamują bądź naśladują działanie steroidów wpływają na inicjację/przebieg procesu nowotworzenia w jajniku.

Trudno znaleźć w ostatnich latach bardziej gorący naukowy temat niż komórki macierzyste (SCs, z ang. Stem Cells) będące z jednej strony największą nadzieją medycyny naszych czasów, z drugiej zaś - źródłem największych etycznych dylematów. Z pośród innych komórek wyróżnia je pierwotna zdolność do nieograniczonych podziałów i różnicowania. Inaczej mówiąc SCs są nieśmiertelne - samoodnawialne, o niezwyklej wprost zdolności do przekształcania się w odpowiednim mikrośrodkowisku w inne komórki organizmu. Dla lepszego zrozumienia natury SCs, podzielono je: według zdolności do różnicowania na m.in.: *pluripotencjalne* - przekształcające się w komórki trzech listków zarodkowych; *multipotencjalne* - przekształcające się w komórki jednego listka zarodkowego; *unipotencjalne* - odtwarzające tylko jeden rodzaj komórek; według pochodzenia na m.in.: *embrionalne* - we wczesnych zarodkach, mające charakter pluripotencjalny (*ESC*s, z ang. *Embryonic Stem Cells*); *plodowe* - we krwi pępowinowej i tkankach płodu, o charakterze multipotencjalnym (*FSC*s, z ang. *Fetal Stem Cells*). Przełomem w medycynie regeneracyjnej było odkrycie obecności dojrzałych, somatycznych komórek macierzystych (ASCs, z ang. Adult Stem Cells) w tkankach organizmów dorosłych. ASCs odnaleziono m.in. w szpiku kostnym, krwi obwodowej, rogówce, wątrobie, skórze i przewodzie jelitowym. Znajomość metod izolacji, selekcji i hodowli ASCs może mieć olbrzymie znaczenie w terapii chorób degeneracyjnych, produkcji sztucznych narządów czy rekonstrukcji organów po wypadkach. W ostatnich latach wykorzystując m.in. ekspresję receptora c-Kit oznaczono w jajniku populację domniemanych komórek macierzystych (PSCs, z ang. Putative Stem Cells). Populacja ta jest heterogenna i składa się z wielu typów drobnych i okrągłych komórek o średnicy 5 – 7 µm. Podejrzewa się, że wśród PSCs występują ASCs, które odpowiedzialne są za regenerację tkanek dojrzałych organizmów. Istnieje również hipoteza zakładająca, że ASCs, w wyniku nagromadzenia się w nich mutacji, mogą być zaangażowane w powstawanie nowotworowych komórek macierzystych (CSCs, z ang. Cancer Stem Cells). W związku z powyższym, wyjaśnienie mechanizmu transformacji ASCs w CSCs wydaje się być szczególnie istotne dla zrozumienia procesów, takich jak inicjacja i dalszy rozwój nowotworu.

Nasze wcześniejsze badania z zastosowaniem specyficznych markerów potwierdziły, że w dojrzałym jajniku świni są obecne komórki o cechach multi- i pluripotencjalnych komórek macierzystych. Bazując na tych wynikach, celem prezentowanego projektu jest określenie potencjału do różnicowania dorosłych komórek macierzystych jajnika, także w kierunku CSCs. Specyficznym celem projektu będzie określenie czy i w jaki sposób, wybrane związki należące do EDCs naśladujące lub hamujące działanie hormonów steroidowych (steroidy anaboliczne: nandrolon, boldion), są zaangażowane w kierunkowe (CSCs) różnicowanie PSCs jajnika. Selektywna identyfikacja CSCs, analiza tempa proliferacji, a także szlaków programowanej śmierci komórkowej pozwoli nam prześledzić proces przekształcania dorosłych i nowotworowych komórek macierzystych w komórki śródbłonna naczyń krwionośnych celem zbadania mechanizmu tego zjawiska. Jest to istotne, ponieważ różnicowanie w śródbłonek ma znaczenie w procesie powstawania nowych naczyń krwionośnych odżywiających guz (angiogeneza nowotworowa).

Prowadzone w ostatnim czasie badania wskazują, że świnia dzięki szczególnemu podobieństwu do człowieka, tak w budowie anatomicznej narządów wewnętrznych jak w przebiegu procesów fizjologicznych, jest najbardziej odpowiednim zwierzęciem modelowym stosowanym w badaniach biomedycznych. W związku z powyższym, w prezentowanym projekcie źródłem komórek macierzystych będą jajniki świń rzeźnych. Wyniki, otrzymane dzięki przeprowadzonym doświadczeniom, a także dzięki przeprowadzonej standaryzacji metod izolacji, selekcji i hodowli *in vitro* komórek macierzystych jajnika, pozwolą prześledzić szlaki sygnałowe stymulujące te komórki do migracji, mobilizacji i różnicowania. Poznanie i zrozumienie mechanizmów działania wybranych związków o aktywności endokrynej w jajniku świni, będzie stanowiło uzupełnienie i wzbogacenie istniejącego stanu wiedzy na temat potencjału reprodukcyjnego samicy, co wydaje się być istotne w świetle doniesień o wzrastającej ekspozycji na obecne w środowisku substancje o działaniu hormonalnym.