

ROLA APELINY I JEJ RECEPTORA W ROZWOJU RAKA JELITA GRUBEGO

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Przewiduje się, że wśród osób w średnim wieku w ciągu najbliższych 15 lat nastąpi znaczący wzrost zachorowań na nowotwór złośliwy jelita grubego. Mimo, że ostatnie lata badań koncentrujących się na poznaniu mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój choroby i bardziej precyzyjna diagnostyka zaowocowały poprawą przeżywalności pacjentów, to wciąż nowotwór złośliwy jelita grubego jest drugim pod względem umieralności nowotworem w Polsce. Oznacza to, że poszukiwanie alternatywnych strategii zarówno w odniesieniu do profilaktyki, diagnostyki jak i terapii jest ciągle aktualne i konieczne.

Nowotworzenie jest procesem długotrwałym, złożonym z kilku etapów: inicjacji (pojawienia się pierwszej mutacji prowadzącej do powstania pierwotnej komórki nowotworowej), promocji (nagromadzenia się zmian genetycznych oraz niekontrolowanych podziałów), progresji (przerzutowania). Tworzenie przerzutów rozpoczyna się inwazją komórek nowotworowych do bliżej i dalej położonych tkanek i narządów. Uważa się, że jest to związane z zanikiem połączeń między komórkami. W powstawaniu przerzutów, zwłaszcza kolonizacji odległych narządów, istotną rolę odgrywają komórki środowiska nowotworowego i produkowane przez nie białka. Dlatego celami współczesnej terapii przeciwnowotworowej stają się zarówno komórki nowotworowe, jak i swoiste dla nowotworów prawidłowe komórki środowiska okołonowotworowego, które mogą ułatwiać rozwój komórkom nowotworowym.

Apelina jest peptydem wydzielanym między innymi przez komórki tłuszczowe, którego nadmiar stwierdza się w przebiegu chorób związanych z otyłością. Nadmierna akumulacja tkanki tłuszczowej u człowieka jest istotnym czynnikiem ryzyka nie tylko rozwoju chorób układu krążenia, ale także jest wpływa na rozwój chorób nowotworowych, w szczególności nowotworów przewodu pokarmowego, poprzez uwalnianie szeregu czynników, które mogą stymulować ich rozwój. Pojedyncze doniesienia literaturowe sugerują, że u pacjentów z chorobą nowotworową poziom apeliny może korelować ze stanem zaawansowania choroby. Porównawcza analiza ekspresji genu apeliny w tkankach prawidłowych, jak i nowotworowych wykazała zwiększony poziom apeliny w jednej trzeciej nowotworów, w tym nawet w połowie przypadków raka jelita grubego. Nasze dotychczasowe badania z użyciem komórek raka jelita grubego o różnym potencjale do tworzenia przerzutów pokazały, iż komórki te posiadają także zróżnicowany poziom ekspresji genu apeliny. Dlatego celem niniejszego projektu jest określenie roli apeliny i jej receptora w progresji raka jelita grubego. W pierwszym etapie badań planuję zanalizować poziom ekspresji genów apeliny i jej receptora w badanych komórkach, a następnie sprawdzić wpływ apeliny na wzrost i inwazję komórek raka jelita grubego w różnych modelach eksperymentalnych. Ta część pracy posłuży do poznania zależności pomiędzy apeliną i jej receptorem, a zdolnościami inwazyjnymi komórek raka jelita grubego. W kolejnym etapie za pomocą kultur komórkowych zbadam rolę apeliny w kształtowaniu mikrośrodowiska nowotworowego. Ten model pozwoli ocenić wpływ otyłości, czyli komórek tłuszczowych i czynników uwalnianych przez nie na wzrost i migrację komórek raka jelita grubego. Następnie wykonam szereg analiz mających na celu wyjaśnienie obserwowanych zmian w komórkach w odpowiedzi na apelinę. W ostatnim etapie zamierzam wykonać badania na próbkach tkanek pobranych śródoperacyjnie od pacjentów z nowotworem jelita grubego. W zebranych parach tkanek (zdrowej i chorej) oznaczony zostanie poziom apeliny i jej receptora, a zebrane dane poddane będą statystycznej analizie porównawczej.

Proponowany projekt ma na celu rozszerzenie wiedzy dotyczącej biologii raka jelita grubego i udziału mikrośrodowiska nowotworowego w jego powstawaniu. Przeprowadzone badania pozwolą na lepsze poznanie molekularnego podłoża wzrostu i inwazji nowotworu jelita grubego oraz udziału apeliny w tych procesach. Mogą one również doprowadzić do opracowania nowych metod diagnostycznych oraz strategii terapeutycznych ukierunkowanych molekularnie.