

Większość osób chorych na raka umiera nie ze względu na wzrost guza nowotworowego ale w związku z powstawaniem przerzutów, gdy komórki nowotworowe odrywają się od guza pierwotnego i rozprzestrzeniając się poprzez sieć naczyń krwionośnych dostają się do oddalonych tkanek i organów. W przypadku chorych na raka jelita grubego usunięcie guza zamkniętego w ścianie jelita skutkuje przeżywalnością w 80-95% przypadków. Natomiast w przypadku, gdy dojdzie do ucieczki komórek nowotworowych z guza do krwioobiegu, szansa przeżycia chorego staje się bardzo niska. W projekcie skupimy się na komórkach raka jelita grubego i odbytnicy, ponieważ jest to jeden z najczęściej występujących nowotworów o najniższym współczynniku przeżywalności chorych z przerzutami.

Chemioterapia, stosowanie leków w celu zniszczenia komórek nowotworowych, niestety, zabija również normalne komórki organizmu. Tak więc konieczne są metody alternatywne, aby powstrzymać rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych w organizmie. Komórki nowotworowe zbudowane są z tych samych struktur i używają podobnych sposobów poruszania się jak normalne komórki organizmu. Komórki nowotworowe, które dostały się do naczynia krwionośnego oddziałują z krążącymi komórkami krwi. Niektóre krwinki usuwają komórki nowotworowe, ale inne pomagają im się rozprzestrzeniać. Małe komórki krążące w naczyniach krwionośnych zwane płytkami krwi, złożone głównie z cząsteczek białkowych, są ważne dla zatrzymania krwawienia po urazie, ale równocześnie szkodliwe w przypadku raka. U chorych na raka jelita grubego wyższa od normy liczba płytek krwi wiąże się ze złą prognozą. Również badania na zwierzętach pokazują, że usuwanie płytek krwi jest pomocne w powstrzymaniu rozprzestrzeniania się nowotworu. Leczenie jest skomplikowane gdyż płytki i ich białka są fizjologicznie potrzebne do zahamowania krwawień. Prowadzone są dalsze badania skupiające się na interwencji w mechanizm oddziaływania płytek krwi z komórkami nowotworowymi. W tym celu zaproponowano zastosowanie terapii genowej, jak również użycie małych cząsteczek hamujących te oddziaływania. Jednakże, z powodu podobieństw komórek nowotworowych do prawidłowych komórek organizmu, istnieje szereg efektów ubocznych terapii i do etapu badań klinicznych dochodzi rzadko.

Zabieg wycięcia guza nowotworowego prowadzi do utraty krwi. Również chemioterapia pooperacyjna i radioterapia wpływają na funkcję szpiku kostnego, odpowiedzialnego za produkcję komórek krwi, zatem pacjenci z chorobą nowotworową często wymagają przetoczenia płytek krwi. Przetoczenie krwi dostarcza płytek potrzebnych do zahamowania krwawienia, ale również płytek i małych pęcherzyków tworzących się z płytek w krwioobiegu, zwanych mikrocząsteczkami płytkowymi, w skład których wchodzi białka płytek krwi.

Badania wykazały, że mikrocząsteczki płytkowe krwi są również szkodliwe dla chorych na raka. Zagadnienie, które poruszamy w niniejszym wniosku, koncentruje się na sposobie w jaki mikrocząsteczki płytkowe krwi wpływają na komórki raka jelita grubego w procesie tworzenia się przerzutu. Mogą się one łączyć z komórkami nowotworowymi i zwiększać ich zdolność do migracji, do przeżycia w układzie krwionośnym i tworzenia guzów wtórnych w odległych narządach w procesie zwanym metastazą. W celu ustalenia jak mikrocząsteczki płytkowe mogą być modyfikowane tak, aby były mniej szkodliwe, w naszym projekcie planujemy ustalenie jaki jest skład białkowy mikrocząsteczek płytkowych powstających w krążeniu, gdy komórki raka jelita grubego oddziałują z nimi w naczyniach krwionośnych. Wyizolujemy mikrocząsteczki płytkowe z krwi zdrowych osób i zbadamy jak są one pobierane przez komórki nowotworowe wyizolowane od chorych na różnym etapie progresji raka jelita grubego i odbytnicy. Takie linie komórkowe są komercyjnie dostępne dla naukowców. Następnie porównamy zdolność wybranych linii komórek raka grubego przed i po inkorporacji mikrocząsteczek płytek krwi do związania się ze ścianą naczynia krwionośnego, do przemieszczania się w obrębie naczyń krwionośnych i zasiedlenia odległych tkanek. Określimy również w jaki sposób mikrocząsteczki wpływają na własności inwazyjne komórek rakowych i jak możemy zahamować ten proces. Ponadto zbadamy wpływ mikrocząsteczek płytek krwi i ich niektórych składników na progresję nowotworową w modelach zwierzęcych.

Jeżeli określimy które składniki białkowe mikrocząsteczek płytkowych są najważniejsze dla inwazyjności komórek rakowych, możemy, w warunkach poza organizmem ludzkim, wytworzyć zmodyfikowane płytki krwi pozbawione tych białek. Tworzenie płytek krwi poza organizmem badane jest już w wielu laboratoriach na świecie ale nie wychodzi na razie poza badania podstawowe. Naszym następnym celem będzie wytworzenie płytek krwi będących mniej szkodliwymi dla chorych na raka, ale będącymi nadal aktywnymi składnikami układu krzepnięcia, który hamuje krwawienie i sprawdzenie ich aktywności w modelach zwierzęcych. W razie potrzeby chorzy na nowotwory w trakcie leczenia mogliby być poddawani transfuzji koncentratu zmodyfikowanych genetycznie krwinek płytkowych bez ryzyka zwiększenia puli mikrocząsteczek płytek krwi, które wspomagają przetrwanie i poruszanie się komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i są szkodliwe dla pacjentów.