

Alotropy węgla jako aktywatory mezenchymalno-epitelialnej transformacji fenotypu komórek nowotworowych wątroby poprzez ścieżki zależne od cytokin

Rak wątrobowokomórkowy jest nowotworem złośliwym, z wysokim odsetkiem nawrotów po resekcji i przeszczepie wątroby. W dalszym ciągu, wskaźnik 5-letniego przeżycia pacjentów nie jest zadowalający z powodu przerzutowania komórek nowotworowych w odległe miejsca. Komórka, pod wpływem czynników wzrostu, zmienia swój fenotyp z epitelialnego (osiadłego) na mezenchymalny (inwazyjny). Zatem poszukuje się metody „zmuszenia” komórki do powrotu do fenotypu komórki nowotworowej osiadłej, będącej bardziej podatną na terapie antynowotworowe. Projekt zakłada zahamowanie przerzutów przez indukcję epitelialnego fenotypu komórek.

Nanomateriały węglowe, w tym fuleren i tlenek grafenu, charakteryzują się niską toksycznością i immunogennością oraz są atrakcyjnym podłożem dla wzrostu komórek eukariotycznych. Nanomateriały te poprzez interakcję z komórką nowotworową, a zwłaszcza transdukcję sygnału mogłyby zmieniać ekspresję białek zaangażowanych w promowanie nowotworzenia. Można oczekiwać, że włączenie fulerenów i tlenku grafenu do macierzy zewnątrzkomórkowej komórek raka wątroby może zmniejszyć złośliwość komórek i poprawić leczenie nowotworów.

W warunkach fizjologicznych, czynniki wzrostu wydzielane przez komórki nowotworowe, komórki towarzyszące guza oraz komórki zapalne promują i ukierunkowują migrację komórek nowotworowych. W badaniach naukowych wykazano, że nadekspresja białek, takich jak N-kadheryna, wimentyna i kładyna jest obserwowana głównie w komórkach inwazyjnych. Co więcej, czynniki transkrypcyjne Snail, Slug, Twist i Zeb odpowiadają za obniżenie ekspresji białka związanego z fenotypem epitelialnym, tj. E-kadheryny. W projekcie wybrano szlak TGF- β 1 / Smads jako podstawowy szlak regulacji fenotypu komórek. W badaniach wstępnych stwierdzono korzystny wpływ fulerenów, zastosowanych w postaci nanofilmu na ekspresję białek fenotypu epitelialnego.

Celem projektu jest przywrócenie fenotypu nabłonkowego komórek raka wątroby przy użyciu fulerenu, fulerenolu i tlenku grafenu jako czynników emitujących sygnał mechanotransdukcji, a w konsekwencji przywracających właściwą interakcję z otaczającym komórkę środowiskiem.

Planowane eksperymenty będą prowadzone na 3 liniach komórkowych wątroby, w tym jednej linii nienowotworowej (HepaRG) i dwóch liniach nowotworowych (HepG2 i SNU-387). Testy będą przeprowadzane w warunkach *in vitro* przy użyciu tradycyjnych metod hodowli komórkowych. Badania zostaną zorganizowane w pięciu panelach merytorycznych: 1. Uzyskanie fenotypu mezenchymalnego (inwazyjnego), 2. Charakterystyka nanomateriałów i nanofilmów, 3. Indukcja fenotypu nabłonkowego przy użyciu nanofilmów / nanokoloidów, 4. Sygnalizacja szlaku TGF- β 1 / Smads, 5. Przerzuty w kokulturach z fibroblastami, monocytami i komórki śródbłonna.

Innowacyjnym podejściem jest zastosowanie nanomateriałów węglowych jako systemu optymalizacji sygnału mechanotransdukcji wobec komórek nowotworowych wątroby.

Wyniki planowanego projektu, pozwolą na pogłębienie stanu wiedzy na temat transformacji fenotypowej komórek nowotworowych, zaburzeń adhezji komórkowej oraz poszerzą możliwości wykorzystania nanomateriałów węglowych w walce z rakiem wątrobowokomórkowym. Badania te stanowią podstawę do opracowania w przyszłości nowego systemu terapeutycznego w onkologii.