

Otyłość jest jednym z czynników ryzyka rozwoju nowotworów hormonozależnych, do których zaliczane są nowotwory jajnika. Ze względu na niespecyficzne objawy, nowotwór jajnika wykrywany jest w zaawansowanym stadium choroby, co związane jest z niską przeżywalnością. Nowotwór jajnika cechuje się częstymi wznowami oraz przerzutami występującymi wiele lat po pojawieniu się guza pierwotnego. Pomimo iż sugeruje się, że mechanizm hormonalny jest połączeniem pomiędzy nowotworem jajnika oraz otyłością, nadal kwestia ta nie jest w pełni wyjaśniona. W ostatnich latach wykazano, iż otyłość związana jest z wydzielaniem różnych białek przez adipocyty. Tkanka tłuszczowa uznawana jest za organ endokryny produkujący bioaktywne adipokiny. Jedną z nich jest wisfatyna, której stężenie w surowicy krwi jest wyższe u kobiet otyłych w porównaniu do kobiet szczupłych. Różnorodność nazewnicza białka (czynnik wzrostu dla wczesnych komórek B, wisfatyna, Nampt) wskazuje na jej wielokierunkowe działanie w zależności od pochodzenia i/lub fizjologii tkanki. Wisfatyna odgrywa rolę m.in. w etiopatogenezie i progresji nowotworów. Do tej pory w literaturze istnieją jedynie trzy badania, które wykazały związek ekspresji wisfatyny z nowotworem jajnika. Dwa z nich wykazały nadekspresję wisfatyny w komórkach nowotworowych jajnika oraz wyższy poziom wisfatyny w surowicy pacjentek chorych na raka jajnika. Warto zauważyć, że poziom wisfatyny u kobiet chorych w płynie otrzewnowym jest znacznie wyższy niż w surowicy. Ponadto przerzuty do jamy otrzewnej są główną drogą rozprzestrzeniania się nowotworu jajnika. Nowotwór jajnika jest obecny w płynie otrzewnowym zarówno w postaci pojedynczych komórek jak i sferoidów, co sprzyja ich rozprzestrzenianiu w otrzewnej. Sferoidy zawarte w płynie otrzewnowym nabywają zdolności do przeżycia w nieadherentnych warunkach, co towarzyszy odporności na anoikis.

Anoikis (z ang. homelessness) jest procesem apoptozy indukowanym utratą kontaktu z macierzą zewnątrzkomórkową. Anoikis zapobiega ponownej adhezji komórek do podłoża w nieprawidłowym miejscu oraz dysplastycznemu wzrostowi komórek, które utraciły kontakt z macierzą zewnątrzkomórkową. Nabycie odporności na anoikis regulowane poprzez zmiany w metabolizmie komórek nowotworowych jest ważnym mechanizmem w przerzutowaniu nowotworów. Wisfatyna, która jest zarówno adipocytokiną jak i enzymem cytozolowym z aktywnością fosforybozylotransferazy nikotynamidowej (Nampt) ma właściwości antyapoptotyczne i reprogramujące metabolizm komórek nowotworowych przez co może być zaangażowana w progresję oraz przerzutowanie nowotworów jajników.

**Zatem głównym celem projektu jest określenie czy wisfatyna poprzez reprogramowanie metabolizmu jest zaangażowana w nabycie odporności na anoikis sferoidów nowotworów jajnika.**

Dzięki badaniom prowadzonym w tym projekcie poszerzymy wiedzę dotyczącą działania wisfatyny na nabycie odporności na anoikis sferoidów nowotworów jajnika. Ponadto określimy ścieżkę anoikis zaangażowaną w działanie wisfatyny w tym procesie. Pokażemy również, że wisfatyna może regulować odporność na anoikis poprzez reprogramowanie metabolizmu komórek nowotworowych jajnika. Określenie wpływu wisfatyny na nabycie odporności na anoikis sferoidów nowotworów jajnika przyczyni się do traktowania wisfatyny jako nowy cel terapeutyczny w leczeniu pacjentek z nowotworami jajnika.