

Rak jajnika stanowi jedną z głównych przyczyn śmierci wśród wszystkich schorzeń ginekologicznych u kobiet na całym świecie, zbierając co roku olbrzymie żniwo. Wzrastająca oporność komórek raka jajnika na standardowo stosowane chemioterapeutyki, jak również ich zdolność do tworzenia przerzutów przekłada się na niezwykle wysoką śmiertelność wśród chorych, sięgającą nawet powyżej 50%. Jednoczesne wystąpienie obu tych zjawisk uznawane jest za główną przyczynę niepowodzeń wielu systemowych terapii przeciwnowotworowych. W celu poprawy sytuacji, na całym świecie trwają intensywne poszukiwania potencjalnych celów terapeutycznych i rozwoju strategii nowatorskich terapii celowanych. Wiele z tych badań skupia się na dogłębnej analizie zależności i wzajemnych relacji między chemioopornością i inwazyjnością komórek nowotworowych. W ostatnim czasie, duży nacisk położono na śledzenie genetycznych i epigenetycznych zmian, pozwalających komórkom nowotworowym na zmianę morfologii, fenotypu oraz nabycia zdolności do migracji i przerzutowania. Najbardziej kluczowym procesem w całej „kaskadzie metastazy” jest przejście epithelialno-mezenchymalne (epithelial-mesenchymal transition – EMT), jako że dzięki niemu komórki nowotworowe zyskują zdolność do migracji i lokalnej inwazji do otaczającej macierzy zewnątrzkomórkowej. Sam proces EMT regulowany jest przez szereg czynników transkrypcyjnych znanych jako „nadrzędne regulatory”, spośród których najbardziej kluczowe są te należące do rodzin SNAIL, TWIST oraz ZEB.

Pod tym względem niezwykle interesujące wydają się być czynniki transkrypcyjne SNAIL, ze szczególnym uwzględnieniem SNAIL 1 i SNAIL 2, jako że są one nie tylko głównymi induktorami procesu EMT, ale także pełnią wiele funkcji niezależnych od EMT, takich jak modulacja odpowiedzi immunologicznej, regulacja cyklu komórkowego czy zachowanie właściwości komórek macierzystych. Indukowany przez SNAIL ruch komórek odgrywa istotną rolę w wielu procesach fizjologicznych, takich jak kształtowanie się mezodermy, tkanek i organów, oraz gojeniu się ran. Funkcje te są kluczowe w rozwoju embrionalnym, mogą jednak okazać się śmiertelne w procesach patologicznych, jak chociażby progresja nowotworu. Wykazano, że zwiększona ekspresja SNAIL 1/2 występuje w wielu typach nowotworów, w tym również w nowotworach jajnika, a poziom tych czynników koreluje ze zwiększoną migracją, inwazyjnością i tworzeniem wtórnych ognisk przerzutowych. Ponieważ, EMT jest mechanizmem pozwalającym na ucieczkę komórek do nowej niszy i zapewnia ich przeżycie w warunkach stresowych, sugeruje się że SNAIL 1/2, jako główne induktory EMT, mogą również uczestniczyć w rozwoju oporności raka jajnika na chemioterapeutyki. Jak dotąd, nieliczne badania istotnie wskazują na udział SNAIL 1/2 w odpowiedzi komórek raka jajnika na cytotoksyczne działanie taksanów i pochodnych platyny. Nadal jednak niewiele wiadomo o dokładnych mechanizmach odpowiedzialnych za udział SNAIL 1/2 w zjawisku oporności raka jajnika na różne chemioterapeutyki. Bieżące doniesienia wskazują na złożoną zależność między EMT a chemioopornością oraz wiele kontrowersji dotyczących roli czynników transkrypcyjnych SNAIL w obu tych zjawiskach.

Aby wyjaśnić wpływ czynników SNAIL na rozwój chemiooporności komórek raka jajnika w kontekście ich zdolności do tworzenia przerzutów, należy przede wszystkim odpowiedzieć na następujące pytania:

- 1) Czy czynniki indukujące EMT – SNAIL 1/2 są kluczowe w nabywaniu i podtrzymaniu oporności komórek raka jajnika na cisplatynę?**
- 2) Jaki jest wpływ białek sygnałowych STAT3 i AKT w zależnej od SNAIL chemiooporności i inwazyjności? Czy możliwe jest wykorzystanie tych białek jako potencjalnych celów terapeutycznych w celu zniesienia oporności na chemioterapeutyki i potencjału metastatycznego komórek raka jajnika na drodze regulacji poziomu i aktywności SNAIL 1/2?**
- 3) Czy czynniki transkrypcyjne SNAIL 1/2 mogą być wykorzystane jako czynniki predykcyjne, warunkujące odpowiedź pacjentek na zastosowaną chemioterapię.**

Badania mają na celu próbę odpowiedzi na powyższe pytania poprzez dogłębną analizę poziomu, aktywności i lokalizacji wewnątrzkomórkowej czynników SNAIL 1/2 w różnych liniach komórkowych oraz komórkach nabłonkowego raka jajnika izolowanych z guzów i płynów otrzewnowych, jak również w liniach pierwotnego raka jajnika. Modulacja poziomu SNAIL 1/2 będzie się odbywać poprzez ich wyciszenie (transfekcja) lub w sposób pośredni z wykorzystaniem inhibitorów aktywności białek STAT3 i AKT. Ponadto, oceniony zostanie poziom markerów epithelialnego/mezenchymalnego charakteru komórki oraz jej potencjał metastatyczny. Komórki raka jajnika poddane zostaną również działaniu cisplatyny po czym poziom i aktywność czynników SNAIL 1/2 oraz stopień inwazyjności komórek raka jajnika oceniony zostanie w odniesieniu do ich żywotności, apoptozy i proliferacji.

Dostarczenie odpowiedzi na powyższe pytania niewątpliwie poszerzy i usystematyzuje wiedzę dotyczącą znaczenia czynników transkrypcyjnych SNAIL 1/2 w jednoczesnym nabywaniu chemiooporności i inwazyjności przez komórki raka jajnika. Odpowiedzi mogą dostarczyć bardzo potrzebnych wskazówek do opracowania nowatorskich terapii w przyszłości.