

Rak jajnika jest główną przyczyną śmierci z powodu nowotworów ginekologicznych. W tym projekcie skupimy się na jednym z najważniejszych i wciąż jeszcze niedostatecznie zbadanych aspektów patofizjologii raka jajnika, tj. na mechanizmie nawrotu choroby. Pojęcie nawrotu (wznowy) oznacza, że choroba powraca po określonym czasie u pacjentki, u której z powodzeniem wyleczono chorobę pierwotną. Istnieją pewne teorie nawrotu choroby nowotworowej. Jedną z najpopularniejszych zakłada, że zjawisko to jest spowodowane obecnością niewielkiej ilości komórek nowotworowych, które przetrwały pierwotne leczenie. Czasem dzieje się tak dlatego, że komórki nowotworowe zdążyły się rozprzestrzenić do innych części ciała i było ich zbyt mało aby je wykryć podczas obserwacji bezpośrednio po leczeniu. Istnieją również sugestie, że nawrót choroby może być związany z obecnością tzw. komórek macierzystych nowotworu i/lub obecnością i dalszą reaktywacją tzw. komórek uśpionych. Ten ostatni termin oznacza pewną, zapewne niewielką, frakcję komórek rakowych, które czasowo utraciły zdolność do podziałów, jednak w sprzyjających warunków ich podziały komórkowe mogą ulec reaktywacji.

Główną metodą leczenia raka jajnika jest zabieg chirurgiczny. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, optymalna operacja wycięcia guza ma na celu usunięcie wszystkich widocznych zmian nowotworowych lub zmniejszenie guza do rozmiaru poniżej 1 cm średnicy. Jeśli jednak następuje nieoptymalne usunięcie nowotworu lub ryzyko wystąpienia choroby resztkowej, pacjentki poddawane są chemioterapii, w której rekomendowanymi lekami są platyny (karboplatyna) i taksany (paklitaksel). Niestety około 70% pacjentek z rakiem jajnika doświadcza wznowy w czasie 2 lat od operacji i chemioterapii. Choć opracowane różne scenariusze leczenia nawrotów choroby, rokowanie u takich pacjentek jest zazwyczaj złe.

Celem niniejszego projektu jest zbadanie mechanizmu nawrotu raka jajnika opartego o wybudzenie uśpionych komórek nowotworowych. Proponujemy w tym kontekście hipotezę, że uśpione komórki nowotworowe są wybudzane przez prawidłowe komórki otrzewnowe (mezotelium i fibroblasty), które uległy przedwczesnemu starzeniu w wyniku działania karboplatyny i paklitakselu. Założenie to opiera się na obserwacji, że platyny i taksany mogą indukować starzenie się innych typów komórek, czemu przypisywane jest część efektów ubocznych chemioterapii. Zakładamy ponadto, że komórki stare wybudzają komórki rakowe za pośrednictwem egzosomów. Egzosomy to bardzo małe pęcherzyki pozakomórkowe (o średnicy 30-150/200 nm) wydzielane z komórki na drodze egzocytozy. W ostatnich latach udowodniono, że egzosomy odgrywają istotną rolę w progresji raka jajnika. Zawartość egzosomów może być także odpowiedzialna za część pronowotworowej aktywności starych komórek somatycznych.

Badania, które proponujemy w niniejszym projekcie są całkowicie nowatorskim podejściem do tematu wznowy raka jajnika. Jeżeli nasza hipoteza okaże się słuszna, będzie to wskazywać, że wybudzenie uśpionych komórek rakowych może stanowić nieoczekiwany, jatrogenny (zależny od terapii) efekt uboczny pierwszej linii chemioterapii raka jajnika. To z kolei spowoduje pilną potrzebę ponownego zdefiniowania skutków (pozytywnych i negatywnych) klasycznej chemioterapii raka jajnika. Projekt ten rzuci także nowe światło na starzenie komórek prawidłowych indukowane lekami, mogące odgrywać sprawczą rolę w nawrocie choroby. Identyfikacja składu egzosomów generowanych przez komórki stare pozwoli natomiast określić molekularne podłoże wybudzania komórek uśpionych oraz wznowy choroby.