

Badanie mechanizmów przerzutów wspomaganych terapią i roli enzymów przetwarzających białka CAAX w raku wątroby

Oporność na leczenie oraz rozwój przerzutów nowotworowych są główną przyczyną śmiertelności związanej z rakiem. Powszechnie przyjmuje się, że zmiany w kontaktach międzykomórkowych, kształcie komórek i ich inwazyjności mają kluczowe znaczenie dla uzyskania zdolności do przerzutowania. Co więcej, także czynniki środowiskowe nowotworu mają głęboki wpływ na te procesy. Dlatego lepsze zrozumienie mechanizmów rządzących rozwojem przerzutów jest ważne nie tylko z punktu widzenia podstawowej biologii, ale może również prowadzić do rozwoju nowych terapii i metod diagnostycznych.

Rak wątrobowokomórkowy i rak wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych są pierwotnymi rakami wątroby z ograniczonymi możliwościami skutecznego leczenia i bardzo złym rokowaniem. Większość pacjentów z rakiem wątroby umiera w ciągu pięciu lat od diagnozy, głównie z powodu miejscowego nawrotu lub rozwoju odległych przerzutów. Jednak szczegółowe mechanizmy odpowiedzialne za nawrót i rozprzestrzenianie się przerzutów nie są w pełni poznane. Na przykład nie jest jasne, czy wszystkie komórki raka wątroby, czy też tylko pewne określone ich podtypy są zdolne do tworzenia przerzutów. Podobnie wpływ lokalnego środowiska nowotworu na nabywanie cech sprzyjających przerzutowaniu oraz sposoby wpływania na to środowisko z korzyścią dla pacjentów jest nadal w powijakach.

Opracowaliśmy nowy myszy model raka wątroby, w którym ekspresja silnego onkogenu jest selektywnie indukowana w wątrobie i powoduje rozwój przerzutującego raka wątroby. Stwierdziliśmy, że komórka raka wątroby zdolna do inicjowania wzrostu odległych przerzutów ma cechy przypominające fibroblasty, lub mięsaki, co sugeruje, że powstała ona w procesie przejścia epitelialno-mezenchymalnego. W tym procesie epitelialne komórki rakowe przybierają mezenchymały wyglądu i zachowanie, co ułatwia tworzenie przerzutów. Co więcej, niespodziewanie stwierdziliśmy, że traktowanie tych myszy selektywnym inhibitorem inicjującego onkogenu zwiększyło częstość występowania przerzutów. Próbuąc wyjaśnić zwiększoną przerzutowalność, zastosowaliśmy sekwencjonowanie RNA i zidentyfikowaliśmy domniemany indukowany przez lek czynnik promujący przerzuty.

Celem tego projektu jest określenie, które komórki w wątrobie są odpowiedzialne za tworzenie przerzutów i zbadanie, w jaki sposób ekspresja zidentyfikowanego czynnika pro-przerzutowego jest regulowana przez lek nakierowany na onkogen. Ponadto określimy rolę enzymów po-prenylacyjnych w rozwoju i przerzutach raka wątroby za pomocą myszy z nokautem.