

Wprowadzenie w ostatnich latach programów przesiewowych mających na celu wczesną diagnozę nowotworów jelita grubego (*ang. colorectal cancer, CRC*) spowodowało na całym świecie wzrost liczby wykrywanych przypadków choroby. Pooperacyjne zastosowanie zaawansowanych terapii wydłuża czas życia pacjentów, ale kiedy komórki nowotworowe uciekną z miejsca ich pierwotnej lokalizacji i pojawią się przerzuty, prognozy pogarszają się, a czas przeżycia ulega znacznemu skróceniu. Co więcej, bardzo trudno jest przewidzieć która zmiana nie da już klinicznych objawów, a która okaże się złośliwa, trudno jest więc podjąć decyzję o zastosowaniu agresywnej i wyniszczającej terapii uzupełniającej. Zrozumienie sposobów rozprzestrzeniania się komórek CRC i znalezienie czynników wskazujących na gorsze rokowania jest krytyczne dla prawidłowej oceny stadium choroby, identyfikacji typu komórek i doboru efektywnej terapii. Ten projekt ma na celu zweryfikowanie hipotezy że neuromedyna U (NMU), mały peptyd wydzielany z komórek CRC i jej receptory (NMUR1, NMUR2) mają znaczenie we wzroście inwazyjności nowotworów jelita grubego i mogą stać się czynnikami prognostycznymi choroby.

Neuromedyna U została zidentyfikowana jako czynnik prognostyczny w nowotworach endometrium, płuc i raku piersi, ale jej rola nie była dotychczas badana w nowotworach jelita grubego. Nasze dane zebrane podczas realizacji poprzedniego projektu wskazują, że NMU jest intensywnie wydzielana przez komórki CRC. Co więcej, receptory NMU, które umożliwiają komórkom odpowiedź na działanie peptydu są obecne na komórkach CRC, ale również na innych komórkach otaczających zmianę nowotworową. W ten sposób komórki nowotworowe same zwiększają swoją inwazyjność, ale mają także zdolność edukacji sąsiednich komórek, które zaczynają tworzyć środowisko przyjazne dla nowotworu. Na bazie naszych obserwacji *in vitro*, w ramach realizacji obecnego projektu zweryfikujemy otrzymane wyniki poprzez analizę obecności NMU, NMUR1 i NMUR2 w tkankach pochodzących z ludzkich nowotworów jelita grubego. Dodatkowo wykorzystamy myszy model nowotworu jelita grubego. Podamy myszom do ściany jelita komórki nowotworowe z różnym poziomem produkcji NMU i receptorów NMU a następnie zbadamy powstałe guzy oraz stopień rozsiania komórek nowotworowych do różnych organów *in vivo*.

Ponieważ określenie poziomów produkcji NMU i receptorów w tkankach mogłoby ułatwić ocenę rokowania oraz dlatego, że receptory NMU nie są produkowane przez wszystkie typy komórek CRC, możliwość zobrazowania receptorów NMU w żywych komórkach wydaje się istotna. Z uwagi na to, że dostępne przeciwciała nie wykrywają receptorów NMU wystarczająco specyficznym, opracujemy w ramach projektu nowe narzędzie do ich obrazowania. We współpracy z zespołem chemików zostaną zsyntezowane i sprawdzone fluorescencyjnie znakowane peptydy wiążące się specyficznym do NMUR1 lub NMUR2.

Ostatnia część projektu pozwoli na weryfikację obserwacji, że u pacjentów z wysokim poziomem NMUR1 istotnie częściej dochodzi do zajęcia przez komórki nowotworowe węzłów chłonnych. Zbadamy reakcję komórek wyściełających naczynia limfatyczne (śródbłonek limfatyczny) na działanie NMU i sprawdzimy czy NMU przyspiesza lub umożliwia tworzenie przerzutów poprzez węzły chłonne.

Mamy nadzieję, że realizacja założeń tego projektu wykaże, że ocena poziomów NMU i jego receptorów w tkance nowotworowej (CRC) razem z oceną innych znanych czynników prognostycznych, pomoże w identyfikacji rodzaju nowotworu oraz ułatwi podejmowanie decyzji terapeutycznych.