

Rak jajnika stanowi główną przyczynę zgonów wśród nowotworów ginekologicznych. W 2020 roku, ten typ nowotworu został zdiagnozowany u 4 669 Polek, a 3 131 pacjentek zmarło z powodu tej choroby. Istnieją dwa główne powody wysokiej śmiertelności wśród pacjentek chorych na raka jajnika. Jedną z przyczyn jest fakt, że początkowa faza rozwoju tego nowotworu może przebiegać bezobjawowo, co znacznie utrudnia jego wykrycie. W większości przypadków rak jajnika diagnozowany jest w zaawansowanym stadium, z obecnymi przerzutami do innych tkanek i narządów, co znacznie obniża skuteczność leczenia. Innym powodem wysokiej śmiertelności jest niska efektywność standardowego leczenia. Chirurgia jest nadal główną opcją leczenia pierwotnych guzów jajnika, a po zabiegu chirurgicznym rekomendowana jest chemioterapia. Taka strategia terapeutyczna ma na celu usunięcie komórek nowotworowych, które mogą nadal być obecne w niszy guza, tak aby zminimalizować możliwość nawrotu choroby.

Chemioterapia to metoda leczenia oparta o zastosowanie leków, które poprzez blokowanie określonych procesów komórkowych prowadzą do śmierci komórek nowotworowych. Niestety, nowotwór jest dynamiczną strukturą, ściśle kontrolowaną przez liczne ścieżki sygnałowe. W wyniku ich aktywacji komórki rakowe mogą rozwijać oporność na leki chemioterapeutyczne. Ponadto, wysoki stopień zróżnicowania nowotworów, a zwłaszcza obecność nowotworowych komórek macierzystych (CSC, ang. cancer stem cells), odgrywa kluczową rolę w rozwoju lekooporności. Ostatnie badania wykazały, że szlak Sonic Hedgehog (Shh), jeden z dobrze znanych szlaków specyficznych dla CSC, może przyczyniać się do obniżenia skuteczności leczenia. Ten szlak może być aktywowany na drodze kanonicznej (klasycznej) oraz niekanonicznej, a istotną rolę w tym procesie odgrywa białko Osteopontyna.

Celem prezentowanego projektu jest ocena wpływu zahamowania kanonicznej i alternatywnej aktywacji szlaku Shh na obniżenie ekspresji genów/białek oporności i zwiększenia tym samym skuteczności chemioterapii.

Pierwszy etap badań będzie dotyczył analizy materiału pochodzącego od pacjentów w celu określenia roli badanych białek i genów w progresji raka jajnika. Zaplanowane badania pozwolą na zidentyfikowanie najistotniejszych białek/genów w szlaku Shh, odpowiedzialnych za oporność komórek rakowych na terapię. Następnie, zostaną przeprowadzone badania dotyczące szczegółowego mechanizmu działania i roli poszczególnych elementów szlaku Shh zarówno w progresji, jak i oporności raka jajnika. W tym celu komórki nowotworowe zostaną zmienione genetycznie, tak żeby ocenić rolę tych genów w rozwoju oporności na leki cytotoksyczne i brak skuteczności leczenia. Rola szlaku Shh w oporności na terapię lekami cytostatycznymi zostanie zbadana w dwóch modelach *in vivo*, które znacznie dokładniej pozwolą odzwierciedlić złożoność organizmu pacjenta. Zastosowane zostaną dwa modele badawcze: model ksenoprzeszczepu błony kosmówkowo-omoczniowej (CAM, ang. chorioallantoic membrane model) kurzych zarodków oraz model ksenoprzeszczepu u myszy. W obu modelach wykorzystane zostaną ludzkie komórki raka jajnika.

Prezentowany projekt pozwoli na lepsze zrozumienie molekularnych mechanizmów regulujących szlak Shh, a uzyskana wiedza będzie mogła zostać wykorzystana do opracowania nowych, skuteczniejszych terapii przeciwnowotworowych. Proponowane badania mogą tym samym dostarczyć nowych informacji na temat szlaku sygnałowego Shh w komórkach raka jajnika. Informacje będące efektem realizacji projektu mogą stanowić podstawę dla identyfikacji nowych celów leczenia raka jajnika jak również poprawić skuteczność standardowej chemioterapii.