

Rola macierzy zewnątrzkomórkowej i komórek zaangażowanych w obróbkę macierzy w patofizjologii raka trzustki

Tym, co wyróżnia raka trzustki spośród nowotworów, jest intensywna produkcja tkanki „blizny” i obecność silnego stanu zapalnego, powodujących tak zwaną reakcję desmoplastyczną. W guzach trzustki procesy reakcji/regeneracji powodują powstanie unikalnego mikrośrodowiska guza, które może stanowić nawet do 80% masy nowotworu. Odkładanie włókien białkowych w macierzy zewnątrzkomórkowej (czyli stromie), która w uproszczeniu stanowi mieszaninę wody i białek wypełniających przestrzenie pomiędzy komórkami, tworzy fizyczną barierę komórka: prawidłowa/nowotworowa. Bariera powoduje, że obecność nowotworu nie jest początkowo widoczna dla układu odpornościowego, i nie dochodzi eliminacji komórek nieprawidłowych, co znacząco zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia komórki-mutanta i rozwój guza. Ponadto obecność stromy w guzie trzustki obniża efektywność dostarczania leków bezpośrednio do komórek nowotworowych. Skutkuje to brakiem terapii przeciwko rakowi trzustki i bardzo niskim 9% wskaźnikiem pięcioletniego przeżycia pacjenta od diagnozy. Oznacza to, że spośród 400 000 osób, u których w danym roku wykryto raka trzustki, w ciągu 60 miesięcy umrze aż 376 000!

Obecnie uważa się, że tkanka podobna do blizny wspiera rozwój nowotworu trzustki. Niemniej jednak, na wczesnych etapach wzrostu guza, to właśnie macierz zewnątrzkomórkowa działa jako bariera broniąca organizm przed kontaktem z komórkami-mutantami! Ochronia to trzustkę przed szybką inwazją komórek nowotworowych w mięsz narządu. Stopniowo jednak macierz akumuluje się w guzie, a jej produkcja wymyka się spod kontroli organizmu i zaczyna „przerastać” trzustkę. Ten niezwykle ważny gruczoł odpowiedzialny za regulację poziomu cukru we krwi i wydzielanie enzymów trawiennych, uczestniczy w obróbce pokarmów. Trzustka jest zbudowana z delikatnej tkanki nabłonkowej, która produkuje codziennie aż do 1 L soku trzustkowego. W warunkach normalnych sok ten wywiera ciśnienie płynu w narządzie. Kiedy jednak w stosunkowo wiotkiej trzustce zaczyna rosnać guz, drastycznie zmienia się elastyczność narządu i pojawia się stres mechaniczny związany z obecnością sztywnego zaburzenia - guza. Produkcja włóknistych białek macierzy zewnątrzkomórkowej potęguje lokalny, a następnie ogólnonarządowy, stres mechaniczny. W produkcję włóknistych białek stromy zaangażowane są populacje trzustkowych fibroblastów, komórek przypominających te komórki skóry, które uczestniczą w gojeniu ran. Naukowcy podjęli próby kompletnej eliminacji aktywowanych trzustkowych fibroblastów z guzów mając nadzieję, że strategia ta, poprzez usunięcie z nowotworu białek macierzy zewnątrzkomórkowej, pozwoli „odstłonić” komórki nowotworowe i zwiększy skuteczność terapii skierowanych przeciwko guzowi.

Niespodziewanie okazało się, że usunięcie aktywowanych fibroblastów w guzach nie poprawiło przeżywalności, a wprost przeciwnie - spowodowało rozwój guzów bardziej agresywnych, przyczyniając się do szybkiej śmierci. Co ważne, wyniki te zostały uzyskane przez dwie niezależne grupy badawcze, co dodatkowo potwierdziło konieczność dalszych badań nad zależnościami między komórkami nowotworowymi a nienowotworowymi komórkami towarzyszącymi guzowi. Prezentowane przeze mnie badania wstępne wskazują na to, że raczej normalizacja, niż kompletna eliminacja macierzy zewnątrzkomórkowej, ma szansę poprawić skuteczność terapii przeciwko rakowi trzustki i zwiększyć przeżywalność pacjentów. **Od niedawna mechaniczne własności tkanek, takie jak wewnątrztkankowe ciśnienie płynu, odkształcenia i naprężenia, badane są w kontekście ich wpływu na lokalne środowisko.** Aspekty te wydają się być niezwykle ważne w mechanobiologii procesów, które odpowiadają za aktywację fibroblastów, sygnalizację komórkową, a także modyfikują sztywność otoczenia komórek. Może to mieć znaczący wpływ na powstawanie i wzrost guzów. **W ramach opisywanego projektu zostanie utworzona nowa grupa badawcza,** której aktywność naukowa pozwoli na zbadanie biomechanicznej charakterystyki guzów trzustki. W proponowanych eksperymentach do hodowli komórek nowotworowych oraz trzustkowych fibroblastów wykorzystamy żelowe podkładowe o zdefiniowanej sztywności. W takich układach zbadamy, w jaki sposób sztywność mikrośrodowiska wpływa na fibroblasty związane z rakiem trzustki, a także na biologię komórek nowotworowych, m.in. ich zdolność tworzenia przerzutów. Ponadto w badanych układach zastosujemy stres związany z przepływem cieczy, co pomoże nam naśladować warunki, jakim poddać musi komórka nowotworowa oderwana od guza pierwotnego, która przed utworzeniem przerzutu podróżuje w krwiobiegu. Wykorzystamy zwierzęce modele raka trzustki, co pozwoli nam na analizę charakterystyki guza w zależności od rodzaju stresu mechanicznego, jakiemu poddane będą komórki nowotworowe przed wszczepieniem do zwierząt.

Proponowane prace badawcze przyczynią się do zrozumienia mechanobiologii raka trzustki, a dzięki temu pozwolą na zaprojektowanie w przyszłości skutecznych terapii przeciwko tej chorobie.