

Rak jelita grubego (RJG) jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów na świecie i w Polsce. Pomimo dużego postępu w projektowaniu i stosowaniu różnych podejść terapeutycznych powstawanie przerzutów (metastaza) stanowi wciąż główną przyczynę wysokiego odsetka śmiertelności wśród pacjentów z RJG. Ostatnio w leczeniu RJG podejmowane są próby stosowania nowej strategii terapeutycznej opartej na stosowaniu chemioterapii i wykorzystaniu układu immunologicznego pacjenta do walki komórkami nowotworowymi. Płytki krwi odgrywają kluczową rolę w wielu procesach fizjologicznych i stanach patologicznych, w tym w RJG. Aktywowane płytki krwi uwalniają pęcherzyki pozakomórkowe (zwane mikrocząsteczkami pochodzenia płytkowego; PMP), które dzięki swoim niewielkim rozmiarom mogą dotrzeć do miejsc niedostępnych dla płytek, np. do naczyń limfatycznych i umożliwić w ten sposób migrację i metastazę komórek nowotworowych. Komórki nowotworowe, w tym RJG, komunikują się z płytkami krwi, stymulując je do uwalniania PMP. PMP mogą być pobierane przez komórki nowotworowe, przenosząc swą zawartość i zmieniając ich właściwości. Z kolei komórki nowotworowe uwalniają pęcherzyki pozakomórkowe (dla RJG; RJG-EV), które mogą dostawać się do płytek krwi, tworząc tak zwane „wykształcone” płytki nowotworowe (TEP), które mogą przyczyniać się do metastazy. A zatem PMP są w większości uważane za „złych” graczy, którzy ułatwiają proces rozwoju nowotworu, ale ostatnio podejmowane są próby, aby je zmienić w „dobrą” broń. PMPs wydają się być ważnym celem badawczym z uwagi na fakt, że stanowią największą populację mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych wykrywanych we krwi, a ich liczba wzrasta u pacjentów ze zmianami nowotworowymi. Dzięki różnym metodom inżynierii biomedycznej płytki krwi mogą zostać połączone ze składnikami terapeutycznymi w celu dostarczenia ich w określone miejsce np. po resekcji guza nowotworowego. Podejście takie wydaje się szczególnie użyteczne w immunoterapii ukierunkowanej na zablokowanie immunologicznych punktów kontroli, np. za pomocą przeciwciał anty PD-L1. W proponowanym projekcie chcemy przeanalizować „złe” i „dobre” oblicze aktywności płytek w trakcie rozwoju RJG, a w szczególności ustalić w jaki sposób zapobiegać inkorporacji PMPs lub C-EVs aby zmniejszyć progresję RJG oraz zbadać, czy i w jaki sposób efektywnie wykorzystać PMPs jako nośniki przeciwciał w immunoterapii RJG.

W poszukiwaniu odpowiedzi na powyższe pytania będziemy prowadzić badania z użyciem modeli in vitro i in vivo. Początkowo zastosujemy szereg linii komórek RJG o różnym fenotypie i pochodzeniu. Otrzymane wyniki będziemy następnie weryfikować z wykorzystaniem różnych modeli mysich RJG. Takie zróżnicowanie metodologiczne pozwoli przede wszystkim na lepsze zrozumienie roli aktywowanych płytek krwi w progresji RJG oraz doprowadzi do poprawy schematów terapeutycznych i efektywnego zastosowania immunoterapii w leczeniu RJG.