

Otyłość jest ciągle rosnącym problemem szczególnie w wysoko rozwiniętych regionach świata. Nadmiar tkanki tłuszczowej prowadzi do zaburzenia procesów fizjologicznych w organizmie. Nagromadzone komórki tłuszczowe – adipocyty, wraz ze swoimi prekursorami – komórkami stromalnymi tkanki tłuszczowej (ang. ASCs), wpływają na otaczające populacje komórek poprzez wydzielanie dużej ilości cząsteczek nazywanych adipokinami. To z kolei jest istotnym czynnikiem ryzyka nie tylko rozwoju chorób układu krążenia, ale także wpływa na rozwój chorób nowotworowych, w szczególności nowotworów przewodu pokarmowego, poprzez uwalnianie szeregu czynników, które mogą stymulować ich rozwój.

Nowotworzenie jest procesem długotrwałym, złożonym z kilku etapów: inicjacji, promocji i progresji. Tworzenie przerzutów rozpoczyna się inwazją komórek nowotworowych do bliżej i dalej położonych tkanek i narządów. W powstawaniu przerzutów, zwłaszcza kolonizacji odległych narządów, istotną rolę odgrywają komórki mikrośrodowiska nowotworowego i produkowane przez nie białka. W związku z tym, celami współczesnej terapii stają się zarówno komórki nowotworowe, jak i swoiste dla nowotworów prawidłowe komórki otoczenia, takie jak fibroblasty, keratynocyty, komórki układu immunologicznego czy adipocyty, które mogą ułatwiać rozwój nowotworu.

Mimo, że ostatnie lata badań koncentrujących się zarówno na poznaniu mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój raka jelita grubego, jak i bardziej precyzyjnej diagnostyce zaowocowały poprawą przeżywalności pacjentów, to wciąż ten nowotwór jest drugim pod względem umieralności w Polsce. Wiąże się to między innymi z tym, że mechanizmy molekularne u pacjentów dotkniętych otyłością, które zapewniają komórkom nowotworowym właściwości przerzutowe pozostają nieznane. Oznacza to, że poszukiwanie alternatywnych strategii zarówno w odniesieniu do profilaktyki, diagnostyki jak i terapii jest ciągle aktualne i konieczne.

Dlatego też celem niniejszego projektu jest zbadanie wpływu cząsteczek wydzielanych przez adipocyty oraz ich prekursorów na progresję raka jelita grubego. W szczególności zbadamy, czy wpływ czynników uwalnianych przez tkankę tłuszczową może być brany pod uwagę jako dodatkowy cel terapeutyczny podczas leczenia raka jelita grubego u otyłych pacjentów.

W pierwszym etapie badań użyjemy unikalnego systemu bezpośredniej hodowli, w którym różne typy komórek są hodowane razem, tak aby w warunkach *in vitro* symulować mikrośrodowisko komórkowe obecne w otoczeniu nowotworu. W ten sposób ocenimy wpływ wspólnej hodowli adipocytów lub ich prekursorów z komórkami raka jelita grubego na inwazyjność nowotworu. Następnie skoncentrujemy się na charakterystyce modyfikacji poziomu wydzielania różnych cząsteczek – tzw. adipokin przez komórki tłuszczowe, które były współhodowane z komórkami nowotworowymi. Dodatkowo określimy rolę zidentyfikowanych cząsteczek w regulacji progresji raka jelita grubego. W ostatniej części przeprowadzimy analizę z wykorzystaniem biopsji pobranych śródoperacyjnie od pacjentów z rakiem jelita grubego. Badania te pozwolą zweryfikować nasze dotychczasowe obserwacje uzyskane na liniach komórkowych i pozwolą przewidzieć, czy poziom ekspresji genów wybranych adipokin może służyć jako cel diagnostyczny i czynnik prognostyczny u chorych na raka jelita grubego.

Proponowany projekt ma na celu rozszerzenie wiedzy dotyczącej biologii raka jelita grubego i udziału tkanki tłuszczowej w jego rozwoju, co staje się szczególnie istotne w czasach, gdy otyłość stanowi poważny problem cywilizacyjny. Zrozumienie tych mechanizmów byłoby znaczącym krokiem w rozwoju metod diagnostycznych, tworzeniu nowych strategii terapeutycznych oraz profilaktyce tego nowotworu.