

Wpływ apeliny na rozwój raka jelita grubego

Rak jelita grubego (colorectal cancer – CRC) jest trzecim najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie. Mimo że w ostatnich latach liczba nowych przypadków oraz śmiertelność spadły, to prawdopodobieństwo rozwinięcia CRC wciąż wynosi 4 – 5%. Jednym z czynników zwiększających powstanie tego nowotworu jest otyłość. Zwiększenie masy tkanki tłuszczowej, która jest organem aktywnym hormonalnie, powoduje również wzmożone wydzielanie adipokin - bioaktywnych cząsteczek, wśród których znajdują się hormony, czynniki wzrostu, czynniki angiogenne oraz cytokiny. Oprócz dobrze poznanych adipokin, takich jak leptyna, adiponektyna, czy rezystyna, intensywnie badana jest także nowa cząsteczka – apelina. Jest to peptyd wydzielniczy oraz ligand dla receptora związanego z białkiem G - APJ. W komórce produkowana jest w formie prepropeptydu, który poddany proteolizie daje początek rodzinie peptydów apelinowych o różnej długości, m. in. apelinie-36, -17 oraz -13. Ta ostatnia może ulegać modyfikacji na N-końcu tworząc piroglutaminową formę apeliny-13. W warunkach fizjologicznych apelina wraz z receptorem APJ tworzą system apelinowy, uczestnicząc w regulacji wielu procesów, takich jak homeostaza płynów ustrojowych, regulacja układu sercowo-naczyniowego, czy metabolizmu. Ostatnie lata badań skupiały się jednak na udziale apeliny w procesach patologicznych, takich jak choroby serca, cukrzyca, otyłość oraz nowotworzenie.

Celem pracy doktorskiej było ustalenie wpływu apeliny na rozwój raka jelita grubego. W związku z tym sprawdzono, czy ta adipokina oddziałuje na procesy komórkowe związane z nowotworzeniem, takie jak migracja, inwazja, czy aktywność proteolityczna komórek.

W pierwszym etapie badań przeprowadzono analizę prób pobranych od pacjentów z rakiem jelita grubego. Eksperymenty wykazały, że tkanka nowotworowa cechuje się wyższą ekspresją apeliny i receptora APJ zarówno na poziomie białka, jak i genu, w porównaniu do tkanki prawidłowej. Ponadto analiza surowic pokazała, że ilość apeliny i jej receptora jest wyższa u pacjentów z CRC niż u zdrowych dawców. Co więcej pacjenci o podwyższonym poziomie tej adipokiny w surowicy charakteryzowali się wyższym stopniem zaawansowania nowotworu, a także występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych oraz odległych narządów.

Dodatkowo zbadano wpływ czterech peptydów apelinowych - apeliny-36, -17, -13 i [Pyr1]apeliny-13, na procesy związane z progresją nowotworową. Zaobserwowano, że peptydy te podwyższają zdolność komórek raka jelita grubego do proliferacji, migracji i inwazji, a także

stymulują ich aktywność proteolityczną. Wydaje się, że jest to spowodowane udziałem systemu apelinowego w aktywacji ścieżek sygnałnych PI3K/AKT oraz MAPK.

Następnie zbadano wpływ modyfikacji genetycznych obejmujących geny apeliny i jej receptora na badane wcześniej procesy. Wykazano, że komórki o podwyższonym poziomie receptora APJ wykazują zwiększoną zdolność do migracji i inwazji w przeciwieństwie do komórek z obniżoną ekspresją genu apeliny.

W ostatnim etapie badań analizowano wpływ mikrośrodowiska nowotworowego na komórki raka jelita grubego. W tym celu zastosowano kokultury komórek raka jelita grubego z adipocytami oraz komórkami śródbłonna, które wydzielają apelinę. Tak hodowane komórki nowotworowe cechowały się większą zdolnością do migracji i inwazji.

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują na znaczny wpływ apeliny na rozwój raka jelita grubego. Zarówno stymulacja komórek nowotworowych peptydami apelinowymi, jak i modyfikacje genetyczne obejmujące geny systemu apelinowego udowadniają, że ta adipokina ma wpływ na procesy związane z nowotworzeniem.