Streszczenie

Rak jelita grubego (ang. colorectal cancer, CRC) jest trzecim najpowszechniej występującym nowotworem na świecie i drugą najczęstszą przyczyną zgonów spowodowanych nowotworami. Jednym z istotnych czynników zachorowania na raka jelita grubego jest otyłość. Nadmierna masa ciała nie tylko zwiększa ryzyko zachorowania na CRC, ale też przyspiesza jego progresję, zwiększa oporność pacjentów na leczenie oraz ryzyko nawrotu choroby.

Otyłość została uznana za światową pandemię i jest definiowana jako nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej (ang. adipose tissue, AT). Biała tkanka tłuszczowa oprócz magazynowania energii w postaci kropli lipidowych, jest również organem sekrecyjnym. Uwalniane przez nią cząsteczki działają lokalnie lub obwodowo na różne komórki. Pod wpływem nadmiaru kalorii, AT, która składa się z różnych elementów komórkowych (adipocyty, fibroblasty, komórki układu odpornościowego itp.) i nie-komórkowych (macierz pozakomórkowa, biologicznie aktywne cząsteczki), ulega przekształceniom, m.in. wzrasta liczba i wielkość jej głównego składnika komórkowego - adipocytów.

Komórki guza znajdują się w pewnej niszy zbudowanej z różnych typów komórek zwanej mikrośrodowiskiem nowotworów (ang. tumor microenvironment, TME). W przypadku raka jelita grubego, to otoczenie jest bogate w AT. Adipocyty znajdujące się w bliskim kontakcie z komórkami guza mogą być przez nie modyfikowane w adipocyty związane z nowotworem (ang. cancer associated adipocytes CAA), które wspierają m.in. proliferację, migrację i inwazję komórek złośliwych.

W początkowym etapie niniejszej pracy doktorskiej, analizowano zmiany zachodzące w adipocytach w warunkach imitujących ich tuczenie. W tym celu badane komórki traktowano solami kwasów palmitynowego, oleinowego i linolowego. Wykazano, że tuczone adipocyty cechowały się obecnością większych kropli lipidowych i podwyższoną ekspresją głównych transporterów kwasów tłuszczowych (ang. fatty acids, FA). Nie zaobserwowano jednak różnic w poziomach enzymów zaangażowanych w wybrane elementy metabolizmu lipidów, glukozy i glutaminianu oraz aktywacji większości zbadanych szlaków sygnalnych.

Z uwagi na istotny wpływ komórek tłuszczowych na progresję nowotworu, większą część pracy poświęcono zbadaniu dwustronnej interakcji adipocytów i komórek CRC. W tym celu zastosowano dwa modele badawcze, jeden z nich stanowiła hodowla komórek nowotworowych w pożywce kondycjonowanej zebranej znad adipocytów i CAA, drugi zaś opierał się na ko-kulturze pośredniej z zastosowaniem insertów typu Transwell. Dokonano

szeregu badań, skupiając się głównie na analizie proliferacji, migracji, wybranych aspektach metabolizmu i aktywacji szlaków sygnalnych w komórkach CRC. Z drugiej strony analizowano, różnice pomiędzy adipocytami i CAA, pochodzącymi z ko-kultury z komórkami raka jelita grubego.

Wyniki wskazują, że badane komórki wszystkich linii raka jelita grubego indukowały przekształcenie się adipocytów w CAA. Wiązało się to ze zmianą ich cech fenotypowych i morfologicznych. CAA charakteryzowały się zmniejszoną zawartością lipidów, ekspresją genów związanych z metabolizmem, aktywacją wybranych szlaków sygnalnych oraz zwiększonym wydzielaniem mleczanu i proteazy MMP2, w porównaniu z adipocytami kontrolnymi. Z drugiej strony, CAA promowały migrację, proliferację i akumulację kropli lipidowych w komórkach CRC. Dodatkowo odnotowano zmiany w ekspresji i produkcji badanych cząsteczek związanych z transportem i metabolizmem substratów istotnych dla przebiegu metabolizmu komórkowego. Co więcej, obserwowany wpływ ko-kultury pośredniej adipocytów i CRC był zauważalnie większy, niż pożywek kondycjonowanych z hodowli adipocytów i CAA na komórki nowotworowe.

Podsumowując, w pracy wykazano, że adipocyty hodowane w obecności kwasów tłuszczowych odznaczały się obecnością większych kropli lipidowych i podwyższoną ekspresją głównych transporterów FA. Ponadto, w niniejszej pracy udowodniono istnienie dwukierunkowej interakcji pomiędzy adipocytami i komórkami CRC. Komórki nowotworowe przyczyniły się do przekształcenia adipocytów w adipocyty związane z nowotworem. Obserwowano utratę zawartości lipidów, obniżenie ekspresji markerów adipocytów oraz genów zaangażowanych w syntezę lipidów w CAA, pod wpływem hodowli z komórkami CRC. Z drugiej strony, adipocyty i CAA przyczyniły się do wzrostu zawartości kropli lipidowych i zmian w poziomie ekspresji wybranych cząsteczek związanych z metabolizmem w CRC. Otrzymane wyniki wskazują, że warto rozszerzyć badania o tej tematyce z zastosowaniem modelu ko-kultury bezpośredniej, aby pogłębić wiedzę na temat roli niszy adipogennej guza w progresji raka jelita grubego, łączących CRC z otyłością.