

Wewnątrztrzewnowa inwazyjność raka jajnika z perspektywy komórkowej i molekularnej

Intraperitoneal invasiveness of ovarian cancer from the cellular and molecular perspective

Patrycja Sosińska, Justyna Mikuła-Pietrasik, Angelika Kuczmarska, Krzysztof Książek

Katedra i Zakład Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Jama otrzewnowa jest głównym miejscem powstawania przerzutów raka jajnika. Uważa się, że wewnątrztrzewnowa inwazyjność tego nowotworu jest uwarunkowana wzajemnymi oddziaływaniami pomiędzy komórkami rakowymi a prawidłowymi komórkami mezotelium otrzewnowego. Natura tych oddziaływań jest jednak niejasna, co jest powodem rozbieżnych opinii na temat roli komórek mezotelialnych w postępie choroby. Według części autorów, mezotelium pełni funkcję bariery, powstrzymującej ekspansję komórek nowotworowych. Według innych badaczy, natomiast, komórki te aktywnie promują różnego rodzaju wykładniki ich inwazyjności.

Celem niniejszej pracy było przybliżenie obu koncepcji dotyczących roli mezotelium w powstawaniu wewnątrztrzewnowych przerzutów raka jajnika, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów wzajemnych oddziaływań między komórkami prawidłowymi a nowotworowymi.

Słowa kluczowe: **jama otrzewnowa / komórki mezotelialne / przerzuty nowotworowe / rak jajnika /**

Corresponding author:

Krzysztof Książek
Katedra i Zakład Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań;
(61)8-547-624; fax (61)8-547-620;
e-mail: kksiazek@ump.edu.pl

Otrzymano: 30.08.2014
Zaakceptowano do druku: 30.10.2014

Patrycja Sosińska et al. Wewnątrztrzewnowa inwazyjność raka jajnika z perspektywy komórkowej i molekularnej.

Abstract

Peritoneal cavity is the primary site of ovarian cancer metastases. It is believed that the intraperitoneal invasiveness of the malignancy is determined by interactions between cancer cells and the normal peritoneal mesothelium. The nature of these interactions is, however, unclear, which is the reason for divergent opinions about the role of mesothelial cells in disease progression. According to some authors, the mesothelium acts as a barrier which prevents the expansion of the tumor cells. However, other researchers claim that these cells actively promote various elements of cancer cell invasiveness.

The aim of this study was to present both concepts of the role of the mesothelial cells in the intraperitoneal development of ovarian cancer metastases, with particular emphasis on the mechanisms of reciprocal interaction between normal and cancer cells.

Key words: **cancer metastasis / mesothelial cells / ovarian cancer / peritoneal cavity /**

Wprowadzenie

Rak jajnika stanowi czwartą pod względem częstości występowania przyczynę śmierci wśród kobiet zamieszkujących Amerykę Północną oraz regiony północnej oraz zachodniej Europy. Według statystyk, liczba zachorowań na ten typ nowotworu wykazuje stałą tendencję wzrostową [1]. Pomimo stałego rozwoju technik diagnostycznych, rak jajnika wykrywany jest nadal zbyt późno, często w bardzo zaawansowanych stadiach choroby. Sytuacja ta wynika w głównej mierze z faktu, że w początkowych fazach, chorobie tej towarzyszą jedynie subtelne, mało specyficzne objawy. Doskwiera także brak wartościowych, specyficznych markerów wczesnej diagnozy. Dane epidemiologiczne wskazują, że w momencie rozpoznania choroby, 62% wykrytych nowotworów jajnika znajduje się już w zaawansowanym stadium; w 17% przypadków nowotwór zajmuje lokalne tkanki, a tylko w 15% przypadków choroba jest ograniczona do samego jajnika [2].

Mechanizmy powstawania przerzutów raka jajnika

Podobnie do innych typów nowotworów pochodzenia nabłonkowego, rak jajnika szerzy się drogą naczyń limfatycznych i krwionośnych do węzłów chłonnych oraz parenchymy narządów odległych, w tym wątroby, płuc i mózgu. Jednocześnie, unikalną cechą, wyróżniającą ten typ nowotworu jest zdolność do rozsiewu w obrębie jamy otrzewnej, czego efektem jest formowanie się przerzutów na otrzewnej trzewnej i ściennej, a szczególnie w obrębie sieci większej [3]. Jama otrzewnej jest *de facto* głównym miejscem tworzenia przerzutów raka jajnika w zaawansowanych stadiach choroby, a problem ten dotyczy około 75% chorych w fazie III i IV [3]. Powierzchniowe przerzuty do wątroby są wykrywane u 54% pacjentów w fazie IV, a przerzuty zlokalizowane w obrębie sieci większej dotyczą 46% chorych w fazie III [4].

W trakcie inwazji jamy otrzewnej, komórki nowotworowe przechodzą transformację epitelialno-mezenchymalną (EMT), w wyniku której tracą zdolność oddziaływań międzykomórkowych zależnych od kadheryny E, czego efektem jest wzrost ich mobilności i tendencja do odrywania się z powierzchni guza pierwotnego. Następnie, zrzucone z jajnika komórki nowotworowe wychwytywane są przez płyn otrzewnowy i niesione, pojedynczo lub jako konglomeraty (sferoidy), jego ruchem w kierunku powierzchni otrzewnej. Kulminacją tych zjawisk jest osiadanie komórek rakowych na powierzchni otrzewnej, czego warunkiem jest ich wejście w interakcję z komórkami otrzewnej, szczególnie pojedynczą warstwą wyściełających ją komórek mezotelial-

nych (Rycina 1). Po trwałym przyklepieniu się do powierzchni mezotelium (*adhezja*), komórki nowotworowe odzyskują swój epitelialny fenotyp (przemiana mezenchymalno-epitelialna), rozprzestrzeniają się na większej powierzchni (*migracja*), a następnie, dzięki swej zdolności do wydzielania różnego rodzaju enzymów proteolitycznych infiltrują i remodelują zrąb otrzewnej (*inwazja*), umożliwiając namnażanie się komórek (*prolifерacja*) w nowej dla nich lokalizacji [3]. W kontekście opisanej sekwencji zdarzeń bezspornym jest fakt, że wewnątrztrzewnowa ekspansja raka jajnika wynika z szeregu wzajemnych oddziaływań pomiędzy kolonizującymi otrzewną komórkami nowotworowymi a prawidłowymi komórkami mezotelium otrzewnowego, stanowiącymi najliczniejszą populację komórek prawidłowych w tej przestrzeni ciała [5]. Jednocześnie jednak, dokładna natura tych oddziaływań jest przedmiotem trwającej wciąż dyskusji. W literaturze ścierają się bowiem dwie przeciwstawne koncepcje, odnoszące się do roli jaką mezotelium pełni szczególnie w początkowych fazach powstawania przerzutu raka jajnika.

Mezotelium jako bariera, ograniczająca progresję nowotworu

Według pierwszej z tych koncepcji, komórki mezotelialne stanowią ostatnią linię obrony otrzewnej przed procesem nowotworowym, swoistą barierę, której penetracja umożliwia osiągnięcie przez nowotwór podścieliska tkankowego i dalszą, nieograniczoną już niczym ekspansję [6]. Teoria ta bazuje na obserwacji Iwanickiego i wsp., którzy wykorzystując mikroskopową technikę obrazowania w czasie rzeczywistym wykazali brak komórek mezotelialnych pod masą wykształconego guza [7]. Dalsze badania tych samych autorów dowiodły, że przyczyną retrakcji mezotelium jest odpychanie sąsiadujących ze sobą komórek za pomocą sił generowanych przez nowotwór. Szczególną rolę w tym kontekście przypisuje się cząstkom miozyny pochodzenia nowotworowego, które indukują wzmożoną migrację komórek mezotelialnych w procesie zależnym od aktywności taliny 1 [7]. Czynnikiem determinującym skuteczność transmezotelialnej wędrówki komórek nowotworowych jest także stopień ekspresji na ich powierzchni integryn z grupy $\alpha 5\beta 1$ [8]. Potwierdzenia słuszności powyższych obserwacji miały dostarczyć badania z wykorzystaniem techniki interferencji RNA, w których wykazano, że unieczynnienie tą metodą ekspresji taliny 1 prowadzi do zniesienia zdolności komórek nowotworowych do usuwania mezotelium. Podobnych wyników dostarczyły także manipulacje poziomem ekspresji integryn $\alpha 5\beta 1$ [7].

Patrycja Sosińska et al. *Wewnątrztrzewnowa inwazyjność raka jajnika z perspektywy komórkowej i molekularnej.*

Alternatywne, zaproponowane na podstawie doświadczeń *in vitro* mechanizmy usuwania warstwy komórek mezotelialnych uwzględniają destrukcję przez komórki nowotworowe połączeń międzykomórkowych [9] oraz indukcję apoptozy mezotelium w mechanizmie zależnym od ligandu Fas (FasL) [10].

W kontekście zachodzącej retrakcji warstwy komórek mezotelialnych, kluczowym następstwem tego procesu jest ekspozycja białkowych elementów macierzy pozakomórkowej oraz leżących głębiej fibroblastów otrzewnowych, którym przypisuje się działanie promujące dalszą ekspansję guza [9]. Tezę tę wspierają m.in. badania Kenny i wsp., w których badacze ci stwierdzili, że komórki mezotelialne wywierają raczej działanie hamujące adhezję komórek raka jajnika, podczas gdy fibroblasty otrzewnowe oraz białka macierzy pozakomórkowej proces ten wydatnie pobudzają [11]. W kontekście tych wyników pewne zastrzeżenia budzić może jednak przyjęty przez autorów cytowanej pracy algorytm oceny adhezji komórek rakowych do mezotelialnych, którego podstawą było matematyczne wyliczenie różnicy pomiędzy całkowitą efektywnością adhezji do hodowli mieszanej komórek mezotelialnych i fibroblastów otrzewnowych a ich adhezją do samego mezotelium [11]. Taki sposób analizy nie wskazuje bowiem, iż mezotelium hamuje przyleganie komórek nowotworowych; sugeruje on jedynie, że w przyjętych warunkach doświadczalnych, adhezja komórek raka jajnika do fibroblastów otrzewnowych jest wyższa. Przyznać jednak należy, iż w swym najnowszym doniesieniu, zespół kierowany przez Kenny wydaje się nieco zmieniać, swój dotychczasowy sposób postrzegania roli mezotelium w wewnątrztrzewnowej progresji raka jajnika. Badacze ci zaobserwowali bowiem, że komórki mezotelialne, poddane działaniu komórek raka jajnika podlegają zjawisku EMT, czego efektem jest zwiększona sekrecja fibronektyny, ułatwiającej adhezję, inwazyjność i proliferację komórek rakowych *in vitro* oraz tworzenie przerzutów nowotworu w otrzewnej myszy doświadczalnych *in vivo*. Aktualnie, autorzy ci coraz bardziej przychylają się do stwierdzenia, iż na bardzo wczesnych etapach rozsiewu raka jajnika w otrzewnej, komórki mezotelialne modyfikowane działaniem komórek nowotworowych przyczyniają się do wytworzenia niszy metastatycznej, sprzyjającej trwałej implantacji komórek złośliwych w otrzewnej [12].

Mezotelium jako promotor zmian nowotworowych

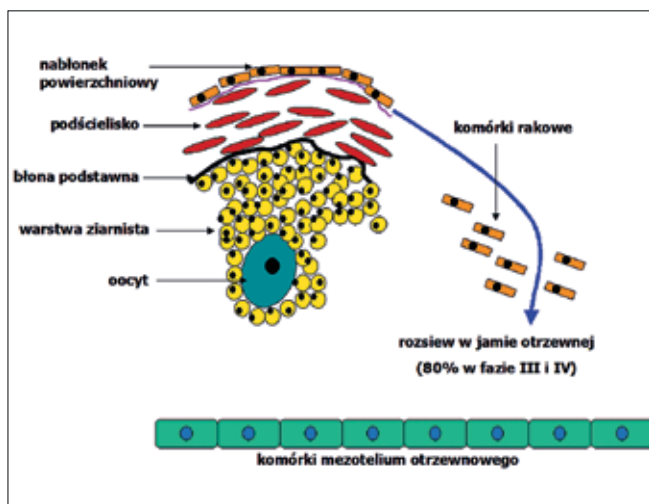
Druga koncepcja, dotycząca udziału komórek mezotelialnych w rozwoju przerzutów raka jajnika stanowi, że to właśnie oddziaływanie między komórkami mezotelialnymi a komórkami raka jajnika są odpowiedzialne za rozprzestrzenianie się choroby w obrębie jamy otrzewnej. Najlepiej poznanym aspektem tego typu interakcji jest proces adhezji komórek nowotworowych do mezotelium, w przebiegu którego aktywny udział biorą różnego rodzaju cząsteczki obecne na powierzchni obu typów komórek (Rycina 2). Dotyczy to m.in. oddziaływań glikoproteiny CD44, obecnej na powierzchni komórek nowotworowych, z kwasem hialuronowym (HA), znajdującym się na powierzchni komórek mezotelialnych [13]. Wagę interakcji HA-CD44 potwierdziły badania przeprowadzone na modelu mysim, w przebiegu których zastosowanie specyficznych przeciwciał neutralizujących CD44 prowadziło do znaczącej redukcji liczby przerzutów w obrębie otrzewnej [14]. Interakcje CD44-HA pośredniczą także w migracji komórek raka jajnika, co odbywa się wskutek uruchomie-

nia szlaku sygnałowego, zależnego od kinazy C-src i związanej z tym fosforylacji białka cytoszkieletu, kortaktyny [15]. W ostatnich latach widoczny jest także wzrost zainteresowania oddziaływaniami CD44-HA w kontekście wykorzystania cząstek CD44 jako potencjalnych nośników dla szeregu stosowanych obecnie leków chemioterapeutycznych [16]. Brak pełnego ograniczenia adhezji komórek rakowych wskutek zablokowania interakcji CD44-HA sugeruje jednak, że w adhezji komórek raka jajnika do mezotelium uczestniczą jeszcze inne mediatory. Wśród nich, na szczególną uwagę zasługują integryny β_1 , zlokalizowane na powierzchni komórek raka jajnika, wiążące się z elementami macierzy pozakomórkowej, w tym fibronektyną, kolagenem i witronektyną na powierzchni komórek mezotelium otrzewnowego [17, 18]. Sugeruje się także, że warunkiem efektywnej adhezji komórek raka jajnika, zależnej od obecności fibronektyny i witronektyny jest rozkład tych białek na mniejsze fragmenty o zwiększonym powinowactwie do specyficznych integryn przez metaloproteinazę 2 (MMP-2) [19]. Adhezja niektórych typów komórek raka jajnika jest także związana z interakcjami między antygenem CA125/MUC16 na powierzchni komórek nowotworowych a mezoteliną, obecną na komórkach mezotelialnych [20]. Pewną rolę przypisuje się także łączeniu się cząstki adhezyjnej L1 pochodzenia nowotworowego z jej receptorem, neuropiliną-1 (NRP-1) na powierzchni mezotelium [21].

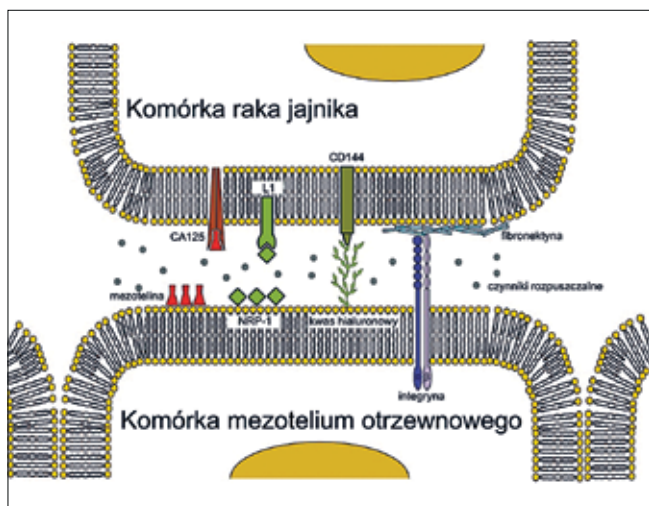
Opublikowane w ubiegłym roku badania Mikuły-Pietrasik i wsp. zakwestionowały przytoczone wyżej wyniki prac Kenny i wsp. [11], dotyczące wpływu mezotelium na adhezję raka jajnika. Wykorzystując trzy reprezentatywne linie komórek nowotworowych (A2780, OVCAR-3 i SKOV-3) oraz pierwotne hodowle mezotelium otrzewnowego, wyizolowane z fragmentów sieci większej, badacze ci dowiedli, że w wystandaryzowanych warunkach doświadczalnych, obejmujących tę samą liczbę komórek mezotelialnych i fibroblastów, adhezja 2/3 badanych linii rakowych do mezotelium była znacząco wyższa w porównaniu z fibroblastami. W przypadku trzeciej z testowanych linii komórek nowotworowych, stopień ich adhezji do mezotelium i fibroblastów był porównywalny. Co ważne jednak, w badaniach tych dowiedziono także, że komórki mezotelialne, w znacznie większym stopniu niż fibroblasty, pobudzają proliferację komórek rakowych, a efekt ten związany jest z wydzielaniem przez nie chemokiny CXCL1 oraz interleukiny 1 (IL-1) i interleukiny 8 (IL-8) [22]. Autorzy omawianej pracy udokumentowali także, iż postulowana teoria o retrakcji mezotelium sąsiadującego z komórkami raka jajnika może nie być do końca ścisła. W badaniach wykorzystujących mysz model przeszczepu ksenogenicznego wykazali oni bowiem, że w wielu miejscach jamy otrzewnej objętej procesem nowotworowym, nienaruszone komórki mezotelialne są stale obecne w sąsiedztwie komórek rakowych [22]. Obserwacja ta znalazła potwierdzenie w niedawnych badaniach Stainkamp i wsp., którzy posługując się techniką mikroskopii elektronowej oraz modelowaniem matematycznym potwierdzili obecność nieuszkodzonego, lecz zarazem nietypowo zwiniętego mezotelium [23].

Przytoczone wyżej wyniki badań, dotyczące pobudzającego progresję komórek raka jajnika działania białek rozpuszczalnych, wydzielanych do środowiska otrzewnej przez komórki mezotelialne znajdują swoje potwierdzenie w literaturze. Opisanano między innymi, że efektywność migracji i inwazyjności komórek nowotworowych ulega podwyższeniu w obecności

Patrycja Sosińska et al. Wewnątrzotrzewnowa inwazyjność raka jajnika z perspektywy komórkowej i molekularnej.



Rycina 1. Schemat przebiegu wewnątrzotrzewnowej inwazyjności komórek raka jajnika, opartej o rzucanie komórek rakowych z powierzchni jajnika.



Rycina 2. Najważniejsze mediatory wzajemnych interakcji między komórkami raka jajnika a komórkami mezotelium otrzewnowego. Charakter działania poszczególnych mediatorów oraz ich udział w określonych aspektach inwazyjności komórek rakowych został omówiony w tekście pracy.

medium kondycjonowanego, wygenerowanego przez mezotelium [24, 25]. Badania nakierowane na identyfikację mediatorów tych zjawisk, przeprowadzone na hodowlach mieszanych komórek raka jajnika i komórek mezotelialnych wykazały, że zwiększona ruchliwość komórek nowotworowych może być związana z działaniem rozpuszczalnych form HA i fibronektyny pochodzenia mezotelialnego [24;26]. Z kolei oddziaływanie między chemokina CXCL12, wydzielaną przez komórki mezotelialne a jej receptorem CXCR4, obecnym na komórkach raka jajnika rozpoznano jako zaangażowane w nasiloną proliferację komórek nowotworowych [27]. Adhezję, migrację i inwazyjność komórek raka jajnika okazał się pobudzać także kwas lizofosfatydowy (LPA), wydzielany konstytutywnie przez komórki mezotelialne [28]. Spośród czynników pochodzenia mezotelialnego, zaangażowanych w adhezję i inwazyjność komórek raka jajnika na uwagę zasługuje także inhibitor aktywatora plazminogenu 1

(PAI-1), którego synteza przez komórki mezotelialne jest pobudzana przez transformujący czynnik wzrostu $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), pochodzenia nowotworowego [29]. Komórki mezotelialne aktywnie uczestniczą także w rozwoju unaczynienia guza, produkując mediatory angiogenezy, w tym czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF) [30]. Efekt ten jest o tyle ważny, iż jak wykazały badania na modelu zwierzęcym, początkowa adhezja komórek raka jajnika oraz dalszy wzrost guza w otrzewnej jest ograniczony do rejonów o szczególnie wysokiej gęstości naczyń krwionośnych [31].

Aspektem wartym odnotowania, szczególnie w kontekście opisanego niedawno gromadzenia się starych komórek mezotelialnych w jamie otrzewnej wraz z wiekiem [32], jest pobudzenie różnego rodzaju wykładników progresji komórek raka jajnika przez komórki, które wyczerpały swoje możliwości podziałowe. Wykazano między innymi, że adhezja komórek raka jajnika do starych komórek mezotelialnych jest znacząco wyższa niż do komórek młodych. Jako przyczynę tego zjawiska zidentyfikowano wzrost produkcji przez komórki stare powierzchniowej formy fibronektyny, czego efektem było wzmocnienie zdolności jej wiązania się z integrzynami $\alpha 5 \beta 1$ na powierzchni komórek nowotworowych. Zasadnicze znaczenie dla rozwoju tej fenotypowej cechy starzejącego się mezotelium miała nadprodukcja TGF- $\beta 1$ oraz aktywacja kinazy p38 MAPK [33].

Interesująca, w kontekście działania komórek starych wydaje się także obserwacja ich zwiększonej zdolności do wydzielania szeregu mediatorów angiogenezy, w tym: VEGF, CXCL1, IL-8 i MCP-1. Co ważne, czynniki te były aktywne biologicznie, czego potwierdzeniem był wzrost aktywności proliferacyjnej komórek śródbłonna naczyniowego po ich ekspozycji na medium kondycjonowane wyprodukowane przez stare komórki mezotelialne [34]. Powyższe obserwacje są warte odnotowania także ze względu na fakt, iż proces starzenia jest czynnikiem zwiększającym inwazyjność komórek raka jajnika. Jak wykazano w badaniach Rader i wsp., średni wiek pacjentek z rakiem inwazyjnym ($59,1 \pm 13,2$ lat) był istotnie wyższy w porównaniu z kobietami, u których stwierdzono obecność guza ograniczonego ($48,4 \pm 16,0$ lat) [35].

Podsumowanie

Wraz z rozwojem medycyny, rozpowszechnieniem testów diagnostycznych, metod obrazowania i strategii terapeutycznych, a także zwiększeniem świadomości społeczeństwa na temat stanu zdrowia, roli diety i aktywności fizycznej, nastąpiła znacząca poprawa jakości oraz wzrost średniej długości życia mieszkańców krajów uprzemysłowionych, w tym także i Polski. Niestety, wraz z pojawieniem się tego trendu dał się również zaobserwować wzrost częstości występowania szeregu chorób związanych z wiekiem, szczególnie tych o podłożu nowotworowym. Jednym z nowotworów tego typu jest rak jajnika, który stanowi obecnie jedno z największych wyzwań współczesnej onkologii [36].

Wydaje się niemal pewnym, iż sukces terapeutyczny, jak również odpowiednie zachowania prewencyjne są w przypadku tej choroby ściśle skorelowane z rozwojem wiedzy na temat jej komórkowych i molekularnych uwarunkowań, w tym mechanizmów rozwoju dewastujących życie pacjentek przerzutów do jamy otrzewnej. To właśnie przedstawieniu aktualnego stanu wiedzy na temat mechanizmów wewnątrzotrzewnowej inwazyjności komórek raka jajnika poświęcona jest niniejsza praca.

Patrycja Sosińska et al. *Wewnątrztrzewnowa inwazyjność raka jajnika z perspektywy komórkowej i molekularnej.*

Oświadczenie autorów

1. Patrycja Sosińska – współautor tekstu pracy, ryciny nr 2 oraz dobór piśmiennictwa.
2. Justyna Mikula-Pietrasik – współautor tekstu pracy, aktualizacja i korekta piśmiennictwa.
3. Angelika Kuczmarska – współautor tekstu pracy.
4. Krzysztof Książek – współautor tekstu pracy, autor koncepcji pracy, autor ryciny nr 1, ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, [et al.]. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010, 60, 277-300.
2. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011, 61, 183-203.
3. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol.* 2010, 177, 1053-1064.
4. Amadori D, Sansoni E, Amadori A. Ovarian cancer: natural history and metastatic pattern. *Front Biosci.* 1997, 2, g8-10.
5. Yung S, Chan TM. Mesothelial cells. *Perit Dial Int.* 2007, 27 Suppl 2, S110-S115.
6. Kenny HA, Nieman KM, Mitra AK, [et al.]. The first line of intra-abdominal metastatic attack: breaching the mesothelial cell layer. *Cancer Discov.* 2011, 1, 100-102.
7. Iwanicki MP, Davidowitz RA, Ng MR, [et al.]. Ovarian cancer spheroids use myosin-generated force to clear the mesothelium. *Cancer Discov.* 2011, 1, 144-157.
8. Mierke CT, Frey B, Fellner M, [et al.]. Integrin alpha5beta1 facilitates cancer cell invasion through enhanced contractile forces. *J Cell Sci.* 2011, 124, 369-383.
9. Niedbala MJ, Crickard K, Bernacki RJ. Interactions of human ovarian tumor cells with human mesothelial cells grown on extracellular matrix. An in vitro model system for studying tumor cell adhesion and invasion. *Exp Cell Res.* 1985, 160, 499-513.
10. Heath RM, Jayne DG, O'Leary R, [et al.]. Tumour-induced apoptosis in human mesothelial cells: a mechanism of peritoneal invasion by Fas Ligand/Fas interaction. *Br J Cancer.* 2004, 90, 1437-1442.
11. Kenny HA, Krausz T, Yamada SD, [et al.]. Use of a novel 3D culture model to elucidate the role of mesothelial cells, fibroblasts and extra-cellular matrices on adhesion and invasion of ovarian cancer cells to the omentum. *Int J Cancer.* 2007, 121, 1463-1472.
12. Kenny HA, Chiang CY, White EA, [et al.]. Mesothelial cells promote early ovarian cancer metastasis through fibronectin secretion. *J Clin Invest.* 2014, 124, 4614-4628.
13. Gardner MJ, Catterall JB, Jones LM, [et al.]. Human ovarian tumour cells can bind hyaluronic acid via membrane CD44: a possible step in peritoneal metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 1996, 14, 325-334.
14. Strobel T, Swanson L, Cannistra SA. In vivo inhibition of CD44 limits intra-abdominal spread of a human ovarian cancer xenograft in nude mice: a novel role for CD44 in the process of peritoneal implantation. *Cancer Res.* 1997, 57, 1228-1232.
15. Bourguignon LY, Zhu H, Shao L, [et al.]. CD44 interaction with c-Src kinase promotes cortactin-mediated cytoskeleton function and hyaluronic acid-dependent ovarian tumor cell migration. *J Biol Chem.* 2001, 276, 7327-7336.
16. Bukowska B, Marczak A. Innovative therapy of ovarian cancer based on overexpression of CD44 receptor. *Ginekol Pol.* 2015, 86, 388-391.
17. Cannistra SA, Ottensmeier C, Niloff J, [et al.]. Expression and function of beta 1 and alpha v beta 3 integrins in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1995, 58, 216-225.
18. Lessan K, Aguiar DJ, Oegema T, [et al.]. CD44 and beta1 integrin mediate ovarian carcinoma cell adhesion to peritoneal mesothelial cells. *Am J Pathol.* 1999, 154, 1525-1537.
19. Kenny HA, Kaur S, Coussens LM, [et al.]. The initial steps of ovarian cancer cell metastasis are mediated by MMP-2 cleavage of vitronectin and fibronectin. *J Clin Invest.* 2008, 118, 1367-1379.
20. Rump A, Morikawa Y, Tanaka M, [et al.]. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion. *J Biol Chem.* 2004, 279, 9190-9198.
21. Stoek A, Schlich S, Issa Y, [et al.]. L1 on ovarian carcinoma cells is a binding partner for Neuropilin-1 on mesothelial cells. *Cancer Lett.* 2006, 239, 212-226.
22. Mikula-Pietrasik J, Sosinska P, Kucinska M, [et al.]. Peritoneal mesothelium promotes the progression of ovarian cancer cells in vitro and in a mice xenograft model in vivo. *Cancer Lett.* 2014, 355, 310-315.
23. Steinkamp MP, Winner KK, Davies S, [et al.]. Ovarian tumor attachment, invasion, and vascularization reflect unique microenvironments in the peritoneum: insights from xenograft and mathematical models. *Front Oncol.* 2013, 3, 97.
24. Rieppi M, Vergani V, Gatto C, [et al.]. Mesothelial cells induce the motility of human ovarian carcinoma cells. *Int J Cancer.* 1999, 80, 303-307.
25. Shibata K, Kikkawa F, Nawa A, [et al.]. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in human ovarian cancer cells cultured with conditioned medium from human peritoneal tissue. *Clin Exp Metastasis.* 1997, 15, 612-619.
26. Carpenter PM, Dao AV. The role of hyaluronan in mesothelium-induced motility of ovarian carcinoma cells. *Anticancer Res.* 2003, 23, 3985-3990.
27. Kajiyama H, Shibata K, Terauchi M, [et al.]. Involvement of SDF-1alpha/CXCR4 axis in the enhanced peritoneal metastasis of epithelial ovarian carcinoma. *Int J Cancer.* 2008, 122, 91-99.
28. Ren J, Xiao YJ, Singh LS, [et al.]. Lysophosphatidic acid is constitutively produced by human peritoneal mesothelial cells and enhances adhesion, migration, and invasion of ovarian cancer cells. *Cancer Res.* 2006, 66, 3006-3014.
29. Hirashima Y, Kobayashi H, Suzuki M, [et al.]. Transforming growth factor-beta1 produced by ovarian cancer cell line HRA stimulates attachment and invasion through an up-regulation of plasminogen activator inhibitor type-1 in human peritoneal mesothelial cells. *J Biol Chem.* 2003, 278, 26793-26802.
30. Stadlmann S, Amberger A, Pollheimer J, [et al.]. Ovarian carcinoma cells and IL-1beta-activated human peritoneal mesothelial cells are possible sources of vascular endothelial growth factor in inflammatory and malignant peritoneal effusions. *Gynecol Oncol.* 2005, 97, 784-789.
31. Gerber SA, Rybalko VY, Bigelow CE, [et al.]. Preferential attachment of peritoneal tumor metastases to omental immune aggregates and possible role of a unique vascular microenvironment in metastatic survival and growth. *Am J Pathol.* 2006, 169, 1739-1752.
32. Sosinska P, Mikula-Pietrasik J, Ryzek M, [et al.]. Specificity of cytochemical and fluorescence methods of senescence-associated beta-galactosidase detection for ageing driven by replication and time. *Biogerontology.* 2014, 15, 407-413.
33. Książek K, Mikula-Pietrasik J, Korybalska K, [et al.]. Senescent peritoneal mesothelial cells promote ovarian cancer cell adhesion: the role of oxidative stress-induced fibronectin. *Am J Pathol.* 2009, 174, 1230-1240.
34. Książek K, Jorres A, Witowski J. Senescence induces a proangiogenic switch in human peritoneal mesothelial cells. *Rejuvenation Res.* 2008, 11, 681-683.
35. Rader JS, Neuman RJ, Brady J, [et al.]. Cancer among first-degree relatives of probands with invasive and borderline ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1998, 92, 589-595.
36. Lukanova A, Kaaks R. Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005, 14, 98-107.