

Czerniak reprezentuje 5% wszystkich nowotworów skóry, a jego szybki wzrost, tworzenie licznych przerzutów w krótkim okresie czasu oraz niewielka podatność na leczenie zaawansowanych stadiów choroby, czyni ten typ nowotworu główną przyczyną śmierci wśród wszystkich przypadków nowotworów skóry. Głównym czynnikiem środowiskowym, który przyczynia się do rozwoju czerniaka jest promieniowanie ultrafioletowe (UV), a przede wszystkim promieniowanie UVB. Nie do końca poznana jest rola receptora wodorofenolowego (AhR) w procesie nowotworzenia, choć skóra ludzka jest stale narażona na oddziaływanie związków, które mogą oddziaływać na ten receptor. W ostatnich latach stwierdzono, że niektóre pochodne aminokwasu tryptofanu: L-kynurenina, kwas kynureninowy oraz 6-formyl-indolo[3,2-b]karbazol (FICZ) oddziałują z receptorem AhR. Same wytwarzane przez same komórki skóry w wyniku reakcji enzymatycznych (L-kynurenina, kwas kynureninowy) lub powstają w komórkach w wyniku naświetlania promieniowaniem UV (FICZ). Jednak badania wykazały, że same obecne także w wielu preparatach do codziennej pielęgnacji skóry, a także w ziołach i produktach pochodzenia pszczelego (miód, propolis) stosowanych w zabiegach pielęgnacyjnych. Istotnym wydaje się fakt, że wspomniane substancje mogłyby zaangażowane w proces inicjacji i progresji nowotworu, co zostało potwierdzone we wcześniejszych pracach. Kwas kynureninowy hamuje namnażanie i migrację wielu typów komórek nowotworowych, m.in. raka jelita grubego, raka nerki i niektórych nowotworów mózgu. L-kynurenina jest związkiem, który może wpływać na odpowiedź immunologiczną organizmu na komórki nowotworowe. Natomiast FICZ oddziałuje na przekazywanie sygnałów, którego zaburzenia mogą prowadzić do rozwoju nowotworów.

Głównym celem projektu jest określenie roli ligandów AhR, pochodnych tryptofanu: L-kynureniny, kwasu kynureninowego i FICZ, w procesie transformacji nowotworowej prawidłowych komórek barwnikowych skóry - melanocytów, oraz w progresji czerniaka w warunkach promieniowania UVB *in vitro* i *in vivo*.

Badania będą prowadzone na hodowlach melanocytów, liniach komórkowych czerniaka reprezentujących kolejne stadia procesu nowotworzenia oraz na rybach (*Danio rerio*). Model *Danio rerio* jest jednym z najbardziej efektywnych modeli zwierzęcych w badaniach nad czerniakiem. Co ważne, *Danio rerio* jest zdolny do rozwijania łagodnych i złośliwych nowotworów o znacznym podobieństwie do nowotworów u ludzi. W trakcie realizacji projektu określony zostanie wpływ L-kynureniny, kwasu kynureninowego i FICZ na wybrane procesy, ekspresję wybranych białek i genów zidentyfikowanych jako wyznaczniki rozpoczynającego się procesu rozwoju czerniaka lub wyznaczniki wzrostu złośliwości zmian nowotworowych. Zweryfikujemy także czy udział receptora AhR jest kluczowy dla obserwowanych zmian komórkowych.