

## **Receptor kwasu hialuronowego stabilina-2: określenie struktury krystalograficznej oraz scharakteryzowanie jej w ziania do kwasu hialuronowego pod wzgl dem biochemicznym.**

Celem projektu jest określenie struktury przestrzennej stabiliny-2 przy pomocy metod krystalografii rentgenowskiej oraz scharakteryzowanie jej w ziania kwasu hialuronowego pod wzgl dem biochemicznym.

W ramach projektu realizowane b d badania podstawowe z obszaru nauk o yciu, a dokładnie z dziedziny biochemii, biologii molekularnej i biologii strukturalnej.

Głównym powodem podj cia bada nad stabilin -2 jest jej potencjalny udział w progresji nowotworów.

Stabilina-2 to nale y do grupy receptorów zmiataj cych i uczestniczy w usuwaniu z krwioobiegu kilkunastu ligandów, b d cych zarówno produktami degradacji macierzy zewn trzkomórkowej, jak i przemiany materii. Jednym z ligandów jest kwas hialuronowy, który jest wi zany przez domen Link stabiliny-2. Obecna wiedza na temat sposobów rozpoznawania i wi zania ligandów oraz mechanizmów transdukcji sygnałów przez stabilin -2 jest bardzo ograniczona.

Niedawne badania ujawniły, e zarówno brak stabiliny-2, jak i jej zablokowanie przy u yciu przeciwciał efektywnie zmniejsza ilo przerzutów komórek nowotworowych, zwi kszaj c poziom kwasu hialuronowego we krwi.

Według wiatowej Organizacji Zdrowia, nowotwory figuruj jako jedna z głównych przyczyn zachorowalno ci i miertelno ci na całym wiecie. W 2012 roku rozpoznano około 14 milionów nowych przypadków tej choroby i 8.2 milionów zgonów z ni zwi zanych. Spodziewane jest, e liczba wykrytych przypadków nowotworu wzro nie do 22 milionów rocznie w przeci gu kolejnych dwóch dekad. Jedn z cech definiuj cych nowotwór, ogóln nazw dla du ej grupy chorób, które mog atakowa ka d tkank we wszystkich cz ciach ciała, jest gwałtowny rozrost nieprawidłowych komórek poza ich normalne granice. Te komórki mog nast pnie atakowa przylegaj ce cz ci ciała i rozprzestrzenia si do innych organów w procesie zwanym przerzutowaniem (metastazowaniem). Przerzuty s główn przyczyn zgonów z powodu nowotworu.

Ostatnie badania pokazały, e dramatyczne podniesienie poziomu kwasu hialuronowego kr cego w krwioobiegu (w przeciwie stwie do kwasu hialuronowego okołokomórkowego oraz buduj cego macierz zewn trzkomórkow ) obserwowane jest u myszy pozbawionych genu koduj cego stabilin -2 bez widocznej zmiany fenotypu. Niespodziewane odkrycie, i zarazem najwa niejszy wynik tych bada , to wyra nie zmniejszony poziom metastazy komórek czerniaka u myszy pozbawionych genu koduj cego stabilin -2. Co wi cej, podanie przeciwciał swoistych wobec stabiliny-2 u myszy z normaln ekspresj stabiliny-2 spowodowało podniesienie poziomu kwasu hialuronowego w krwioobiegu i zapobiegało przerzutom czerniaka zło liwego i ludzkiego raka piersi do płuc. Wyniki tych bada wskazuj , e zablokowanie funkcji stabiliny-2 przeciwdziała przerzutowaniu przez spowodowanie podniesienia poziomu kwasu hialuronowego w krwioobiegu.

Do dnia dzisiejszego nie s znane adne eksperymentalne struktury adnej z domen stabiliny-2. Poznanie struktury domeny Link wi cej kwas hialuronowy w otoczeniu przyległych domen było by cenn informacj pomocn w zrozumieniu charakterystyki wi zania kwasu hialuronowego i usuwania go z krwioobiegu. Poznanie wysokorozdzielczej struktury tego białka otworzyłoby drog do dalszych bada nad sposobami zablokowania funkcji stabiliny-2, mi dzy innymi przez projektowanie silnie wi cych inhibitorów tego receptora, i stworzy drog do projektowania chemicznych sond umo liwiaj cych badanie cie ki sygnałowej stabiliny-2. Przeprowadzone przez nas badania mog pomóc te w usprawnieniu technik wykorzystywanych w badaniach strukturalnych białek podobnych do stabiliny-2, zarówno pod wzgl dem budowy, jak i pełnionych przez ni funkcji. Co wi cej, szczegółowa charakterystyka wi zania kwasu hialuronowego pod wzgl dem biochemicznym da pełniejszy wgl d w udział oddziaływania stabiliny-2 z tym ligandem w procesy progresji nowotworu.