

Siarczan dermatanu (DS) jest zwi zkiem z grupy w glowodanów zło onych, który powszechnie wyst puje w przestrzeni pozakomórkowej tkanek zwierz cych w postaci kowalencyjnych połącze z białkami, nazywanymi proteoglikanami. Ła cuchy DS zbudowane s z naprzemiennie uło onych reszt N-acetylowanej galaktozoaminy (GalNAc) i glukuronianu (GlcA) lub iduronianu (IdoA). Wi kszo reszt GalNAc, a tak e niektóre reszty IdoA i GlcA s siarczanowane. St d te ła cuchy DS cechuj si du g sto ci ujemnego ładunku elektrycznego. Ta cecha strukturalna ła cuchów DS oraz ich du a elastyczno , zwi zana z obecno ci reszt IdoA sprawiaj , i w glowodany te silnie wi wiele ró nych cz steczek białkowych, w tym m.in. czynniki wzrostowe i ich receptory komórkowe. W konsekwencji wspomnianych oddziaływa ła cuchy DS reguluj czynno komórek, cho charakter tego wpływu nie jest w pełni poznany. Jednak zdolno DS do wi zania ró nych cz steczek, a co za tym idzie do wypełniania swych funkcji biologicznych, podlega zmianom w przebiegu ró nych procesów fizjologicznych i patologicznych w nast pstwie, towarzyszycej tym procesom, przebudowy strukturalnej omawianego w glowodanu, która odzwierciedla si w zmiennej liczbie i ła cuchowej lokalizacji grup siarczanowych i reszt IdoA. **Trzeba tu jednak podkre li , i relacje mi dzy struktur DS a jego funkcjami biologicznymi s słabo poznane.**

Proces nowotworzenia przebiega ze znacznymi zaburzeniami metabolizmu DS, manifestuj cymi si zmniejszeniem ładunku elektrycznego i elastyczno ci ła cuchów tego zwi zku oraz post puj c redukcj jego zawarto ci w mikro rodowisku komórek nowotworowych. Ta przebudowa strukturalna, prawdopodobnie prowadz ca do upo ledzenia zdolno ci DS do oddziaływa mi dzy cz steczkowych, a tak e usuwanie tego zwi zku z otoczenia guza sugeruj , i omawiany w glowodan mo e mie hamuj ce działanie na rozwój nowotworu. Jednak e szczegółowy wpływ DS na czynno komórek nowotworowych jest jeszcze słabo poznany. **Dlatego te celem proponowanego projektu jest, po raz pierwszy tak obszerna ocena działania in vitro strukturalnie odmiennych ła cuchów DS na czynno komórek raka piersi, obejmuj ca badania wpływu tego w glowodanu na ywotno i proliferacj komórkow , indukcj apoptozy oraz przebieg cyklu komórkowego. Ponadto, powy szy projekt zakłada równie wskazanie potencjalnego mechanizmu działania DS na komórki nowotworowe poprzez ocen wpływu tego w glowodanu na przeka nictwo sygnałowe, w tym to zwi zane z aktywacj receptorów dla czynników wzrostowych.** Działanie DS b dzie oceniane w stosunku do komórek hodowanych na powierzchni plastikowej oraz na podło u Matrigel, stanowi cym ekstrakt z nowotworowej błony podstawnej. Zastosowanie Matrigelu pozwoli oceni wpływ odmiennych strukturalnie ła cuchów DS na czynno komórek nowotworowych w warunkach zbli onej do in vivo kooperacji mi dzy receptorami dla czynników wzrostowych i integrynami. **Realizacja niniejszego projektu pozwoli na pogł bienie wiedzy, dotycz cej roli, jak odgrywaj ła cuchy DS w biologii komórki nowotworowej.**