

Współczesna biologia stanowi bezpo rednie zaplecze intelektualne medycyny i badania podstawowe w obszarach zbie nych z najwa niejszymi problemami medycznymi tworzą solidne podwaliny do opracowania potencjalnych nowych terapii. Choroby nowotworowe znajduj si w Europie na drugim miejscu w statystykach przyczyn mierci, a ich udział, równie w naszym kraju systematycznie ro nie. O tym jak niebezpieczny jest nowotwór, stanowi jego zdolno do rozprzestrzeniania si w organizmie i to ona odpowiada za jego zło liwo . Wi kszo nowotworów zło liwych ma zdolno do rozprzestrzeniania si za po rednictwem układu krwiono nego i tworzenia przerzutów, nie dotyczy to nowotworów o rodkowego układu nerwowego (OUN). Te nowotwory rozwijaj si w mózgu i s oddzielone od krwioobiegu barier krew-mózg. Nie tworzą one klasycznych przerzutów, ale s zdolne do kolonizowania coraz to nowych obszarów OUN przez zale ne od ruchliwo ci naciekanie komórek. Podczas gdy w nowotworach przerzutuj cych przez krwioobieg o zło liwo ci decyduje przede wszystkim zdolno komórek nowotworowych do pokonywania cian naczy krwiono nych, w nowotworach rozwijaj cych si w mózgu to zdolno komórek do przemieszczania si na du ych odległo ciach jest nierozdzielnie zwi zana ze ich zło liwo ci . Jedn z najbardziej miertelnych klas takich nowotworów s glejaki, rozwijaj ce si z nieneuronalnych komórek mózgu - astrocytów lub oligodendrocytów. W dru ce komórki glejaków nie poruszaj si w pustce, s one otoczone innymi komórkami i zanurzone w rodowisku pełnym cz steczek chemicznych, zdolnych do kontroli ich zachowania. Jedn z klas takich cz steczek s zewn trzkomórkowe nukleotydy. Pocz tkowo wydawało si , e znajduj ce si w przestrzeni mi dzykomórkowej ATP pochodzi wyl cznie z umieraj cych komórek, a jego obecno wiadczy o uszkodzeniu tkanki. Dzi wiemy jednak, e rozpad komórek to tylko jedno ze ródeł nukleotydu, s one bowiem równie wydzielane przez prawidłowo funkcjonuj ce komórki. Co wi cej, na zewn trznej powierzchni komórek znajduj si enzymy, które prowadz do powstawania całego "koktajlu" nukleotydowego, zawieraj cego poza ATP równie z UTP, ADP lub adenozyiny. Cz steczki te oddziałuj z całą grup specyficznych białek błonowych, zwanych receptorami nukleotydowymi. Sygnalizacja poprzez nukleotydy jest w OUN powszechna i odpowiada za wła ciw komunikację pomi dzy aktywowanymi neuronami i otaczaj cymi je komórkami gleju. Mamy prawo podejrzewa , e te sygnały, które aktywuj zdrowe komórki gleju, b d równie działały na komórki transformowane, a powszechnie wyst puj ce w mózgu gradienty st enia nukleotydu b d miały zasadniczy wpływ na rozprzestrzenianie si glejaków. Ruchliwo komórek jest zale na od cytoszkieletu, zło onego systemu, składaj cego si z białek tworzą cych filamenty (włókienka), takich jak aktyna czy tubulina, z którymi wi e si całej plejada innych białek. S one zdolne do regulacji struktury cytoszkieletu i generacji siły mechanicznej, warunkuj cej przemieszczanie si komórek. Zmiany organizacji i aktywno białek cytoszkieletu s precyzyjnie regulowane, m.in. przez sygnały pochodz ce z receptorów znajduj cych si na powierzchni komórek, w tym receptorów nukleotydowych. We wcze niejszych badaniach pokazali my, jak pobudzenie przez UTP jednego z receptorów nukleotydowych, okre lanego jako P2Y2, prowadzi do cofni cia si zmian morfologicznych i funkcjonalnych, wywołanych przez inhibitor szlaku RhoA, b d cego jednym z podstawowych regulatorów cytoszkieletu aktynowego. Inhibitor ten (Y-27632) jest obecnie intensywnie badany jako potencjalny lek obni aj cy ruchliwo komórek nowotworowych. Proponowane badania maj na celu okre lenie wpływu nukleotydu na ruch trzech linii komórek ludzkich glejaków o ró nym stopniu inwazyjno ci. Pragniemy zbada , czy pojawianie si gradientów (tzn. czyli zmiany st enia nukleotydu w rodowisku hodowlanym) spowoduje kierunkow migrację tych komórek. Czy mamy mo e do czynienia z chemokinez , procesem w którym komórki nie wyczuwaj wprawdzie kierunku zmiany st enia danego zwi zku, ale wzrost ten pobudza ich ruchliwo ? Jakie mechanizmy zachodz ce na poziomie molekularnym odpowiadaj za wpływ nukleotydu na ruchliwo komórek glejaków? Czy zaobserwujemy w tych liniach równie niepokoj c wła ciwo , a mianowicie, e sygnał nukleotydowy mo e znie (zniwelowa ) działanie leków normalnie hamuj cych migrację ? Wydaje si nam, e odpowiedzi na te pytania mog znacz co poszerzy nasz wiedz na temat mechanizmów zło liwo ci nowotworów rozwijaj cych si w mózgu, a w przyszło ci by mo e i opracowanie potencjalnych terapii przeciwnowotworowych.. Aby zmierzy si z tym zagadnieniem, planujemy połą czy do wiadczenie rodowiskowego Multimodalnego Laboratorium Adhezji i Ruchu Komórek w dziedzinie mikroskopii przy yciowej z wiedz wnoszon przez Pracowni Molekularnych Podstaw Ruchów Komórkowych w dziedzinie biologii molekularnej.