

Czerniak złośliwy (*łac.* melanoma malignum) jest najbardziej agresywnym z nowotworów skóry i bardzo oporny na konwencjonalne terapie. W Polsce, współczynnik zachorowalności na czerniaka skóry wzrósł prawie 3-krotnie w ciągu ostatnich trzech dekad. Obecnie nie istnieje efektywna procedura leczenia czerniaka metastatycznego, a ta stosowana jest mało skuteczna i wyniszczająca organizm chorego. Brak również klinicznie użytecznych markerów o wysokiej czułości, swoistości i wartości predykcyjnej do badań przesiewowych, monitorowania postępu leczenia, wykrywania wznowy czy odległych przerzutów. Dlatego rozwój nowoczesnych strategii w walce z tym nowotworem jest wyzwaniem naszych czasów. Potrzebne są badania podstawowe prowadzące do lepszego zrozumienia genetycznego i molekularnego podłoża czerniaka złośliwego, do odkrycia czułych i swoistych markerów tej choroby oraz potencjalnych celi molekularnej terapii antynowotworowej.

Cechą charakterystyczną transformacji nowotworowej jest zmiana profilu glikozylacji powierzchni komórek, a wraz z tym pojawienie się nowotworowych antygenów cukrowych, które modulują oddziaływania adhezyjne komórka-komórka oraz komórka-macierz pozakomórkowa, zwiększają zdolności migracyjne, inwazyjne i przerzutowe komórek nowotworowych oraz ułatwiają zasiedlanie odległych tkanek i narządów. Nowotworowe antygeny cukrowe mogą indukować odpowiedź immunologiczną, a oddziałując z naturalnymi przeciwciałami indukują chroniczny stan zapalny sprzyjający procesowi nowotworzenia. Pojawienie się zmienionych glikanów jest wynikiem nagromadzenia zmian genetycznych i epigenetycznych i wynikającej z tego rozregulowanej transkrypcji prowadzącej do zmian w ekspresji, aktywności i/lub lokalizacji enzymów zaangażowanych w syntezę glikanów. Obserwowane zmiany profilu glikozylacji dotyczą obniżonej lub podwyższonej ekspresji naturalnie występujących glikanów, ekspresji glikanów naturalnie ograniczonych do tkanek embrionalnych (antygeny onkopłodowe), pojawienia się niekompletnych/przyciętych struktur, lub znacznie rzadziej pojawienia się nowych struktur (neoantygeny). To właśnie neoantygeny wzbudzają największe zainteresowanie badaczy i klinicystów jako potencjalne markery nowotworowe o najwyższej czułości, swoistości i wartości predykcyjnej.

Analizując zmiany glikozylacji białka adhezji komórkowej L1CAM w komórkach czerniaka nie dających przerzutów oraz metastatycznych, odkryliśmy dotąd nieznaną w tkankach ludzkich glikoneoepitopy. W niniejszym projekcie zamierzamy wykorzystać nowoczesne narzędzia biologii molekularnej oraz biochemii do identyfikacji glikozylotransferazy(az) i mutacji przyczyniających się do syntezy tych glikoneoepitopów; przeanalizujemy specyficzność enzymatyczną zidentyfikowanej glikozylotransferazy i zbadamy wpływ neoglikanów na funkcjonowanie cząsteczki L1CAM oraz zachowanie się komórek czerniaka. Modelem badawczym będą komórki nietransfekowane, komórki z wywołaną nadekspresją oraz z wyciszoną ekspresją zidentyfikowanej glikozylotransferazy. W projekcie wykorzystamy również próbki pobrane od pacjentów z czerniakiem w różnym stadium zaawansowania choroby i porównamy z materiałem pochodzącym ze zdrowej tkanki skórnej, aby potwierdzić ekspresję zmutowanego genu *in vivo* dla zidentyfikowanej glikozylotransferazy. Realizacja tej części projektu pozwoli nam na zaplanowanie przyszłych badań mających znaczenie aplikacyjne.