

Nowotwory są jedną z głównych chorób cywilizacyjnych gnębiących współczesne społeczeństwo. W ciągu ostatnich kilku dekad poczyniono ogromne postępy w zakresie walki z rakiem, jednak dokładna wiedza o mechanizmach powstawania choroby nie jest do końca poznana. Aby móc skutecznie walczyć z tak skomplikowanym procesem, jakim jest transformacja nowotworowa, znajomość tych mechanizmów jest niezwykle ważna. Pod wpływem zmian nowotworowych komórki stają się złośliwe tzn. bardziej szkodliwe dla organizmu, zdolne do wędrowania z krwią i wywoływania nowych ognisk choroby w organizmie pacjenta. Aby być w stanie być przenoszonym po ciele człowieka, komórki nowotworowe muszą wytwarzać połączenia z białkami swojego środowiska czyli tzw. macierzy zewnątrzkomórkowej. W ten sposób zarówno komórki nowotworowe wywierają wpływ na swoje otoczenie, jak i odwrotnie, są poddane działaniu zmiennego ciśnienia, pH, składu chemicznego macierzy. Do odbierania bodźców zewnętrznych komórki wykorzystują receptory znajdujące się na błonie. Bardzo istotną ich grupę stanowią wiążące białka macierzy zewnątrzkomórkowej zwane integrynami. Badanie własności takich połączeń oraz parametrów adhezji komórek pozwoli na zrozumienie mechanizmów ich przerzutowania.

Badanie własności adhezyjnych można prowadzić na wiele sposobów, spośród których wybraliśmy dwie komplementarne względem siebie metody: spektroskopię sił pojedynczych komórek (SCFS) oraz mikroskopię trakcji komórkowej (TFM). Obie metody pozwalają na badanie zachowania komórek *in vitro* na powierzchniach elastycznych warstw polimerów pokrytych białkami macierzy zewnątrzkomórkowej. Takie podłoża mają bardzo ważną zaletę: możemy łatwo modyfikować ich elastyczność w celu otrzymania warstwy o sztywności zbliżonej do wartości występujących naturalnie w ludzkim organizmie. Razem z kontrolą temperatury i składu środowiska umożliwia to zachowanie warunków najbardziej zbliżonych do naturalnych.

SCFS jest stosunkowo nową techniką bazującą na mikroskopii sił atomowych (AFM), która służy do bardzo precyzyjnych pomiarów powierzchni. Standardowo próbnik o średnicy kilkudziesięciu nanometrów jest zbliżany do badanego obiektu na bardzo małą odległość, a następnie wycofywany. Rejestrowane krzywe „siła-odległość” pozwalają wnioskować na temat wartości siły adhezji pomiędzy próbnikiem, a badaną powierzchnią, dają informację o topografii i parametrach mechanicznych (elastyczności) próbki. W naszym, stosunkowo nowym podejściu sztywny próbnik zastępowany jest żywą komórką zbliżaną do elastycznej powierzchni pokrytej fibronektyną lub witronektyną, białkami macierzy zewnątrzkomórkowej biorącymi udział w procesie adhezji. Taka konstrukcja eksperymentu umożliwia zarówno wnioskowanie na temat zerwań pojedynczych wiązań między powierzchnią i receptorami błony komórkowej, jak też charakteryzację sumarycznej adhezji całych komórek nowotworów pęcherza o różnym stopniu złośliwości.

TFM jest metodą komplementarną do SCFS polegającą na rejestracji spowodowanych ruchami komórek przemieszczeń mikrosfer, niewielkich fluorescencyjnych mikrokuleczek zatopionych w elastycznych żelach polimerowych. Podobnie jak we wcześniej opisanej technice, zastosujemy powierzchnię pokrytą: fibronektyną i witronektyną. Zbadane w ten sposób komórki trzech linii nowotworów pęcherza moczowego o różnym stopniu złośliwości posłużą do wnioskowania o tym, jak zmieniają się wzorce przemieszczania i ciśnienie wywierane przez komórki na ich środowisko w trakcie transformacji nowotworowej.

Otrzymane w opisany sposób wyniki porównamy z obrazami cytoszkieletu, wewnętrznego rusztowania komórek, odpowiedzialnego za kształt i utrzymanie połączeń ze środowiskiem zewnętrznym. Wszystko to razem posłuży do głębszego zrozumienia i wytłumaczenia zmian, jakie zachodzą w komórkach w trakcie ich uzłośliwiania. Bardzo ważne jest to, że środowisko ma wpływ na to, czy komórka nowotworowa stanie się złośliwa, czy nie. Badania prowadzone w proponowanym projekcie mają szansę wyjaśnić, co sprawia, że jedne komórki przerzutują, a inne pozostają niezłośliwe. Zrozumienie tego zjawiska może przełożyć się na skuteczniejszą diagnozę, prognozowanie i w efekcie leczenie nowotworów.