

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)

Czerniak jest najbardziej złośliwą odmianą raka skóry. Wczesne stadia choroby są stosunkowo łatwe do wyleczenia, jednakże terapia zaawansowanego nowotworu lub przerzutu sprawia poważne trudności. Śmiertelność wśród pacjentów u których stwierdzono przerzut czerniaka sięga 80%. Nowa generacja leków biologicznych spowodowała, że po raz pierwszy statystyki przeżywalności nieznacznie się poprawiły. Ten umiarkowany sukces spowodował, że zasadne jest prowadzenie badań w kierunku poszukiwania nowych terapii skupiających się na biologii nowotworu i celowaniu w te ścieżki molekularne, które są kluczowe dla wzrostu, przerzutowania i odpowiedzi na leczenie. Jedną ze strategii zakłócających rozwój nowotworu jest zatrzymanie metabolizmu tworzenia DNA. DNA zbudowany jest z deoksyrybonukleotydów, które są syntezowane przez reduktazę rybonukleotydową z rybonukleotydów. Kluczową dla aktywności reduktazy rybonukleotydowej jest jej mała podjednostka RRM2. Wysoka ekspresja RRM2 jest obserwowana w wielu nowotworach (w tym w czerniaku) i jest związana z lekoopornością, wynikającą z wysokiej wydajności systemów naprawy DNA, które zmniejszają skuteczność leków przeciwnowotworowych. RRM2 jest kontrolowana przez cyklinę F, której niska ekspresja – w przeciwieństwie jak w przypadku RRM2 – wiąże się z gorszą prognozą. Cyklina F jest ważna dla naprawy materiału genetycznego, a także utrzymuje jego stabilność poprzez zatrzymanie cyklu komórkowego w momencie wykrycia uszkodzenia DNA. Jednakże, nasza wiedza dotycząca działania cykliny F jest niewielka. Badania wskazują, że zwiększenie ekspresji cykliny F w komórkach, może znieść oporność komórek nowotworowych na cytostatyki poprzez obniżenie ekspresji RRM2. Ponadto, wzrost ekspresji cykliny F może przywrócić prawidłowe funkcjonowanie systemów kontroli cyklu komórkowego, co może wspomagać efektywność terapii. Realizacja niniejszego grantu, powinna przynieść opowiedzi na następujące pytania:

- (I) Czy istnieje różnica w poziomie ekspresji cykliny F w komórkach linii czerniaka wyprowadzonych z nowotworów pierwotnych i metastatycznych?
- (II) Czy niska ekspresja cykliny F, jest czynnikiem warunkującym lekooporność w komórkach czerniaka, poprzez mechanizm związany z nadekspresją RRM2?
- (III) Czy zwiększenie ekspresji cykliny F w komórkach zwiększy ich wrażliwość na cisplatynę, temozolomid i promieniowanie UV, poprzez zmniejszenie wydajności naprawy DNA
- (IV) Czy zwiększenie ekspresji cykliny F będzie miało wpływ na zmianę profilu ekspresji białek pro- i antyapoptotycznych?
- (V) Czy obniżenie ekspresji cykliny F będzie miało wpływ na zahamowanie proliferacji indukowanej cytostatykami i promieniowaniem UV?
- (VI) Czy zmiana ekspresji cykliny F zmieni zdolność komórek czerniaka do migracji i ich profil inwazyjny?

Jeżeli nasza hipoteza okaże się prawdziwa, wyniki niniejszego projektu, dadzą podstawę do opracowania strategii leczenia opartych na osi cyklina F/RRM2.