

OPIS POPULARNONAUKOWY

Czerniak złośliwy jest najgroźniejszym przedstawicielem grupy nowotworów skóry, wśród których stanowi jedynie 1% przypadków, lecz odpowiada za 75% zgonów spowodowanych przez tę grupę nowotworów w Stanach Zjednoczonych. Komórkami podlegającymi procesowi nowotworzenia w przypadku tego nowotworu są melanocyty. Są to komórki odpowiadające za ochronę skóry przed promieniowaniem ultrafioletowym poprzez produkcję barwnika, melaniny. Dodatkowo melanocyty występują w tęczówce oka, uchu wewnętrznym, systemie nerwowym oraz sercu. Głównym powodem zgonów wśród pacjentów cierpiących na czerniaka złośliwego jest jego łatwość do przerzutowania (metastaza). Komórki z guza pierwotnego podczas postępu procesu nowotworzenia nabierają zdolności do aktywnego ruchu oraz degradacji otaczającej ich tkanki (enzymatyczna degradacja białek macierzy pozakomórkowej), czyli inwazji. W ten sposób komórki nowotworowe przedostają się do naczyń krwionośnych, którymi rozprzestrzeniają się do innych tkanek i narządów, zapoczątkowując wtórne ogniska choroby. Ukierunkowany ruch komórki jest procesem, który wymaga dynamicznych zmian w kształcie komórki oraz w jej oddziaływaniu z podłożem (adhezja). Odpowiada za to cytoszkielet komórki, a w szczególności mikrofilamenty. Struktury te zbudowane są z aktyny, która posiada zdolność do tworzenia polimerów. Dynamika ich polimeryzacji oraz depolimeryzacji zależna jest od dużej grupy białek oddziałujących z aktyną. Dwoma z tych białek, żelsoliną oraz tymozyną $\beta 4$ postanowiłam zająć się podczas mojej pracy doktorskiej. Do podstawowych aktywności żelsoliny zalicza się fragmentowanie mikrofilamentów oraz czapczkowanie wolnych końców filamentów aktynowych. W pewnych okolicznościach żelsolina może doprowadzić również do zapoczątkowania powstawania mikrofilamentów (nukleacja), poprzez „wyciągnięcie” monomerów aktynowych z kompleksów z białkami takimi jak np. tymozyna $\beta 4$. Białka kompleksujące aktynę w o pozwalają na szybką odpowiedź komórki w postaci ruchu na czynniki zewnętrzne i wewnętrzne. formie monomerycznej zapewniają komórce wysokie stężenie niespolimeryzowanej aktyny, przez c W dalszym ciągu rola zarówno żelsoliny jak i tymozyny $\beta 4$ w procesie nowotworzenia i przerzutowania jest niejasna. Podczas rozwoju czerniaka obserwowane są znaczne zmiany w poziomie tych białek w komórkach będących na różnym etapie progresji nowotworu. Dlatego w swojej pracy doktorskiej skoncentrowałam się na roli żelsoliny oraz tymozyny $\beta 4$ w inwazyjności czerniaka złośliwego. Uzyskałam z linii komórkowej ludzkiego czerniaka (WM1341D) szereg sublinii o zwiększonym potencjale inwazyjnym. Zmiany, jakie obserwuję w wysoko inwazyjnych subliniach na poziomie morfologii, biologii komórki oraz profilu ekspresjonowanych genów określane są jako przełączenie fenotypu. Jest to zjawisko opisywane jedynie w czerniaku złośliwym, które towarzyszy progresji tego nowotworu. W uzyskanym modelu badawczym analizuję zmiany w poziomie badanych białek wewnątrz jak i na zewnątrz komórek czerniaka (zarówno żelsolina jak i tymozyna $\beta 4$ mogą być wydzielane przez komórki na zewnątrz). Badam rolę, jaką oba białka pełnią w procesie aktywnego przemieszczania się komórki oraz ich oddziaływania z podłożem, poprzez szereg eksperymentów, m.in. blokując aktywność badanych białek (zastosowanie specyficznych przeciwciał skierowanych przeciwko żelsolinie oraz tymozynie $\beta 4$) lub dodając tych białek do medium z komórkami (białka rekombinowane). Poza tym badam, rolę tych białek w inwazyjności komórek czerniaka, zwiększając lub zmniejszając ich poziom z zastosowaniem nowoczesnych technik biologii molekularnej. W ostatnim etapie mojej pracy doktorskiej chciałabym bardzo móc pracować w grupie dr Marco Lazzarino w instytucie CNR-IOM w Trieście (Włochy). Pozwoliłoby mi to na bardzo dokładne zmierzenie sił, z jakimi badane przez mnie komórki adherują do podłoża. Moje badania wskazują, że oba białka wpływają na adhezję komórek czerniaka, ale nie ma dostępu w Polsce do technik jakimi, dysponuje dr Lazzarino, które pozwalają na zmierzenie sił adhezji z pikoniutonową dokładnością.

Zrozumienie mechanizmów stojących za nabywaniem przez komórki czerniaka cech komórek inwazyjnych może w przyszłości posłużyć do opracowania nowych terapii leczenia. Zmiany w poziomie żelsoliny oraz tymozyny $\beta 4$ podczas progresji czerniaka mogą stać się nowymi markerami wystąpienia przerzutów u pacjentów.