

Odkryty ponad 20 lat temu szlak sygnałowy Hippo jest jednym z głównych regulatorów wzrostu narządów, proliferacji i apoptozy, a co więcej zaburzenia w tym szlaku pod postacią nadmiernej ekspresji białka YAP są stwierdzane w coraz większej liczbie nowotworów, gdzie stymuluje ono zarówno proliferację jak i umożliwia komórkom nowotworowym unikanie apoptozy. O aktywności biologicznej YAP decyduje jego fosforylacja przez odpowiednie kinazy. W zależności od miejsca fosforylacji YAP może pełnić przeciwstawne role biologiczne, zarówno chroniąc komórki przed apoptozą jak i indukując ją. Do tej pory nie wiadomo jednak jaką rolę odgrywa białko YAP w procesie apoptozy indukowanej promieniowaniem UV. Rola białka YAP w tym kontekście jest co najmniej niejednoznaczna: uszkodzenie DNA czy aktywacja receptora śmierci Fas powoduje związanie się YAP z czynnikiem transkrypcyjnym p73, a w rezultacie rozpoczęcie programu śmierci komórki. Z drugiej strony jednak nadekspresja YAP może chronić przed apoptozą indukowaną przez stresory takie jak UVC, chemioterapeutyki czy inhibitory kinaz. Ze względu na rosnącą ostatnio zapadalność na niemelanocytowe nowotwory skóry, których głównym czynnikiem sprawczym jest ekspozycja na promieniowanie UV, konieczne jest zbadanie zjawisk inicjujących skórną kancerogenezę. Dlatego też głównym celem badania jest wyjaśnienie jaka jest rola YAP w apoptozie indukowanej UVB/SSR. Dzięki zastosowaniu odpowiednich lamp UV chcemy wytworzyć w warunkach laboratoryjnych fenotyp tzw. „sunburn cell” by prześledzić rolę białka YAP w regulacji apoptozy przez zbadanie jego wpływu na mechanizm odpowiedzi na uszkodzenie DNA, aktywację wewnątrz- i zewnątrzpochodnej drogi apoptozy oraz zatrzymanie cyklu komórkowego. Badanie jest nowatorskie zarówno ze względu na zastosowaną bogatą metodykę jak i temat, który do tej pory nie doczekał się badań. Podjęcie tej tematyki wynika z faktu, że prace nad wpływem promieniowania ultrafioletowego na biologię skóry są prowadzone przez nasz zespół od kilku lat i posiadamy doświadczenie zarówno w hodowli komórkowej jak i wykorzystaniu odpowiednich do tego celu technik biologii molekularnej. Projekt ten jest więc naturalną kontynuacją naszych badań nad rolą promieniowania UV w procesie kancerogenezy skórnej.