

Nowotwory płaskonabłonkowe głowy i szyi (HNSCC) są bardzo agresywnym typem nowotworów i mimo różnych opcji leczenia, pacjenci z HNSCC wciąż mają zwiększone ryzyko nawrotu i/lub przerzutu, przy czym 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi zaledwie 50 procent. Dlatego zrozumienie procesu inwazji i tworzenia przerzutów ma ogromne znaczenie dla rozwoju nowych metod leczenia. Nieprawidłowa migracja komórek i inwazja modulowana przez interakcje z udziałem integryn między macierzą zewnątrzkomórkową (ECM) a cytoszkieletem aktywnym są kluczowymi składnikami procesu przerzutowania. Nasze wcześniejsze badania wykazały, że wysoka ekspresja α -katuliny, białka wiążącego Rho-GEF koreluje ze zdolnością komórek ludzkiego raka płaskonabłonkowego do inwazji i przerzutów. Wykazaliśmy, że α -katulina jest preferencyjnie zlokalizowana w komórkach inwazyjnych na froncie nowotworu. Nasze dane in vitro wykazują, że zwiększona ekspresja α -katuliny koreluje z przejściem komórek nowotworowych od morfologii epitelialnej do mezenchymalnej a usunięcie α -katuliny z komórek hHNSCC znacząco zmniejsza migrację i potencjał inwazyjny tych komórek. Komórki z usuniętą α -katuliną wykazują defekty w dynamice aktyny, migracji oraz sygnalizacji Rho. Przeprowadzone przez nas analizy transkrypcyjne i biochemiczne nowotworów z usuniętą α -katuliną wykazują, że nowotwory te mają upośledzony potencjał do inwazji otaczających je tkanek, czemu towarzyszą zmiany ekspresji genów zaangażowanych w migrację komórek i inwazję, w których pośredniczą RhoGTPazy, w tym integryny, CD44, enzymu ADAM10 i receptora HGF/Met. Dlatego zakładamy, że α -katulina może być ważnym mediatorem w sygnalizacji ECM-integryny-Rho, działając jako rusztowanie dla dystrybucji aktywnego Rho, co prowadzi do właściwej przestrzennej aktywacji sygnalizacji poniżej Rho jak kinaza ROCK w trakcie progresji nowotworu. Dlatego opracowaliśmy model myszy z usuniętą α -katuliną w celu zbadania jej roli w inwazji SCC. Model ten będzie połączony z modelem inwazyjnego raka płaskonabłonkowego. Korzystając z tego systemu, chcemy przyczynić się do lepszego zrozumienia mechanizmu molekularnego transdukcji sygnału przez α -katulinę-Rho/ROCK z integrynami w inwazyjnych komórkach raka płaskonabłonkowego w celu zidentyfikowania nowych strategii leczenia HNSCC i zapobiegania przerzutom.