

Jednym z najtrudniejszych problemów współczesnej onkologii jest rozwijająca się oporność na stosowane leczenie ograniczająca powodzenie terapii przeciwnowotworowej. Oporność na terapię powodująca nawrót choroby, może wynikać ze zmiany fenotypu komórek w wyniku przejścia epitelialno-mezenchymalnego (ang. Epithelial to Mesenchymal Transition, EMT). Proces ten, jest kluczowym elementem przerzutowania w którym komórki epitelialne nabierają cech komórek mezenchymalnych. Komórki uzyskują cechy ułatwiające im migrację, inwazję okolicznych tkanek i przerzutowanie. Zmianie ulega także morfologia komórek. Proces przejścia epitelialno-mezenchymalnego uważa się również za odpowiedzialny za nabywanie fenotypu komórek macierzystych, niewrażliwych na stosowane leczenie, które mogą być źródłem ewentualnego nawrotu nowotworu po terapii.

Wyniki otrzymane przez nasz zespół wskazują, że wyciszenie białka MCP1 (ang. Monocyte Chemoattractant Protein-1 Induced Protein) w komórkach nowotworowych koreluje z nabywaniem cech komórek mezenchymalnych, wzrostem guza i przerzutowaniem do płuc. Dlatego, celem projektu jest ocena roli białka MCP1 w procesie regulacji fenotypu komórek, wpływie na mikrośrodowisko nowotworu i wykształcaniu oporności na terapię stosowane w chorobie nowotworowej. Zaplanowane badania zakładają wszechstronną analizę zachowania białka MCP1 w trakcie procesu EMT i ocenę jego wpływu na poziom i lokalizację czynników regulujących ten proces. W naszych badaniach sprawdzimy, czy obecność i poziom białka MCP1 ma znaczenie dla uzyskiwania cech komórek macierzystych, nabywania oporności na terapię stosowane w leczeniu nowotworów i wpływie na mikrośrodowisko. Ocenimy również rolę MCP1 dla procesu EMT i nabywania oporności na terapię w modelu *in vivo*. W naszych badaniach wykorzystamy mysie modele z upośledzonym układem odporności oraz tkankowo specyficzne modele zwierzęce pozbawione ekspresji genu *Zc3h12a* kodującego MCP1. W naszych badaniach wykorzystamy szereg technik i metod z zakresu biologii molekularnej, komórkowej i biochemii.

Uzyskane wyniki mogą pomóc lepiej zrozumieć rolę białka MCP1 w chorobie nowotworowej, poznać mechanizmy odpowiedzialne za proces EMT i nabywanie oporności na leczenie w chorobie nowotworowej. Wyniki uzyskane w wyniku realizacji projektu zostaną zaprezentowane na krajowych i międzynarodowych konferencjach w zakresie biologii nowotworów i onkologii. Zostaną również opublikowane w międzynarodowych czasopismach z wysokim indeksem cytowań. Otrzymane wyniki zostaną wykorzystane w pracach magisterskich i doktorskich prowadzonych w Zakładzie Biochemii Ogólnej. Zaproponowane badania według naszej wiedzy są nowatorskie na skalę światową i nie były do tej pory wykonywane przez żaden zespół badawczy.