

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Kluczowym czynnikiem dla przeżycia komórek jest utrzymanie równowagi pomiędzy białkami nowo-syntetyzowanymi oraz degradowanymi. Mechanizm, który jest odpowiedzialny za utylizację białek nazywany jest szlakiem ubikwityna-proteasom (ang. *ubiquitin-proteasome system* – UPS). UPS reguluje wiele procesów w tym wzrost i podziały komórek oraz ich śmierć. UPS reguluje również systemy porozumiewania się komórek ze sobą, tzw. ścieżki sygnalizacyjne, w tym ścieżkę o nazwie Hedgehog. Ścieżka ta jest niezbędna do prawidłowego rozwoju człowieka i zwierząt, a jej nieprawidłowa aktywacja prowadzi do rozwoju raka. W obrębie tej ścieżki szczególnie ważną rolę odgrywają białka Gli, które są tzw. czynnikami transkrypcyjnymi, a zatem regulują produkcję innych białek. Dotychczas sądzono, że UPS hamuje białka Gli poprzez ich degradację. Jednak nasze wstępne wyniki pokazują, że użycie bortezomibu, związku hamującego UPS, prowadzi do spadku zamiast do wzrostu aktywności białek Gli. Nasze wyniki wskazują, że regulacja aktywności białek Gli zależna od systemu UPS może być bardziej złożona niż uważano do tej pory i w ramach naszego projektu będziemy próbować wyjaśnić te zjawiska.

Planujemy wykonanie trzech głównych zadań badawczych. W pierwszych dwóch zadaniach skupimy się na molekularnych mechanizmach hamowania aktywności ścieżki HH przez inhibitory proteasomu. W trzecim zadaniu podejmiemy się próby zahamowania nowotworzenia u myszy ze skłonnością do powstawania raka mózgu poprzez użycie związku hamującego UPS. U myszy tych, podobnie jak u ludzi, aktywacja białek Gli powoduje nadmierne podziały komórek w mózgu, co prowadzi do rozwoju raka o nazwie rdzeniak zarodkowy. Jako, że związki hamujące proteasom są już stosowane w leczeniu innych nowotworów niezależnych od ścieżki Hedgehog, są one bardzo atrakcyjne jako potencjalny, nowy lek przeciwko rdzeniakowi zarodkowemu.

Wyniki uzyskane w trakcie realizacji projektu pomogą w większym stopniu zrozumieć molekularne mechanizmy odpowiedzialne za regulację ścieżki sygnałowej Hedgehog oraz aktywację białek Gli, co w przyszłości może ułatwić projektowanie ukierunkowanych leków blokujących aktywność tych białek w chorobach nowotworowych.