

## **Wpływ mikrośrodowiska nowotworu na skuteczność celowanej terapii czerniaka**

Czerniak stanowi jedynie 4% nowotworów skóry, jednakże uznawany jest za jeden z najbardziej zagrażających życiu typ raka. Niski stopień przeżywalności związany jest z dużą zmiennością i różnorodnością wśród czerniaków, co powoduje trudności w ich leczeniu. Dlatego coraz więcej badań prowadzonych jest nad zweryfikowaniem wpływu nowych leków antynowotworowych opartych o terapię celowaną molekularnie na cząsteczki odpowiedzialne za przerzutowanie czerniaka. Istotnym elementem warunkującym skuteczność stosowanej terapii jest otoczenie nowotworu (mikrośrodowisko), które jest złożonym i wieloskładnikowym układem, specyficznym dla każdego typu raka. W jego skład, oprócz różnych rodzajów komórek otaczających ognisko nowotworu takich jak keratynocyty, fibroblasty, adipocyty, komórki śródbłonna i komórki układu odpornościowego), wchodzi także cała gama białek i czynników wzrostowych produkowanych zarówno przez komórki prawidłowe, jak i nowotworowe. Te wszystkie elementy mogą wpływać na biodostępność leków i regulować oporność komórek czerniaka, a tym samym warunkować skuteczność stosowanego leczenia.

Dlatego celem niniejszego projektu jest ustalenie wpływu różnych typów komórek obecnych w środowisku nowotworu i produkowanych przez nie makrocząsteczek na skuteczność celowanej terapii czerniaka. W naszych badaniach użyte zostaną duety inhibitorów, które hamują aktywność receptora c-Met (receptora czynnika wzrostu hepatocytów; foretinib) i EGFR (receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGF; lapatinib, gefitinib). Wykazano, że podwyższony poziom tych białek często obserwowany jest w przypadku czerniaka. Dodatkowo nasze wcześniejsze badania pokazały, że zastosowanie par wymienionych inhibitorów i zahamowanie aktywności obu receptorów (EGFR i c-Met) jednocześnie powoduje zmniejszenie wzrostu i zdolności inwazyjnych komórek czerniaka, które są kluczowe w procesie powstawania przerzutów.

W pierwszym etapie badań, po scharakteryzowaniu czynników wydzielanych przez nie-nowotworowe komórki otoczenia czerniaka, sprawdzimy, czy wybrane inhibitory EGFR i c-Met ograniczają wzrost i zdolności poruszania się tych komórek. W kolejnym etapie, za pomocą kokultur (hodowli mieszanych) zbadamy wpływ komórek mikrośrodowiska na wrażliwość komórek czerniaka na użyte inhibitory. Dodatkowo badany będzie wpływ niedotlenienia oraz różnych składników macierzy pozakomórkowej na efektywność działania leków na komórki czerniaka hodowane w mono- i kokulturach. W ostatnim etapie badań przeanalizujemy komórki, jak również makrocząsteczki tworzące mikrośrodowisko czerniaka obecne w próbkach biopsji pobranych od pacjentów.

Przeprowadzone badania pozwolą na lepsze poznanie wpływu otoczenia komórek nowotworowych na skuteczność celowanych terapii. Dodatkowo ułatwią zrozumienie molekularnego podłoża lekooporności, która związana jest nie tylko z komórkami czerniaka, ale może też być modulowana przez jego mikrośrodowisko. Proponowany projekt przyczyni się również do opracowania nowych strategii terapeutycznych specyficznym ukierunkowanych nie tylko przeciw komórkom czerniaka, ale również wpływających na otoczenie, w którym ten nowotwór się znajduje, a tym samym hamujących jego rozprzestrzenianie się.