

Czerniak złośliwy jest jednym z najbardziej inwazyjnych i agresywnych nowotworów, stanowiącym najczęstszą przyczynę zgonów wśród wszystkich nowotworów skóry. Z powodu wysokiej oporności na konwencjonalne schematy leczenia, czerniak w zaawansowanym stadium jest praktycznie nieuleczalną chorobą związaną z bardzo złym rokowaniem i krótkim czasem przeżycia. Zapadalność na czerniaka nie jest wysoka, z wyjątkiem Australii i Nowej Zelandii, ale w okresie ostatnich dziesięcioleci na całym świecie obserwuje się systematyczny wzrost liczby przypadków zachorowań. Do głównych przyczyn złośliwej transformacji melanocytów należą mutacje w genach kodujących białka, które regulują proliferację, wzrost, cykl komórkowy i indukcję apoptozy. U pacjentów z czerniakiem zidentyfikowano kilka genów, których mutacja sprzyja wystąpieniu choroby. Jedną z najczęstszych mutacji występujących w około 50-70% przypadków czerniaka skóry jest mutacja protoonkogenu BRAF. Leczenie zaawansowanego czerniaka zawierającego mutację BRAF obejmuje zastosowanie środków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych. Wszystkie badania kliniczne I-III fazy przeprowadzone na pacjentach z zaawansowanymi czerniakiem posiadającym mutację BRAF wykazały wysoką skuteczność inhibitorów BRAF, co przejawiało się szybką reakcją na leczenie i przedłużonym czasem przeżycia wolnym od choroby. Niestety, po obiecującej początkowej odpowiedzi na terapię, w ciągu 6-8 miesięcy większość pacjentów nie reaguje już na leczenie inhibitorami BRAF i przechodzi nawrót choroby. Opierając się na wstępnych doniesieniach, można postawić hipotezę, że celowanie w ścieżkę glikolizy okaże się pomocną strategią w przewyciężeniu oporności nabytej przez pacjentów z czerniakiem podczas leczenia z zastosowaniem inhibitorów BRAF.

Enzymem glikolitycznym, którego nadekspresja jest charakterystyczna dla procesu kancerogenezy jest fosfofruktokinaza II (PFK-II). W komórkach nowotworowych obserwuje się przede wszystkim wysoką ekspresję izoenzymów PFK-2 kodowanych przez geny *PFKFB3* i *PFKFB4*. Co więcej, wiele doniesień literaturowych wskazuje na występowanie korelacji między ekspresją PFK-2, a agresywnością nowotworu, co sugeruje, że enzym ten może mieć istotne znaczenie dla progresji nowotworu.

Hipoteza badawcza prezentowanego projektu zakłada, że specyficzne dla nowotworu izoenzymy PFKFB3/4 pełniąc istotną rolę w zwiększaniu szybkości glikolitycznej, a tym samym wzrostu, przeżycia i oporności na leczenie komórek czerniaka, mogą stanowić nowy cel w terapii czerniaka. W celu zweryfikowania naszej hipotezy badawczej, początkowo planujemy scharakteryzować ekspresję specyficznych dla nowotworów izoenzymów PFKFB3/PFKFB4 u pacjentów z czerniakiem, a następnie przeprowadzić analizę ich znaczenia używając linii komórkowych czerniaka jako modelu. Na podstawie uzyskanych danych sprawdzimy, czy celowanie w specyficzne dla nowotworu izoenzymy PFK-2 może prowadzić do zahamowania szybkości glikolizy, a w konsekwencji do osłabienia wzrostu czerniaka oraz przełamania oporności powstającej w wyniku terapii inhibitorami BRAF. Charakterystyka ekspresji PFKFB3/4 u pacjentów z czerniakiem oraz zrozumienie roli ko-ekspresji tych izoenzymów w biologii złośliwego czerniaka mogą znacząco przyczynić się do opracowania nowych strategii terapeutycznych, ukierunkowanych na metabolizm glukozy, a tym samym najprawdopodobniej zmniejszających progresję tego wysoce śmiertelnego nowotworu.