

Czerniak jest najbardziej agresywnym typem nowotworów skóry, który w zaawansowanych stadiach charakteryzuje się dużą opornością na dostępne terapie i wysoką śmiertelnością. Jednym z ważnych elementów decydujących o tak wysokiej agresywności czerniaka jest obecność licznych populacji komórek o charakterze macierzystych komórek nowotworowych (ang. *cancer stem cells*, CSC). Komórki CSC dają początek szybko dzielącym się komórkom tworzącym masę guza, same dzieląc się rzadko. Dlatego są ważnym czynnikiem przyczyniającym się do oporności nowotworów na chemo- i radioterapie, które celują w szybko dzielące się komórki. W czerniaku występują liczne populacje komórek CSC, nazywane komórkami inicjującymi czerniaka (ang. *melanoma initiating cells*, MIC), jednak wciąż nie są wystarczająco poznane czynniki istotne dla ich funkcjonowania. Jednym z takich czynników może być oksygenaza hemowa-1 (HO-1), enzym degradujący hem w komórkach. Oksygenaza hemowa-1 została wcześniej opisana jako ważny element zwiększający agresywność komórek mysiego czerniaka. Brak natomiast danych na temat roli HO-1 w biologii komórek MIC.

Celem projektu jest identyfikacja i scharakteryzowanie komórek MIC w komórkach mysiego czerniaka oraz zbadanie roli jaką odgrywa w tych komórkach aktywność HO-1. Badania zaplanowane w ramach projektu obejmują m.in. ocenę jak aktywność HO-1 w komórkach MIC wpływa na tworzenie klonów, formowanie melanosfer czy tworzenie guzów *in vivo*. Zaplanowano również badania nad rolą HO-1 w pigmentacji komórek, która jest główną cechą funkcjonalną zarówno komórek czerniaka jak i melanocytów, komórek z których pochodzi czerniak.

Wyniki badań pokazują, że komórki mysiego czerniaka są bardzo różnorodne pod względem ekspresji markerów MIC. W ramach dotychczasowych prac udało się zidentyfikować i scharakteryzować komórki wolno dzielące się, analogiczne do tych opisanych niedawno w ludzkim czerniaku. Co ciekawe, nadekspresja HO-1 zmniejsza zdolności do tworzenia klonów z pojedynczych komórek MIC *in vitro*, równocześnie zwiększając zdolność do inicjacji wzrostu guzów w modelu zwierzęcym. Aktywność HO-1 wydaje się być istotnym czynnikiem umożliwiającym wzrost komórek niezależny od podłoża, czyli cechą komórek CSC. Efekty te mogą być związane z zaobserwowaną przez nas podwyższoną ekspresją genów związanych z agresywnością czerniaka. Dodatkowo wstępne badania nad rolą HO-1 w melanogenezie czerniaka pokazują, że obniżenie poziomu HO-1 w komórkach zmniejsza ich pigmentację. Badania z użyciem indukowanych komórek pluripotencjalnych, które nie mają ekspresji HO-1, pokazały jednak, że komórki te są w stanie produkować melanicę podczas różnicowania w kierunku melanocytów. Świadczy to, że HO-1 nie jest niezbędna do pigmentacji prawidłowych komórek.

Podsumowując, komórki mysiego czerniaka tworzą liczne populacje o charakterze MIC. Komórki wykazują duże zdolności do tworzenia klonów w hodowlach *in vitro* oraz do inicjacji wzrostu guzów *in vivo*, która wydaje się być zależna bardziej od poziomu aktywności HO-1 niż od ekspresji markerów MIC. Wyniki badań wskazują na znaczenie HO-1 w biologii komórek MIC oraz w melanogenezie.