

Komórki ssaków są narażone na wiele typów stresów. Jednym z nich jest stres związany z nieprawidłową produkcją oraz dojrzewaniem białek odbywającym się w systemie błon wewnątrzkomórkowych zwanych siateczką śródplazmatyczną. W toku ewolucji komórki wykształciły mechanizmy obronne, które służą przywróceniu prawidłowych funkcji komórki. Jednym z nich jest szlak sygnałowy związany z białkiem PERK, które w odpowiedzi na pojawienie się nierpawidłowo uformowanych białek aktywuje procesy mające na celu przywrócenie stanu równowagi komórki. W zależności od rodzaju stresora oraz czasu ekspozycji, PERK może działać na rzecz odzyskania prawidłowych funkcji bądź przyczyniać się do aktywacji tzw. programowanej śmierci komórki aby zapanować na homeostazą organizmu. Wspomniany stres siateczki śródplazmatycznej jest powszechną cechą komórek nowotworowych, charakteryzujących się wysokim tempem metabolizmu, który wzmagają zapotrzebowanie na produkcję białek. Ze względu na obecność rozlicznych mutacji, komórki nowotworowe są w stanie angażować mechanizmy obronne do działania promującego ich przetrwanie oraz ekspansję w organizmie. W naszych poprzednich badaniach nad czynnikiem wykazaliśmy iż komórki tego nowotworu (wyindukowane w oparciu o mutację genu BRAF), posiadające jedną kopię genu PERK tworzą agresywną formę raka w porównaniu z znacznie obniżoną zjadliwością w przypadku całkowitej eliminacji genu PERK. Obserwacje te zasugerowały iż PERK stanowi istotny cel terapii antynowotworowej. Użycie przez nas w modelu mysim związków chemicznych (leki inhibujące PERK) blokujących aktywność PERK, wykazało istotny efekt terapeutyczny (rozwój mniejszych guzów, wolniejszy progres choroby). Nasze dotychczasowe badania stanowią obiecujący prognostyk do rozwoju nowych strategii leczenia raka, jednakże ważnym jest aby określić czy ten sam schemat patologicznego działania białka PERK ma miejsce w różnych nowotworach oraz czy jest tkankowo specyficzna. Ponadto, rola PERK w patogenezie nowotworów jest bardziej złożona ze względu na obecność mutacji, których zcharakteryzowanie będzie konieczne dla sprecyzowania jego roli w kancerogenezie. Kolejnym aspektem funkcjonowania PERK w biologii nowotworów są odkryte przez nas interakcje polegające na regulacji metabolizmu lipidów przez PERK oraz przeciwnie, regulacji aktywności PERK przez lipidy a w szczególności sfingozynę. Eksploracja tego zagadnienia otwiera nowe możliwości ustalenia naturalnych regulatorów PERK jakimi mogą być lipidy. Tego typu podejście stanowi duże wyzwanie ze względu na ograniczenia techniczne oraz metodologiczne. Prezentowany wniosek jest jedną z pierwszych prób ustalenia interakcji pomiędzy lipidami a białkami odpowiedzi na stress siateczki śródplazmatycznej.

Podsumowując, celem projektu jest określenie przy pomocy narzędzi inżynierii genetycznej oraz metod biochemicznych roli PERK w regulacji procesów decydujących o śmierci bądź przeżyciu komórek nowotworowych ze szczególnym uwzględnieniem roli mutacji. Drugim celem jest wzajemna kontrola PERK oraz szlaków metabolizmu lipidów w kontekście rozwoju nowych strategii terapeutycznych w leczeniu nowotworów.