

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Procesy nowotworzenia są ściśle związane z mutacjami i deregulacją ekspresji genów, a w następstwie z gwałtownymi zmianami funkcji białek, co prowadzi do nieprawidłowego i niefizjologicznego zachowania komórek wewnątrz organizmu. Przez wiele lat badań nad nowotworami wykazano, że ekspresja, regulacja i funkcja licznych białek błony komórkowej oraz białek z nią związanych, takich jak np. receptor czynnika wzrostu nabłonkowa (EGFR), i metaloproteiny (MMP), są zmienione podczas progresji nowotworu. Ostatnie badania wykazały, że w komórkach nowotworowych zawartość cholesterolu jest wyższa w porównaniu z normalnymi komórkami, co sugeruje bezpośredni związek między rozwojem nowotworu, a błonowym poziomem cholesterolu. Białko ABCA1 należące do rodziny transporterów ABC, jest ważne dla redystrybucji i wypływu cholesterolu z komórki i może kontrolować przestrzenną organizację błony cytoplazmatycznej. W zależności od rodzaju nowotworu wykazano, że białko ABCA1 może odgrywać rolę zarówno pro-, jak i przeciw-nowotworową. Jednak w przypadku czerniaka, nie zaobserwowano bezpośredniego związku między aktywnością białka ABCA1, a rozwojem tego nowotworu. Niemniej jednak, badania wykazały, że wysoki poziom cholesterolu w komórkach czerniaka jest skorelowany z jego proliferacją i inwazją. Celem tego projektu jest więc określenie roli aktywnego białka ABCA1 w zaburzeniach organizacji błonowej kilku białek (EGFR i MMP) ważnych z punktu widzenia kancerogenezy, potencjalnie prowadzących do zmiany rozwoju i propagacji czerniaka.

Nasz projekt badawczy opiera się na multidyscyplinarnym podejściu z wykorzystaniem metodologii obejmujących biologię komórkową i molekularną, a także techniki biochemiczne i biofizyczne. Pierwszym celem będzie ocena rozkładu, w błonie cytoplazmatycznej komórek czerniaka, białek będących przedmiotem tego badania, za pomocą mikroskopii, a także zbadanie przy pomocy mikroskopii czasów życia fluorescencji i metod biofizycznych opartych o spektroskopię korelacji fluorescencji, jak dynamicznie organizują się one w błonie. Aby potwierdzić, że białko ABCA1 rzeczywiście wpływa na zróżnicowaną dystrybucję i dynamiczną organizację badanych białek, zmodyfikujemy genetycznie ekspresję białka ABCA1 w komórkach czerniaka. Wykorzystując linie komórkowe i klony czerniaka ze zmienioną ekspresją białka ABCA1, zbadamy jego potencjalną rolę w rozwoju i propagacji czerniaka, badając zdolność do proliferacji i wzrostu komórek, a także migrację komórek i zdolność do inwazji. Wreszcie, w celu zbadania roli cholesterolu w kancerogenezie czerniaka, użyjemy związków, które modulują poziom cholesterolu w błonie cytoplazmatycznej komórek.

Dotychczas wiele badań wykazało rolę indukowanej aktywnością białka ABCA1 redystrybucji cholesterolu w kilku nowotworach. Jednakże nie ma bezpośrednich dowodów na związek między aktywnością białka ABCA1 i rozwojem czerniaka, który jest bardzo agresywny i zabójczy, głównie z powodu trudności w jego wykryciu we wczesnym stadium i jego złego rokowania po rozpoczęciu przerzutowania. Nasz projekt skupi się na tym obszarze i zbadamy, czy białko ABCA1 jest w stanie zmodyfikować organizację molekularną białek związanych z kancerogenezą w błonie komórkowej komórek czerniaka, prowadząc w ten sposób do zmiany w jego procesie rozwoju i propagacji. Wszelkie informacje pozwalające zidentyfikować rolę białka ABCA1 dla dynamicznej organizacji i aktywności białek kancerogennych mogą pomóc nam lepiej zrozumieć jej znaczenie w nowotworach, a tym samym pomóc w zaprojektowaniu nowych terapii przeciwnowotworowych.