

## **Podstawowe informacje**

Entoza jest rodzajem nie-apoptotycznej śmierci komórki, w której jedna komórka dokonuje inwazji na sąsiednią, wnikając do niej i tworząc charakterystyczną strukturę komórka-w-komórce, co prowadzi do śmierci komórki wnikającej. Ten efekt jest często obserwowany w guzach, ale jego rola jest niejasna. Opisane czynniki wywołujące entozę to oderwanie od podłoża, głodzenie i mitozę. Ten ostatni czynnik sugeruje, że entoza może być mechanizmem usuwania szybko dzielących się komórek nowotworowych z warstwy nabłonkowej i jako taka, powinna wpływać hamująco na rozwój guza. Nasza grupa uzyskała nowe wyniki wskazujące że białko HAX1, główny obiekt naszych badań, ma wpływ na przebieg entozy. W związku z tym, w tym projekcie proponujemy ustalić na czym polega ten wpływ i jakie są mechanizmy molekularne biorące w tym udział. Przedstawione założenie jest w zgodzie z wynikami naszych poprzednich publikacji, w których udowodniliśmy nadekspresję HAX1 w raku piersi i fakt że jest to niezależny czynnik ryzyka dla rozwoju przerzutu. Równolegle celem jest zbadanie lub nawet zdefiniowanie podstawowych mechanizmów entozy; ustalenie roli połączeń komórkowych i udziału septyn.

## **Badania wstępne**

W przedstawionym projekcie zaprezentowane zostały badania wstępne wskazujące na rolę białka HAX1 i septyn (element cytoszkieletu) w regulacji entozy w warstwie komórek nabłonkowych z raka piersi. Jak wykazały badania naszej grupy, białko HAX1 wpływa na jakość połączeń komórka-komórka i kurczliwość aktomiozyny. Wykazaliśmy również oddziaływanie białka HAX1 z septynami, co może mieć znaczenie dla procesu entozy. Wykazano, że septyny rozpoznają krzywiznę błony komórkowej, a ta własność może być kluczowa dla eliminacji w drodze entozy okrągłych komórek, które właśnie przeszły mitozę. Opisano także, że septyny eliminują na tej zasadzie dzielące się komórki bakterii, które wniknęły do komórek ssaczy. Może to sugerować, że septyny są zaangażowane w proces entozy poprzez pośredniczenie w eliminacji okrągłych, silnie dzielących się komórek we wczesnej zmianie nowotworowej.

## **Propozycja badawcza**

Eksperymenty zaproponowane w tym projekcie powinny odpowiedzieć na kilka pytań: jak ilość połączeń komórka-komórka wpływa na entozę w warstwie komórkowej, czy septyny są rzeczywiście zaangażowane w entozę i jaka jest rola HAX1 w tej regulacji oraz jakie jest znaczenie entozy dla rozwoju guza (badania wykonywane w modelu mysim).

## **Znaczenie projektu**

W tym projekcie zaproponowano wyjaśnienie współdziałania wymienionych wcześniej czynników w regulacji procesu entozy. Trwa dyskusja czy progresja w raku jest zjawiskiem zachodzącym liniowo (poprzez akumulację cech prowadzących do przerzutu) czy równolegle (poprzez wczesny rozsiew komórek ze zmiany pierwotnej i jednoczesną niezależną ewolucję w miejscu pierwotnym i wtórnym). W raku piersi nagromadzono dużo dowodów na prawdziwość tego drugiego modelu, co powoduje że badania wszelkich zmian zachodzących na najwcześniejszych etapach są szczególnie istotne. Entoza jako czynnik mogący eliminować komórki nowotworowe we wczesnym stadium przed-klinicznym może być kluczowym czynnikiem dla przerzutu, a zatem zgromadzenie jak najdokładniejszej wiedzy o jej mechanizmach może zwiększyć nasze szanse na walkę z przerzutami, które stanowią główną przyczynę śmierci spowodowanych nowotworem.