

STRESZCZENIE POPULARNO-NAUKOWE

Dynamiczny rozwój metod leczenia onkologicznego wpływa znacząco na wzrost długości i jakości życia pacjentów, niemniej jednak opcje terapeutyczne dostępne dla pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową są bardzo ograniczone. Szacuje się, iż u 90% chorych na raka dochodzi do rozwinięcia lekooporności, a w konsekwencji dalszej progresji, rozsiewu guza oraz śmierci. Dogłębne poznanie mechanizmów kontrolujących metastazę jest jedyną nadzieją na stworzenie nowych możliwości terapeutycznych, a w efekcie – stworzenie skutecznych metod leczenia systemowego przerzutowego raka.

Niezwykle intensywna w ostatnich latach identyfikacja genów i białek biorących udział w procesie nowotworzenia i przerzutowania, pozwala na stopniowe poznanie i zrozumienie mechanizmów leżących u ich podstaw. Podczas metastazy komórki zyskują potencjał inwazyjny i migrują do odległych miejsc poprzez układ krążenia by zapoczątkować tworzenie wtórnego guza w odległej tkance. Zdolność do migracji i inwazji jest wynikiem aktywacji tranżycji nabłonkowo-mezenchymalnej (EMT – epithelial - mesenchymal transition) w komórkach nowotworowych. Oznacza to, iż epitelialne, nieruchliwe komórki nabłonka, z których wywodzą się komórki nowotworowe, zmieniają się fenotypowo w komórki mezenchymalne zdolne do ruchu i przeżycia w trudnych warunkach układu krążenia i odległej tkance. Co ciekawe, większość komórek nowotworowych na różnych etapach migracji i inwazji utrzymuje stadia pośrednie pomiędzy fenotypem charakterystycznym dla komórek nabłonkowych i komórek mezenchymalnych (z odmienną ekspresją markerów epitelialnych i mezenchymalnych), a zjawisko to określa się mianem plastyczności EMT (EM plasticity, hybrid E/M). Stany pośrednie E/M wykazują różnice w inwazyjności i potencjale metastatycznym. Mechanizm ich regulacji pozostaje nieznany.

Głównym celem niniejszego projektu jest zbadanie udziału mutacji kinazy MLK4 w kontroli plastyczności epitelialno-mezenchymalnej i mechanizmie powstawania przerzutów. MLK4 jest serynowo-treoninową kinazą białkową regulującą szlaki sygnałowe zaangażowane w patogenezę raka. Poprzednie badania wykonane przez nasz zespół wskazują na ważną rolę MLK4 w proliferacji, migracji i inwazji komórek pierwotnego raka piersi. Wysoki poziom MLK4 skorelowany jest z ekspresją markerów mezenchymalnych. W naszym projekcie zintegrujemy najpotężniejsze techniki biologii molekularnej: sekwencjonowanie nowej generacji w badaniach transkryptomu i spektrometrię mas w badaniach proteomu w połączeniu z funkcjonalnymi badaniami w warunkach *in vitro* oraz *in vivo*.