

INWADOPODIA W ZALEŻNEJ OD RECEPTORA AXL INWAZJI I LEKOOPORNOŚCI KOMÓREK NOWOTWOROWYCH

Największym wyzwaniem w leczeniu chorób nowotworowych nie są nowotwory pierwotne, a tworzone przez nie przerzuty do innych narządów w obrębie organizmu, które odpowiadają za około 90% zgonów pacjentów z chorobami nowotworowymi. Co ważne, przerzutowanie, jest najmniej poznanym aspektem biologii nowotworów i dopiero zaczynamy odkrywać komórkowe i molekularne mechanizmy leżące u podstaw tego złożonego procesu. Drugą ważną przyczyną niepowodzeń terapii przeciwnowotworowych jest **nabywanie przez komórki nowotworowe tzw. lekooporności**, czyli niewrażliwości na podawane pacjentom leki przeciwnowotworowe. Zjawisko to powoduje, że terapia lekowa przestaje działać, co z kolei prowadzi do nawrotu choroby nowotworowej i jej progresji. Dodatkowo, lekooporne komórki nowotworowe charakteryzują się zwiększoną inwazyjnością. Dlatego też, poznanie komórkowych mechanizmów leżących u podłoża przerzutowania i lekooporności jest niezwykle ważne, gdyż pozwoli nie tylko opracowywać nowe strategie terapeutyczne, ale również umożliwi identyfikację nowych markerów prognostycznych.

Aby doszło do powstania przerzutów, komórki nowotworowe muszą najpierw opuścić guz pierwotny i zaatakować otaczające tkanki. Aby to osiągnąć, komórki nowotworowe muszą rozmontować istniejące połączenia komórka-komórka i **komórka-macierz zewnątrzkomórkowa (ECM)** oraz przygotować się do migracji i inwazji przez ECM i tkanki. Wymaga to m.in. znacznej przebudowy cytoszkieletu aktywnego i błony komórkowej w procesie zwanym **przejściem epitelialno-mezenchymalnym (EMT)**. Ponadto, komórki nowotworowe tworzą różne wypustki aktywne, które ułatwiają im migrację i inwazję. Przykładem takich wypustek są **inwadopodia**, które wydzielają enzymy trawiące białka zwane metaloproteinazami, tym samym umożliwiając komórkom nowotworowym degradację błony podstawnej i macierzy zewnątrzkomórkowej. Badania wskazują, że powstawanie inwadopodiów może być aktywowane przez specjalne białka znajdujące się na powierzchni komórek zwane **receptorowymi kinazami tyrozynowymi (RTK)**, które odpowiadają za regulację funkcji komórek i przekazywanie sygnałów między komórką i jej otoczeniem zewnętrznym, a także między komórkami. Jednak zarówno proces powstawania inwadopodiów, jak i mechanizmy je regulujące nie są do końca znane.

Celem proponowanego projektu jest poznanie nowych, zależnych od RTK, mechanizmów komórkowych i białek regulatorowych leżących u podłoża inwazyjności, przerzutowania oraz lekooporności. Wśród RTK, receptor AXL jest unikalnie związany zarówno z powstawaniem lekooporności na terapii przeciwnowotworowej, jak i większą zdolnością komórek nowotworowych do tworzenia przerzutów. Co więcej, liczne badania wykazały, że receptor ten ulega zwiększonej ekspresji i aktywacji podczas EMT, a więc procesu ważnego dla przerzutowania i lekooporności. Jednak, mimo intensywnych poszukiwań inhibitorów AXL do zastosowań klinicznych w onkologii, wciąż zaskakująco niewiele wiadomo na temat wewnątrzkomórkowych mechanizmów działania tego receptora.

Na podstawie opublikowanych i własnych wyników wstępnych, wysnuliśmy hipotezę, że inwadopodia, przyczyniają się do zwiększonej inwazyjności i lekooporności związanych z aktywacją AXL. Co więcej, przypuszczamy, że jedną z ról tego receptora podczas EMT jest zwiększenie inwazyjności komórek nowotworowych poprzez indukowanie tworzenia i regulację aktywności inwadopodiów. Aby zweryfikować te hipotezy, **projekt ten zakłada trzy cele szczegółowe** zmierzające do: **(1)** zbadania, czy receptor AXL reguluje powstawanie i aktywność inwadopodiów w różnych komórkach nowotworowych oraz określenie, czy struktury te leżą u podłoża inwazyjności komórek nowotworowych zależnej od AXL, **(2)** zidentyfikowania mechanizmów i czynników molekularnych zależnych od AXL, które regulują tworzenie i aktywność degradacyjną inwadopodiów, **(3)** wyjaśnienia, czy inwadopodia odgrywają rolę w zależnej od AXL inwazyjności komórek nowotworowych podczas EMT oraz lekooporności.

Uzyskane w trakcie realizacji projektu wyniki dostarczą **nowej kompleksowej wiedzy na temat molekularnych i komórkowych mechanizmów regulujących inwazję, przerzutowanie oraz powstawanie lekooporności komórek nowotworowych.** Proponowany projekt w szczególności poszerzy obecny stan wiedzy na temat inwadopodiów, EMT i roli RTK w progresji nowotworowej. Co więcej, pozwoli on lepiej poznać komórkowe i molekularne procesy regulowane przez AXL, receptor szeroko badany w dziedzinie badań klinicznych, ale słabo scharakteryzowany na poziomie komórkowym. Warto podkreślić, że zdobyta w trakcie realizacji projektu wiedza może również zostać wykorzystana do opracowywania nowych terapii celowanych ograniczających przerzutowanie i lekooporność, które jak dotąd są dalece niewystarczające.