

Czerniak przerzutowy (MM) należy do jednych z najbardziej złośliwych nowotworów skóry, który słabo reaguje na leczenie mimo znacznego postępu w terapiach celowanych i immunoterapii. Wskaźnik 5-letniego przeżycia dla pacjentów zdiagnozowanych w III stadium czerniaka wynosi około 68%, natomiast w IV stadium spada do zaledwie około 30%, dlatego badane są nowe podejścia terapeutyczne. Nasze badania skupiają się na kinazie białkowa oddziałująca z receptorem (RIPK4), która reguluje ścieżki sygnałowe NFκB, Wnt/β-katenina, ważne dla przeżycia komórek czerniaka. Jak wykazały nasze wcześniejsze badania, poziom RIPK4 w wielu, różnych komórkach czerniaka jest znacznie zwiększony w stosunku do prawidłowych melanocytów. Co ciekawe, obniżenie poziomu tego białka hamuje proliferację i potencjał inwazyjny komórek czerniaka w warunkach *in vitro* przez upośledzenie przekazu sygnału szlakami NFκB i Wnt/β-katenina. Brakuje jednak danych obrazujących funkcje tej kinazy w rozwoju i przerzutowaniu czerniaka warunkach *in vivo*. Dlatego w niniejszym projekcie planujemy zbadać czy RIPK4 wpływa na procesy przeprogramowania metabolicznego, adhezji, angiogenezy i przerzutowania ponieważ jak wskazuje wielu badaczy procesy te są ze sobą ściśle powiązane.

W badaniach chcemy wykorzystać sferoidy, które lepiej naśladują warunki *in vivo* ze względu na trójwymiarowość guzów i naturalne przestrzenne kontakty międzykomórkowe, dostępność różnych czynników, w tym tlenu, która jest zagrożona w modelu hodowli 2D. Do badania unaczynienia wykorzystamy dwa modele *in vivo*: model zarodka kurzego oraz model przerzutowy myszy NOD/SCID, w którym komórki zostaną wstrzyknięte do poduszki tłuszczowej międzyłopatkowej, ponieważ tworzenie naczyń krwionośnych w tym modelu można monitorować za pomocą USG. Dodatkowo model myszy zostanie wykorzystany do badania przerzutowania i mikrośrodowiska guza, w tym niedotlenienia i stanu redoks.

Uzyskane wyniki chcielibyśmy wykorzystać jako podstawę do dalszych badań nad możliwością terapeutycznego wykorzystania RIPK4 w terapii czerniaka i opublikować w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym.