

Przerzuty nowotworowe to rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych do tkanek i narządów poza miejscem, w którym rozwinął się nowotwór. Powstawanie nowych guzów, powoduje śmierć większości pacjentów z chorobą nowotworową. Nasze badania koncentrują się na **czerniaku**, ponieważ jest to jeden z najbardziej agresywnych nowotworów, nawet guz o średnicy 4 mm wiąże się z wysokim ryzykiem przerzutów, a diagnoza czerniaka z przerzutami niesie ze sobą medianę przeżycia wynoszącą 6-9 miesięcy. Badanie tego, co leży u podstaw inwazyjnego potencjału czerniaka, jest kluczem do zrozumienia, dlaczego jest to tak wyniszczająca choroba i może pomóc w opracowaniu skutecznej terapii. Komórki nowotworowe zyskują potencjał inwazyjny nie tylko poprzez mutacje genetyczne, ale także poprzez zmianę ich cech biofizycznych, na przykład składu makrocząsteczkowego błony komórkowej (plazmatycznej) i jej w funkcji w porównaniu ze zdrowymi komórkami.

Błona plazmatyczna określa granice komórki i umożliwia komórce interakcję z otoczeniem i komunikację z innymi komórkami w kontrolowany sposób. Aby pełnić te role, błona plazmatyczna potrzebuje lipidów, białek i węglowodanów, a skład i lokalizacja tych makrocząsteczek w błonie komórki nigdy nie jest przypadkowa. Zidentyfikowano dwa mechanizmy związane z organizacją błony plazmatycznej: zależne od **nanodomen** - uporządkowanych struktur występujących w błonie składających się z lipidów i białek; a także zależnych od **cytoszkieletu** - sieci włóknistych struktur białkowych (np. aktyny, tubuliny), biorącej udział w ruchu komórek, dzięki której organella i substancje nie pływają swobodnie w cytozolu, lecz zajmują wyznaczone miejsce.

W naszych badaniach skupiamy się na dwóch białkach związanych z błoną plazmatyczną komórek czerniaka, które jak wykazały nasze wcześniejsze badania, prawdopodobnie wzajemnie oddziałują ze sobą w jej obrębie. Jednym z nich jest **nie-integrzynowy receptor dla lamininy - LamR**, którego nadprodukcja jest uważana za marker inwazyjności wielu typów nowotworów, w tym czerniaka, a kilka opatentowanych podejść terapeutycznych skierowano na LamR w celu zapobiegania i leczenia nowotworów. Wiadomo już, że LamR mający masę 37 kDa występuje również w postaci form o wyższej masie cząsteczkowej, takich jak na przykład 67 kDa LamR, których tworzenie nie zostało jeszcze wyjaśnione. Funkcje LamR są zaskakująco różnorodne, białko to lokalizuje się w błonie plazmatycznej, gdzie działa jako receptor dla wielu białek macierzy pozakomórkowej, oraz bierze udział w biogenezie rybosomów, wiązaniu chromatyny i histonów w jądrze komórkowym. Podczas realizacji projektu doktoranckiego odkryliśmy, że w komórkach czerniaka, **LamR występuje w postaci dwóch izoform (długiej i krótkiej)**. Dotychczas nie ma doniesień naukowych na temat ekspresji i funkcji długiej izoformy LamR. Drugim badanym przez nas białkiem jest **żelsolina (GSN)**, białko wiążące aktynę, które odgrywa także rolę w migracji i inwazji komórek czerniaka, **obecne u ludzi w postaci trzech izoform (a, b i c)**.

Modelem komórkowym w naszych badaniach są linie komórek ludzkiego czerniaka i wyprowadzone z nich mutanty ze zmodyfikowanym poziomem produkcji badanych białek. Uzyskaliśmy klony, które nie wytwarzają białka GSN, ponieważ zniszczyliśmy gen, który je koduje. W podobny sposób stworzymy komórki, które nie będą produkować LamR. Aby uzyskać komórki charakteryzujące się produkcją poszczególnych izoform GSN (a / b / c) i izoform LamR (długi / krótki), wprowadzimy odpowiednią sekwencję kodującą badane białko do komórek z uprzednio uszkodzonym genem kodującym wszystkie izoformy. Celem naszych badań jest ustalenie, w jaki sposób izoformy LamR i izoformy GSN wpływają na swoją wzajemną mobilność w błonie plazmatycznej ludzkich komórek czerniaka, i które izoformy LamR oraz izoformy GSN oddziałują ze sobą w jej obrębie. Ponadto chcemy zidentyfikować mechanizmy związane z mobilnością badanych białek w błonie plazmatycznej oraz zamierzamy sprawdzić, czy długa izoforma LamR, która dotychczas nie została zbadana, bierze udział w formowaniu się 67 kDa LamR. **Nasze badania z pewnością rzucą światło na mechanizm związany z mobilnością izoform żelsoliny i izoform nie-integrzynowego receptora lamininy (LamR), w tym niezbadanej jeszcze długiej izoformy LamR, w błonie komórkowej ludzkich komórek czerniaka. Wierzimy, że nasze badania przyczynią się do zrozumienia biologii czerniaka, a także zostaną wykorzystane do opracowania nowych podejść terapeutycznych w leczeniu tej wyniszczającej choroby.**