

Krople lipidowe to struktury występujące w różnych typach komórek wielu organizmów, w tym człowieka. Odpowiadają za magazynowanie nadmiaru lipidów – estrów cholesterolu oraz triacylogliceroli. Stanowią swoisty rezerwuuar energetyczny, z którego komórka może korzystać w warunkach zwiększonego zapotrzebowania na energię, np. podczas wzmożonej aktywności metabolicznej. Magazynując tłuszcze, krople lipidowe chronią komórkę przed lipotoksycznością, która może prowadzić do jej śmierci. Zaburzenia w biogenezie i funkcjonowaniu kropli lipidowych są powiązane z wieloma chorobami.

W komórkach nowotworowych krople lipidowe odgrywają szczególnie istotną rolę – dostarczają energii oraz uczestniczą w procesach adaptacyjnych, w tym w nabywaniu oporności na chemioterapię. Tworzą również kontakty z innymi organellami, m.in. z **mitochondriami**, które są głównym źródłem energii w komórce.

W leczeniu czerniaka skóry stosuje się obecnie kombinacje leków celujących w dwa główne szlaki sygnałowe, które najczęściej ulegają deregulacji w procesie nowotworzenia. Niestety, terapie te mogą prowadzić do adaptacji metabolicznej komórek nowotworowych i w efekcie do rozwoju oporności na leczenie.

Dystrybucja i funkcjonowanie kropli lipidowych oraz mitochondriów zależą m.in. od cytoszkieletu aktynowego. Aktyna uczestniczy w wielu procesach komórkowych, takich jak ruch komórki, transport organelli, adhezja, utrzymanie kształtu oraz podział komórki. Występuje w postaci monomerycznej (G-aktyna) oraz filamentarnej (F-aktyna), a jej polimeryzacja jest regulowana przez białka takie jak forminy. Jedną z formin jest **FHOD1**, która polimeryzuje aktynę i sieciuje filamenty F-aktyny, prowadząc do powstawania grubych wiązek aktynowych. Wpływa to m.in. na kształt komórek i ich zdolność do migracji. Białko FHOD1 jest obecne w wielu nowotworach, w tym w czerniaku skóry.

W naszych badaniach zaobserwowaliśmy, że FHOD1 lokalizuje się wokół kropli lipidowych w różnych typach komórek nowotworowych. Ustaliliśmy, która część białka odpowiada za tę lokalizację. Wstępne wyniki wskazują, że obniżenie poziomu FHOD1 prowadzi do zmniejszenia liczby kropli lipidowych oraz zmiany ich rozmieszczenia w komórce. Zaobserwowaliśmy również obecność FHOD1 w miejscach kontaktu kropli lipidowych z mitochondriami. Obniżenie poziomu FHOD1 powoduje zmiany w morfologii i rozmieszczeniu mitochondriów oraz zwiększoną produkcję energii, co sugeruje wystąpienie stresu mitochondrialnego.

Na tej podstawie postulujemy, że FHOD1 uczestniczy w organizacji, rozmieszczeniu i funkcjonowaniu kropli lipidowych oraz mitochondriów, wpływając tym samym na metabolizm komórek czerniaka skóry.

Aby zweryfikować tę hipotezę, planujemy przeprowadzenie szeregu eksperymentów. Po wygenerowaniu komórek pozbawionych FHOD1 zbadamy wpływ tego białka na tworzenie kropli lipidowych, ich rozmieszczenie oraz interakcje z mitochondriami. Sprawdzimy również, czy obniżenie poziomu FHOD1 wpływa na metabolizm mitochondriów oraz wrażliwość komórek na leki stosowane w terapii czerniaka. W ramach projektu będziemy współpracować z prof. Andrew Wilde'em z University of Toronto (Kanada), który pomoże nam zidentyfikować molekularnych partnerów FHOD1 na powierzchni kropli lipidowych i mitochondriów. Przeprowadzimy także eksperymenty na myszach, aby ocenić, czy jednoczesne obniżenie poziomu białka FHOD1 i podanie leków przeciwnowotworowych daje lepsze efekty terapeutyczne niż leczenie samymi lekami.

W naszych badaniach wykorzystamy najnowocześniejsze techniki, w tym wysokoprzepustowe, zautomatyzowane obrazowanie komórek oraz analizy metabolizmu komórkowego.

Zrozumienie roli FHOD1 w organizacji i funkcjonowaniu kropli lipidowych oraz mitochondriów pozwoli pogłębić wiedzę na temat wpływu cytoszkieletu aktynowego na metabolizm komórkowy. Może to w przyszłości przyczynić się do opracowania nowych strategii terapeutycznych nie tylko w leczeniu nowotworów, ale także chorób metabolicznych.