Tytuł projektu: **Glikany jako translacyjne przełączniki ucieczki immunologicznej czerniaka: identyfikacja biomarkerów, wyciszanie szlaków glikozylacji, interakcje z autologicznymi limfocytami i weryfikacja w modelu *Danio rerio***

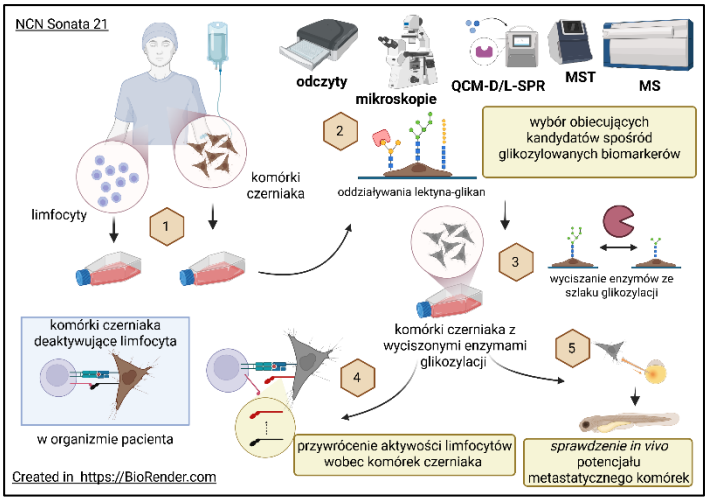
Streszczenie popularnonaukowe projektu

Czerniak jest jednym z najbardziej agresywnych nowotworów skóry i pozostaje istotnym wyzwaniem dla zdrowia publicznego, mimo dynamicznego rozwoju terapii celowanych i immunoterapii. Choć wielu pacjentów odnosi korzyści z dostępnych metod leczenia, u znacznej części chorych dochodzi do szybkiego rozwoju choroby, która staje się oporna na terapię. Zapobieganie temu scenariuszowi wymaga lepszego zrozumienia wczesnych zmian molekularnych umożliwiających komórkom czerniaka unikanie nadzoru immunologicznego oraz inicjację przerzutów.

Projekt koncentruje się na glikozylacji, czyli podstawowym procesie biologicznym polegającym na modyfikowaniu białek obecnych na powierzchni komórek przez złożone struktury cukrowe. Te „wzory cukrowe" odgrywają kluczową rolę w regulacji interakcji komórek z ich otoczeniem, w tym w komunikacji z komórkami układu odpornościowego. W zdrowych tkankach glikozylacja jest ściśle kontrolowana, natomiast w nowotworach może ulegać przeprogramowaniu w sposób sprzyjający wzrostowi guza, jego rozprzestrzenianiu się oraz unikaniu odpowiedzi immunologicznej. Co istotne, zmiany w glikozylacji często pojawiają się we wczesnych etapach rozwoju choroby, zanim wystąpią kliniczne objawy przerzutów, co czyni je obiecującymi kandydatami na wczesne biomarkery oraz nowe cele terapeutyczne.

Motywacją do podjęcia tych badań są rosnące dowody, w tym nasze własne wyniki pilotażowe, wskazujące, że komórki czerniaka o wysokim potencjale przerzutowym wykazują odmienne wzorce glikozylacji w porównaniu z komórkami o niższej agresywności. Jednocześnie glikozylacja jest procesem podatnym na wpływ wielu czynników fizjologicznych i zapalnych, co sprawia, że jej rola w progresji nowotworu pozostaje nadal niedostatecznie poznana. Wypełnienie tej luki wymaga badań wykraczających poza standardowe linie komórkowe i opartych na materiale pochodzącym bezpośrednio od pacjentów oraz na modelach o wysokiej trafności klinicznej.

Głównym celem projektu jest ustalenie, czy określone zmiany glikozylacji pełnią funkcję molekularnych „przełączników", które umożliwiają komórkom czerniaka unikanie ataku ze strony układu odpornościowego oraz efektywne rozprzestrzenianie się w organizmie. W tym celu komórki czerniaka oraz odpowiadające im komórki odpornościowe (limfocyty) będą izolowane bezpośrednio z próbek klinicznych (1). Z wykorzystaniem zaawansowanych metod analitycznych zostaną zidentyfikowane struktury cukrowe oraz enzymy odpowiedzialne za ich powstawanie w agresywnych postaciach czerniaka (2), a następnie wybrane szlaki glikozylacji zostaną celowo zaburzone w celu oceny ich wpływu na wzrost guza, rozpoznawanie immunologiczne oraz zdolność do tworzenia przerzutów (3). Efekty te będą badane zarówno w autologicznych ko-hodowlach z komórkami układu odpornościowego pacjenta (4), jak i w żywym organizmie z wykorzystaniem larw *Danio rerio* (5), które umożliwiają obrazowanie rozwoju nowotworu i jego rozsiewu w czasie rzeczywistym.



Oczekiwanym rezultatem projektu jest identyfikacja charakterystycznych wzorców glikozylacji związanych z wysokim ryzykiem progresji czerniaka, uzyskanie mechanistycznego wglądu w rolę zmian cukrowych w ucieczce nowotworu spod kontroli immunologicznej oraz wytypowanie kluczowych enzymów glikozylacyjnych jako potencjalnych celów przyszłych narzędzi diagnostycznych i terapeutycznych. W dłuższej perspektywie badania te mogą przyczynić się do wcześniejszego rozpoznawania najbardziej niebezpiecznych postaci czerniaka oraz do rozwoju bardziej precyzyjnych, spersonalizowanych strategii leczenia, co ma istotne znaczenie zarówno dla poprawy przeżywalności pacjentów, jak i dla ograniczenia społecznych i ekonomicznych skutków choroby.