

Szlaki molekularne adaptacyjnej odpowiedzi na stres błony jądrowej i ich rola w raku piersi i gruczołu krokowego

Nowotwory piersi i gruczołu krokowego należą do najczęściej występujących w Europie i stanowią prawie 30% przypadków nowotworów u kobiet i mężczyzn. Chociaż istnieją różne mechanizmy, które mogą napędzać transformację i progresję nowotworu, komórki nowotworowe zazwyczaj **wykazują nieprawidłową morfologię jądra komórkowego: kształt i rozmiar**. Jądro komórkowe to duże i sztywne organellum, otoczone dwuwarstwą lipidową błoną jądrową, która tworzy warstwę ochronną wokół jądra. W komórkach nowotworowych błona jądrowa jest często obciążona brakiem niektórych kluczowych białek, co zaobserwowano zarówno w przypadku raka piersi, jak i gruczołu krokowego. Ponieważ komórka może być narażona na różne formy stresu, zwłaszcza podczas rozwoju nowotworu, również błona jądrowa często poddawana „**stresowi błony jądrowej**”, w tym **naprężeniom mechanicznym (np. przeciskanie jądra przez wąskie przestrzenie)** i **stresem oksydacyjnym (np. na skutek masywnego wzrostu i niedostatecznego nawodnienia naczyń)**, prowadzącym do jego dysfunkcji i/lub uszkodzenia niektórych jej składników, które mogą dodatkowo ulec pogorszeniu w wyniku utraty niektórych kluczowych białek błony jądrowej w chorobie nowotworowej. Brak niektórych składników błony jądrowej może aktywować szlaki prowadzące do progresji nowotworu i oporności na terapię, co może prowadzić do gorszego przeżycia pacjentów. Celem tego projektu jest wszechstronna analiza czynników wewnętrznych i zewnętrznych, które mogą mieć wpływ na stabilność błony jądrowej i reakcję komórki na stres oraz mechanizmów adaptacyjnych.

Czynniki molekularne wpływające na stabilność i skład błony jądrowej zostaną wybrane przy użyciu **wysokowydajnej metody przesiewowej**, a linie komórkowe niezawierające niektórych składników błony jądrowej zostaną wygenerowane i scharakteryzowane za pomocą różnych biochemicznych i zaawansowanych metod obrazowania. Następnie stabilność błony jądrowej będzie narażana na różne formy stresu - przez różne czynniki chemiczne wywołujące **stres oksydacyjny (chemikalia, niedotlenienie, chemio- i radioterapia)**, a także **naprężenia mechaniczne (urządzenia mechaniczne)**, aby zrozumieć, w jaki sposób skład błony jądrowej może wpływać na reakcję na stres i **czy istnieją jakiegokolwiek szlaki molekularne które mogłyby pomóc komórce nowotworowej w adaptacji**. Ponadto takie szlaki adaptacyjne do stresu błony jądrowej oraz ich mechanizmy działania i potencjalna rola zostaną zbadane w modelach 3D *in vitro* i materiale klinicznym od pacjentów z rakiem piersi i prostaty, aby zrozumieć ich potencjalny udział w progresji nowotworu i przerzutowaniu.

Ponieważ błona jądrowa odgrywa tak ważną rolę w ochronie jądra, wyniki proponowanego projektu mogą całkowicie zmienić postrzeganie reakcji na stres błony jądrowej i doprowadzić do odkrycia potencjalnie **nowych szlaków molekularnych** umożliwiających komórce przystosowanie się do różnych form stresu. Ponadto badanie takich komponentów molekularnych w materiale klinicznym pacjentów chorych na raka może pomóc w zrozumieniu adaptacji błony jądrowej w procesie progresji i rozprzestrzeniania się nowotworu, co wywarłoby silny wpływ na dziedzinę badań nad nowotworami. Zagłębiając się w te obszary, mój projekt może dostarczyć **cennych informacji na temat roli stresu błony jądrowej w progresji nowotworu i oporności na terapię**, co ostatecznie przyczyni się do opracowania lepszych strategii leczenia chorych na nowotwory piersi i gruczołu krokowego.

Podsumowując, jest oczywiste, że błona jądrowa odgrywa ważną rolę w transformacji nowotworów, a pogłębianie naszej wiedzy na temat białek błony jądrowej oraz adaptacji stresu związanej z błoną jądrową i zaangażowanych w nie szlaków komórkowych znacznie **poprawi naszą wiedzę na temat progresji nowotworu**. Ponieważ większość zgonów z powodu guzów litych jest spowodowana przerzutami, identyfikacja nowych mechanizmów napędzających progresję nowotworu i rozprzestrzenianie się przerzutów w kierunku potencjalnych celów molekularnych o znaczeniu terapeutycznym może okazać się obiecującą **strategią zmniejszania śmiertelności z powodu nowotworów**. Ponadto identyfikacja komórek o najwyższym potencjale przerzutowym, które mogłyby służyć jako marker postępu choroby, mogłaby ułatwić **podejmowanie decyzji klinicznych**. Zatem proponowany projekt jest jak dotąd badaniem pionierskim i może utorować drogę onkologii precyzyjnej. Ponadto potencjalny(e) mechanizm(y) adaptacji stresu błony jądrowej **można ekstrapolować na inne typy nowotworów i różne choroby**.