

Komórki wszystkich eukariotycznych organizmów zawierają złożoną sieć polimerycznych białek zwaną cytoszkieletem. Ważną częścią cytoszkieletu są filamenty aktynowe, które tworzą różne struktury odpowiedzialne za wiele życiowych funkcji komórki. Aktyna utrzymuje kształt komórki, jej napięcie, bierze udział w migracji, adhezji, podziale komórki, transporcie wewnątrzkomórkowym. Aby tak wiele funkcji mogło być realizowanych, aktyna musi być zdolna do szybkiej reorganizacji. Filamenty aktynowe powstają z globularnych podjednostek tworzących dwułańcuchowe wydłużone polimery, które rosną i skracają się na obu końcach z różną szybkością. Poprzez oddziaływania z ogromną liczbą białek wiążących aktynę, filamenty są porządkowane w formie różnorodnych struktur. Ponadto, oddziaływania filamentów aktynowych z motorycznymi miozynami kierują skurczem i ruchem komórkowym. Wśród białek wiążących aktynę znajduje się szczególna rodzina białek zwanych tropomiozynami, które polimeryzują wzdłuż filamentu, przez co stabilizują go i kontrolują oddziaływania aktyny z innymi białkami wiążącymi.

Podczas transformacji nowotworowej i rozprzestrzeniania się guzów do odległych miejsc (przerzuty), cytoszkielet aktynowy ulega dużym zmianom. Jednym z powodów tych zmian jest fakt, że procesy transformacji wpływają na zmiany w poziomie białek wiążących aktynę. Wykazano, że w różnych rodzajach nowotworów stężenia kilku typów (izoform) tropomiozyny są znacznie zmniejszone. Jednym z mechanizmów, który może prowadzić do zmian w cytoszkiecie aktynowym w komórkach nowotworowych w wyniku obniżenia poziomu niektórych izoform tropomiozyny, jest deregulacja białek wiążących aktynę, które determinują dynamikę filamentów aktynowych.

Ostatnie badania przeprowadzone przez grupę badawczą dr. Beneša z Uniwersytetu Masaryka w Brnie po raz pierwszy wykazały, że poziom izoformy tropomiozyny Tpm2.3 został znacznie obniżony w komórkach przerzutowego kostniakomięsaka (OSA). Tpm2.3 nie była dotychczas badana, dlatego nie wiemy, jak wpływa na cytoszkielet aktynowy, a w szczególności na komórki OSA. Kostniakomięsak jest złośliwym, bardzo agresywnym nowotworem kości, dotyczącym głównie dzieci i młodzieży. Dla walki z tą chorobą ważne jest znalezienie markerów molekularnych, które mogą pomóc w ustalaniu rokowania pacjentów i stać się celem terapeutycznych leków. Zasadniczym pytaniem jest czy Tpm2.3 może być markerem prognostycznym lub celem terapeutycznym w OSA.

Celem tego projektu badawczego jest: (1) poznanie molekularnych mechanizmów regulacji filamentów aktynowych przez izoformę tropomiozyny Tpm2.3, (2) poznanie roli Tpm2.3 w utrzymaniu struktur filamentów aktynowych i właściwości mechanicznych nieprzerzutowych i przerzutowych komórek OSA oraz (3) ustalenie, czy Tpm2.3 może wpływać na wrażliwość komórek nowotworowych na leki.

Projekt będzie realizowany na Uniwersytecie Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy oraz na Uniwersytecie Masaryka w Brnie. Polska grupa będzie analizować funkcje Tpm2.3 na poziomie molekularnym. Z użyciem metod biologii molekularnej zostaną wyprodukowane Tpm2.3 i inne izoformy tropomiozyny. Regulacja oddziaływań filamentów aktynowych z kilkoma białkami wiążącymi aktynę, które odpowiadają za dynamikę cytoszkieletu, migrację i kurczliwość komórek, będzie badana przy użyciu różnych metod biochemicznych. Grupa ta skonstruuje również swoiste przeciwciała, które pozwolą zlokalizować Tpm2.3 w komórkach nieprzerzutowych i przerzutowych. Czeska grupa przygotowuje linie komórkowe OSA różniące się stopniem produkcji Tpm2.3 i przeanalizuje fenotyp tych komórek oraz ich zdolności do tworzenia przerzutów. Korzystając z kultur komórkowych i zaawansowanych metod mikroskopowych, czeska grupa będzie badać lokalizację Tpm2.3 w komórkach nowotworowych, wpływ Tpm2.3 na organizację cytoszkieletu aktynowego i właściwości mechaniczne komórek. Przeanalizuje również odpowiedź komórek OSA na leki.

Realizacja projektu dostarczy nam nowych informacji na temat roli Tpm2.3 w procesach fizjologicznych i patologicznych oraz ważnych danych wskazujących czy Tpm2.3 może być stosowany jako marker swoisty dla OSA.