



Śmierć komórkowa jest kluczowym procesem odpowiedzialnym za utrzymanie homeostazy i zapewniającym względnie stałą liczbę komórek w organizmie. Zaburzenia mechanizmów regulacji śmierci komórkowej współtowarzyszą rozwojowi wielu chorób, w tym nowotworowych. Czerniak jest jednym z najbardziej złośliwych nowotworów, który wykazuje wysoką oporność na leki przeciwnowotworowe, w tym terapię celowaną hamującą aktywność ścieżki sygnałowej RAF/MEK/ERK istotnej m.in. dla przeżycia komórek czerniaka. Jedną z przyczyn niewrażliwości tego nowotworu na dostępne terapie jest wysoki poziom białek antyapoptotycznych z rodziny BCL-2, dlatego moje zainteresowania badawcze skupiają się wokół tej grupy regulatorów śmierci komórkowej. Interesującym aspektem regulacji ekspresji genów z rodziny BCL-2 jest udział specyficznego dla melanocytów i czerniaka czynnika transkrypcyjnego MITF ([Hartman i Czyż, 2015 J Invest Dermatol](#)). Z prowadzonych przeze mnie badań wynika, że zmianom fenotypu komórek czerniaka w odpowiedzi na czynniki mikrośrodowiska towarzyszą przejściowe zmiany poziomu niektórych białek antyapoptotycznych ([Hartman i wsp., 2015 PloS One](#)), a hamowanie ich aktywności może mieć kluczowe znaczenie dla ograniczania możliwości przystosowawczych komórek. Komórki czerniaka różnią się profilem ekspresji genów z rodziny BCL-2 w sposób zależny od stopnia rozwoju i progresji nowotworu ([Hartman i Czyż, 2014 Cancer Lett](#)). Ponadto białka te regulują inne niż apoptoza rodzaje śmierci komórkowej. Istotnym aspektem klinicznym jest uruchamianie określonego rodzaju śmierci selektywnie w komórkach czerniaka. Fizjologicznymi inhibitorami aktywności białek antyapoptotycznych BCL-2 są białka zawierające wyłącznie domenę BH3 (białka *BH3-only*). Związki naśladujące aktywność białek *BH3-only* (tzw. mimetyki BH3) wykazują właściwości przeciwnowotworowe ([Hartman i Czyż, 2012 Anticancer Agents Med Chem](#)). Dotychczasowe badania wskazują, że odpowiedź komórek czerniaka na inhibitory zmutowanej kinazy BRAF zależy m.in. od wyjściowej ekspresji białek BCL-2. Zastosowanie w skojarzeniu mimetyków BH3 i inhibitorów ścieżki sygnałowej RAF/MEK/ERK jest zatem interesującym podejściem terapeutycznym. Obecnie realizuję projekt SONATA, finansowany przez Narodowe Centrum Nauki, który ma na celu wskazanie konkretnych białek antyapoptotycznych, których hamowanie przez selektywne mimetyki BH3 skutkowałoby wzmocnieniem aktywności proapoptotycznej nowej generacji inhibitora kinazy BRAF<sup>V600E</sup>, enkorafenibu. Zastosowanie w badaniach unikatowego modelu czerniaka *in vitro*, w którym heterogenne populacje komórek z mutacją BRAF<sup>V600E</sup> wyprowadzone z guzów pobranych od pacjentów charakteryzują się różnym poziomem białek z rodziny BCL-2, m.in. białka MCL-1 ([Hartman i wsp., 2016 Oncotarget](#)), pozwoli na ocenę stopnia uwrażliwiania (*mitochondrial priming*) komórek czerniaka przez enkorafenib, z uwzględnieniem molekularnej charakterystyki danej linii komórkowej. W tym celu planuję wykorzystać niedawno opisaną metodę '*Dynamic BH3 Profiling*', co jest nowatorskim podejściem w zakresie badania procesu apoptozy w komórkach czerniaka. Uzyskane wnioski pozwolą poszerzyć wiedzę na temat personalizacji terapii pacjentów z czerniakiem.