



Czerniak to złośliwy nowotwór wywodzący się z melanocytów, komórek barwnikowych, pochodzenia neuroektodermalnego, umiejscowionych w skórze, rzadziej w obrębie błon śluzowych oraz oka. Stanowi on istotny problem współczesnej onkologii z uwagi na obserwowany od kilkadziesiąt lat ogólnosiątkowy dynamiczny wzrost zachorowalności, stosunkowo młody wiek chorych oraz oporność na stosowane metody leczenia. Heterogenność subpopulacji komórek czerniaka występująca w obrębie guza, obejmująca również komórki o charakterze macierzystym, jest jedną z przyczyn niepowodzenia w leczeniu. U chorych na czerniaka zidentyfikowano kilka genów, których mutacje towarzyszą wystąpieniu choroby, a najbardziej powszechną mutacją w czerniaku jest substytucja waliny przez kwas glutaminowy w pozycji 600 egzonu 15 w genie BRAF. Mutacja BRAFV600E znacząco zwiększa aktywność kinazy

BRAF, prowadząc do nadmiernej aktywności szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Z tego względu zastosowanie niskocząsteczkowych inhibitorów zmutowanej kinazy BRAF (wemurafenib, dabrafenib i enkorafenib) oraz inhibitorów kinazy MEK1/2, aktywowanej bezpośrednio przez BRAF (trametynib, kobimetynib i binimetynib) zrewolucjonizowały terapię pacjentów z czerniakiem. Jednak wciąż wyzwaniem jest stosunkowo szybko pojawiająca się oporność na leczenie, prowadząca do nawrotu choroby i śmierci pacjenta. Z tego względu poszukuje się białek, które mogłyby stanowić dodatkowy cel terapeutyczny w leczeniu czerniaka.

Szlak sygnałowy WNT jest złożonym systemem oddziaływań molekularnych regulującym m.in. embriogenezę, różnicowanie, przeżywalność oraz proliferację. Wiadomo, że zmiany w funkcjonowaniu szlaku WNT stwierdza się w chorobach metabolicznych, neurodegeneracyjnych oraz w różnego typu nowotworach. Nadmierną aktywację kanonicznego szlaku WNT (zależnego od β -kateniny) obserwuje się np. w raku jelita grubego i wątroby, gdzie wzrost poziomu cytoplazmatycznej oraz jądrowej β -kateniny skorelowany jest ze zwiększoną inwazją, przerzutowaniem, oraz złym rokowaniem dla pacjenta. W czerniaku również dochodzi do aktywacji kanonicznego szlaku WNT, jednak w odróżnieniu od innych typów nowotworów, wysoki poziom β -kateniny jest markerem dobrego rokowania, co może wskazywać na odmienną, nie do końca scharakteryzowaną funkcję β -kateniny w czerniaku. Wiadomo, że szlak sygnałowy WNT/ β -katenina odgrywa zasadniczą rolę w biologii czerniaka, gdyż uczestniczy w regulacji ekspresji czynnika transkrypcyjnego swoistego dla melanocytów i komórek czerniaka (MITF). Rola kanonicznego szlaku WNT w czerniaku jest złożona i niejednoznaczna, wiele publikacji wskazuje na udział kanonicznego szlaku WNT w transformacji oraz proliferacji komórek czerniaka oraz na rolę niekanonicznego szlaku WNT w procesach tworzenia przerzutów [Gajos-Michniewicz A. i wsp. 2020]. Wyniki wstępnych badań otrzymanych w ramach projektu MINIATURA 5 finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki, wykazały zróżnicowaną podstawową aktywność tego szlaku w komórkach naiwnych oraz opornych na leki ukierunkowane molekularnie. Ponadto stwierdzono odmienną odpowiedź tych komórek na działanie inhibitorów kanonicznego szlaku WNT. Uzyskane wyniki pozwoliły na wstępne poznanie mechanizmów prowadzących do zwiększonego poziomu aktywnej β -kateniny w komórkach opornych na wemurafenib lub trametynib oraz są podstawą do dalszych badań mających na celu szersze poznanie roli tego szlaku w komórkach czerniaka opornych na wymienione leki. Potencjał badań nad rolą szlaku WNT/ β -katenina w progresji oraz rozwoju lekooporności czerniaka jest bardzo wysoki, a modulowanie aktywności tego szlaku może być w przyszłości używane w terapii uzupełniającej dotychczas stosowane leczenie

Gajos-Michniewicz A, Czyż M. WNT Signaling in Melanoma. *Int J Mol Sci.* 2020, 21(14):4852.