



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, a hamowanie ich aktywności może mieć kluczowe znaczenie dla ograniczania możliwości przystosowawczych komórek ([Hartman i wsp., 2015 PloS One](#)). 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 ([Hartman i Czyż, 2020 Cell Death Dis](#); [Hartman, 2020 Int J Mol Sci](#); [Hartman i Czyż, 2023 Cell Death Differ](#)). Istotnym aspektem klinicznym jest uruchamianie określonego rodzaju śmierci selektywnie w komórkach czerniaka. Fizjologicznymi inhibitorami 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 wyjściowego poziomu białek BCL-2. Zastosowanie w skojarzeniu mimetyków BH3 i inhibitorów ścieżki sygnałowej RAF/MEK/ERK jest zatem interesującym podejściem terapeutycznym. W zrealizowanym projekcie SONATA, finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki, wykazaliśmy, że hamowanie aktywności MCL-1, oraz BCL-X_L i BCL-2 w niektórych liniach komórkowych, przez selektywne mimetyki BH3 skutkowało wzmocnieniem aktywności proapoptotycznej enkorafenibu, nowej generacji inhibitora kinazy BRAF^{V600E} ([Hartman i wsp., 2021 Cancer Lett](#)). Zastosowanie w badaniach unikatowego modelu czerniaka *in vitro*, w którym heterogenne populacje komórek z mutacją BRAF^{V600E} 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](#)), pozwoliło na ocenę stopnia uwrażliwiania (*mitochondrial priming*) komórek czerniaka na enkorafenib, z uwzględnieniem molekularnej charakterystyki danej linii komórkowej. W tym celu wykorzystano stosunkowo niedawno opisaną metodę 'Dynamic BH3 Profiling', co było nowatorskim podejściem w zakresie badania procesu apoptozy w komórkach czerniaka ([Hartman i wsp., 2021 Cancer Lett](#)). Wykazaliśmy również, że komórki odporne na trametynib wykazują różną wrażliwość na inhibitor MCL-1 w zależności od fenotypu, którym się charakteryzują ([Hartman i wsp., 2023 Cancers](#)). Uzyskane wnioski pozwoliły na poszerzenie wiedzy na temat personalizacji terapii pacjentów z czerniakiem. W kręgu moich aktualnych zainteresowań badawczych znajdują się mechanizmy oporności na leki ukierunkowane molekularnie w komórkach czerniaka ze szczególnym uwzględnieniem innych niż apoptoza rodzajów śmierci komórkowej, w szczególności kuproptoza, która jest niedawno opisanym rodzajem regulowanej śmierci komórki. Badania dotyczące tego rodzaju śmierci komórkowej będę realizował w ramach projektu OPUS „Kuproptoza, nowy rodzaj regulowanej śmierci komórkowej jako potencjalny cel terapeutyczny w czerniaku wrażliwym i opornym na leki ukierunkowane molekularnie” z Narodowego Centrum Nauki.