

WNIOSEK PROJEKTU DOKTORSKIEGO
Szkola Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

IMIĘ I NAZWISKO AUTORA PROJEKTU	dr hab. n. med. Magdalena Izdebska, prof. UMK
AFILIACJA AUTORA PROJEKTU (jednostka organizacyjna, telefon kontaktowy, adres e-mail)	Katedra Histologii i Embriologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu ul. Karłowicza 24 85-092 Bydgoszcz Tel. 509 766 223 mizdebska@cm.umk.pl
DYSCYPLINA NAUKOWA, W RAMACH KTÓREJ PROJEKT BĘDZIE REALIZOWANY (zaznaczyć właściwą)	☐ NAUKI FARMACEUTYCZNE ☒ <u>NAUKI MEDYCZNE</u> ☐ NAUKI O ZDROWIU

CZĘŚĆ A:
OPIS PROJEKTU

1. TEMAT PROJEKTU:
Integracja sygnałów metabolicznych i mechanicznych w raku szyjki macicy: rola osi hipoksja–cytoszkielec–YAP/TAZ
2. STRESZCZENIE PROJEKTU (max. 1000 znaków ze spacjami):
Projekt ma na celu zbadanie mechanizmów regulujących aktywność szlaku YAP/TAZ w raku szyjki macicy poprzez integrację sygnałów metabolicznych i mechanicznych w mikrośrodowisku guza. Szczególna uwaga poświęcona zostanie roli hipoksji, właściwości macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) oraz organizacji cytoszkieletu w modulowaniu aktywności tych kluczowych efektorów mechanotransdukcji. Badania zostaną przeprowadzone z wykorzystaniem modeli <i>in vitro</i> obejmujących linie komórkowe hodowane w kontrolowanych warunkach tlenowych oraz na podłożach o zróżnicowanej sztywności i składzie. Analizie poddana będzie subkomórkowa lokalizacja, poziom ekspresji i aktywacja YAP/TAZ, a także dynamika cytoszkieletu. Uzupełnieniem będą badania materiału klinicznego. Oczekiwane wyniki pozwolą

lepiej zrozumieć mechanizmy progresji nowotworu oraz wskazać nowe biomarkery i cele terapeutyczne.

3. CEL NAUKOWY PROJEKTU I ZNACZENIE PODJĘTEGO PROBLEMU BADAWCZEGO (max. 3000 znaków ze spacjami):

Celem projektu jest określenie, w jaki sposób warunki hipoksji oraz właściwości mechaniczne i skład macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) regulują aktywność szlaku YAP/TAZ w raku szyjki macicy. Dodatkowo analizowana będzie zależność w/w szlaku i jego regulacji od organizacji cytoszkieletu komórkowego.

Rak szyjki macicy pozostaje istotnym problemem zdrowotnym na świecie, a jego progresja i oporność na leczenie są silnie związane z mikrośrodowiskiem guza. Jednym z kluczowych elementów regulacji otoczenia jest hipoksja, która wpływa na ekspresję genów oraz aktywność szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za przeżycie i inwazyjność komórek nowotworowych. Równocześnie coraz większą uwagę zwraca się na rolę mechanotransdukcji, czyli zdolności komórek do odbierania i przekształcania bodźców mechanicznych.

Efektory szlaku Hippo – YAP i TAZ – stanowią centralne elementy odpowiedzi komórek na bodźce mechaniczne, takie jak sztywność ECM, napięcie cytoszkieletu czy adhezja komórkowa. Ich deregulacja prowadzi do zwiększonej proliferacji, migracji oraz oporności na apoptozę komórek nowotworowych. Pomimo rosnącej liczby badań, nadal brakuje kompleksowych analiz integrujących wpływ hipoksji, właściwości ECM oraz organizacji cytoszkieletu na aktywność YAP/TAZ w raku szyjki macicy.

Projekt ma na celu wypełnienie tej luki poprzez połączenie badań *in vitro* na liniach komórkowych oraz analiz materiału klinicznego. Uzyskane wyniki pozwolą lepiej zrozumieć mechanizmy regulujące agresywność nowotworu oraz mogą wskazać nowe cele terapeutyczne i biomarkery prognostyczne.

4. KONCEPCJA I PLAN BADAŃ Z UWZGLĘDNIENIEM METODYKI (max. 4000 znaków ze spacjami):

Projekt zakłada wielopoziomową analizę aktywności szlaku YAP/TAZ w zależności od warunków tlenowych, właściwości macierzy zewnątrzkomórkowej oraz organizacji cytoszkieletu.

Badania zostaną przeprowadzone na liniach komórkowych raka szyjki macicy (np. HeLa, SiHa, CaSki, HT-3), hodowanych w warunkach normoksji (21% O₂) oraz hipoksji (1–2% O₂). Hipoksja będzie uzyskiwana z wykorzystaniem inkubatorów hipoksyjnych lub metod chemicznych (np. CoCl₂).

W celu analizy wpływu ECM komórki będą hodowane na podłożach pokrytych różnymi składnikami macierzy (kolagen I, laminina, fibryonektyna) oraz na hydrożelach o zróżnicowanej sztywności, co pozwoli modelować warunki mechaniczne mikrośrodowiska guza. Z kolei aktywność YAP/TAZ będzie oceniana poprzez analizę ich subkomórkowej lokalizacji (immunofluorescencja), oraz poziomu ekspresji i fosforylacji (Western blot). Dodatkowo rola cytoszkieletu zostanie zbadana poprzez analizę organizacji filamentów aktynowych (barwienie phalloidina) oraz zastosowanie inhibitorów modulujących jego dynamikę (np. cytochalazyna D). Pozwoli to określić zależność pomiędzy napięciem cytoszkieletu a aktywacją YAP/TAZ.

Kolejnym etapem projektu będą badania prowadzone na materiałem klinicznym pobranym od pacjentek z rakiem szyjki macicy. Przeprowadzona zostanie immunohistochemiczna analiza ekspresji i lokalizacji YAP/TAZ oraz markerów hipoksji (np. HIF-1 α), a uzyskane wyniki zostaną skorelowane z danymi klinicznymi.

Analiza statystyczna obejmie testy porównawcze oraz analizę korelacji pomiędzy badanymi parametrami. Tak zaprojektowane badania pozwolą kompleksowo ocenić wpływ mikrośrodowiska guza na aktywność szlaku YAP/TAZ

5. SPODZIEWANE ZNACZENIE WYNIKÓW BADAŃ Z OKREŚLENIEM WPLYWU NA ROZWÓJ DYSCYPLINY (max. 1500 znaków ze spacjami):

Projekt wniesie nową jakość do badań nad biologią nowotworów poprzez integrację mechanotransdukcji i sygnalizacji metabolicznej w jednym modelu eksperymentalnym. Oczekiwane wyniki mogą zmienić sposób postrzegania roli YAP/TAZ — z klasycznych efektorów mechanicznych w uniwersalne integratory sygnałów mikrośrodowiska guza.

Dodatkowo identyfikacja zależności pomiędzy hipoksją, właściwościami ECM i cytoszkieletem ujawni nowe mechanizmy odpowiedzialne za progresję i plastyczność nowotworów.

Projekt ma potencjał do wskazania nowych celów terapeutycznych oraz biomarkerów opartych na właściwościach mechanicznych guza, co wpisuje się w rozwijający się nurt medycyny precyzyjnej.

6. PLANOWANA FORMA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ



MANUSKRYPT – tradycyjna forma rozprawy nieopublikowanej



CYKL PUBLIKACJI – spójny tematycznie zbiór opublikowanych artykułów



TRYB HYBRYDOWY – spójny tematycznie zbiór opublikowanych artykułów i nieopublikowanych manuskryptów

