

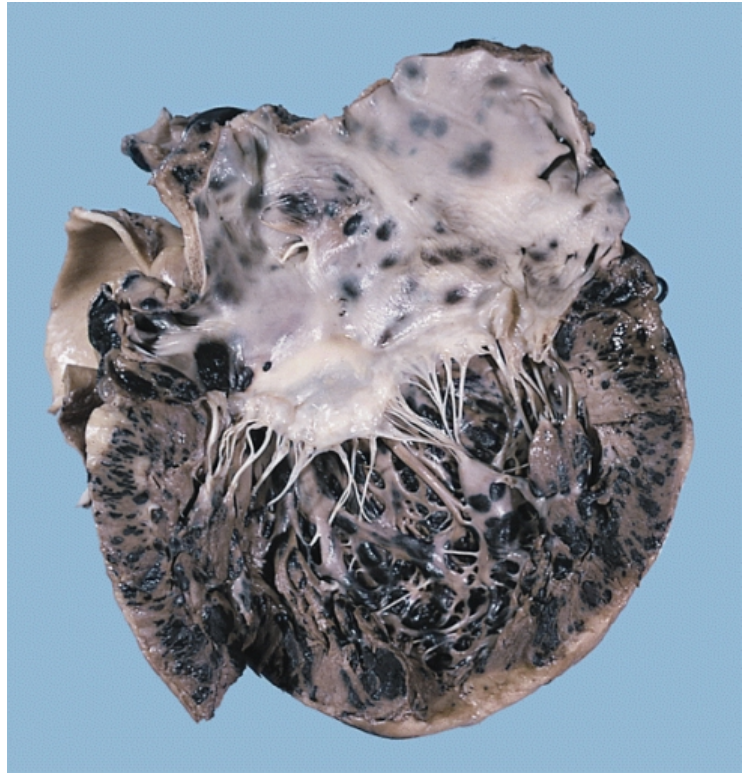


Wstęp do [wpisu w PLOS Biologie](#) promującego jeden z najnowszych artykułów z *PLOS Biology* brzmi niczym opis wakacyjnej sielanki. Do czasu.

Gorący dzień, błękitne niebo i jeszcze błękitniejsze morze. Dzień idealny, by spędzić go na plaży. Mało kto jednak ma świadomość tego, co mogą porabiać niektóre z naszych komórek w czasie, gdy nasza skóra praży się na słońcu. Komórki czerniaka na przykład mogą być właśnie bardzo zajęte, dzieląc się i nie ustając w próbach ucieczki, w poszukiwaniu naczyń krwionośnych, którymi opuszczają skórę i wyruszają, by kolonizować inne części ciała. Ale co sprawia, że podejmują decyzję o migracji poza skórę? Czy istnieje jakiś sygnał, który wzywa je do opuszczenia bezpiecznej przystani i rozpoczęcia wędrówki siejącej zamęt i spustoszenie tam, gdzie dotrą?

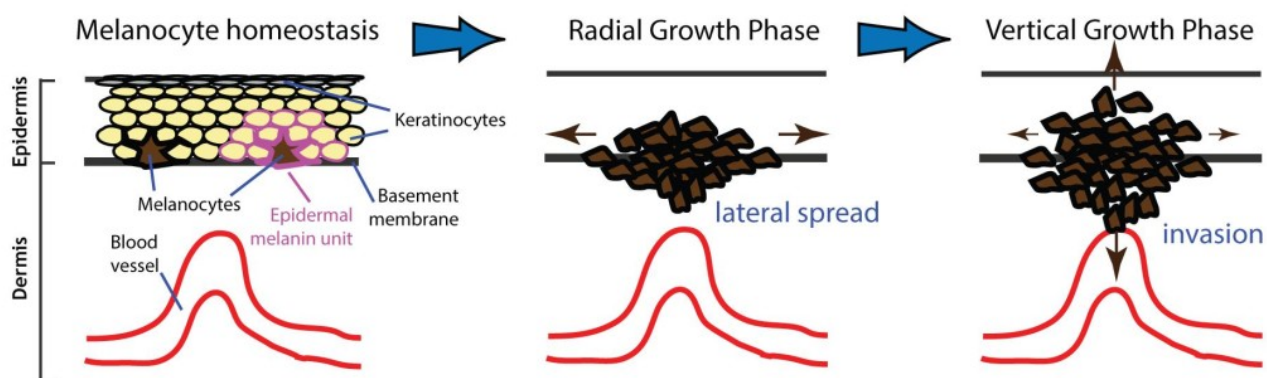
Nawiązując do [słynnego filmu](#) z Glenn Close i Michaeliem Douglasem, fatalnym zauroczeniem (a właściwie – gdyby przetłumaczyć dosłownie – śmiertelnym przyciąganiem) nazwała Ines-Alvarez Garcia z *PLOS Biology* szczególną predylekcję komórek czerniaka do kwasu lizofosfatydowego (ang. lysophosphatidic acid, LPA), związku chemicznego istotnego dla metabolizmu błon komórkowych, ale też pełniącego [ważkie funkcje sygnalizacyjne](#) wewnątrz komórek – uczestniczącego w procesach ich namnażania i śmierci, w budowie szkieletu wewnątrzkomórkowego, regulacji stężenia jonów wapnia, etc. Jak się okazuje LPA jest ważny także dla komórek czerniaka. Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek barwnikotwórczych (wytwarzających melaninę), melanocytów. Jest uważany za zmianę wyjątkowo groźną, gdyż potrafi stosunkowo wcześnie przerzutować, jednocześnie jego przerzuty potrafią

pojawiać się niespodziewanie jeszcze przez wiele lat po – wydawałoby się skutecznym – leczeniu. O ile czerniak usunięty wcześniej, zanim pojawią się przerzuty, a optymalnie – zanim zacznie naciekać głębsze warstwy skóry, jest nowotworem dość dobrze rokującym, o tyle zmiana usunięta zbyt późno, gdy nastąpił już rozsiew, wiąże się z nader niekorzystnym rokowaniem pomimo [usiłnych starań lekarzy i naukowców](#). Tym, co od dawna frapowało badaczy były właśnie mechanizmy sterujące zdolnością i skłonnością nowotworowych melanocytów do wędrówki najpierw w głąb skóry, później – w głąb innych narządów.



Ekipie, o której poczynaniach piszę, udało się właśnie opisać kolejny element tego procesu. Skłonności włóczęgowskie melanocytów zazwyczaj wiąże się z ich pochodzeniem. Owszem, w większości tkwią spokojnie w dolnej części naskórka (ale też w oponach mózgowych tudzież oczach chociażby – stąd i tam może rozwinąć się czerniak – czy to tęczówki, czy naczyńki, czy ciała rzęskowego), odpowiadając za ochronę skóry przed promieniowaniem słonecznym i przyczyniając się do powstawania pożądanej przez niektórych opalenizny, nie w skórze jednak powstają. Melanoblasty, prekursorzy melanocytów, wywędrowują podczas rozwoju embrionalnego z pierwotnej przejściowej struktury nazywanej grzebieniem nerwowym i dającej początek także m.in. zwojom nerwowym. Dopiero po dotarciu do miejsc docelowych ostatecznie dojrzewają. Można zatem powiedzieć, że migracja jest niejako wpisana w przeznaczenie komórek barwnikotwórczych, wciąż jednak badamy jak do niej dochodzi. Pierwszym etapem wędrówki komórek czerniaka jest samo wyjście z naskórka, w którym to mnożą się bezpiecznie na początku

oddzielone od skóry błoną podstawną, i nacieczenie skóry właściwej – czyli przejście do pionowej (wertykalnej), inwazyjnej fazy wzrostu niezbędnej do dalszego rozsiewu. To właśnie ten moment wzięli pod lupę uczeni. Dotychczasowe



W
a
s
u
g
e
r
o
w

ały, że u podstaw mechanizmów wywabiających nowotworowe melanocyty z naskórka może leżeć chemotaksja. Miałyby podążać zgodnie z gradientem stężeń za jakąś ściśle określoną substancją. Ale jaką? Pośród postulowanych wcześniej związków pojawiały się rozmaite czynniki wzrostowe, jednak okazało się, że badane komórki wyjątkowo chętnie migrują na podłożach wzbogaconych po prostu surowicą, "pożerając" (a w każdym razie rozkładając aktywnie) jeden z jej składników. By go zidentyfikować, badacze przetestowali kolejno poszczególne związki wiązane ze z jednej strony – rozwojem niektórych znanych nowotworów, z drugiej – z mobilnością komórek zapalnych. Strzałem w dziesiątkę okazał się wspomniany na początku LPA (warto rzucić okiem na [zalinkowany filmik](#)). Swoje założenia ekipa potwierdziła, weryfikując zdolność czerniakowych melanocytów do rozkładania LPA. Dodatkowo udało im się wykazać, że podejrzewane wcześniej o kluczową dla migracji melanocytów rolę czynniki wzrostowe dodatkowo wzmagają obserwowany mechanizm, mimo iż same, bez LPA, przynosiły raczej mizerne efekty – pełnią zatem rolę głównie pomocniczą. Obserwacje przetestowano nie tylko na samych hodowanych w laboratorium komórkach. W próbkach pobranych od chorujących na czerniaka myszy udało się potwierdzić obserwowane *in vitro* różnice stężeń LPA na linii rozrostu guza. Taki mechanizm tłumaczy dość dobrze wyjątkowo ściśle (co

do ułamków milimetra) w przypadku czerniaka uzależnioną od rozmiaru guza skłonność do przerzutowania – kolejne stopnie zaawansowania wyznaczone są właśnie przede wszystkim przez głębokość nacieku. Pojedyncze komórki najprawdopodobniej nie są zdolne do rozkładu związku w tempie wystarczającym do stworzenia odpowiedniego gradientu stężeń, niezbędny jest efekt masy. Jest to – oczywiście – tylko punkt wyjścia do dalszych badań – niezbędna będzie ocena źródeł samego LPA wokół komórek czerniaka, zbadanie istotności tego związku w kolejnych etapach rozsiewu (naciekanie naczyń, węzłów chłonnych, odległych od punktu wyjścia narządów). Szczególnie interesujący może się zaś okazać dokładny mechanizm samego rozkładu LPA przez komórki – być może w przyszłości jego znajomość pomoże w opracowaniu skuteczniejszych niż obecnie dostępne terapii. **Literatura:** [Melanoma Cells: A Fatal Attraction to LPA](#). Ines-Alvarez Garcia, PLOS Biologie [Melanoma Cells Break Down LPA to Establish Local Gradients That Drive Chemotactic Dispersal](#). AJ Muinonen-Martin, O Susanto, Q Zhang, E Smethurst, WJ Faller, DM Veltman, G Kalna, C Lindsay, DC Bennett, OJ Sansom, Rt Herd, R Jones, LM Machesky, MJO Wakelam, DA Knecht, RH Insall; PLOS Biology 2014; 12(10):e1001966 **Ilustracje (w kolejności od góry):** 1. Czerniak, National Cancer Institute, Wikipedia, public domain 2. Rozcięte podczas sekcji zwłok serce z licznymi przerzutami czerniaka (czarne plamy), The Armed Forces Institute of Pathology, Wikipedia, public domain 3. Ilustracja z opisywanej publikacji, doi:10.1371/journal.pbio.1001966, CC BY 3.0