

Streszczenie

Czerniak jest jednym z najbardziej złośliwych nowotworów, który charakteryzuje się wysokim stopniem śmiertelności jeżeli zostanie wykryty na późnym etapie rozwoju. Warto zaznaczyć, że wczesna oraz prawidłowa diagnoza gwarantuje niemalże całkowite wyleczenie. Obecnie diagnoza czerniaka polega w głównej mierze na analizie histopatologicznej. Pomimo, iż takie badanie może ustalić, czy komórki nowotworowe zaczęły naciekać sąsiadujące tkanki, pozostaje co najwyżej oceną jakościową gdyż nie pozwala przewidzieć ile komórek nowotworowych może dać przerzut. W konsekwencji nie jest możliwe precyzyjne rokowanie co do dalszego rozwoju choroby.

Od lat prowadzone są badania przy udziale specjalistów reprezentujących różne dziedziny nauki od biologii komórki po nanotechnologię w celu opracowania nowych, niezawodnych markerów zdolności komórek rakowych do rozprzestrzeniania się i przerzutowania. W ostatnim czasie właściwości nanomechaniczne komórek rakowych, szczególnie ich elastyczność, wzbudzają duże oczekiwania w tym zakresie. Jest to związane z dużą specyfiką pomiarów elastyczności komórek rakowych oraz unikatowym charakterem tego markera komórkowego. Przeprowadzone w ostatnim czasie badania pokazały, że komórki rakowe, mające niską wartość modułu Younga (wielkości opisującej elastyczność) wykazują jednocześnie zwiększoną inwazyjność.

W celu opracowania nowej metody diagnozy czerniaka niezbędne jest dokładne poznanie procesu przerzutowania tego złośliwego nowotworu. Warto zaznaczyć, że pomimo znacznego wysiłku badaczy, proces ten pozostaje w pełni nie wyjaśniony. Co ważne w rozważaniach tych jak dotąd nie brano poważnie pod uwagę jednej z najbardziej charakterystycznych cech tego nowotworu, jaką jest zdolność komórek czerniaka do syntezy barwnika melaninowego. Ponadto nie wiadomo, jaki jest związek pomiędzy obecnością melaniny w komórkach czerniaka a ich fenotypem metastatycznym. Należy zaznaczyć, że do tej pory nie rozważano efektu mechanicznego ziaren melaniny na właściwości elastyczne komórek czerniaka a w konsekwencji na zdolności inwazyjne tych komórek.

Głównym celem niniejszej pracy doktorskiej było zbadanie wpływu ziaren melaniny na właściwości nanomechaniczne komórek czerniaka oraz zdolności inwazyjne

tych komórek w warunkach *in vitro*. Wykorzystując unikatowe narzędzie nanotechnologii jakim jest mikroskop sił atomowych wykazano, że obecność twardych, недеformowalnych ziaren melaniny w komórkach czerniaka istotnie modyfikuje właściwości nanomechaniczne tych komórek, powodując wzrost modułu elastyczności. Ponadto pokazano, że obecność ziaren melaniny obniża zdolności inwazyjne komórek czerniaka *in vitro*, poprzez zmniejszenie podatności do deformacji ciała komórkowego, co warunkuje przenikanie komórek przez bariery mechaniczne podczas inwazji. Należy podkreślić, że obserwowany w tej pracy efekt zależy od liczby ziaren wewnątrz komórek. Szczegółowa analiza kluczowych parametrów biologicznych komórek czerniaka wykazała, że wpływ melaniny na inwazyjność czerniaka na poziomie komórkowym ma czysto mechaniczny charakter.

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy po raz pierwszy dostarczają dowodów na to, że obecność pigmentu w komórkach czerniaka może zmniejszać zdolności inwazyjne tych komórek. Wyniki te mają kluczowe znaczenie dla zrozumienia procesu przerzutowania komórek czerniaka jak również mogą przyczynić się do opracowania nowej metody diagnozy tego złośliwego nowotworu. Stwierdzona w tej pracy zależność pomiędzy ilością ziaren melaniny a zdolnościami inwazyjnymi komórek czerniaka wskazuje na możliwość oceny stopnia ryzyka wystąpienia przerzutu w oparciu o pomiar zawartości melaniny w komórkach pozyskanych od pacjenta ze zdiagnozowanym nowotworem. Komórki zawierające więcej ziaren melaniny powinny mieć mniejsze prawdopodobieństwo dania przerzutu. W połączeniu z istniejącymi metodami, taka nowa metoda mogłaby przyczynić się do lepszej diagnozy tego złośliwego nowotworu skóry.