

mgr Marta Soszyńska

**Ekspresja receptora P2X7 w pierwotnych liniach ludzkich
melanocytów i komórkach czerniaka**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Jacek Malejczyk

Promotor pomocniczy: dr hab. Aneta Ścieżyńska

Zakład Histologii i Embriologii



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025 r.

Streszczenie

Sygnalizacja purynergiczna obejmuje złożoną sieć receptorów obecnych na powierzchni niemal wszystkich komórek organizmu i odgrywa znaczącą rolę w wielu szlakach sygnałowych, regulując tym samym odpowiedzi komórkowe zarówno w stanach fizjologicznych jak i patologicznych. Receptor P2X7, ze względu na swoje unikalne cechy, wyróżnia się na tle innych receptorów należących do tej rodziny. Odpowiada on na stymulację ATP, który wydzielany do środowiska zewnętrznego działa jako wzorzec molekularny związany z uszkodzeniem (DAMP). Receptor P2X7 w warunkach fizjologicznych działa jako kanał jonowy, natomiast w warunkach przedłużonej lub zwiększonej stymulacji może tworzyć duży por błonowy i w konsekwencji powodować śmierć komórki. W związku z powyższym, receptor P2X7 jest szeroko badany na całym świecie. Niestety, wyniki, które dostępne są w literaturze przynoszą często niejednoznaczne wnioski, wskazując na jego rolę zarówno w rozwoju stanów patologicznych i chorobowych, jak i protekcyjną rolę receptora w stanie fizjologicznym. Co ciekawe, niewiele dostępnych dotychczas prac naukowych skupia się na funkcji tego receptora w komórkach skóry, czyli największego narządu człowieka odgrywającego istotną rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu.

Niniejsza praca miała na celu analizę ekspresji receptora w pierwotnych komórkach skóry ludzkiej, ze szczególnym uwzględnieniem melanocytów oraz komórek czerniaka, obejmującą zarówno linie ustalone jak i pierwotne. Porównanie ekspresji P2X7 w komórkach wyizolowanych ze skóry ludzkiej wykazało, że melanocyty wyróżniały się znacząco wyższą ekspresją tego receptora w porównaniu do keratynocytów i fibroblastów, co może świadczyć o istotnej roli tego receptora w fizjologii tych komórek. Stwierdzono ponadto, że receptor obecny na powierzchni melanocytów, w odpowiedzi na jego stymulację z wykorzystaniem specyficznego agonisty, BzATP, przejawia aktywność kanału jonowego, potwierdzając jego funkcjonalność. Co więcej, aktywacja receptora moduluje ekspresję niektórych cytokin prozapalnych w melanocytach, a jego zwiększona stymulacja wpływa także na zahamowanie tempa proliferacji tych komórek. Może to zatem wskazywać na udział receptora P2X7 w odpowiedzi komórkowej melanocytów. Co więcej, analiza porównawcza ekspresji P2X7 w pierwotnych liniach melanocytów i komórkach czerniaka wykazała, że to komórki czerniaka charakteryzowały się znacząco niższym poziomem ekspresji tego receptora. Obniżony poziom ekspresji receptora P2X7 w komórkach czerniaka powiązany był również z jego znacznie słabszą aktywnością w odpowiedzi na stymulację specyficznym agonistą, BzATP. Choć

mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska w komórkach czerniaka wymaga dalszego wyjaśnienia, można jednak przypuszczać, że obniżona ekspresja receptora P2X7 w komórkach czerniaka może mieć znaczenie w procesie transformacji nowotworowej melanocytów. Dodatkowo, brak lub niezwykle słaba odpowiedź komórek czerniaka na BzATP może wiązać się również z wieloma innymi czynnikami, w tym występowaniem nieaktywnych izoform tego receptora na powierzchni komórek, a także występowaniem w środowisku czynników zmniejszających dostępność agonisty bądź wpływających na zmianę reaktywności receptora. Dlatego też, wątek ten wymaga wciąż dalszych badań. Niemniej jednak, przedstawione wyniki po raz pierwszy opisują porównanie ekspresji receptora P2X7 w komórkach skóry oraz melanocytach i czerniakach, które wskazuje jednoznacznie na zwiększony jego poziom w ludzkich pierwotnych melanocytach.