

**Celem badań proponowanych w tym wniosku jest zrozumienie podstaw molekularnych mechanizmów odpowiedzi na stres ludzkiego nabłonka płuc.** Nabłonek płucny tworzy pierwszą linię obrony przed patogenami i czynnikami środowiskowymi, co czyni go szczególnie narażonym na stres i w konsekwencji indukcji szlaków sygnałowych, których zadaniem jest adaptacja do tych niekorzystnych warunków. Jednak jeśli stres będzie długotrwały, lub adaptacja nieskuteczna, te same szlaki sygnałowe zadecydują o śmierci komórek. Szlaki komórkowej odpowiedzi na stres często wiążą się z decyzją o losie komórek.

Zaburzenia działania komórkowej odpowiedzi na stres spowodowane przez mutacje genetyczne, procesy starzenia i inne czynniki środowiskowe, stanowią część patomechanizmu wielu ludzkich schorzeń. Niemożliwość przywrócenia homeostazy komórek jest jednym z przyczyn takich zaburzeń jak m.in.: niektóre nowotwory, cukrzyca typu pierwszego, przewlekłe stany zapalne, choroby neurodegeneracyjne oraz autoimmunologiczne.

Nieprawidłowość w działaniu komórkowej odpowiedzi na stres towarzyszy wielu schorzeniom układu oddechowego jak: mukowiscydoza czy przewlekła obturacyjna choroba płuc, czy nowotwory płuc znacząco determinują ich przebieg. Trudno przecenić znaczenie społeczne, jakie ma opracowanie nowych, skutecznych terapii dla wspomnianych schorzeń. **Identyfikacja obiecujących kandydatów na cele leków, wymaga jednak dogłębnego określenia molekularnych mechanizmów komórkowej odpowiedzi na stres określenia kluczowych elementów jego kontroli. W szczególności za koniecznym jest zrozumienie dlaczego, kiedy i jaki sygnał decyduje o tym, że komórka uznaje adaptację za nieskuteczną i podejmuje decyzję o śmierci.**

Białka są nie tylko jednym z podstawowych składników budulcowych naszych komórek, ale również odpowiadają za przebieg zachodzących w nich procesów metabolicznych, w tym odpowiedzi na stres. Komórki modulują ilość i działanie odpowiednich białek adaptując się do warunków środowiska. Stosunkowo niedawno odkryta nowa klasa krótkich niekodujących RNA - mikro-RNA - jest jednym z najsłabiej poznanych aspektów tego zjawiska. mikro-RNA bowiem w odpowiedzi na czynniki genetyczne lub środowiskowe obniżają poziom wybranych białek w komórce, wpływając na jej funkcje biologiczne, w tym na odpowiedź na stres. Jednocześnie nie istnieje sztucznej możliwości manipulacji poziomem tych RNA i tym samym regulacji ilości wybranych białek, co stwarza możliwość opracowania nowych strategii terapeutycznych dla wielu ludzkich schorzeń.

Jednak rola mikro-RNA i mechanizmy ich działania są jeszcze słabo poznane. Postulowana we wniosku hipoteza zakłada, że **podczas odpowiedzi na stres dynamiczne zmiany poziomu mikro-RNA przyczyniają się do odtworzenia homeostazy komórki lub do indukcji jej śmierci. Na szczególną uwagę zasługują takie mikro-RNA, które mogą w zależności od poziomu w komórce, indukować oba te zjawiska. Innymi słowy modulując poziomem mikro-RNA możemy przedłużyć życie komórki lub ją zabić.**

**Kontrola losu komórek podczas stresu, ma olbrzymi potencjał terapeutyczny i tak: przy nowotworach płuc zależy nam na ich śmierci, podczas gdy przy przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc na ich przeżyciu.**

Aby zidentyfikować mikro-RNA biorące udział w odpowiedzi na stres w ludzkim nabłonku płuc planujemy określić jak:  
- zmienia się ich poziom podczas przebiegu komórkowej odpowiedzi na stres (analizy całogenomowe zmian ilości mikro-RNA);  
- i jak te zmiany korelują z odpowiednimi zmianami w ilości białek (analizy całogenomowe ilości mRNA).

Pozwoli nam to na określenie, które z tych RNA są potencjalnie ważne dla komórek w warunkach stresu.

Jako że, nie tylko mikro-RNA regulują ilość białek ale i białka wpływają na te RNA, zbadamy jak kluczowe białkowe regulatory odpowiedzi na stres, wpływają na te czynniki. Opisane działania pozwolą nam zdefiniować miRNA kluczowe dla komórkowej odpowiedzi na stres, i powiązać je ze znanymi już mechanizmami jej regulacji.

Kolejnym etapem prac będzie określenie znaczenia biologicznego wybranych mikro-RNA: czy umożliwiają adaptację, czy mogą powodować śmierć komórek; jakie białka są kontrolowane za pośrednictwem tych RNA. W tym celu będziemy sztucznie modulować poziom miRNA w komórkach nabłonka płuc, i obserwować efekty zarówno na poziomie wybranych białek jak i całej komórki.

**Oceniemy czy modulując ilość mikro-RNA możemy regulować przeżycie komórek pod wpływem stresu komórek nabłonka płuc.**

Schorzenia układu oddechowego jak: mukowiscydoza, przewlekła obturacyjna choroba płuc, czy rak płuc stanowią poważny problem społeczny. Jednocześnie niewiele z dotychczasowych terapii koncentruje się na leczeniu objawów, a nie korekcji zaburzeń na poziomie molekularnym, które leżą u podstawy tych schorzeń. Opracowanie tej drugiej strategii terapeutycznej wymaga dogłębnej znajomości mechanizmów determinujących przebieg tych schorzeń.

**Realizacja zadania przedstawionego projektu, nie tylko pozwoli na określenie funkcji mikro-RNA podczas przebiegu komórkowej odpowiedzi na stres, ale może przyczynić się do opracowania nowych strategii terapeutycznych, opartych na wykorzystaniu mikro-RNA lub ich antagonistów, dla schorzeń związanych z wadliwą regulacją tej odpowiedzi.**