

## POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU

Obecnie istnieje wiele przewlekłych lub śmiertelnych chorób, które skupiają szczególną uwagę naukowców. Jednak najpoważniejszą wśród nich wydaje się rak, stanowiący zespół negatywnych mutacji w komórkowym DNA zmieniających nasze własne tkanki w niekontrolowany, samo-istniejący twór (nowotwór). Dramatyczne efekty związane z występowaniem nowotworów są jeszcze bardziej uderzające gdy zdamy sobie sprawę, iż dotyczą one nie tylko ludzi ale też gatunki zagrożone wyginięciem lub te o szczególnym znaczeniu ekonomicznym. Załóżmy, iż każda pojedyncza komórka w organizmie żywym ma takie same szanse aby zmienić się w zmutowane, obce ciało. Możemy również zgodzić się, że prawdopodobieństwo wystąpienia mutacji nowotworowych rośnie z każdym kolejnym podziałem komórki, gdyż proces ten wymaga aby każdorazowo dwuniciowe DNA zostało rozdzielone i precyzyjnie dobudowane w dwóch, jednakowych kopiach. Jeśli tak, to łatwo przewidzieć że wraz ze wzrostem liczby komórek oraz długości życia dowolnego organizmu (więcej razy komórki będą zmuszone do podziałów) powinien on mieć istotnie większe szanse na rozwój nowotworu, niż krótko żyjące, niewielkich rozmiarów organizmy. Jednakże do dziś naukowcom nie udało się potwierdzić istnienia relacji pomiędzy częstością występowania nowotworów, a masą ciała (czyli ilością komórek) i długością życia, stąd nieścisłość ta została określona mianem paradoksu Peto (od nazwiska odkrywcy). Zainteresowanie tematyką paradoksu Peto istotnie wzrosło po tym jak zaproponowano, iż jego rozwiązanie może doprowadzić do rozwoju innowacyjnych metod zapobiegania i/lub leczenia zmian nowotworowych. Jednakże pomimo postępu jaki dokonał się w dziedzinach genetyki i biologii komórki, pełne zrozumienie ewolucyjnych mechanizmów odpowiedzialnych za inicjowanie zmian nowotworowych oraz kontrolowanie ich przebiegu jest wciąż dalekie od pełnego zakończenia.

Jeden z ostatnich modeli sugerujących rozwiązanie paradoksu Peto zakłada, iż niezależnie od masy ciała (a zatem i liczby komórek), różnice w wielkości i tempie podziałów komórek oraz zmienność wysokości tempa metabolizmu wśród zwierząt mogą stanowić rozwiązanie tej zagadki. Istotnym testem zaproponowanego modelu powinny być badania prowadzone na zwierzętach poddanych sztucznej, kierunkowej selekcji. Takie podejście pozwoli na kontrolowanie i analizę zespołu wybranych cech organizmu bezpośrednio związanych z rakiem. Nowatorskie użycie myszy laboratoryjnych selekcyjowanych na wysokie i niskie tempo metabolizmu podstawowego (BMR), nie różniących się masą ciała, stanowiłoby odpowiedni model do badania wyżej postawionych założeń. Co więcej, poza potwierdzonymi różnicami w BMR, proponowane zwierzęta różnią się istotnie wielkością komórek budujących organizm ale też innymi cechami, bezpośrednio związanymi z metabolizmem jak: zdolnością do odpowiedzi immunologicznej, czy też podatnością na zatrucie substancjami szkodliwymi, co z kolei przekłada się na tempo starzenia się komórek, a tym samym szansą powstawania raka. Użycie tego modelu pozwoliłoby na kontrolowanie dodatkowej zmienności mającej wpływ na częstość występowania zmian nowotworowych, która nie może być wyjaśniona jedynie masą ciała (liczbą komórek). Ponad to, wspomniana hodowla selekcyjna doprowadziła również do wielokierunkowych zmian architektury komórkowej tych organizmów. Wśród myszy charakteryzujących się niskim BMR, komórki pochodzące z narządów układu pokarmowego (hepatocyty wątroby, komórki kanalików nerkowych, enterocyty jelita cienkiego) są mniejsze, podczas gdy ich erytrocyty czy też komórki nabłonka skóry są znacznie większe w porównaniu do tych samych tkanek u ich kuzynów z linii wysokiego BMR. Obecnie, znamy również wiele genów odgrywających kluczowe role w metabolizmie, kontroli wielkości komórek, czy też odporności antynowotworowej. Powyższy projekt stanowi zatem doskonałą okazję aby sprawdzić czy ustalone różnice w tempie metabolizmu mają wpływ na specyficzne mechanizmy genetyczne kształtujące sposób w jaki dany organizm może bronić się przed nowotworem.

Testowanie założeń leżących u podstaw paradoksu Peto z wykorzystaniem myszy istotnie różniących się tempem metabolizmu miałyby istotny, wielokierunkowy aspekt poznawczy. Po pierwsze, moglibyśmy określić czy tempo metabolizmu organizmu ma istotny wpływ na szanse inicjacji zmian nowotworowych. Po drugie, wyniki takich badań powinny odpowiedzieć czy małych rozmiarów, krótko żyjące, i szybko dzielące się komórki są bardziej podatne na rozwój raka. Po trzecie, sprawdzilibyśmy czy zróżnicowanie w tempie metabolizmu organizmów jest związane z różną aktywnością wybranych genów (np.: IGF, PDGF, p,27, p53, Akt/mTOR, Wnt/APC/ $\beta$ -kateiny, Ras/myc) uczestniczących zarówno w procesach *stricte* metabolicznych jak i tych związanych z nowotworem. Proponowana, kompleksowa analiza uwzględniająca aktywność genów, strukturę komórek, oraz metabolizm organizmu, powinna dać jasną odpowiedź na temat działania mechanizmów mających wpływ na inicjację i rozwój nowotworów. Takie innowacyjne podejście może dostarczyć prostego wyjaśnienia paradoksu jakim pozostaje paradygmat Peto.