

Receptory jądrowe to rodzina czynników transkrypcyjnych odpowiedzialnych za odpowiedź komórki na zewnętrzne i wewnętrzne sygnały chemiczne: hormony, witaminy, ksenobiotyki. Receptory jądrowe pozwalają komórkom przystosować się do zmieniających warunków, dlatego odgrywają ważną rolę w licznych procesach biologicznych, takich jak wzrost, reprodukcja, czy metabolizm. Interesujące nas receptory **RORC** występują w organizmie w dwóch różniących się długością wariantach, zwanych izoformami. **Powszechnie występująca, dłuższa izoforma ROR $\gamma$  kontroluje metabolizm lipidów i glukozy**, oraz bierze udział w cyklicznych zmianach związanych z cyklem okołodobowym w komórce. **Krótsza izoforma ROR $\gamma$ T jest kluczowa dla rozwoju limfocytów pomocniczych Th17**. Rola tych komórek w ustroju jest złożona i niejednoznaczna. Biorą one udział w **patogennych reakcjach autoimmunologicznych** (w których organizm atakuje swoje własne komórki), jak **również odpowiadają za ochronę przed bakteriami zewnątrzkomórkowymi i pasożytami**. Co ciekawe, **komórki Th17 mogą być zastosowane do zwalczania nowotworów**, ponieważ mają zdolność do bezpośredniego niszczenia komórek rakowych. Ta właściwość została wykorzystana w immunoterapii komórkowej, która polega na pobraniu limfocytów Th17 z okolic nowotworu, namnożeniu ich w warunkach laboratoryjnych (a także polepszeniu ich własności przeciwnowotworowych) oraz podaniu z powrotem do krwiobiegu pacjenta.

Odkryliśmy, że **AT7519**, związek hamujący aktywność białek kontrolujących cykl komórkowy (kinazy zależne od cyklin), **jest zdolny do interakcji z receptorami ROR $\gamma$ /ROR $\gamma$ T**. Chcielibyśmy zbadać, czy obserwowane przez nas efekty biologiczne są wynikiem bezpośredniego wiązania się AT7519 do receptorów i zmian w ich aktywności, czy są skutkiem modulacji poprzez inne białka sygnałowe w komórce, zmieniające ekspresję każdej z izoformy. **Niezwykle ciekawe jest to, iż wydaje się, że związek ten ma przeciwstawne działanie względem każdej izoformy – hamuje ROR $\gamma$  i indukuje ROR $\gamma$ T. Do tej pory nie jest znany podobny przypadek w literaturze naukowej!**

W celu znalezienia odpowiedzi na nurtujące nas pytania wykonamy badania z użyciem trzech modeli komórkowych. Linia hepatocytów ludzkich HepG2 wykazują ekspresję izoformy ROR $\gamma$ , zaś dwa typy limfocytów (komórki białaczki z limfocytów T - Jurkat oraz Th17) posiadają jedynie izoformę ROR $\gamma$ T. Zbadamy, jaki jest wpływ AT7519 na wiązanie się ROR $\gamma$ /ROR $\gamma$ T do miejsc regulatorowych ich genów docelowych, oraz jakie zmiany wywoływane są w szlakach sygnałowych przez ten inhibitor. Co ważne, sprawdzimy także, jak AT7519 wpływa na różnicowanie i trwałość komórek Th17.

**Wyniki badań mogą się przyczynić do lepszego zrozumienia biologii receptorów ROR $\gamma$ /ROR $\gamma$ T oraz mechanizmów ich tkankowo-swoistej ekspresji czy funkcji. Jeżeli AT7519 aktywuje komórki Th17 poprzez interakcję z ROR $\gamma$ T, może on być zastosowany w immunologicznej terapii komórkowej w celu zwiększenia antynowotworowych właściwości komórek Th17. Związek można zastosować podczas namnażania komórek *in vitro* w celu szybkiego i efektywnego zwiększenia ich liczby oraz polepszenia ich fenotypu. Odkrycie i scharakteryzowanie nieznanych dotąd właściwości związku AT7519 może przynieść nowe korzyści w terapii zaprzęgającej naturalne odpowiedzi immunologiczne organizmu do zwalczania nowotworów. Co ważne, ze względu na udział izoformy ROR $\gamma$  w rozwoju niektórych nowotworów takich jak: gruczolak wątrobowokomórkowy i czerniak, zastosowanie AT7519 jako potencjalnego inhibitora tej izoformy także może stać się nieznaną dotąd opcją terapeutyczną w leczeniu chorób nowotworowych.**