

Lipidy to bardzo zróżnicowaną grupą hydrofobowych i amfipatycznych cząsteczek, wykazujących szeroki zakres aktywności biologicznej. Podstawowymi składnikami prawie każdej grupy lipidowej są kwasy tłuszczowe (FA). Ich dokładniejsza analiza jest potrzebna, ponieważ odmienna ilość lipidów może leżeć u podstaw wielu patologicznych zjawisk. W 2017 roku zespół Rafała Płoskiego odkrył chorobę IKSHD (*ichthyotic keratoderma, spasticity, mild hypomyelination and dysmorphic features*). Badania genetyczne ujawniły, że choroba ta jest spowodowana mutacją w genie kodującym elongazę kwasów tłuszczowych 1 (ELOVL1), jeden z enzymów ELOVL, zaangażowanych w wydłużanie kwasów tłuszczowych. Co ciekawe, nasz zespół badawczy po raz pierwszy odkrył mutację w genie *ELOVL1*, co zostało później potwierdzone przez niemieckich badaczy. Mutacja *ELOVL1* powoduje zmniejszoną syntezę bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCFA) zawierających 24-26 atomów węgla, a także akumulację krótszych VLCFA zawierających 20-22 atomów węgla. Objawy tej mutacji upodabniają ją do chorób peroksysomalnych. Wydaje się jednak, że podstawa IKSHD i mechanizm patofizjologiczny są różne. Obecnie nie jest jasne, w jaki sposób mutacja *ELOVL1* powoduje objawy wykrytej choroby, w tym wyraźne cechy rybiej łuski i wczesną postępującą chorobę neurologiczną związaną z łagodną hipomielinizacją, pogłębiający się z wiekiem obustronny niedosłuch czuciowo-nerwowy wysokiej częstotliwości, światłowstręt i zwężenie pola widzenia. Inna choroba, której objawy skórne są podobne (Rybia Łuska), również charakteryzuje się zaburzeniem poziomu VLCFA, jednak zawartość VLCFA jest znacznie wyższa niż w kontrolnej grupie zdrowej. Co więcej, badania raka jelita grubego (*colorectal cancer - CRC*) przeprowadzone przez nasz zespół wykazały podwyższone poziomy VLCFA i nadekspresję ELOVL1 w tkance nowotworowej. Częstą patologią tych chorób są zmienione poziomy VLCFA. Dlatego celem projektu jest odkrycie patofizjologicznego znaczenia zmian poziomów VLCFA i ekspresji genu *ELOVL1*. Model myszy IKSHD został uzyskany przez zespół jednego z naszych kontrahentów, profesora Andrzeja Dziembowskiego. Należy podkreślić, że stworzenie zwierzęcego modelu nowo odkrytej choroby jest wyjątkowym osiągnięciem w naszym kraju.

Przeprowadzone zostaną serie badania, w tym lipidomika i transcriptomika, w celu precyzyjnej oceny zmian lipidomu u myszy z mutacją *ELOVL1*^{p.Ser165Phe} oraz w celu lepszego zrozumienia konsekwencji spadku VLCFA spowodowanego przez badaną mutację metabolizmu w tkankach myszy (mózg i skóra) z mutacją *ELOVL1*^{p.Ser165Phe}. Badania te charakteryzują IKSHD, a także odkryją mechanizm powstawania objawów IKSHD. Aby sprawdzić, czy mechanizm molekularny prowadzący do wystąpienia objawów spowodowanych mutacją *ELOVL1* opiera się na zmienionej specyficzności substratowej enzymu mutującego w kierunku syntezy krótszych nagromadzonych VLCFA, zostaną przeprowadzone eksperymenty, które zweryfikują aktywność zmutowanego enzymu wobec znakowanego stearynianu. Ostatecznie, stosując pierwotną linię komórkową z różnych tkanek uzyskanych od tych myszy, sprawdzimy, w jaki sposób suplementacja VLCFA i obniżone poziomy krótszych VLCFA (C20:0) wpływają na oligodendrocyty (mózg), fibroblasty (tkanka łączna), keratynocyty (skóra) i pneumocyty (płuca) w których obserwuje się objawy IKSHD. Ponadto w liniach komórkowych CRC, które charakteryzują się nadekspresją ELOVL1, zbadamy skutki hamowania ELOVL1. Wiele kwasów tłuszczowych wykazuje wysoką aktywność biologiczną i wpływa na ekspresję genów związanych z metabolizmem. Badania na modelu mysim pozwolą zweryfikować zmiany w profilu VLCFA spowodowane testowaną mutacją. VLCFA, których ilość zmniejsza się w wyniku mutacji, będą następnie podawane do hodowli komórkowych i myszom z mutacją, w celu określenia ich wpływu na przeżycie i funkcję komórki.

Wyniki planowanych badań określą mechanizm rozwoju choroby wywołanej mutacją *ELOVL1*, a także wpływ nadmiaru/niedoboru VLCFA na organizm. Ponadto planowane badania mogą dostarczyć informacji na temat nieznanych dotąd zaburzeń lipidowych, które odgrywają rolę w rozwoju i leczeniu nie tylko skóry, ale także chorób neurodegeneracyjnych lub raka. Potwierdzenie skuteczności długich VLCFA w odwracaniu objawów IKSHD da mocne podstawy do ich zastosowania w terapii chorób związanych z mutacjami elongaz. VLCFA są odpowiedzialne za usztywnienie błon komórkowych i są neuronowymi cząsteczkami sygnalizującymi. Ich brak może powodować rozpad komórek, choroby neurodegeneracyjne, atrofię mięśni i wzroku, a być może dysfunkcję innych narządów, w których wykryta jest nadekspresja ELOVL1 (płuca, nerki, żołądek, trzustka). Zarówno u pacjentów ze wszystkimi typami wrodzonej rybiej łuski, jak i u pacjentów z IKSHD bariera przepuszczalności naskórka jest uszkodzona. Jego dysfunkcja ma znaczące konsekwencje kliniczne. Ostatnie badania nad CRC wykazały zwiększenie wydłużenia FA w tkance nowotworowej i nadekspresję ELOVL1 w CRC. Mechanizm leżący u podstaw roli podwyższonego wydłużenia FA w tkance CRC nie został jeszcze poznany. Wiele badań, głównie na gryzoniach, wskazuje wpływ nadmiaru lub niedoboru VLCFA na organizmy żywe, ale u ludzi jest to wciąż słabo zbadany temat. Badania te mogą ujawnić nowe związki między zaburzeniami genetycznymi, zmianami lipidów i transkryptomu, które wpływają na różnicowanie komórek i rozwój komórek w układzie nerwowym i skórze, a także jak dotąd niezbadane skutki niedoboru VLCFA w innych narządach.