

Resweratrol to naturalna substancją produkowana przez rośliny w odpowiedzi na stres albo infekcję. Ten związek chemiczny to mała molekula neutralizująca szkodliwe działanie metabolicznych procesów w organizmie. Można go znaleźć w skórkach czerwonych winogron, a zatem także w czerwonym winie. Resweratrol wywołał duże zainteresowanie w ciągu ostatnich dwóch dekad ze względu na wiele postulowanych właściwości prozdrowotnych i leczniczych. W szczególności ponieważ resweratrol może mieć zdolności do spowolnienia rozrostu nowotworów, a być może także przeciwdziałania ich powstawaniu (tzw. chemo-prewencja). Dodatkowo resweratrol może spowalniać rozwój miażdżycy i chorób serca.

Kurkumina to kolejny produkt naturalny, który wywołuje obecnie zainteresowanie ze względu na swoje właściwości chemo-prewencyjne i chroniące serce. Ten żółty barwnik jest spożywany razem z dietą jako składnik przyprawy zwanej kurkumą, która jest sproszkowanym korzeniem rośliny o nazwie gatunkowej *Curcuma longa*. Dane naukowe sugerują, że kurkuma ma silne właściwości przeciwrakowe, w szczególności na nowotwory układu pokarmowego. Kurkumina może także spowolnić wzrost komórek nowotworowych hodowanych w laboratorium, częściowo przez wywoływanie w nich samoistnego zamierania.

Resweratrol, kurkumina i im podobne fenolowe antyoksydanty pochodzenia roślinnego są obecnie popularne jako składniki preparatów witaminowych czy suplementów diety, składniki żywności funkcjonalnej, jako dodatki do paszy zwierzęcej, a nawet jako konserwanty i technologiczne dodatki do żywności. Jednakże ciągle jest niepewne, w jaki sposób te substancje działają na komórki ludzi albo zwierząt i w jakim stopniu są wchłaniane z diety. Dlatego jest wielkie zainteresowanie identyfikacją genów-wskaźników biologicznych (biomarkerów) reakcji komórkowych na takie antyoksydanty. Monitorowanie działania antyoksydantów na tkanki pozwoli nam ustalić czy i jak są one pomocne w prewencji / terapii chorób i bezpieczne jako dodatki do żywności lub pasz.

Jedną z najbardziej obiecujących strategii identyfikacja biomarkerów, czyli genów zmieniających poziom ekspresji w odpowiedzi na kurkuminę lub resweratrol. Jest to możliwe za pomocą specjalistycznych technik analizy funkcjonowania genów składających się na genotyp danego organizmu uwzględniając jednocześnie działanie całych ich zestawów (tzw. genomika funkcjonalna). Wiele wyników uzyskanych w ten sposób w oderwanych badaniach zostało już opublikowanych. Wyniki zostały umieszczone w specjalnych bazach danych, skąd można je pozyskać i przeanalizować ponownie łącznie. Taka strategia badawcza zwana jest meta-analizą. Niezależnie, rozwój nowych metod statystycznych służących analizie reakcji genów może wspomóc wnioskowanie w obrębie pojedynczego badania, jak i w trakcie meta-analizy.

Taką meta-analizę proponuję w tym projekcie. Pierwszym celem jest identyfikacja genów, które mogłyby być bio-markerami odpowiedzi na kurkuminę albo resweratrol w różnych typach komórek. Takie bio-markery mogłyby być wykorzystane w monitorowaniu badań klinicznych człowieka jeśli ekspresja będzie skorelowana w krwinkach białych które można pozyskać z łatwo dostępnych próbek krwi.

Drugim celem jest konstrukcja i charakteryzacja pary testów statystycznych. Pierwszym jest test hormezy dla danych ekspresji genów. Hormeza jest pospolitym fenomenem obserwowanym kiedy komórka jest pozytywnie stymulowana przez niskie stężenie substancji ale wysokie stężenie są toksyczne. Takie reakcje hormetyczne przebiegają prawdopodobnie w przypadku resweratrolu. Jego niskie koncentracje prawdopodobnie chronią komórki przed mutacjami i stanami zapalnymi, a wysokie stężenia zabijają komórki nowotworowe. Ta hipoteza mogłaby być przetestowana przy użyciu resweratrolowych danych ekspresji genów już dostępnych w bazach danych.

Druga metoda statystyczna to specjalna procedura oceny statystycznej ważności korelacji zwana testem permutacyjnym. Takie testy permutacyjne polegają na wyliczaniu wszystkich możliwości aranżacji danych i rekalkulacji statystyki dla każdej. Uniwersalności i dokładności takich testów była uznana już przez pierwszych praktycznych statystyków — takich jak słynny angielski statystyk Ronald Fisher. Jednakże w czasach Fishera testy permutacyjne były zbyt czasochłonne żeby być użyteczne w praktyce. Dzisiaj jest to możliwe dzięki komputerom. Ale, choć popularne w genomice, to użycie testów permutacyjnych jest często nieuporządkowane lub nietrafne. Ja chcę częściowo zaradzić temu problemowi poprzez systematyczne zbadanie możliwości takiego testu w przypadku korelacji ekspresji par genów. Następnie chcę zastosować taki test do analizy danych związanych z wpływem kurkuminy i resweratrolu. (Ale test i software będą uniwersalne, łatwe do przeniesienia na inne problemy.)

Zarówno biomarkery jak i testy statystyczne będą przetestowane w analizie naszych własnych danych ekspresji genów z kultur komórkowych *in vitro* poddanych działaniu antyoksydantów. Przetestujemy hipotezę o hormezie i zidentyfikujemy szlaki komórkowe które są za nią odpowiedzialne. Podsumowując, ten projekt łączy rozwój metod statystycznych, matematycznych i analitycznych dla analizy transkryptomów i ich zastosowanie do badania hormezy oraz wpływu resweratrolu, kurkuminy i podobnych naturalnych antyoksydantów.