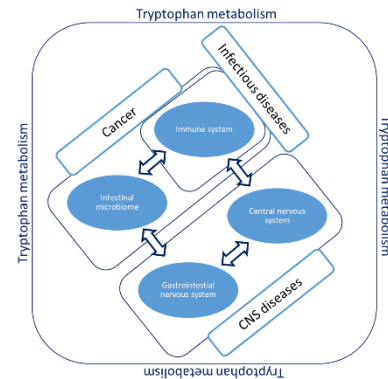


METABOLITY TRYPTOFAN I ICH KOMPLEKS METALOWY JAKO NOWE LEKI W LECZENIU RAKA OKOLICY I REGULACJA MIKROBIOTY JELITA LUDZKIEGO

Rak Jelita Grubego (RJG) to jeden z najbardziej złośliwych nowotworów, będący drugą przyczyną zgonów z powodu raka w Europie (dane WHO, biuro regionalne na Europę) i trzecim najczęściej rozpoznawanym rakiem w Stanach Zjednoczonych (dane American Cancer Society). Ze względu na wagę problemu podejmowanych jest wiele działań mających na celu znalezienie skutecznej, celowanej strategii jego leczenia. RJG zawsze zaczyna się od powstania guza lub nieprawidłowej tkanki w odbytnicy lub okrężnicy. Na rozwój choroby wpływa wiele nieprawidłowości metabolicznych. Jedną z nich, ściśle związaną z **RJG**, jest szlak metaboliczny tryptofanu (**Trp**). **Trp** jest aminokwasem egzogennym o różnorodnych funkcjach fizjologicznych, odgrywającym fundamentalną rolę w regulacji układu odpornościowego, ośrodkowego układu nerwowego i układu nerwowego przewodu pokarmowego, o znaczącym wpływie na mikroflorę jelitową. Ze względu na jego znaczenie fizjologiczne nie dziwi fakt, że brak równowagi pomiędzy poziomem **Trp** i jego metabolitów (**TrpM**) jest związany z wieloma różnymi chorobami człowieka, w tym depresją, schizofrenią, autoimmunizacją, neurodegeneracją i rakiem. **Trp** jest metabolizowany różnymi drogami (przez kynureninę lub serotoninę), z których główną jest ścieżka metaboliczna kinureniny, bezpośrednio związana z funkcją układu odpornościowego. Ścieżka ta ma miejsce głównie w jelicie cienkim, gdzie **Trp** i **TrpM** działają hamująco na reakcje zapalne spowodowane chorobą jelit, ograniczając progresję choroby i w konsekwencji odgrywając aktywną rolę w zachowaniu zdrowia. Co ciekawsze, mikroflora jelitowa może również regulować wchłanianie i metabolizm **Trp** pochodzącego z diety, regulując odporność jelitową. Podsumowując, zaburzenia metaboliczne **Trp** wpływają na zaburzenia równowagi mikroflory jelitowej co prowadzi do stanu zapalnego, który z kolei przyczynia się do progresji **RJG** i odwrotnie, tj. rozwój **RJG** powoduje stan zapalny, który zmienia homeostazę bakterii jelitowych wpływając na metabolizm **Trp**. Duże znaczenie dla równowagi ma również homeostaza metali i skład flory bakteryjnej w jelicie, szczególnie biorąc pod uwagę, że metale zawarte w diecie mogą zmienić rozmieszczenie i funkcjonowanie mikrobioty.



Biorąc powyższe rozważania pod uwagę nasuwają się dwa główne pytania: „Czy kompleksy metali **TrpM** mogą zmienić metabolizm **Trp**? Czy mogą być zastosowane jako leki przeciwnowotworowe na raka jelita grubego?” Aby uzyskać na nie odpowiedź należy zbadać: i) czy kompleksy metali **TrpM** są w stanie zmienić florę fizjologiczną człowieka? ii) czy są cytotoksyczne (czy nie) dla odpowiednich bakterii mikrobioty? iii) czy ich obecność wpływa na zwykłe szlaki metabolizmu **Trp**? iv) czy wykazują działanie antyproliferacyjne i antymigracyjne na komórki rakowe? Jeśli tak, to jaki jest mechanizm prowadzący do śmierci komórki? W co jest wymierzony? I wreszcie, v) czy zbadanie specjacji chemicznej tych związków może wyjaśniać ich aktywność biologiczną? Czy możemy modelować odpowiedź biologiczną przy użyciu danych termodynamicznych?

W związku z tym, w celu lepszego zrozumienia roli **Trp** i **TrpM** w **RJG**, chcemy podjąć systematyczne badania **TrpM**, co w naszej ocenie przyczyni się do rozwoju bardziej skutecznych procedur terapeutycznych do walki z jednym z najbardziej złośliwych nowotworów dotykających tysiące ludzi na całym świecie.

W projekcie zostaną połączone różne techniki i metodologie, aby zrozumieć (a na późniejszym etapie przewidzieć) działanie biologiczne kilku **TrpM**. Dużej liczby danych eksperymentalnych, która pozwoli nam szczegółowo określić specjację chemiczną **TrpM** i ich kompleksów z metalami w rzeczywistych układach (jako pożywka wzrostowa komórek i bakterii), użyjemy do wyjaśnienia ich biologicznego działania. W ten sposób połączymy chemiczne badania termodynamiczne z badaniami biologicznymi w bardzo nowatorskiej i oryginalnej formie. Ponadto, kilka nowych kompleksów metali zostanie ocenionych jako potencjalne środki przeciwnowotworowe i przeciwbakteryjne w celu ich przyszłego zastosowania farmakologicznego.