

Komórki organizmu są stale narażone na negatywne działanie czynników zewnętrznych takich jak patogeny, czy toksyczne metabolity. Musi więc istnieć mechanizm ochronny, który pozwoli im przetrwać. Jednym z takich mechanizmów jest produkcja interferonów typu I (IFN-1), czyli cytokin które chronią komórki przed infekcją wirusową. Interferony typu I aktywują w komórkach produkcję wielu białek, zapobiegających namnażaniu się wirusa i ograniczających jego destrukcyjne działanie. Ale **co może wywoływać odpowiedź interferonową typu 1, jeśli nie dochodzi do indukcji interferonu?** To zaskakujące, jednak właśnie taką odpowiedź obserwujemy u **myszy z niedoborem oksygenazy hemowej 1 (Hmox1)**. Oksygenaza hemowa 1 jest enzymem rozkładającym hem do biliwerdyny, żelaza i tlenku węgla. Nasze ostatnie badania pokazują, że może być zaangażowana regulację procesów replikacji czy naprawy DNA. Nie wiadomo jednak, dlaczego niedobór Hmox1 może wpływać na odpowiedź interferonową niezależną od interferonu.

Aby to zrozumieć, posłużymy się mysimi komórkami hodowanymi *in vitro*. Będą to stabilne linie iPSC (indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste) z wprowadzonymi różnymi wariantami genu Hmox1 lub pozbawione oksygenaz hemowych. Chcemy sprawdzić trzy potencjalne przyczyny aktywacji odpowiedzi interferonowej, realizując następujące cele badawcze: i) Zbadanie, czy Hmox1 wpływa na odpowiedź interferonową typu I wywołaną **stressem oksydacyjnym i stanem zapalnym**, ii) Sprawdzenie, czy Hmox1 wpływa na odpowiedź interferonową typu I wywołaną **stressem hemolitycznym**, iii) Zbadanie, czy odpowiedź interferonowa typu I jest wynikiem **stresu genotoksycznego** w komórkach z niedoborem Hmox1.

Wszystkie trzy rodzaje stresu są obecne u myszy z niedoborem Hmox1, przy czym najciekawsza wydaje się zaobserwowana przez nas intensyfikacja procesów naprawy DNA. Może ona potencjalnie prowadzić do przeciekania krótkich fragmentów DNA z jądra komórkowego do cytoplazmy. Takie fragmenty z kolei mogą indukować odpowiedź interferonową typu I. Realizacja projektu pozwoli na wskazanie, który z możliwych szlaków jest najważniejszy. Jego rozpoznanie jest istotne dla zrozumienia biologicznej roli oksygenaz hemowych, gdyż indukcja odpowiedzi interferonowej to jedyny uniwersalny efekt niedoboru Hmox1, obserwowany w wszystkich badanych typach komórek.