

Kluczową funkcją układu odpornościowego jest odróżnienie normalnych komórek w ciele od komórek obcych. Kiedy wykryty zostaje obcy „najeźdźca”, cały układ odpornościowy jest ostrzegany za pomocą sygnałów chemicznych. Kiedy atakuje wirus to znamy strukturę wytworzonego białka. A czy wiemy, na co zwracać uwagę, gdy atakuje nas nowotwór? Kiedy nowotwór atakuje nasze ciało, ostrzeżenie za pomocą sygnałów chemicznych jest mniej oczywiste. Niektórzy badacze twierdzą, że komórki nowotworowe nie wywołują odpowiedzi immunologicznej, ponieważ są one własnymi komórkami organizmu, które uległy mutacji – choć te niegdyś zdrowe komórki nie zachowują się już jak normalne komórki. Ponieważ układ odpornościowy nie rozpoznaje różnicy, komórki nowotworowe mogą nadal rosnąć, dzielić się i rozprzestrzeniać w całym ciele. Nasz projekt postawił hipotezę badawczą: to nieprawda, że komórki nowotworowe nie wywołują odpowiedzi immunologicznej. Dla nowotworów sygnały chemiczne również istnieją, ale musimy użyć odpowiednich narzędzi do wykrywania transdukcji sygnału komórkowego oraz lokalizacji tych sygnałów chemicznych w określonych organellach komórek i tkanek. Spektroskopia Ramana i obrazowanie Ramana to doskonałe narzędzie, które nie tylko pozwala otrzymać biochemiczny profil komórek i tkanek, ale także pozwala monitorować zmiany lokalizacji w nowotworze w miarę jego postępu. Decyzje o życiu i śmierci podejmuje cytochrom c? Życie to fosforylacja oksydacyjna (oddychanie), śmierć związana jest z apoptozą. Podwójna funkcja Cyt c wynika z jego zdolności do działania jako mitochondrialny nośnik redoks, który przenosi elektrony między osadzonymi w błonie kompleksami III i IV oraz do pełnienia funkcji cytoplazmatycznego czynnika wyzwalającego apoptozę, aktywującego kaskadę kaspaz. Sugerujemy, że cytochrom c jest kluczowym białkiem w identyfikacji rozwoju nowotworu i jest związany z układem odpornościowym. Istnieją dowody na to, że cząsteczka cytochromu c, gdy jest niewłaściwie zlokalizowana, może zachowywać się jak wzorzec molekularny związany z uszkodzeniem (DAMP) i indukować odpowiedź zapalną w układzie odpornościowym. Ostatnio wykazaliśmy, że w normalnych warunkach fizjologicznych cyt c znajduje się w mitochondrium komórki. Jego uwolnienie do cytoplazmy wyzwała apoptozę. Istnieją mechanizmy regulacyjne utrzymujące równowagę między cytochromem c w mitochondriach a cytoplazmą. Ważną rolę w tym procesie odgrywa oddziaływanie cyt c z kardiolipiną. W stanach patologicznych cytochrom c jest uwalniany do macierzy zewnątrzkomórkowej, co jest zdecydowanie nieodpowiednim dla niego miejscem, ponieważ cytochrom c zaczyna być rozpoznawany jako cząsteczka DAMP prowadząca do stanu zapalnego. Uwolnienie cytochromu c do przestrzeni śródmiąższowej i krążenie w układzie jest rozpoznawane przez komórki odpornościowe przez te same receptory PRR, które rozpoznają wzorce molekularne związane z patogenem prowadzące do zapalenia. Dlatego translokacja cytochromu c do przestrzeni pozakomórkowej stwarza warunki do działania jako idealny DAMP. Krytycznym elementem jest enzym należący do szerokiej rodziny cytochromów, CYP26A, który został dobrze zbadany jako zakłócający metabolizm kwasu retinowego (RA) poprzez promowanie katabolizmu RA. Oznacza to, że cytochromy są silnie sprzężone z retinoidami. Z drugiej strony synteza retinoidów jest powiązana z karotenoidami. W skrócie,  $\beta$ -karoten jest rozszczepiany przez enzym 15,15'-oksygenazy  $\beta$ -karotenu (CMOI) na dwie cząsteczki retinalu (aldehyd retinowy). Retinal jest katalizowany przez rodzinę dehydrogenaz alkoholowych (ADH) w celu wytworzenia retinolu, LRAT przekształca retinol w estry retinyli. Retinal katalizowany przez enzymy ALDH1 lub RALDH tworzy kwas retinowy (RA) (aktywny transkrypcyjnie), który może metabolizować przez enzymy należące do rodziny cytochromu P450 (CYP) 26 do bardziej polarnych związków, w tym kwasu 4-oksoretinowego, który jest nieaktywny w transkrypcji. Dlatego w projekcie skupimy się na zmianach biokompozycji i biolokalizacji całego trójkąta: karotenoidy-retinoidy-cytochromy w nowotworach. Nowotwory są jedną z najczęstszych i najpoważniejszych chorób w populacji Europy i świata oraz jedną z głównych przyczyn zachorowalności i umieralności. Projekt dostarczy innowacyjnych narzędzi do poprawy (precyzyjnej, obiektywnej i szybkiej) diagnostyki, reagowania na leki, projektowania nowych leków opartych na równowadze pomiędzy specyficznymi enzymami odpowiedzialnymi za syntezę lub rozkład karotenoidów, retinoidów, cytochromów.

Zadanie badawcze doskonale wpisuje się w Narodowy Program Zdrowia 2016-2020. Projekt wpisuje się w cele strategiczne i operacyjne Narodowego Programu Zdrowia 2016-2020, Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych na lata 2016-2024, Politykę Lekową Państwa 2018-2022. W rezultacie projekt przyczyni się do zrozumienia mechanizmów przeprogramowania metabolicznego w komórkach nowotworowych. Zrozumienie zaburzeń metabolicznych poprawi metody stosowania markerów nowotworowych Ramana z wykorzystaniem platformy onkologicznej do badań przesiewowych i wczesnego wykrywania nowotworów.