

Witamina B₁₂ (kobalamina) odgrywa ważną rolę w utrzymaniu prawidłowego metabolizmu komórek. Jej niedobór może objawiać się zaburzeniami hematologicznymi (niedokrwistość) i neurologicznymi, a przedłużający się niedobór witaminy B₁₂ może nieść za sobą poważne konsekwencje tj. zwiększoną zachorowalność na choroby neurologiczne, sercowo-naczyniowe czy też zwiększoną podatność na zakażenie SARS-Cov2. Poza niewystarczającym spożyciem witaminy B₁₂, jej niedobór może być spowodowany złym wchłanianiem, zakłóceniem jej transportu we krwi lub upośledzeniem jej wychwytu komórkowego i metabolizmu. Pomimo tego, że witamina B₁₂ została wyizolowana i scharakteryzowana prawie 70 lat temu, wciąż nie do końca poznane są szlaki przekształcające przyjmowaną w pokarmie witaminę w związek który aktywnie uczestniczy w przemianach metabolicznych.

Najnowsze badania eksperymentalne wykonane w naszym zespole, wykazały że myszy charakteryzujące się deficytem jednego z enzymów katabolizmu nukleotydów adeninowych - ekto-5'-nukleotyduazy (CD73) charakteryzowały się obecnością objawów i zaburzeń typowych dla niedoboru witaminy B₁₂. Wykazywały one niższe wewnątrzkomórkowe stężenie witaminy B₁₂ pomimo jej prawidłowego stężenia we krwi, co sugeruje upośledzony wychwyt witaminy B₁₂ do wnętrza komórki. Dodatkowo, zaobserwowaliśmy zmniejszoną aktywność procesów wymagających witaminy B₁₂ co objawiało się też podwyższeniem stężenia wskaźników niedoboru witaminy B₁₂ takich jak homocysteina i kwas metylomalonowy. Co ciekawe, myszy z deficytem CD73 charakteryzowały się również obecnością licznych zmian w morfologii krwi obwodowej i obniżoną zdolnością do uczenia się, czyli objawami podobnymi do tych obserwowanych przy niedoborze witaminy B₁₂.

Dlatego też główny cel projektu stanowi wyjaśnienie po co dokładnie potrzebna jest cząsteczka CD73 w aktywacji witaminy B₁₂. Dodatkowo, projekt ten ma na celu odnalezienie nowych opcji terapeutycznych w celu przywrócenia prawidłowej funkcji CD73, a tym samym utrzymania prawidłowego działania witaminy B₁₂ w organizmie. Założeniem projektu jest też identyfikacja specyficznego metabolitu lub zmian w obrębie struktury genu CD73 (*NT5E*) powiązanych z niedoborami witaminy B₁₂, a tym samym zaproponowanie nowego testu diagnostycznego.

Projekt ten obejmuje badania na liniach komórkowych, zwierzęcych modelach badawczych oraz próbkach klinicznych. Planowane eksperymenty i analizy zostaną przeprowadzone z wykorzystaniem zaawansowanych technik laboratoryjnych takich jak: obrazowanie fluorescencyjne *in vitro* i *in vivo*, badania kolorymetryczne, metody biologii molekularnej (PCR i sekwencjonowanie genów), testy immunoenzymatyczne (ELISA), chromatografia cieczowa, spektrometria mas, badania behawioralne zwierząt laboratoryjnych czy też analiza morfologiczna krwi obwodowej.

Projekt ten może po raz pierwszy od lat zidentyfikować nowe białko zaangażowane w metabolizm witaminy B₁₂. Odkrycie szlaku metabolicznego witaminy B₁₂ zależnego od CD73 może stanowić przełomowe odkrycie, pomagające w opracowaniu nowych narzędzi diagnostycznych jak i strategii terapeutycznych w leczeniu zaburzeń funkcji witaminy B₁₂.