

Każdego dnia komórki naszego układu odporności chronią nas przed infekcjami rozpoznając i niszcząc intruzów. Niektóre z komórek, np. limfocyty T, są zdolne do „zapamiętywania” patogenów, co jest podstawą tzw. pamięci immunologicznej. Co ciekawe, limfocyty T są również zdolne do rozpoznawania i niszczenia komórek nowotworowych. Ta spektakularna zdolność doprowadziła do prób wykorzystania limfocytów T w nowej metodzie leczenia nowotworów - immunoterapii. Dotychczas wykazano, że immunoterapia oparta na limfocytach T ma ogromny potencjał w eliminacji guzów i indukcji trwałej odpowiedzi. Sukces terapii komórkami CAR-T w leczeniu B-komórkowych białaczek i chłoniaków doprowadził do zatwierdzenia tej terapii przez Agencja Żywności i Leków (FDA). Niestety skuteczność terapii limfocytami T okazała się być ograniczona w przypadku guzów litych ze względu na immunosupresyjne mikrośrodowisko nowotworowe (TME). Jednym z czynników, który ma negatywny wpływ na limfocyty T jest niski poziom tlenu zwany hipoksją. Hipoksja w wielu przypadkach prowadzi do stresu oksydacyjnego, czyli braku równowagi między wolnymi rodnikami a przeciwutleniaczami w naszym organizmie. Wolne rodniki są związane z procesem starzenia, rozwojem stanów zapalnych oraz wieloma chorobami, takimi jak cukrzyca, choroby układu krążenia, nowotwory. Wykazano, że hipoksja i stres oksydacyjny negatywnie wpływają na aktywację, cytotoxycytność czy metabolizm limfocytów T. Ale skąd limfocyty T wiedzą, że znajdują się w hipoksyjnym środowisku? Limfocyty T, podobnie jak inne komórki, otrzymują bodźce z otoczenia za pomocą odpowiednich receptorów. Otrzymane informacje są następnie wykorzystywane przez komórkę do zmiany fizjologii w celu lepszego przystosowania się do zmieniających się warunków zewnętrznych. Grupą receptorów biorących udział w odbieraniu bodźców ze środowiska są między innymi kanały jonowe TRP. Najsłynniejszym reprezentantem rodziny kanałów TRP jest kanał TRPV1, znany jako receptor dla kapsaicyny, za odkrycie którego przyznano Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny w 2021 roku. Rodzina kanałów TRP stanowi również grupę receptorów wielu naturalnych związków o działaniu immunomodulującym np. tymol, aldehyd cynamonowy czy mentol. Wśród kanałów TRP na szczególną uwagę w zakresie hipoksji i stresu oksydacyjnego zasługują dwa, a mianowicie kanał TRPA1 i TRPM2. TRPA1, znany jako „receptor wasabi”, odpowiada za wykrywanie szkodliwych bodźców ze środowiska zewnętrznego. Wykazano również, że TRPA1 jest aktywowany przez niedotlenienie i stres oksydacyjny. Podobnie TRPM2 jest opisany jako receptor stresu oksydacyjnego. Oznacza to, że TRPM2 jest w stanie „wyczuć” stres oksydacyjny w mikrośrodowisku. Zaktywowany TRPM2 „przesyła” informację do komórki w celu włączenia lub wyłączenia niektórych genów, odpowiedzialnych za dostosowanie się komórki do środowiska zewnętrznego.

W obecnym projekcie zamierzamy zbadać, czy TRPA1 i TRPM2 odgrywają rolę w regulowaniu odpowiedzi immunologicznej limfocytów T w kontekście hipoksji i stresu oksydacyjnego. Zbadamy, czy niedotlenienie ma wpływ na ekspresję TRPA1 i TRPM2. Zamierzamy również zbadać, jak inhibicja aktywności kanałów -A1 i -M2 wpływa na fizjologię limfocytów T. Udokumentowano, że niedotlenienie i wolne rodniki wpływają na metabolizm komórek odpornościowych. Ostatnie badania pokazują, że metabolizm limfocytów T może być uważana za tzw. „punkt kontrolny”, odpowiedzialny za prawidłowe funkcjonowanie komórek układu odpornościowego. Z tego względu projekt ma również na celu zbadanie, czy inhibicja aktywności TRPA1 i -M2 wpływa na metabolizm limfocytów T. Podejrzewamy, że hipoksja jest przynajmniej częściowo odbierana i przekazywana przez kanały jonowe, a zatem zarówno TRPA1 jak i -M2 mogą wpływać na fizjologię limfocytów T. Zrozumienie molekularnych aspektów funkcjonowania limfocytów T może pozwolić na opracowanie nowych metod leczenia i może pomóc w udoskonaleniu immunoterapii. Ponadto badania nad rolą kanałów jonowych TRP w układzie odpornościowym to wciąż stosunkowo nowy i nie do końca poznany obszar wiedzy, który warto badać.