

**ZINTEGROWANE BADANIA MULTIOMICZNE MAJĄCE NA CELU PRZYŚPIESZENIE ODKRYWANIA NOWYCH LEKÓW ANTYNOWOTWOROWYCH UKIERUNKOWANYCH NA PRZEPROGRAMOWANIE METABOLICZNE W LUDZKIM GRUCZOLAKORAKU JELITA GRUBEGO**

**STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE**

Otto Heinrich Warburg, laureat nagrody Nobla z 1931 roku, utożsamiał nowotworzenie ze zmianą sposobu pozyskiwania energii przez komórki. Podczas badań laboratoryjnych zaobserwował, że szybko dzielące się komórki nowotworowe przekształcają większość glukozy w mleczan, nawet w warunkach bogatych w tlen. Owo zjawisko nazywane jest dziś efektem Warburga lub glikolizą tlenową. Dalsze doświadczenia wskazały, że zaobserwowane przez Warburga **przeprogramowanie metabolizmu** (ang. *metabolic reprogramming*) wynika z działania onkogenów i zachodzi, aby sprostać wyzwaniom wzmożonej syntezy makromolekularnej proliferujących komórek nowotworowych.

Niektóre składowe przeprogramowanego metabolizmu komórek nowotworowych są stosunkowo proste i polegają na trwałym zmniejszeniu lub zwiększeniu intensywności jakiejś przemiany metabolicznej; inne mają o wiele głębszy charakter i prowadzą do **przebudowy całych obwodów metabolicznych** (ang. *metabolic circuit rewiring*). Głębokie zmiany w sposobie produkcji i wykorzystania energii przez komórki obserwowane w procesie nowotworzenia przekładają się na agresywność komórek rakowych i ich zdolność do unikania odpowiedzi ze strony układu odpornościowego.

Metabolizm komórkowy podlega wieloetapowej regulacji m.in. ze strony błonowych receptorów sprzężonych z białkami G (GPCRs, ang. *G protein-coupled receptors*), które w odpowiedzi na obecność ligandów aktywują lub wygaszają odpowiednie wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnałów. Na przykład aktywacja receptora GPR55 uruchamia cykl przemian prowadzących do aktywacji białek YAP i TAZ, które odgrywają rolę w przeprogramowaniu metabolicznym, m.in. poprzez promowanie glikolizy, lipogenezy i glutaminolizy. Zaobserwowano, że aktywacja receptora GPR55 sprzyja rozwojowi raka jelita grubego, który pod względem zapadalności na świecie stanowi drugi co do częstości nowotwór złośliwy u kobiet i trzeci u mężczyzn. We wczesnym stadium nowotwór ten daje jedynie nieliczne objawy lub występuje całkowity ich brak, co przekłada się na wysoką śmiertelność. Postawiliśmy hipotezę, że **farmakologiczna inhibicja receptora GPR55 będzie w stanie odwrócić patologiczne zmiany w metabolizmie komórek raka jelita grubego i wspomóc aktywność tradycyjnych chemioterapeutyków**, tym samym przyczyniając się do obniżenia ich toksyczności i zmniejszenia skutków ubocznych.

W badaniach wykorzystamy techniki analityczne pozwalające na określenie wpływu trzech chemicznie różnych blokerów GPR55 na ogół metabolizmu w ośmiu różnych liniach komórek nowotworowych oraz w normalnych komórkach jelita grubego. Sprawdzimy, jakie zmiany w poziomie ekspresji genów i produkcji kluczowych białek towarzyszą zmianom w metabolizmie. Równolegle sprawdzimy jak substancje blokujące receptor GPR55 wpływają na żywotność komórek nowotworowych, zarówno kiedy podawane są samodzielnie, jak i w połączeniu z chemioterapeutykami stosowanymi rutynowo w leczeniu raka jelita grubego.

Badanie w znaczący sposób przyczyni się do lepszego zrozumienia procesów normalizacji przeprogramowanego metabolizmu pod wpływem leczenia blokerami GPR55. Ponadto w ramach projektu podjęta zostanie próba oceny sygnatur metabolicznych, które mogą odzwierciedlać skuteczność prowadzonego leczenia. Projekt stwarza perspektywę uzyskania nowych metod leczenia i ma wartość translacyjną, co w przyszłości może przyczynić się do znacznej poprawy skuteczności leczenia agresywnych typów nowotworów.