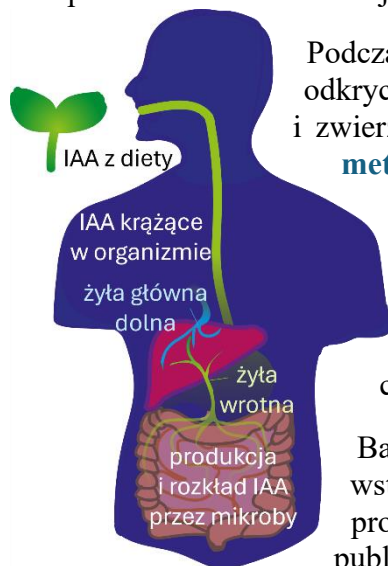


Rozszyfrowanie molekularnych mechanizmów wpływu kwasu indolo-3-octowego na komórki wątroby

Kwas indolo-3-octowy (IAA, I3A, 3-IAA) to pochodna tryptofanu. Jako auksyna jest jednym z najważniejszych hormonów roślinnych. Jest produkowany przez rośliny, archeony, bakterie i grzyby. Ludzie i zwierzęta nie mają zdolności jego syntezy, ale pozyskują go z pożywienia i od producentów wśród swojej mikrobioty jelitowej.



Podczas gdy wpływ IAA na rośliny był dogłębnie badany od czasu jego odkrycia sto lat temu, mniej jest wiadomo o tym, jak wpływa on na ludzi i zwierzęta. W niektórych publikacjach IAA jest postrzegany jako **część metabolomu krwi i kału zdrowych** osób, a jego spadek jest związany z dietą wysokotłuszczową lub nadużywaniem alkoholu etylowego. W innych przypadkach, takich jak mocznica, przeważające wysokie poziomy IAA są postrzegane jako **potencjalnie toksyczny** czynnik, przy jednoczesnym niskim zrozumieniu jego pozytywnego, negatywnego lub neutralnego wpływu na rozwój chorób.

Badanie na zwierzętach wykazało, że IAA suplementowany, wstrzykiwany lub wytwarzany przez wprowadzone szczepy probiotyczne **polepszał wyniki w modelach chorób wątroby**. Wiele publikacji jednak nie objaśnia mechanizmów w jaki sposób to się dzieje, podczas gdy inne próbują je wytłumaczyć skupiając się na kilku szlakach odkrytych dla innych metabolitów tryptofanu. Takie podejście nie ma szans na całościowe spojrzenie na wszystkie procesy zaangażowane w odpowiedź komórek wątroby na IAA. Do dnia dzisiejszego nie przeprowadzono żadnych badań transkryptomicznych ani proteomicznych w celu ustalenia, w jaki sposób związek ten wpływa na ludzkie nienowotworowe komórki wątroby.

W moich badaniach opiszę mechanizmy zachodzące w różnych typach komórek wątroby po indukcji przez IAA. Zamierzam znaleźć **transportery**, **receptory**, **enzymy** i **czynniki transkrypcyjne** powiązane z jego działaniem. Posiadając takie informacje możliwe będzie stworzenie terapii dla pacjentów z chorobami wątroby, mających na celu podniesienie lub obniżenie poziomu IAA.

Proponuję badanie odpowiedzi na IAA w komórkach wątroby poprzez badanie ich **transkryptomu**, poszukiwanie kluczowych i prawdopodobnie nigdy nie przypisanych do tej cząsteczki **szlaków sygnałnych** oraz **wysokoprzepustowe badanie przesiewowe genów** niezbędnych do ich aktywacji i transdukcji. W tym celu wykorzystam nowoczesne metody: system **CRISPR-Cas9** i **sekwencjonowanie nowej generacji**. To podejście oparte na danych doprowadzi do odkryć wykraczających poza możliwe obecnie hipotezy.

