

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

W świecie abstrakcyjnym, puszczając wodze wyobraźni mitochondria mogłyby przypominać małe stworki przepelnione „energiami”. Dlaczego właśnie tak? Ponieważ od wieków mitochondria znane były przede wszystkim z „produkcji energii”, a dokładniej ATP, które stanowi dla komórki swoisty „pokarm”. Generalnie można powiedzieć, że w obecnym świecie nie ma tak dobrze prosperującej i zaawansowanej technologicznie elektrowni jak mitochondrium. Aby nie było jednak zbyt kolorowo, każda „elektrownia” niesie ze sobą ryzyko, którym w przypadku mitochondriów jest produkcja reaktywnych form tlenu (RFT), które w nadmiarze są niezwykle szkodliwe dla komórki, skutkując stresem oksydacyjnym - stanem uszkadzającym komórkę często prowadzących do jej śmierci (apoptozy). Dlatego też, z punktu widzenia badań, które chcielibyśmy przeprowadzić w ramach niniejszego projektu, produkcja RFT oraz apoptoza są procesami, które angażują również małe białko adaptorowe o nazwie p66Shc, stanowiące punkt docelowy naszych badań. Jako że, oba procesy są zaburzone w komórkach nowotworowych, (często działając na ich korzyść zarazem czyniąc biologię nowotworów niezwykle skomplikowaną), a białko p66Shc bierze w nich udział, to zbadanie wpływu tego białka m.in. na bioenergetykę mitochondriów i status ochrony antyoksydacyjnej w komórkach raka sutka wydają się być uzasadnione i niezwykle potrzebne. Aby podnieść wartość naszego projektu, należy wspomnieć, iż oprócz wspomnianych funkcji, białko p66Shc może działać jako negatywny regulator proliferacji co w kontekście komórek nowotworowych wykazujących bardzo szybki wzrost wydaje się być bardzo obiecujące. Poprzez realizację naszego projektu, chcielibyśmy wyjaśnić rolę białka p66Shc w komórkach raka sutka przeprowadzając m.in. analizę porównawczą między nowotworowymi a zdrowymi komórkami nienowotworowymi. Szczególna uwaga zostanie poświęcona zmianom poziomu białka p66Shc, a przede wszystkim wpływowi tych zmian na odpowiedź komórek nowotworowych na działanie chemioterapeutyka - doksorubicyny (stosowanej w terapii antynowotworowej). Zmiany w poziomie białka p66Shc zostały przez nas uzyskane na drodze tzw. modyfikacji genetycznych (zmiany w „cegiełkach” budujących DNA), polegających na zwiększeniu poziomu p66Shc w komórce nowotworowej jak i całkowitym pozbawieniu komórki tego białka. W celu potwierdzenia wagi naszego projektu, zamierzamy również ocenić wpływ mutacji w „regionie” białka p66Shc umożliwiającego jego odpowiedź na stres oksydacyjny (wspomniany „region” to nic innego jak reszta Seryny 36). A jeśli wziąć pod uwagę fakt, iż fosforylacja we wspomnianej reszcie Seryny 36 (Ser36) jest powodowana przez działanie czynników związanych ze stresem oksydacyjnym, jednocześnie przyczyniając się do zwiększenia produkcji RFT tworząc tzw. samonapędzające się błędne koło, to zbadanie tej „funkcjonalności” białka p66Shc może stanowić nowatorskie podejście dla lepszego zrozumienia biologii nowotworów. Reasumując, wnikliwa analiza odpowiedzi komórkowej ludzkich komórek raka sutka (wykazujących zmieniony poziom p66Shc) na działanie doksorubicyny może pomóc w odpowiedzi na pytanie czy białko adaptorowe p66Shc może działać jako mediator apoptozy czy też jako sensor stresu oksydacyjnego w komórkach nowotworowych zwiększając ich śmiertelność.