

## **Rola zaburzeń metabolicznych modulowanych białkiem MTARC2 w raku jelita grubego**

### **1. Cel projektu**

Komórki nowotworowe metabolizują podstawowe składniki odżywcze znacznie szybciej niż komórki nienowotworowe, m.in. w wyniku mitochondrialnego utleniania kwasów tłuszczowych (FAO) co prowadzi do dramatycznego zwiększenia wychwytu glukozy i produkcji mleczanu, nawet w obecności tlenu. Dlatego zmiany metaboliczne, które dają przewagę proliferacyjną komórek nowotworowych nad normalnymi, są uważane za cechę charakterystyczną raka.

Białka MTARC (mitochondrialny składnik redukujący amidoksym), MTARC1 i MTARC2, są enzymami zawierającymi molibden i są zlokalizowane w zewnętrznej błonie mitochondriów. Oba białka stanowią składowe katalitycznego kompleksu enzymatycznego, który przeprowadza reakcje redukcji struktur N-hydroksyloowanych, np. aktywacja proleków zawierających grupę funkcyjną amidoksymu, takich jak lek Mesupron. Najszerzej opisaną funkcją fizjologiczną kompleksu MTARC jest jego udział w komórkowych procesach energetycznych, związanych z metabolizmem lipidów. Badania naszej grupy wskazują, że aktywność kompleksu jest modulowana *in vivo* w warunkach głodu oraz podczas karmienia myszy dietą wysokotłuszczową. Jako pierwsi opisaliśmy również obniżoną ekspresję MTARC2 w gruczolakach i gruczolakorakach jelita grubego. Dotychczas nie zidentyfikowano jednak endogennych substratów MTARC, bezpośrednio powiązanych z metabolizmem lipidów w zdrowych tkankach czy tkance raka.

Opierając się na naszych już opublikowanych danych i wstępnych obserwacjach, przedstawiamy hipotezę, zgodnie z którą hamowanie ekspresji MTARC2 w raku jelita grubego (RJG) wywołuje przeprogramowanie szlaków metabolicznych w kierunku większego wykorzystania kwasów tłuszczowych w procesach energetycznych komórki nowotworowej.

### **2. Plan badań**

Aby dokonać weryfikacji powyższej hipotezy, proponujemy trzy odrębne zadania badawcze: 1). Analiza wpływu wyłączenia białka MTARC2 na powstawanie zaburzeń w szlakach molekularnych i metabolicznych, charakterycznych dla komórki nowotworowej; 2). Ocena wpływu wyłączenia Mtarc2 na powstawanie gruczolaków/gruczolakoraków jelit i długość życia w mysim modelu Apc min/+, w odniesieniu do rozwijających się zmian molekularnych i metabolomicznych w tkance guza i wątrobie oraz do zmian składu mikroflory i profili metabolomu stolca; 3). Ustalenie, czy metylacja DNA promotora i/lub pierwszego intronu MTARC2 koreluje z ekspresją białka w tkankach RJG.

### **3. Uzasadnienie podjęcia problemu naukowego w ramach proponowanego projektu**

Obecnie nie wiemy, w jaki sposób enzymy MTARC biorą udział w metabolizmie energetycznym, a w szczególności w metabolizmie lipidów i nowotworzeniu.

### **4. Oczekiwane rezultaty**

Eksperymenty przedstawione w niniejszym wniosku mogą dostarczyć istotnych danych na temat związku między białkiem MTARC2 a nowotworami. Ponadto spodziewamy się, że wyniki te mogłyby również wyjaśnić rolę zaburzeń metabolicznych związanych z MTARC2 w innych chorobach współistniejących, w tym w otyłości, gdzie rola kompleksu MTARC wydaje się być również istotna. Nasze wstępne dane sugerują, że niedobór MTARC2 wiąże się z bardziej agresywnym fenotypem nowotworowym, co z kolei sugeruje, że gen ten jest genem supresorowym nowotworów. Taka rola MTARC2 została zasugerowana w raku wątrobowokomórkowym. Uważamy, że niniejsza propozycja dostarczy dalszych dowodów na rolę MTARC2 w nowotworzeniu, które mogą być rozszerzone na inne nowotwory z jego niedoborem. Wiedza ta może ostatecznie określić ogólną rolę MTARC2 i kompleksu MTARC w zdrowiu i chorobie.