

Projekt „WPŁYW INDUKTORÓW FERROPTOZY NA EGZOSOMALNE ODDZIAŁYWANIA MIĘDZY KOMÓRKAMI NOWOTWOROWYMI W FIZJOLOGICZNYM STĘŻENIU TLENU”

dr Dagmara Otto-Ślusarczyk – kierownik projektu, Katedra i Zakład Biochemii,
dr Magdalena Mielczarek-Puta – wykonawca projektu, Katedra
i Zakład Biochemii,
dr Wojciech Graboń – wykonawca projektu, Katedra i Zakład Biochemii

Wprowadzenie

Nowotwory są jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie, dlatego istnieje pilna potrzeba opracowania skutecznych terapii. Tradycyjne metody leczenia, takie jak chirurgia, radioterapia i chemioterapia,

pomimo swojej skuteczności, często prowadzą do poważnych skutków ubocznych oraz rozwoju lekooporności i nawrotów nowotworu. Jednym z głównych wyzwań jest więc poszukiwanie nowych, innowacyjnych metod terapeutycznych, które

będą skuteczne, nieinwazyjne i minimalizujące ryzyko powikłań.

W ostatnich latach naukowcy coraz większą uwagę poświęcają zrozumieniu roli ferroptozy w patogenezie nowotworów oraz potencjalnej możliwości



Zespół badawczy projektu: dr Dagmara Otto-Ślusarczyk, kierownik projektu (w środku) oraz wykonawcy: dr Magdalena Mielczarek-Puta (z prawej) oraz dr Wojciech Graboń (z lewej)

wykorzystania tego mechanizmu w terapii przeciwnowotworowej. Ferroptoza, czyli rodzaj programowanej śmierci komórkowej zależnej od żelaza, wydaje się szczególnie obiecującym celem terapeutycznym, ponieważ komórki macierzyste nowotworów wykazują na nią większą wrażliwość, co może przyczynić się do eliminacji tych komórek, ograniczenia ich wzrostu oraz rozprzestrzeniania się nowotworu.

Ponadto, nasze badania mają na celu dostarczenie nowych informacji na temat działania związków w warunkach hodowli komórkowej, które odzwierciedlają środowisko guza nowotworowego, co może być kluczowe dla potencjalnych badań klinicznych nad ich zastosowaniem w leczeniu nowotworów.

Wnioski uzyskane z tego badania mogą przyczynić się do rozwinięcia innowacyjnych strategii terapeutycznych, które będą skuteczniejsze i mniej inwazyjne dla pacjentów z chorobą nowotworową.

Opis projektu

Projekt „Wpływ induktorów ferroptozy na egzosomalne oddziaływania między komórkami nowotworowymi w fizjologicznym stężeniu tlenu” uzyskał dofinansowanie z Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu MINIATURA 7 w wysokości 49 940 PLN. Realizowany będzie w Laboratorium Katedry

i Zakładu Biochemii, WUM. W skład zespołu badawczego wchodzi dr Dagmara Otto-Ślusarczyk (kierownik projektu), dr Magdalena Mielczarek-Puta oraz dr Wojciech Graboń (wykonawcy).

Naszym celem jest zrozumienie mechanizmów ferroptozy oraz ocena skuteczności różnych związków proferroptotycznych, takich jak artemizynina (ART), dihydroartemizynina (DHA) i honokiol (HNK), w hamowaniu wzrostu komórek nowotworowych.

Oczekiwane korzyści z projektu

Komórki nowotworowe będą hodowane w obecności 20 μM kwasu linolowego i 50 μM holotransferyny, co odpowiada fizjologicznie istotnym stężeniom w osoczu krwi. Inkubacja komórek będzie prowadzona w różnych warunkach tlenowych (10%, 1%) przy użyciu komory hipoksyjnej z kontrolerem tlenu. Badane związki (ART/DHA, DOX, HNK) będą dodawane do hodowli w stężeniach farmakologicznych osiągniętych w osoczu i/lub tkankach (1–8 μM) wybranych na podstawie danych literaturowych. Chcemy także zbadać wpływ tych związków na ekspresję peroksydazy glutationowej 4 (GPx4) oraz peroksydacji lipidów w komórkach nowotworowych, które są poddane warunkom hipoksji i fizjoksji, symulującym zmienne stężenia tlenu obecne w guzach nowotworowych. Izolacja egzosomów

pochodzących z hodowli komórkowych zostanie przeprowadzona, a następnie zbadany zostanie ich skład w zależności od warunków hodowli. Dodatkowo, przeprowadzone zostaną badania metaboliczne na egzosomach w celu zrozumienia ich roli w procesie ferroptozy.

Nasze badania są innowacyjne, ponieważ skupiamy się na nowatorskich aspektach związanych z ferroptożą w kontekście nowotworów. Dotychczasowe badania nad ferroptożą z reguły były prowadzone w warunkach *in vitro* nieodzwierciedlających zmieniające się stężenia tlenu charakterystyczne dla guzów nowotworowych oraz bez obecności kwasu linolowego w medium hodowlanym, który jako niezbędny nienasycony kwas tłuszczowy ma krytyczne znaczenie w procesie ferroptozy. Ponadto do tej pory nie prowadzono badań dotyczących wpływu induktorów ferroptozy na egzosomalne oddziaływania między komórkami nowotworowymi w opisanych powyżej warunkach hodowli.

Wyzwaniem w naszym projekcie jest nie tylko samo prowadzenie hodowli komórkowej, ale także optymalizacja warunków hodowli w celu jak najwerniejszego odwzorowania mikrośrodowiska guza nowotworowego. Planujemy stawić czoła tym wyzwaniom poprzez zastosowanie zaawansowanych technik badawczych, takich jak komory hipoksyjne z kontrolerami tlenu oraz perfekcyjne zaplanowanie eksperymentu i skorelowanie wielu procedur. Poza tym wieloletnie doświadczenie naszego zespołu w pracy z hodowlami *in vitro* na komórkach nowotworowych znacznie zwiększa szanse realizacji projektu w przewidywanym czasie. Dodatkowo, analiza wyników może wymagać zaawansowanych technik analitycznych, skrupulatnej interpretacji danych, współpracy z ekspertami z różnych dziedzin oraz skorzystania z zaawansowanych technik analizy danych.

Skład zespołu projektowego

W skład zespołu projektowego wchodzi: dr Dagmara Otto-Ślusarczyk, kierownik projektu oraz jego wykonawcy: dr Magdalena Mielczarek-Puta i dr Wojciech Graboń. ■