

## **Molekularny mechanizm zaburzeń ferroptozy w mukopolisacharydozie typu I oraz ich wpływ na przebieg choroby**

Programowana (regulowana) śmierć komórki (ang. *Regulated cell death*) jest jednym z uniwersalnych procesów zachodzących we wszystkich organizmach żywych w celu utrzymania homeostazy organizmu lub przywrócenia jej po warunkach stresowych. Dzięki programowanej śmierci zachodzi prawidłowy rozwój organizmu oraz eliminowane są niepotrzebne i potencjalnie niebezpieczne komórki. Do dzisiaj opisanych zostało kilka typów programowanej śmierci komórki jak apoptoza, nekroza, nekroptoza i inne. Ferroptoza jest jednym z ostatnio odkrytych procesów tego rodzaju. Proces ten zależny jest od akumulacji reaktywnych form tlenu jako produktów zwiększonego metabolizmu żelaza i zwiększonego natężenia peroksydacji lipidów, czym ferroptoza różni się od innych dobrze znanych rodzajów regulowanej śmierci komórkowej. Rola ferroptozy w organizmach żywych dopiero zaczyna być w centrum zainteresowania naukowców. Molekularny mechanizm prowadzący do ferroptozy zależny jest od wielu szlaków sygnalizacyjnych i wydajności wielu innych procesów metabolicznych i komórkowych.

Ostatnie odkrycia dotyczące ferroptozy wskazują na znaczącą rolę tego procesu w patogenezie kilku chorób człowieka. Jednakże wydajność ferroptozy w lizosomalnych chorobach spichrzeniowych nigdy nie była badana. Lizosomalne choroby spichrzeniowe to grupa chorób spowodowana mutacjami w genach kodujących enzymy lizosomalne zaangażowane w degradację różnych cząsteczek co prowadzi do ich spichrzenia w lizosomach. Mukopolisacharydoza (MPS) charakteryzuje się defektywną degradacją związków zwanych glikozoaminoglikanami (GAG). Ich akumulacja uszkadza różne funkcje komórkowe, a następnie tkanki, narządy i cały organizm.

Badania wstępne przeprowadzone przez kierownika projektu przeprowadzone zostały na modelu mukopolisacharydozy typu I (MPS I). Wskazały one na znaczący spadek wydajności ferroptozy w komórkach pobranych od pacjentów z MPS I oraz w mysim modelu MPS I w porównaniu z grupą kontrolną, na co wskazały obniżone poziomy markerów tego procesu.

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki wstępne oraz fakt, że ferroptoza nigdy nie była badana w MPS, celami tego projektu są:

- (1) określenie molekularnych mechanizmów prowadzących do obniżenia wydajności ferroptozy w MPS typu I (jako, że do dzisiaj opisano 5 molekularnych szlaków sygnalizacyjnych indukcji ferroptozy);
- (2) zbadanie roli procesu autofagii w modulacji wydajności ferroptozy w MPS typu I (jako, że aktywność lizosomów niezbędna jest w prawidłowej wydajności autofagii, a ich funkcja zaburzona jest w przypadku lizosomalnych chorób spichrzeniowych);
- (3) zbadanie wpływu obniżenia wydajności ferroptozy na przebieg choroby (jako, że dokładna rola ferroptozy nigdy nie była zbadana w MPS).

Badania przeprowadzone zostaną zarówno na modelu komórkowym jak i zwierzęcym MPS I. W projekcie zaplanowano użycie fibroblastów pochodzących od pacjentów oraz zdrowych kontroli podobnie jak mysiego modelu MPS I. Podczas realizacji badań określona zostanie rola wszystkich znanych szlaków indukcji ferroptozy w obniżeniu markerów tego procesu tak samo jak zależność tego zjawiska od spichrzenia GAG w hodowlach komórkowych i tkankach zwierzęcych. Jako że rola ferroptozy nie jest do końca poznana, zbadane zostaną skutki obniżenia poziomu markerów ferroptozy na przebieg choroby u myszy MPS I, którym podawane będą induktory tego procesu.

Poznanie mechanizmów prowadzących do modulacji wydajności ferroptozy w MPS I i jej roli w przebiegu choroby potencjalnie pozwolą na zaprojektowanie nowych terapii dla tej rzadkiej choroby. Co więcej, otrzymane wyniki wskazujące na obniżenie wydajności ferroptozy w tym modelu dostarczają unikalnego modelu do badań nad rolą ferroptozy w świetle patogenezy chorób człowieka co może doprowadzić do wyciągnięcia dużo bardziej ogólnych wniosków z zaplanowanych badań.