

Opracowanie precyzyjnych narzędzi do identyfikacji i określenia roli reaktywnych form tlenu i azotu generowanych podczas ferroptozy

Ferroptozą to niedawno zidentyfikowaną, zależną od żelaza formą nieapoptotycznej śmierci komórkowej, napędzaną niekontrolowaną peroksydacją lipidów (LPO). Nadmiar jonów żelaza katalizuje utlenianie fosfolipidów zawierających reszty wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) poprzez reakcję Fentona. Proces ten prowadzi do peroksydacji lipidów, generowania reaktywnych form tlenu pochodzenia lipidowego (lipid RFT) i w efekcie do śmiertelnych uszkodzeń oksydacyjnych w komórkach.

Najnowsze badania przedkliniczne sugerują, że ferroptozą może stanowić obiecujący cel terapeutyczny w gruczolakoraku przewodowym trzustki (PDAC), najczęstszym typie raka trzustki. PDAC charakteryzuje się 5-letnim wskaźnikiem przeżycia wynoszącym zaledwie 10% i najwyższą śmiertelnością spośród wszystkich guzów litych. Zrozumienie roli ferroptozy w przezwyciężeniu odporności przeciwnowotworowej, jak również wyjaśnienie jej mechanizmów regulacyjnych i szlaków sygnalizacyjnych, może umożliwić opracowanie skuteczniejszych terapii przeciwko PDAC. Wiedza ta może również pomóc w minimalizacji lub opóźnieniu wystąpienia oporności na leki oraz skutków ubocznych podczas badań klinicznych.

Pomimo znaczącego potencjału terapeutycznego ferroptozy jako celu farmakologicznych strategii przeciwnowotworowych, mechanizmy leżące u podstaw inicjacji, propagacji i hamowania peroksydacji lipidów, jej roli w wywoływaniu ferroptozy oraz regulacji wrażliwości na ten rodzaj śmierci komórkowej przez różne szlaki sygnalizacyjne i metaboliczne pozostają wciąż nie do końca poznane. Reaktywne formy tlenu (RFT) są kluczowe w ferroptozie na poziomie molekularnym, jednak mechanistyczna rola, identyfikacja i subkomórkowe lokalizacje różnych utleniaczy zaangażowanych w ten proces nadal wymagają dalszych badań.

Głównym celem proponowanego projektu jest identyfikacja oraz określenie roli utleniaczy generowanych podczas ferroptozy. Projekt obejmie rozwój nowych narzędzi z obszaru chemii biologicznej do identyfikacji utleniaczy zaangażowanych w ferroptozę i produkowanych w jej trakcie, jak również narzędzi do indukcji peroksydacji lipidów w określonych lokalizacjach komórkowych – kluczowego procesu prowadzącego do ferroptozy. Wykorzystując ludzką linię komórkową raka trzustki Panc1 jako model *in vitro*, proponowane badania mają na celu zbadanie mechanizmów leżących u podstaw chemicznie indukowanej śmierci ferroptotycznej, ze szczególnym uwzględnieniem roli nadtlenoazotynu w indukcji ferroptozy. Projekt będzie obejmował dwa główne cele: (1) Opracowanie fluorescencyjnych próbników do śledzenia produkcji nadtlenoazotynu podczas ferroptozy w celu identyfikacji małocząsteczkowych utleniaczy generowanych w tym procesie, oraz (2) Opracowanie nowych, ukierunkowanych inicjatorów azowych do indukcji peroksydacji lipidów w określonych miejscach, w celu identyfikacji roli LPO w różnych obszarach subkomórkowych w indukcji ferroptozy oraz ustalenia mechanistycznego związku między LPO a produkcją nadtlenoazotynu.

Wyniki tego projektu znacząco przyczynią się do rozwoju kilku dziedzin nauki poprzez: (1) zaprojektowanie i syntezę nowej generacji próbników boronowych do wykrywania nadtlenoazotynu; (2) określenie reaktywności próbników boronobenzylowych, w których grupa *orto*-boronobenzyłowa jest bezpośrednio połączona z heterocyklicznym układem zawierającym atom azotu; (3) opracowanie nowych specyficznych testów do detekcji nadtlenoazotynu, które nie wymagają specjalistycznego sprzętu i skomplikowanych procedur, dzięki czemu będą dostępne dla większości laboratoriów biochemicznych i biologicznych, (4) ustalenie roli nadtlenoazotynu w ferroptozie, (5) opracowanie induktorów peroksydacji lipidów ukierunkowanych na działanie w określonych miejscach w komórce jako nowych narzędzi do indukcji ferroptozy, o potencjalnym zastosowaniu jako środki przeciwnowotworowe.

Realizacja tego projektu dostarczy nowych informacji na temat roli reaktywnych form tlenu i azotu, w szczególności nadtlenoazotynu, w ferroptotycznej śmierci komórkowej. Głębsze zrozumienie roli specyficznych RFT w mechanizmach ferroptozy w kontekście różnorodnych chorób, w tym nowotworów otworzy nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne.