

Chelatory metali wpływające na metabolizm żelaza jako narzędzie do badania nieodkrytych aspektów ferroptozy

Metabolizm żelaza ogrywa istotną rolę w wielu procesach komórkowych. Żelazo jako jeden z głównych mikroelementów bierze udział w niemal wszystkich procesach związanych z metabolizmem energetycznym, czyli metabolizmem glukozy, lipidów i aminokwasów. Metal ten odgrywa również kluczową rolę w regulowanej śmierci komórkowej - ferroptozie, której mechanizm związany jest z utratą zdolności antyoksydacyjnych i upośledzoną funkcją mitochondriów wynikającymi ze zwiększonego stężenia reaktywnych form tlenu tworzących się w reakcji Fentona. Ferroptozę jest również związana z produkcją energii komórkowej, więc żelazo jest elementem łączącym te procesy. Ten rodzaj śmierci komórkowej, odkryty stosunkowo niedawno, posiada nadal sporo obszarów do zbadania, dlatego w niniejszym projekcie planujemy przeprowadzić szczegółową analizę celów molekularnych powiązanych z tym zjawiskiem. Nasze dotychczasowe badania dotyczące antynowotworowego działania związków z grupy tiosemikarbazonu wskazują, iż związki te jako chelatory metali, w tym w szczególności żelaza, są dobrym narzędziem do badania procesów związanych z gospodarką jonów metali.

Liczba chorób ośrodkowego układu nerwowego, w tym nowotworów mózgu rośnie wraz ze wzrostem populacji. Pomimo rozwoju medycyny oraz zwiększenia dostępności metod badawczych wciąż istnieją typy nowotworów, których leczenie jest trudne, a rokowania pacjentów niskie. Jednym z najniebezpieczniejszych typów guzów jest glejak wielopostaciowy (GBM), obejmujący obszar mózgu. Jego położenie niejednokrotnie wyklucza możliwość chirurgicznego usunięcia, z powodu zajęcia obszaru odpowiedzialnego za kluczowe funkcje życiowe. Drugim istotnym ograniczeniem leczenia GBM jest nieefektywne dostarczanie leków do mózgu, ze względu na istnienie bariery krew-mózg (BBB), której podstawową funkcją jest ochrona najważniejszego organu naszego organizmu. Szacuje się, że około 98% leków małocząsteczkowych i 100% leków wielocząsteczkowych nie przechodzi przez BBB. Dlatego w tym projekcie planujemy uwzględnić ten problem i przeprowadzić badania predykcji przepuszczalności za pomocą metod obliczeniowych oraz eksperymentalnie sprawdzić przechodzenie badanych związków przez BBB. Wstępne badania są obiecujące, gdyż wskazują, iż badane związki mają lepszą przepuszczalność BBB niż obecnie stosowane leki, zwiększają przenikanie leków w terapiach skojarzonych i wykazują silną aktywność przeciwnowotworową, szczególnie przeciwko glejakowi wielopostaciowemu (GBM).

Głównym celem niniejszego projektu jest zbadanie mechanizmów odpowiedzialnych za wyzwalanie procesu ferroptozy mającego zastosowanie w terapii GBM. Związki kompleksujące jony metali, wpływając na ścieżki komórkowe związane z metabolizmem żelaza są obiecującym narzędziem do badania tych procesów. W projekcie przewidziano wykorzystanie metod sekwencjonowania w celu wyłonienia nowych targetów molekularnych związanych z ferroptozą. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań została wysunięta hipoteza badawcza, iż chelatory z grupy tiosemikarbazonu wpływając na komórkową gospodarkę żelazem mogą być narzędziem do głębszego poznania procesu ferroptozy. W następnym kroku zostanie przeprowadzona weryfikacja rezultatów na poziomie genów oraz białek za pomocą dostępnych technik biologii molekularnej oraz metod obliczeniowych. Ostatnim etapem projektu będzie przeprowadzenie badań na mysim modelu *in vivo*, w celu potwierdzenia hipotezy. Celem nadrzędnym jest poprawa skuteczności leczenia GBM wraz z wzbogaceniem wiedzy podstawowej na temat ferroptozy. To kompleksowe podejście może znacznie pogłębić zrozumienie przepuszczalności BBB i poprawić dostarczanie leków do mózgu.