

Streszczenie popularnonaukowe

Oporność na chemioterapię to jeden z głównych problemów w leczeniu agresywnych nowotworów, takich jak potrójnie ujemny rak piersi, rak jelita grubego czy rak płuca. Komórki nowotworowe często rozwijają mechanizmy obronne, które pozwalają im przeżyć konwencjonalne leczenie oparte na wywołaniu apoptozy, czyli programowanej śmierci komórki. Jednym z takich mechanizmów jest nadmierna produkcja białek antyapoptotycznych, które chronią komórki nowotworowe przed zniszczeniem.

Ferroptaza to stosunkowo niedawno odkryty typ śmierci komórki, który różni się od apoptozy i nie może być zablokowany przez te same mechanizmy obronne. Jest to proces zależny od żelaza, w którym dochodzi do nadmiernego gromadzenia produktów peroksydacji lipidów w błonach komórkowych, prowadząc do ich zniszczenia. Kluczowe znaczenie mają dwa enzymy: Peroksydaza Glutationowa 4 (GPX4) i Białko Supresora Ferroptozy 1 (FSP1), które chronią komórki przed ferroptozą. Wyciszenie obu tych białek przy użyciu małych interferujących RNA (siRNA) w połączeniu z chemioterapią może przywrócić wrażliwość komórek nowotworowych na leczenie.

Celem projektu jest opracowanie innowacyjnej nanoplatformy opartej na metalodendrymerach z rutenem, zdolnej do jednoczesnego dostarczania siRNA wyciszających GPX4 i FSP1 wraz z doksorubicyną (DOX), lekiem chemioterapeutycznym. Dendrymery z rutenem wykorzystają naturalną skłonność komórek nowotworowych do zwiększonego pobierania żelaza przez receptory transferyny, co zapewni selektywne dostarczanie leków do guza. Dodatkowo, ruten generuje reaktywne formy tlenu, które nasilają stres oksydacyjny wywołany przez doksorubicynę i peroksydację lipidów charakterystyczną dla ferroptozy, tworząc synergiczny efekt terapeutyczny.

Badania obejmą trzy etapy. W pierwszej kolejności zostaną przygotowane i scharakteryzowane nanokompleksy. Określona zostanie również ich stabilność i bezpieczeństwo. Następnie przeprowadzimy szczegółowe badania na trzech liniach komórek nowotworowych reprezentujących agresywne nowotwory oraz ich wariantach opornych na doksorubicynę. Eksperymenty zostaną wykonane zarówno w klasycznych hodowlach 2D, jak i 3D sferoidach nowotworowych hodowanych w warunkach tlenowych i beztlenowych, lepiej odzwierciedlających środowisko guza. Przeanalizujemy mechanizmy działania nanoplatformy, w tym efektywność wyciszania genów, indukcję ferroptozy i zmiany w ekspresji genomu. Na końcu zweryfikujemy skuteczność terapeutyczną na skrawkach tkanek nowotworowych pochodzących bezpośrednio od pacjentów, co zapewni klinicznie istotne dane.

Projekt dostarczy nowej wiedzy na temat mechanizmów oporności na ferroptozę w nowotworach oraz wzajemnego oddziaływania GPX4 i FSP1. Opracujemy zwalidowaną platformę nośnikową zdolną do jednoczesnego dostarczania dwóch różnych substancji terapeutycznych, co może znaleźć zastosowanie w innych terapiach skojarzonych. Badania mogą zidentyfikować biomarkery pozwalające na selekcję pacjentów, którzy odniosą największą korzyść z terapii opartej na indukcji ferroptozy. Ostatecznie, projekt może przyczynić się do opracowania nowych standardów w nanomedycynie onkologicznej, oferując nadzieję pacjentom z opornymi, agresywnymi nowotworami na całym świecie.