



Rola p53 w regulacji ścieżki ferroptozy: potencjalne mechanizmy i zastosowania terapeutyczne

dr inż. Krzysztof Psiuk-Maksymowicz, mgr inż. Kinga Bartel, dr Daria Gendosz de Carrillo

*Karol Brzoza, Maciej Ejfler, Jakub Pawlikowski, Aleksandra Urban, Aleksandra Stasiak,
Oliwia Sokół Gabriela Chodorowicz*

Przyjęte założenia

Białko p53 pełni kluczową rolę w regulacji ferroptozy – specyficznej formy śmierci komórkowej zależnej od żelaza i peroksydacji lipidów. Białko p53, poprzez swoją zdolność do regulacji ekspresji genów i procesów metabolicznych, może wpływać zarówno na aktywację, jak i hamowanie ferroptozy. Analiza tej zależności ma szczególne znaczenie w kontekście nowotworów, gdzie mutacje p53 mogą zmieniać podatność komórek na ferroptozę, co daje nowe możliwości terapeutyczne. W przypadku wielu typów nowotworów, mutacje w genie TP53 (który koduje białko p53) prowadzą do utraty funkcji p53. Tego typu mutacje mogą zniekształcić zdolność p53 do regulowania ferroptozy, co skutkuje brakiem kontroli nad procesami apoptozy i ferroptozy. Zrozumienie, w jaki sposób zmiany w p53 wpływają na te mechanizmy, jest kluczowe do opracowania nowych strategii terapeutycznych czy terapii celowanych.

Osiągnięte cele

Głównym celem projektu było zbadanie mechanizmów molekularnych, poprzez które p53 reguluje ferroptozę, oraz ocena potencjalnych zastosowań terapeutycznych wynikających z modulacji tej ścieżki w leczeniu nowotworów.

Zastosowane metody realizacji

Identyfikacja mechanizmów molekularnych regulacji ferroptozy przez p53 - analiza wpływu p53 na ekspresję kluczowych genów zaangażowanych w ferroptozę, takich jak SLC7A11, GPX4 i ACSL4; zbadano modulacji metabolizmu żelaza oraz peroksydacji lipidów pod kontrolą p53 • Oceniono rolę mutacji TP53 w wrażliwości komórek na ferroptozę - porównano wpływu mutacji TP53 na indukcję ferroptozy w różnych liniach komórkowych; charakterystyka mechanizmów oporności na ferroptozę w komórkach nowotworowych z mutacją genu TP53. • Oceniono skuteczność związków indukujących ferroptozę (m.in. Erastyna) w terapii nowotworów zależnych od funkcjonalności p53|
• Stworzono hipotetyczny modelu regulacji ferroptozy przez p53.

Osiągnięte wyniki

Wynikiem projektu jest ustalenie nowych mechanizmów, poprzez które białko p53 reguluje ścieżkę ferroptozy, co pozwoli na lepsze zrozumienie jego roli w tym procesie śmierci komórkowej. Projekt zakładał również identyfikację nowych markerów molekularnych, które umożliwią ocenę podatności komórek nowotworowych na ferroptozę, wspierając rozwój precyzyjnych metod diagnostycznych.

Inne informacje o projekcie

Członkowie zespołu projektowego wraz z opiekunami uczestniczyli w opracowaniu materiałów do artykułów naukowych zamieszczonych w czasopiśmie o zasięgu krajowym i międzynarodowym. Ze strony Politechniki nawiązana była współpraca w formie konsultacji również z dr hab. Magdaleną Skonieczną oraz dr inż. Małgorzatą Adamiec-Organisiok, które posiadają wiedzę i dorobek w zakresie ferroptozy jak i innych śmierci komórkowych. Projekt miał charakter interdyscyplinarny i pozwolił studentom na rozwijanie umiejętności z dziedziny inżynierii biomedycznej, biotechnologii, biologii medycznej czy bioinformatyki. Ponadto, badania mogą być kontynuowane w ramach kolejnych projektów.