

Nowotwory to jedna z głównych przyczyn śmierci w krajach rozwiniętych. Przez długi czas uważano, że guz tworzą jedynie komórki nowotworowe, jednak w wyniku badań okazało się, że żyją one w otoczeniu innych komórek, takich jak fibroblasty, komórki układu odpornościowego i komórki śródbłonna naczyń krwionośnych, które wspólnie tworzą mikrośrodowisko nowotworu. Komórki rakowe przeprogramowują komórki mikrośrodowiska, tak aby nasilały wzrost i inwazję guza. **Dlatego też zrozumienie interakcji pomiędzy mikrośrodowiskiem a komórkami nowotworowymi jest kluczowe dla opracowania nowych metod leczenia.**

Niedotlenienie i wyczerpanie składników odżywczych, będące nieodłącznymi czynnikami stresowymi mikrośrodowiska guza, są wynikiem niewystarczającego ukrwienia w szybko rosnącym guzie, a także efektem terapii przeciwnowotworowych. Komórki rakowe reagują na cytotoksyczne działanie tych czynników stresowych albo przez aktywację procesów adaptacyjnych, umożliwiających ich przeżycie, albo wprost przeciwnie przez śmierć komórki. Śmierć komórek zachodzi głównie w wyniku nekrozy, ponieważ apoptoza jest ograniczona w komórkach nowotworowych. W przeciwieństwie do apoptotycznej śmierci komórek, która tłumi rozwój nowotworu, nekroza może paradoksalnie wspierać jego wzrost i progresję. Z tego względu pojawienie się nekrotycznego rdzenia w wielu typach nowotworów jest związane ze złym rokowaniem u pacjentów.

Nekroza była przez wiele lat uważana za przypadkową i genetycznie niezaprogramowaną formę śmierci komórki. Obecnie wiadomo jednak, że istnieje wiele rodzajów śmierci komórkowej, odrębnych od apoptozy, które kontrolowane są przez swoiste mechanizmy genetyczne, a które morfologicznie przypominają nekrozę, takie jak onkoza, nekroptoza i ferroptoza. W moich badaniach planuję skoncentrować się na ferroptozie i jej roli w rozwoju nowotworu. Ferroptoza jest śmiercią komórki wywołaną przez nadmierne utlenienie lipidów błony komórkowej w procesie zależnym od żelaza na skutek stresu oksydacyjnego. Rola ferroptozy w rozwoju nowotworów pozostaje niejasna. W oparciu o dotychczasowe badania ferroptoza przyczynia się do zahamowania wzrostu nowotworów, i co ciekawe, inwazyjne komórki nowotworowe, macierzyste komórki nowotworowe i komórki nowotworowe odporne na chemioterapię wykazują szczególną podatność na ferroptozę. Tym samym, indukcja ferroptozy w guzach nowotworowych wydaje się interesującą strategią terapii przeciwnowotworowych. Z drugiej jednak strony komórki nowotworowe, które umierają wskutek ferroptozy, wydzielają do przestrzeni zewnątrzkomórkowej liczne cząsteczki, które mogą potencjalnie wykazywać działanie promujące rozwój nowotworu poprzez modulację komórek układu immunologicznego, indukowanie angiogenezy, a także aktywację komórek nowotworowych. **Podjeżrewamy zatem, że ferroptoza indukowana, np. w wyniku terapii antynowotworowych, może potencjalnie wspierać rozwój nowotworów i przyczyniać się do wznowy nowotworowej poprzez modyfikację mikrośrodowiska guza. Ponadto uważamy, że niedotlenienie guza może odgrywać istotną rolę w tym zjawisku, ponieważ indukuje ono ekspresję niektórych wydzielanych cząsteczek.** Dlatego też uważamy, że konieczne jest zbadanie wpływu ferroptotycznych komórek nowotworowych na mikrośrodowisko guza oraz zidentyfikowanie molekularnych mechanizmów tych interakcji.

W naszym projekcie wykonamy szereg doświadczeń i analiz, które będą miały na celu weryfikację naszej hipotezy. Będą to doświadczenia prowadzone zarówno przy użyciu hodowli komórkowych *in vitro*, jak i modeli zwierzęcych. Jesteśmy przekonani, że nowa wiedza uzyskana w czasie realizacji tego projektu nie tylko przyczyni się do głębszego zrozumienia biologii nowotworów, ale także w przyszłości może doprowadzić do opracowania skuteczniejszych terapii przeciwnowotworowych.