

Mukowiscydoza (CF) to powszechna choroba genetyczna, powodująca problemy oddechowe i trawienne związane z mutacjami w genie CFTR [1]. Poprawne funkcjonowanie białka CFTR zależy od lipidów [2]. Ostatnie badania ujawniły różne nieprawidłowości lipidowe w CF, w tym zaburzenia w mikrodomenach lipidowych, zwiększenie nasyconych kwasów tłuszczowych, gromadzenie ceramidów i zwiększony stres oksydacyjny [3].

Tradycyjne techniki spektroskopii oscylacyjnej mają ograniczenia w analizie konkretnych obszarów błony, co utrudnia identyfikację specyficznych zmian lipidowych i białkowych [4] w komórkach płucnych CF [3]. To utrudnia opracowanie leków regulujących aktywność białka CFTR.

W naszym badaniu wykorzystujemy innowacyjne techniki spektroskopii podczerwonej o nanoskalowym rozdzielczości: mikroskopię optyczną z bliskiego pola (s-SNOM) i nano spektroskopię FT-IR. Po raz pierwszy badamy zmiany w składzie lipidów, ich rozkładzie i orientacji w błonach komórkowych dotkniętych CF. s-SNOM przekracza granicę dyfrakcji światła, umożliwiając obrazowanie o wysokiej rozdzielczości. W przeciwieństwie do mikroskopii fluorescencyjnej i spektrometrii mas, s-SNOM umożliwia obrazowanie biomolekuł bez stosowania znaczników. Nano spektroskopia FT-IR wykorzystuje promieniowanie synchrotronowe do rejestrowania punktowych widm z zakresu podczerwieni w skali nano.

Skupiamy się na opracowaniu nowej metodyki dla obrazowania s-SNOM błon biologicznych, pokonując wyzwania związane z pomiarami na poziomie nanoskalowym w cienkich próbkach, takich jak błony komórkowe.

W projekcie wykorzystamy ludzką linię komórkową nabłonka oskrzelowego CFBE41o-, szeroko badaną w kontekście badań nad mukowiscydozą [1,2,3]. Naszym celem jest wykrycie zmian lipidowych i analiza ich rozkładu na poziomie nanoskalowym w obrębie systemów błonowych.

Dodatkowo, planujemy zbadać, czy obniżenie zawartości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) w pożywce nasilają zmiany chorobowe w komórkach CF.

Te wyniki mogą przyczynić się do rozwoju nowych terapii i leków, poprawiających jakość życia osób z mukowiscydozą.

Nasze innowacyjne podejście obejmuje zaawansowane techniki spektroskopii w podczerwieni i skupia się na zrozumieniu procesów zmian profilu biochemicznego błon dotkniętych mukowiscydozą. Ma ono potencjał odkrycia nowych spostrzeżeń dotyczących roli białka CFTR i lipidów w funkcjonowaniu błon oraz patologii mukowiscydozy, otwierając drogę do przyszłych strategii terapeutycznych i interwencji.

#### Referencje:

- [1] "Cystic Fibrosis in the 21st Century" (2006). Karger.
- [2] Cottrill, The bidirectional relationship between CFTR and lipids. *Commun Biol* 2020.
- [3] C. Vandebrouck, Glued in lipids: Lipointoxication in cystic fibrosis, *EBioMedicine*, 2020.
- [4] V. Grimard et al., "Phosphorylation-induced Conformational Changes of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Monitored by Attenuated Total Reflection-Fourier Transform IR Spectroscopy and Fluorescence Spectroscopy," *Journal of Biological Chemistry*, 2004.