Tytuł: Rola receptora estrogenu GPER1 w zaburzeniach ferroptozy w mysim modelu mukopolisacharydozy typu I

Regulowana śmierć komórki (*ang.* regulated cell death) to uniwersalny proces występujący we wszystkich organizmach żywych, mający na celu utrzymanie lub przywrócenie homeostazy organizmu w warunkach stresu. Dzięki tej formie śmierci komórkowej możliwy jest prawidłowy rozwój organizmu oraz eliminacja niepotrzebnych i potencjalnie szkodliwych komórek. Do tej pory zidentyfikowano kilka typów regulowanej śmierci komórki, takich jak apoptoza, nekroza, nekroptoza i inne. Ferroptoza, będąca jednym z najnowszych odkryć w tej dziedzinie, zależy od akumulacji reaktywnych form tlenu, wynikających z nasilonego metabolizmu żelaza i zwiększonej peroksydacji lipidów. To właśnie odróżnia ferroptozę od innych dobrze znanych typów regulowanej śmierci komórkowej.

Niestety mechanizmy które regulują ten proces nie są jeszcze do końca poznane. Ostatnie doniesienia świadczące o regulacji ferroptozy przez lizosomy (na bazie procesu ferroptozy zależnej od autofagii) zwracają uwagę na lizosomalne choroby spichrzeniowe jako te, w których zaburzenia intensywności ferroptozy mogą mieć duży wpływ na rozwój objawów choroby.

Lizosomalne choroby spichrzeniowe to grupa chorób spowodowana mutacjami w genach kodujących enzymy lizosomalne zaangażowane w degradację różnych cząsteczek co prowadzi do ich odkładania w lizosomach. Mukopolisacharydoza typu I (MPS I) charakteryzuje się defektywną degradacją związków zwanych glikozoaminoglikanami (GAG) co prowadzi do ich akumulacji w lizosomach uszkadzając prawidłową pracę komórek, tkanek, narządów, a w końcu całego organizmu. Niestety dostępne dla MPS I terapie nie są w stanie złagodzić wszystkich objawów choroby, pomimo normalizacji poziomu GAG.

Okazuje się, że badania nad ferroptozą w lizosomalnych chorobach spichrzeniowych jeszcze nigdy nie były prowadzone.

Przeprowadzone przez kierownika projektu badania wstępne wskazały nie tylko na wzrost poziomu markerów ferroptozy (stężenia żelaza oraz peroksydacji lipidów ale także na rolę jednego z białek, receptora estrogenowego GPER), w regulacji ferroptozy.

Dlatego też celem tego projektu będzie zbadanie roli GPER w rozwoju objawów MPS I, a także określenie jego wpływu na intensywność ferroptozy wraz z podaniem dokładnego mechanizmu w jaki GPER ją reguluje.

Badania przeprowadzone zostaną na mysim modelu MPS I oraz na myszach kontrolnych (zdrowych). Myszy podzielone zostaną na grupy które otrzymywać będą agonistę GPER aktywując go lub antagonistę GPER blokując go. Wpływ modulacji jego aktywności na postęp choroby badany będzie przy pomocy różnych testów zachowania się zwierząt które docelowo zmierzą aktywność motoryczną myszy, zdolności kognitywne, siłę mięśni oraz zaburzenia lękowe. Ponadto, w tkankach tych zwierząt zbadany zostanie wpływ modulacji aktywności receptora GPER na markery choroby na poziomie molekularnym (poziom GAG, aktywność i morfologia lizosomów). Ponad to określony zostanie wpływ modulacji aktywności GPER na sam proces ferroptozy co pozwoli odpowiedzieć na pytanie czy GPER reguluje ten proces pozytywnie czy negatywnie oraz w jaki sposób to robi.

Wyniki badań zaplanowanych w tym projekcie pozwolą na określenie roli GPER w regulacji ferroptozy, a tym samym w przebiegu choroby. Poznanie czynników regulujących śmierć komórek w przypadku MPS I będzie miało nie tylko wartość czysto poznawczą, ale także może wskazać na potencjalne cele terapeutyczne dla tego rzadkiego schorzenia.