

Temat: Peroksyredoksyny jako potencjalne cele terapeutyczne w leczeniu glioblastoma.

Opiekun: dr hab. n. med. Monika Szeliga

Zakład Neurotoksykologii

Glejaki stanowią 80% pierwotnych złośliwych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Glioblastoma (GBM, WHO IV) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem OUN u dorosłych, charakteryzującym się agresywnym przebiegiem klinicznym i złymi rokowaniami. Pomimo postępu medycyny, średnia przeżywalność pacjentów wynosi poniżej roku. Stosowane chemioterapeutyki wywołują szereg działań ubocznych obniżając znacząco jakość życia pacjentów. Konieczne są zatem intensywne badania zarówno nad potencjalnymi celami terapeutycznymi, jak i skutecznymi chemioterapeutykami, które nie działałyby cytotoksycznie na zdrowe tkanki.

Podobnie jak w przypadku innych typów nowotworów, intensywna produkcja reaktywnych form tlenu (ROS) wydaje się być istotnym elementem patogenezy GBM. W nowotworach tych stwierdzono podwyższony w stosunku do nienowotworowych tkanek mózgu poziom enzymów antyoksydacyjnych, co umożliwia przetrwanie w warunkach stresu oksydacyjnego i przyczynia się do oporności GBM na terapie indukujące produkcję ROS. Coraz więcej danych wskazuje na istotną rolę peroksyredoksyn (PRDX) w procesie nowotworzenia: w zależności od typu i stopnia złośliwości nowotworu, białka te są onkogenami lub supresorami nowotworowymi. Funkcja PRDX w genecie GBM jest mało poznana: dotychczas udokumentowano podwyższony poziom białek PRDX1 i 4 w tkankach GBM w stosunku do nienowotworowych tkanek mózgu, a wyciszenie kodujących je genów hamuje wzrost komórek GBM. Ekspresja ani rola pozostałych czterech izoform PRDX w GBM nie były dotąd badane.

Celem projektu jest poznanie roli PRDX2, 3, 5 i 6 w kształtowaniu fenotypu komórek GBM oraz zweryfikowanie hipotezy zakładającej, że białka te mogą być celami terapeutycznymi w leczeniu GBM. W planowanych badaniach zostanie przeanalizowany poziom PRDX2, 3, 5 i 6 w tkankach GBM oraz nienowotworowych tkankach mózgu. Następnie zbadany zostanie wpływ manipulacji ekspresją genów kodujących te izoformy na fenotyp komórek wyizolowanych z tkanek GBM. Ponadto sprawdzony będzie wpływ komercyjnie dostępnych inhibitorów PRDX na fenotyp komórek GBM i na przeżywalność ludzkich astrocytów i neuronów.

Założone doświadczenia w układzie *in vitro* są niezbędnym etapem poprzedzającym potencjalne badania nad rolą izoform PRDX w układzie *in vivo*. W bardziej odległej perspektywie otrzymane wyniki mogą stać się punktem wyjścia do opracowania efektywnej terapii antyglejakowej.

Źródło finansowania badań: grant NCN nr 2017/25/B/NZ7/00388 (Peroksyredoksyny jako potencjalne cele terapeutyczne w leczeniu glejaka wielopostaciowego); lata finansowania: 2018-2020.