

Glejak wielopostaciowy (GBM) jest chorobą o bardzo złym rokowaniu – średnie przeżycie od momentu rozpoznania pomimo zastosowania intensywnego leczenia wynosi około 15 miesięcy. Jednym z powodów tak złego przebiegu choroby jest zdolność komórek GBM do migracji w otaczającą guz zdrową tkankę. Proponowany projekt, skupia się właśnie na mechanizmach odpowiadających za tę migrację. W badanym procesie bierze udział wiele różnych genów, m.in. Doublecortin (Dcx). Dcx pierwotnie zostało opisane w migrujących neuroblastach rozwijających się w układzie nerwowym. Problematyką roli pełnionej przez to białko w procesie migracji komórek guzów glejopochodnych zajmowały się już inne zespoły badawcze, jednak wnioski wynikające z ich badań w wielu aspektach sprzeczne. Bardzo prawdopodobnym wyjaśnieniem jest fakt, że podobnie jak w przypadku wielu innych nowotworów, glejak wielopostaciowy jest bardzo heterogenny, i składa się z licznych klonów, z których każdy może przedstawiać inny fenotyp. Dotychczasowe badania prowadzone były głównie w oparciu o istniejącą linię komórkową glejaka co wiązało się z selekcją klonalną a tym samym zaburzało ocenę funkcji jak Dcx może pełnić w biologii tego guza in vivo. Dlatego też na potrzeby proponowanego projektu proponujemy, nowy model do oceny migracji komórek z zastosowaniem krótkiego zarodka. Zapewnia on utrzymanie znacznie lepszego mikrośrodowiska niż te uzyskane w hodowlach komórkowych, przy możliwej ekstrakcji komórek guza i ich oceny z zachowaniem powtarzalności wyników. Zastosowanie proponowanego modelu umożliwi również próbę oceny różnic w zdolności do migracji poszczególnych genomicznych podtypów glejaka, zdefiniowanych niedawno w ramach The Cancer Genome Atlas (TCGA). Powyższą inicjatywę w oparciu o analizę ekspresji wielu grup genów w glejaku wielopostaciowym, zdefiniowała cztery jego podtypy: proneuralny, neuralny, mezenchymalny oraz klasyczny. Według naszej wiedzy proponowany projekt jest pierwszą próbą przeanalizowania potencjalnych różnic w zdolnościach migracyjnych komórek różnych podtypów.

Uzyskane w ramach proponowanych badań dane pozwolą przede wszystkim na pełną charakteryzację proponowanego nowego modelu dla potrzeb oceny zdolności migracyjnej komórek a jego zastosowanie może pozwolić na precyzyjne ustalenie zależności pomiędzy zdolnością migracyjną komórek glejaka i ekspresją białka Dcx oraz opisanie zależności pomiędzy zdolnością migracyjną komórek a określonymi podtypami GBM. Oczekujemy, że uzyskane wyniki stworzą podstawy dla zastosowania białka Dcx jako jednego z biomarkerów wznowy/progresji złośliwych guzów glejopochodnych, co umożliwi lepszy podział pacjentów z guzami glejopochodnymi na podgrupy terapeutyczne w których możliwe będzie zastosowanie celowanych protokołów terapeutycznych (medycyna personalizowana).