

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)

Aktualnie, nowotwory stają się główną przyczyną zgonów. Wymienić można wiele powodów tego stanu rzeczy. Wśród naukowców dominuje pogląd, że jednym z nich jest nieśmiertelność komórek nowotworów złośliwych. Według tej opinii komórki te nie starzeją się i, w przeciwieństwie do komórek prawidłowych, umierają jedynie pod wpływem toksycznych związków chemicznych czy promieniowania jonizującego. Są to informacje rozpowszechniane w podręcznikach. Badania prowadzone przy niebagatelnym udziale autorki wniosku grantowego wskazują na słuszność tych poglądów tylko w przypadku niewielkiego odsetka komórek nowotworowych, które mogą być stabilizowane *in vitro* jako linie komórkowe. W ten sposób dochodzi do pewnego paradoksu – większość komórek nowotworowych ulega negatywnej selekcji *in vitro*, w warunkach opisywanych jako optymalne dla ich hodowli. Natomiast badania *in vitro* prowadzone są na tylko kilku procentach komórek nowotworowych, które są w stanie przetrwać i zaadoptować się do tych warunków. Większość naukowców nie jest nawet świadoma faktu, że wykorzystywane przez nich modele badawcze stanowią marginalną reprezentację warunków *in vivo*. W odniesieniu do komórek glejaka wielopostaciowego, najbardziej złośliwego pierwotnego nowotworu ośrodkowego układu nerwowego, są to komórki wyizolowane z materiału nowotworowego pobranego od 10% pacjentów.

Według badań prowadzonych przez autorkę projektu, jedną z przyczyn negatywnej selekcji komórek w warunkach *in vitro* jest ich wcześniejsze, niż w przypadku infiltrujących guz prawidłowych komórek stromalnych, starzenie się. Paradoksalnie, to prawidłowe komórki lepiej ulegają adaptacji *in vitro*, niż komórki nowotworowe, powszechnie uznawane za nieśmiertelne i nieulegające starzeniu komórkowemu. W ostatnim czasie wykryto również, że komórki nowotworowe ulegają śmierci programowanej towarzyszącej podziałom komórkowym (śmierć mitotyczna) w warunkach optymalnych dla ich hodowli. Podważono więc kolejny pogląd na temat zasadności indukowania śmierci programowanej tych komórek za pomocą toksycznych związków chemicznych czy promieniowania jonizującego. Niemniej jednak, obserwacje te podkreślają możliwość wykorzystania procesów zachodzących w warunkach *in vitro* w celach terapeutycznych.

Autorka projektu wykazała, iż problem ograniczonej dostępności stabilnych modeli glejaków z alteracjami w obrębie onkogenów, wynika z niemożności ich ustabilizowania w warunkach *in vitro*. W ramach przedkładanego projektu autorka podejmie próbę ustalenia jakie są przyczyny niemożności zachowania w warunkach *in vitro* komórek z amplikonami onkogenów takich jak *EGFR*, *PDGFR*, *MET*, *MDM2*, *CDK4* i ich zmutowanych wariantów (np. *EGFRvIII*), dla których nie istnieją równoważne modele stabilnych linii. Amplikony ekstrachromosomalne to fragmenty genomu, w których występuje wiele kopii genów sprzyjających procesowi nowotworzenia. *In vivo* występują one bardzo często (nawet powyżej 50%, jak amplifikacja *EGFR* w glejaku wielopostaciowym) zaś *in vitro* stanowią absolutną rzadkość. Wyjaśnienie przyczyn ich utraty pozwoli na opracowanie warunków *in vitro*, w których możliwa stanie się analiza komórek z amplikonami i badanie ich biologii. Z drugiej strony, dokładne poznanie mechanizmu negatywnej selekcji komórek nowotworowych z amplikonami może stać się podstawą do opracowania nowego podejścia terapeutycznego.