

BADANIE MECHANIZMU WŁYWU MUTACJI R132H GENU DEHYDROGENAZY IZOCYTRYNIANOWEJ 1 (IDH1^{R132H}) NA RÓŻNICOWANIE I PRZEŻYWALNOŚĆ INDUKOWANYCH NEURALNYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Znane są trzy, różniące się lokalizacją komórkową, ludzkie izoenzymy dehydrogenazy izocytrynianowej. W nowotworach najczęściej obserwuje się mutacje genów kodujących dehydrogenazy izocytrynianowe 1 i 2 (*IDH1* i *IDH2*), przekształcające izocytrynian w α -ketoglutaran (α KG). Znaczna większość mutacji genu *IDH1* dotyczy aminokwasu znajdującego się w miejscu aktywnym enzymu. W ponad 90% przypadków jest to substytucja argininy na histydynę w kodonie 132 (R132H). W jej następstwie dochodzi do utraty prawidłowej funkcji enzymu i zmniejszenia komórkowego poziomu α KG oraz do nabycia nowej funkcji, prowadzącej do tworzenia 2-hydroksyglutaranu (D2HG) uznawanego za onkometabolit.

Mutacja *IDH1*^{R132H} wydaje się być specyficzna dla glejaków, będących jednymi z najczęstszych pierwotnych guzów mózgu. Sporadycznie wykrywana jest również w innych nowotworach, w tym w ostrej białaczce szpikowej, chrzęstniakomięsaku, raku tarczycy, prostaty oraz raku przewodów wewnątrzwydzielniczych. W Polsce, w ciągu ostatnich trzech dekad odnotowano dwukrotny wzrost w liczbie zachorowań na nowotwory mózgu (ponad 2700 przypadków w 2010 roku, [KRN]). Ponad 15% zachorowań dotyczy dzieci, u których jest to drugi co do częstości występowania nowotwór, stanowiący przyczynę 1/3 zgonów nowotworowych. Mechanizm powstawania i rozwoju glejaków nie jest do końca poznany, niemniej jednak wysoka częstość występowania mutacji *IDH1*^{R132H} (około 70-80% glejaków II i III stopnia złośliwości oraz wtórnych glejaków wielopostaciowych (IV stopień)) sugeruje jej istotne znaczenie w kancerogenezie. Dodatkowo, najnowsze doniesienia wskazują na udział w tym procesie neuralnych komórek macierzystych lub populacji komórek progenitorowych.

Oba efekty mutacji wydają się mieć znaczenie w zależnej od *IDH1*^{R132H} kontroli różnicowania, wzrostu, migracji, proliferacji i przeżywalności komórek nowotworowych, jednak z uwagi na wielowątkowość problemu oraz brak odpowiedniego modelu badawczego, definitywne określenie ich roli jest niezwykle trudne. Znaczna większość badań nad mutacją *IDH1*^{R132H} skupia się na aspekcie hamowania licznych α KG-zależnych dioksygenaz, zarówno przez zmniejszenie poziomu ich kosubstratu α KG, jak i powstawanie strukturalnie podobnego D2HG, stanowiącego inhibitor tych enzymów. Zaburzenie aktywności dioksygenaz w wyniku mutacji *IDH1*^{R132H} predysponuje komórki do złośliwej transformacji poprzez nieprawidłowe dojrzewanie kolagenu, wzmożoną metylację histonów oraz DNA, mogącą skutkować blokowaniem różnicowania komórek, a także stabilizację czynnika indukującego hipoksję (HIF1 α), regulującego ekspresję genów zaangażowanych w metabolizm, angiogenezę, wzrost oraz apoptozę komórek. Negatywny wpływ na przeżywalność i różnicowanie komórek wykazujących ekspresję *IDH1*^{R132H} został wykazany również w badaniach wstępnych (wyniki opublikowane przez autorkę projektu w PLOS One, 2016).

Nowatorskim celem badań jest określenie związku pomiędzy efektami mutacji *IDH1*^{R132H} (utratą lub nabyciem funkcji), poziomem wewnątrzkomórkowych metabolitów (α KG i D2HG), aktywnością α KG-zależnych dioksygenaz a zaburzeniem różnicowania i wzmożoną apoptozą indukowanych neuralnych komórek macierzystych (iNSC). Wykrycie takich zależności może stanowić podstawę do wytypowania potencjalnego mechanizmu, odpowiedzialnego za zaburzenie tych procesów, a tym samym przyczynić do zrozumienia przyczyn powstania glejaków oraz wyznaczenia nowych celów terapeutycznych. Dodatkowo udoskonalenie modelu badawczego, opartego na ludzkich indukowanych neuralnych komórkach macierzystych, dostarczy cennej platformy do badań nad molekularnym podłożem glejaków, stanowiąc podstawę do poszerzania wiedzy na temat genezy i biologii tych nowotworów.