

Popularnonaukowe Streszczenie Projektu

Glejak wielopostaciowy (GBM) należy do najbardziej złośliwych, pierwotnych guzów ośrodkowego układu nerwowego i charakteryzuje się złym rokowaniem oraz skrajnie złośliwym przebiegiem klinicznym. Mediana czasu przeżycia wśród chorych z rozpoznaniem GBM leczonych wg ustalonych standardów wynosi od 12-15 miesięcy. Guz ten może powstawać *de novo* lub wtórnie w efekcie złośliwej transformacji mniej złośliwych postaci gwiaździaków. Pierwotne GBM w ok. 60-90% przypadków charakteryzują się mutacjami w obrębie genu naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) oraz jego amplifikacją co związane jest z bardziej agresywnym przebiegiem choroby, krótszym czasem wolnym od wznowy, a w konsekwencji krótszym czasem całkowitego przeżycia. Wyniki badań dowodzą również, iż niektóre aberracje w obrębie genu EGFR korelują z wrażliwością lub opornością nowotworu na chemioterapię oraz radioterapię. Niestety, próba wdrożenia leków o wysokiej swoistości – selektywnych inhibitorów EGFR nie przyniosła spodziewanego efektu. Do głównych przyczyn ograniczających skuteczność tej terapii zalicza się heterogeniczność molekularną GBM oraz potencjalny udział alternatywnych szlaków sygnałowych komórki, powodujących wystąpienie oporności na zastosowane inhibitory EGFR.

W związku z niezadowalającą skutecznością obecnych standardów leczenia GBM konieczne jest opracowanie innowacyjnych strategii terapeutycznych z wykorzystaniem modeli GBM *in vitro* i *in vivo*, które odzwierciedlałyby heterogeniczność molekularną GBM.

W ostatnich latach szczególne znaczenie zyskuje celowna fotoimmunoterapia (PIT) wykorzystująca związki światłoczułe, które przyłączone do cząsteczek biologicznie czynnych selektywnie akumulują się w tkance nowotworowej, będąc źródłem lokalnej destrukcji nowotworu.

Kluczową rolę w tej metodzie odgrywa tzw. wektor ukierunkowujący fotouczulacz (np. ftalocyjaninę) na odpowiedni antygen. Najczęściej stosowanymi biomolekułami w PIT są przeciwciała monoklonalne (mAb) wykazujące wysokie powinowactwo do receptorów na komórkach nowotworowych. Wykorzystanie mAb pomimo znakomitej selektywności wobec danego antygeny, ograniczone jest jednak przez wpływ wielu czynników m.in.: wysokie ciśnienie śródmiąższowe w obrębie łoża po usuniętym guzie, ograniczony dopływ krwi do guza, oraz wystąpienie fizjologicznych barier dla przenikania mAb, w postaci martwicy lub zwłóknień. Do najważniejszych należy jednak bariera krew-mózg uniemożliwiająca przenikanie mAb z powodu jego względnie dużej masy cząsteczkowej (>150 kDa).

W związku z powyższym, jako alternatywę dla mAb proponujemy zastosować znacznie mniejsze białka - cząsteczki affibody (~6.5 kDa), które w swojej naturze przypominają przeciwciała, choć ich pochodzenie jest zupełnie inne. Otrzymuje się je na drodze syntezy chemicznej lub jako białka rekombinowane w bakteryjnych systemach ekspresyjnych. Cząsteczki te są około 25 razy mniejsze niż mAb, dzięki czemu łatwiej docierają w głąb guza i szybciej wydalane są z organizmu. Ponadto, charakteryzują się wysokim powinowactwem do receptorów EGFR. Po wyznakowaniu odpowiednimi fluoroforami w warunkach *in vivo* mogą służyć nie tylko do badania ekspresji EGFR, ale również jako nośniki substancji cytotoksycznych. Powyższe korzystne cechy i wszechstronność cząsteczek affibody czynią je doskonałymi kandydatami na biomolekuły nośne dla sond fluorescencyjnych stosowanych w diagnostyce i terapii nowotworów.

Dlatego zakładamy, iż nowy koniugat oparty na cząsteczkach affibody (Affi_{EGFR}) sprzężonych z IR700DX i ukierunkowanych na EGFR będzie wybiórczo cytotoksyczny dla komórek glejaka wielopostaciowego charakteryzującego się nadekspresją tego receptora.