

## **Peroksyredoksyny jako potencjalne cele terapeutyczne w leczeniu glejaka wielopostaciowego (glioblastoma) - popularnonaukowe streszczenie projektu:**

Glioblastoma (GBM) jest najczęstszym i najbardziej złośliwym nowotworem pierwotnym ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o wciąż nieznanym przyczynach. Nowotwór ten charakteryzuje się agresywnym przebiegiem i złymi rokowaniami. Pomimo postępu medycyny, średni czas przeżycia pacjentów z GBM wynosi nadal poniżej roku. Leczenie obejmujące resekcję guza (nie zawsze możliwą), radio- i chemioterapię jest nieskuteczne ze względu na wysoką złośliwość tego nowotworu i zdolność do naciekania zdrowych tkanek. Ponadto stosowane terapie wywołują szereg działań ubocznych znacznie obniżających jakość życia pacjentów. Konieczne są zatem intensywne badania mające na celu zarówno identyfikację potencjalnych celów terapeutycznych, jak i opracowanie skutecznych chemioterapeutyków, które nie działałyby cytotoksycznie na zdrowe tkanki.

Komórki GBM produkują duże ilości reaktywnych form tlenu (ROS), co jest skutkiem zarówno intensywnego metabolizmu tych komórek, jak i terapii przeciwnowotworowej. Wysoki poziom ROS prowadzi do toksycznego dla komórki stresu oksydacyjnego. Aby uniknąć śmierci, komórki GBM adaptują się do warunków stresu oksydacyjnego poprzez nadprodukcję enzymów antyoksydacyjnych. Coraz liczniejsze dane wskazują także na fakt, że wysoki poziom tych enzymów jest elementem warunkującym oporność GBM na leczenie.

Jedną z rodzin enzymów antyoksydacyjnych są peroksyredoksyny (PRDX), w licznych typach nowotworów promujące złośliwy fenotyp. Dotychczas udokumentowano podwyższony poziom dwóch PRDX w GBM w stosunku do nienowotworowych tkanek mózgu, a dane dotyczące roli tych dwóch białek sugerują, że przyczyniają się one do proliferacji i oporności komórek GBM na leczenie. Rola pozostałych PRDX w GBM nie była dotąd badana. Badania wstępne prowadzone w naszym zespole sugerują, że pozostałe enzymy z tej grupy mogą odgrywać istotną rolę namnażaniu i przeżywalności komórek GBM. Celem projektu jest uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy białka PRDX mogą być celami terapeutycznymi w leczeniu GBM. Aby odpowiedzieć na to pytanie, porównamy poziomy poszczególnych enzymów z tej grupy w tkankach uzyskanych od pacjentów z GBM i w nienowotworowych tkankach mózgu. Ponadto zbadamy jak zablokowanie tych enzymów wpłynie na przeżywalność i proliferację komórek GBM oraz na ich oporność na stosowane terapie.

W projekcie zostanie wykorzystany materiał pobrany od pacjentów oraz komórki GBM wyizolowane z tkanek. Badania wykorzystujące modele *in vitro* są przy obecnym stanie wiedzy na temat roli białek PRDX w GBM koniecznym etapem poprzedzającym potencjalne badania wykorzystujące bardziej skomplikowane modele doświadczalne. Otrzymane w trakcie realizacji projektu wyniki mogą stać się punktem wyjścia do opracowania efektywnej terapii GBM.