

Streszczenie popularnonaukowe

Glejak wielopostaciowy należy do grupy najagresywniejszych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego ludzi. Skuteczność istniejących podejść terapeutycznych, w tym resekcji, radioterapii i chemoterapii jest niska a prognozowana przeżywalność kiepska (12-15 miesięcy od rozpoznania). W ostatnim czasie zainteresowanie wzbudzają alternatywne podejścia terapeutyczne, w tym terapia fotodynamiczna (PDT) wykazująca szereg zalet (np. lokalny charakter terapii, stosunkowo niska toksyczność względem komórek normalnych) w porównaniu z podejściami klasycznymi. Cierpi ona jednak na podobne problemy co podejścia klasyczne, w szczególności nabyta wskutek terapii oporność na czynnik terapeutyczny oraz indukowane tąże terapią zwiększona proliferacja, agresywność, ruchliwość i inwazyjność tak komórek które zdołały się oprzeć zabiegom terapeutycznym, jak i komórek sąsiadujących (bystander). Efekty te są w znacznej mierze zależne od tlenku azotu (NO) produkowanego przez indukowaną syntazę tlenku azotu (iNOS), której komórkowa zawartość (i produkcja NO) może ulegać zwielokrotnieniu w wyniku terapii. Powyższy mechanizm został ostatnio odkryty i po raz pierwszy opisany dla komórek glioblastomy z udziałem grupy badawczej autora tego projektu. Efektywność PDT wzrasta jeśli połączyć ją z łagodną chemoterapią, lecz ciągle antagonizujące efekty iNO/NO są widoczne. Wyniki naszych badań wstępnych nad komórkami neuroblastomy i innych linii nowotworowych pokazały, że inhibitory aktywności iNOS jedynie częściowo hamują wspomniane negatywne efekty. W tym projekcie podejmiemy badania nowego podejścia ograniczającego negatywne skutki aktywności iNOS/NO, opartego o zastosowanie stosunkowo nowej grupy farmakologicznych czynników - BET bromodomenowych inhibitorów transkrypcji. Inhibitory te stanowią grupę farmakologicznych "czynników" acetylowanych reszt lizynowych (Kac) na podjednostce p65 czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, który – jak pokazaliśmy – kontroluje transkrypcję iNOS w traktowanych PDT komórkach glioblastomy. Zdolność inhibitorów BET bromodomenowych (JQ1 i I-BET762) do ograniczenia wyindukowanej PDT lub chemo/PDT oporności komórek ludzkiej glioblastomy (U87, U251) zbadamy zarówno w układzie 2D monowarstwy (Cel 1 i 2), jak i w lepiej oddających sytuację in vivo, trójwymiarowych sferoidach (Cel 3). Proponowane badania, jako pierwsze przetestują zdolność inhibitorów BET bromodomenowych do zniwelowania antagonistycznych efektów iNOS/NO podczas procesu terapeutycznego. Ponadto, poza nowatorstwem i innowacyjnym charakterem proponowanych badań na uwagę zasługuje fakt znacznych możliwości przeniesienia ich do prób klinicznych, jako że inhibitory BET dopuszczone są do prób klinicznych terapii nowotworowych.