

Skuteczne leczenie guzów nowotworowych zlokalizowanych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) stanowi dramatyczne wyzwanie dla współczesnej neuroonkologii. Klasyfikacja WHO wyróżnia ich cztery podtypy: m.in gwiazdziak pilocytarny i rozlany I/II stopnia; oraz guzy III/IV stopnia, tj. gwiazdziak anaplastyczny i glejak wielopostaciowy (glioblastoma multiforme; GBM), czyli nowotwory OUN „o wysokim stopniu złośliwości”. W szczególności, współcześnie stosowane strategie terapii guzów III i IV stopnia (zwłaszcza GBM) wciąż cechuje stosunkowo niewielka skuteczność. Efektem tego stanu rzeczy jest często następująca w trakcie lub po klasycznym leczeniu GBM (w tym po zastosowaniu temozolomidu, radioterapii i/lub resekcji chirurgicznej) mikroewolucja lekoopornych i inwazyjnych szczepów komórek nowotworowych. Lekooporność komórek GBM może wynikać ze (i) wzmożonej aktywności transporterów ABC (białka posiadające kasetę wiążącą ATP); (ii) indukcji autofagii prowadzącej do usuwania dysfunkcyjnych (uszkodzonych) organelli, (iii) enzymatycznej naprawy uszkodzeń DNA wywołanych przez leki, oraz (iv) indukcji (pseudo)senescencji (stanu uśpienia komórek). Wszystkie te procesy wymagają znacznych nakładów energetycznych, których źródłem jest metabolizm komórek GBM. Prowadzą one do nawrotów choroby i wysokiej śmiertelności pacjentów z GBM. Ostatnie doniesienia naukowe sugerują, że alternatywą i uzupełnieniem standardowych strategii leczenia GBM może być zastosowanie doksorubicyny; i to zarówno w „monoterapii”, jak i jako leku wspomagającego. **Z drugiej strony, wciąż niewiele wiadomo na temat zdolności doksorubicyny do indukcji lekooporności w populacjach komórek GBM, a tym bardziej na temat mechanizmów potencjalnie odpowiedzialnych za ten proces.**

Wyniki naszych wstępnych analiz wykazały indukcję lekooporności komórek GBM eksponowanych na działanie doksorubicyny oraz następującą po tym mikroewolucję inwazyjnych szczepów tych komórek. Procesy te skorelowaliśmy z wcześniej obserwowaną reorganizacją (fuzją) mitochondriów, hipertrofią komórek i wzrostem intensywności ich oddychania tlenowego. **Dane te skłoniły nas do postawienia hipotezy zakładającej, że adaptacja komórek GBM i ich oporność na stres wywołany przez doksorubicynę determinowana jest przez ich "elastyczność metaboliczną", czyli zdolność do przełączania między różnymi „trybami metabolicznymi”.** Ta z kolei zależy od dynamiki mitochondriów regulowanej aktywnością mitofuzyn, które są modulatorami architektury mitochondriów w warunkach stresu komórkowego. **W szczególności fuzja mitochondriów, wraz z postępującą hipertrofią komórek i wzmożoną produkcją nośników energii (ATP; NAD(P)H) ułatwia selektywną ekspansję odpornych na doksorubicynę i inwazyjnych subpopulacji komórek GBM w warunkach stresu indukowanego lekiem.**

Celem weryfikacji tej hipotezy, w pierwszej kolejności prześledzimy przebieg przeprogramowania metabolicznego komórek GBM pod wpływem ekspozycji na doksorubicynę, w powiązaniu z analizami architektury mitochondriów. Wykorzystując chemiczne inhibitory, wektory plazmidowe i esiRNA ocenimy rolę mitofuzyn w rearanżacjach mitochondriów i w regulacji współzależności między adaptacją metaboliczną i lekoopornością komórek GBM. Wreszcie, długotrwała ekspozycja komórek GBM na doksorubicynę umożliwi nam określenie mechanizmów i konsekwencji powiązań pomiędzy funkcją mitofuzyn, a mikroewolucją lekooporności komórek GBM. Do tych celów wykorzystamy szereg metod: w tym analizy biochemiczne (tj. profilowanie metaboliczne komórek z wyk. układu Seahorse XFp i testy enzymatyczne), mikroskopowe (przyżyciowa mikroskopia fluorescencyjna, mikroskopia TIRF i TEM) oraz cytometryczne (ImageStreamX). **Badania te nie tylko pozwolą opisać możliwe krótko- i długotrwałe konsekwencje ekspozycji komórek GBM na doksorubicynę, ale także umożliwią weryfikację tezy o zaangażowaniu mitofuzyn w indukcji i mikroewolucji „elastyczności metabolicznej” i lekooporności komórek GBM. Wierzimy, że uzyskane wyniki przyczynią się do poznania konsekwencji stosowania doksorubicyny dla progresji GBM oraz pozwolą na optymalizację strategii leczenia GBM w oparciu o ten lek.**