

Popularnonaukowe streszczenie projektu „Rola glutaminazy GAB w glijaku wielopostaciowym (glioblastoma)”:

Glioblastoma (GBM) jest najczęstszym i najbardziej złośliwym nowotworem pierwotnym ośrodkowego układu nerwowego (OUN) charakteryzującym 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. Stosowane obecnie 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 terapii.

Komórki nowotworowe o różnej etiologii, w tym GBM, cechuje intensywny metabolizm glutaminy (Gln), aminokwasu będącego podstawowym źródłem energetycznym w tych komórkach. Enzymem metabolizującym Gln do glutaminianu (Glu) i jonów amonowych jest glutaminaza (GA). Ludzka GA kodowana jest przez dwa geny: *GLS* i *GLS2*. Coraz liczniejsze dane literaturowe sugerują, że o ile białka kodowane przez gen *GLS* pełnią wyłącznie funkcję enzymatyczną, napędzając metabolizm komórek nowotworowych, to białka powstające z genu *GLS2* mogą pełnić poza rolą enzymatyczną także inne funkcje, a w niektórych typach nowotworów pełnią rolę supresorową. Dotychczasowe badania własne wykazały, że w komórkach GBM gen *GLS* ulega silnej ekspresji, a ekspresja genu *GLS2* jest śladowa lub całkowicie zahamowana. Ponadto, transfekcja komórek GBM sekwencją kodującą GAB (główną izoformę powstającą z genu *GLS2*) znacznie obniża potencjał proliferacyjny i zdolności migracyjne komórek GBM, jednocześnie uwrażliwiając je na działanie temozolomidu (TMZ) stosowanego w chemioterapii GBM. Dodatkowo, transfekcja sekwencją kodującą GAB zmienia w komórkach GBM poziom ekspresji szeregu genów, z których część koduje białka zaangażowane w proces nowotworzenia. Badania wstępne prowadzone w naszym zespole sugerują, że GAB obniża poziom i aktywność enzymatyczną białek powstających z genu *GLS*, co może przyczyniać się do spowolnienia metabolizmu komórek GBM.

Celem projektu jest uzyskanie odpowiedzi na dwa pytania: 1. Jaki jest molekularny mechanizm działania GAB w komórkach GBM? 2. Czy komórki GBM transfekowane sekwencją GAB charakteryzują się niższym potencjałem do nowotworzenia w modelu *in vivo*? Aby odpowiedzieć na te pytania, porównamy transkryptom, miRNom i proteom komórek GBM transfekowanych sekwencją GAB i komórek kontrolnych stosując najnowocześniejsze wysokoskalowe metody: sekwencjonowanie nowej generacji i analizę proteomiczną. Zbadamy, czy białko GAB powstające z sekwencji wprowadzonej do komórek GBM metodą transfekcji jest aktywne enzymatycznie oraz w jakim przedziale komórkowym lokalizuje się. Ponadto sprawdzimy, jak obecność białka GAB w komórkach GBM wpłynie na zdolność do tworzenia nowotworów u myszy oraz na wrażliwość tych nowotworów na działanie TMZ.

W projekcie zostaną wykorzystane komercyjnie dostępne linie ludzkiego GBM oraz myszy standardowo wykorzystywane jako model w badaniach nad nowotworami. Wszystkie procedury będą wykonywane po zatwierdzeniu przez Lokalną Komisję Etyczną ds. Doświadczeń na Zwierzętach. Otrzymane w trakcie realizacji projektu wyniki mogą stać się punktem wyjścia do opracowania efektywnej terapii GBM.