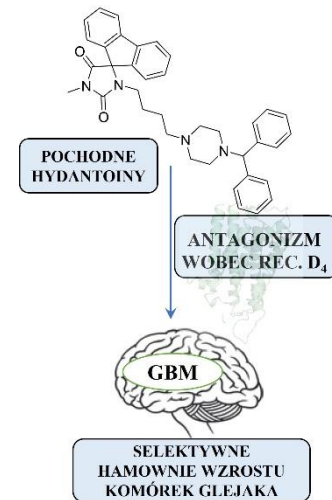


Wzajemne oddziaływanie neurochemii i biologii nowotworów: w poszukiwaniu nowej terapii glejaka wielopostaciowego wśród ligandów receptorów dopaminowych.

Glejaki wielopostaciowe (ang. glioblastoma multiforme - GBM) stanowią najbardziej agresywne i najczęściej występujące nowotwory mózgu. Mediana przeżywalności pacjentów po usłyszeniu diagnozy wynosi zaledwie 15 miesięcy. Minęło już 15 lat od ustanowienia tzw. „protokołu Stuppa”, zgodnie z którym po chirurgicznym usunięciu guza stosuje się połączenie radioterapii z chemioterapią. Od tego czasu, pomimo wielu badań przedklinicznych oraz klinicznych, żadnej z grup badawczych na świecie nie udało się osiągnąć znaczącego postępu w tej kwestii, a zwiększenie przeżywalności pacjentów pozostaje wciąż ogromnym wyzwaniem. Niepokojącym jest fakt, że komórki nowotworowe glejaków coraz częściej wykazują oporność na leczenie temozolomidem (TMZ) lekiem stosowanym jako złoty środek w chemioterapii glejaków wielopostaciowych. W związku z tym konieczne jest poszukiwanie innowacyjnych, przełomowych terapii, które odwróciłyby dramatyczny los pacjentów.



Glejaki, jak również inne typy guzów, nie stanowią zupełnie niezależnych jednostek w organizmie. Ich rozwój zależy silnie od bezpośredniego otoczenia (tzw. mikrośrodowiska). Komunikacja między komórkami raka a mikrośrodowiskiem napędza procesy rozwoju guza. Bezpośrednie otoczenie glejaków stanowi środowisko wysoce bogate w neuroprzekaźniki (m.in. serotoninę, dopaminę, adrenalinę, acetylocholinę oraz ich receptory), sugerując tym samym, że ich ścieżki przekazywania sygnału mogą mieć ogromne znaczenie w rozwoju glejaków. Jednakże wzajemne oddziaływanie pomiędzy neurochemią a biologią raka było do tej pory mało przebadane i pozostaje niedocenione. Sytuacja zaczęła się powoli zmieniać w momencie pojawienia się doniesień o zaangażowaniu układu dopaminergicznego we wspomniany wyżej proces. Jednak uwagę w tej kwestii skupiono głównie na najbardziej poznanym receptorze dopaminowym D₂ oraz jego antagonistów stosowanych powszechnie jako leki przeciwpsychotyczne. Warto jednak dodać, że związki te mają równie wysokie (a często wyższe) powinowactwo do mniej znanego i zbadanego receptora dopaminowego D₄.

Biorąc pod uwagę powyższe fakty oraz ostatnie przełomowe odkrycie, że to właśnie antagonizm względem receptora dopaminowego D₄, a nie D₂ pełni istotną rolę w hamowaniu rozrostu komórek glejaka wielopostaciowego, celem niniejszego projektu jest przeprowadzenie badań w grupie nowo zaprojektowanych i zsyntezowanych ligandów receptora dopaminowego D₄. Zaplanowane zadania badawcze obejmują multidyscyplinarne podejście łączące techniki komputerowe (modelowanie molekularne) stosowane w poszukiwaniu nowych leków z syntezą chemiczną oraz szerokimi badaniami biologicznymi *in vitro* (badania cytotoksyczności wobec komórek glejaka wielopostaciowego oraz szerokie badania nad mechanizmami obserwowanego działania przeciwnowotworowego). Ostatecznym potwierdzeniem skuteczności zaprojektowanych cząsteczek (tzw. 'proof of concept') będzie ocena aktywności przeciwnowotworowej na modelu zwierzęcym (myszy o obniżonej odporności z wszczepionymi komórkami ludzkiego glejaka).

Dotychczas badania nad neurochemią mózgu oraz rakiem mózgu nie przenikały się znacząco, a naukowcy skupiali się głównie na roli związków neuroaktywnych w dysfunkcjach ośrodkowego układu nerwowego jak schizofrenia, depresja, choroba Parkinsona, stany lękowe. Niniejszy projekt podkreśla ogromne znaczenie wzajemnego oddziaływania powyższych obszarów badawczych.