

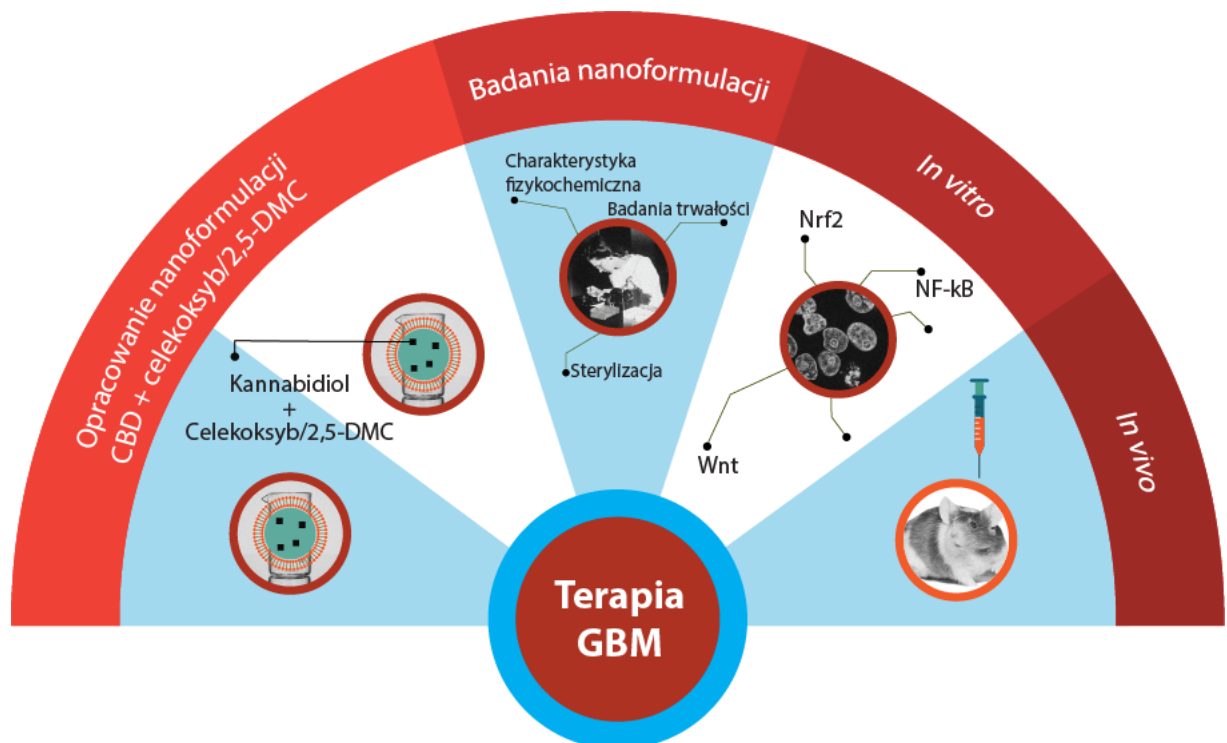
Streszczenie popularnonaukowe

W ostatnich latach badania epidemiologiczne wskazują na zwiększającą się zapadalność na guzy mózgu. Do najczęstszych i najgorzej rokujących należy glejak wielopostaciowy (GBM). Standardowe leczenie GBM obejmuje resekcję chirurgiczną oraz radio- i chemioterapię temozolomidem. Niestety, niemożność pełnej resekcji guza oraz udział nowotworowych komórek macierzystych sprawiają, że wznowa guza jest niemal nieunikniona. GBM jest zatem postrzegany jako choroba nieuleczalna. Poszukuje się zatem nowych sposobów leczenia GBM, które wspierały obecnie stosowane terapie.

Celem niniejszego projektu jest poszukiwanie nowej strategii terapeutycznej polegającej na zastosowaniu **liposomalnych nanoformulacji kanabidiolu (CBD) i celekoksybu, oraz kanabidiolu i 2,5-dimetylocelekoksybu (2,5-DMC), które z uwagi na swoje działanie przeciwnowotworowe mogłyby wspierać terapię GBM.** Badania wykazały, że CBD, należący do kanabinoidów składnik konopi, posiada silne działanie przeciwnowotworowe oraz hamujące rozwój wielu nowotworów, w tym GBM. Nasze wcześniejsze badania potwierdziły, że również lek przeciwzapalny z grupy koksyków, celekoksyb, oraz jego dimetylowa pochodna, 2,5-DMC, hamują rozwój komórek GBM, ingerując w molekularne ścieżki przekazywania sygnału i indukując śmierć komórek guza.

Hipoteza niniejszego projektu zakłada, że łączne podanie CBD oraz celekoksybu lub CBD i 2,5-DMC może wywierać jeszcze silniejszy efekt przeciwnowotworowy, aniżeli wtedy, gdy substancje te podaje się osobno. Dodatkowo, w projekcie planujemy opakowanie tych substancji w nowoczesny, nanometrowej wielkości nośnik leku, zwany liposomem, który dzięki swojej lipofilności i bardzo małym rozmiarom lepiej przenika przez barierę krew-mózg oraz bardziej efektywnie dociera do komórek guza. W projekcie chcemy sprawdzić, czy tak przygotowana nanoformulacja w/w substancji zwiększa efekt terapeutyczny temozolomidu i mogłaby stać się potencjalną nową terapią wspierającą standardowe leczenie GBM.

Zaplanowane badania obejmują 1) produkcję oraz charakterystykę fizyko-chemiczną liposomalnych nanoformulacji CBD z celekoksybem/2,5-DMC; 2) analizę wpływu tych nanoformulacji na komórki GBM, w tym wpływu na ich żywotność, proliferację (namnażanie), cykl komórkowy, apoptozę, zdolność do generowania stresu oksydacyjnego oraz wpływ na komórkowe ścieżki przekazywania sygnału (kanoniczny szlak Wnt, oraz ścieżki NF- κ B i Nrf2). Ten etap badań wykonamy w modelu *in vitro*, z użyciem trzech linii komórkowych GBM. Oprócz nowotworowych linii komórkowych, użyte zostaną również zdrowe, nienowotworowe astrocyty, by sprawdzić, czy badane nanoformulacje nie są toksyczne dla zdrowych komórek mózgu; 3) trzecim etapem będzie sprawdzenie, czy jedna, wybrana na podstawie wyników wcześniejszych analiz nanoformulacja działa na komórki GBM w modelu *in vivo*, z udziałem mysich ksenograftów. Na tym etapie badań porównamy również efekt działania samych nanoformulacji oraz nanoformulacji podanych razem z temozolomidem. Efektem będzie wskazanie, czy proponowana przez nas nanoformulacja może stać się kandydatem do terapii adjuwantowej GBM.



Schemat badania liposomalnych nanoformulacji CBD i celekoksybu/2,5-DMC w leczeniu GBM