

Glejak wielopostaciowy (ang. *glioblastoma multiforme*, GBM) to bardzo agresywny, nieuleczalny nowotwór mózgu, którego mediana przeżycia od momentu diagnozy wynosi tylko 15 miesięcy. Standardową metodą leczenia GBM jest chirurgiczne usunięcie guza, a następnie zastosowanie chemo- i radioterapii, co wciąż stanowi jednak wyłącznie opiekę paliatywną. Głównym powodem tak złych rokowań pacjentów cierpiących na GBM jest wadliwa odpowiedź układu odpornościowego wobec nowotworu. Paradoksalnie, komórki, które powinny chronić nas przed rozwojem guza, uczestniczą we wspieraniu jego wzrostu.

Mikroglej, czyli komórki odpornościowe mózgu, a także makrofagi, które przedostają się do mikrośrodowiska glejaka z krwi, podczas progresji nowotworu ulegają przeprogramowaniu. Tym samym, zamiast walczyć z guzem, zaczynają być jego sojusznikami. Te pronowotworowe komórki określane są mianem mikrogleju i makrofagów związanych z glejakiem (ang. *glioma-associated microglia and macrophages*, GAMs) i stanowią do 30% całkowitej masy guza. W związku z tym, znalezienie i zahamowanie mechanizmu odpowiedzialnego za kształtowanie funkcji GAMs mogłoby wpłynąć na odblokowanie przeciwnowotworowej odpowiedzi układu odpornościowego wobec glejaka, a tym samym przedłużyć życie chorych pacjentów.

Nasze dotychczasowe badania wykazały, że białko SorLA stanowi kluczowy czynnik wpływający na pronowotworowe funkcje mikrogleju w przebiegu glejaka. Tym samym, usunięcie SorLA promuje rozwinięcie przez te komórki odpowiedzi prozapalnej, co w mysim modelu glejaka ogranicza wzrost guza. Ponieważ SorLA reguluje sekrecję aktywnych biologicznie białek przypuszczamy, że jej brak wpływa na wydzielanie przez GAMs czynników o działaniu przeciwnowotworowych i prozapalnym, co hamuje rozwój nowotworu.

Celem projektu jest więc zbadanie, jak SorLA wpływa na charakter mikrośrodowiska mysiego glejaka. Wykorzystując metodę spektrometrii mas oraz standardowo używane techniki biologii molekularnej, **zamierzamy zidentyfikować różnice w poziomie białek wydzielanych do płynu zewnątrzkomórkowego guzów myszy typu dzikiego (ang. *wild type*, WT) i pozbawionych SorLA (SorLA-KO).** Dzięki temu uzyskamy informacje o zależnych od SorLA procesach wpływających na rozwój glejaka. Następnie **zamierzamy sprawdzić, czy wzmożony stan zapalny w mikrośrodowisku glejaka myszy SorLA-KO powoduje zmiany w infiltracji zdolnych do walki z guzem komórek układu odpornościowego.** W związku z tym przeprowadzimy analizę bazującą na technice cytometrii przepływowej, dzięki której porównamy liczbę różnych komórek układu odpornościowego obecnych w mikrośrodowiskach glejaka myszy WT i SorLA-KO.

Podsumowując, dzięki połączeniu badań proteomicznych i cytometrycznych będziemy w stanie szerzej zrozumieć konsekwencje zależnych od SorLA pronowotworowych funkcji GAMs. Wierzimy, że wiedza ta przybliży nas do pokonania immunosupresyjnego środowiska GBM, co zwiększy efektywność stosowanych w przebiegu glejaka terapii i tym samym przedłuży życie pacjentów.