

## OPIS BADAŃ, PRZYCZYNY PODJĘCIA TEMATU BADAŃ

W 2020 roku na świecie zdiagnozowano około 19 milionów nowych przypadków nowotworów. Według estymacji Światowej Organizacji Zdrowia, do 2040 roku liczba ta wzrośnie do około 30 milionów nowych przypadków rocznie. Chemioterapia skutecznie zabija komórki nowotworowe, ale także powoduje poważne skutki uboczne w niezmiennych nowotworowo komórkach mózgu człowieka, prowadząc do upośledzenia funkcji poznawczych. Ponad 90% pacjentów leczonych chemioterapią skarży się na kłopoty z pamięcią nawet po 5 latach od zakończenia terapii. Lekiem najczęściej stosowanym w chemioterapii jest **5-fluorouracyl (5FU)**, który oprócz właściwości przeciwnowotworowych upośledza neurogenezę, mielinizację i syntezę neuroprzekazników. Bez wątplenia, dużym wyzwaniem jest identyfikacja mechanizmów toksyczności wywołanej przez chemioterapię wobec prawidłowych komórek mózgowych, a także znalezienie środków terapeutycznych, które mogą skutecznie chronić neurony i komórki glejowe mózgu przed uszkodzeniami wywołanymi przez 5FU. **Receptor aktywowany przez proliferatory gamma (PPAR $\gamma$ )** jest obecnie uważany za wysoce obiecujący cel w leczeniu neurodegeneracji. Chociaż aktywacja PPAR $\gamma$  okazała się korzystna dla komórek mózgowych, użyteczność pełnych agonistów PPAR $\gamma$ , takich jak leki przeciwcukrzycowe tiazolidynodiony (TZD), została zakwestionowana ze względu na ich hepatotoksyczność i kardiotoxyczność. **W celu zmniejszenia wywołanego chemioterapią uszkodzenia komórek neuronalnych i glejowych oraz złagodzenia związanego z tym neurozapalenia, w obecnym projekcie proponujemy nową strategię leczenia skutków ubocznych chemioterapii, opartą na selektywnej modulacji PPAR $\gamma$  przez amorfrutynę B.** Amorfrutyna B jest **selektywnym modulatorem PPAR $\gamma$  (SPPAR $\gamma$ M)** pozbawionym negatywnych efektów charakterystycznych dla TZD. Nie ma badań na temat ochronnego wpływu SPPAR $\gamma$ M na niezmiennych nowotworowo komórki mózgowie, poddane działaniu chemioterapii co skłania nas do podjęcia tego tematu badawczego. Nasz zespół badawczy opublikował niedawno prace oryginalne, które dowodzą neuroprotektoryjnych właściwości amorfrutyny B i stanowią *proof of concept* dla podjęcia niniejszych badań. Biorąc pod uwagę bezpieczny profil farmakologiczny amorfrutyny B, przewidujemy, że amorfrutyna B ochroni prawidłowe/ niezmiennych nowotworowo komórki mózgu przed szkodliwym wpływem 5FU i związanym z tym stanem neurozapaleniem. Ponadto spodziewamy się, że amorfrutyna B nie osłabi przeciwnowotworowego działania 5FU.

## CEL PROJEKTU

Hipoteza badawcza zakłada, że amorfrutyna B nie osłabia przeciwnowotworowego działania 5FU i ma zdolność hamowania, zarówno indukowanych przez 5FU uszkodzeń komórek mózgowych (neuronów, oligodendrocytów), jak i zależnej od mikrogleju odpowiedzi zapalnej na 5FU. W tym projekcie zamierzamy: 1) Upewnić się, że amorfrutyna B nie osłabia potencjału przeciwnowotworowego 5FU. W rzeczywistości spodziewamy się, że amorfrutyna B spotęguje działanie przeciwnowotworowe 5FU. 2) Ocenić potencjał ochronny i przeciwzapalny amorfrutyny B w eksperymentalnych modelach uszkodzeń neuronów, oligodendrocytów i mikrogleju wywołanych przez 5FU. 3) Określić molekularne mechanizmy działania amorfrutyny B w komórkach mózgowych poddawanych działaniu 5FU.

## OCZEKIWANE REZULTATY

Wszystkie eksperymenty zostaną przeprowadzone *in vitro* tj. na 1) linii komórkowej ludzkiego nowotworu piersi, 2) mysich pierwotnych komórkach nerwowych i/lub neuronach pochodzących z ludzkich iPSC, 3) mysich pierwotnych oligodendrocytach i/lub ludzkich oligodendrocytach pochodzących z iPSC oraz 4) mysiej i/lub ludzkiej linii komórkowej mikrogleju. Ochronny potencjał amorfrutyny B zostanie oceniony w odniesieniu do nekrozy, apoptozy, autofagii, szlaków sygnałowych związanych z PPAR $\gamma$ , a także stanu zapalnego i statusu epigenetycznego komórek. Leczenie skutków ubocznych chemioterapii w niezmiennych nowotworowo komórkach układu nerwowego jest palącym problemem, ponieważ chemioterapia wywołuje toksyczność w neuronach i komórkach glejowych, co skutkuje upośledzeniem funkcji poznawczych. Naszym zdaniem, oparta na amorfrutynie B farmakoterapia stwarza perspektywę skutecznej ochrony komórek mózgowych przed działaniami niepożądanymi chemioterapii z użyciem 5FU. Nowoczesna farmakoterapia prawidłowych komórek mózgu narażonych na toksyczny wpływ chemioterapii powinna być ukierunkowana na wiele typów komórek, co umożliwi poprawę funkcji poznawczych u pacjentów leczonych chemioterapią.