

Lepkosprężystość nowotworów jako główny czynnik w leczeniu glejaków - w kierunku mechanofarmakologii

Lepkosprężystość można rozumieć jako zależną od czasu odpowiedź materiału na zewnętrzny bodziec mechaniczny. Zwykle oznacza to, że reakcja na bodziec jest opóźniona na skutek częściowego rozproszenia energii wewnątrz materiału. Wiadomo, że żywe tkanki, takie jak mózg, charakteryzują własności mechaniczne, które można opisać jako lepko-sprężyste. Lepkosprężystość tkanki mózgowej odgrywa kluczową rolę w jej homeostazie i może ulec zmianie w wyniku rozwoju procesów patologicznych, takich jak rozwój raka. W celu zbadania biologicznej roli lepko-sprężystości opracowuje się układy hydrożelowe naśladujące właściwości mechaniczne tkanek i stosuje się je jako podłoża do hodowli komórkowych. Hodowanie komórek na takich podłożach pozwala zrozumieć reakcje komórkowe na lepko-sprężystość, takie jak zmiany morfologiczne, proliferacja, migracja i różnicowanie się komórek.

Według najnowszych danych, niemal 90% badań klinicznych nad nowymi lekami na całym świecie kończy się niepowodzeniem. Jednym z możliwych powodów jest fakt, że badania przesiewowe w fazie przedklinicznej są realizowane w oparciu o bardzo uproszczone hodowle komórkowe, znacznie odbiegające od naturalnego środowiska mechanicznego komórek. Szeroko zakrojone badania mechanobiologiczne doprowadziły do powstania nowych systemów *in vitro*, od środowisk 2D do 3D, o właściwościach mechanicznych przypominających tkanki biologiczne. Mimo to, większość podłoży do hodowli komórkowych to sprężyste podłoża hydrożelowe, które nie uwzględniają lepkości tkanek biologicznych. W ramach tego projektu proponujemy przebadanie roli lepko-sprężystości w funkcjonowaniu normalnych i nowotworowych komórek mózgu oraz w ich odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe. Podejście biomechaniczne uzupełnimy badaniami ekspresji genów przy użyciu nowej generacji sekwencjonowania RNA (RNA-seq) w celu wykrycia różnic genetycznych pomiędzy komórkami nowotworowymi hodowanymi na podłożach sprężystych i lepko-sprężystych. Wyniki badań w systemach *in vitro* zostaną porównane z analogicznymi badaniami przy użyciu komórek pochodzących od pacjentów i modelem zwierzęcym raka mózgu.

W toku realizacji projektu będziemy testować hipotezę mówiącą, że lepko-sprężystość tkanek kontroluje nie tylko rozwój i wzrost raka, ale także odpowiedź pojedynczej komórki nowotworowej na leczenie przeciwnowotworowe. Głównym celem naukowym projektu jest wykorzystanie adekwatnych mechanicznie systemów *in vitro* do badania odpowiedzi farmakologicznej ludzkich komórek raka mózgu i zidentyfikowanie kluczowych czynników genetycznych związanych z rozpoznawaniem własności lepko-sprężystych podłoża, które przyczyniają się do niepowodzenia w leczeniu.