

## STRESZCZENIE

Glejaki są najbardziej złośliwymi nowotworami centralnego układu nerwowego i stanowią niezwykle istotny problem terapeutyczny, dotykający ludzi na całym świecie. Obecnie dostępne metody leczenia pozwalają jedynie na poprawę jakości życia oraz nieznaczne jego wydłużenie. U podstaw wysokiej oporności na leczenie leży bardzo wysoki potencjał proliferacyjny, migracyjny oraz infiltracyjny komórek. Złośliwy charakter glejaków oraz ich oporność na indukcję zaprogramowanej śmierci jest ściśle związana z nadekspresją receptora TrkB oraz szlaków przez niego regulowanych: PI3K-Akt/PKB-mTOR, Ras-Raf-MEK-ERK oraz PLC $\gamma$ 1-PKC. Dlatego też, poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych opartych na blokowaniu przekazywania sygnału przeżycia przez te szlaki daje nadzieję na walkę z chorobą, przy zastosowaniu nowatorskich terapii celowanych.

W badaniach przeprowadzonych na ludzkich liniach gwiazdziaka anaplastycznego (MOGGCCM) oraz glejaka wielopostaciowego (T98G) podjęto próbę określenia przeciwnowotworowego działania LY294002 (inhibitor PI3K), sorafenibu (inhibitor Raf), U-73122 (inhibitor PLC $\gamma$ 1) i LOXO-101 (inhibitor TrkB) oraz cytostatyku Temozolomidu, w pojedynczej jak i równoczesnej aplikacji, w kontekście indukcji zaprogramowanej śmierci komórkowej.

Uzyskane wyniki wykazały, iż zastosowane związki skutecznie indukowały zaprogramowaną śmierć komórkową w obu liniach, a także hamowały migrację komórek. W przypadku autofagii wiązało się to ze wzrostem poziomu ekspresji markera – bekliny-1, a w komórkach apoptotycznych obserwowano wzrost ekspresji i aktywności kaspaz 3, 8 oraz 9.

Równoczesna inkubacja z badanymi substancjami okazała się być skuteczniejsza w eliminacji komórek glejaków poprzez inicjację zaprogramowanej śmierci w porównaniu do pojedynczej aplikacji, a komórki glejaka wielopostaciowego bardziej wrażliwe na zastosowaną terapię niż gwiazdziaka anaplastycznego. W przypadku linii MOGGCCM najwięcej komórek apoptotycznych obserwowano po zastosowaniu kombinacji LY294002, U-73122 i Temozolomidu, co świadczy o zaangażowaniu szlaków PI3K-Akt/PKB-mTOR oraz PLC $\gamma$ 1-PKC w oporność gwiazdziaka anaplastycznego. Z kolei w linii T98G największą ilość martwych na drodze zaprogramowanej śmierci komórek odnotowano po równoczesnej inkubacji z LY294002, sorafenibem i Temozolomidem, co stanowi dowód, że oporność glejaka wielopostaciowego związana jest z pobudzaniem szlaków PI3K-Akt/PKB-mTOR i Ras-Raf-MEK-ERK.

Zablokowanie ekspresji PI3K, Raf, PLC $\gamma$ 1 oraz TrkB z użyciem specyficznych siRNA dostarczyło bezpośredniego dowodu na zaangażowanie badanych szlaków w oporności glejaków na indukcję zaprogramowanej śmierci oraz skuteczność inhibitorów w blokowaniu sygnału przeżycia i uwrażliwianie komórek nowotworowych na indukcję apoptozy.

Adrian Zięge