

Glejak wielopostaciowy (GBM) jest najczęstszym złośliwym pierwotnym rakiem mózgu u dorosłych, a prognozy związane z jego leczeniem są szczególnie niekorzystne. Niepowodzenia w leczeniu tego nowotworu związane są nie tylko z jego bardzo trudną lokalizacją, ale także z wyjątkową opornością na standardowo stosowane terapie. Oporność na leczenie wynika z wysokiego stopnia zróżnicowania, w tym występowania populacji komórek o różnych profilach genetycznych. Ponadto, badania wskazują, że czynnikiem znacznie zwiększającym ryzyko niepowodzenia terapii jest obecność w tkance nowotworowej populacji nowotworowych komórek macierzystych (GSCs). Wynika to z faktu, że powszechnie stosowane leczenie jest głównie skierowane na niszczenie komórek szybko proliferujących, nie eliminując GSCs będących w stanie „uśpienia”. W związku z tym, populacja GSCs uważana jest za istotny czynnik warunkujący wzrost i rozprzestrzenianie się nowotworu, a skuteczna terapia powinna prowadzić do śmierci zarówno zróżnicowanych komórek guza, jak również nowotworowych komórek macierzystych.

Istotnym problemem w leczeniu chorób nowotworowych jest fakt, że na proces nowotworowy wpływa szereg szlaków sygnałowych; w związku z tym stosowanie terapii jednolekowej, nie jest w stanie zapewnić oczekiwanych efektów. Dlatego zahamowanie kilku szlaków sygnałowych poprzez zastosowanie kombinacji leków może nasilać działanie przeciwnowotworowe, zmniejszać możliwości wystąpienia lekooporności, a przez zapewnienie działania synergistycznego, możliwość zastosowania niższych dawek. W proponowanych badaniach zostaną wykorzystane związki hamujące szlaki sygnałowe oraz leki, których połączenie ma na celu nasilenie działania przeciwnowotworowego. W projekcie zostanie wykorzystana strategia tak zwanego repozycjonowania leków, czyli poszukiwania nowych zastosowań klinicznych dla leków wprowadzonych już do lecznictwa. Takie podejście ma liczne zalety, ponieważ profile farmakokinetyczne i bezpieczeństwa tych leków są już znane. Projekt zakłada przeprowadzenie badań na liniach komórkowych wyprowadzonych z tkanki pacjentów. Badania będą prowadzone na dwóch populacjach komórek: na zróżnicowanych komórkach nowotworowych i GSCs. Populacje te różnią się znacznie między sobą wrażliwością na leczenie, dlatego strategię ich eliminacji muszą uwzględniać każdą z nich. Eksperymenty będą wykonywane dla hodowli komórkowych w modelu 3D, który znacznie lepiej niż powszechnie stosowany model 2D odzwierciedla warunki panujące w guzie nowotworowym. W badaniach zostanie wykorzystana technika modelowania matematycznego oparta o specjalistyczne metody obliczeniowe, które pozwoli na dobranie takich kombinacji badanych związków, aby uzyskać jak najsilniejsze, synergistyczne działanie przeciwnowotworowe. Przy użyciu odpowiednich metod biologii molekularnej, zbadane zostanie szczegółowe działanie zastosowanych związków. Najbardziej skuteczna kombinacja leków będzie testowana przy wykorzystaniu dwóch modeli *in vivo*: modelu błony kosmówkowo-omocniowej kurzych zarodków (określany w angielskiej literaturze skrótem CAM) oraz modelu z wykorzystaniem myszy laboratoryjnych. Zaproponowane innowacyjne podejście pozwoli uzyskać nowe informacje w jaki sposób komórki nowotworowe reagują na zahamowanie określonych szlaków sygnałowych, w jaki sposób wzajemne oddziaływanie między ścieżkami sygnalizacyjnymi aktywuje odpowiedź kompensacyjną, która może wpływać na efekt terapii; oraz jakie działania mogą pokonać te ograniczenia. Uzyskana wiedza może stanowić podstawę do racjonalnego projektowania nowych schematów leczenia GBM, w tym terapii spersonalizowanej.

