

## Nowe spojrzenie na wieloaspektową terapię celowaną w leczeniu glejaka wielopostaciowego.

Choroby nowotworowe to jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. Zgodnie z raportami Światowej Organizacji Zdrowia, odpowiadają one za ponad 13% wszystkich zgonów na całym świecie, co plasuje je na drugim miejscu, zaraz po chorobach układu krążenia. Pomimo ogromnej wiedzy i doświadczenia, a także opracowania wielu leków, niektóre rodzaje nowotworów nadal pozostają nieuleczalne. Jednym z nich jest glejak wielopostaciowy (GBM) - pierwotny nowotwór złośliwy ośrodkowego układu nerwowego, który charakteryzuje się złym rokowaniem oraz skrajnie złośliwym przebiegiem klinicznym. Mediana czasu przeżycia pacjentów z GBM wynosi od 12 do 15 miesięcy z 5-letnim współczynnikiem przeżycia na poziomie poniżej 5% przy zastosowaniu standardowego leczenia, opierającego się na resekcji guza oraz radio- i chemioterapii. Wdrażane nowe schematy leczenia przyczyniły się do wydłużenia czasu przeżycia, jednak jest on daleki od satysfakcjonującego. Paradoksalnie, wzrostowi wiedzy w zakresie biologii nowotworów, w tym otrzymania kompletnych obrazów mutacji genomowych w GBM, nie towarzyszy postęp związany z opracowaniem skutecznych terapii. Najczęściej identyfikowalnymi zmianami są amplifikacja lub aberracja w obrębie genu receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), skutkująca nadekspresją produktu tego genu - kinazy tyrozynowej EGFR. Z uwagi na występowanie tej kinazy w błonie komórkowej, jest ona pierwszym i głównym elementem ścieżki sygnałowej. Zatem, dysregulacja aktywności EGFR prowadzi do wzrostu proliferacji, adhezji oraz migracji komórek i angiogenezy. Niestety, próby wprowadzenia leków o wysokiej swoistości, jak selektywne inhibitory EGFR, nie przyniosły spodziewanego efektu. Do głównych przyczyn ograniczających skuteczność takich terapii zalicza się heterogeniczność molekularną GBM, zmiany genetyczne w ścieżkach efektorowych (PI3k/Akt/mTOR), wykształcanie alternatywnych szlaków czy też nabywanie oporności komórek na działanie dostępnych inhibitorów EGFR. W związku z tym konieczne jest zintensyfikowanie badań nad opracowaniem innowacyjnych strategii terapeutycznych z wykorzystaniem modeli GBM *in vitro* szczególnie takich, które odzwierciedlałyby heterogeniczność molekularną GBM.

Naszym pomysłem na przezwycięzenie tych problemów jest zastosowanie wielocelowych inhibitorów kinaz, które będą oddziaływać z ścieżką sygnałową EGFR i jej białkami efektorowymi. Założenia te wpisują się w podejście polifarmakologiczne do projektowania nowych leków, które zakłada że, leki, które wchodzi w interakcje z wieloma celami, mogą mieć lepszy profil selektywności i skuteczność niż środki ukierunkowane na pojedynczy cel. Korzyściami ze stosowania wielokierunkowych terapii celowanych jest pokonanie problemu lekooporności. Ponadto, w przypadku wielu molekuł, które ulegają nadekspresji w GBM, gwarantują wysoką selektywność, minimalizując w ten sposób skutki uboczne terapii.

Głównym celem bieżącego projektu jest zaprojektowanie i synteza inhibitorów, które będą oddziaływać z ścieżką sygnałową EGFR, a dokładnie z jego pierwszym (EGFR) i ostatnim elementem (mTOR). Planujemy przeprowadzić kompleksowe badania biologiczne, które będą obejmować aktywność antyproliferacyjną na panelu komórek glioblastomy z różną ekspresją EGFR, PTEN, IDH1, mTOR, a także testy inhibicyjne *in vitro* wobec kinaz tyrozynowych, serynowo-treoninowych i lipidowych ściśle związanych ze szlakiem EGFR/mTOR. Dodatkowo, dla obiecujących inhibitorów, planujemy ocenić ich zdolność do przechodzenia przez barierę krew-mózg. Jest to istotne, z punktu widzenia oceny skuteczności badanych pochodnych, a także osiągnięcia przez nich stężenia terapeutycznego w komórkach glejaka. Ponadto, dla wyselekcjonowanej grupy najbardziej aktywnych związków planujemy określić dokładny mechanizm działania, w tym wpływ na zmiany ekspresji wybranych molekuł, a także wzajemnego oddziaływania w wielu szlakach sygnalizacyjnych, które związane są z regulacją wielu ważnych procesów w komórkach, takich jak regulacja cyklu komórkowego, indukcja apoptozy czy autofagii. Ze względu na heterogeniczność glejaków, planujemy wykonać badania na różnych modelach, takich jak sferoidy 3D, pierwotne linie komórkowe pochodzące od pacjenta, które mogą lepiej odzwierciedlać mikrośrodowisko guza mózgu. Końcowym etapem projektu będą testy określające skuteczność terapii na modelu *in vivo*, które zweryfikują możliwości najbardziej obiecującego inhibitora.