

Mgr Joanna Bogusiewicz

Analiza lipidomiczna w diagnostyce guzów mózgu

Szybka i dokładna diagnostyka guzów mózgu może być jednym z kluczowych etapów terapii pacjentów. Ze względu jednak na trudno dostępną lokalizację zmiany w mózgowiu, a także późną manifestację objawów chorobowych diagnostyka jest często utrudniona. W związku z tym niezbędne są interdyscyplinarne badania z pogranicza chemii analitycznej, diagnostyki medycznej oraz inżynierii chemicznej mające na celu opracowanie nowych podejść diagnostycznych, które ułatwiłyby analizę zmian nowotworowych w mózgowiu. W ostatnich latach opracowano różnego rodzaju narzędzia umożliwiające różnicowanie tkanki nowotworowej i zdrowej a także charakterystykę metabolomiczną badanych tkanek. Jedną z takich technologii jest mikroekstrakcja do fazy stałej (SPME, ang. *solid-phase microextraction*) nazywana również biopsją chemiczną. Wybór odpowiedniego narzędzia nie jest jednak rozwiązaniem problemu. Istotnym bowiem jest także wyselekcjonowanie związków, które mogłyby wskazywać i różnicować patofizjologiczne zmiany w badanej tkance oraz umożliwiać dobór odpowiedniej terapii. Związkami, które coraz częściej raportowane są za istotne w procesach nowotworowych są lipidy.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było przetestowanie możliwości zastosowania sond SPME w analizie guzów mózgu. Ponadto, dokonano oceny profilu lipidowego glejaków w zależności od stopnia złośliwości, jak i obecności zmian genetycznych: mutacji w genie IDH i kodelecji 1p/19q. Kolejnym celem niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena możliwości zastosowania SPME w badaniach mózgu *in vivo* u ludzi.

Zastosowanie biopsji chemicznej w analizie guzów mózgu pokazało, że profile lipidomiczne niezłośliwych oponiaków różniły się od tych pozyskanych ze złośliwych zmian jakimi są glejaki. Możliwe było także potwierdzenie klasyfikacji próbek pobranych z tej samej zmiany na podstawie wyekstrahowanego zestawu lipidów, co wskazuje na wiarygodność uzyskanych wyników. Badania glejaków wykazały, że lipdom guzów mózgu zmieniał się w zależności od stopnia złośliwości oraz statusu mutacji dla genu kodującego IDH.

Ze względu na istotny udział acylokarnityn w metabolizmie kwasów tłuszczowych, przeanalizowano ich profil w glejakach. Zaobserwowano, że zawartość estrów karnityny

w tkance nowotworowej wzrasta w guzach o gorszym rokowaniu klinicznym, czyli zmianach o wyższym stopniu złośliwości oraz próbkach nieposiadających mutacji w genie dla IDH.

Wyłączna detekcja związków o potencjale diagnostycznym *ex vivo* nie jest wystarczająca aby opracować klinicznie użyteczną metodę poboru próbki z mózgowia, która umożliwi szybką analizę w trakcie zabiegu. W związku z tym, zgodnie z naszą wiedzą, po raz pierwszy opracowano i przetestowano sondę SPME w badaniach mózgu człowieka w warunkach operacyjnych. Ze względu jednak na różną lokalizację i heterogenność guzów mózgu, badania pilotażowe dotyczyły profilowania struktur mózgu, a nie różnicowania tkanki zdrowej i nowotworowej. Niniejsze badania miały na celu scharakteryzowanie istoty białej i szarej mózgu z wykorzystaniem sondy SPME, która umożliwiała pobranie próbki jednocześnie z obu struktur. W rezultacie możliwe było wyekstrahowanie zestawu metabolitów o szerokim zakresie właściwości fizykochemicznych. Na szczególną uwagę zasługują lipidy, gdyż ich liczba i poziom był najwyższy. Uzyskane wyniki metabolomiczne i lipidomiczne nie wykazały jednak różnicowania próbek należących do istoty szarej i białej, co prawdopodobnie wiązało się ze zbyt małą grubą badaną i zbyt dużą zmiennością międzypersonalną.

Podsumowując, badania przeprowadzone w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej wskazują na użyteczność sond mikroekstrakcyjnych w badaniach guzów mózgu, a także w lipidomicznym profilowaniu oponiaków i glejaków z uwzględnieniem stopnia złośliwości i genotypu. Zaobserwowano także, że biopsja chemiczna może być użyteczna w badaniach mózgu *in vivo* co pokazuje potencjał dla przyszłych badań guzów mózgu w trakcie zabiegów neurochirurgicznych.

Słowa kluczowe: mikroekstrakcja do fazy stałej, guz mózgu, diagnostyka, lipidomika