

Streszczenie

Nowotwory mózgu przez bardzo długi czas mogą rozwijać się zupełnie bezobjawowo. Pierwsze symptomy pojawiają się najczęściej na skutek rozrostu guza i ucisku na ważne struktury w mózgu. Najbardziej złośliwym spośród nowotworów mózgu jest glejak wielopostaciowy, który może rozwijać się stopniowo przekształcając się w postać złośliwą z niższych stadiów - glejak wtórny, lub może powstawać *de novo* i wówczas charakteryzuje go bardzo szybka proliferacja komórek i gwałtowna manifestacja objawów klinicznych. Dynamika rozwoju glejaka wskazuje na potrzebę wdrożenia szybkiej i kompleksowej diagnostyki w celu przyspieszenia terapii.

Diagnostyka nowotworów mózgu stanowi kluczowy element determinujący wybór strategii terapeutycznej, a tym samym czas przeżycia pacjentów. Obecnie rutynowo stosowanymi technikami diagnostycznymi są metody obrazowania takie jak tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny, które informują o lokalizacji guza, jednak ostateczna diagnoza stawiana jest dopiero po wykonaniu badań histologicznych oraz po oznaczeniu biomarkerów molekularnych.

W niniejszej pracy zaproponowano wykorzystanie techniki opartej na mikroekstrakcji do fazy stałej (SPME) w połączeniu z nowoczesnym systemem analitycznym złożonym z ultrawysokosprawnej chromatografii cieczonej sprzężonej z wysokorozdzielczym spektrometrem mas do profilowania metabolomicznego guzów mózgu. Niklowo-tytanowe włókno SPME wykorzystane w niniejszej pracy pokryte jest biokompatybilną fazą ekstrakcyjną, która pochłania drobne molekuly, zapobiegając adhezji makrocząsteczek. Zoptymalizowany proces ekstrakcji polegał na umieszczeniu pokrytego sorbentem włókna w tkance nowotworowej natychmiast po jej wycięciu bez naruszenia jej integralności w postaci homogenizacji, która jest standardową procedurą w analizie tkanek. Badania przeprowadzono na grupie pacjentów z oponiakami oraz nowotworami pochodzenia glejowego w czterech stadiach zaawansowania choroby. Podczas przeprowadzonych badań zweryfikowano możliwość wykorzystania biopsji chemicznej jako nowego podejścia do szybkiego i prostego przygotowywania próbek (ekstrakcji metabolitów) w sali operacyjnej. Porównano profile metabolomiczne guzów mózgu z uwzględnieniem wyników analizy histologicznej oraz oznaczeń

biomarkerów genetycznych w celu identyfikacji znamienych statystycznie zmian metabolitów molekularnych. Zidentyfikowano panel molekuł drobnocząsteczkowych, które różnicują pacjentów z różnymi histologicznie typami nowotworów, a także zaobserwowano różnice pomiędzy pacjentami uwzględniając występowanie mutacji IDH i kodelecji 1p19q. Wyniki tego badania wskazują, że proponowane podejście dostarcza komplementarnych informacji do rutynowo stosowanych technik diagnostycznych. Badania wykonane w niniejszej pracy potwierdzają koncepcję, która wskazuje na zdolność proponowanej strategii analitycznej do identyfikacji reprezentatywnego zakresu metabolitów charakteryzujących fenotypy wybranych guzów mózgu.

Biorąc pod uwagę równoległe dokonania innych badaczy w zakresie łączenia SPME z analizatorami z pominięciem rozdziłu chromatograficznego wyekstrahowanych metabolitów w celu szybkich oznaczeń wybranych związków (np. SPME-MS/MS) oraz wykorzystania SPME do ekstrakcji *in vivo* niniejsza praca wskazuje znaczący potencjał do zastosowania opisanej strategii w medycynie spersonalizowanej i szybkiej analizie śródoperacyjnej.

Słowa klucze: SPME, glijak, metabolomika, guz mózgu, biomarker

14.01.2022 Paulino Goryune

Data i podpis