

Protein konbertasen eginkizunaren karakterizazioa glioblastoman eta molekula inhibitzaileen ebaluazioa agente terapeutiko gisa

*Characterisation of the function of proproteinconvertases in glioblastoma and
evaluation of inhibitor molecules as therapeutic agents*

Unai Idoate Herrera

EHUko Farmazia Fakultateko ikaslea

unaiidoate@gmail.com

Proteinkonbertasen eginkizunaren karakterizazioa glioblastoman eta molekula inhibitzaileen ebaluazioa agente terapeutiko gisa

Glioblastoma nerbio sistema zentraleko tumore gaizto ohikoa da. Gaur egungo tratamendu estandarra tumorearen erresekzio kirurgiko maximoan oinarritzen da, ondoren temozolomida eta erradioterapiarekin jarraituz. Hala ere, 2005etik tratamendu estandarra ez da aldatu, nahiz eta eraginkortasun oso mugatua duen, eta batzuetan beste 16 hilabetetako diagnostiko osteko biziraupena eskaintzen duen arren. Gaixotasunaren larritasunak eta gaur egungo eraginkortasun handiko tratamenduen faltak, glioblastomaren aurkako tratamendu berrien bilaketa premia garrantzitsu bezala ezarri dute.

Proteinkonbertasak (PCSK) subtilisin/kexin familiako proteasak dira eta tumoreen ugalketan, migrazioan, inbasioan eta metastasian parte hartzen duten proteina askoren aktibazioaz arduratzen dira. Ondorioz, entzima hauen inhibitzaia alternatiba-farmakologiko berri gisa agertu da hainbat gaixotasun proliferatiboen tratamenduan. Lan honen helburua Biogipuzkoako Onkologia Zelular taldearen eta hauen kolaboratzaileen baitan sortutako proteinkonbertasainhibitzaile berrien (A eta B konposatuak) potentzial antitumoral ebaluatzea da, glioblastomaren tratamendurako.

Lan honetan aurrera eramandako esperimentuetan, glioblastoma zelula-lerro konbentzionalak (U87MG, T98G eta U251MG) eta pazienteetatik eratorritako glioma ama-zelula lerroak (GNS166 eta GNS179) erabili dira. Ikerketatik eratorritako ondorio nagusiei dagokienez, ikusi da glioma pairatzen duten pazienteetan zenbait PCSKen (PCSK1, furin, PCSK5) gainadierazpena dagoela, eta haien gainadierazpenaglioma mota gaiztoagoekin eta pazienteen biziraupen txikiagoarekin lotuta dagoela. Gainera, lan honetan aztertutako PCSK inhibitzaile berriek efektu zitotoxiko esanguratsuak erakusten dituztela behatu da glioblastoma eta glioma ama-zelula lerroetan. Horrez gain, PCSK inhibitzaile berriek efektu antiproliferatibo eta proapoptotikoak erakusten dituztela begietsi da, eta zelula-zikloaren jarraipena G2/M fasean geldiarazten dutela. Glioblastomaren proteina eta gen espresioari dagokionez, PCSK inhibitzaile berriek gaixotasunaren gaiztotasunarekin lotutako geneen adierazpena murrizten dutela ikusi da eta baliteke proteina gaiztoena ere. Azkenik PCSK inhibitzaile berriek zelulen migrazioa murrizten dutela ikusi da aztertutako zelula lerroetan.

Ikerketa honen ondorio nagusia da A konposatuaren eta B konposatuaren efektu antitumoralakinvitro berretsi direla glioblastoma eta glioma ama-zelula laginetan. Ondorioz, proproteinkonbertasainhibitzaile hauek glioblastomaren tratamenduan agente terapeutiko gisa duten erabilera potentziala agerian jarri da.