

mgr Salvador Cyranowski

**„The role of chitinase-3-like protein 1 in the pathobiology
of gliomas”**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Bożena Kamińska-Kaczmarek

Pracownia Neurobiologii Molekularnej, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M.
Nenckiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

Studium Medycyny Molekularnej, Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet
Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa, 2023 r.

Streszczenie

CHI3L1 to wydzielane, nieenzymatyczne glikozylowane białko, która wiąże się z białkami, proteoglikanami i polisacharydami obecnymi na powierzchni komórek i w macierzy pozakomórkowej. Oddziaływania CHI3L1 z licznymi cząsteczkami utrudniają zrozumienie funkcji tego białka. Podczas gdy wiele badań wskazuje na zwiększenie ekspresji mRNA/białka CHI3L1 w różnych nowotworach, jego rola w procesie nowotworzenia i progresji nowotworu pozostaje niejasna.

Przeprowadzono kompleksową analizę ekspresji CHI3L1 w glejakiach w wielu publicznych zbiorach danych, w tym w TCGA (The Cancer Genome Atlas) oraz w danych transkryptomicznych z pojedynczych komórek (scRNAseq), aby określić komórkowe źródło ekspresji CHI3L1 w glejakiach. Najwyższy poziom mRNA/białka CHI3L1 wykryto w glejaku wielopostaciowym (GBM), wysoce agresywnym pierwotnym guzie mózgu. Wyciszenie ekspresji CHI3L1 w ludzkich komórkach glejaka U87-MG znacząco wpłynęło na profil transkrypcyjny oraz inwazyjność tych komórek *in vitro* i silnie zmniejszyło wzrost guzów wewnątrzczaszkowych U87-MG u myszy z niedoborami odporności swoistej. Co interesujące, wyciszenie ekspresji CHI3L1 w komórkach glejaka spowodowało normalizację unaczynienia guzów oraz zmniejszenie nacisku mieloidalnych komórek odpornościowych do mikrośrodowiska guza. Wykazano, że komórki pozbawione CHI3L1 miały zmniejszoną ekspresję/aktywność metaloproteinazy 2 (MMP-2), co wiązało się ze zmniejszoną inwazyjnością guzów oraz obniżoną ekspresją osteopontyny (SPP1), istotnego czynnika promującego gromadzenie się komórek mieloidalnych w złośliwych glejakiach. Wyniki przedstawione w rozprawie wskazują, że CHI3L1 jest kluczowym czynnikiem w progresji złośliwych glejaków, regulującym ważne procesy wpływające na agresywność guzów. Terapie celowane zmniejszające ekspresję lub aktywność CHI3L1 mogą stanowić obiecującą, nową strategię leczenia pacjentów z glejakiem wielopostaciowym.