

## **Rozszerzanie proteomu: Udoskonalenie metodologii analizy proteomicznej do odkrycia nowych informacji na temat nowotworów**

**mgr, Kenneth Weke**

Dynamiczność korelacji proteomiki i biologii nowotworów wymaga wrażliwych i powtarzalnych metod dekodowania złożonych mechanizmów molekularnych, szczególnie w scenariuszach klinicznie istotnych. Proteomika oparta na spektrometrii mas (MS) jest potężnym narzędziem analitycznym do profilowania i kwantyfikacji białek w próbkach biologicznych. Niniejsza praca doktorska skupia się na rozwijaniu i poszerzaniu zastosowania technologii proteomiki opartej na MS w celu pogłębienia zrozumienia biologii nowotworów i dalszego udoskonalenia diagnostyki i leczenia raka.

Pierwsza część pracy opisuje zastosowanie metody proteomiki mikroskalowej, przetwarzania mikrokropelek w jednym naczyniu dla próbek śladowych (microPOTS), która może być użyta do identyfikacji i kwantyfikacji białek z małej liczby komórek. Metoda microPOTS została zastosowana do identyfikacji zmian proteomicznych w komórkach przełyku Barretta po ekspozycji na stres fizjologiczny i radiacyjny. Metoda microPOTS osiągnęła stosunkowo wysokie pokrycie proteomu dla niewielkiej populacji komórek, identyfikując więcej niż 1500 grup białkowych i uzyskując wysoką powtarzalność kwantyfikacji.

Druga część pracy koncentruje się na rozwijaniu i stosowaniu toku pracy w proteomice MS opartym na pozyskiwaniu niezależnym od danych (DIA) do identyfikacji i określania ilościowego białek z tkanek utrwalonych w formalinie i zatopionych w parafinie (FFPE). Metodyka ta została zastosowana do mikrodysekcji tkanki glejaka wielopostaciowego (GBM) FFPE, gdzie wykryto ponad 1700 białek, a ponad 1400 białek zostało skwantyfikowanych. Białka istotne dla GBM (np. GFAP, FN1, VIM i MBP) zostały określone ilościowo z dużą precyzją (średni współczynnik zmienności <12%). Ponadto, białka powiązane z odpornością (np. ILF2, MIF i CD38) były konsekwentnie wykrywane i kwantyfikowane. Strategia ta kryje w sobie wielki potencjał ustandaryzowania szacowania białek w próbkach tkanek FFPE.

Trzecia część pracy przedstawia badanie wpływu niedotlenienia na prezentację antygenów w GBM, wykorzystując zintegrowane podejście łączące proteomikę opartą na MS i strategię

pochodzące z immunopeptydomiki. Stres hipoksyczny wywołuje znaczące zmiany w proteomie GBM. Kluczowe dla aparatu przetwarzania i prezentacji antygenów (APM) enzymy (ERAP1 i ERAP2) miały zmniejszoną ekspresję podczas stanu niedotlenienia. Ponadto, wyniki ujawniły, że zasób peptydów antygenowych związanych z HLA-I był zredukowany w analogicznych warunkach. Wyniki te ukazują nowe perspektywy dla dalszego badania współzależności między niedotlenieniem i prezentacją antygenów.

Podsumowując, niniejsza praca doktorska prezentuje serię badań, które posunęły naprzód dziedzinę proteomiki i jej zastosowanie w biologii nowotworów, ze szczególnym uwzględnieniem guzów GBM. Rozwój nowych technologii proteomiki i ich zastosowanie w badaniach nad rakiem ma potencjał poszerzenia zrozumienia biologii nowotworów oraz rozwoju nowych strategii diagnostycznych i terapeutycznych w immunologii.