

Paulina Pietras

„Analiza udziału krypt komórkowych i granuli stresu w procesach zwiększających zdolności przeżyciowe komórek nowotworowych po ich ekspozycji na leki przeciwnowotworowe”

Streszczenie

Rozwój oporności na stosowane leki przeciwnowotworowe stanowi główny problem w leczeniu pacjentów onkologicznych. Komórki nowotworowe aktywują mechanizmy związane z adaptacją do niekorzystnych warunków mikrośrodowiska, utrzymują wysoki potencjał proliferacyjny, a także uruchamiają mechanizmy związane z naprawą DNA i hamowaniem procesów apoptozy, co prowadzi do niepowodzenia wdrożonej terapii. Dotychczasowe doniesienia literaturowe sugerują, że białko MVP/krypty komórkowe oraz granule stresowe również mogą być czynnikami biorącymi udział w rozwoju i progresji chorób nowotworowych, a także prawdopodobnie w pewnym stopniu promują przeżycie komórek w odpowiedzi na leki przeciwnowotworowe. Liczne badania wykazały, że białko MVP, główny składnik krypt komórkowych, wpływa na migrację, proliferację i adhezję komórek nowotworowych, a wyłączenie ekspresji tego białka skutkowało uwrażliwieniem komórek na stosowane leki. Ponadto wykazano, że w wyniku ekspozycji na niektóre leki przeciwnowotworowe dochodzi do formowania granuli stresowych, co może prowadzić do aktywacji mechanizmów promujących przeżycie komórek nowotworowych.

Celem pracy była ocena udziału krypt komórkowych i granuli stresowych w aktywacji mechanizmów komórkowych związanych z utrzymaniem przeżycia komórek po ich ekspozycji na leki przeciwnowotworowe. Dodatkowo starano się określić jakie mechanizmy leżą u podłoża tego zjawiska.

W wyniku przeprowadzonych badań wykazaliśmy, że poziom ekspresji białka MVP wzrasta w komórkach przerzutowych, co może wskazywać na udział tego białka w migracji, inwazji i powstawaniu przerzutów nowotworowych. Analiza profili transkryptomicznych komórek MVP-dodatnich i MVP-ujemnych wykazała, że MVP uczestniczy w takich procesach komórkowych, jak adhezja komórkowa, adhezja biologiczna, proliferacja oraz pozytywna regulacja migracji komórek. Nasze badania wykazały także, że lek przeciwnowotworowy cisplatyna (CisPt), oprócz dobrze poznanego mechanizmu działania, związanego z tworzeniem wiązań krzyżowych DNA, wywołuje wysoką cytotoksyczność poprzez hamowanie procesu biosyntezy białka. CisPt promując rozpad polisomów i agregację małych podjednostek rybosomów, inicjuje tworzenie ognisk cytoplazmatycznych, które w sposób zależny od stężenia i czasu hamują powstawanie kanonicznych granuli stresowych.

Paulina Pietras