

Metoda uwrażliwiania komórek nowotworowych piersi na klasyczne terapie przy użyciu naturalnie występujących izotiocyjaninów

Angelika Kaczyńska

Rak piersi to najczęściej występujący nowotwór kobiecy na świecie. Około 20-30% wszystkich nowotworów piersi wykazuje zwiększoną produkcję receptorów ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2), co ma związek z agresywnym fenotypem klinicznym obejmującym szybki wzrost i wczesną metastazę. Wzmocniona nadprodukcją HER2 sygnalizacja wewnątrzkomórkowa, między innymi przez pro-przeżyciowy szlak PI3K/Akt/mTOR/S6K, prowadzi do niekontrolowanej proliferacji, nasilenia angiogenezy, unikania apoptozy i zwiększenia ruchliwości komórek. HER2 stał się zatem logicznym celem terapii antynowotworowych. Pomimo, iż terapie celowane zrewolucjonizowały sposób leczenia nowotworów, dwa główne problemy ograniczają ich całkowitą efektywność: występowanie pierwotnej lub nabytej oporności komórek na stosowane leki oraz skutki uboczne, które uniemożliwiają stosowanie wysokich dawek medykamentów lub kombinacji wielu leków.

Celem niniejszej pracy była weryfikacja na modelu komórkowym hipotezy, iż terapie łączone celujące w różne poziomy szlaku transdukcji sygnału z HER2 skuteczniej hamują rozwój HER2-pozytywnych nowotworów piersi niż terapie celujące jedynie w poziom receptora. Innowacyjność tego rozwiązania wynika z kombinacji niskich stężeń komercyjnych leków anty-HER2 (lapatinibu lub herceptyny) z izotiocyjaninami (sulforafanem, erucyną lub sulforafenem), związkami powszechnie występującymi w roślinach kapustowatych. Wykorzystując linie komórek raka piersi wrażliwych na leki (SKBR-3 i BT-474) oraz linie komórek opornych na leki (SKBR-3-Rlap, SKBR-3-Rher, BT-474-Rher i T47D), analizowano wpływ terapii łączonych na ich żywotność, sygnalizację wewnątrzkomórkową, cykl komórkowy, indukcję apoptozy, wewnątrzkomórkowy poziom VEGF i ruchliwość komórek.

Długotrwała ekspozycja nowotworu na lek powoduje eliminację komórek wrażliwych jednak w tym samym czasie zwiększa prawdopodobieństwo selekcji komórek lekoopornych, których odsetek wzrasta w czasie trwania terapii. W niniejszej pracy przeprowadzono zatem symulację tego procesu *in vitro* i testowano efektywność terapii łączonych na różnych jego etapach.

Wyniki badań opisanych w niniejszej pracy wskazują, iż kombinacje leków i izotiocyanianów efektywniej niż każdy z badanych związków osobno redukuje żywotność i ruchliwość komórek, obniżając fosforylację kinazy Akt, białka rybosomalnego S6 (substrat kinazy S6K) i wewnątrzkomórkowy poziom VEGF oraz indukując apoptozę. Najefektywniejsza okazała się kombinacja lapatinibu lub herceptyny z erucyną. Badania te mogą się przyczynić do optymalizacji terapii celowanych bazujących na lapatinibie i herceptynie w kierunku zwiększenia ich efektywności.