

Alicja Grudowska

Promotor: prof. dr hab. Andrzej C. Składanowski

Ko-promotor: Prof. dr hab. Kazimierz Krajka

‘‘Rola tetraspaniny CD151 w progresji raka gruczołu krokowego’’

Streszczenie

Heterogenność raka gruczołu krokowego (ang. PCa - Prostate Cancer) wspólnie z częstotliwością powstawania przerzutów stanowią istotny problem w świetle współczesnego diagnozowania i terapii tego nowotworu. Kolonizacja odległych względem guza pierwotnego tkanek i organów, czyli metastazy, wymaga zdolności komórek do migracji i inwazji. Zjawiska te zależą od różnych ścieżek sygnalizacyjnych, których aktywacja regulowana jest przez szereg cząsteczek. Jedną z nich jest CD151, należące do konserwowanej ewolucyjnie rodziny tetraspanin. Białka te charakteryzują się obecnością czterech domen trans-błonowych. Biorą one udział w wielu procesach komórkowych, m.in. w proliferacji, adhezji, ruchliwości a także w progresji wielu ludzkich nowotworów, głównie poprzez tworzenie oddziaływań z innymi kluczowymi białkami. Dowiedziono, że CD151 tworzy kompleks z integrynami wiążącymi lamininę ($\alpha 6\beta 1$, $\alpha 6\beta 4$, $\alpha 3\beta 1$) a także receptorami czynników wzrostu (TGF- $\beta 1$ R, HGFR), które poprzez regulację oddziaływań adhezyjnych i migracyjnych, wpływają na agresywne zachowania komórek nowotworowych. Dowiedziono, że ekspresja tetraspaniny CD151 ma znaczenie dla rozwoju raka gruczołu krokowego, stąd uważa się go za potencjalnego kandydata jako biomarkera do przyszłych celów diagnostycznych oraz terapii PCa.

Celem niniejszej pracy było zbadanie roli tetraspaniny CD151 w progresji raka gruczołu krokowego, poprzez poznanie jej wpływu na komunikację między komórkami epitelialnymi gruczołu krokowego a komórkami stromy, jak i również na oddziaływania pomiędzy komórkami nowotworowymi tego gruczołu a mikrośrodowiskiem kości.

Badania wykazały, że stymulacja komórek epitelialnych prostaty (pochodzących z łagodnego przerostu gruczołu krokowego) kondycjonowanym medium z fibroblastów związanych z guzem (eng. CAF – cancer-associated fibroblasts) istotnie promowała wzrost 3D tych komórek w matrygelu, jednak niezależnie od ekspresji CD151. Co więcej, dowiedziono zależność interakcji między CD151, FGFR1 oraz pro-migracyjną kinazą Src w

komórkach BPH-1 stymulowanych FGF2. Poprzez serię doświadczeń w komorze Boydena zaobserwowano znaczny wzrost liczby migrujących komórek z zachowaną ekspresją CD151 do medium wzbogaconego o FGF2, co może być efektem zwiększonej aktywności kinazy Src. Warto dodać, że podczas gdy tetraspanina CD151 promowała ekspresję FGFR1, poziom FGFR2 w tych samych komórkach był obniżony. Przeciwnie efekty względem właściwości CD151 zaobserwowano w komórkach nowotworowych gruczołu krokowego – PC3, gdzie “knockdown” tej tetraspaniny korelował z bardziej inwazyjnym fenotypem. Efekt ten był bardziej widoczny gdy CD151-negatywne komórki hodowano w 3D w obecności kondycjonowanego medium z osteoblastów (OB). Dotychczas nie dowiedziono i nie ma zbadano które cząsteczki wydzielane przez OB mają wpływ na nabywanie złośliwych zachowań przez komórki guza gruczołu krokowego. Pomimo doniesień wskazujących na pro-nowotworową aktywność CD151 w komórkach PC3, badania przeprowadzone w ramach niniejszego projektu wprowadziły nowe spojrzenie na złożoność funkcji tej tetraspaniny. Uzyskane wyniki mogą oznaczać, że tetraspanina CD151 pełni odmienne i niezależne funkcje w zależności od rodzaju komórek i etapu choroby gruczołu krokowego. Jednocześnie, dowiedziona interakcja między CD151, FGFR1 oraz kinazą Src może mieć istotne znaczenie dla rozwoju PCa.