

Streszczenie w języku polskim

Białko APRIL jest członkiem nadrodziny TNF, który fizjologicznie prowadzi do szybszego dojrzewania granulocytów i komórek plazmatycznych w szpiku oraz ich wyrzutu na obwód. W odróżnieniu od wielu innych ligandów nadrodziny TNF może stymulować wzrost komórek różnych linii nowotworowych.

Komórki nowotworowe nie wykazują ekspresji podstawowych receptorów dla APRIL: TACI oraz BCMA, jednak na ich powierzchni znajdują się proteoglikany siarczanu heparanu (HSPG), z którymi APRIL wiąże się bezpośrednio. Dotychczasowe badania wykazały ekspresję cząsteczki APRIL w tkankach nowotworowych różnego pochodzenia oraz w komórkach zaangażowanych w regulację rozwoju nowotworów.

Nowotwory w obrębie głowy i szyi (HNC), wśród których ponad 90% stanowią raki płaskonabłonkowe (HNSCC), należą do najczęściej występujących na świecie. Dostępne dane dotyczące wpływu APRIL na komórki raków płaskonabłonkowych głowy i szyi są nieliczne i niejednoznaczne.

Celem badań była ocena wpływu rekombinowanej cząsteczki APRIL (rhAPRIL) na procesy proliferacji i apoptozy komórek nowotworowych wybranych linii HNSCC oraz zweryfikowanie aktywności białek pro- i anti-apoptotycznych, a także roli szlaku PI3K/p-Akt/surwiwina w tych komórkach.

Do oceny proliferacji wykorzystano test MTT, apoptozę oznaczano metodą cytometrii przepływową, a ekspresję białek badano metodą Western blot.

W przeprowadzonych badaniach po raz pierwszy wykazałam bezpośrednie działanie rhAPRIL na komórki linii FaDu, CAL 27 i SCC-9, wyrażające się znaczącym wzrostem ich proliferacji oraz upośledzeniem procesu apoptozy, co potwierdza pro-nowotworową aktywność tej cząsteczki. Największą wrażliwość na działanie rhAPRIL wykazują komórki linii SCC-9, co potwierdzają wyniki dotyczące zarówno proliferacji, jak i apoptozy tych komórek.

Mechanizm hamowania apoptozy w badanych liniach komórkowych w odpowiedzi na działanie rhAPRIL zależy w znacznym stopniu od zmian ekspresji białek pro- i anti-apoptotycznych nadrodziny Bcl-2 drogi mitochondrialnej oraz kaspaz. Różnice w ekspresji badanych białek pro- i anti-apoptotycznych w odpowiedzi na działanie rhAPRIL między badanymi liniami wskazują na zaangażowanie także innych, niż badane, białek drogi mitochondrialnej.

Uzyskane wyniki wskazują, że kluczowym białkiem odpowiedzialnym za nasiloną proliferację i upośledzoną apoptozę badanych linii komórkowych HNSCC w odpowiedzi na rhAPRIL jest surwiwina.

Analizując zachowanie się białek wewnątrzkomórkowego szlaku sygnałowego wykazano, że spośród badanych linii, tylko komórki CAL 27 odpowiadają na rhAPRIL poprzez szlak PI3K/Akt/Surwiwina. W pozostałych komórkach, linii FaDu i SCC-9, aktywacji ulegają prawdopodobnie inne drogi sygnałowe.

Istotny wpływ APRIL na proces apoptozy i proliferacji komórek nowotworowych linii HNSCC obserwowany w przeprowadzonych badaniach może zostać w przyszłości wykorzystany w celu doskonalenia terapii w leczeniu nowotworów HNSCC, w oparciu o regulację ekspresji tej cząsteczki.