

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Farmaceutyczny
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej



Paweł Drągowski

Rola tlenu węgla w regulacji apoptozy w komórkach raka sutka MCF-7

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. n. farm. Wojciech Miłyk

Pracę wykonano w Samodzielnej Pracowni Analizy Leków
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Białystok 2017

I. Streszczenie

Apoptoza jest procesem, którego znaczenie jest kluczowe dla zachowania homeostazy organizmu. Jest to wieloetapowy, uporządkowany i ściśle kontrolowany szereg reakcji, podczas których dochodzi do eliminacji określonych komórek, a przez to utrzymania prawidłowego funkcjonowania systemu tkanek i narządów ustroju. Zachwianie prawidłowej równowagi pomiędzy zjawiskiem proliferacji komórek, a przebiegiem ich planowej śmierci jest cechą charakterystyczną komórek zmienionych nowotworowo. Nieprawidłowości występujące w przebiegu procesu apoptozy w tych komórkach są w dużej mierze przyczyną oporności zastosowanych strategii terapeutycznych.

Ostatnie dekady przyniosły szereg badań wyjaśniających wiele aspektów fizjologicznych funkcji tlenku węgla, jego wewnątrzustrojowej produkcji oraz regulacji tego procesu, a on sam przestał być traktowany jako produkt uboczny metabolizmu hemu. Koncepcja uzyskania sposobu, który pozwoliłby na precyzyjne dostarczenie CO do konkretnych komórek stworzyła nowe perspektywy oddziaływania na podstawowe funkcje tkanek i organizmów, a opracowanie syntetycznych donorów tlenku węgla stworzyło realną możliwość badań nad potencjalnym zastosowaniem tego gazu w aspekcie terapii wielu schorzeń.

Najnowsze dane literaturowe sugerują antyproliferacyjne działanie tlenku węgla w niektórych typach komórek nowotworowych. Ten aspekt skłonił do przypuszczeń, iż CO, traktowany jako czynnik uczestniczący w regulacji podziałów komórkowych, może być jednym z elementów odpowiadających za przebieg cyklu komórkowego i determinację losów komórki.

Przedmiotem badań, które stanowią treść niniejszej rozprawy była ocena wpływu tlenku węgla na proces apoptozy w komórkach estrogenozależnego raka sutka MCF-7. Wykazano, że syntetyczny donor CO — CORM-2 w badanym modelu komórkowym indukuje proces apoptozy poprzez aktywację kaspaz (9 i 3). Zaobserwowano również zależne od zastosowanej dawki obniżenie przeżywalności komórek nowotworowych, obniżenie biosyntezy kolagenu i DNA oraz zmniejszenie ekspresji receptorów pośredniczących w regulacji wzrostu, podziałów i procesów metabolicznych komórek uczestniczących w modulacji biosyntezy kolagenu.

Uzyskane wyniki pozwalają rozpatrywać tlenek węgla jako nowy, potencjalny punkt uchwytu terapii chorób nowotworowych, a także rozważać zastosowanie syntetycznych donorów tego gazu — CORM-ów w celu wprowadzania nowych strategii terapii raka piersi.

II. Summary

Apoptosis is a process whose importance is crucial to maintain homeostasis. This is a multi-stage, orderly and strictly monitored series of reactions during which specific cells are eliminated thereby maintaining proper functioning of the system of tissues and organs of the body. The interruption of the right balance between cell proliferation and the process of their planned death is characteristic feature of tumor-altered cells. Abnormalities occurring in the course of apoptosis in these cells are largely due to the resistance of applied therapeutic strategies.

Recent decades have brought a number of studies explaining many aspects of the physiological functions of carbon monoxide, its intracellular production and regulation of this process, and it itself has ceased to be regarded as an endogenous waste or by-product of heme metabolism. The concept of obtaining a way to precisely deliver CO to specific cells has created new perspectives for impact on the basic functions of tissue and organisms, and then development of synthetic carbon monoxide donors has created a real possibility to research the potential use of this gas in the aspect of treating many diseases.

The latest literature data suggest the aniproliferative effects of carbon monoxide in certain diseases and on some types of cancer cells. This aspects has led to the assumption that CO, which is treated as a factor involved in regulation of cell division, can be one of the elements responsible for the course of the cell cycle and determination of the fate of the cell.

The subject of the study, which is the content of this dissertation, was the assessment of the effect of carbon monoxide on the apoptosis process in estrogen-dependent MCF-7 breast cancer cells. It has been shown that the synthetic donor CO, CORM-2 in the investigated cell model induces apoptosis by activation of caspases (9 and 3). There was also a dose-dependent decrease in: the cancer cells survival, collagen and DNA biosynthesis, and downregulated expression of receptors

mediating growth regulation, division and metabolic processes of cells involved in the modulation of collagen biosynthesis. The obtained results allow us to consider carbon monoxide as a new, potential point of treatment for cancer therapy, and to consider the use of synthetic donors of this gas — CORMs to introduce new strategies for breast cancer therapy.