

Streszczenie

Mucyna 1 (MUC1) jest białkiem transbłonowym należącym do rodziny glikoprotein syntetyzowanych przez komórki nabłonkowe wyściełające przewód pokarmowy, układ moczowo-płciowy, przewód trzustkowy, jajniki oraz gruczoły piersiowe. Jej ekspresja jest znacząco podwyższona w komórkach nowotworowych. Zbudowana jest z rdzenia białkowego, do którego przyłączone są łańcuchy oligosacharydowe. MUC1 może pełnić funkcję ochronną jako składnik glikokaliksu pokrywającego powierzchnię komórek, a jej podjednostka wewnątrzkomórkowa uczestniczy w procesach przekazywania sygnału, na przykład bierze udział w aktywacji szlaku Wnt/ β -katenina/ TCF7L2 czy aktywacji kinaz ERK1 i ERK2. Badania ostatnich lat wykazały, że MUC1 może przyczyniać się do zwiększonej przeżywalności komórek nowotworowych i oporności na proces śmierci apoptotycznej. Jednak jej rola w procesie programowanej śmierci komórki nie została jeszcze w pełni poznana. Jednym z czynników indukujących proces apoptozy są związki cytotoksyczne, w tym cis-platyna. W ostatnich latach prowadzone są badania nad nowymi jej pochodnymi, wykazującymi podobne spektrum działania i mniej działań niepożądanych. Przykładem mogą być pirazolo-berenilowe pochodne platyny(II) – $[\text{Pt}_2(\text{pirazol})_4(\text{berenil})_2] \cdot 4\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (PtPz4) oraz $[\text{Pt}_2(\text{N-etylopirazol})_4(\text{berenil})_2] \cdot 4\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (PtPz6). Celem naszych badań była ocena roli MUC1 w procesie apoptozy indukowanej PtPz4 i PtPz6 w komórkach raka żołądka linii CRL-1739 i raka jelita grubego linii DLD-1 i HT-29, w których funkcja MUC1 została ograniczona przez zastosowanie przeciwciała monoklonalnego anti-MUC1.

Badania wykazały, że zarówno cis-platyna, jak i jej pochodne indukują apoptozę w badanych liniach komórkowych, przy czym odsetek komórek apoptotycznych zwiększa się przy inkubacji z anti-MUC1 w skojarzeniu z cisPt i jej pochodnymi. Działanie przeciwciała potwierdziliśmy obserwując spadek ekspresji genu MUC1 i zahamowanie uwalniania MUC1 do medium hodowlanego we wszystkich badanych liniach komórkowych. Nasze badania wykazały, że działanie pochodnych cisPt w połączeniu z anti-MUC1 wpływało na zwiększenie ekspresji genu i/lub białka pro-apoptotycznych czynników z rodziny Bcl-2, takich jak Bax, Bad, Bim oraz zmniejszenie ekspresji białek anti-apoptotycznych – Bcl-xL i Bcl-2. Działanie skojarzone było bardziej efektywne niż monoterapia. Ponadto zaobserwowaliśmy, że działanie skojarzone prowadziło do zwiększenia ekspresji genów kodujących kaspazy, inicjatorową (kaspaza-9) i wykonawczą (kaspaza-3) (linie CRL-1739 i HT-29). Co więcej, zmniejszało się stężenie pro-kaspazy-9 i -3 (DLD-1 i HT-29) oraz

wzrastało stężenie aktywnej kaspazy-3 (CRL-1739). Struktury węglowodanowe związane z nowotworami, takie jak antygeny Tn i T oraz ich sjałowane pochodne wykazywały niższe stężenie w medium komórkowym po działaniu anty-MUC1 i pochodnych platyny oraz cisPt. Sugerujemy, że takie działanie może mieć wpływ na zmniejszenie interakcji z cząsteczkami adhezyjnymi szlaków związanych z progresją nowotworów.

Podsumowując, nasze badania potwierdzają istotną rolę MUC1 w procesie apoptotycznym w komórkach raka żołądka i raka jelita grubego, a proponowana terapia wykorzystująca anty-MUC1 i kompleksy PtPz4, PtPz6 może być obiecującą terapią przeciwnowotworową. Jednak dokładne wyjaśnienie mechanizmu działania MUC1 wymaga przeprowadzenia dodatkowych eksperymentów.