

Mgr Aleksandra Mielczarek-Lewandowska

Tytuł pracy: “Mechanizmy aktywności przeciwczeraniakowej analogu geldanamycyny stosowanego samodzielnie lub w skojarzeniu z inhibitorami szlaku RAS/RAF/MEK.”

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Geldanamycyna jest inhibitorem białka szoku cieplnego HSP90. Zahamowanie aktywności tego białka opiekuńczego prowadzi do nagromadzenia białek niepoprawnie sfałdowanych, indukcji stresu siateczki śródplazmatycznej i aktywacji szlaku UPR. Ponadto klientami białka opiekuńczego HSP90 są m.in. białko IRE1 α , biorące udział w szlaku UPR, oraz BRAFV600E. Obecność mutacji w *BRAF* związana jest z występowaniem chronicznego stresu siateczki śródplazmatycznej w komórkach czerniaka oraz przyczynia się do ich oporności na apoptozę indukowaną przez aktywny szlak UPR. Geldanamycyna cechuje się wysoką toksycznością wobec niektórych komórek prawidłowych, dlatego poszukuje się analogów tego związku o wyższej aktywności przeciwnowotworowej i swoistości wobec komórek nowotworowych.

Celem pracy doktorskiej było określenie wpływu analogu geldanamycyny, 17-aminogeldanamycyny, na ekspresję i aktywność elementów szlaku UPR oraz odpowiedź komórek czerniaka na jego zastosowanie w skojarzeniu z lekami celowanymi, inhibitorami szlaku RAS/RAF/MEK. Wykorzystując pięć populacji komórek czerniaka wykazano, że 17-aminogeldanamycyna obniża aktywność szlaku UPR zależnego od białka IRE1 α , ale nie wpływa na szlaki zależne od białek PERK i ATF6. Wykazano również, że 17-aminogeldanamycyna i inhibitory szlaku RAS/RAF/MEK hamują aktywność szlaku RAS/RAF/MEK w różnym czasie, a zastosowanie ich w skojarzeniu indukuje apoptozę w komórkach czerniaka w czasie krótszym i w większym odsetku komórek niż po zastosowaniu badanych związków samodzielnie. Na podstawie wyników własnych stworzono model współdziałania 17-aminogeldanamycyny z inhibitorami szlaku RAS/RAF/MEK.

Abstract

Geldanamycin is an inhibitor of HSP90 protein. The inhibition of this chaperone protein leads to the accumulation of unfolded proteins, induction of endoplasmic reticulum stress and activation of UPR pathway. IRE1 α protein, which takes part in the UPR pathway, and BRAF^{V600E} are the clients of HSP90 chaperone protein. The presence of mutations in *BRAF* is associated with the occurrence of chronic endoplasmic reticulum stress in melanoma cells and contributes to their resistance to apoptosis induced by the active UPR pathway. Geldanamycin is characterized by high toxicity to normal cells, therefore analogues of this compound with higher anticancer activity and selectivity to neoplastic cells are investigated.

The aim of the dissertation was to determine the effect of geldanamycin analog, 17-aminogeldanamycin, on the expression and activity of UPR pathway elements and the response of melanoma cells to 17-aminogeldanamycin in combination with targeted drugs, inhibitors of the RAS/RAF/MEK pathway. Using five patient-derived melanoma cell lines, it has been shown that 17-aminogeldanamycin decreases the activity of IRE1 α -dependent UPR pathway but does not affect PERK- and ATF6-dependent pathways. It has also been shown that 17-aminogeldanamycin and BRAF/MEK inhibitors attenuate the activity of RAS/RAF/MEK pathway at different time points, and drug combination induces apoptosis in melanoma cells in a shorter time and in a higher percentage of cells compared with drugs used alone. On the basis of own results, a model of cooperation between 17-aminogeldanamycin and inhibitors of the RAS/RAF/MEK pathway has been proposed.