

Streszczenie w języku polskim

Analiza właściwości przeciwnowotworowych polifenolowego ekstraktu z wyłoków z wiesiołka dziwnego (Oenothera paradoxa) w komórkach złośliwego międzybłoniaka opłucnej

Ekstrakty roślinne zawierające związki polifenolowe, w tym ekstrakt z wyłoków z wiesiołka dziwnego z rodziny *Oenothera sp.* (EPE), wykazują obok protekcyjnych właściwości przeciwutleniających, silne właściwości proapoptotyczne i przeciwproliferacyjne w różnych typach nowotworów oraz mają potwierdzoną aktywność wspomagającą działanie chemioterapeutyków.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ZMO) należy do grupy nowotworów o charakterze zwłóknieniowym, i charakteryzuje się agresywnym przebiegiem oraz niepomyślnym rokowaniem dla pacjentów, spowodowanym m.in. zbyt późnym rozpoznaniem choroby i zmniejszoną wrażliwością na chemioterapię.

Głównym celem terapii pacjentów z ZMO jest m.in. syntaza tymidylanowa (TYMS), enzym zaangażowany w wewnątrzkomórkową syntezę tymidylanu, składnika DNA. Jednym z czynników molekularnych wpływających na lekooporność, obserwowaną w wielu przypadkach klinicznych ZMO, jest nadekspresja TYMS, której towarzyszy zjawisko *przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej* (EMT). W procesie tym dochodzi do przekształcenia fenotypu nabłonkowego komórek w typ mezenchymalny o zwiększonej ruchliwości i zdolnościach migracyjnych prowadzących do progresji nowotworu. W celu zwiększenia efektywności terapeutycznej leków ukierunkowanych na TYMS konieczna jest regulacja jego ekspresji na poziomie transkrypcyjnym, gdyż wówczas możliwa jest kontrola autoregulacyjnego procesu jego translacji, i tym samym zwiększenie wrażliwości nowotworów na stosowaną chemioterapię. Uwrażliwienie komórek nowotworowych na działanie chemioterapeutyków związkami pochodzenia naturalnego, w tym EPE, może zatem stanowić uzupełnienie rutynowo stosowanej terapii przeciwnowotworowej.

W dysertacji przedstawiono wyniki badań *in vitro* prowadzonych nad przeciwnowotworowymi właściwościami EPE na modelu komórkowym ZMO, w którym uwzględniono linie komórkowe o zróżnicowanym fenotypie: linię nabłonkowo-mięsakowatą, MSTO-H211 (podtyp mieszany), mięsakowatą, JU77 oraz nabłonkową, NCI-H28. Stwierdzono, że EPE hamuje żywotność, migrację

i inwazyjność komórek ZMO przy czym obserwowany wpływ ekstraktu był zależny od rodzaju zastosowanych linii nowotworowych. Badania wykazały, że komórki ZMO o wyższym potencjale inwazyjnym (podtyp mieszany i mięsakowaty) są bardziej podatne (wrażliwe) na działanie EPE. Pod wpływem EPE, w przypadku komórek ZMO o podtypie inwazyjnym, zaobserwowano obniżoną ekspresję TYMS na poziomie mRNA i białka, czemu towarzyszyła zmiana ekspresji (profilu) markerów związanych z przemianą EMT. Stwierdzono obniżenie poziomu czynników transkrypcyjnych SNAIL i ZEB1, warunkujących ekspresję genów odpowiedzialnych za mezenchymalny fenotyp komórek, oraz spadek poziomu wimentyny i kadheryny neuronalnej, zaangażowanych w procesy migracyjne komórek mezenchymalnych. Jednocześnie odnotowano wzrost transbłonowych białek o charakterze nabłonkowym, tj. kadheryny nabłonkowej i okludyny, które warunkują ścisłe przyleganie komórek o charakterze nabłonkowym, i uniemożliwiają ich inwazyjność oraz metastazę komórek nowotworowych.

W celu wyjaśnienia przeciwnowotworowego mechanizmu działania EPE, zbadano wpływ ekstraktu na czynnik transkrypcyjny SP1 (białko specyficzności 1), który reguluje na poziomie transkrypcyjnym ekspresję TYMS. Potwierdzono, że w inwazyjnych komórkach ZMO EPE hamowało zarówno jego translokację do jądra komórkowego jak i blokowało miejsca wiązania SP1 do swoistych sekwencji (motywów) występujących w promotorze *tym*s. Ponadto stwierdzono, iż EPE wykazało większą inhibicję ekspresji TYMS, w porównaniu do efektu jaki uzyskano dla głównych składników tego ekstraktu (kwas galusowy i elagowy) oraz wybranego metabolitu kwasu elagowego, urolityny A.

Podsumowując, w przedstawionej pracy doktorskiej po raz pierwszy zdefiniowano przeciwnowotworowe właściwości polifenolowego ekstraktu izolowanego z wiesiołka dziwnego względem komórek reprezentujących inwazyjne formy ZMO na drodze hamowania ekspresji TYMS. Przedstawione wyniki mogą przyczynić się do dalszych badań nad wykorzystaniem EPE jako terapii wspomagającej działanie chemioterapeutyków u pacjentów z ZMO oraz w innego typu nowotworach o charakterze inwazyjnym z nadekspresją TYMS.