

“Modulujący wpływ kurkuminy oraz tyrfostinów (AG494 i AG1478) na regulację wzrostu i przeżywania ludzkich komórek nowotworu mózgu LN229”

STRESZCZENIE

Ludzki nowotwór mózgu (*Glioblastoma multiforme*; GBM) to stosunkowo rzadki nowotwór. Zapadalność na tą chorobę wynosi około 3-4/100,000 osób rocznie. Jednakże GBM charakteryzuje się wzrostem naciekającym, intensywną migracją i bardzo szybką progresją komórek nowotworowych wśród otaczającej tkanki nerwowej. Dlatego też utrudniona jest całkowite resekcja guza, stąd często obserwowane wznovy. Pięcioletnie przeżycie po standardowej terapii (chirurgiczne usunięcie guza, radioterapia, chemioterapia z użyciem temozomidu) wynosi 2-5%, a oczekiwana długość życia po postawionej diagnozie jest krótka (6 miesięcy do roku). Dlatego też niezwykle istotnym jest udoskonalenie stosowanej terapii jak i znalezienie nowych sposobów leczenia.

Białkowe kinazy tyrozynowe (między innymi kinazy receptorowe dla czynników wzrostowych) mają kluczowe znaczenie w regulacji wielu procesów komórkowych, takich jak wzrost, różnicowanie czy śmierć zarówno komórek prawidłowych jak i nowotworowych. Zwiększona produkcja epidermalnego czynnika wzrostowego (EGF) oraz jego receptora (EGFR) to cecha charakterystyczna wielu nowotworów oraz wyprowadzonych z nich linii komórkowych, tak jak w przypadku ludzkiego nowotworu mózgu (LN229). Jednym ze sposobów inhibicji przekazu sygnału przez EGFR (przez tak zwaną pętlę autokrynną) są niskocząsteczkowe inhibitory fosforylacji tyrozyny receptora tzw. tyrfostiny. Konstytutywna onkologiczna aktywacja komórek nowotworowych może być zablokowana przez inhibitory selektywne (np. tyrfostiny) jak i nieselektywne (np. polifenole). Dostarczana z codzienną dietą kurkumina (przyprawa, barwnik żywności E-100) charakteryzuje się właściwościami przeciwnowotworowymi jak i cytoprotekcyjnymi. Dzieje się tak poprzez jej zdolność do oddziaływania z EGFR, tak jak w przypadku tyrfostinów. Dlatego też postanowiono sprawdzić skuteczność potencjalnej terapii skojarzonej z użyciem tyrfostinów i kurkuminy.

W pracy tej użyto kurkuminy jako silny adjuwant w leczeniu ludzkiego nowotworu mózgu, przy użyciu selektywnych inhibitorów EGFR – tyrfostinów AG494 oraz AG1478. Celem pracy było sprawdzenie wpływu badanych związków na autokrynną wzrost, cykl komórkowy oraz żywotność komórek LN229, określenie ich właściwości pro-apoptotycznych i genotoksycznych, jak również określenie wpływu na ścieżki sygnalizacyjne PI3K/Akt, MAPK/ERK oraz Nf-kB. Należy podkreślić, iż wykonana przeze mnie praca to pierwsza (opublikowana) informacja o

współdziałaniu tyrfostinów AG494 oraz AG1478 z kurkuminą w eliminacji komórek ludzkiego złośliwego nowotworu mózgu *in vitro*. Wyniki moich badań wskazują, iż wszystkie badane związki hamowały autokryny wzrost *Glioblastomy*, w sposób zależny od dawki. Jednakże charakteryzuje je odmienna kinetyka zahamowania wzrostu. Zahamowanie wzrostu wywołane przez tyrfostiny było częściowo, bądź całkowicie odwracalne, w odróżnieniu od kurkuminy. Kurkumina istotnie zwiększyła właściwości cytostatyczne oraz cytotoksyczne obu tyrfostinów. Tyrfostiny niezależnie od użytego stężenia nie miały właściwości genotoksycznych, gdy właściwości cyto – i genotoksyczne kurkuminy były wprost proporcjonalne do użytego stężenia. Mechanizm odpowiedzialny za opisane zjawiska to całkowite i nieodwracalne zahamowanie fosforylacji ERK 1/2 oraz przejściowe zmniejszenie poziomu ufosforylowanych form Akt oraz Nf-kB. Najbardziej obiecujące wyniki otrzymano dla koadministracji kurkuminy z AG494. Właściwości przeciwnowotworowe mieszaniny zostały potwierdzone przez zwiększenie cytostatyczności, zmniejszenie żywotności, stymulację procesów apoptotycznych, nieodwracalne uszkodzenia DNA, zmniejszenie poziomu ROS wewnątrz komórek LN229 jak i zahamowanie przekazu sygnału downstream od receptora EGFR.