

Doktorantka: **Barbara Wyroba**

Tytuł rozprawy: **ADAM17 jako potencjalny cel terapii nowotworowych – jego rola we wzroście i przerzutowaniu mysiego czerniaka oraz analiza wpływu tego białka na komórki naczyń limfatycznych.**

Streszczenie:

Celem terapii antynowotworowych jest hamowanie wzrostu i przerzutowania komórek nowotworowych. Jednym z kluczowych etapów tworzenia nowych form leczenia jest identyfikacja białek zaangażowanych w te procesy. Metaloproteinaza ADAM17 może być jedną z takich cząsteczek. Poprzez modyfikację mikrośrodowiska guza poprzez złuszczenie z powierzchni komórek różnych czynników wzrostu, cytokin, receptorów i białek adhezyjnych, wpływa na procesy proliferacji, migracji oraz odpowiedź immunologiczną. Nadekspresję tego białka stwierdzono w wielu typach nowotworów, a jej poziom w niektórych guzach stanowi marker stopnia zaawansowania choroby.

Aby zbadać rolę ADAM17 w rozwoju nowotworów oraz w procesie limfangiogenezy często towarzyszącej ich wzrostowi stworzono, używając metody stabilnej transdukcji lentiwirusowej, dwa modele komórkowe: model ludzkich komórek śródbłonna naczyń limfatycznych (LEC) oraz mysich komórek czerniaka B16F10 ze znikomą ekspresją tego białka. Stwierdzono, że ograniczenie aktywności ADAM17 w LEC spowodowało zmianę profilu ekspresji i/lub zmianę poziomu w błonie komórkowej m.in. takich białek jak: TGFB2, BIG-H3, HB-EGF, integryny alfa 1, ICAM-1. Zmianom tym towarzyszyły zmiany w potencjale migracyjnym LEC i ich zdolności do adhezji do różnych powierzchni i innych komórek. Dodatkowo, w tzw. teście limfangiogenezy *in vitro* zahamowaniu uległ proces tworzenia wypustek w macierzy kolagenowej pod wpływem VEGFC. W komórkach B16F10 zarówno wyciszenie ekspresji ADAM17 jak i zahamowanie jego aktywności poprzez przeciwciała monoklonalne, wpłynęło na ich proliferację i migrację. Obserwacje te potwierdzono w badaniach *in vivo*, gdzie przy podaniu ortotopowym tych komórek spowolniony był wzrost guza i ich potencjał metastatyczny, a przy podaniu dożylnym, zdolność do ich migracji do płuc i wzrostu w tkance płucnej. Podobne wyniki otrzymano, kiedy komórki z niskim poziomem ADAM17 wstrzykiwano do embrionów danio pręgowanego; ich zdolność do przeżycia, wywoływania angiogenezy i migracji w nowym środowisku były znacznie ograniczone w porównaniu do komórek kontrolnych. Powyższe wyniki wskazują, że białko ADAM17 wpływa na procesy nowotworzenia i przerzutowania i może być obiecującym celem terapii antynowotworowych.

