

26.10.2018

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Rola Angiotensyny II w modulacji proliferacji oraz migracji komórek nowotworowych błony śluzowej macicy

Zuzanna Burzyńska

Angiotensyna II (AngII) jest głównym peptydem układu renina-angiotensyna, przez wielu nadal postrzeganym głównie jako regulator układu krążenia, zaangażowanym w patogenezę nadciśnienia tętniczego, angiogenezę czy miażdżycę, ale jak pokazują współczesne badania, peptyd ten pełni również ważną rolę w regulacji proliferacji, inwazyjności oraz migracji komórek nowotworowych.

Angiotensyna II reguluje funkcjonowanie komórek ssaczy głównie za pośrednictwem dwóch klasycznych receptorów angiotensynowych: typu pierwszego i typu drugiego (AT1R oraz AT2R). Klasycznym efektem wywoływanym przez AngII, drogą aktywacji receptora AT1, jest skurcz naczyń, reakcja zapalna i proliferacja komórek, podczas gdy receptor AT2 indukuje apoptozę.

Udokumentowana istotna korelacja pomiędzy ekspresją AT1R a wczesnym stadium zaawansowania klinicznego gruczolakoraka endometrium, była podstawą do prowadzenia kolejnych badań nad rolą AngII i jej receptorów w mechanizmie progresji choroby nowotworowej błony śluzowej macicy.

Celem mojej pracy była ocena wpływu AngII na proliferację oraz migrację/adhezję komórek nowotworowych błony śluzowej macicy jak również sprawdzenie w jaki sposób zmieni się efekt działania AngII przy deficycie receptora AT1.

Doświadczenia zostały przeprowadzone z uwzględnieniem dualistycznego modelu nowotworów endometrium z wykorzystaniem linii komórkowych, będących odpowiednikami nowotworów - o dobrze zróżnicowanych komórkach, pochodzących od kobiet w wieku przedmenopauzalnym (linia komórkowa: Ishikawa). Odpowiednikami nowotworów gdzie komórki są średnio i nisko zróżnicowane, i pochodzą od kobiet w wieku pomenopauzalnym były linie komórkowe MFE296, MFE280.

W pierwszym etapie badań potwierdziłam, że AngII indukuje proliferację, redukuje apoptozę, zwiększa migrację oraz moduluje adhezję komórek raka błony śluzowej macicy. Natomiast w drugim etapie badań wykazałam, że ograniczenie ekspresji AT1R ma istotny wpływ na efekt wywoływany przez AngII. Otrzymane wyniki potwierdzają, że AngII działając poprzez receptor typu pierwszego ma możliwość wpływania na progresję raka błony śluzowej macicy, między innymi poprzez intensyfikację proliferacji czy zwiększenie potencjału migracyjnego komórek nowotworowych. Istotne ograniczenie ekspresji AT1R wpłynęło na zmianę efektu wywoływanego przez AngII co wyraziło się zmianie zdolności do migracji i inwazyjności komórek nowotworowych wyprowadzonych od chorych w wieku pomenopauzalnym.

26.10.2018

Zuzanna Burzyńska