

STRESZCZENIE

Rak gruczołu piersiowego jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet na świecie. Receptory z rodziny ErbB, charakteryzujące się aktywnością kinazy tyrozynowej, zaangażowane są w powstawanie wielu nowotworów. Nadekspresja receptora ErbB2 obserwowana jest w 20-30% wszystkich nowotworów gruczołu piersiowego, co wiąże się ze znacznie gorszym rokowaniem pacjentek. Pomimo, że Herceptyna (Trastuzumab, przeciwciało monoklonalne anti-ErbB2) została zatwierdzona w terapii ErbB2-dodatniego raka piersi, 60% chorych nie reaguje na takie leczenie, a wśród grupy osób z pierwotną odpowiedzią dochodzi do rozwoju lekooporności na ten lek. Wydaje się, że przełomem w leczeniu przerzutowego raka piersi może być zastosowanie Pertuzumabu w leczeniu uzupełniającym. Badania *in vivo* i *in vitro* wskazują na synergistyczne działanie Herceptyny i Pertuzumabu i bardziej skuteczną blokadę ErbB2 niż w przypadku podawania pojedynczego przeciwciała.

Mechanizm odpowiedzialny za nabywanie oporności na terapie celujące w aktywność ErbB nie jest do końca poznany. Szereg doniesień sugeruje istotny udział białka błonowego, tetraspaniny CD151, w transformacji nowotworowej. Dotychczasowe badania wykazały, że CD151 odgrywa kluczową rolę w ErbB2-zależnej sygnalizacji i uwrażliwia ErbB2-dodatnie komórki na Herceptynę. W związku z powyższym prezentowana praca doktorska ma na celu określenie roli tetraspaniny CD151 w regulacji funkcji białek ErbB2 i ErbB3 oraz rozwoju oporności komórek raka piersi na terapię Herceptyną i Pertuzumabem.

W celu zweryfikowania powyższej hipotezy w badaniach wykorzystano dwie linie komórkowe wyprowadzone z raka piersi z nadekspresją receptora ErbB2. W trakcie realizacji pierwszego etapu badań zaobserwowano, że CD151 w zależności od warunków środowiskowych może odgrywać odmienną rolę w regulacji wzrostu komórek BCa z nadekspresją receptora ErbB2. Kolejno, podjęto próbę oceny funkcjonalnej zależności pomiędzy CD151 i białkami z rodziny ErbB na podstawie analiz wzrostu komórek SKBR3 i BT474 w trójwymiarowych (3D) hodowlach w matrygelu i kolagenie typu I w obecności heregulin (HRG, stymuluje heterodimeryzację ErbB2/ErBB3) i/lub Herceptyny (HER, blokuje głównie homodimeryzację ErbB2/ErbB2). Następnie zweryfikowano wpływ CD151 na heterodimeryzację ErbB2/ErbB3 przy pomocy doświadczeń immunoprecypitacji i kolokalizacji. Wszystkie opisane dane dowodzą że, CD151: i) hamuje promujący wzrost komórek efekt heregulin, ii) hamuje indukowaną hereguliną ErbB2/ErbB3-zależną sygnalizację komórkową i iii) uwrażliwia komórki na działanie Herceptyny i Pertuzumabu.

Otrzymane w niniejszej pracy wyniki sugerują, że oprócz statusu ErbB2/ErbB3, inne czynniki, takie jak obecność regulatorów dimeryzacji np. CD151 i dostępność liganda dla receptorów decydują o odpowiedzi komórek raka gruczołu piersiowego z nadekspresją receptora ErbB2 na terapię Herceptyną i Pertuzumabem.