

Lek. Piotr Kulig

Epigenetyczne aspekty mechanizmu działania bortezomibu, mechanizmów rozwoju lekooporności oraz implikacje kliniczne dla rozwoju potencjalnych terapii adjuwantowych.

1. Streszczenie w języku polskim

Szpiczak plazmocytowy (MM) jest drugim co do częstości występowania nowotworem hematologicznym i stanowi około 10% wszystkich chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Pomimo istotnych postępów w terapii w ostatnich latach, wyniki leczenia MM nadal pozostają niezadowalające. Zastosowanie inhibitorów proteasomów było jednym z ważniejszych kamieni milowych w leczeniu choroby. Pierwszą cząsteczką, w tej klasie leków, był bortezomib (BTZ). Cytotoksyczne działanie BTZ jest wynikiem hamowania proteasomów, co skutkuje późniejszą akumulacją nieprawidłowo sfałdowanych lub w inny sposób wadliwych białek. Poza głównymi mechanizmami działania, BTZ indukuje jednocześnie różne zmiany epigenetyczne w komórkach docelowych. Co ważne, zmiany epigenetyczne również pośredniczą w oporności na BTZ. Wystąpienie lekooporności ostatecznie prowadzi do progresji choroby i wiąże się z gorszym rokowaniem.

Dlatego niezwykle istotne jest opracowanie i wdrożenie nowych terapii, w tym także adjuwantowych, które będą w stanie zadziałać prewencyjnie lub przezwyciężyć lekooporność. Niektóre leki wpływające na mechanizmy epigenetyczne, takie jak inhibitor metylacji, 5-Aza-2'-deoksycytydyna (AZA), działają synergicznie z BTZ oraz mają potencjał przywracania wrażliwości na lek w opornych komórkach złośliwych. W pierwszej części niniejszej dysertacji badano wpływ *in vitro* AZA na potencjał proliferacyjny linii komórkowej MM i rozwój oporności na BTZ. Na podstawie analizy mikromacierzy metylacji wykazano, że zmiany w profilu metylacji DNA są powiązane z opornością na BTZ. Ponadto, traktowanie AZA komórek MM opornych na BTZ doprowadziło do uwrażliwienia tego fenotypu na działanie BTZ oraz wpłynęło hamująco na poziom proliferacji komórek.

Aktualnie BTZ praktycznie nie jest stosowany w monoterapii MM. Zwykle podaje się go w skojarzeniu z innymi lekami, takimi jak glikokortykosteroidy, leki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne. Cząsteczki te biorą udział w interakcji z układem odpornościowym, przekierowując jego funkcje efektorowe do zwalczania komórek MM. Dlatego terapie adjuwantowe, współdziałające z układem odpornościowym, mogą być potencjalnie korzystne w terapii MM. Witamina 25(OH)D₃ (VD) i K2MK7 (VK) wykazują

wiele tak zwanych „nieklasycznych” działań, m.in. immunomodulujących oraz przeciwnowotworowych. W drugiej części pracy zbadano wpływ *in vitro* VD i VK na zmiany epigenetyczne związane z potencjałem proliferacyjnym komórek MM i rozwojem oporności na BTZ. Uzyskane wyniki wykazały, że rozwój oporności komórek MM na BTZ jest związany z globalnym spadkiem metylacji DNA w porównaniu z komórkami kontrolnymi. Przeciwnie, zarówno kontrolne komórki MM, jak i komórki MM odporne na BTZ, eksponowane na działanie samej VD oraz kombinacji VD i VK, wykazują globalny wzrost metylacji, co supresyjnie wpływa na potencjał proliferacyjny komórek MM.

Podsumowując, zarówno AZA, jak i VD oraz VK w warunkach *in vitro* indukują występowanie zmian epigenetycznych, które hamują potencjał proliferacyjny złośliwych komórek plazmatycznych, częściowo zapobiegają rozwojowi oporności na BTZ oraz uwrażliwiają fenotyp odporny komórek MM na działanie BTZ. Konieczne są jednak dalsze badania *ex vivo* oraz *in vivo*, aby uzyskane wyniki mogły stać się podstawą do sformułowania rekomendacji dotyczących rutynowego zastosowania AZA oraz terapii adjuwantowej w MM.