

## **Streszczenie rozprawy doktorskiej pod tytułem „Wpływ fenofibratu na lekooporność komórek raka prostaty”**


U podstaw niepowodzeń terapii przeciwnowotworowych leży wyniszczenie organizmu chorego zarówno procesem chorobowym, jak i skutkami ubocznymi samej terapii, a także adaptatywne zmiany zachodzące w komórkach nowotworowych, które prowadzą do wzrostu ich oporności na leki. W efekcie konieczne jest podawanie coraz większych dawek leków, co powoduje dalsze nasilenie wyniszczających efektów ubocznych i wzrost lekooporności nowotworów. Problem ten jest szczególnie palący w przypadku chorych na nowotwory prostaty, które z reguły dotyczą mężczyzn w podeszłym wieku o niskiej odporności systemowej na skutki uboczne leków cytostatycznych. Wyjściem z tego błędnego koła może być zastosowanie terapii skojarzonych (metronomicznych), w których działanie jednego leku wspomagane jest aktywnością innego, działającego na te same lub alternatywne szlaki. Pozwala to na obniżenie dawek agresywnych leków cytostatycznych i poprawę dobrostanu chorego przy jednoczesnym wzroście efektywności terapii. Z doniesień literaturowych wynika, że niektóre leki z grupy statyn i fibratów, w tym fenofibrat, który powszechnie stosowany jest w leczeniu hiperlipidemii u osób starszych, wykazują działanie przeciwnowotworowe, jednak użyteczność fenofibratu w terapii skojarzonej lekoopornych przypadków raka prostaty nie była dotychczas badana.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było zatem określenie na ile fenofibrat może zwiększać wrażliwość lekoopornych linii komórek raka prostaty na chemioterapeutyki. W badaniach wykorzystano model doświadczalny oparty o populacje komórek raka prostaty (DU145 i PC3), wyprowadzone w wyniku ich długotrwałej hodowli we wzrastających stężeniach docetakselu (DU145\_DCX20, DU145\_DCX50 oraz PC3\_DCX20). Porównanie ich zachowania z zachowaniem komórek typu dzikiego w obecności docetakselu potwierdziło ich zwiększoną oporność na chemioterapeutyki (docetaksel i mitoksantron) połączoną ze wzrostem aktywności białka P-gp i zmianami ich fenotypu, w tym wzrostem potencjału inwazyjnego *in vitro*. Fenofibrat podnosił wrażliwość zarówno komórek typu dzikiego, jak i ich lekoopornych szczepów na działanie chemioterapeutyków, co zilustrowane zostało zmniejszoną żywotnością i potencjałem proliferacyjnym komórek w obecności fenofibratu i docetakselu. Efekt ten korelował ze spadkiem aktywności P-gp w komórkach inkubowanych w obecności fenofibratu, a także z dysfunkcjami cytoszkieletu mikrotubularnego i indukcją poliploidii w lekoopornych komórkach traktowanych docetakselem i fenofibratem. Chemiczne hamowanie aktywności PPAR $\alpha$  i wygaszanie reaktywnych form tlenu w komórkach przez podanie GW6471 i N-acetylo-L-cysteiny nie wpływało na wrażliwość komórek na

działanie docetakselu i fenofibratu. Z drugiej strony, zaobserwowano deficyt ATP i indukcję autofagii w lekoopornych komórkach DU145 poddanych działaniu obu leków.

Obserwacje te pokazują, że fenofibrat obniża efektywne dawki chemioterapeutyków poprzez hamowanie systemów determinujących oporność wielolekową komórek nowotworowych. Aktywność ta związana jest z jego interferencją z metabolizmem energetycznym komórek nowotworowych. Z drugiej strony, długotrwałe podawanie fenofibratu nie indukuje mikroewolucji komórek "superopornych" (opornych na działanie obu leków) szczepów komórek raka prostaty, a wiadomo skądinąd, że sam fenofibrat nie wywołuje poważniejszych efektów ubocznych u pacjentów leczonych tym lekiem. Dlatego może on być w perspektywie wykorzystany do wspomagania chemioterapii lekoopornych przypadków raka prostaty.

  
.....  
podpis autora

  
.....  
podpis promotora