

Dariusz Szczygieł

Paramagnetyczne kompleksy tlenku azotu w pierwotnych i wtórnych nowotworach u myszy

STRESZCZENIE

Tlenek azotu (NO) może przyczyniać się do hamowania wzrostu nowotworu poprzez zaburzenie ważnych procesów wewnątrzkomórkowych, np. oddychania, dlatego wysokiemu poziomowi NO w guzach często towarzyszy silna nekroza. Z drugiej strony NO może też wzmacniać rozwój nowotworu na skutek immunosupresji, czy stymulacji angiogenezy i przerzutowania. Efekt działania tlenku azotu w nowotworze jest wypadkową tych procesów. Dane kliniczne od pacjentów z chorobą nowotworową wskazują, że między pierwotnym i wtórnymi ogniskami nowotworu, oraz organizmem pacjenta dochodzi do różnych rodzajów wzajemnych interakcji, które mogą wpływać na przebieg choroby. Nowotwór pierwotny i wtórny może znacząco wpływać na układ odpornościowy pacjenta, jak również same ogniska nowotworu mogą wzajemnie wpływać na swoje tempo wzrostu, czego przejawem jest niekiedy przyspieszenie wzrostu wtórnych ognisk nowotworu po usunięciu nowotworu pierwotnego. Otwarte wciąż pozostaje pytanie, czy tlenek azotu jest zaangażowany w takie oddziaływania. Celem niniejszej rozprawy jest uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy interakcje pomiędzy pierwotnym i wtórnym nowotworem, oraz organizmem przejawiają się zmianą tempa wzrostu tych nowotworów, oraz poziomu kompleksów tlenku azotu w obrębie ich tkanek. W badaniach zastosowano modele zwierzęce układów dwóch ognisk nowotworu, różniących się typem nowotworu (chłoniak, rak, czerniak), postacią wzrostu nowotworu (guz lity, ascites, przerzuty do wątroby), oraz rodzajem gospodarza (myszy DBA/2, Swiss). Poziom produkcji NO w nowotworach oceniano przy użyciu techniki pułapkowania spinowego NO, z wykorzystaniem pułapek endogennych (hemowe i niehemowe żelazo(II)), oraz pułapki egzogennej DETC. Powstające kompleksy Fe-NO są paramagnetyczne i ich poziom w tkance nowotworów określano za pomocą spektroskopii Elektronowego Rezonansu Paramagnetycznego (EPR).

W pierwszej części pracy przedstawiłem wyniki, jak parametry struktury nowotworu (typ histologiczny, forma wzrostu, rodzaj gospodarza, czas wzrostu, unaczynienie, procesy wynaczynienia krwi, tworząca się nekroza) wpływają na powstawanie kompleksów Fe-NO



w nowotworach. W drugiej części pracy zaprezentowałem wyniki badań, nad poziomem kompleksów Fe-NO w modelowych pierwotnych i wtórnych nowotworach. Wykazałem, że pomiędzy dwoma ogniskami nowotworu rosnącego u myszy występują interakcje, przejawiającą się tym, że tempo wzrostu wtórnych guzów litych często ulega spowolnieniu pod wpływem obecności nowotworu pierwotnego, zarówno gdy rośnie on w postaci litej, jak również wysiękowej. Obecność ascites generalnie działa hamująco na tempo wzrostu guza litego, natomiast wpływ guza litego na tempo wzrostu ascites nie zachodzi. Zahamowanie wzrostu wtórnych guzów litych chłoniaka L5178Y przez pierwotny guz lity jest skorelowane z silnym wzrostem poziomu kompleksów $\text{Fe}(\text{DETC})_2\text{NO}$ w guzach wtórnych. Natomiast zahamowanie wzrostu wtórnych guzów litych chłoniaka L5178Y oraz raka Ehrlicha przez pierwotny ascites jest skorelowane z silnym spadkiem poziomu kompleksów $\text{Fe}(\text{RS})_2(\text{NO})_2$ i $\text{Fe}(\text{DETC})_2\text{NO}$, oraz niekiedy HbNO we wtórnych guzach. Spontaniczny rozwój wtórnego ascites lub wtórnych przerzutów do wątroby z komórek guza pierwotnego chłoniaka L5178Y jest związany z bardzo silnym tempem wzrostu guza pierwotnego, oraz z bardzo silnie obniżonym poziomem kompleksów HbNO i zupełnym zanikiem kompleksów $\text{Fe}(\text{RS})_2(\text{NO})_2$ w guzie pierwotnym. Oddziaływania pomiędzy pierwotnym i wtórnym nowotworem, a organizmem przejawiają się zatem zmianami tempa wzrostu tych nowotworów, oraz poziomu kompleksów tlenku azotu w obrębie ich tkanek. Można je zatem wykorzystać do przewidywania przyszłych losów nowotworów rosnących w organizmie. Przedstawione w rozprawie wyniki zachęcają do poszukiwania mechanizmów interakcji między pierwotnymi i wtórnymi guzami litymi, oraz ascites. Niniejsza praca otwiera pole analizy EPR kompleksów tlenku azotu w kontekście tak skomplikowanych interakcji między ogniskami pierwotnego i wtórnego nowotworu.

Pawel Hoek