

WNIOSKI

1. Rak gruczołu sutkowego jest chorobą o zróżnicowanym przebiegu i rokowaniu, przy czym istotną rolę odgrywa nie tylko pierwotny stopień zaawansowania choroby, ale również fakt pozytywnej odpowiedzi na zastosowane leczenie.
2. Oporność wielolekowa jest problemem o coraz większym znaczeniu, zarówno w chorobach nowotworowych, jak i zakaźnych.
3. Wykorzystanie modulatorów w terapii chorób nowotworowych pozwoliłoby na zwiększenie efektywności leczenia przy równoczesnej redukcji jej toksyczności.
4. Pochodne fenotiazyny jako modulatory charakteryzują się pozytywnym wpływem na komórki gruczolakoraka gruczołu sutkowego poddane działaniu doksorubicyny; pozytywny efekt dotyczy również komórek wykazujących oporność wielolekową.
5. Na podstawie wyników zaprezentowanych badań można stwierdzić, że pochodne fenotiazyny wykazują bezpośrednią interakcję z P-gp i w ten sposób modulują aktywność komórek nowotworowych, charakteryzujących się opornością wielolekową.
6. Podjęcie nowych badań nad możliwościami wykorzystania różnych substancji jako potencjalnych modulatorów chemioterapii są niezbędnym elementem dalszego rozwoju leczenia chorób nowotworowych.



Lekarz Anna Kuźma-Richert

Aktualne miejsce pracy:

Stanowisko asystenta na Oddziale Medycyny Wewnętrznej i Geriatrii w Szpitalu w Woltersdorf koło Berlina (Evangelisches Krankenhaus Woltersdorf)

Tytuł pracy doktorskiej:

Wpływ pochodnych fenotiazyny na komórki raka gruczołu sutkowego, wrażliwych (MCF-7/WT) i opornych (MCF-7/DOX) na doksorubicynę

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny

Promotor:

Prof. dr hab. Jolanta Saczko

Recenzenci:

Prof. dr hab. Janina Kwiatkowska-Korczak, emerytowany Kierownik Katedry Biochemii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Prof. dr hab. Małgorzata Daczeńska, Zakład Biologii Rozwoju Zwierząt Instytut Biologii Eksperymentalnej Uniwersytetu Wrocławskiego

Wrocław, dnia 25.10.2013 r.

Anna Kuźma-Richert, ur. 18.02.1976 we Wrocławiu

Wysztalcenie:

1983–1991	Szkoła Podstawowa nr 36 we Wrocławiu
1991–1995	Liceum Ogólnokształcące nr IX we Wrocławiu, Klasa o profilu biologiczno-chemicznym. Matura zdana z wyróżnieniem
1995–2001	Studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej we Wrocławiu, ukończone z wynikiem dobrym

Doświadczenie zawodowe:

2001–2003	Staż w Szpitalu Wojskowym we Wrocławiu
2003–2006	Praca na etacie asystenta w Klinice Rehabilitacji Geriatrycznej we Freiburgu (Median Klinik in Freiburg)
2006–2008	Praca na etacie asystenta w Klinice Onkologii Internistycznej we Freiburgu (Klinik für Tumorbiologie in Freiburg)
2008–2013	Praca na etacie asystenta w Szpitalu Okręgowym w Lörrach na następujących Oddziałach: Onkologia, Gastroenterologia, Kardiologia, Intensywna Terapia z Oddziałem Stroke Unit, Izba Przyjęć z Oddziałem przy Izbie Przyjęć oraz Chest Pain Unit, Ambulatorium Onkologiczne
Od 05/2013	Praca na etacie asystenta na Oddziale Medycyny Wewnętrznej i Geriatrii w Szpitalu w Woltersdorf koło Berlina

Dodatkowe doświadczenie zawodowe:

1996–2004	Współpraca z Wydawnictwem „Continuo” we Wrocławiu
-----------	---

Języki obce: anielski, niemiecki

Dorobek naukowy:

Anna Kuźma-Richert, Jolanta Saczko, Anna Choromańska, Małgorzata Dumańska, Małgorzata Drag-Zalesińska, Teresa Wysocka, Agnieszka Chwiłkowska, Andrzej Poła, Daniela Mosiądz, Anna Marcinkowska, Julita Kulbacka: *The Influence of Phenothiazine Derivates on Doxorubicin Treatment in Sensitive and Resistant Human Breast Adenocarcinoma Cells*. Folia Biologica (Praha) 2011; 57: 261–267.

Anna Kuźma-Richert, Jolanta Saczko, Julita Kulbacka: *Breast Carcinoma – Diagnostics, Therapy and Resistance*. Advances in Clinical and Experimental Medicine 2011; 20, 1: 87–91.

Anna Choromańska, Małgorzata Dumańska, **Anna Kuźma-Richert**, Jolanta Saczko, Agnieszka Chwiłkowska, Julita Kulbacka: *The application of phenothiazine derivatives in multidrug resistance in sensitive and resistant human breast adenocarcinoma cells (MCF-7/WT, MCF-7/DOX)*. Ukr. Biokhim. Zh. 2009; 81, 4: 288. 7th Parnas Conference on Biochemistry and Molecular Biology. Yalta, Ukraine, October 3–7, 2009.

Wstęp:

Z uwagi na coraz większą skalę zjawiska lekooporności w przypadku leczenia chorób nowotworowych wzrasta zainteresowanie strategiami pozwalającymi na ominięcie bądź zneutralizowanie mechanizmów odpowiedzialnych za jego powstawanie. Oporność wielolekowa (MDR, ang. *multidrug resistance*) jest związana m.in. z aktywnością białek transportujących, które odpowiadają za wypompowywanie różnego typu związków (również leków cytostatycznych) z komórek. Głównymi ich przedstawicielami są P-glikoproteina (PgP, MDR1) i białka związane z opornością wielolekową (MRP, ang. *MDR related protein*). Modułacja białek transportowych związanych ze zjawiskiem oporności wielolekowej mogłaby być jedną z opcji zwiększenia efektywności działania cytostatyków. Pochodne fenotiazyny są stosowane jako środki psychotropowe, a liczne badania prowadzone w ostatnich latach wykazały możliwość stosowania tych związków jako modulatorów oporności wielolekowej.

Doksorubicyna jest jednym z cytostatyków stosowanych w terapii raka gruczołu sutkowego; zwiększenie efektywności jej działania na komórki nowotworowe mogłoby poprawić rokowania pacjentów onkologicznych leczonych tym lekiem.

Cel pracy:

Określenie wpływu działania *in vitro* pochodnych fenotiazyny (promazyna, triflupromazyna) na komórki gruczolakoraka, wrażliwych (MCF-7/WT) i opornych (MCF-7/DOX) na doksorubicynę.

Materialy i metody:

- zbadano przeżywalność komórek testem MTT,
- przeprowadzono detekcję apoptozy metodą TUNEL,
- zbadano intensywność apoptozy pod wpływem pochodnych fenotiazyn neutralną metodą kometową oraz przez badanie PARP-1,
- oceniono ekspresję białka transportowego P-gp,
- ustalono intensywność proliferacji komórkowej przez ocenę ekspresji białka Ki67.

Wyniki:

Wyniki badań zaprezentowanych w pracy jednoznacznie wskazują na toksyczną aktywność pochodnych fenotiazyny, przy czym trifluoropromazyna wydaje się bardziej toksyczna. Zbadane pochodne fenotiazyny akumulują w komórkach gruczolakoraka gruczołu sutkowego i wpływają na oporność wielolekową komórek nowotworowych przez bezpośrednią interakcję z P-gp. Zarówno pochodne fenotiazyny zastosowane z doksorubicyną, jak i bez niej, w znaczący sposób zmniejszają przeżywalność komórek nowotworowych oraz mają zdolność indukcji apoptozy.