

STRESZCZENIE

Rak piersi należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet. Wysoka heterogenność molekularna i morfologiczna warunkuje jego inwazyjność i pozwala ocenić rokowanie, a analiza genomu i proteomu komórek nowotworowych piersi jest podstawą wyboru optymalnego postępowania leczniczego. Ponadto, badania ostatnich lat wykazały, że mikrośrodowisko guza piersi jest ściśle związane z progresją nowotworu, a interakcja komórek nowotworowych z otoczeniem pełni kluczową rolę w angiogenezie, wzroście guza, przerzutowaniu, lekooporności i odpowiedzi immunologicznej. W procesie rozpoznawania biologicznego szczególną rolę przypisuje się sjalowanym glikanom błony komórkowej, a ich oddziaływanie ze swoistymi immunoreceptorami z rodziny Siglec jest jednym z mechanizmów regulacyjnych nadzoru immunologicznego. Wykazano, że interakcja między receptorami Siglec a elementami sjalomu komórek nowotworowych skutkuje tłumieniem lub aktywacją układu immunologicznego i może mieć kluczowe znaczenie w procesie progresji nowotworu. Sparowane receptory Siglec-5/14 charakteryzują się homologią struktury domeny zewnątrzkomórkowej i powinowactwem do tych samych ligandów, ale wewnątrzkomórkowe ścieżki przekazywania sygnału wskazują na przeciwstawną regulację odpowiedzi immunologicznej.

Selektywne modulatory receptorów estrogenowych, w tym tamoksyfen, są podstawą hormonoterapii estrogenozależnych raków piersi. Badania *in vitro* i obserwacje kliniczne wykazały, że oprócz efektów przeciwnowotworowych ściśle związanych z mechanizmem działania leku, tamoksyfen wpływa również na aktywność układu immunologicznego. Ma to szczególne znaczenie ze względu na potencjał immunogeny komórek nowotworowych i ich interakcję ze składnikami mikrośrodowiska.

Celem pracy była ocena wpływu tamoksyfenu na aktywność komórek układu immunologicznego na przykładzie monocytów oraz udział sparowanych receptorów Siglec-5/14 w procesie nadzoru immunologicznego w komórkowym modelu raka piersi. W celu odwzorowania mikrośrodowiska guza, badania przeprowadzono w oparciu o kokultury monocytów linii THP-1 z estrogenozależnymi komórkami raka piersi MCF-7 lub niezależnymi od estrogenów komórkami MDA-MB-231. W wyniku ekspozycji na tamoksyfen w dawce 10 μM zaobserwowano zmniejszenie wzrostu i potencjału migracyjnego komórek MCF-7. Działania cytotoksycznego nie obserwowano w hodowli komórek MDA-MB-231. Ponadto, tamoksyfen wywierał efekt immunomodulacyjny, który wyrażał się wzrostem produkcji cytokin prozapalnych z jednoczesną polaryzacją fenotypu monocytów THP-1 hodowanych w obecności komórek MCF-7 lub MDA-MB-231. Przedstawionym zmianom w analizowanych komórkach towarzyszył wzrost ekspresji sparowanych receptorów Siglec-5/14. Ekspozycja na tamoksyfen modulowała również aktywność transkrypcyjną genów receptorów Siglec-5 i Siglec-14 oraz związanych z nimi molekuł sygnalizacyjnych PTPN6, PTPN11 i DAP12 w monocytach THP-1 we wszystkich badanych układach komórkowych. Poza tym, tamoksyfen zwiększał wiązanie białek fuzyjnych Siglec-5 i Siglec-14 do badanych komórek nowotworowych piersi, co sugeruje zmiany wzoru sjalilacji błony komórkowej.

Przedstawione w niniejszej pracy wyniki sugerują, że tamoksyfen reguluje nadzór immunologiczny poprzez promowanie immunofenotypu prozapalnego monocytów w nowotworach piersi niezależnie od ich zależności od estrogenów. Zmiany ekspresji sparowanych receptorów Siglec mogą stanowić mechanizm regulacyjny genetycznie

uwarunkowanej odpowiedzi immunologicznej oraz uczestniczyć w zależnej od tamoksyfenu immunomodulacji mikrośrodowiska guza. Analiza profilu receptorów Siglec, zwłaszcza ekspresji sparowanych receptorów Siglec-5/14, może być ważnym narzędziem do prognozowania progresji nowotworu oraz weryfikacji strategii terapeutycznej i jej wpływu na mikrośrodowisko raka piersi.