

**Mgr Dagmara Jaworska**

**Ocena wrażliwości komórek macierzystych  
CD44(+) CD24(-) raka gruczołu krokowego na  
TRAIL – indukowaną apoptozę**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Ewelina Szliszka

Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Zenon Czuba

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Wojciech Król

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Zabrze 2018

## Streszczenie w języku polskim

Nowotworowe komórki macierzyste (CSCs) zostały określone jako komórki guza, które cechuje zdolność do samoodnawiania się oraz możliwość przekształcania się we wszystkie rodzaje komórek tworzące zmianę nowotworową. Liczne badania sugerują, że oporność komórek macierzystych raka może być przyczyną niepowodzenia konwencjonalnych terapii przeciwnowotworowych. Komórki CD44(+) CD24(-) stanowią subpopulację nowotworowych komórek macierzystych raka gruczołu krokowego. TRAIL (ligand czynnika martwicy nowotworu indukujący apoptozę) jest aktywatorem procesu apoptozy w komórkach nowotworowych. Jednak niektóre typy komórek nowotworowych są odporne na działanie TRAIL. Komórki te można uwrażliwić na proces apoptozy indukowany TRAIL poprzez skojarzone zastosowanie TRAIL i cytostatyków. Celem pracy była ocena przeciwnowotworowej aktywności TRAIL po zastosowaniu taksanów: paklitakselu, kabazytakselu i docetakselu w stosunku do całej populacji komórek raka gruczołu krokowego linii PC3 i DU145, a także komórek macierzystych raka gruczołu krokowego CD44(+) CD24(-). Efekt proapoptotyczny TRAIL i taksanów mierzono metodą cytometrii przepływowej wykorzystując barwienie aneksyną V-PE. Skojarzone działanie taksanów i TRAIL znacząco wzmocniło aktywację procesu apoptozy w komórkach raka gruczołu krokowego obu linii, w tym również apoptozy komórek CD44(+) CD24(-) linii PC3 (nie uzyskano analogicznego efektu w przypadku linii DU145). Taksany zwiększały ekspresję receptora śmierci TRAIL-R2 tylko w komórkach raka gruczołu krokowego linii PC3. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że zastosowanie leków, takich jak paklitaksel, kabazytaksel i docetaksel może nasilić TRAIL-indukowaną apoptozę w komórkach macierzystych raka gruczołu krokowego.

**Słowa kluczowe:** komórki macierzyste raka gruczołu krokowego; TRAIL; apoptoza; paklitaksel; kabazytaksel; docetaksel

### **Streszczenie w języku angielskim**

Cancer stem cells (CSCs) have been defined as cells within a tumor that possesses the capacity to self-renew and to cause the heterogeneous lineages of cancer cells that comprise the tumor. Numerous data suggest that cancer stem cells in tumor mass can be the reason for failure of conventional therapies because of their resistance. CD44(+) CD24(-) cells are a putative cancer stem cells subpopulation in prostate cancer. TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) is an activator of apoptosis in tumor cells. However, some tumors are TRAIL-resistant. Cancer cells can be re-sensitized to TRAIL induced apoptosis by a combination of TRAIL and taxanes. The aim of this study was to analyze enhancement of the anticancer effect of TRAIL by paclitaxel, cabazitaxel and docetaxel in the whole population of PC3 and DU145 prostate cancer cells, but also in CD44(+) CD24(-) prostate cancer stem cells. The apoptotic effect of TRAIL and taxanes was measured using flow cytometry and annexin V-PE staining. The co-treatment with taxanes and TRAIL enhanced significantly the apoptosis in CD44(+) CD24(-) cells in PC3 cell line but not in DU145 cells. Taxanes upregulated the expression of TRAIL-R2 death receptor only in PC3 prostate cancer cells. The results of our study show that treatment with paclitaxel, cabazitaxel and docetaxel is able to enhance the apoptosis induced by TRAIL in prostate cancer stem cells.

**Keywords:** prostate cancer stem cells; TRAIL; apoptosis; paclitaxel; cabazitaxel; docetaxel