

Monika Prełowska

**OCENA ROLI KINAZY MLK4
W PROCESACH NOWOTWORZENIA I PROGRESJI
POTRÓJNIE NEGATYWNEGO RAKA PIERSI**

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Praca wykonana pod kierunkiem naukowym

promotor prof. dr hab. Dominiki Nowis

oraz

promotor pomocniczej dr Anny Marusiak

w Centrum Nowych Technologii

Uniwersytetu Warszawskiego

oraz

w Centrum Biostruktury

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

w ramach studiów doktoranckich w

Studium Medycyny Molekularnej

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Warszawa 2019

2. Streszczenie w języku polskim

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet i drugim najbardziej śmiertelnym nowotworem na świecie. Mimo postępu w terapii większości podtypów raka piersi, wciąż brakuje skutecznych strategii leczenia dla chorych z najgorzej rokującym jego rodzajem – rakiem piersi potrójnie negatywnym. Od 30 lat standardem leczenia dla tych chorych pozostaje chemioterapia. Jednak pomimo początkowej skuteczności chemioterapii u większości chorych dochodzi do nawrotu choroby.

MLK4 (*KIAA1804*) jest kinazą serynowo-treoninową należącą do grupy kinaz MAP3 (MAP3K) regulujących aktywność kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MAPK). MLK4 jest najmniej zbadaną kinazą z rodziny kinaz MLK. Obecnie w bazie danych PubMed można znaleźć 12 publikacji dotyczących tej kinazy. Wyniki tych badań nie są jednoznaczne co do roli MLK4 w procesach rozwoju i progresji nowotworów. Część z nich wskazuje, że MLK4 pełni funkcję supresora nowotworowego, tak jak wykazano to w raku jelita grubego, a także, że kinaza ta hamuje inwazyjność komórek raka jajnika. Z drugiej zaś strony udowodniono, że kinaza MLK4 bierze udział w rozwoju i progresji nowotworów poprzez aktywację szlaków przekazywania sygnałów zależnych od JNK, ERK oraz NFκB. Ponadto, udowodniono jej rolę w rozwoju oporności komórek czerniaka na terapię inhibitorem produktu zmutowanego genu *BRAF*.

Celem tej pracy doktorskiej było zbadanie roli MLK4 w procesach rozwoju i progresji potrójnie negatywnego raka piersi. Wstępna analiza danych transkryptomicznych pochodzących z bazy TCGA wykazała obecność amplifikacji genu oraz zwiększonej ekspresji mRNA dla MLK4 u 54% chorych na potrójnie negatywnego raka piersi. Co więcej, zwiększona ekspresja *MLK4* wiązała się z krótszym czasem całkowitego przeżycia oraz z krótszym czasem wolnym od progresji u chorych na raka piersi. Aby ocenić rolę MLK4 w rozwoju potrójnie negatywnego raka piersi, przeprowadzono szereg eksperymentów z wykorzystaniem linii komórkowych z indukowanym, selektywnym systemem wyciszenia ekspresji genu dla tej kinazy. Wyciszenie ekspresji *MLK4* skutkowało obniżeniem proliferacji, klonogeniczności, migracji i inwazji komórek raka piersi potrójnie negatywnego. Ponadto, wyciszenie ekspresji *MLK4* prowadziło do spowolnienia wzrostu i zmniejszenia inwazyjności sferoidów w hodowli 3D. W kolejnych doświadczeniach oceniono również działanie aktualnie dostępnych inhibitorów MLK4 w modelu *in vitro*. Inhibitory te wykazały aktywność przeciwnowotworową wobec komórek raka piersi potrójnie negatywnego. Przeprowadzone

doświadczenia *in vivo* wykazały, że wyciszenie ekspresji *MLK4* prowadzi do spowolnienia wzrostu guzów w mysim modelu ksenoprzeszczepienia raka piersi potrójnie negatywnego. Wykonane barwienia immunohistochemiczne bioptatów raka piersi wykazały związek między zwiększoną ekspresją *MLK4* a występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych.

Na podstawie danych uzyskanych w tej pracy doktorskiej można wnioskować, że kinaza *MLK4* reguluje procesy progresji raka piersi potrójnie negatywnego. Ponadto, wykazano potencjał terapeutyczny inhibitorów *MLK4* wobec tego podtypu raka piersi. Uzyskane wyniki wskazują, że *MLK4* może posłużyć jako obiecujący cel terapeutyczny w leczeniu najbardziej agresywnej formy raka piersi - raka piersi potrójnie negatywnego.

D. Nowy
Pracownia
Mammol