

STRESZCZENIE

Czerniak to złośliwy nowotwór skóry, błony śluzowej oraz błony naczyniowej gałki ocznej, który wywodzi się z melanocytów i charakteryzuje się wysoką śmiertelnością. CD73 jest enzymem produkującym zewnątrzkomórkową adenozyne. Ze względu na swój udział w stymulacji angiogenezy nowotworowej, przerzutowaniu i regulacji odpowiedzi układu immunologicznego na nowotwór, może być nowym potencjalnym celem terapeutycznym.

Celem niniejszej pracy doktorskiej była analiza wpływu zewnątrzkomórkowej adenozyne na rozwój czerniaka ze szczególnym uwzględnieniem roli pełnionej przez CD73.

Używając interferencji RNA, wyprowadziłam linię komórkową ze stabilnym knock-downem (obniżeniem ekspresji) CD73 – B16F10 CD73 KD. Analiza wzrostu guzów *in vivo* przeprowadzona na myszach C57BL/6J oraz komórkach B16F10 wykazała zahamowanie wzrostu guzów u zwierząt z delecją CD73 – CD73 KO, przy podaniu komórek CD73 KD, po zastosowaniu inhibitora CD73 – AOPCP oraz po zastosowaniu agonistów receptorów P1 (receptorów adenozyne): IB-MECA, CGS 21680 i CCPA (agoniści receptorów kolejno A3, A2A i A1). Analiza angiogenezy nowotworowej w tych guzach wykazała obniżenie liczby naczyń krwionośnych jedynie po zastosowaniu AOPCP oraz odwrócenie tego efektu przy jednoczesnym zastosowaniu IB-MECA. Ekspresja ani aktywność CD73 nie wpływały na infiltrację guzów przez limfocyty CD8⁺, jednak guzy pochodzące od komórek CD73 KD oraz po podaniu AOPCP charakteryzowały się mniej intensywnym nacieczeniem przez makrofagi. Efekt ten cofał się po zastosowaniu IB-MECA lub CGS 21680. Wykazałam również zahamowanie przerzutowania czerniaka B16F10 u myszy CD73 KO po podaniu komórek CD73 KD lub AOPCP. Zastosowanie agonistów receptorów P1 nie zmieniło liczby przerzutów.

Przedstawione doświadczenia dowodzą, że w modelu mysiego czerniaka B16F10 CD73 promuje wzrost nowotworu *in vivo*, oraz że adenozyne promuje angiogenezę nowotworową. Zahamowanie angiogenezy nie jest jednak jedynym czynnikiem warunkującym spowolnienie wzrostu guzów w badanym modelu. CD73 promuje również przerzutowanie czerniaka B16F10. Efekty biologiczne inhibicji chemicznej CD73 i jego knock-downu na komórkach nowotworowych różnią się w wielu aspektach, co sugeruje dodatkowe, poza-enzymatyczne funkcje tego białka w progresji nowotworu.