

mgr Beata Grygier

Zakład Neuroendokrynologii Doświadczalnej IF PAN

Praca doktorska pt. „**Ocena wpływu leków przeciwdepresyjnych na proces nowotworowy u zwierząt doświadczalnych**”

Promotor pracy:

dr hab. Marta Kubera

Recenzenci pracy:

prof. dr hab. n. med. Ewa Obuchowicz

Zakład Farmakologii, Wydział Lekarski Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. med. Wojciech Król

Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze

Streszczenie

Depresja jest epidemiologicznie narastającym schorzeniem i może stanowić odrębną jednostkę chorobową lub towarzyszyć innym schorzeniom psychicznym i somatycznym, na przykład chorobie nowotworowej. Dotychczas stosowane leki przeciwdepresyjne są w stanie poprawić nastrój, wyeliminować stany lękowe, a także wspomóc leczenie paliatywne u części chorych na nowotwory. Natomiast wpływ tych leków na odpowiedź układu odpornościowego typu komórkowego, wzrost guzów pierwotnych, a zwłaszcza powstawanie przerzutów jest bardzo słabo poznany. Brakuje jasnego rozgraniczenia efektów leków przeciwdepresyjnych podawanych przed lub po wystąpieniu procesu nowotworowego na jego postęp. Nie badany był też dotychczas wpływ leków przeciwdepresyjnych na angiogenezę - proces zasadniczy w powstawaniu przerzutów. Bardzo ciekawa, a zupełnie nie poznana jest rola osobniczych różnic w zachowaniu i podatności na stres w immunomodulującym działaniu leków przeciwdepresyjnych i ich wpływie na wzrost nowotworu.

Badania prezentowane w niniejszej pracy, mające na celu określenie wpływu trzech leków przeciwdepresyjnych o zróżnicowanym mechanizmie działania na układy neuroprzekaźników – dezypraminy, fluoksetyny i mirtazapiny – na przebieg procesu nowotworowego, przeprowadzono w czterech modelach doświadczalnych nowotworu: 1) modelu wzrostu guza łitego czerniaka B16F10 u myszy szczepu C57BL/6J, 2) modelu tworzenia przerzutów czerniaka B16F10 w płucach myszy szczepu C57BL/6J, 3) modelu tworzenia przerzutów raka jelita grubego w wątrobie myszy szczepu Balb/c i 4) modelu tworzenia przerzutów gruczolakoraka piersi MADB106 w płucach szczurów rasy Wistar.

Pierwszy etap badań zmierzał do określenia wpływu leków przeciwdepresyjnych podawanych wyłącznie przed lub wyłącznie po zaistnieniu procesu nowotworowego. Ponadto, uwzględniono wpływ wieku i płci zwierząt. Wykazano, że podawanie dezypraminy lub fluoksetyny wyłącznie przed śródskórnym wszczepieniem komórek czerniaka B16F10 nasilało postęp procesu nowotworowego. Najbardziej niekorzystny efekt zaobserwowano u młodych samców i samic myszy szczepu C57BL/6J otrzymujących odpowiednio dezypraminę i fluoksetynę. U starych samców proces wzrostu guzów pierwotnych postępował wolniej niż u zwierząt młodych, a pro-metastatyczne działanie leków przeciwdepresyjnych było mniej nasilone. Podawanie fluoksetyny, ale nie dezypraminy i nie mirtazapiny po śródskórnym wszczepieniu komórek nowotworowych zahamowało rozwój guza pierwotnego czerniaka B16F10. W modelu tworzenia przerzutów czerniaka do płuc wykazano, że podawanie fluoksetyny przed dożylnym wszczepieniem komórek B16F10 samcom myszy szczepu C57BL/6J zwiększyło liczbę ognisk nowotworowych, natomiast podawanie tego leku po dożylnym wszczepieniu komórek nowotworowych, przyniosło efekt przeciwny. W modelu przerzutów raka jelita grubego C26 do wątroby u myszy szczepu Balb/c podawanie fluoksetyny lub dezypraminy, ale nie mirtazapiny, po doświadczalnym wszczepieniu komórek nowotworowych zwiększyło liczbę i wielkość przerzutów. Z kolei w modelu tworzenia przerzutów gruczolaka piersi MADB106 do płuc u szczurów rasy Wistar stwierdzono protekcyjny efekt działania dezypraminy podawanej przed dożylnym wszczepieniem komórek nowotworowych, ale zwiększenie liczby zmian nowotworowych i skrócenie czasu przeżycia zwierząt w wyniku podawania dezypraminy po doświadczalnym zainicjowaniu procesu nowotworowego.

Kolejnym celem badań było ustalenie znaczenia osobniczych różnic w zachowaniu zwierząt w modulującym wzrost nowotworu działaniu leków przeciwdepresyjnych. Badania prowadzono w dwóch modelach doświadczalnych, u szczurów rasy Wistar „szczególnie wrażliwych” i „niewrażliwych” na chroniczny łagodny stres i u myszy szczepu C57BL/6J zróżnicowanych pod względem aktywności lokomotorycznej na zwierzęta „wysoko-ruchliwe” i „nisko-ruchliwe”. Wykazano, że rozwój przerzutów gruczolaka MADB106 w płucach postępował szybciej u szczurów rasy Wistar „szczególnie wrażliwych” na stres. Podawanie dezypraminy przed zaistnieniem procesu nowotworowego skutecznie hamowało jego postęp u zwierząt „wrażliwych” na stres, natomiast podawanie dezypraminy po wszczepieniu komórek nowotworowych było niekorzystne zarówno dla zwierząt „szczególnie wrażliwych”, jak i „niewrażliwych” na stres. U myszy szczepu C57BL/6J podawanie dezypraminy lub fluoksetyny przed śródskórnym wszczepieniem komórek czerniaka B16F10 było szczególnie niekorzystne odpowiednio dla „wysoko-ruchliwych” samców lub samic, powodując zwiększoną liczbę wtórnych ognisk nowotworowych i śmiertelność zwierząt.

Badania *ex vivo* z użyciem tkanek pobranych od zwierząt obarczonych nowotworem i/lub otrzymujących leki przeciwdepresyjne wykazały między innymi: 1) istotny wzrost aktywności form aktywnych i prekursorowych metaloproteinaz MMP-2 i MMP-9 oraz wzrost poziomu czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), a także spadek poziomu IL-6 oraz IL-12 p40 u myszy szczepu C57BL/6J obarczonych nowotworem i otrzymujących fluoksetynę lub dezypraminę przed wszczepieniem komórek czerniaka B16F10 (co może w pewnym stopniu tłumaczyć zwiększoną inwazyjność nowotworu u tych zwierząt); 2) spadek aktywności cytotoksycznej komórek NK, spadek

poziomu IFN- γ i IL-12 p40 oraz wzrost poziomu IL-10 samców i samic myszy szczepu C57BL/6J o wysokiej aktywności lokomotorycznej otrzymujących odpowiednio dezypraminę i fluoksetynę; 3) wzrost aktywności proliferacyjnej i metabolicznej splenocytów oraz wzrost aktywności metabolicznej i produkcji NO przez makrofagi, spadek poziomu IL-10 i spadek aktywności MMP-9 u myszy szczepu C57BL/6J otrzymujących dezypraminę lub fluoksetynę po śródskórnym i/lub dożylnym wszczepieniu komórek B16F10 (co może w pewnym stopniu tłumaczyć zahamowanie wzrostu nowotworu u tych zwierząt); 4) wzrost aktywności cytotoksycznej i liczby komórek NK po czternastej dawce dezypraminy u szczurów rasy Wistar „szczególnie wrażliwych” na stres (co może w pewnym stopniu tłumaczyć zahamowanie powstawania przerzutów do płuc gruczolaka MADB106 u zwierząt otrzymujących dezypraminę przez czternaście dni przed wszczepieniem komórek nowotworowych).

Działanie leków przeciwdepresyjnych w aspekcie wpływu na proces nowotworowy jest złożone i trudne do przewidzenia. Długotrwałe podawanie dezypraminy, fluoksetyny lub mirtazapiny w dawkach stosowanych w leczeniu depresji może hamować, nasilać lub pozostać bez wpływu na przebieg procesu nowotworowego w doświadczalnych modelach nowotworów. Kierunek tego działania uzależniony jest od typu nowotworu, rodzaju leku i schematu jego podawania (wyłącznie przed lub wyłącznie po doświadczalnym zainicjowaniu choroby nowotworowej) i związany może być z immunomodulującymi właściwościami danego leku. Na rozległość powstałych zmian nowotworowych wpływ mają również osobnicze różnice w zachowaniu oraz wrażliwość na stres, co sugeruje konieczność uwzględnienia indywidualnych cech osobowościowych w doborze odpowiedniej terapii przeciwdepresyjnej w aspekcie potencjalnego zagrożenia chorobą nowotworową.