

Profile transkrypcyjne związane z układem immunologicznym w kontekście rozsiewu raka piersi

mgr Marta Aleksandra Popęda

STRESZCZENIE

Przerzuty są najczęstszą przyczyną śmierci wśród chorych na złośliwe nowotwory. Rozsiew nowotworu to złożony proces, w który zaangażowane są zarówno komórki guza, jak również prawidłowe komórki otaczającego go mikrośrodowiska, w tym komórki układu immunologicznego. W kontekście rozsiewu istotne są również bezpośrednie i pośrednie oddziaływania, w które komórki guza wchodzi z elementami układu krążenia, np. płytkami krwi, czy osoczem i przekazywanymi za jego pośrednictwem cytokinami. Prezentowana praca skupia się na najczęstszym nowotworze u kobiet – raku piersi oraz mechanizmach towarzyszących jego rozsiewowi. Lepsze poznanie molekularnych mechanizmów przerzutowania oraz towarzyszących mu interakcji guz-mikrośrodowisko jest niezbędne dla rozwoju skutecznych metod detekcji rozsiewu, oceny ryzyka nawrotu choroby, czy wreszcie jej leczenia.

Rozprawa doktorska składa się z cyklu czterech oryginalnych publikacji naukowych, których głównym tematem są zmiany profilu transkrypcyjnego raka piersi, obejmującego geny związane z układem immunologicznym – tzw. immuno-transkryptomu, w kontekście różnych aspektów rozsiewu choroby. Przedmiotem analizy był archiwalny materiał tkankowy chorych o zbadanym statusie zajęcia węzłów chłonnych oraz obecności krążących komórek nowotworowych, obejmujący guzy pierwotne oraz sparowane przerzuty do węzłów chłonnych. Immuno-transkryptom tkanek archiwalnych, oceniony za pomocą technologii nCounter (NanoString), uważanej za złoty standard analiz ekspresji genów w materiale tkankowym utrwalonym w formalinie i zatopionym w parafinie, został poddany kompleksowej analizie bioinformatycznej i statystycznej.

Cele szczegółowe rozprawy to: ustalenie profili immunotranskryptomicznych: [1] guzów pierwotnych w odniesieniu do fenotypu krążących komórek nowotworowych (mezenchymalny vs. epithelialny) w krwi obwodowej; [2] guzów pierwotnych w odniesieniu do liczby płytek krwi (górną kwartyl zakresu normy vs. pozostały zakres normy liczby płytek krwi); [3a] guzów pierwotnych, które nie wytworzyły przerzuty do węzłów chłonnych, [3b] guzów pierwotnych, które wytworzyły przerzuty do węzłów chłonnych, [3c] przerzutów do węzłów chłonnych, w odniesieniu do fenotypu występujących w nich komórek nowotworowych (mezenchymalny vs. epithelialny); [4] guzów pierwotnych w odniesieniu do sparowanych przerzutów do węzłów chłonnych – rozsiew drogą limfatyczną.

Uzyskane wyniki wskazują na: [1] podwyższoną ekspresję genów związanych ze ścieżką sygnalizacyjną NF- κ B w guzach pierwotnych rozsiewających krążące komórki nowotworowe o fenotypie mezenchymalnym; [2] zwiększoną infiltrację limfocytów T CD8+ oraz komórek tucznych w fazie spoczynku oraz podwyższoną ekspresję genów kodujących cytokiny, które potencjalnie mogą skutkować nasileniem trombopoezy, aktywacji płytek oraz ich pro-nowotworowej aktywności: IL17A

(*IL17A*), MDC (*CCL22*) oraz MMP1 (*MMP1*) w guzach pierwotnych chorych z podwyższoną liczbą płytek krwi; [3a] obniżoną ekspresję genów związanych z reakcją zapalną w mezenchymalnych guzach pierwotnych, które nie wytworzyły przerzutów do węzłów chłonnych; [3b] podwyższoną aktywność, potencjalnie również zwiększoną infiltrację, komórek prezentujących antygen w mezenchymalnych guzach pierwotnych, które wytworzyły przerzuty do węzłów chłonnych; [3c] obniżoną ekspresję genów związanych z produkcją interferonu w mezenchymalnych przerzutach do węzłów chłonnych; [4] obniżoną ekspresję genów związanych z układem dopełniacza w przerzutach do węzłów chłonnych względem sparowanych guzów pierwotnych.

Badania dostarczyły nowych informacji na temat udziału układu immunologicznego w rozsiewie raka piersi. Szlak sygnalizacyjny NF- κ B i układ dopełniacza stanowią potencjalnie kluczowe dla przebiegu rozsiewu punkty, stąd mogą stać się atrakcyjnym punktem uchwytu terapii celujących w proces formowania przerzutów. Podobnie warte uwagi wydają się zależne od podścieliska procesy stymulujące trombopoezę, które w sposób pośredni sprzyjają rozsiewowi nowotworu. Wnioski płynące z przeprowadzonych badań mogą dać podstawę do opracowania nowych rozwiązań terapeutycznych dedykowanych dla chorych na raka piersi.