

lek. Natalia Iżycka

Tytuł rozprawy: Analiza ekspresji markerów nowotworowych komórek macierzystych w nabłonkowym raku jajnika

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wysoki stopień zaawansowania choroby w momencie diagnozy oraz oporność na leki cytotoksyczne stopniowo rozwijana przez nowotwór stanowią główne przyczyny niepowodzeń w leczeniu raka jajnika. Jednym z powodów rozsiewu i chemiooporności choroby jest obecność nowotworowych komórek macierzystych (CSCs- cancer stem cells) w guzie. Jest to mało liczna populacja komórek tworzących masę guza, które, z uwagi na pewne właściwości, w tym, szereg mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA, nie poddają się skutkom stosowanego powszechnie leczenia. Identyfikacja CSCs opiera się w dużej mierze na określeniu ekspresji specyficznych markerów powierzchniowych. Według coraz większej liczby doniesień naukowych, niektóre z nich mogą mieć nie tylko znaczenie diagnostyczne, ale również prognostyczne w raku jajnika.

Celem pracy była analiza ekspresji markerów nowotworowych komórek macierzystych w nabłonkowym raku jajnika oraz ocena związku ich ekspresji z cechami kliniczno-patologicznymi, takimi jak stopień zaawansowania, zróżnicowania nowotworu, podtyp histologiczny czy odpowiedź na leczenie, w tym całkowity czas przeżycia (OS) i czas wolny od progresji (PFS).

Wyniki badań zostały opublikowane w trzech publikacjach stanowiących cykl.

W pierwszej publikacji z cyklu przedstawiono biologię CSCs oraz charakterystykę najczęściej opisywanych markerów tych komórek, służących do ich identyfikacji w różnego typu nowotworach, ze szczególnym uwzględnieniem raka jajnika. Wytypowano również najczęściej używane w kontekście raka jajnika markery CSCs, co posłużyło jako punkt wyjścia do planowania badań, na których oparła się publikacja druga. Przeprowadzono w niej retrospektywną analizę ekspresji wybranych markerów CSCs: ALDH1A1, CD133, i CD44 w tkankach pierwotnego nabłonkowego raka jajnika. Ekspresję badanych cząsteczek porównano z danymi kliniczno-patologicznymi pacjentek, tak aby oszacować jej wartość prognostyczną. Wykazano, że ekspresja ALDH1A1 w guzie jest niezależnym czynnikiem prognostycznym krótszego czasu przeżycia (OS) i czasu wolnego od progresji (PFS) u pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika. Ponadto, na podstawie przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej wykazano, że poza ekspresją ALDH1A1, wysoki stopień zaawansowania nowotworu (FIGO III-IV), brak możliwości osiągnięcia optymalnej cytoredukcji oraz zastosowanie chemioterapii neoadiuwantowej były również związane z krótszym OS. Celem trzeciej pracy było znalezienie zależności między klinicznym przebiegiem niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika a ekspresją wybranych markerów CSCs. Zbadano korelację między ekspresją wybranych cząsteczek, a kliniczno-patologicznymi cechami raka jajnika, takimi jak stopień zaawansowania, poziom zróżnicowania nowotworu, obecność choroby resztkowej i odpowiedź na zastosowane leczenie, w tym OS i PFS. Dowiedziono, że spośród trzynastu analizowanych markerów CSCs, ekspresja CD44, LGR5, NES i EPCAM okazała się być istotnym czynnikiem predykcyjnym w raku jajnika. Ponadto, wykazano istotność ekspresji POU5F1, THY-1, ALDH1A1 dla predykcji odpowiedzi na chemioterapię przy użyciu związków platyny.

Na podstawie wyżej opublikowanych pracy postawiono następujące wnioski:

1. Komórki o cechach komórek macierzystych są obecne w guzie i podścielisku nabłonkowego raka jajnika.
2. Ekspresja markerów komórek macierzystych raka takich jak: ALDH1A1, CD44, ALDH1A1, EpCAM, THY-1, POU5F1 i LGR5 w guzach jajnika koreluje z charakterystyką kliniczną pacjentek i może wskazywać na gorsze prognozy OS i PFS.
3. Wysoki stopień zaawansowania wg FIGO (III-IV), wiek pacjentki w momencie diagnozy, obecność choroby resztkowej i chemioterapia neoadjuwantowa mają wpływ na skrócenie czasu przeżycia.
4. CD44, ALDH1A1, EpCAM, THY-1, POU5F1 i LGR5 są potencjalną grupą biomarkerów, których analiza może pozwalać na przewidywanie przebiegu choroby, jak również ocenić odpowiedź na zastosowane leczenie.

Podsumowując, ekspresja sześciu spośród trzynastu badanych markerów CSCs ma istotny związek z wynikami leczenia pacjentek z rakiem jajnika: ALDH1A1, CD44, EpCAM, THY-1, POU5F1 i LGR5. Ich ekspresja koreluje ze stopniem zaawansowania i zróżnicowania nowotworu, jak również wrażliwością na pochodne platyny i czasem przeżycia pacjentek. Badanie ekspresji wytypowanych markerów może w przyszłości służyć jako czynnik predykcyjny do oceny odpowiedzi na leczenie i prognozy chorych z rakiem jajnika.

Natalia Iżycka