

Streszczenie

Stały rozwój wiedzy naukowej dotyczący podłoża molekularnego nowotworów, w tym raka gruczołu krokowego pozwolił na coraz powszechniejsze stosowanie terapii celowanej w leczeniu pacjentów onkologicznych, co przekłada się na dłuższą przeżywalność tych pacjentów. Dotychczasowe doniesienia w odniesieniu do biologii raka gruczołu krokowego potwierdzały istotny wpływ zaburzeń w obrębie mechanizmów naprawy genów, w tym mechanizmów naprawy błędnie sparowanych nukleotydów (MMR) oraz naprawy podwójnego pęknięcia nici DNA (DSBR) na rokowanie pacjentów, a także na dobór proponowanej terapii, w tym terapii celowanej.

Doniesienia znalazły dotychczas bezpośrednie zastosowanie w praktyce klinicznej w postaci akceptacji przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) leków z grupy inhibitorów PARP takich jak olaparib i rucaparib oraz inhibitora punktu kontrolnego, pembrolizumabu w leczeniu określonych przypadków raka gruczołu krokowego. Niniejszy projekt miał na celu określenie zależności pomiędzy poziomem ekspresji wybranych białek szlaków MMR oraz DSBR - MDC1, TP53BP1, MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2, a zaawansowaniem raka gruczołu krokowego.

W pierwszej pracy przy pomocy badań immunohistochemicznych porównaliśmy ekspresję badanych białek pomiędzy tkankami guza pierwotnego raka gruczołu krokowego bez przerzutów do węzłów chłonnych, guza pierwotnego z przerzutami do węzłów chłonnych oraz tkanki przerzutowej raka gruczołu krokowego do węzła chłonnego. Wykazaliśmy, iż ekspresja białek MLH1 i TP53BP1 istotnie różniła się pomiędzy tymi tkankami. Rak gruczołu krokowego z przerzutami do węzłów chłonnych cechuje się niską ekspresją białek TP53BP1 i MLH1. Przerzuty raka gruczołu krokowego do węzłów chłonnych cechują się niższą ekspresją białka TP53BP1 niż guzy pierwotne. W drugiej z prac, skupiliśmy się na analizie ekspresji białek MDC1, TP53BP1, MLH1 i MSH2 w odniesieniu do złośliwości histologicznej raka gruczołu krokowego i heterogenności wewnętrznej raka gruczołu krokowego. Wyniki naszej analizy wykazały, że ekspresje białek MSH2, MDC1 oraz MLH1 w istotny sposób różniły się w zależności od stopnia złośliwości histologicznej określanego w skali Gleasona. Wyniki badań wskazują, iż wraz ze wzrostem punktacji w skali Gleasona, wzrasta poziom ekspresji jądrowej i cytoplazmatycznej białka MSH2. Ponadto, wartość wzoru architektonicznego Gleasona negatywnie koreluje z ekspresją jądrową białka MSH2. Wraz ze wzrostem punktacji w skali

Gleasona, obniża się ekspresja cytoplazmatyczna białka MDC1. Punktacja architektoniki Gleasona pozytywnie koreluje z cytoplazmatyczną ekspresją białka MLH1.

Wyniki badań wskazują nie tylko na potencjalne możliwości zastosowania szlaków MMR i DSBR lub też konkretnych białek jako biomarkera, ale także punkt uchwytu dla potencjalnych terapii celowanych. Ponadto, wyniki te są zgodne z założeniami dotychczasowych badań nad rakiem gruczołu krokowego, podkreślającymi heterogenność raka gruczołu krokowego, a także z teorią immunoedycji nowotworów. Zebrane dane literaturowe dotyczące wpływu mechanizmów naprawy DNA otwierają drogę do dalszych badań, które mogą prowadzić do rozwoju nowych biomarkerów i strategii terapeutycznych w raku gruczołu krokowego.