

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΒΙΟΓΕΝΕΣΗ ΤΩΝ ΕΞΩΣΩΜΑΤΩΝ ΣΤΟΝ ΚΟΛΟΟΡΘΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

Κοττόρου Αναστασία^{1*}, Δημητρακόπουλος Φωτεινός-Ιωάννης^{*1,2}, Αντωνακοπούλου Άννα¹, Μακατσώρης Θωμάς^{1,2}, Σταυρόπουλος Μιχάλης³, Κούτρας Άγγελος^{1,2}, Καλόφωνος Χαράλαμπος^{1,2}

¹ Εργαστήριο Κλινικής και Μοριακής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, ² Ογκολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, ³ Τμήμα Χειρουργικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, *συνεισέφεραν ισότιμα



Εισαγωγή

Τα εξωσώματα είναι μικρά εξωκυτταρικά κυστίδια μεγέθους 30-150 nm, τα οποία παράγονται ενδοκυττάρια και απελευθερώνονται στο εξωκυττάριο περιβάλλον, έχουν σφαιρικό σχήμα και περιβάλλονται από μία διπλή μεμβράνη λιπιδίων. Το περιεχόμενό τους μπορεί να απαρτίζεται από πρωτεΐνες, DNA, mRNAs, miRNAs και lncRNAs και παίζουν ρόλο στην διακυτταρική επικοινωνία, την αντιγονοπαρουσίαση και τη μετακίνηση σημαντικών βιολογικών παραγόντων. Την τελευταία δεκαετία, ένας διαρκώς αυξανόμενος αριθμός μελετών έχει αναδείξει τον ρόλο των εξωκυττάρων κυστιδίων, με προεξάρχοντα τα εξωσώματα, στον καρκίνο γενικά, αλλά και στον κολοορθικό καρκίνο ειδικότερα. Τα μέχρι τώρα δεδομένα περιορίζονται στο περιεχόμενο των εξωσωμάτων, ενώ πολύ λίγα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την πιθανή διαταραχή της οδού βιογένεσης των εξωσωμάτων στον κολοορθικό καρκίνο.

Σκοπός

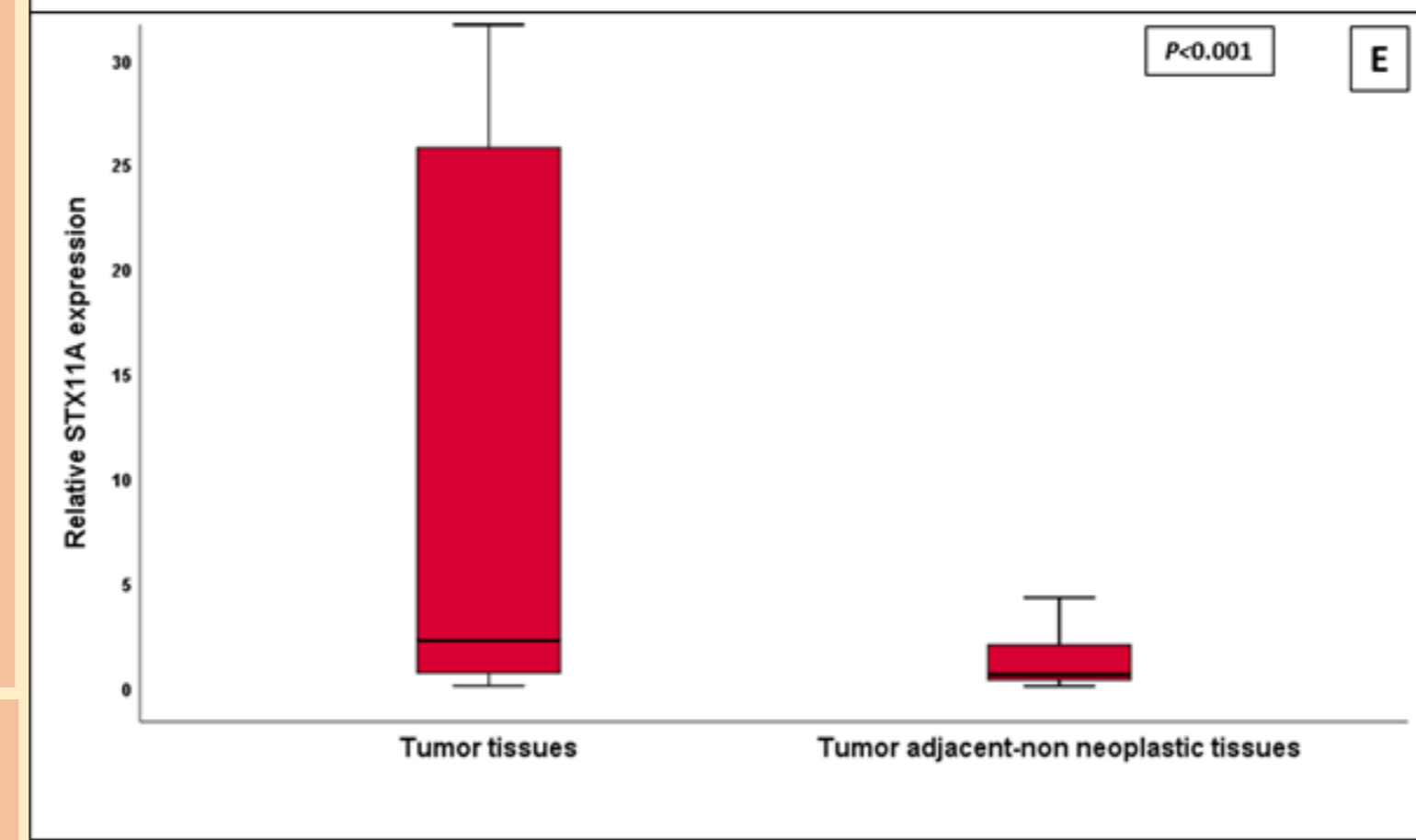
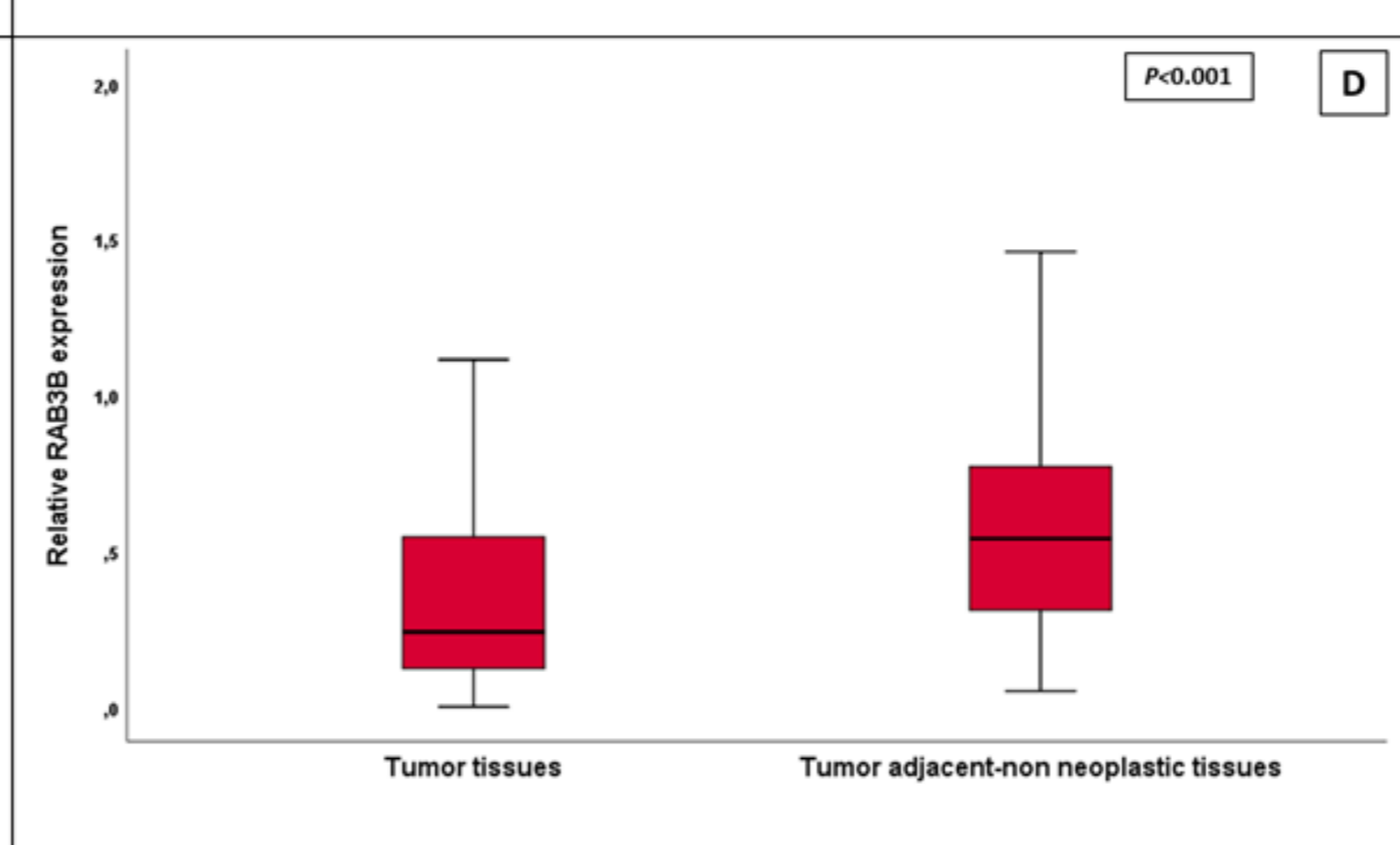
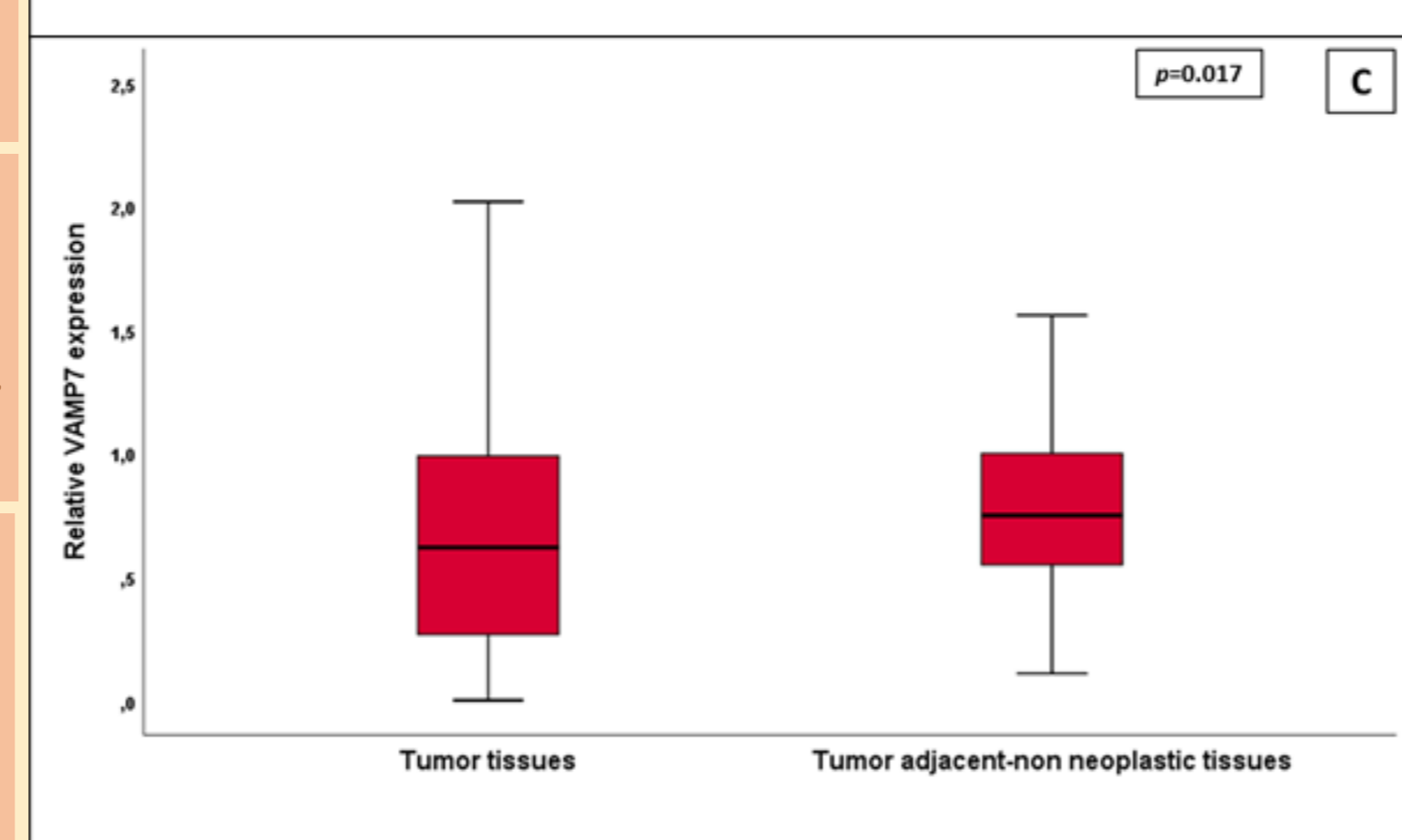
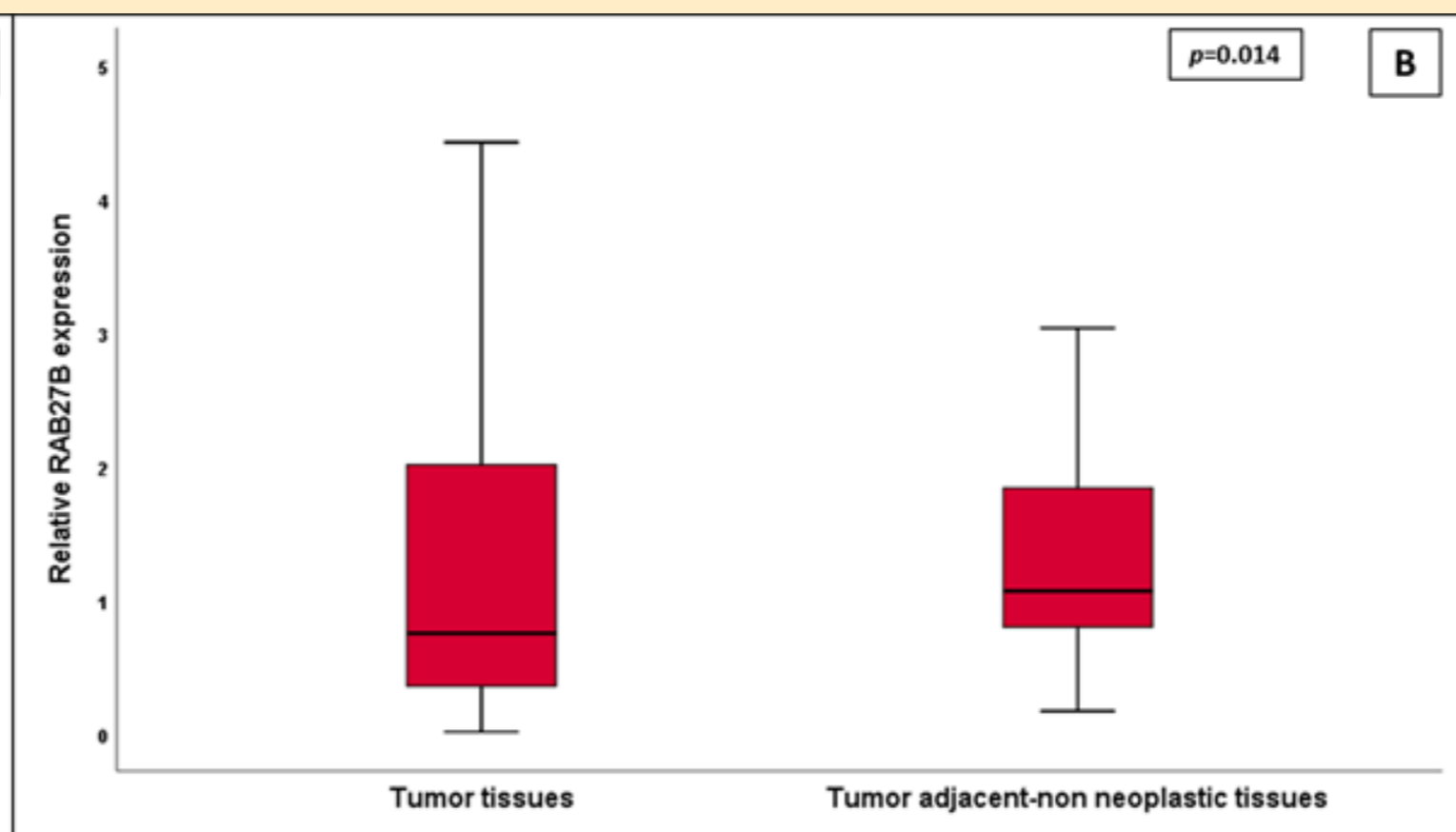
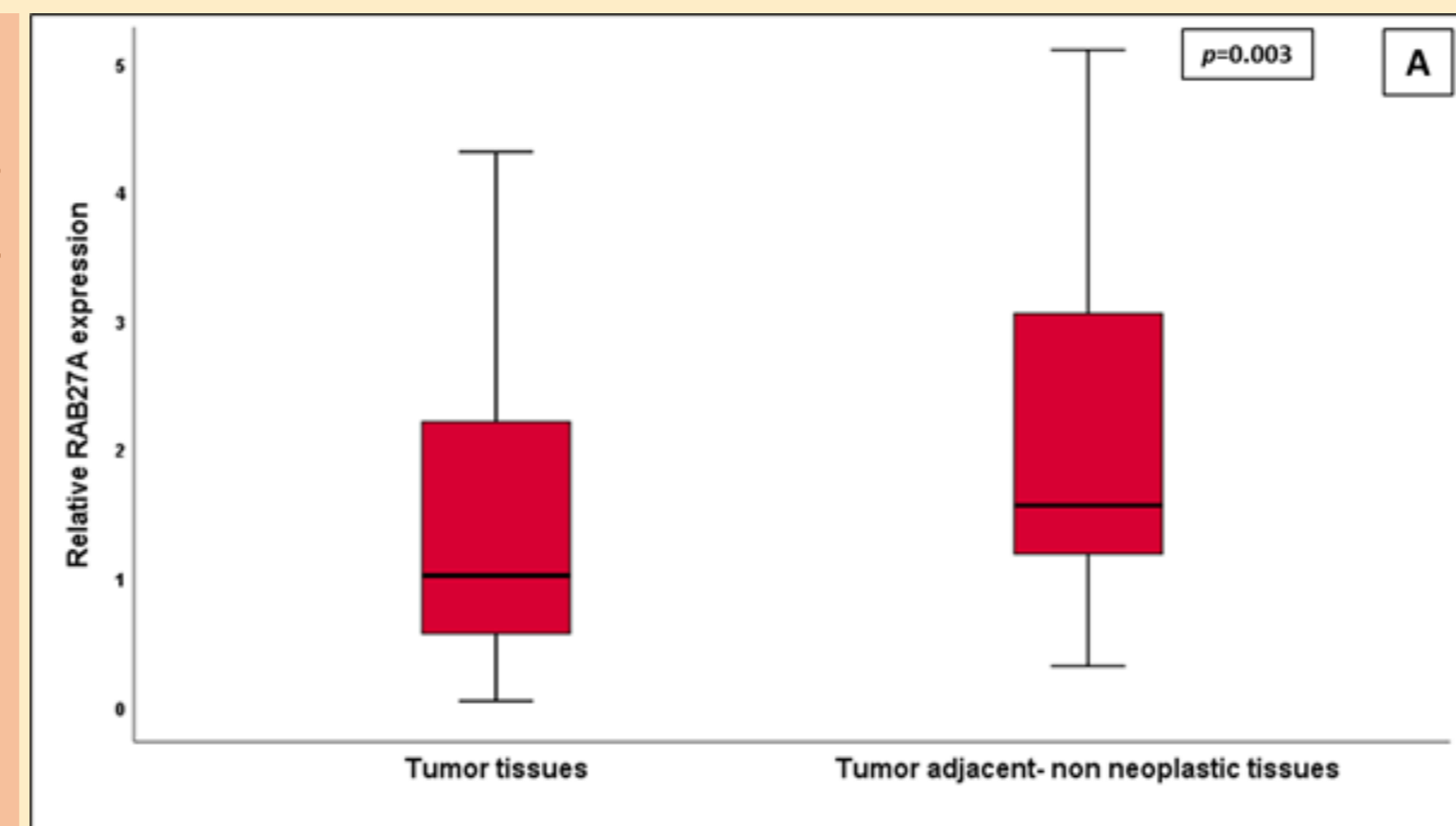
Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η διερεύνηση της κλινικής σημασίας των μορίων του μονοπατιού βιογένεσης των εξωσωμάτων στον κολοορθικό καρκίνο, προσδιορίζοντας την έκφρασή τους και συσχετίζοντάς την με τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά και την κλινική έκβαση των ασθενών.

Μέθοδοι

Δεδομένα από διαθέσιμες στο διαδίκτυο βάσεις δεδομένων αναλύθηκαν και επιλέχθηκαν τα πιο υποσχόμενα μόρια που εμπλέκονται στο μονοπάτι βιογένεσης των εξωσωμάτων. Συνολικά χρησιμοποιήθηκαν 100 δείγματα καρκινικών και 60 δείγματα παρακείμενων μη νεοπλασματικών φρεσκοκατεψυγμένων ιστών από ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο σταδίων I-IV που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή του όγκου. Ο προσδιορισμός των επιπέδων mRNA των γονιδίων *RAB27A* (*Ras-Related Protein Rab-27A*), *RAB27B* (*Ras-Related Protein Rab-27B*), *RAB2B* (*Ras-Related Protein Rab-2B*), *RAB3B* (*Ras-Related Protein Rab-3B*), *RAB9A* (*Ras-Related Protein Rab-9A*), *RAB11B* (*Ras-Related Protein Rab-11B*), *STX11A* (*Syntaxin 11A*) και *VAMP7* (*Vesicle Associated Membrane Protein 7*) έγινε στα δείγματα αυτά με Real Time qPCR και χρήση ειδικών εκκινητών και ιχνηθετών, και η έκφρασή τους συσχετίστηκε με τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά και την έκβαση των ασθενών.

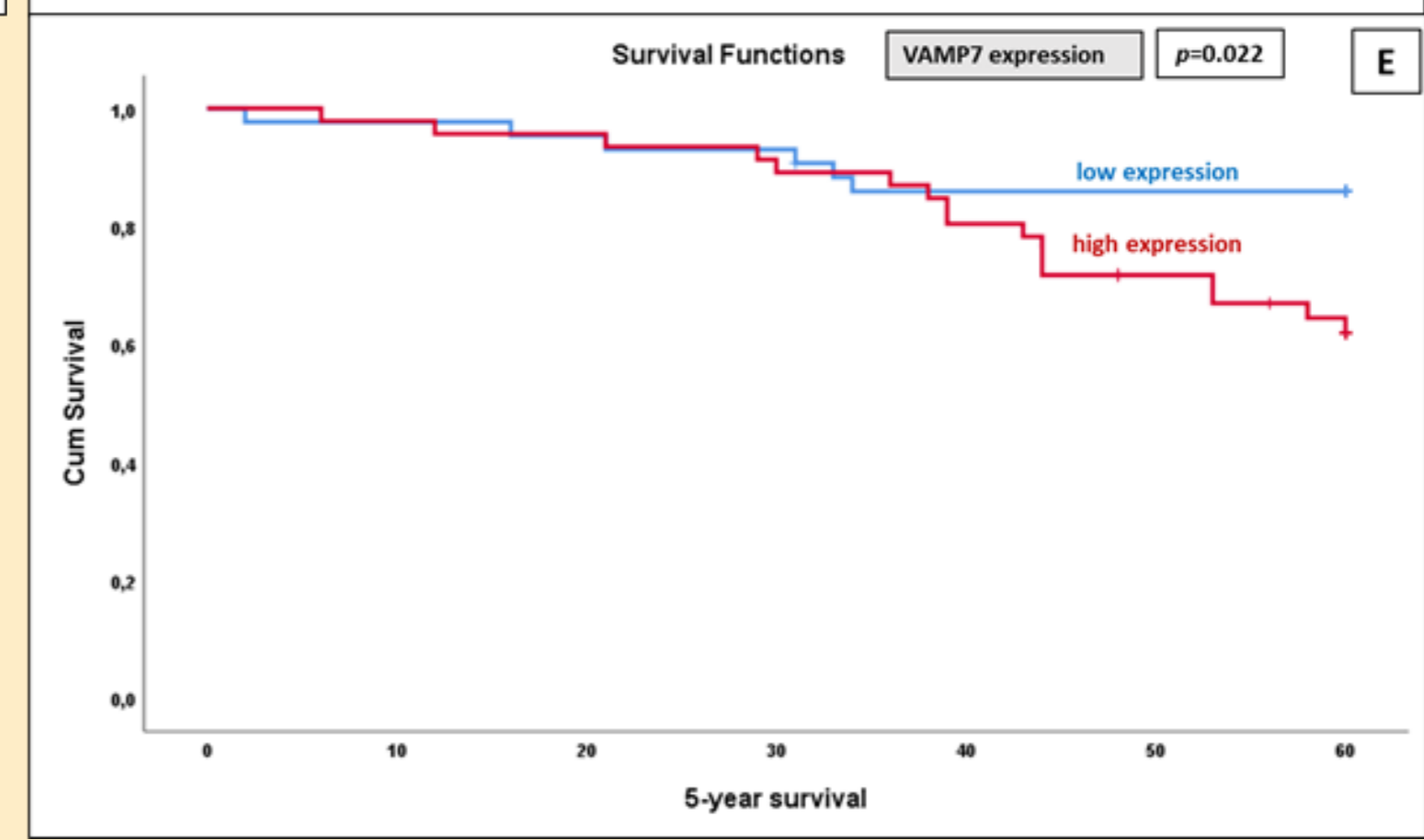
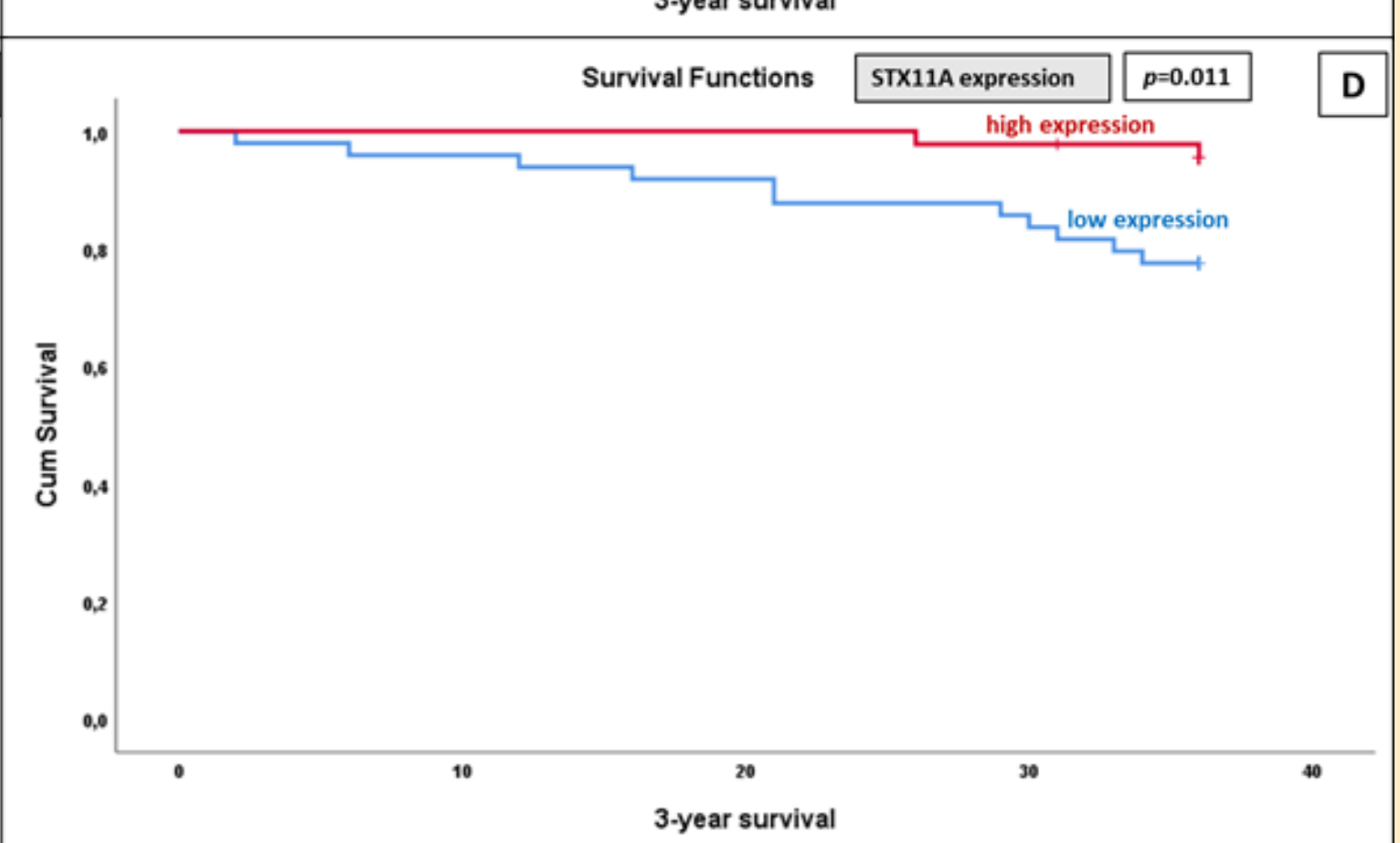
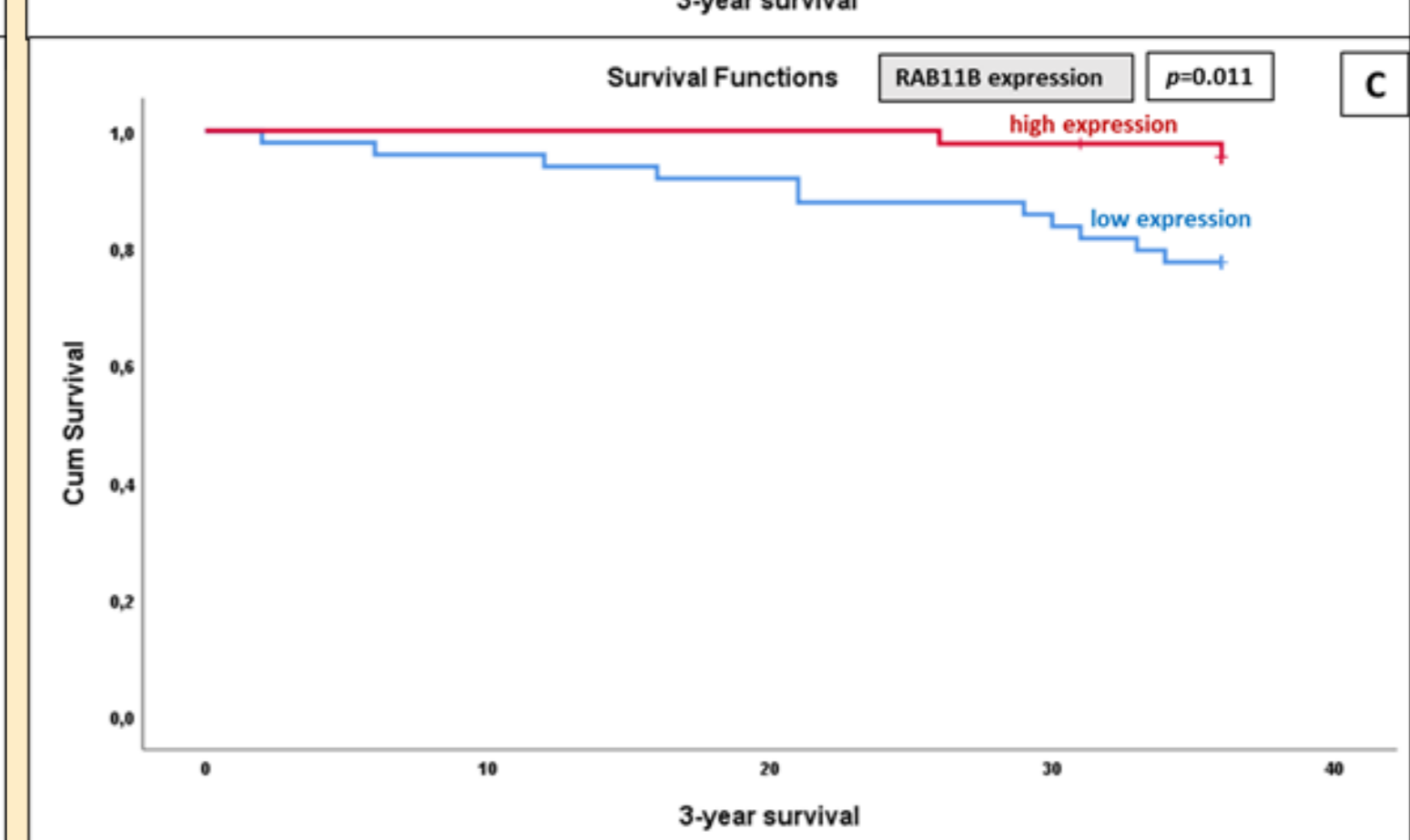
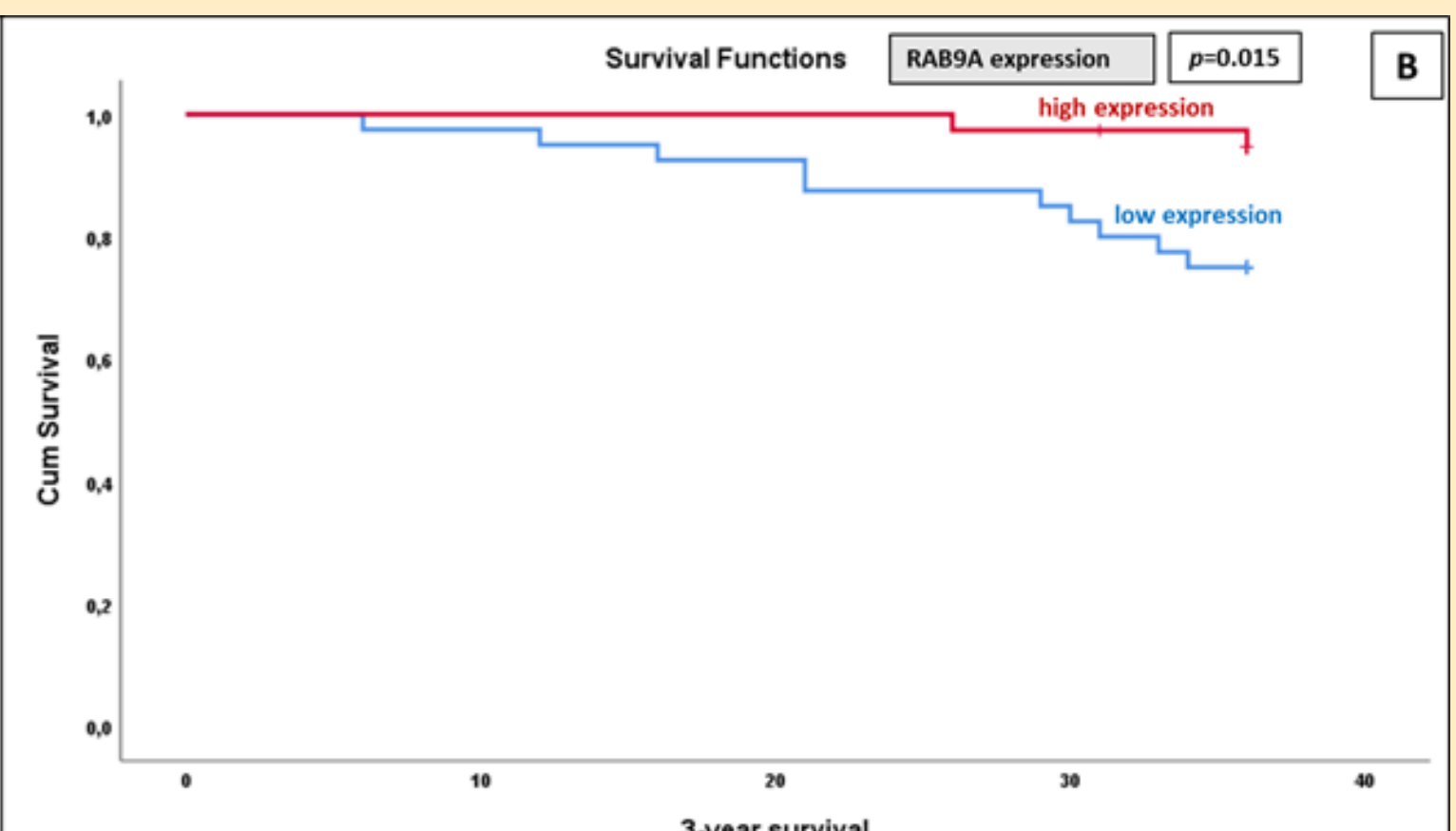
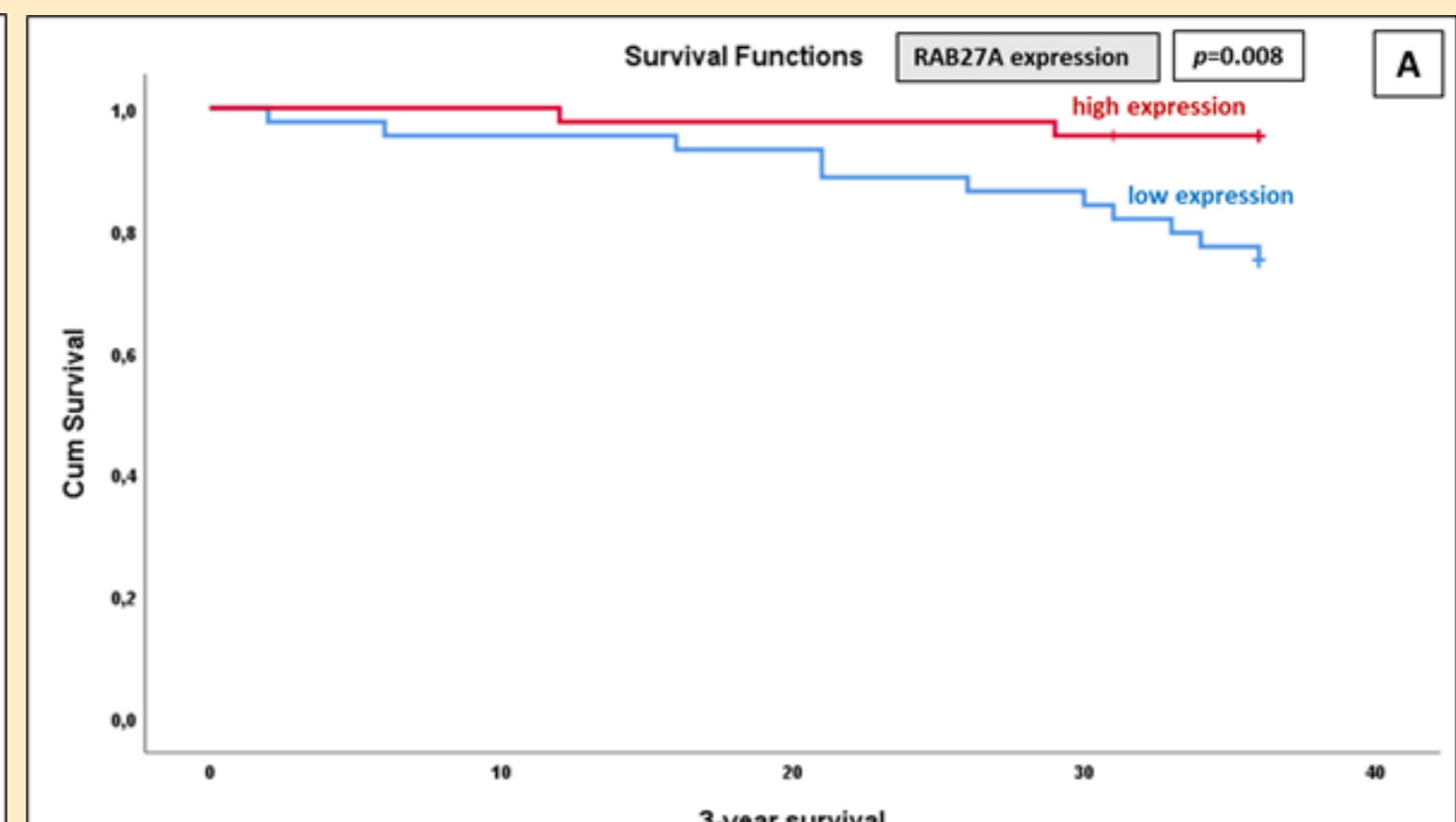
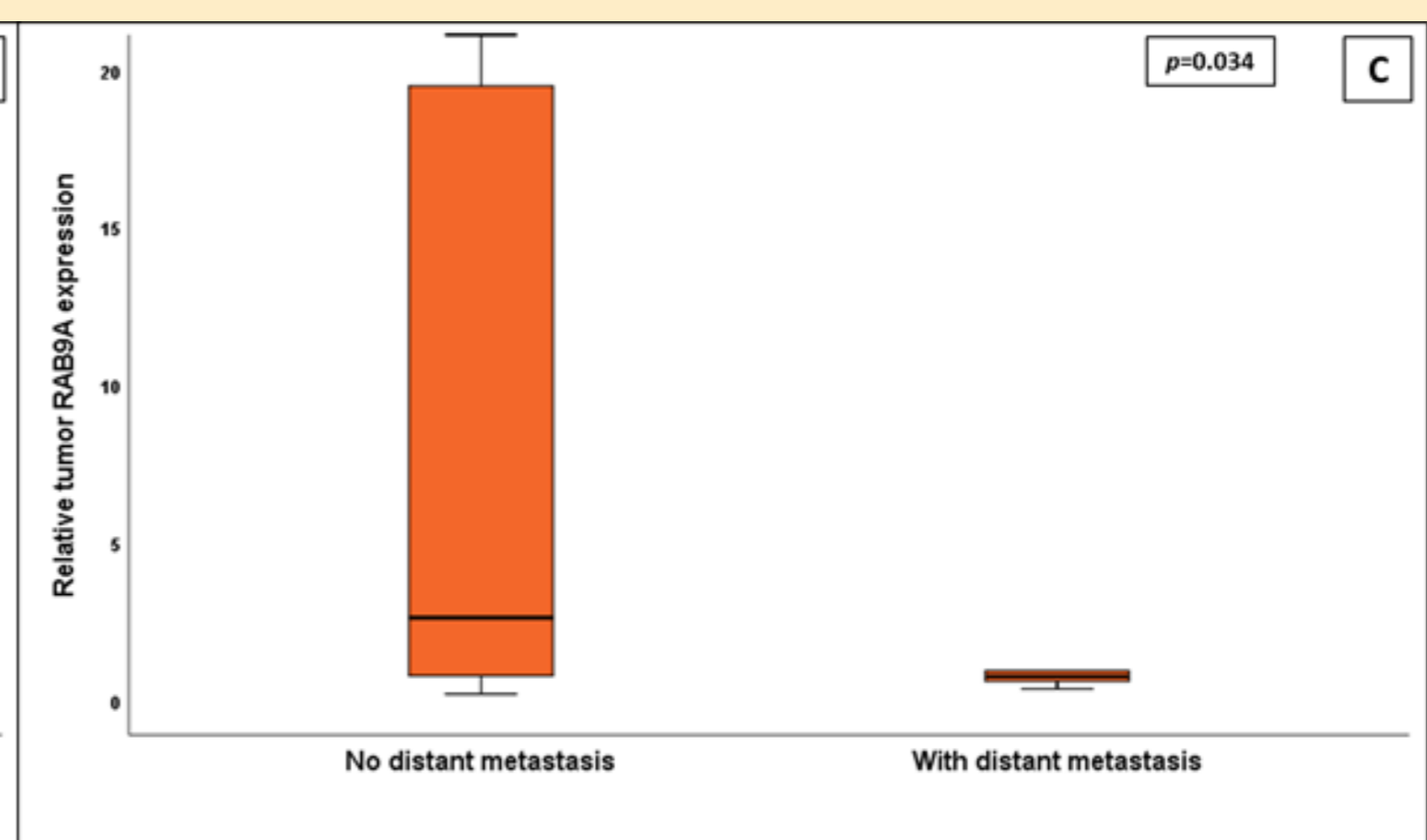
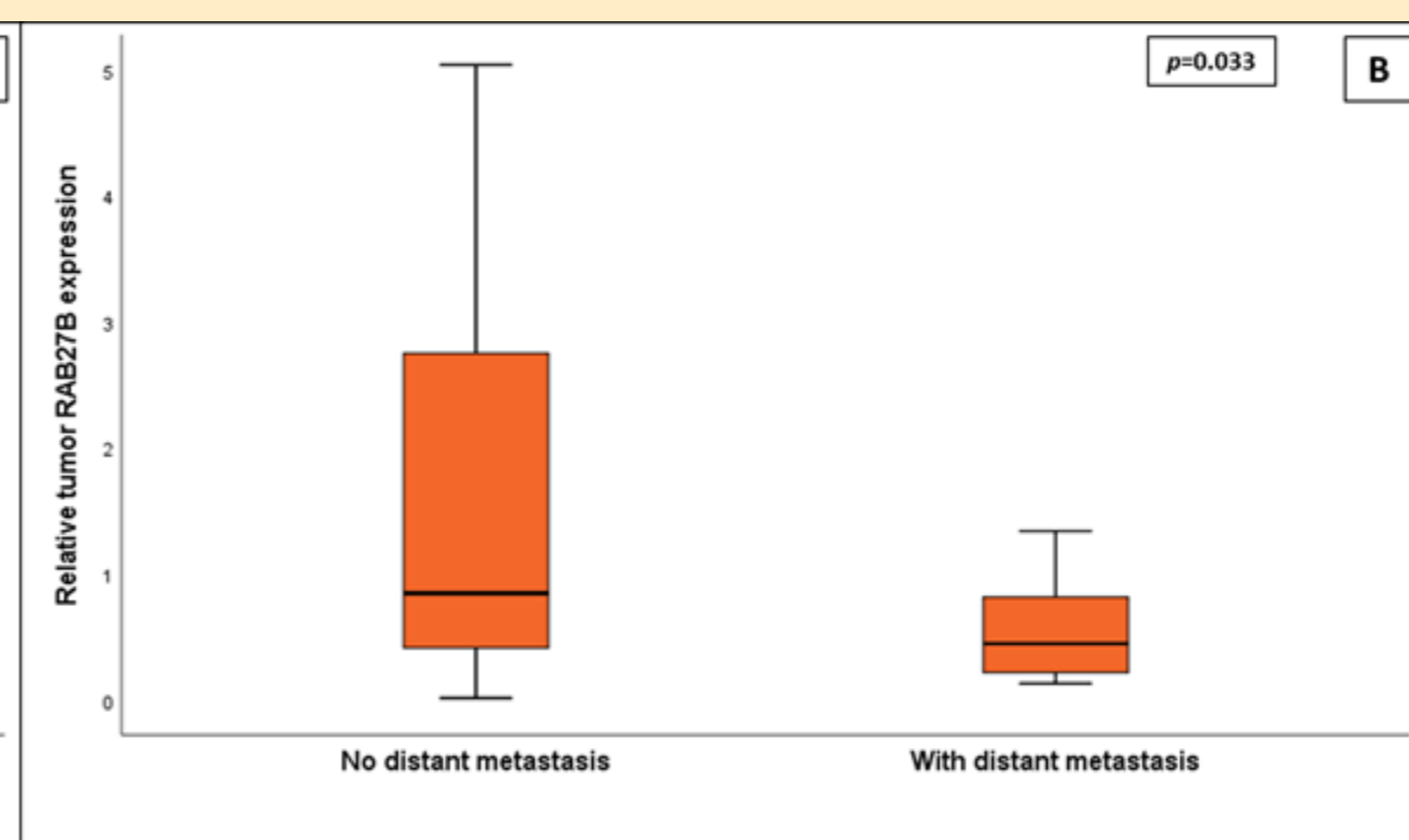
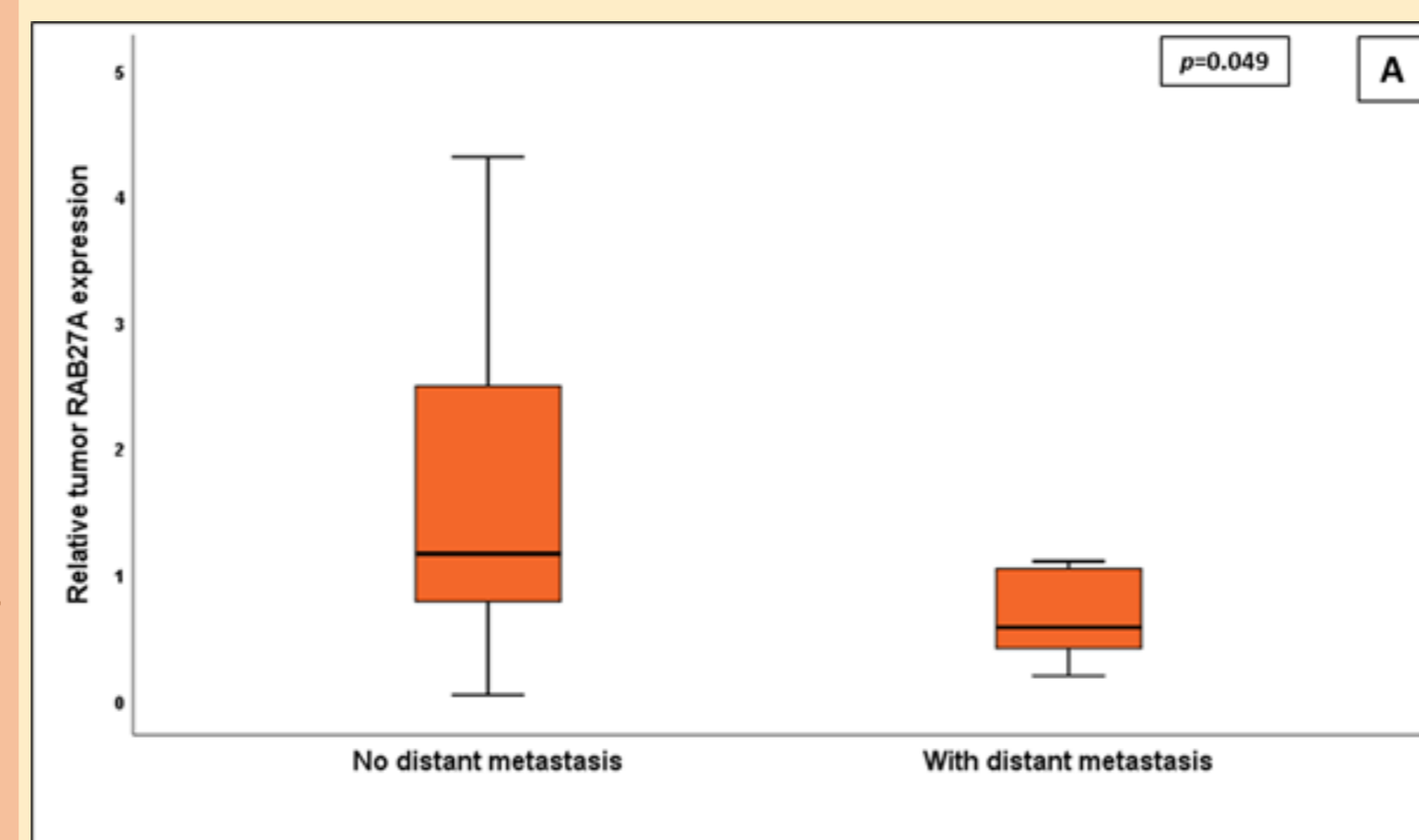
Αποτελέσματα

Τα επίπεδα γονιδιακής έκφρασης διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στους καρκινικούς ιστούς και στους παρακείμενους μη νεοπλασματικούς ιστούς, με τους καρκινικούς ιστούς να έχουν χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης των *RAB27A* ($p=0,003$, Σχ. 1A), *RAB27B* ($p=0,014$, Σχ. 1B), *VAMP7* ($p=0,017$, Σχ. 1C) και *RAB3B* ($p<0,001$, Σχ. 1D) και υψηλότερα επίπεδα *STX11A* ($p<0,001$, Σχ. 1E). Επιπλέον, παρατηρήθηκαν χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης των *RAB27A* ($p=0,049$, Σχ. 2A), *RAB27B* ($p=0,033$, Σχ. 2B) και *RAB9A* ($p=0,034$, Σχ. 2C) στους καρκινικούς ιστούς ασθενών με απομακρυσμένες μεταστάσεις σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση. Επίσης, οι ασθενείς με υψηλή έκφραση των *RAB27A* ($p=0,008$, Σχ. 3A), *RAB9A* ($p=0,015$, Σχ. 3B), *RAB11B* ($p=0,011$, Σχ. 3C) και *STX11A* ($p=0,011$, Σχ. 3D) είχαν καλύτερη 3-ετή επιβίωση, ενώ ασθενείς με υψηλή έκφραση *VAMP7* είχαν χειρότερη 5-ετή επιβίωση ($p=0,022$, Σχ. 3E). Επίσης, ασθενείς χωρίς διήθηση επιχώριων λεμφαδένων είχαν υψηλότερα επίπεδα *RAB27B* ($p=0,005$), ενώ παρατηρήθηκε διαφορά ως προς την εντόπιση του όγκου για τα γονίδια *RAB27A* ($p=0,030$) και *RAB27B* ($p=0,013$), με όγκους που εντοπιζόνταν στο ανιόν να έχουν τα υψηλότερα επίπεδα έκφρασης σε σχέση με όγκους που εντοπιζόνταν στο κατίον και στο ορθό. Συσχέτιση των επιπέδων έκφρασης με το βαθμό διαφοροποίησης δεν ανέδειξε κάποια στατιστικώς σημαντική διαφορά.



Σχήμα 1. Σχετικά επίπεδα έκφρασης των γονιδίων *RAB27A* (A), *RAB27B* (B), *VAMP7* (C), *RAB3B* (D) και *STX11A* (E) στον καρκινικό ιστό και σε μη νεοπλασματικό ιστό παρακείμενο στον καρκινικό από ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο.

Σχήμα 2. Σχετικά επίπεδα έκφρασης των γονιδίων *RAB27A* (A), *RAB27B* (B) και *RAB9A* (C) στον καρκινικό ιστό ως προς την ύπαρξη ή όχι απομακρυσμένης μετάστασης ασθενών με κολοορθικό καρκίνο.



Σχήμα 3. Καμπύλες τριετούς επιβίωσης ασθενών με κολοορθικό καρκίνο, ανάλογα με την έκφραση των γονιδίων *RAB27A* (A), *RAB9A* (B), *RAB11B* (C) και *STX11A* (D) και πενταετούς επιβίωσης, ανάλογα με την έκφραση του γονιδίου *VAMP7* (E).

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής υποστηρίζουν ότι ο μηχανισμός βιογένεσης των εξωσωμάτων είναι απορρυθμισμένος στον κολοορθικό καρκίνο και πιθανώς σχετίζεται με τη δημιουργία απομακρυσμένης μετάστασης.

Βιβλιογραφία

- Kosaka, N. et al. Exploiting the message from cancer: the diagnostic value of extracellular vesicles for clinical applications. *Exp. Mol. Med.* 51, 1–9 (2019).
- Mashouri, L. et al. Exosomes: Composition, biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance. *Mol. Cancer* 18, 1–14 (2019).
- Poteryaev, D., Datta, S., Ackema, K., Zerial, M. & Spang, A. Identification of the switch in early-to-late endosome transition. *Cell* 141, 497–508 (2010).
- Théry, C., Zitvogel, L. & Amigorena, S. Exosomes: Composition, biogenesis and function. *Nat. Rev. Immunol.* 2, 569–579 (2002).