

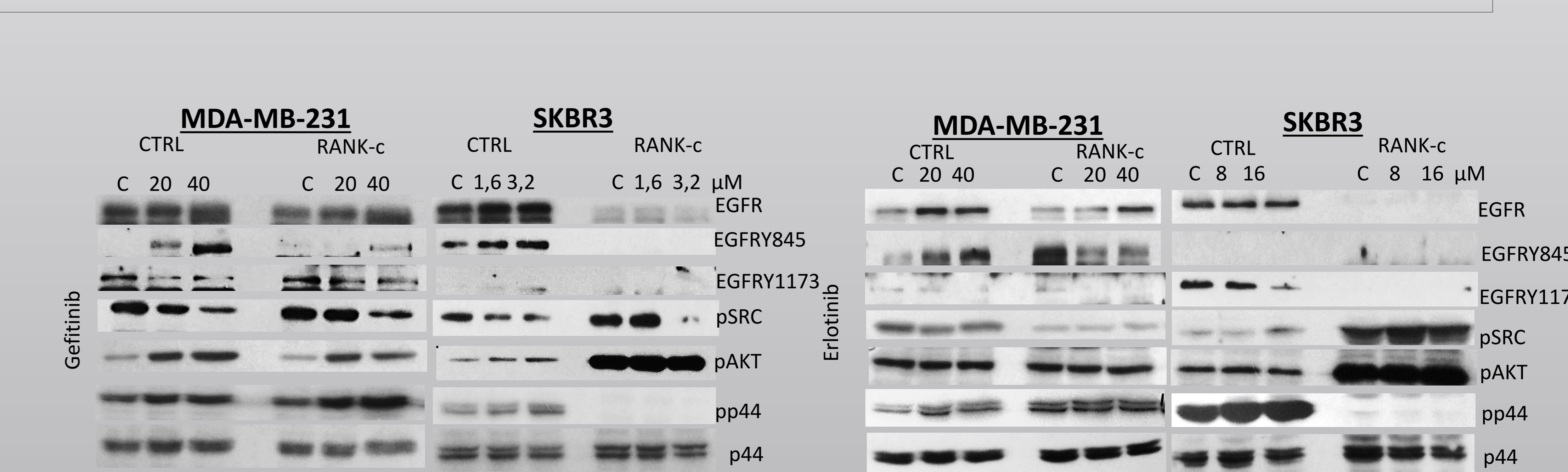
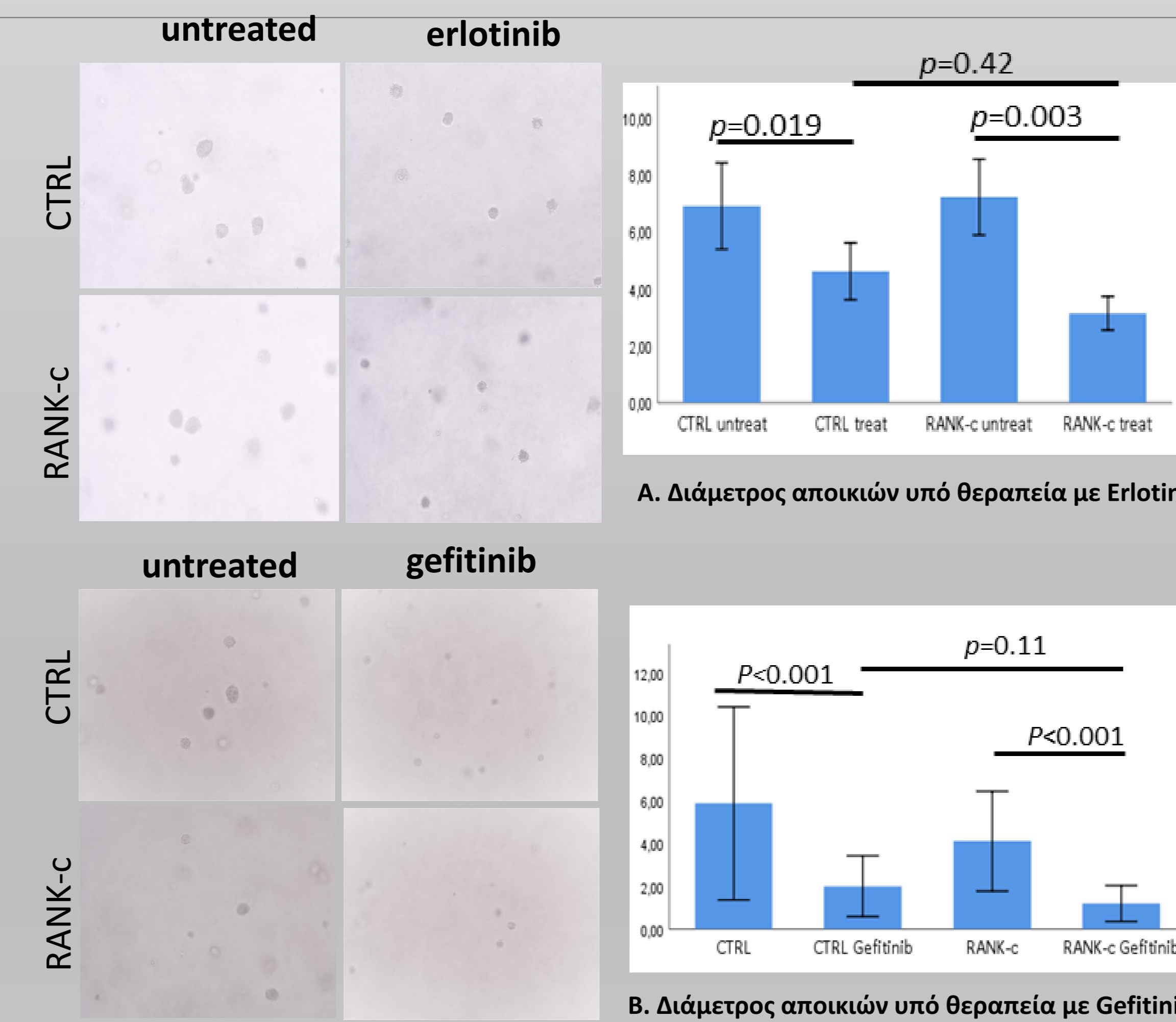
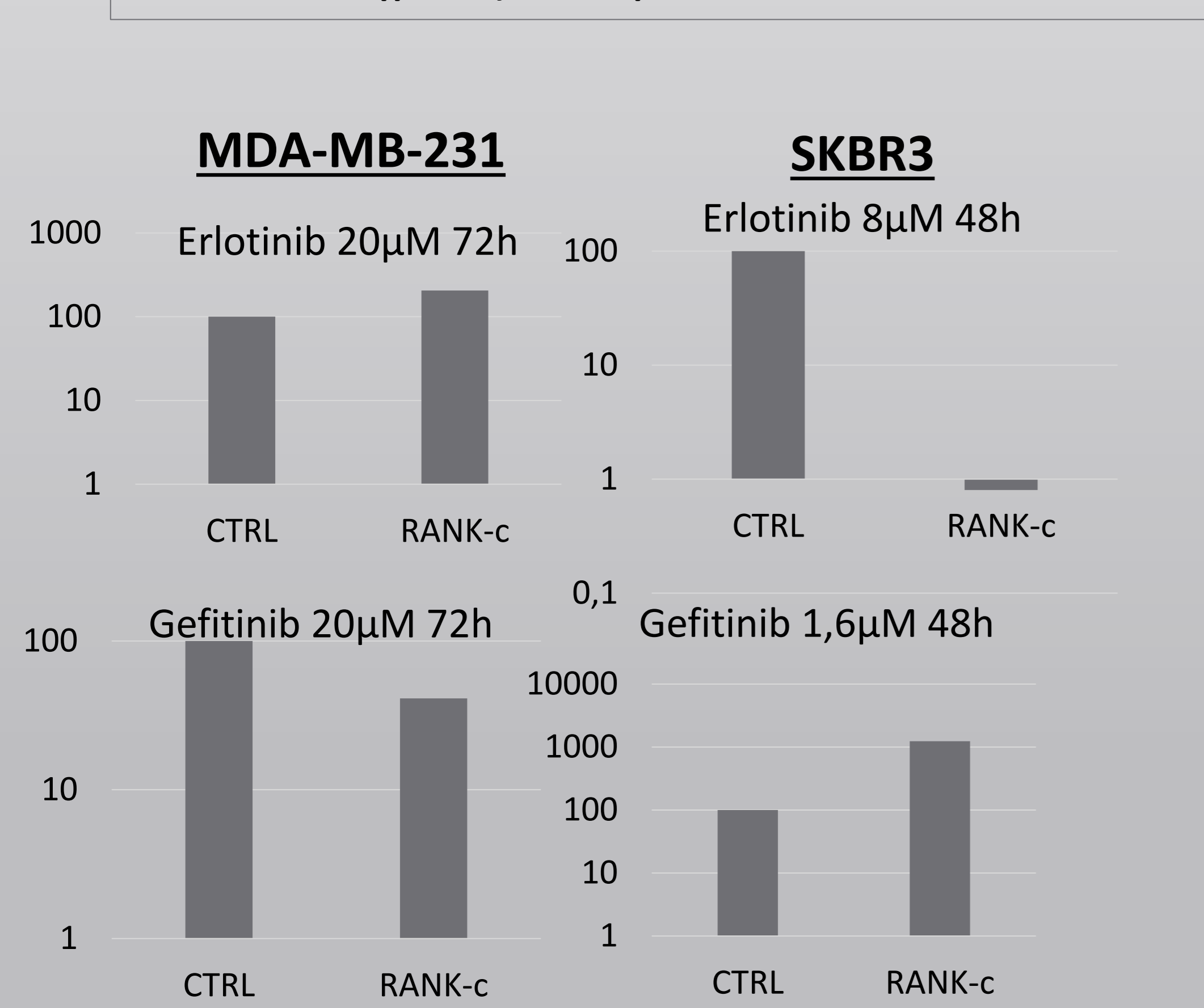


Η ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ ΙΣΟΜΟΡΦΟΥ RANK-c ΣΤΟΝ ΕΡ-ΑΡΝΗΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ ΤΡΟΠΟΠΟΙΕΙ ΤΗΝ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟΥΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ

Σιρινιάν Χαίδω¹, Παπαναστασίου Δ. Αναστάσιος², Αρώνης Χρήστος¹, Φραντζή Θεοδώρα¹, Μακατσώρης Θωμάς¹, Κούτρας Άγγελος¹, Καλόφωνος Π. Χαράλαμπος¹
¹Εργαστήριο Μοριακής Ογκολογίας, τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, ²Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής.



Εισαγωγή: Από το εναλλακτικό μάτισμα του γονιδίου *TNFRSF11A*, χαρακτηρίσαμε μια νέα ισομορφή που κωδικοποιεί τη πρωτεΐνη, RANK-c. Η υπερέκφραση του RANK-c στις ER-αρνητικές κυτταρικές σειρές καρκίνου μαστού, ανακόπτει την επιθετικότητα των κυττάρων, πιθανόν μέσω της αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα EGFR. Η αναστολή του EGFR, με αναστολείς της δράσης κινάσης τυροσίνης (TKIs), έχει δοκιμαστεί στον τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού (TNBC) με ελάχιστο κλινικό όφελος. **Σκοπός:** Η παρούσα εργασία στοχεύει να διερευνήσει αν σε ER-/EGFR+ κυτταρικές σειρές καρκίνου μαστού, η έκφραση του RANK-c σε συνδυασμό με τους TKIs (erlotinib and gefitinib) θα μπορούσε να επηρεάσει την επιβίωση και την επιθετικότητα των κυττάρων. **Μέθοδοι:** Σε ER-/EGFR+ κυτταρικές σειρές μαστού (MDA-MB-231/SKBR3) που εκφράζουν σταθερά τη πρωτεΐνη RANK-c, μετρήθηκε παρουσία TKIs η πολλαπλασιαστική ικανότητα (MTT assay) και η δυναμική των κυττάρων να δημιουργούν αποικίες σε πήκτωμα αγαρόζης (soft agar assay). Επιπλέον, μελετήθηκε η επίδραση στην ενεργοποίηση του EGFR μονοπατιού. **Αποτελέσματα:** Η δράση των TKIs είχε διαφορετικό αποτέλεσμα στις δύο RANK-c+/ER- κυτταρικές σειρές (231-RANK-c/SKBR3-RANK-c). Η πολλαπλασιαστική ικανότητα των 231-RANK-c κύτταρων επηρεάζεται σημαντικά από τη δράση του gefitinib σε αντίθεση με τα SKBR3-RANK-c κύτταρα. Επιπλέον, ο αριθμός και το μέγεθος των αποικιών σε πήκτωμα αγαρόζης έδειξε να επηρεάζεται και με τους δυο TKIs στα 231-RANK-c κύτταρα. Τέλος, η πρωτεΐνη RANK-c φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά την σηματοδότηση του EGFR μετά από θεραπεία με TKIs. **Συμπεράσματα:** Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η έκφραση του RANK-c στον ER-αρνητικό καρκίνο μαστού μπορεί να αναστέλλει τις επιθετικές ιδιότητες των κυττάρων αλλά και την ευαισθησία τους στους TKIs, πιθανότατα μέσω και της ικανότητάς του να επηρεάζει το μονοπάτι NF-κΒ.



Εικόνα 3. Η σηματοδότηση του EGFR στα κύτταρα που εκφράζουν RANK-c παρουσία των TKIs: Η φωσφορυλίωση του EGFR και η ενεργοποίηση του παρακείμενου μονοπατιού φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά στα ER-αρνητικά καρκινικά κύτταρα που εκφράζουν RANK-c, παρουσία των TKIs. Η φωσφορυλίωση των κινασών ERK1/2 δε επηρεάζεται στα MDA-MB-231 κύτταρα επειδή έχουν μεταλλαγμένο το ογκογονίδιο KRAS.

Εικόνα 1. Πολλαπλασιαστική ικανότητα (MTT): Οι δύο ER-/EGFR+ κυτταρικές σειρές καρκίνου μαστού που εκφράζουν RANK-c, επηρεάστηκαν διαφορετικά από τη δράση των TKIs. Η δράση του gefitinib αναστέλλει το πολλαπλασιασμό των MDA-MB-231-RANK-c κυττάρων, ενώ τα SKBR3-RANK-c κύτταρα επηρεάζονται σημαντικά από τη δράση του erlotinib. Ο άξονας Y είναι σε κλίμακα log.

Εικόνα 2. Η ικανότητα των MDA-MB-231 κυττάρων να δημιουργούν αποικίες σε πήκτωμα αγαρόζης : Τόσο τα κοντρόλ όσο και τα MDA-MB-231-RANKc κύτταρα παρουσιάζουν ελαττωμένη ικανότητα να δημιουργούν αποικίες σε πήκτωμα αγαρόζης παρουσία είτε του erlotinib είτε του gefitinib. Ωστόσο, τα MDA-MB-231-RANK-c κύτταρα δείχνουν να παράγουν αποικίες μικρότερης διαμέτρου σε σύγκριση με τα κοντρόλ κύτταρα όταν καλλιεργούνται παρουσία είτε erlotinib ή gefitinib.