



Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΤΗ ΛΙΠΟΦΑΓΙΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ PLIN3 (PERILIPIN-3) ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΣΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Λάμπρου Ι.¹, Κακουράτος Χ.¹, Τσώλου Α.¹, Ξανθοπούλου Ε.¹, Σγούρας Θ.¹, Νάνος Χ.¹, Γιατρομανωλάκη Α.², Κουκουράκης Ι. Μ.¹

¹ Κλινική Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, ² Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

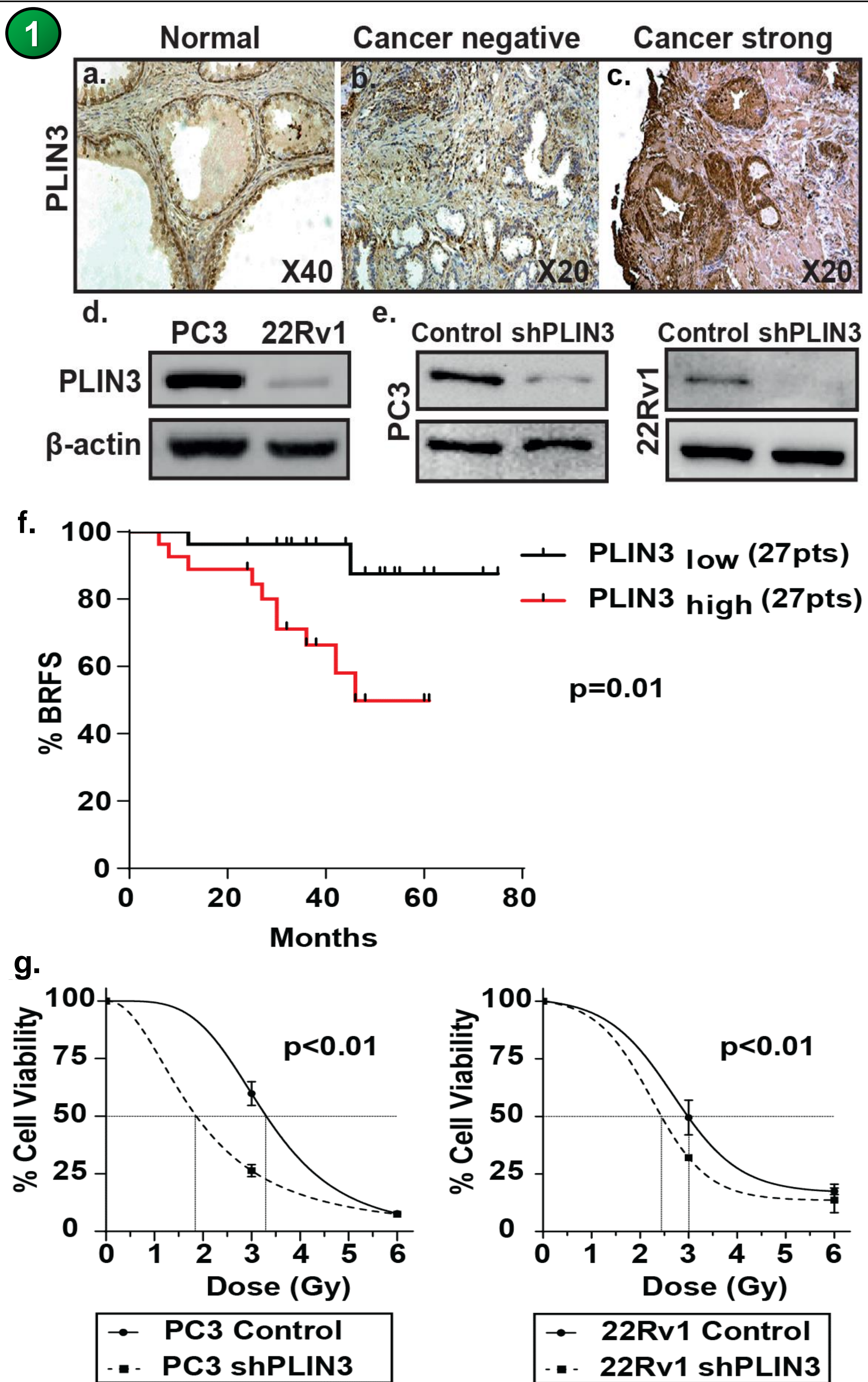
Παγκοσμίως ο καρκίνος του προστάτη (PCa) αποτελεί τη 2^η συχνότερη κακοήθεια στους άνδρες.

Η λιποφαγία αποτελεί σημαντική κυτταρική λειτουργία με σκοπό την αποδόμηση των λιπιδικών σταγόνων, όπου εντοπίζεται η πρωτεΐνη PLIN3, μέσω της λυσοσωμικής δράσης της αυτοφαγίας. Η λιποφαγία έχει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή ενέργειας και στον λιπιδικό μεταβολισμό.

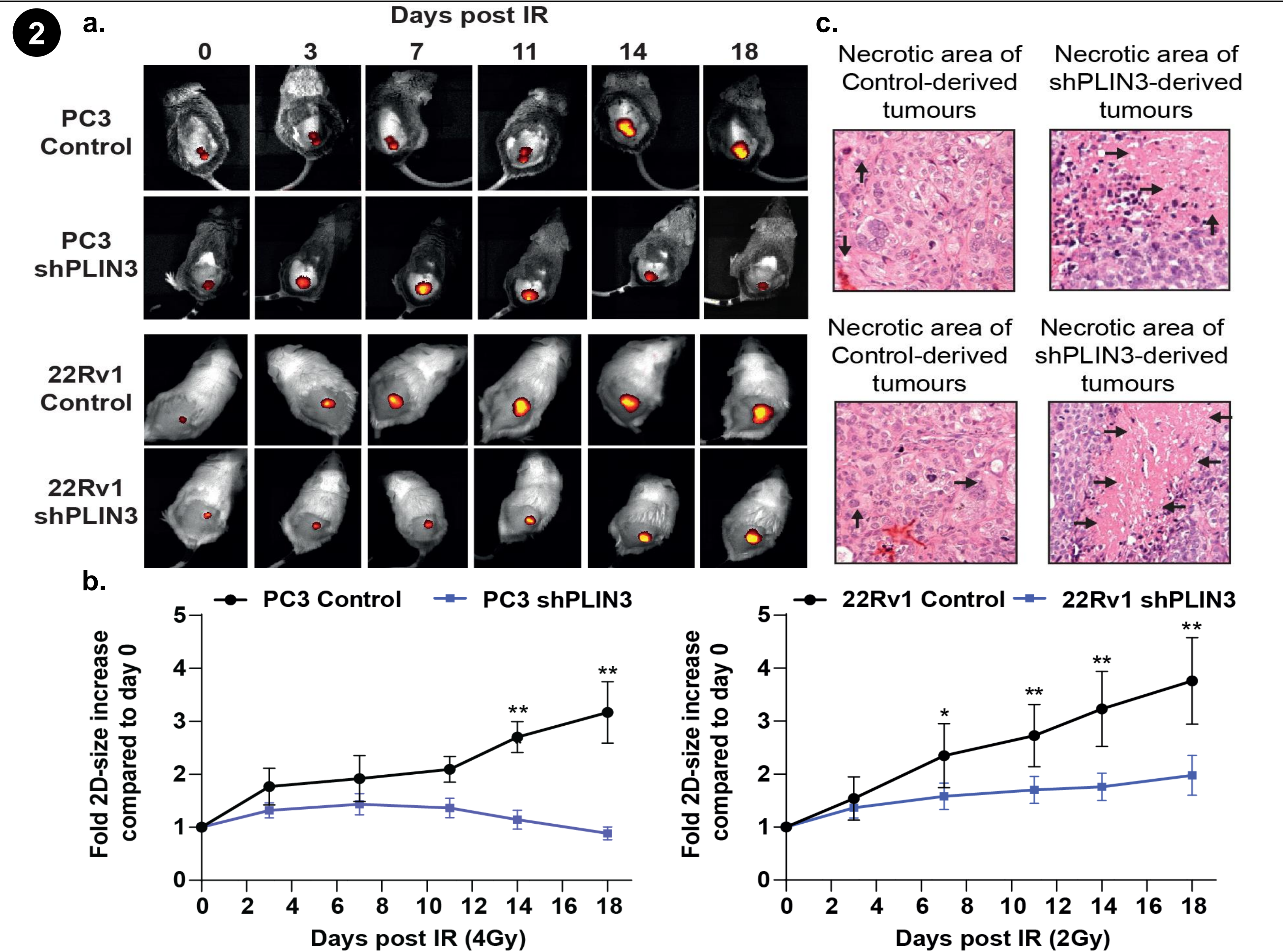
Ο επαναπρογραμματισμένος λιπιδικός μεταβολισμός και η έντονη λιποφαγική δραστηριότητα συμβάλλουν στην ανάπτυξη, επιθετικότητα και επιβίωση του καρκίνου.

ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ

Ανοσοϊστοχημική εκτίμηση της PLIN3 από 12 βιοψίες προστάτη με καλοήγη υπερπλασία και 54 βιοψίες PCa από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία. Δημιουργία των φθορίζουσών κυτταρικών σειρών PCa: PC3 (ορμονο-ανεξάρτητη) και 22Rv1 (ορμονο-εξαρτώμενη) με ή χωρίς μόνιμη αποσιώπηση της PLIN3. Έλεγχος κυτταρικής βιωσιμότητας 8 ημέρες μετά την ακτινοβολήση με 3Gy και 6Gy. Δημιουργία Xenografts μέσω υποδόριας έγχυσης των κυττάρων PC3 ή 22Rv1 στον μηρό ανοσοκατεσταλμένων μυών R2G2 ή NOD.SCID αντίστοιχα. Χορήγηση εφάπαξ δόσης ακτινοβολίας στην περιοχή του αναπτυσσόμενου όγκου με 4Gy (PC3: Control vs. shPLIN3) ή 2Gy (22Rv1: Control vs. shPLIN3) και παρακολούθηση του ρυθμού ανάπτυξης του όγκου για 18 ημέρες μέσω του συστήματος απεικόνισης IVIS Kinetics®. Ιστοχημική εκτίμηση της νέκρωσης του όγκου μετά την ακτινοθεραπεία.



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Εικόνα 1: **a.** Ανοσοϊστοχημική χρώση για τη λιποφαγική πρωτεΐνη PLIN3 σε βιοψίες προστάτη με καλοήγη υπερπλασία, **b-c.** αρνητική και έντονη ανοσοϊστοχημική χρώση της PLIN3 σε βιοψίες PCa από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία, **d.** διαφορετική ενδογενής έκφραση της πρωτεΐνης PLIN3 στις κυτταρικές σειρές PCa (PC3 και 22Rv1) μέσω Western blot, **e.** επιβεβαίωση της σταθερής αποσιώπησης της PLIN3 στις κυτταρικές σειρές PC3 και 22Rv1, **f.** καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier, όπου απεικονίζεται η συσχέτιση της έκφρασης της πρωτεΐνης PLIN3 με την ποσοστιαία ένδειξη BRFS από ασθενείς με PCa που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία, **g.** καμπύλες δόσης-απόκρισης, 8 ημέρες μετά τη χορήγηση θεραπείας με ιονίζουσα ακτινοβολία στα 3 και 6 Gy για τα κύτταρα PC3 (Control vs. shPLIN3) και 22Rv1 (Control vs. shPLIN3) αντίστοιχα.

Εικόνα 2: **a.** In vivo ανάπτυξη και παρακολούθηση των Xenografts για PC3 (Control vs. shPLIN3) και 22Rv1 (Control vs. shPLIN3) στα μοντέλα ποντικού R2G2 και NOD.SCID αντίστοιχα, **b.** ρυθμός ανάπτυξης των Xenografts για PC3 και 22Rv1 (Control και shPLIN3) σε ανοσοκατεσταλμένους μύες, **c.** αντιπροσωπευτική ιστοχημική (H&E) αξιολόγηση του όγκου που απομονώθηκε για τις κυτταρικές σειρές PC3 και 22Rv1 (Control vs. shPLIN3), όπου η περιοχή της νέκρωσης υποδεικνύεται από τα μαύρα βέλη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα επίπεδα έκφρασης της PLIN3 δύναται να χρησιμεύσουν ως διαγνωστικός ή/και προγνωστικός βιοδείκτης στον PCa.

Η ανοσοϊστοχημική αξιολόγηση της PLIN3 από βιοψίες PCa συμβάλλει στην κατηγοριοποίηση υποομάδας ασθενών που ανταποκρίνονται διαφορετικά στην ακτινοθεραπεία.

Μείωση των επιπέδων της PLIN3 ενίσχυσε την αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας στον PCa.

Ο καθορισμός της έκφρασης της PLIN3 και η θεραπευτική στόχευση του μορίου αυτού μπορεί να οδηγήσει σε εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση και βελτίωση της συνολικής επιβίωσης ασθενών με PCa μετά την ακτινοθεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Lamprou I, Kakouratos C, Tsolou A, et al. & Koukourakis M. I. Lipophagy-Related Protein Perilipin-3 and Resistance of Prostate Cancer to Radiation Therapy. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2022.
Lamprou I, Tsolou A, Kakouratos C, et al. & Koukourakis M. I. Suppressed PLIN3 frequently occurs in prostate cancer, promoting docetaxel resistance via intensified autophagy, an event reversed by chloroquine. Medical Oncology. 2021.
Zachari MA, Chondrou PS, Pouliou SE, et al. & Koukourakis M. I. Evaluation of the alamarblue assay for adherent cell irradiation experiments. Dose Response. 2014.
Karagounis IV, Abatzoglou IM, Koukourakis MI. Technical Note: Partial body irradiation of mice using a customized PMMA apparatus and a clinical 3D planning/LINAC radiotherapy system. Medical Physics. 2016.

ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ

Η παρούσα έρευνα χρηματοδοτήθηκε από το Hellenic Foundation for Research and Innovation (HFRI) στο πλαίσιο της υποτροφίας PhD Fellowship grant (αριθμός υποτροφίας: 904) στον Ιωάννη Λάμπρου. Επιπρόσθετη χρηματοδότηση χορηγήθηκε από το Tumor and Angiogenesis Research Group και το πρόγραμμα Ειδικού Λογαριασμού 8106 του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης.