



ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ CD40, BAFFR, LTBR ΚΑΙ RANK ΣΤΟΝ ΚΟΛΟΟΡΘΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

- ¹Κοττόρου Αναστασία, ^{1,2}Δημητρακόπουλος Φωτεινός-Ιωάννης, ¹Αντωνakoπούλου Άννα, ²Μακατσώρης Θωμάς, ³Τζελέπη Βασιλική, ²Καλόφωνος Χαράλαμπος, ²Κούτρας Άγγελος
1. Εργαστήριο Μοριακής Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών
 2. Ογκολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών
 3. Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο μεταγραφικός παράγοντας NF-κΒ (Nuclear Factor-kappaB), εμπλέκεται στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου ασκώντας τη δράση του κυρίως μέσω της απορρύθμισης του κλασικού ή/και του εναλλακτικού μονοπατιού σηματοδότησης¹. Το εναλλακτικό μονοπάτι του NF-κΒ μπορεί να ενεργοποιηθεί από μέλη της υπερικογένειας TNF, όπως είναι οι CD40 (Tumor necrosis factor receptor superfamily member 5), BAFFR (B-cell activating factor receptor), LtBR (Lymphotoxin Beta Receptor) και RANK (Receptor Activator of NF-KB). Αυτά τα μόρια καθώς και οι συνδέτες τους και η σηματοδότησή τους εμπλέκονται σε διάφορους τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του κολοορθικού καρκίνου (ΚΟΚ). Σε προηγούμενη μελέτη μας έχουμε δείξει ότι τα τελεστικά μόρια NF-κΒ2 και RELB παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση στον ΚΟΚ και σχετίζονται με την πρόγνωση ασθενών με ΚΟΚ². Επιπλέον, έχουμε δείξει ότι η έκφραση των υποδοχέων CD40, RANK, BAFFR και LTβR σχετίζεται με την πρόγνωση ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα³.

ΣΚΟΠΟΣ

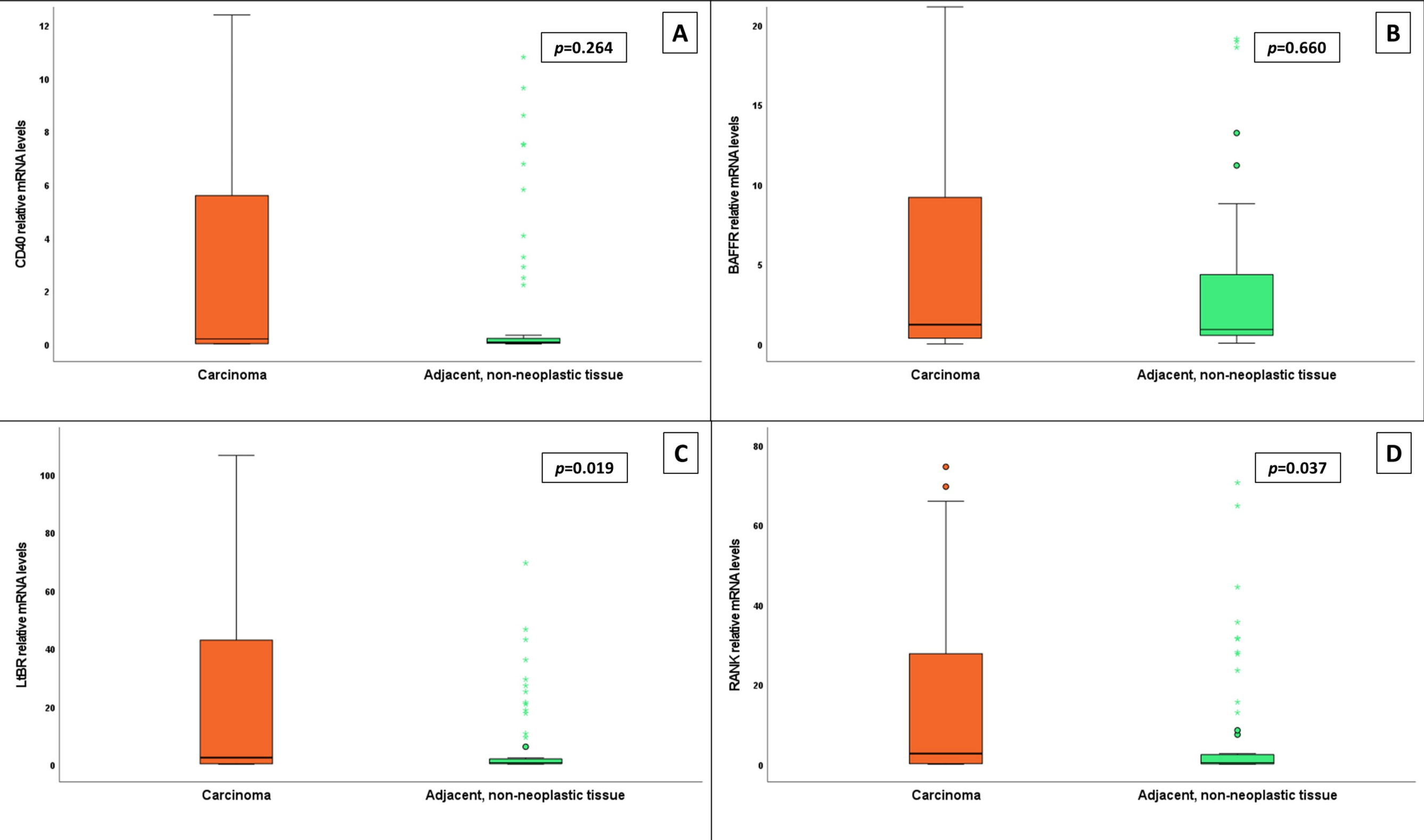
Στόχος της παρούσης μελέτης ήταν να προσδιορίσουμε την κλινική σημασία της έκφρασης των υπό μελέτη μορίων σε επίπεδο mRNA σε ασθενείς με ΚΟΚ καθώς και τη σχέση τους με τα τελεστικά μόρια NF-κΒ2 και RELB .

ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη αυτή προσδιορίστηκαν τα επίπεδα mRNA των υποδοχέων CD40, BAFFR, LTβR, RANK και των μεταγραφικών παραγόντων NF-κΒ2 και RELB σε 97 καρκινικά και 61 παρακείμενα μη νεοπλασματικά ιστικά δείγματα από ασθενείς με ΚΟΚ με τη χρήση real-time qRT-PCR και ειδικά σχεδιασμένους εκκινητές και ιχνηθέτες. Τα δεδομένα της έκφρασης συσχετίστηκαν με τα κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά και την κλινική έκβαση των ασθενών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη αυτή τα επίπεδα mRNA των *LTβR* και *RANK* ήταν υψηλότερα στους καρκινικούς συγκριτικά με τους μη νεοπλασματικούς ιστούς ($p=0.019$ και $p=0.037$, αντίστοιχα, Σχ.1). Επιπλέον, τα επίπεδα mRNA των *NF-κΒ2* και *RELB* σχετίστηκαν θετικά και ισχυρά με αυτά των υποδοχέων στους μη νεοπλασματικούς ιστούς ($p<0.001$ για όλες τις συσχετίσεις, εκτός αυτή του *RELB* με το *RANK*, Πίν. 1), ενώ στους καρκινικούς ιστούς οι συσχετίσεις ήταν πάλι θετικές, αλλά λιγότερο ισχυρές και όχι με όλα τα μόρια (Πίν. 2). Επίσης παρατηρήθηκε συσχέτιση της έκφρασης των υποδοχέων *BAFFR*, *LtBR* και *RANK* με τον τύπο της μάζας και συγκεκριμένα οι ελκωτικές μάζες είχαν υψηλότερη έκφραση των μορίων αυτών σε σχέση με τις εξωφυτικές ($p=0.006$, $p=0.014$ και $p=0.024$, αντίστοιχα, Σχ. 2) Τέλος, σημαντική ήταν η σχέση της έκφρασης με το διάστημα μέχρι την υποτροπή της νόσου (Time to disease progression, TTP) καθώς οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα mRNA είχαν μεγαλύτερο TTP ($p=0.026$ για *CD40*, $p=0.023$ για *BAFFR*, $p=0.027$ για *LTβR* και $p=0.038$ για *RANK*).

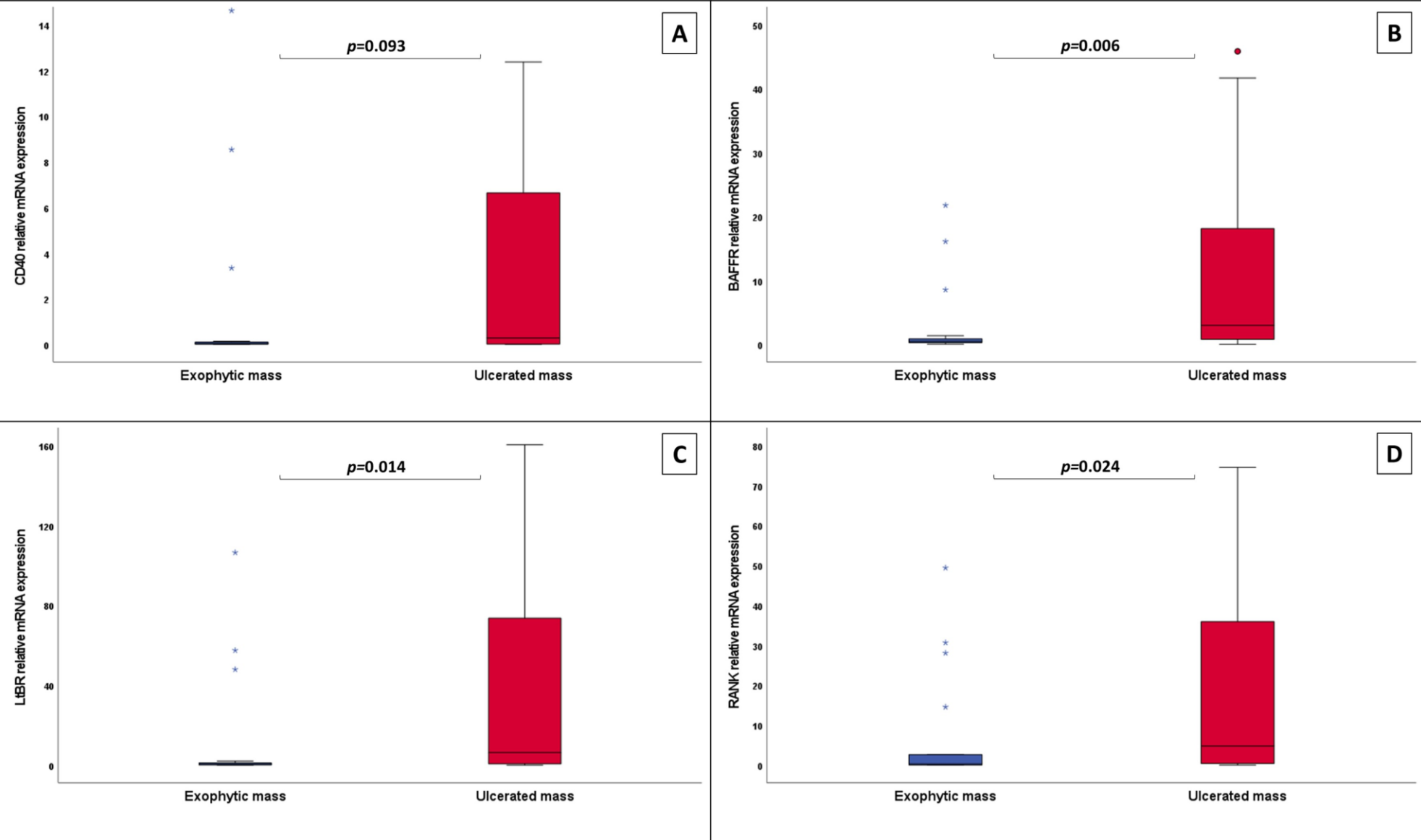


Σχήμα 1. Σχετικά επίπεδα γονιδιακής έκφρασης των υποδοχέων *CD40* (Α), *BAFFR* (Β), *LtBR* (C) και *RANK* (D) σε καρκινικούς και παρακείμενους μη νεοπλασματικούς ιστούς από ασθενείς με ΚΟΚ.

	CD40 relative mRNA expression in non-neoplastic tissues (pearson correlation)	BAFFR relative mRNA expression in non-neoplastic tissues (pearson correlation)	LTBR relative mRNA expression in non-neoplastic tissues (pearson correlation)	RANK relative mRNA expression in non-neoplastic tissues (pearson correlation)	NFKB2 relative mRNA expression in non-neoplastic tissues (pearson correlation)	RELB relative mRNA expression in non-neoplastic tissues (pearson correlation)
CD40 relative mRNA expression in non-neoplastic tissues (pearson correlation)	1	0,783**	0,832**	0,677**	0,724**	0,685**
BAFFR relative mRNA expression in non-neoplastic tissues (pearson correlation)	0,783**	1	0,616**	0,477**	0,588**	0,789**
LTBR relative mRNA expression in non-neoplastic tissues (pearson correlation)	0,832**	0,616**	1	0,425**	0,921**	0,695**
RANK relative mRNA expression in non-neoplastic tissues (pearson correlation)	0,677**	0,477**	0,425**	1	0,488**	0,257
NFKB2 relative mRNA expression in non-neoplastic tissues (pearson correlation)	0,724**	0,588**	0,921**	0,488**	1	0,69**
RELB relative mRNA expression in non-neoplastic tissues (pearson correlation)	0,685**	0,789**	0,695**	0,257	0,69**	1

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Πίνακας 1. Συσχετίσεις της γονιδιακής έκφρασης των υποδοχέων *CD40*, *BAFFR*, *LtBR* και *RANK* με τους μεταγραφικούς παράγοντες *NFKB2* και *RELB* στους μη νεοπλασματικούς ιστούς.



Σχήμα 2. Σχετικά επίπεδα γονιδιακής έκφρασης των υποδοχέων *CD40* (Α), *BAFFR* (Β), *LtBR* (C) και *RANK* (D) σε καρκινικούς ιστούς από ασθενείς με ΚΟΚ σε σχέση με τον τύπο της μάζας (εξωφυτική vs ελκωτική).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με την παρούσα μελέτη επιβεβαιώνεται ο ρόλος του εναλλακτικού μονοπατιού του NF-κΒ στον ΚΟΚ αναδεικνύοντας την κλινική σημασία των υπό μελέτη μορίων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dimitrakopoulos, Foteinos Ioannis D., Anastasia E. Kottorou, Melpomeni Kalofonou, and Haralabos P. Kalofonos. 2020. “The Fire Within: NF-KB Involvement in Non-Small Cell Lung Cancer.” Cancer Research 80 (19): 4025–36. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3578>.
2. Antonacopoulou, Anna, Anastasia E. Kottorou, Foteinos Ioannis Dimitrakopoulos, Stella Marousi, Foteini Kalofonou, Angelos Koutras, Thomas Makatsoris, Vassiliki Tzelepi, and Haralabos P. Kalofonos. 2021. “NF-KB2 and RELB Offer Prognostic Information in Colorectal Cancer and NFKB2 Rs7897947 Represents a Genetic Risk Factor for Disease Development.” Translational Oncology 14 (1). <https://doi.org/10.1016/J.TRANON.2020.100912>.
3. Dimitrakopoulos, Foteinos Ioannis D., Anastasia E. Kottorou, Anna G. Antonacopoulou, Nikolaos Panagopoulos, Chrisoula Scopa, Melpomeni Kalofonou, Dimitrios Dougenis, et al. 2019. “Expression of Immune System-Related Membrane Receptors CD40, RANK, BAFFR and LTβR Is Associated with Clinical Outcome of Operated Non-Small-Cell Lung Cancer Patients.” Journal of Clinical Medicine 8 (5). <https://doi.org/10.3390/JCM8050741>.

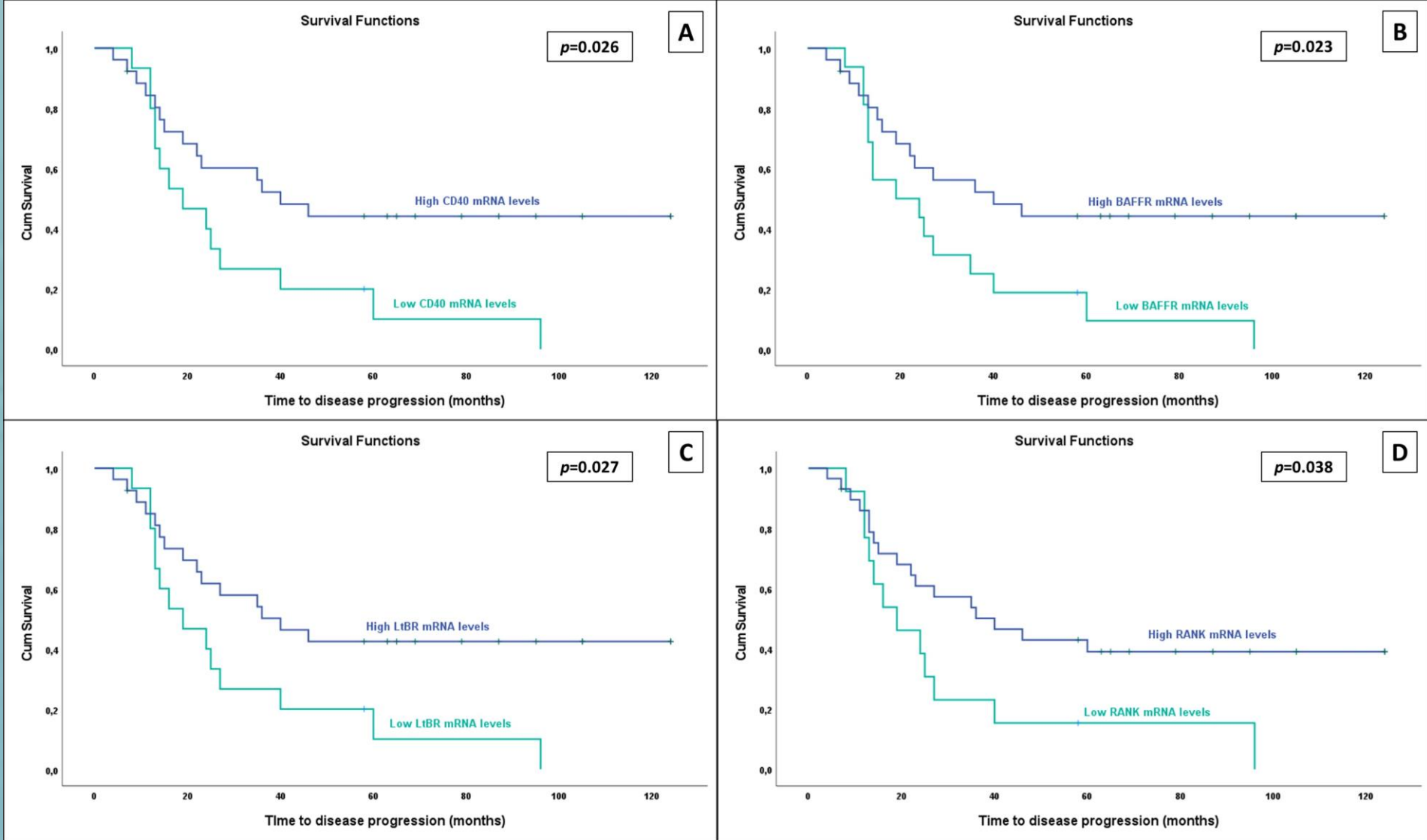


	CD40 relative mRNA expression in neoplastic tissues (pearson correlation)	BAFFR relative mRNA expression in neoplastic tissues (pearson correlation)	LTBR relative mRNA expression in neoplastic tissues (pearson correlation)	RANK relative mRNA expression in neoplastic tissues (pearson correlation)	NFKB2 relative mRNA expression in neoplastic tissues (pearson correlation)	RELB relative mRNA expression in neoplastic tissues (pearson correlation)
CD40 relative mRNA expression in neoplastic tissues (pearson correlation)	1	0,465**	0,681**	0,349**	0,026	0,601**
BAFFR relative mRNA expression in neoplastic tissues (pearson correlation)	0,465**	1	0,74**	0,241*	0,253*	0,539**
LTBR relative mRNA expression in neoplastic tissues (pearson correlation)	0,681**	0,74**	1	0,34**	0,309**	0,52**
RANK relative mRNA expression in neoplastic tissues (pearson correlation)	0,349**	0,241*	0,34**	1	0,034	0,106
NFKB2 relative mRNA expression in neoplastic tissues (pearson correlation)	0,026	0,253*	0,309**	0,034	1	0,268*
RELB relative mRNA expression in neoplastic tissues (pearson correlation)	0,601**	0,539**	0,52**	0,106	0,268*	1

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Πίνακας 2. Συσχετίσεις της γονιδιακής έκφρασης των υποδοχέων *CD40*, *BAFFR*, *LtBR* και *RANK* με τους μεταγραφικούς παράγοντες *NFKB2* και *RELB* στους καρκινικούς ιστούς.



Σχήμα 3. Καμπύλες Kaplan-Meier με το διάστημα μέχρι την υποτροπή της νόσου (Time to disease progression TTP) ασθενών με ΚΟΚ σε σχέση με τα επίπεδα mRNA των υποδοχέων *CD40* (Α), *BAFFR* (Β), *LTβR* (C) και *RANK* (D) στους καρκινικούς ιστούς (διαχωρισμός με βάση τη διάμεση τιμή των επιπέδων έκφρασης).