

Η ΥΠΟΞΙΑ ΕΠΑΓΕΙ ΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ PD-L1 ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Ε. Ξανθοπούλου [1], Ι.Μ. Κουκουράκης [2], Α. Μητράκας [1], Α. Γιατρομανωλάκη [3], Μ.Ι. Κουκουράκης [1].

[1] Κλινική Ακτινοθεραπείας/ Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη. [2] Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο Αθηνών. [3] Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας, Τμήμα Ιατρικής Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

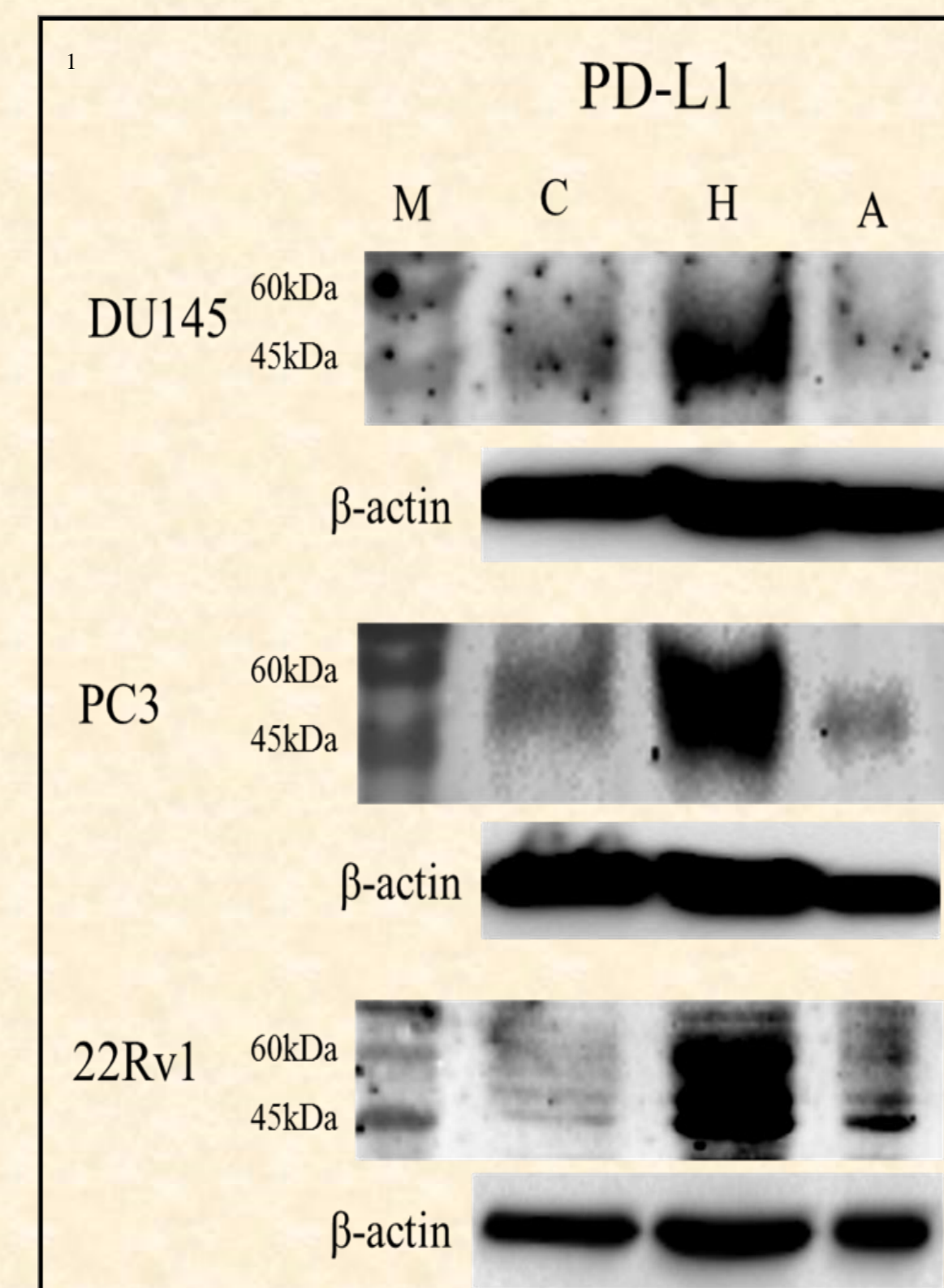
Εισαγωγή: Τα καρκινικά κύτταρα όταν εκφράζουν την πρωτεΐνη PD-L1 (programmed death-ligand 1) αποτρέπουν την αντινεοπλασματική δράση των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων, αφού συνδεθούν με τον αντίστοιχο υποδοχέα τους PD-1. Η υποξία και οι όξινες συνθήκες στο μικροπεριβάλλον του όγκου έχουν συσχετιστεί με κλινική επιθετικότητα και αντοχή στις συμβατικές θεραπείες.

Σκοπός της μελέτης: Η επίδραση της υποξίας και της οξέωσης στα επίπεδα έκφρασης της PD-L1 σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές και σε ιστούς καρκίνου του προστάτη.

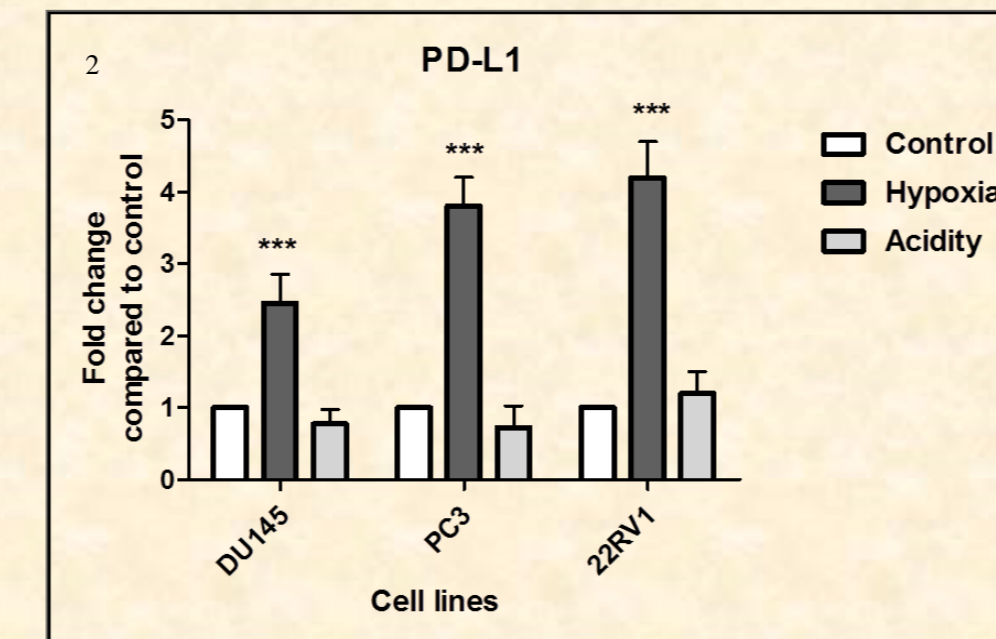
Μέθοδος-Αποτελέσματα:

Πειράματα διεξήχθησαν σε καρκινικές κυτταρικές σειρές προστάτη, συμπεριλαμβανομένης της ορμονοεξαρτώμενης κυτταρικής σειράς 22Rv1 και των μη-ορμονοεξαρτώμενων DU145 και PC3.

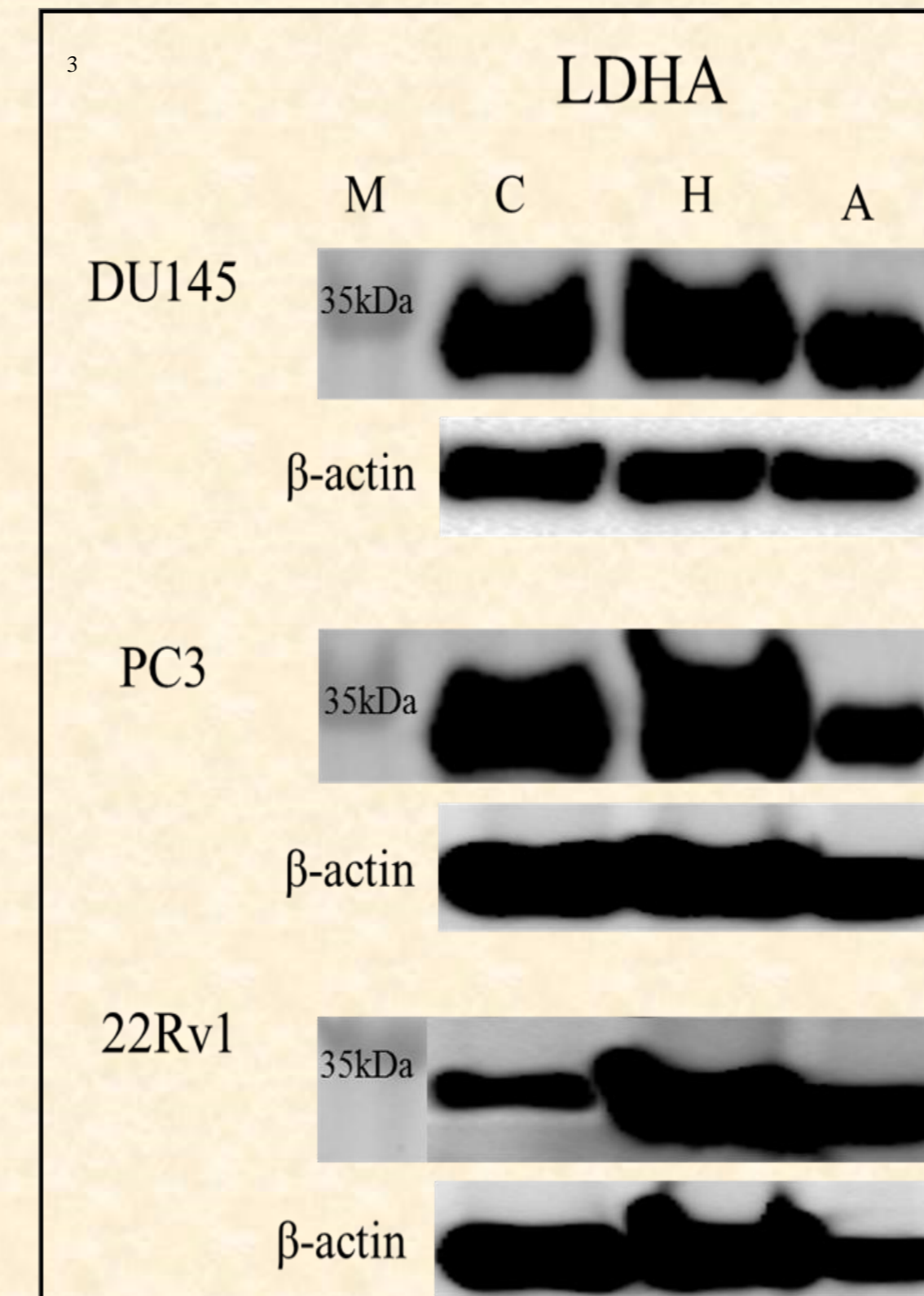
Δείγματα πρωτεΐνης και RNA απομονώθηκαν από κυτταρολύματα ύστερα από την έκθεση σε συνθήκες υποξίας (1% οξυγόνο) και οξέωσης (pH 6.5). Τα επίπεδα έκφρασης της πρωτεΐνης και του mRNA PD-L1 και της γαλακτικής αφυδρογονάσης LDHA (δείκτης υποξίας και αναερόβιου μεταβολισμού) εκτιμήθηκαν μέσω Western Blot, ανοσοκυτταροχημείας και RT-PCR, αντίστοιχα.



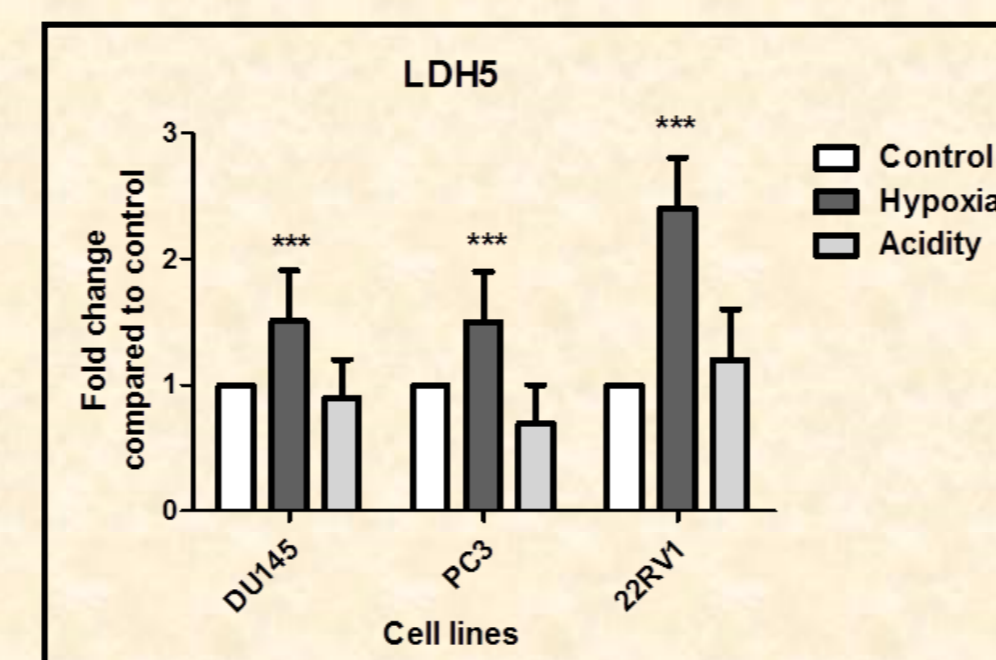
Εικόνα 1: Western blot με έκφραση της PD-L1 σε κυτταρικές σειρές καρκίνου προστάτη σε υποξικές και όξινες συνθήκες



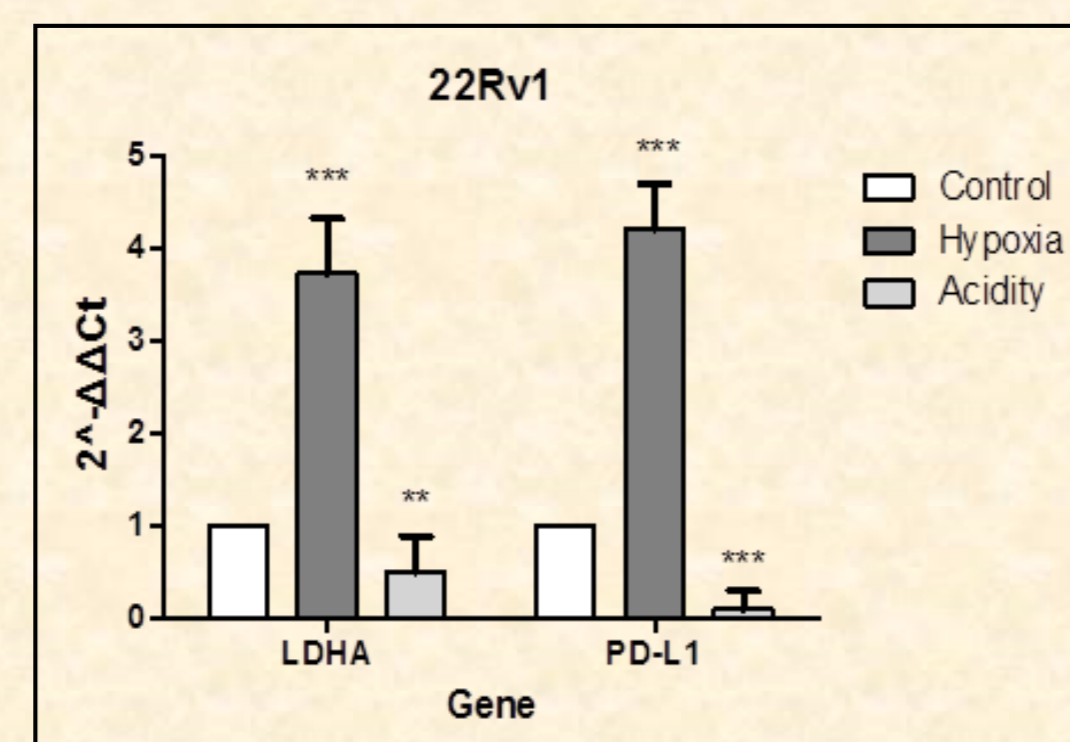
Εικόνα 2: Band densitometry της ανάλυσης κατά Western της έκφρασης της PD-L1 ($p < 0.05^{**}$ and $p < 0.01^{***}$)



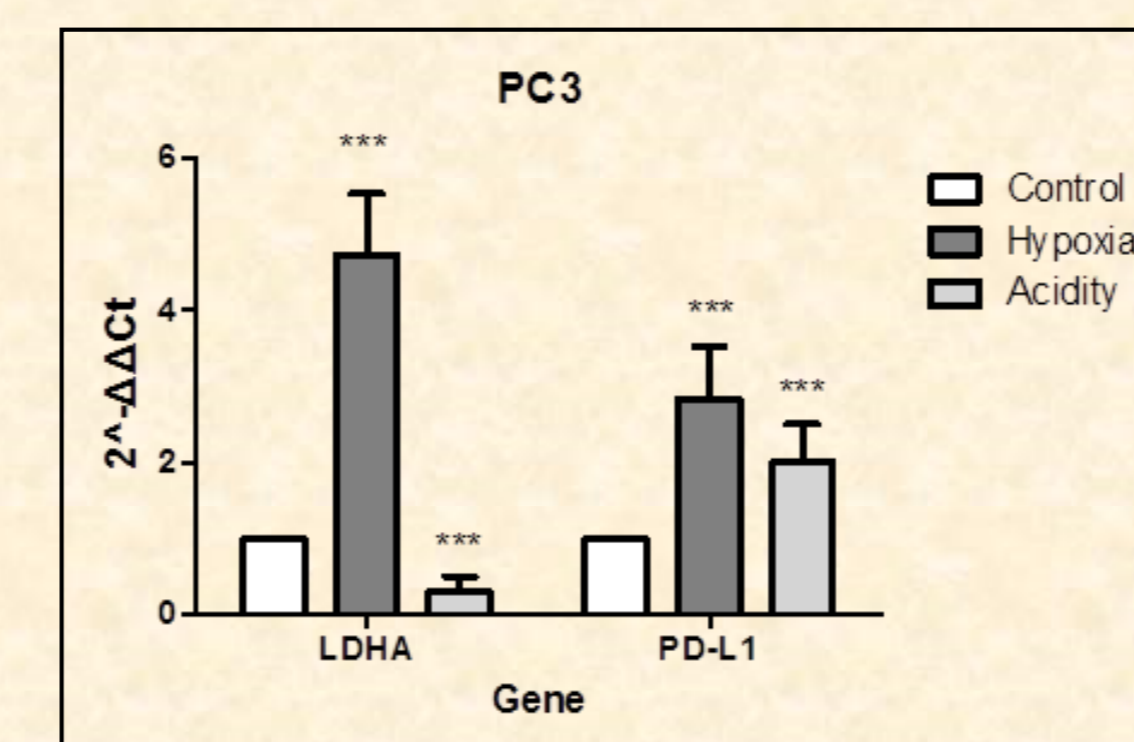
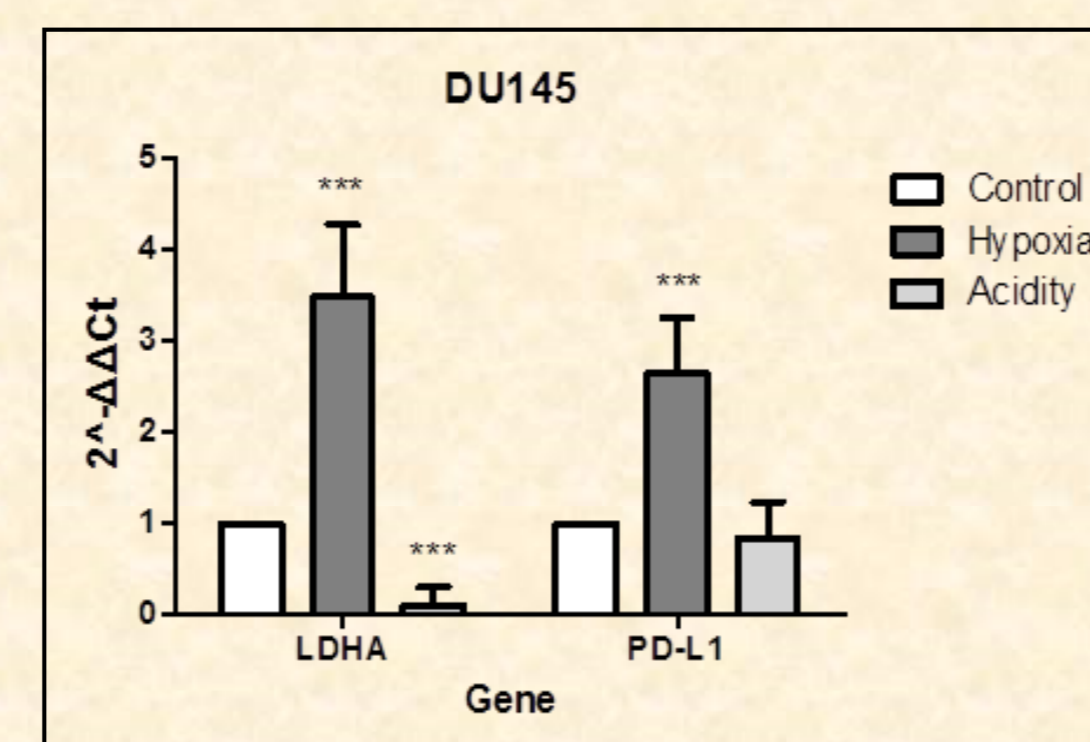
Εικόνα 3: Western blot με έκφραση της LDHA σε κυτταρικές σειρές καρκίνου προστάτη σε υποξικές / όξινες συνθήκες



Εικόνα 2: Band densitometry της ανάλυσης κατά Western της έκφρασης της LDHA ($p < 0.05^{**}$ and $p < 0.01^{***}$)

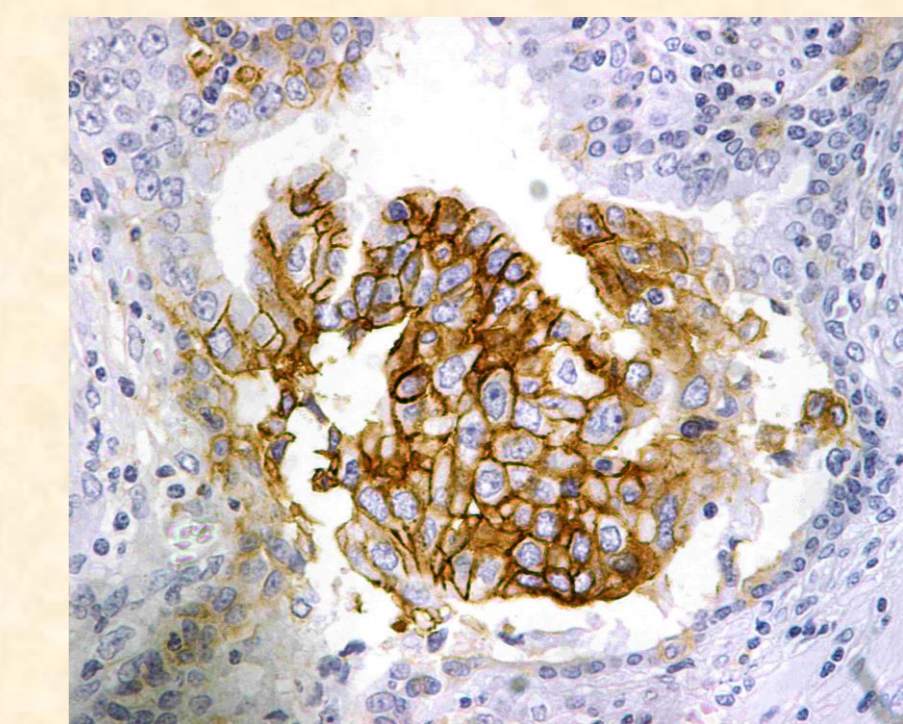


Εικόνα 4: Επίπεδα mRNA των PD-L1 και LDHA γονιδίων (RT-PCR), σε υποξικές και όξινες συνθήκες ($p < 0.05^{**}$, and $p < 0.01^{***}$)

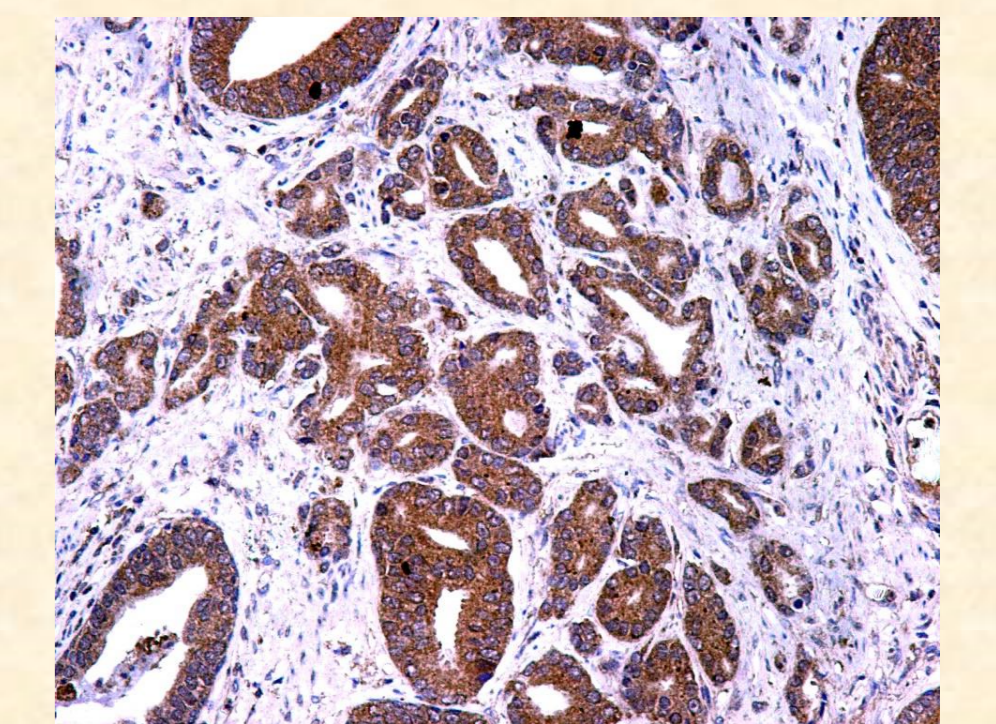


Πενήντα-έξι δείγματα (56) ιστών από χειρουργικά εξαιρεθέντα αδενοκαρκινώματα προστάτη εκτιμήθηκαν για την έκφραση του PD-L1 και LDH5.

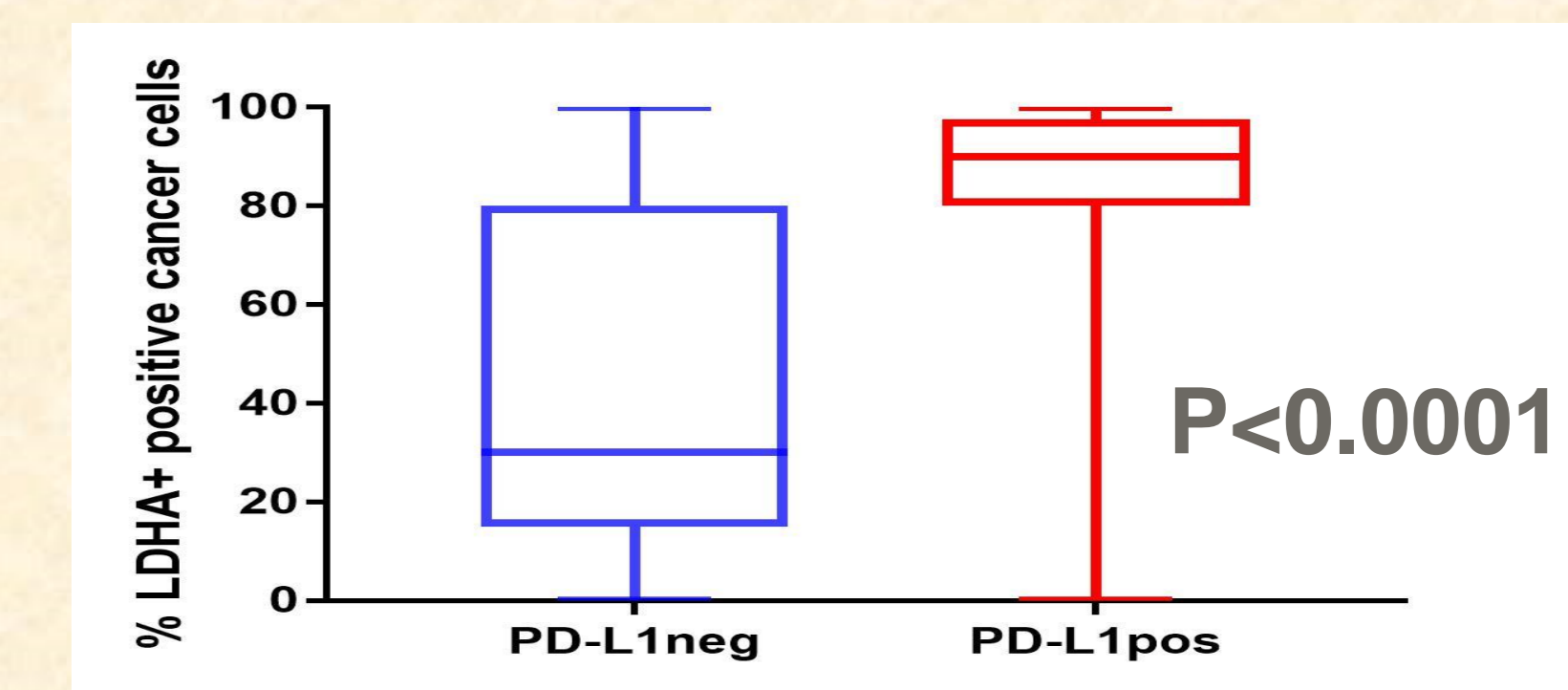
Υπερέκφραση του PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα στους ιστούς, συνδέθηκε με υπερέκφραση της πρωτεΐνης LDHA



PD-L1



LDHA



Συμπεράσματα: Η υποξία στο μικροπεριβάλλον του όγκου οδηγεί στην ανοσολογική ανοχή μέσω της αύξησης έκφρασης μορίων ανοσολογικού ελέγχου, όπως το PD-L1, στα κύτταρα καρκίνου του προστάτη, τόσο στην περίπτωση ορμονοεξαρτώμενων, όσο και στην περίπτωση των ορμονοανεξάρτητων όγκων