

Zmiany molekularne w raku gruczołowo – torbielowatym gruczołów ślinowych

Słowa kluczowe: rak gruczołowo – torbielowaty gruczołów ślinowych, metylacja RNA, TILs, kompleks remodelujący chromatynę, splicing

Rak gruczołowo – torbielowaty (ACC) gruczołów ślinowych to rzadko występujący nowotwór charakteryzujący się powolnym wzrostem oraz skłonnością do częstych wznów miejscowych, a także dawania przerzutów odległych nawet wiele lat po zakończeniu leczenia. ACC cechuje się niską immunogennością i niewielkim odsetkiem limfocytów T naciekających mikrośrodowisko guza. Wydaje się, że obecnie stosowane metody leczenia są nieskuteczne ponieważ 15-letnie przeżycie chorych z rakiem gruczołowo – torbielowatym szacuje się na ok. 40 %. W oparciu o dostępną literaturę, ACC wciąż pozostaje słabo poznanym nowotworem. W związku z tym odkrycie podstaw patogenezy tego nowotworu oraz zmian molekularnych jakie w nim zachodzą jest kluczowe dla opracowania nowych schematów terapeutycznych. Zaburzenia dotyczące procesów epigenetycznych takich jak metylacja RNA oraz splicing czy zmiana struktury chromatyny mogą brać udział w powstawaniu wielu rodzajów nowotworów w tym także raka gruczołowo – torbielowatego gruczołów ślinowych. Co więcej, reozregulowanych procesów nie tylko wpływa bezpośrednio na patogenezę nowotworu, ale także na odpowiedź układu odpornościowego na powstający nowotwór. Poniższa rozprawa doktorska skupia się na analizie ilości i rodzaju limfocytów T naciekających mikrośrodowisko ACC oraz ocenie ekspresji wybranych białek, które są regulowane przez kompleksu remodelujący chromatynę SWI/SNF oraz kompleksów odpowiedzialnych za metylację RNA i splicing. Uzyskane wyniki zostały skorelowane ze danymi kliniczno – patologicznymi. Materiał badawczy stanowiły próbki tkanek z rakiem gruczołowo – torbielowatym gruczołów ślinowych pochodzących zarówno z guza pierwotnego, wznowy miejscowej oraz przerzutu odległego. Rak gruczołowo – torbielowaty gruczołów ślinowych cechuje się skąpym naciekiem limfocytów T z przewagą limfocytów T CD4+ nad limfocytami T cytotoksycznymi CD8+. Co więcej, ACC gruczołów ślinowych charakteryzuje się zaburzeniami dotyczącymi ekspresji białek stanowiących podjednostki kompleksu remodelującego chromatynę – BRM. Nadekspresja białka BRM koreluje z niepomyślnym rokowaniem. Ponadto, zaburzenia ekspresji białek odpowiedzialnych za metylację RNA nie tylko przyczyniają się do rozwoju nowotworu, ale także mogą mieć wpływ na aktywność limfocytów T. Przeprowadzone analizy statystyczne dowodzą, że wysoki poziom białka WTAP koreluje z niepomyślnym rokowaniem chorych, podobnie jak podtyp lity nowotworu i stadium T3/T4. Wydaje się więc, że zablokowanie białka WTAP mogłoby stanowić punkt uchwytu dla opracowania schematów immunoterapeutycznych. Podsumowując, przedstawione analizy sugerują, że zaburzenia podjednostek kompleksów remodelujących chromatynę typu SWI/SNF, a także zaburzenia metylacji RNA i splicingu mogą prowadzić do rozwoju raka gruczołowo – torbielowatego gruczołów ślinowych i korelują z niskim naciekiem limfocytów T cytotoksycznych w mikrośrodowisku guza. Dokładna ocena mechanizmów wpływających na ilość i rodzaj limfocytów T naciekających środowisko guza wymaga dalszych badań na większej grupie pacjentów.