

Zmiany molekularne w jasnokomórkowym raku nerki

Wstęp: Jasnokomórkowy rak nerki (ang. clear cell renal cell carcinoma - ccRCC) jest najczęstszym nowotworem złośliwym tego narządu. Pomimo postępów w terapii ccRCC jest to nowotwór oporny na leczenie i cechuje się on niepomyślnym rokowaniem. W związku z tym, konieczne jest poszukiwanie nowych ścieżek terapeutycznych w oparciu zarówno o analizę zaburzeń molekularnych jak i ich korelację z układem immunologicznym. ccRCC jest jednym z nowotworów charakteryzujących się wysoką immunogennością z obfitym naciekiem limfocytów T w mikrośrodowisku guza (ang. tumor infiltrating lymphocytes - TILs). Dostępne dane sugerują, że nowotwór ten charakteryzuje się wysokim odsetkiem TILs z przewagą limfocytów CD4⁺ nad limfocytami CD8⁺. Niemniej jednak, limfocyty T obecne w środowisku guza wydają się być jednak uśpione i nie spełniają swojej funkcji. Onkostatyna M i jej receptor OSMR są białkami zaangażowanymi w patogenezę ccRCC i w części nowotworów mogą działać jako stymulator układu odpornościowego, podczas gdy w pozostałych chorobach nowotworowych pośredniczą w immunosupresji. Przeprowadzone badania wykazały, że OSMR może być zaangażowany w wyczerpanie efektorowych limfocytów T CD4⁺, podobnie jak białko TMPRSS2.

Materiał i metody: Materiał badawczy stanowiło 161 próbek ccRCC uzyskanych od pacjentów z Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii-Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego - NIO-PIB. Wszystkie próbki zostały scharakteryzowane pod kątem typu, stadium (klasyfikacja TNM) oraz stopnia złośliwości histologicznej. Za pomocą analizy immunohistochemicznej oceniano obecność OSMR, IDO-1, PD-L1 i TMPRSS2 w badanym materiale.

Wyniki: Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że ccRCC charakteryzuje się dużą liczbą TILs w mikrośrodowisku guza. Ponadto, białko OSMR jest obecne nie tylko na powierzchni komórek nowotworowych, ale także na powierzchni TILs. Dodatkowo, poziom OSMR obecnego na TILs jest wysoki zwłaszcza w zaawansowanej chorobie przerzutowej ccRCC. Ponadto, liczba

limfocytów T z obecnością OSMR korelowała z naciekiem TILs. Z kolei, ekspresję IDO1 wykryto przede wszystkim w cytoplazmie komórek kanalików proksymalnych zdrowej nerki, chociaż w komórkach raka obserwowano ekspresję ektopową. TMPRSS2 był obecny w TILs tylko w niektórych przypadkach i nie korelował z TILs ani progresją ccRCC. Co więcej, nie wykryto żadnego związku pomiędzy poziomem białka PD-L1 ani ilością TILs czy też stopniem zaawansowania choroby.

Wnioski: OSMR występuje nie tylko w komórkach nowotworowych, ale przede wszystkim na powierzchni TILs. Co więcej, poziom OSMR obecnego na TILs wykazuje silną korelację ze stopniem zaawansowania choroby i może służyć jako marker wyczerpania limfocytów T CD4+. Jednakże, jego funkcja prognostyczna w odpowiedzi na immunoterapię będzie oceniana w przyszłości. Dodatkowo, OSMR może pełnić także rolę receptora bezpośrednio zaangażowanego w inaktywację limfocytów T CD4+.