

Streszczenie w języku polskim

Rak żołądka znajduje się na 5 miejscu pod względem zachorowalności na nowotwory złośliwe na świecie oraz 4 miejscu wśród zgonów. W Polsce zajmuje on 6. miejsce spośród nowych przypadków nowotworów złośliwych u mężczyzn oraz na 5. miejsce wśród przyczyn zgonu. U kobiet nowotwór ten występuje rzadziej, zajmuje jednak 7. pozycję wśród przyczyn zgonu. Nowotwory złośliwe żołądka najczęściej przyjmują postać raków gruczołowych. Diagnoza następuje zazwyczaj w zaawansowanych stadiach rozwoju, co skutkuje mniejszymi szansami na wyleczenie. Uzasadnione jest zatem prowadzenie badań mających na celu identyfikację zmian w profilu molekularnym i biochemicznym specyficznych dla wczesnych stadiów progresji raka żołądka. W ostatnich latach wiele badań skupia się wokół białek adhezyjnych jako punktów uchwytu terapii przeciwnowotworowych.

Białka adhezyjne odgrywają istotną rolę w procesach rozwoju nowotworów: wzrostu, inwazji i przerzutowania. Poprzez zmiany w oddziaływaniach adhezyjnych, komórki nowotworowe wykazują zaburzoną morfologię, która skutkuje osłabieniem ich adhezji i przyczynia się do nabywania potencjału metastatycznego. Tensyny również są zaliczane do grupy białek adhezyjnych. Białka te tworzą mostki między włóknami aktynowymi oraz β -integrynami, zwane mostkami adhezji fokalnej, umożliwiające im uczestniczenie w transmisji sygnałów między środowiskiem wewnątrzkomórkowym i zewnątrzkomórkowym. TNS1 jest istotnym czynnikiem podczas prawidłowego procesu migracji komórkowej, jak też posiada zdolność supresji nowotworów poprzez hamowanie nadmiernej migracji komórek nowotworowych. Białko TNS2 reguluje m.in. szlak sygnałowy PI3K/Akt wpływając na procesy związane z proliferacją i migracją komórek. Jako ujemny regulator tego szlaku sygnałowego działa jako supresor rozwoju nowotworu. Z kolei TNS3 pełni istotną rolę w procesie powstawania nowotworu oraz przyczynia się do nabycia zdolności inwazyjnych przez komórki nowotworowe. Badania wykazują, że wyciszenie genu kodującego TNS3 powoduje zmniejszenie inwazyjności komórek nowotworowych. Funkcje biologiczne związane z ekspresją białka TNS4 obejmują procesy związane z motoryką komórek, apoptozą, homeostazą czynników wzrostowych i potencjałem onkogennym. Nadekspresja TNS4 przyczynia się do migracji komórek na drodze wiązania domeny PTB z ogonem integryny β 1, stymulowania ekspresji kinazy związanej z integryną lub oddziaływaniem z supresorem nowotworów DLC1.

Celem niniejszej pracy była ocena ekspresji białek adhezyjnych: TNS1, TNS2, TNS3 oraz TNS4 w raku żołądka w porównaniu do prawidłowej błony śluzowej oraz analiza zależności

między ekspresją tych białek a wybranymi parametrami kliniczno-histopatologicznymi raka żołądka oraz całkowitym przeżyciem pacjentów.

Ekspresję białek TNS1, TNS2, TNS3 oraz TNS4 oceniono u 90 pacjentów przy użyciu metody immunohistochemicznej. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu Statistica 13 (Statsoft, Kraków, Polska).

Białko TNS1 było częściej obecne w nowotworach niezróżnicowanych w porównaniu do nowotworów niskozróżnicowanych oraz średniozróżnicowanych ($p=0,016$). Ekspresja białka TNS1 była też częściej obserwowana w nowotworach przerzutujących w porównaniu do nowotworów bez przerzutów odległych ($p=0,001$). Białko TNS2 było częściej obecne w nowotworach średniozróżnicowanych niż w nowotworach niskozróżnicowanych oraz niezróżnicowanych ($p=0,041$). Ekspresja TNS2 była też częściej obecna w nowotworach z obecnym zapaleniem okołoguzowym ($p=0,041$) oraz z towarzyszącą infekcją *H. pylori* ($p=0,023$). Z kolei białko TNS3 było częściej obecne w nowotworach średniozróżnicowanych niż w nowotworach niskozróżnicowanych i nowotworach niezróżnicowanych ($p=0,023$). Wyższa ekspresja TNS4 występowała częściej w rakach żołądka o średnicy ≥ 5 cm ($p=0,038$). Wykazano także, że wzrost ekspresji TNS4 był obecny częściej w nowotworach o typie histologicznym bez komponenty śluzowej niż w nowotworach śluzowych ($p=0,021$). Ponadto zaobserwowano, że wyższa ekspresja jest obecna w nowotworach średniozróżnicowanych w porównaniu do nowotworów niskozróżnicowanych oraz niezróżnicowanych ($p<0,001$). Wzrost ekspresji był również widoczny w nowotworach o typie jelitowym wg klasyfikacji Laurena ($p=0,018$). Nie wykazano istotnych zależności między ekspresją białek TNS1, TNS2, TNS3 oraz TNS4 a całkowitym przeżyciem pacjentów.

Ekspresja białka TNS1 jest związana z gorzej rokującym typem raka żołądka i występowaniem przerzutów odległych. Z kolei wyższej ekspresji TNS2 towarzyszy nacieki okołoguzowy z komórek zapalnych i infekcja *H. pylori*, które sprzyjają rozwojowi raka o lepszym rokowaniu, podobnie jak w przypadku wyższej ekspresji białka TNS3. Ekspresja TNS4 była istotnie wyższa w guzach o średnicy ≥ 5 cm, średniozróżnicowanym typem raka żołądka, bez komponenty śluzowej, o typie jelitowym wg klasyfikacji Laurena. Zwiększony poziom ekspresji TNS4 jest związany z typem histologicznym raka żołądka o lepszym rokowaniu.