

Analiza ekspresji białek NANOS i PUMILIO oraz markerów przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej w nowotworach neuroendokrynnych przewodu pokarmowego przy pomocy analizy obrazu z wykorzystaniem uczenia maszynowego

Choroby nowotworowe stanowią drugą co do częstości przyczynę zgonów w Polsce, a ich liczba wzrosła w ostatnich trzydziestu latach niemal dwukrotnie. Nowotwór jednak, to nie jedna jednostka chorobowa, jak dawniej sądzono, ale cała grupa chorób o różnym przebiegu klinicznym i rokowaniu. Właśnie ze względu na przebieg kliniczny i rokowanie nowotwory dzieli się na łagodne (zwykle ograniczone do miejsca, w którym powstały, nienaciekające, nie przerzutujące) i złośliwe (wykazujące tendencję do naciekania i dawania przerzutów).

Proces przerzutowania nowotworów jest niezwykle skomplikowany i nie do końca jeszcze wyjaśniony. Polega on na odłączaniu się komórek od guza pierwotnego, przedostawaniu się ich do naczyń krwionośnych bądź limfatycznych i zasiedleniu innych, często odległych tkanek. Obecność przerzutów nowotworowych przekłada się na znacznie gorsze rokowanie pacjentów i dlatego zrozumienie tego procesu jest niezwykle istotne klinicznie.

Przypuszcza się, że rolę w procesie przerzutowania odgrywa przemiana nabłonkowo-mezenchymalna. Jest to proces, który początkowo był opisywany podczas rozwoju zarodkowego, a który również wykorzystują komórki nowotworowe. Polega on na przemianie stacjonarnych, trzymających się sąsiednich komórek nowotworowych w takie, które posiadają zdolność migracji.

Dotychczas opisano szereg białek odgrywających rolę w przemianie nabłonkowo-mezenchymalnej (jak na przykład białka SNAIL i TWIST). Najnowsze doniesienia naukowe wskazują, że może istnieć jeszcze inna grupa białek, które może być zaangażowana w ten proces – NANOS i PUMILIO.

Celem naszego projektu jest sprawdzenie czy białka NANOS i PUMILIO są zaangażowane w przemianę nabłonkowo-mezenchymalną. Chcemy to osiągnąć wykorzystując do tego tkanki nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (tzw. GEP-NETy od ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors). Wytypujemy guzy, które aktywowały wspomniany proces, wykorzystując białka opisane jako zaangażowane w przemianę nabłonkowo-mezenchymalną. Następnie będziemy sprawdzać ekspresję białek NANOS i PUMILIO w GEP-NETach, które aktywowały przemianę nabłonkowo-mezenchymalną i te, które tej przemiany nie aktywowały. Zrozumienie roli NANOS i PUMILIO w przemianie nabłonkowo-mezenchymalnej pozwoli w przyszłości zidentyfikować nowe szlaki sygnałowe tego procesu, które można będzie wykorzystać do projektowania celowanych leków.

Zdecydowaliśmy się skupić w naszym projekcie na GEP-NETach z kilku względów. Po pierwsze, mamy w naszym ośrodku pod naszą opieką całkiem dużą grupę pacjentów. Ponadto w literaturze znany jest już fakt wykorzystywania przez ten nowotwór programu przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej. Po trzecie, białka NANOS i PUMILIO zostały opisane na poziomie tkanki nowotworowej tylko w raku płuc. Sprawdzenie ich ekspresji w innym nowotworze pozwoli nam ocenić pośrednio, czy mogą one być w sposób bardziej powszechny zaangażowane w proces nowotworzenia. Poza tym, badanie to może przysłużyć się samym pacjentom - GEP-NETy są niejednorodną grupą nowotworów. Część z nich zachowuje się jak nowotwory łagodne, ale istnieje też grupa wykazująca cechy nowotworów złośliwych, włącznie ze zdolnością do przerzutowania. Wykazanie roli białek NANOS i PUMILIO w przemianie nabłonkowo-mezenchymalnej sugerowałoby, że mogą być one zaangażowane w proces przerzutowania GEP-NETów, a tym samym mogłyby również w przyszłości być potencjalnie wykorzystane jako markery gorszego rokowania. Pozwoliłoby to wyodrębnić grupy pacjentów charakteryzujących się gorszym przebiegiem klinicznym i wymagających innego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego.