

Wpływ stresu siateczki śródplazmatycznej na wydzielanie hormonów przez guzy neuroendokrynne przysadki (PitNETs)

Komórki nowotworowe mogą doświadczać stresu siateczki śródplazmatycznej (ER) z powodu wielu czynników m.in.: hipoksji, braku składników odżywczych lub aktywacji szlaków onkogennych. W wyniku tego komórki zwiększają odpowiedź na nieprawidłowo sfałdowane białka (UPR; unfolded protein response) w celu przywrócenia normalnej funkcji ER (np. poprzez hamowanie translacji białek, degradację nieprawidłowo sfałdowanych białek lub zwiększoną produkcję białek opiekuńczych). Homeostaza ta może zostać osiągnięta za pośrednictwem trzech głównych szlaków UPR: szlaku PERK (protein kinase RNA-like ER kinase), IRE1 (Inositol-requiring enzyme 1) lub ATF6 (activating transcription factor 6) (1, 2). Choć UPR początkowo sprzyja przeżyciu komórki poprzez zwiększenie fałdowania i degradacji białek, przedłużony stres ER może prowadzić do śmierci komórki.

Wykazano istotną rolę szlaków UPR w patogenezie wielu nowotworów, m.in. w inwazyjnym raku piersi, raku jelita grubego, raku trzustki oraz glejaku wielopostaciowym (3, 4). Połączenie standardowych terapii nowotworów z inhibitorami UPR (IRE1, PERK, eIF2A) wykazało lepszą skuteczność leczenia w badaniach przedklinicznych. Dlatego terapie ukierunkowane na szlaki związane z UPR stają się celem leczenia (1, 5, 6).

Guzy neuroendokrynne przysadki (PitNETs), znane również jako gruczolaki przysadki (PAs), są trzecim najczęściej występującym nowotworem wewnątrzczaszkowym, tuż po oponiakach i glejakach. Choć zazwyczaj są zmianami łagodnymi, mogą wykazywać również inwazyjny i nawracający charakter. PitNETs są klasyfikowane według wielkości jako mikrogruczolaki (<10 mm średnicy) lub makrogruczolaki (>10 mm średnicy), albo według aktywności hormonalnej jako wydzielające lub nieczynne hormonalnie (NF-PitNETs). PitNETs powstają z przedniego płata przysadki i mogą wykazywać dodatnie barwienie immunohistochemiczne dla hormonów wydzielanych przez przedni płat przysadki: GH, ACTH, PRL, LH, FSH, TSH lub ich podjednostek alfa i beta. Pomimo zwiększonej ekspresji hormonów w tkance guza, ich aktywność biochemiczna nie zawsze jest obserwowana (7).

Celem obecnego projektu jest zbadanie, w jaki sposób stres siateczki śródplazmatycznej wpływa na wydzielanie hormonów w modelowych szczurzych liniach komórkowych gruczolaków przysadki. Aby dokładnie zrozumieć mechanizmy w jakich stres ER wpływa na wydzielanie hormonów, przeprowadzone zostanie sekwencjonowanie nowej generacji (Next Generation Sequencing; NGS) na poziomie transkryptomu oraz zastosowane zostaną różne techniki biologii molekularnej.

Wierzimy, że oprócz poznania patogenezy NF-PitNETs oraz zbadania wpływu stresu ER na wydzielanie hormonów, wyniki naszego projektu w przyszłości zwiększą możliwość zastosowania leków ukierunkowanych na szlaki UPR jako potencjalne terapie w leczeniu PitNETs.

Literatura:

1. Chen X, Cubillos-Ruiz JR. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(2):71-88.
2. Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature*. 2016;529(7586):326-35.
3. Avril T, Vauléon E, Chevet E. Endoplasmic reticulum stress signaling and chemotherapy resistance in solid cancers. *Oncogenesis*. 2017;6(8):e373.
4. Obacz J, Avril T, Le Reste PJ, Urria H, Quillien V, Hetz C, et al. Endoplasmic reticulum proteostasis in glioblastoma-From molecular mechanisms to therapeutic perspectives. *Sci Signal*. 2017;10(470).
5. Raymundo DP, Doultinos D, Guillory X, Carlesso A, Eriksson LA, Chevet E. Pharmacological Targeting of IRE1 in Cancer. *Trends Cancer*. 2020;6(12):1018-30.
6. Jin Y, Saatcioglu F. Targeting the Unfolded Protein Response in Hormone-Regulated Cancers. *Trends Cancer*. 2020;6(2):160-71.
7. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6-26.