

Origination of the concept of targeted, anti-evolutionary cancer therapy and identification of potential molecular targets for such therapy against clear cell renal cell carcinoma

Streszczenie

W przeciwieństwie do ewolucji organizmów, nowotwory podlegają podobnym początkowym warunkom i podążają ograniczonym zakresem możliwych trajektorii ewolucyjnych. Do tej pory przewidywalne wzorce rozwoju nowotworu nie były wykorzystywane do uzyskania korzyści terapeutycznych.

Niedawno opisano trajektorie ewolucyjne raka jasnokomórkowego nerki (ccRCC). Zaproponowałem strategię wykorzystania ewoluującego charakteru tych nowotworów z potencjalną korzyścią dla pacjentów.

Jedną z tych strategii jest modulowanie niestabilności genomowej guza. W poszukiwaniu najlepszych kandydatów do celowania molekularnego zidentyfikowałem dwa białka, TRIP13 i KIF11, i zbadałem zależności między ich ekspresją a przebiegiem klinicznym ccRCC przy użyciu mikromacierzy tkankowych (TMA).

TMA zawierały próbki od 90 pacjentów, których obserwowano przez 7 lat. Wszystkie próbki guza oceniłem pod kątem ekspresji TRIP13 i KIF11 przy użyciu immunohistochemii i metody H-score. Całkowite przeżycie (OS) zanalizowałem przy użyciu metody Kaplana-Meiera i statystyki log-rank. Analizy jednowymiarowe i wieloczynnikowe przeprowadziłem przy użyciu modeli proporcjonalnego hazardu Coxa.

Cytoplazmatyczne ekspresje białek TRIP13 i KIF11 w tkankach ccRCC były niższe niż w sąsiednich kontrolach ($P < 0,05$). Podzieliliśmy cytoplazmatyczne ekspresje tych białek na niską i wysoką ekspresję za pomocą narzędzia Cutoff Finder. Zarówno podwyższone/a ekspresje/a TRIP13, jak i KIF11 służyły jako niezależne niekorzystne wskaźniki prognostyczne przeżycia w ccRCC ($P < 0,05$).

Podwyższone ekspresje TRIP13 i KIF11 przewidują złe wyniki kliniczne u pacjentów z ccRCC. Nasze wyniki mogą służyć jako punkt wyjścia do badań translacyjnych, w których modulacja ekspresji TRIP13 i KIF11 może zapewnić nowe strategie terapeutyczne dla ccRCC.