

STRESZCZENIE

Rak prostaty stanowi drugi pod względem częstości występowania nowotwór złośliwy i jest piątą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka w populacji mężczyzn na całym świecie. Z najnowszych statystyk wynika, że wśród mężczyzn, którzy ukończyli co najmniej 50-ty rok życia, nowotwór gruczołu krokowego jest diagnozowany w stadium systemowym aż w 5.1% przypadków, a odsetek 5-letnich przeżyć tych pacjentów wynosi jedynie 30%. Kluczową kwestią jest zatem zrozumienie mechanizmów migracji i inwazji komórek rakowych prostaty oraz wpływu rozregulowanych czynników odpowiedzialnych za modulację procesu przejścia epitelialno-mezenchymalnego (ang. *Epithelial-Mesenchymal Transition*, EMT) jako pierwszego etapu tworzenia się przerzutów. Możliwość szybkiej oceny poziomów ekspresji czynników biorących udział w procesie EMT w warunkach szpitalnych, mogłoby przyczynić się do ulepszenia diagnostyki pacjentów chorych na raka prostaty, a znajomość wpływu deregulacji wspomnianych czynników na proces EMT może stanowić podstawę do opracowania skutecznych terapii celowanych oraz wpłynąć na efekty lecznicze zaawansowanego stadium tej choroby.

Zjawisko EMT jest wielotorowym programem z licznymi czynnikami regulacyjnymi, odpowiedzialnymi za konkretne komórkowe szlaki sygnałowe. Czynniki te współgrając ze sobą, tworzą sieć komunikacyjną, dzięki której dochodzi do progresji choroby nowotworowej. Nowoczesny model rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych do węzłów chłonnych, czy narządów odległych pokazuje, że patologie przerzutowe są określone unikalnym zestawem zmienionych czynników specyficzno-tkankowych prowadzących do aktywacji procesu EMT i zapoczątkowania kaskady inwazyjno-przerzutowej u pacjentów z rakiem prostaty. W opublikowanych pracach naukowych wykazano, że istotną rolę w procesie progresji nowotworowej raka prostaty wykazuje frakcja jądrowa białka MIF. Dowiedziono, że MIF jądrowy ujemnie koreluje z ogólną ekspresją β -kateniny, zatem istnieje prawdopodobieństwo, że czynnik MIF wpływa na nieprawidłową aktywację szlaku sygnałowego Wnt/ β -katenina, pobudzając translokację aktywnej formy β -kateniny do jądra komórkowego, aby zadziałać

jako aktywator transkrypcji. Co więcej, frakcja jądrowa białka MIF jest odpowiedzialna za udział w procesie tworzenia się przerzutów do węzłów chłonnych w raku prostaty. Dowiedziono również, że zarówno czynnik SDF-1, jak i jego receptory wiążące CXCR4 oraz CXCR7 biorą udział w powstawaniu przerzutów do węzłów chłonnych. W przypadku frakcji podścieliskowej białka SDF-1 odnotowano spadek ekspresji owego białka u pacjentów z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych, w porównaniu do pacjentów bez przerzutów. Podobne zjawisko zauważono w przypadku receptorów wiążących: frakcji jądrowo-cytoplazmatycznej białka CXCR4 oraz frakcji cytoplazmatycznej białka CXCR7 – spadek ekspresji tych białek był widoczny w tkankach u pacjentów z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych. Ponadto wyszczególniono 9 cząsteczek miRNA ściśle związanych z procesem przerzutowania u pacjentów z rakiem prostaty. Wykazano między innymi, że nadekspresja miR-210-3p oraz deregulacja miR-141-3p jest związana z obecnością przerzutów u pacjentów z rakiem prostaty, w szczególności przerzutów odległych i przerzutów do kości.

Dalszy postęp w obszarze transformacji komórek nabłonka w komórki mezenchymalne u pacjentów chorych na raka prostaty ułatwi przełożenie tego osiągnięcia na możliwość wdrożenia zaawansowanej diagnostyki onkologicznej, prognozowania choroby na wczesnym etapie i leczenia ukierunkowanego na ustabilizowanie poziomów miRNA i mRNA/białek. Zastosowanie miRNA lub mRNA/białek jako biomarkerów lub bezpośrednich targetów farmakologicznych może zmienić podejście do leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego i przynieść wymierne korzyści lecznicze.