

12. Streszczenie

Wobec niewystarczającej liczby oraz braku spójności doniesień na temat klinicznej wartości białka SATB1 w NSCLC oraz PAC, celem niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena zależności pomiędzy tkankową manifestacją SATB1, a wybranymi danymi klinicznymi, histologicznymi oraz biologicznymi (TLR2, SMAD3, ezryna oraz β -katenina) analizowanych grup pacjentów. Istotnym założeniem badań było określenie niezależnej wartości rokowniczej ekspresji SATB1 z uwzględnieniem jego subkomórkowej lokalizacji ocenionej immunohistochemicznie w kohorcie własnej oraz publicznie dostępnych danych transkryptomicznych zgromadzonych w ramach projektu TCGA. Biorąc również pod uwagę, że jako globalny czynnik transkrypcyjny SATB1 nie jest izolowanym 'graczem' wpływającym na rokowanie pacjentów, lecz częścią wzajemnie przenikających się ścieżek sygnalizacyjnych regulujących równowagę dynamiczną fundamentalnych procesów komórkowych, postanowiono ocenić korelacje biologiczne pomiędzy ekspresją SATB1 a funkcjonalnie powiązаныmi białkami: TLR2, SMAD3, ezryną oraz β -kateniną, jak również ich indywidualny i łączny wpływ na czas przeżycia całkowitego pacjentów.

Wysoki poziom SATB1 oceniony w frakcji jądrowej był niezależnym korzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych z NSCLC, podczas gdy wysoki poziom SATB1 zlokalizowany na terenie cytoplazmy komórki okazał się niezależnym predyktorem niekorzystnego rokowania. Bazując na zbiorze danych TCGA wykazano, że nadekspresja mRNA *SATB1* była istotnie związana z dłuższym czasem przeżycia pacjentów. Ponadto, stratyfikacja chorych z NSCLC na podstawie kombinacji poziomów ekspozycji SATB1, SMAD3 oraz TLR2 umożliwiła wyróżnienie podgrup pacjentów z największą różnicą w czasie przeżycia. Przeciwnie znaczenie prognostyczne SATB1 w zależności od lokalizacji barwienia wykazano również w grupie pacjentów z PAC. Obecność odczynu immunohistochemicznego w frakcji cytoplazmatycznej była niezależnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w grupie pacjentów z PAC. Analiza związana z manifestacją SATB1 na terenie jądra nie osiągnęła istotności statystycznej, jednak krzywe Kaplana-Meiera wyodrębniły chorych z niską ekspresją i niekorzystnym rokowaniem od chorych z wysoką ekspresją i korzystnym rokowaniem. Wysoka ekspresja mRNA *SATB1* okazała się niezależnym wskaźnikiem prognostycznym dla korzystnego czasu przeżycia pacjentów. Ponadto, kombinacja ekspozycji SATB1, SMAD3, ezryny oraz β -kateniny była związana z rokowaniem pacjentów niezależnie od konwencjonalnych czynników ryzyka, zarówno w kohorcie własnej,

jak i w zbiorze danych TCGA w grupie PAC. Dodatkowo przewidywana strategia biologiczna związana z koekspresją *SATB1*, *SMAD3*, *EZR* oraz *CTNNB1* obejmowała znaczące wzajemne powiązania z klasycznymi regulatorami związanymi z procesem nowotworzenia.

Z punktu widzenia użyteczności klinicznej, niniejsza rozprawa doktorska implikuje przeciwne znaczenie prognostyczne w zależności od subkomórkowej dystrybucji *SATB1* w PAC oraz NSCLC w I i II stadium choroby. Przedstawione wyniki badań wskazują na konieczność indywidualnej analizy: cytoplazmatycznej i jądrowej *SATB1*, w celu dokładniejszego przewidywania rokowania pacjentów z PAC oraz NSCLC w I i II stadium choroby. Przeprowadzone w toku niniejszej pracy doktorskiej analizy pozwalają rozpatrywać *SATB1* oraz powiązane z nim funkcjonalnie białka jako potencjalne cele terapeutyczne w PAC oraz NSCLC w I i II stadium choroby.