

17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος

**Μεταγραφική έκφραση
της ανάστροφης μεταγραφάσης της τελομεράσης
(hTERT)
και της 2,3-διοξυγονάσης της ινδολεαμίνης (IDO)
στον καρκίνο του πνεύμονα**

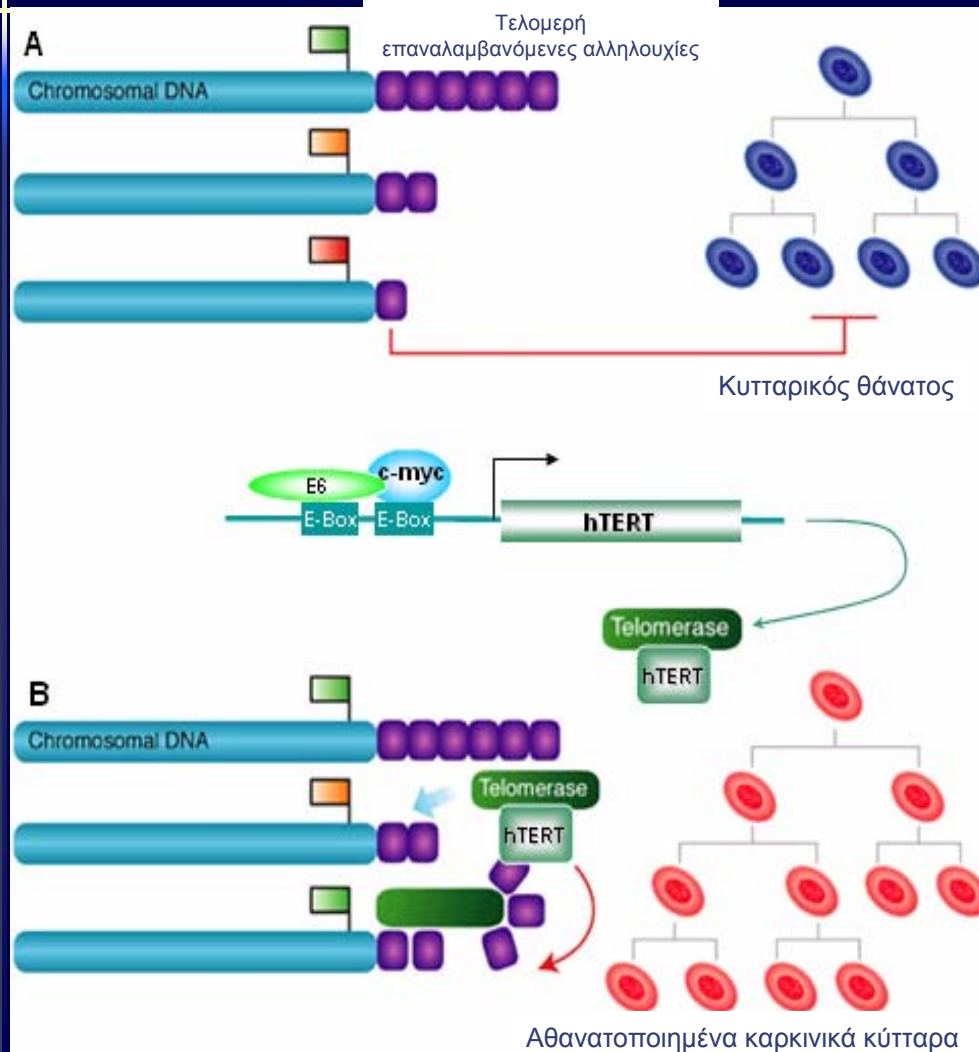
Θ Κερενίδη, Μ Ζαμανάκου, Σ Τσόχας, Μ Νάκου, Θ Πουλαράκης, Α Χέβας,
J Dahadreh, Κ Γουργουλιάνης, Α Γερμενής, Β Καρανίκας

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τελομερή

Δομές στα άκρα των ευκαρυωτικών χρωμοσωμάτων που διασφαλίζουν τη διατήρηση της γενετικής σταθερότητας

Επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA 5'-TTAGGG-3'



■ Τελομεράση

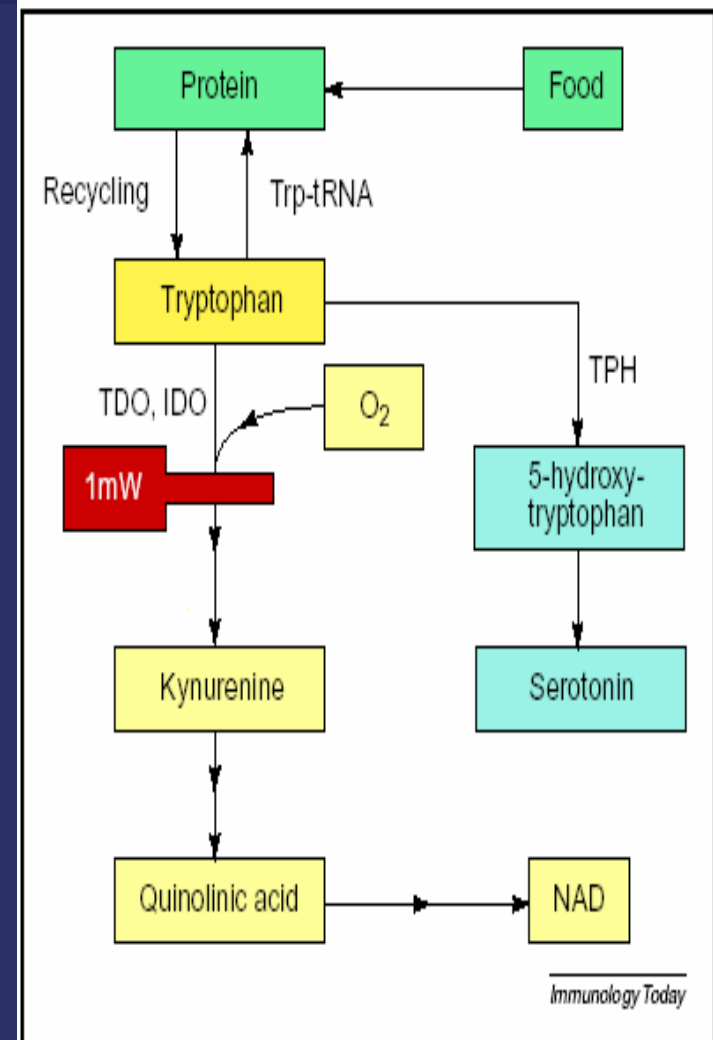
■ hTERC

■ hTERT

■ TEP1

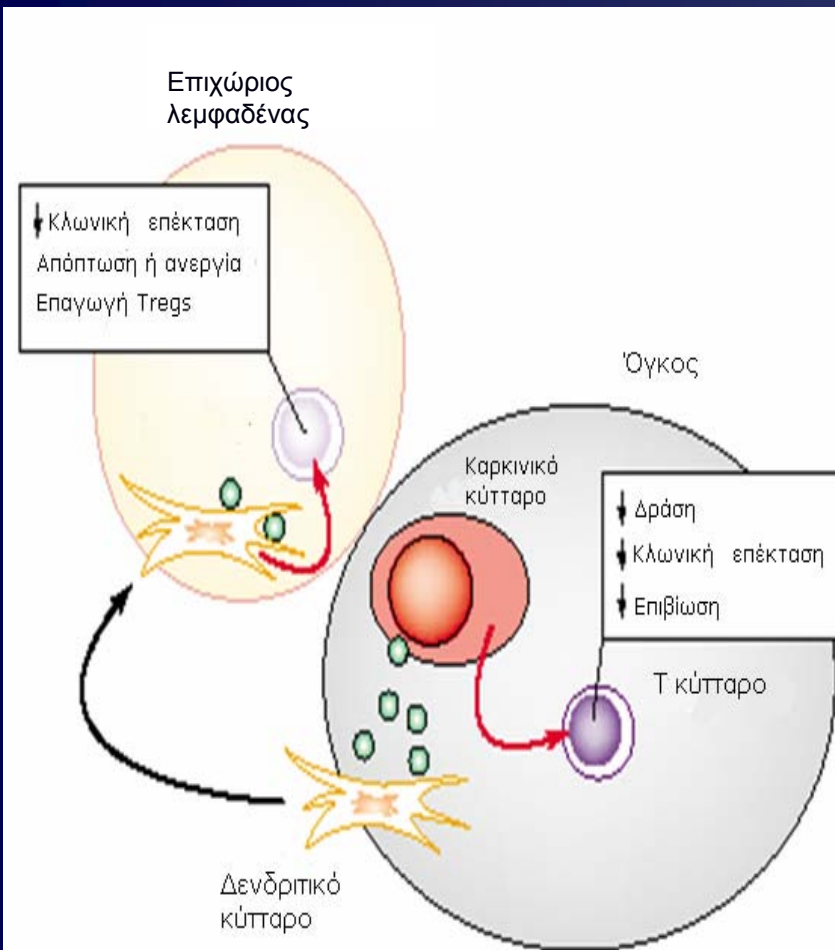
IDO

- Κυτοσολική μονομερής αιμοπρωτεΐνη
- 430 αμινοξέα (MB 45,324 KD)



IDO και καρκίνος

Ανοσοκατασταλτική δράση



- Μείωση της συγκέντρωσης της τρυπτοφάνης

- Παραγωγή τοξικών μεταβολιτών για τα T κύτταρα
(L-kynurenine, 3-hydroxyanthranilic acid)

Σκοπός

- Μεταγραφική έκφραση hTERT και IDO
 - α. σε κυτταρικές σειρές ΜΜΚΠ
 - β. σε καρκινικό ιστό και σε παρακείμενο μη προσβεβλημένο ιστό (συγκριτικά) από ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα
- Συσχέτιση με κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους και με την επιβίωση των ασθενών

ΥΛΙΚΟ

- **9 καρκινικές κυτταρικές σειρές ΚΠ:**
CALU-1, CALU-6, GILI, ONET, SK-LU-1,
NCI-H441, NCI-H460, NCI-H596, NCI-H661
- **28 ασθενείς**
 - 23 άνδρες και 5 γυναίκες (μέση ηλικία 63.4 ± 9.7 έτη)
 - 19 λοβεκτομές, 1 διλοβεκτομή και 8 πνευμονεκτομές
 - Πλήρης εκτομή (complete resection-R0)
- **Ιστός αναφοράς: Αμάρτωμα**

ΥΛΙΚΟ

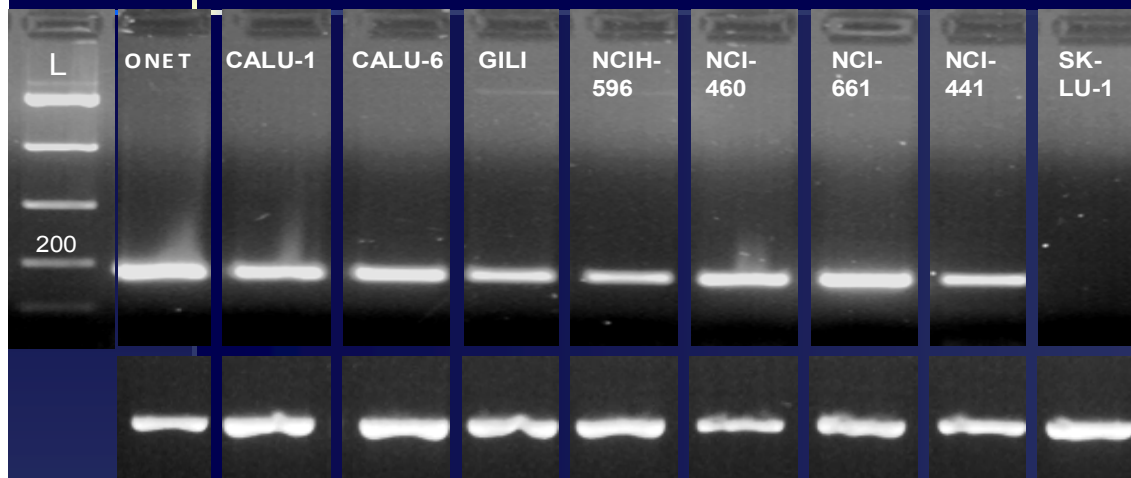
Ασθενείς No	Φύλο	Ηλικία	Τύπος	Διαφοροποίηση	pTNM	ρΣτάδιο	Όγκος (cm ³)	Ιστός	
1	F	56	AD	Χαμηλή	T1N1M0	IIA	15	K	Φ
2	M	65	AD	Μέτρια	T3N0M0	IIB	56	K	Φ
3	M	65	AD	Χαμηλή	T1N2M0	IIIA	15	K	Φ
4	F	48	AD	Μέτρια	T1N0M0	IA	27	K	Φ
5	F	59	AD	Υψηλή	T2N2M0	IIIA	120	K	Φ
6	M	73	AD	Μέτρια	T2N0M0	IB	52	K	Φ
7	M	55	AD	Μέτρια	T4N2M0	IIIB	57	K	Φ
8	M	60	AD	Χαμηλή	T2N1M0	IIB	35	K	Φ
9	M	65	AD	Χαμηλή	T3N0M0	IIB	55	K	Φ
10	M	74	AD	Χαμηλή	T2N0M0	IB	26	K	Φ
11	M	48	AD	Χαμηλή	T3N1M0	IIIA	1188	K	Φ
12	M	71	AD	Χαμηλή	T2N2M0	IIIA	361	K	Φ
13	M	61	SC	Χαμηλή	T2N0M1	IV	54	K	Φ
14	M	67	SC	Μέτρια	T1N0M0	IA	8	K	Φ
15	M	55	SC	Χαμηλή	T2N1M0	IIB	42	K	-
16	M	79	SC	Μέτρια	T2N0M0	IB	14	K	Φ
17	M	70	SC	Μέτρια	T2N0M0	IB	12	-	Φ
18	M	63	SC	Μέτρια	T3N1M0	IIIA	27	K	Φ
19	M	79	SC	Χαμηλή	T2N0M0	IB	37	K	Φ
20	M	59	SC	Μέτρια	T2N1M0	IIB	23	-	Φ
21	M	62	SC	Χαμηλή	T2N0M0	IB	14	-	Φ
22	M	59	SC	Μέτρια	T1N1M0	IIA	13	-	Φ
23	M	58	SC	Μέτρια	T2N0M0	IB	29	K	Φ
24	F	76	SC	Μέτρια	T2N0M0	IB	428	K	Φ
25	M	40	SCLC	Χαμηλή	T3N1M0	IIIA	225	K	Φ
26	F	75	AD-BAC	Μέτρια	T2N0M0	IB	120	K	Φ
27	M	74	AD-BAC	Μέτρια	T2N1M0	IIB	150	K	Φ
28	M	59	AD-BAC	Χαμηλή	T4N0M1	IV	31	K	Φ

Σχεδιασμός-Μέθοδοι



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

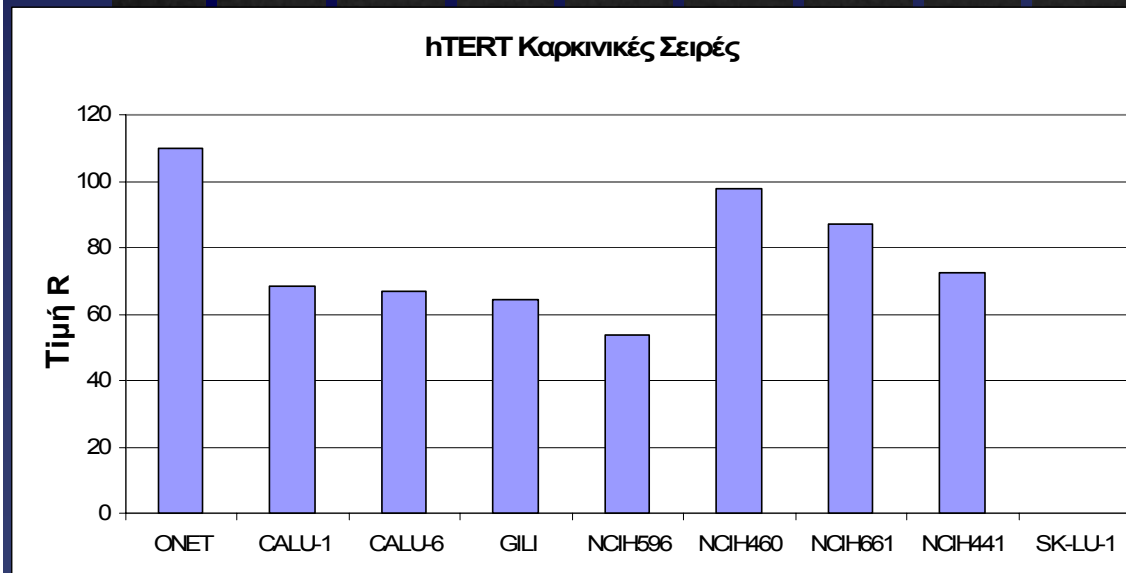
Έκφραση της hTERT στις καρκινικές σειρές



8 / 9 καρκινικές σειρές ΚΠ

Σχετική έκφραση

68.96 ± 31.33

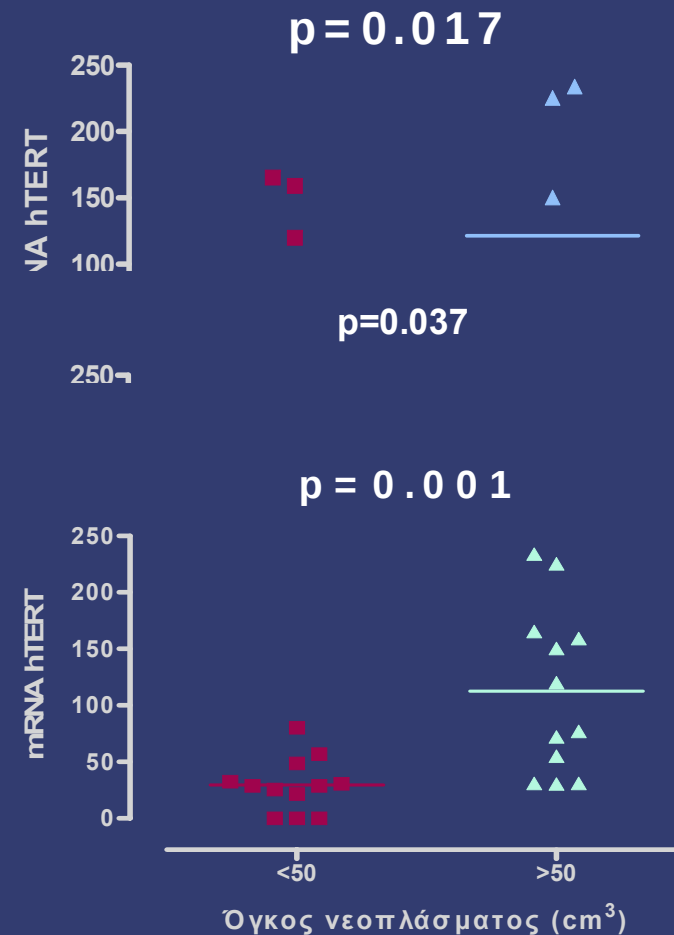


Ανίχνευση της μεταγραφικής έκφρασης της hTERT

- 21/24 δείγματα καρκινικού ιστού (87%)
71.00 ± 68.50
- 3/27 δείγματα παρακείμενου μη προσβεβλημένου ιστού (11%)
1.00 (1.00-48.10)

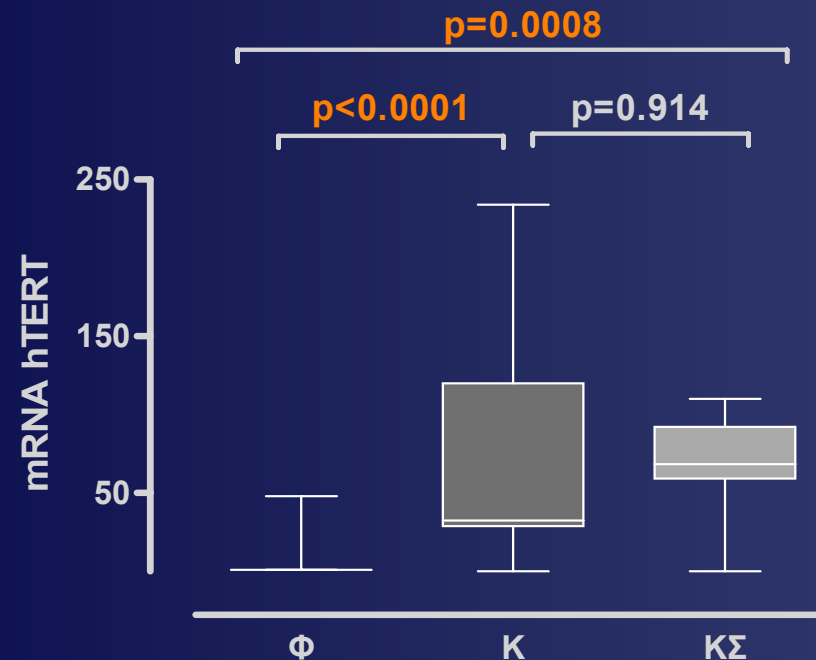
Συσχέτιση της έκφρασης της hTERT με κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους

		n	mean ± SD	p-value
ΗΛΙΚΙΑ	<70	16	67.05 ± 72.92	0.699
	≥70	8	78.87 ± 62.57	
ΦΥΛΟ	♂	19	70.16 ± 71.17	0.910
	♀			
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	ΜΗ-ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ			p = 0.017
	ΠΡΩΗΝ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ			
	ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ			
ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	ΑΔΕΝΟ			p=0.037
	ΠΛΑΚΩΔΕΣ			
ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ	G1-G2			p = 0.001
	G3			
T	T1-T2			
	T3-T4			
N	N0			
	N1-N2			
M	M0			
	M1			
ΣΤΑΔΙΟ	I-II			
	III-IV			
ΟΓΚΟΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΟΣ	<50 cm ³	12	29.49 ± 24.12	0.001
	≥50 cm ³	12	112.50 ± 73.96	



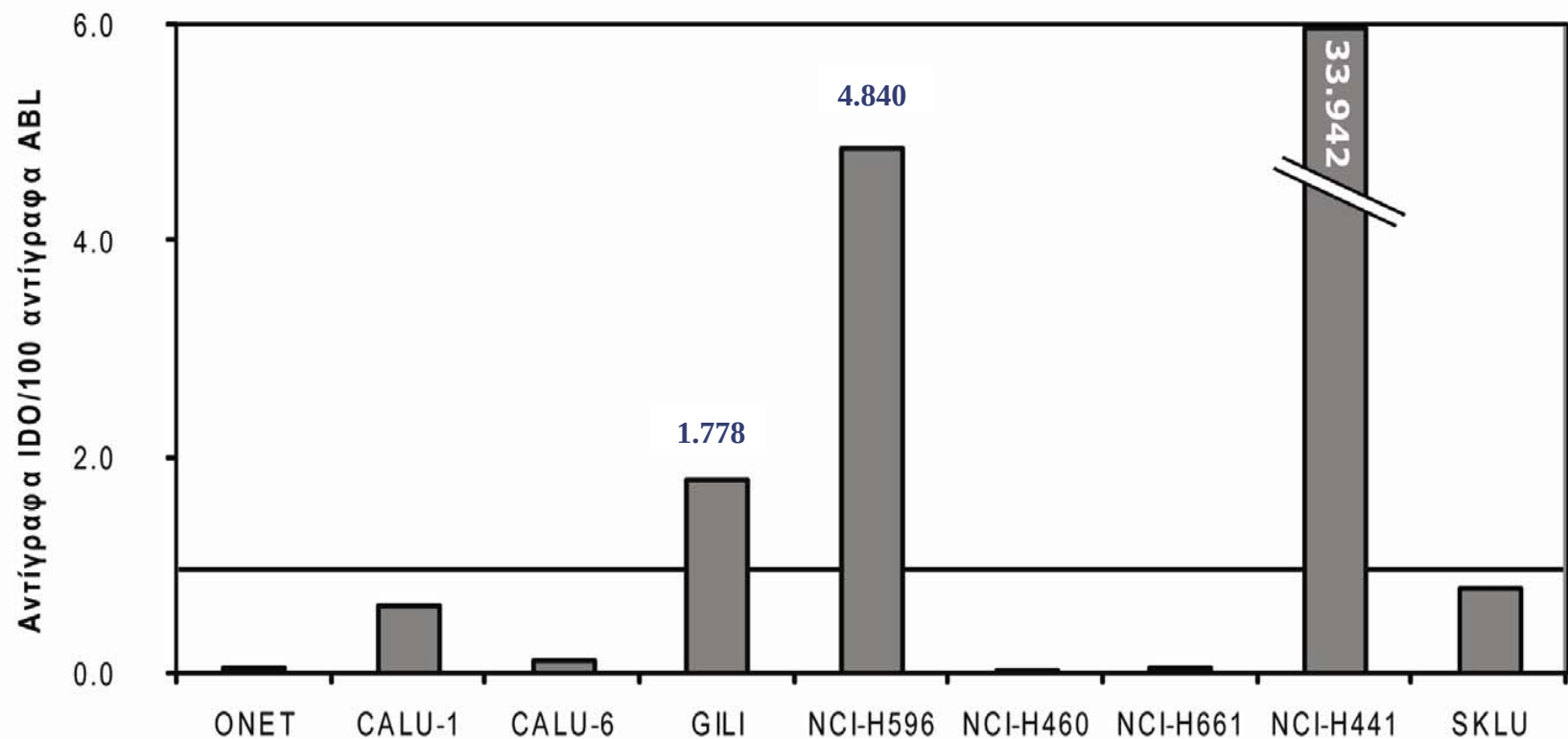
Η έκφραση του mRNA της hTERT στον παρακείμενο μη προσβεβλημένο ιστό, βρέθηκε σημαντικά μικρότερη από αυτή στον αυτόλογο καρκινικό ιστό, αλλά και από αυτή στις καρκινικές σειρές

Δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά της έκφρασης της μεταξύ καρκινικού ιστού και καρκινικών σειρών



Έκφραση της IDO στις καρκινικές σειρές

Ανιχνεύτηκε στις 3 από τις 9 καρκινικές σειρές
 4.68 ± 11.08 (0.00-33.94)



Μεταγραφική έκφραση της IDO στους ασθενείς

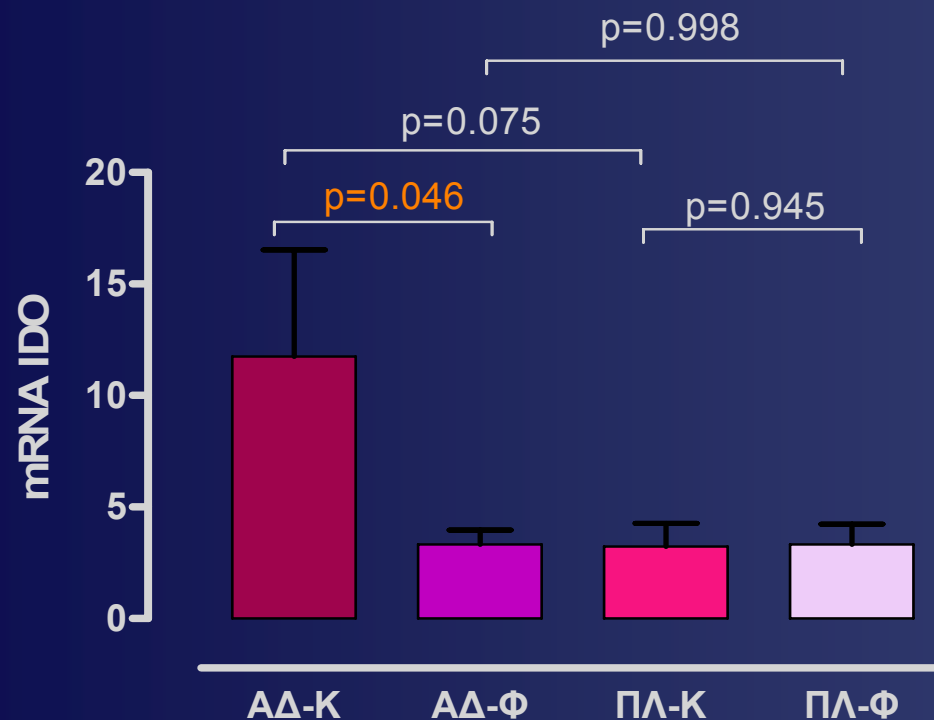
21 / 24 δείγματα καρκινικού ιστού (87.5%)

21 / 25 δείγματα παρακείμενου μη προσβεβλημένου ιστού (84%)

	Κ	Φ
Σύνολο ασθενών	8.46 ± 15.18	3.28 ± 2.51
ΑΔΕΝΟ	11.75 ± 18.52	3.32 ± 2.54
ΠΛΑΚΩΔΕΣ	3.22 ± 2.96	3.32 ± 2.75

Μόνο στο αδеноκαρκίνωμα η σχετική έκφραση της IDO ήταν μεγαλύτερη στον καρκινικό ιστό έναντι του παρακείμενου μη προσβεβλημένου ιστού

Δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ιστολογικών τύπων στον καρκινικό ιστό καθώς και στον παρακείμενο μη προσβεβλημένο ιστό

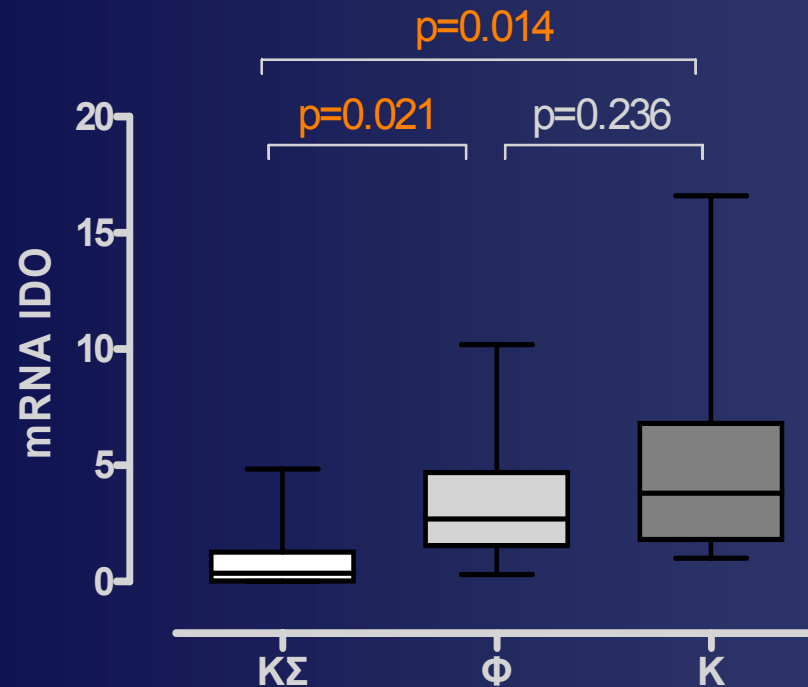


Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά της έκφρασης της IDO σε σχέση με τις κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους

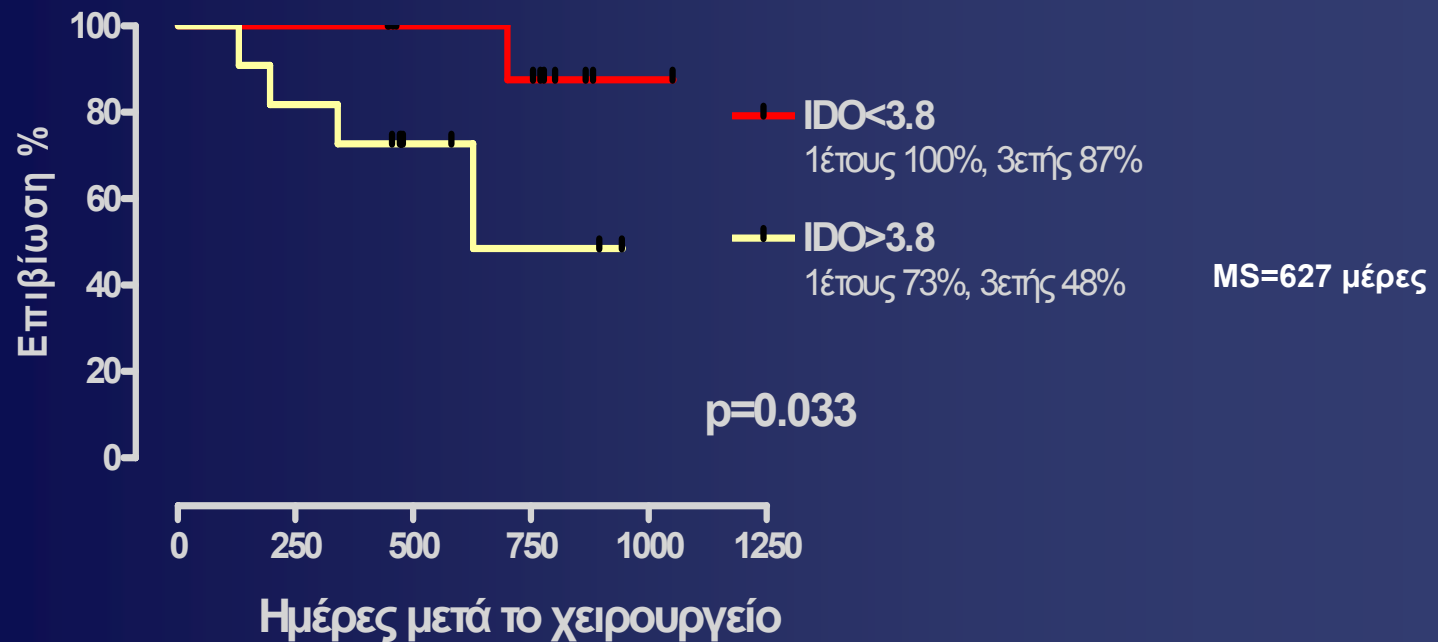
ΗΛΙΚΙΑ	<70	16	7.07 ± 9.06	0.538
	≥70	8	11.24 ± 23.83	
ΦΥΛΟ	♂	19	5.67 ± 8.17	0.078
	♀	5	19.06 ± 29.10	
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ	4	12.55 ± 16.73	0.590
	ΠΡΩΗΝ ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ	7	5.18 ± 5.64	
	ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ	13	8.96 ± 18.53	
ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	ΑΔΕΝΟ	15	11.75 ± 18.52	0.075
	ΠΛΑΚΩΔΕΣ	8	3.22 ± 2.96	
ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ	G1-G2	11	9.90 ± 20.14	0.772
	G3	13	7.24 ± 10.00	
T	T1-T2	17	7.90 ± 16.45	0.309
	T3-T4	7	9.82 ± 12.59	
N	N0	13	10.77 ± 20.28	0.417
	N1-N2	11	5.73 ± 4.59	
M	M0	22	8.86 ± 15.80	
	M1	2	4.05 ± 3.60	
ΣΤΑΔΙΟ	I-II	15	10.58 ± 18.99	0.551
	III-IV	9	4.93 ± 2.98	
ΟΓΚΟΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΟΣ	<50cm ³	12	4.40 ± 4.53	0.340
	≥50cm ³	12	12.53 ± 20.62	

Η σχετική έκφραση της IDO στις καρκινικές σειρές βρέθηκε μικρότερη τόσο από αυτή στον παρακείμενο μη προσβεβλημένο ιστό όσο και στον καρκινικό ιστό

Δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ παρακείμενου μη προσβεβλημένου ιστού και καρκινικού ιστού



Στατιστικά σημαντική συσχέτιση της έκφρασής της στον καρκινικό ιστό, με τη συνολική επιβίωση των ασθενών



Συνέκφραση hTERT και IDO

- Στα 18 / 24 δείγματα καρκινικού ιστού (75%), εκφράστηκε το mRNA και των δύο γονιδίων χωρίς συσχέτιση μεταξύ τους

Συμπεράσματα

- Ανιχνεύτηκε η μεταγραφική έκφραση των γονιδίων της hTERT και της IDO - για πρώτη φορά με qRT-PCR- στον καρκίνο του πνεύμονα.
- Η υψηλότερη έκφρασή της IDO στα δείγματα των ασθενών πιθανότατα να οφείλεται στην παραγωγή του ενζύμου και από άλλα κύτταρα εκτός των καρκινικών.
- Διαφάνηκε η πιθανή προγνωστική αξία της σχετικής έκφρασής τους.

Ενώ η πλειοψηφία των καρκινικών δειγμάτων εκφράζει την hTERT, ένα TAA ικανό να διεγείρει ειδικές CD8+ κυτταρικές απαντήσεις, η συνέκφραση της IDO παρεμποδίζοντας τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων, πιθανόν συμβάλλει στη διαφυγή των καρκινικών κυττάρων από την ανοσοεπιτήρηση του ξενιστή.

(στόχο ανοσοθεραπείας)

Συνεργάτες:

Πνευμονολογική Κλινική ΠΓΝΛ: Θ. Κερενίδη, Κ. Γουργουλιάνης

Μονάδα Ανοσολογίας Καρκίνου, Εργαστήριο Ανοσολογίας-

**Ιστοσυμβατότητας ΠΓΝΛ: Μ. Ζαμανάκου, Σ. Τσόχας, Θ. Πουλαράκης, Α.
Γερμενής, Β. Καρανίκας**

Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΠΓΝΛ: Μ. Νάκου

Θωρακοχειρουργική Κλινική ΠΓΝΛ: Α. Χέβας

Θωρακοχειρουργική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών: J. Dahadreh

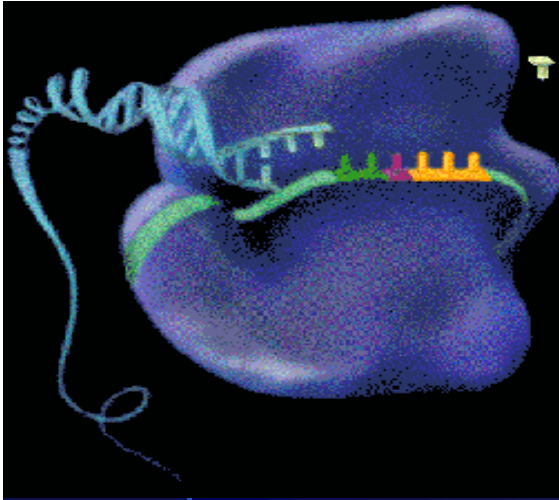
Επιδοτήσεις:

Hellenic Ministry of Education, PYTHAGORAS, EPAEK II Project Grant

EU Marie Curie Incoming International Fellowship 021975-IRTALUNG

Hellenic General Secretariat of R&T – ENTEP2004 Grant# 04EP 9

Hellenic General Secretariat of R&T – Matching funds



Ευχαριστώ πολύ...

