

Streszczenie w j. polskim

W ciągu ostatniej dekady pojawiło się coraz więcej dowodów wskazujących na to, że progresja i oporność terapeutyczna w nowotworach są silnie związane z nabywaniem fenotypu macierzystości przez komórki nowotworowe. Choć dziedzina onkologii wciąż się rozwija, nadal istnieje pilna potrzeba odkrycia nowych biomarkerów i celów lekowych dla spersonalizowanej terapii przeciwnowotworowej. Wcześniejsze badania łączące genomikę z molekularnymi mechanizmami rozwoju nowotworów wskazują na wciąż istniejącą lukę w wiedzy. W celu przewyższenia istniejących ograniczeń, niniejsza praca łączy koncept macierzystości nowotworów z proteomiką, która dodaje nową warstwę molekularnego wglądu w mechanizmy napędzające progresję raka. W tym badaniu zastosowano nowy, oparty na ekspresji białek indeks macierzystości (PROTsi) do oceny stopnia odróżnicowania onkogennego, który jest związany z cechami histopatologicznymi guza i wynikami klinicznymi pacjentów z nowotworami. Analizowane dane próbek guzów zostały zebrane dla Klinicznego Konsorcjum Analiz Proteomiki Raka (*Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium*, CPTAC) z dwunastu typów guzów pierwotnych: raka piersi, raka jasnokomórkowego nerki, raka endometrium, glejaka wielopostaciowego, dziecięcych guzów mózgu, raka głowy i szyi, gruczolakoraka płuc, raka płaskonabłonkowego płuc, gruczolakoraka trzustki, gruczolakoraka okrężnicy, raka jajnika i raka żołądka o wczesnym początku. Integracja indeksu macierzystości opracowanego przy użyciu danych proteomicznych z ekspresją genów, metylacją DNA, ekspresją mikroRNA, zmianami liczby kopii i modyfikacjami potranslacyjnymi białek zidentyfikowała wyraźną asocjację proteogenomiki z macierzystością i wskazała, że białka odgrywają rolę aktywnych węzłów ścieżek sygnalizacyjnych i sieci transkrypcyjnych napędzających agresywność pierwotnych guzów, które powodują progresję nowotworu i oporność na istniejące terapie. Korelacja pomiędzy wskaźnikiem macierzystości a ekspresją białek doprowadziła do identyfikacji potencjalnych celów farmakologicznych dla terapii przeciwnowotworowej zarówno specyficznych dla danego guza, jak i wspólnych dla różnych typów nowotworów. Ponadto, zidentyfikowane białka związane z macierzystością mają wartość predykcyjną dla wyników klinicznych we wszystkich analizowanych typach guzów. Ostatecznie, zestaw białek związanych z macierzystością został zwalidowany za pomocą immunohistochemii w niezależnych próbkach, aby potwierdzić związek z wynikami klinicznymi pacjentów. Walidacja przeprowadzona dla próbek jasnokomórkowego raka nerki oraz raka płaskonabłonkowego głowy i szyi wskazała, że PROTsi jest skutecznym narzędziem do selekcji białek o wartości predykcyjnej, co jest niezbędnym krokiem do dopasowania terapii

przeciwnowotworowej oraz do klinicznego rozwoju skutecznych leków dla pacjentów z nowotworami.