

Streszczenie w języku polskim

Wstęp: Rak brodawkowaty nerki (pRCC) to drugi najczęstszy po raku jasnokomórkowym (ccRCC) podtyp raka nerki (RCC). Cechuje się on odmienną charakterystyką histologiczną i molekularną, niż najczęściej występujący ccRCC. Mimo postępów w leczeniu ccRCC rokowanie w pRCC, zwłaszcza w zaawansowanych stadiach choroby, pozostaje niesatysfakcjonujące. Coraz więcej danych sugeruje udział układu współczulnego i przekąźnictwa β -adrenergicznego w procesach prowadzących do powstania i rozwoju nowotworów. Postuluje się, że istotną rolę w patofizjologii nowotworów odgrywa podtyp 2 receptora β -adrenergicznego (β_2 -AR). W wielu nowotworach udowodniono, że przekąźnictwo przez β_2 -AR może wpływać na regulację proliferacji, angiogenezy, migracji i inwazji komórek nowotworowych, a także uczestniczyć w procesach związanych z fenotypem macierzystych komórek nowotworowych (CSCs) i wpływać na układ odpornościowy. Rola przekąźnictwa β -adrenergicznego w RCC, a szczególnie w pRCC, pozostaje niejasna i mało poznana. Z uwagi na szerokie zastosowanie leków wpływających na β -AR w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego, zrozumienie ich potencjalnego wpływu na RCC ma istotne znaczenie kliniczne.

Cele pracy: Pierwszym celem pracy była ocena poziomu ekspresji genu kodującego β_2 -AR (*ADRB2*) wśród najczęstszych podtypów RCC i zbadanie wpływu ekspresji tego genu na parametry kliniczno-patomorfologiczne oraz rokowanie pacjentów z pRCC (Część I). Za drugi cel obrano analizę wpływu agonisty i antagonisty β_2 -AR na żywotność komórek nowotworowych i ekspresję genów związanych z fenotypem CSCs i angiogenezą (Część II).

Materiał i metody: Analiza ekspresji genu *ADRB2* została przeprowadzona na danych transkryptomicznych i klinicznych pacjentów z pRCC, dostępnych w bazie The Cancer Genome Atlas (TCGA). Część doświadczalna obejmowała hodowle linii komórkowych RCC: wywodzących się z pRCC (Caki-2 i ACHN) i ccRCC (Caki-1, 786-O). Przy pomocy qRT-PCR oceniono różnice w poziomie ekspresji genu *ADRB2* między komórkami pRCC i ccRCC. Komórki wywodzące się z pRCC poddawano działaniu salbutamolu (selektywny agonista β_2 -AR) oraz ICI-118,551 (selektywny antagonisty β_2 -AR) w różnych stężeniach i przeprowadzono ocenę ich żywotności. Następnie w komórkach tych metodą qRT-PCR oceniano poziom ekspresji genów związanych z fenotypem CSCs (*POU5F1* i *NES*) oraz angiogenezą (*VEGFA* i *FLT1*) w komórkach poddanych działaniu β_2 -agonisty i β_2 -antagonisty.

Wyniki: Analiza danych TCGA wykazała, że niższy poziom ekspresji *ADRB2* u pacjentów z pRCC korelował z częstszym występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych, wyższym stopniem zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania oraz krótszym czasem przeżycia całkowitego (OS) i wolnego od progresji (PFS). W badaniach *in vitro* zastosowanie antagonisty β_2 -AR (ICI-118,551) w stężeniu 100 μ M skutkowało istotnie statystycznym zmniejszeniem żywotności komórek obu linii komórkowych pRCC: Caki-2 i ACHN. ICI-118,551 podany w stężeniach 0,1 μ M, 1 μ M, 10 μ M powodował również zmniejszoną żywotność komórek linii ACHN. W komórkach poddanych działaniu ICI-118,551 zaobserwowano złożony wpływ na ekspresję wykładników CSCs: wzrost ekspresji *POU5F1* w obu liniach komórkowych i spadek ekspresji *NES* (istotność statystyczną wykazano w linii Caki-2). Podanie ICI-118,551 wywierało również wpływ na poziom ekspresji genów związanych z angiogenezą: spadek ekspresji *VEGF-A* w linii wywodzącej się z przerzutu pRCC oraz kompensacyjny wzrost ekspresji *VEGFR1* w obu liniach komórkowych (Caki-2 i ACHN). Podanie agonisty β_2 -AR salbutamolu nie wpływało na żywotność komórek pRCC oraz ekspresję genów związanych z CSCs i angiogenezą.

Wnioski: Wysoka ekspresja *ADRB2* jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w pRCC, związanym z większym prawdopodobieństwem zajęcia węzłów chłonnych, wystąpienia przerzutów odległych oraz gorszym rokowaniem w zakresie PFS i OS. Blokada β_2 -ARs, poprzez ekspozycję komórek na selektywnego antagonistę (ICI-118,551), prowadzi do zmniejszenia żywotności komórek pRCC, zmniejszonej ekspresji wykładników angiogenezy oraz może potencjalnie prowadzić do selekcji komórek o fenotypie CSCs.

Podsumowanie: Uzyskane w pracy doktorskiej wyniki sugerują, że β_2 -AR może odgrywać rolę w patogenezie pRCC. Uwzględniając powszechne stosowanie leków z grupy tzw. β -blokerów oraz częstsze zachorowania na RCC u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego, u których leki z tej grupy są wykorzystywane, dokładniejsze badania w tym zakresie mogą przełożyć się na postępowanie kliniczne u pacjentów z RCC. W związku z zachęcającymi wynikami przeprowadzonych badań, zagadnienie przekazywania β -adrenergicznego u chorych z RCC wymaga dalszych badań przedklinicznych, jak i klinicznych.