

Lek. Grzegorz Szparecki

**Znaczenie wybranych szlaków hepatokarcynogenezy w
molekularnym fenotypie i genotypie gruczolaka
wątrobowokomórkowego**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
w zakresie medycyny**

Promotor: prof. dr hab. Barbara Górnicka

Katedra i Zakład Patomorfologii WUM



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą I Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2018

Streszczenie

Gruczolak wątrobowokomórkowy (HA) to łagodny guz wątroby, którego etiopatogeneza jest słabo poznana. Najnowsze badania pozwalają podzielić wszystkie przypadki na trzy podtypy w zależności od ich cech molekularnych: podtyp zapalny, podtyp z mutacją *HNF1A*, podtyp z mutacją β -kateniny. Znaczenie kliniczne gruczolaka wątrobowokomórkowego polega głównie na ryzyku transformacji do raka wątrobowokomórkowego (HCC). Celem bieżącego badania jest ocena wzorca i poziomu ekspresji białek c-MET i PTEN w gruczolaku wątrobowokomórkowym (biorąc pod uwagę status funkcjonowania szlaku Wnt/ β -katenina) jak również ujęcie wyników w szerszym kontekście ekspresji wymienionych białek w nienowotworowej tkance wątroby i raku wątrobowokomórkowym o różnym stopniu dojrzałości histologicznej. Okazało się, że ekspresja c-MET w nisko-zróżnicowanym HCC była istotnie wyższa niż w nienowotworowej tkance wątroby i wysoko-dojrzałym HCC. Ekspresja w gruczolaku wątrobowokomórkowym była zróżnicowana i zależała od molekularnego podtypu zmiany: podtyp zapalny i związany z mutacją *HNF1A* charakteryzowały się nadekspresją c-MET porównywalną z tą obserwowaną w nisko-zróżnicowanym HCC, podczas gdy podtyp z zaburzeniem funkcjonowania szlaku Wnt/ β -katenina nie wykazywał nadekspresji – ilość białka c-MET nagromadzonego w jego komórkach była podobna do poziomów obserwowanych w nienowotworowej tkance wątroby i wysoko-zróżnicowanym HCC. Z drugiej strony, okazało się, że utrata ekspresji PTEN była wyraźna w nisko-zróżnicowanym HCC, podczas gdy wysoko-zróżnicowane HCC wykazywały podobny poziom ekspresji do nienowotworowej tkanki wątroby. Gruczolaki wątrobowokomórkowe prezentowały się jako niejednorodna grupa z utratą ekspresji PTEN w podtypie zapalnym i związanym z mutacją *HNF1A* oraz zachowaną ekspresją w przypadkach związanych z jądrową nadekspresją β -kateniny. Uzyskane wyniki sugerują, że nadekspresja c-MET i delecja PTEN nie stanowią wczesnych zdarzeń w sekwencji hepatokarcynogenezy, ale stanowią odmienny szlak nowotworzenia niż nadekspresja c-MET i delecja PTEN spotykane na późniejszych etapach progresji raka wątrobowokomórkowego.

Gregon
Gregon

KIEROWNIK
KATEDRY I ZAKŁADU PATOMORFOLOGI
Prof. dr hab. n. med. Barbara Górnicka

