Gdański Uniwersytet Medyczny

Wydział Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej.

Lek. Wojciech Wesołowski

Ocena ekspresji neuropeptydu Y i jego receptorów w raku stercza.

Rozprawa doktorska.

Promotor rozprawy:

Prof. dr hab. n. med. Ewa Iżycka-Świeszewska

Zakład Patologii i Neuropatologii

Promotor pomocniczy:

Joanna Kitlińska PhD Professor

Georgetown University Washington

Gdańsk 2019.

STRESZCZENIE.

Słowa kluczowe: Rak stercza, Neuropeptyd Y, Inwazja okołonerwowa.

Rak stercza jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych u mężczyzn, cechującym się heterogennością morfologiczną i kliniczną, z diagnozowanymi przypadkami nieistotnymi klinicznie, a także nowotworami zaawansowanymi i nieuleczalnymi. Mimo wielu czynników prognostycznych oraz nomogramów, nie ma w pełni skutecznych narzędzi definiujących przebieg raka oraz optymalizujących leczenie. W związku z powyższym konieczne jest poszukiwanie nowych markerów diagnostycznych i celów terapeutycznych. Jednym z nowych kierunków badań w onkologii są neuropeptydy.

W dysertacji przedstawiono pierwszą, kompleksową ocenę immunohistochemiczną neuropeptydu Y (NPY) i jego receptorów Y1R, Y2R, Y5R oraz statusu ERG i indeksu Ki67 w raku gruczołu krokowego. Badania przeprowadzono na materiale tkankowym pochodzący z 51 guzów prostaty i 11 przerzutów kostnych. Dane pato- kliniczne obejmowały: wiek, zaawansowanie guza, stopień Gleasona i Grade Group. Zastosowano technikę mikromacierzy tkankowych i serię pełnych wycinków. Analizie systemu NPY w raku podlegały: intensywność reakcji barwnej, współczynnik ekspresji oraz dystrybucja odczynu w komórkach i tkance z uwzględnieniem inwazji okołonerwowej i nacieku pozasterczowego. Równolegle dokonano oceny systemu NPY w rozrostach PIN i łagodnym sterczu. Wyniki poddano analizie statystycznej.

Przeprowadzone badania ujawniły ekspresję NPY w raku stercza oraz prostacie bez utkania raka, z różnicami jakościowymi: ctoplazmatyczno-błonową lokalizacją w komórkach raka i błonową, akcentowaną apikalnie w gruczołach stercza.

Stwierdzono, że współczynniki i siła ekspresji receptorów NPY jest wyższa w raku niż w sterczu, z korelacją między Y2R i Y5R. Ponadto odnotowano, że PIN, przerzuty kostne i rak stercza prezentują podobne współczynniki ekspresji wszystkich elementów systemu. Ujawniono także strefowość siły ekspresji całego systemu NPY w raku, ze wzmocnieniem w obszarach inwazji okołonerwowej i nacieku pozasterczowym. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych związków pomiędzy ekspresją NPY i receptorów, a wybranymi czynnikami pato- klinicznymi.

Poczynione obserwacje wskazują na aktywację systemu NPY w raku stercza i możliwym związku z jego rolą auto i parakrynną, udzialem w neuroinwazji i naciekaniu pozasterczowym. Podobna immunoreaktywność składowych systemu w PIN i raku przemawiają za jego uniwersalnym charakterem oraz wczesnym wydarzeniem w onkogenezie.

Summary.

Key words: Prostate cancer, Neuropeptide Y, Perineural invasion.

Prostate cancer (PCa) is one of most common malignancies in men, with high morphological and clinical heterogeneity, from clinically insignificant to advanced, incurable cases. Despite many prognostic factors and nomograms, there is no effective tool to predict disease outcome and

cure disseminated cancer. Therefore it is necessary to search for novel diagnostic markers and therapeutics targets. One of the new ways in oncology in this area is the use of small peptides.

In this PhD dissertation for the first time exhaustive, immunohistochemical distribution and signal strength of neuropeptide Y (NPY) and its receptors, as well as ERG status and proliferative index Ki in prostate cancer are presented. The material comprised of 51 primary prostate cancers and 11 bone metastases. The patho-clinical data: age, pT feature, Gleason score and Grade Group were considered. Microarray technique was performed with supplement of full slides in some of the cases. Among NPY system strength of reaction, expression index (EI) as well as distribution of reaction in cell and tissue were evaluated. Perineural invasion and extraprostatic extension areas were assessed separately. In the same time NPY system were explored in PIN and benign prostate (BP).

Performed researches reveal expression of NPY in PCa and BP with quality differentiates: homogeneous membrane-cytoplasm pattern in cancer cells and membrane one with apical accent in BP.

EI and expression strength of NPY receptors were higher in PCa then in BP with correlation among Y2R and Y5R. Moreover PIN, bone metastases and PCa displayed similar EI of all system elements. Interestingly, zonal distribution of immunohistochemical reaction in reference to all system were seen with markedly higher strength of signal in perineural invasion and EPE areas. There were no statistically significant differences between NPY system and clinico-pathological features.

Aforementioned observations indicate activation of NPY system in PCa and its possible auto and paracrine role, participation in perineural invasion and extraprostatic extension. Similar reactivity of NPY elements in PIN and PCa speaks for its universal character and early event in prostate cancerogenesis.