

ROZPRAWA DOKTORSKA

Molekularne profile raka piersi, jajnika i prostaty związane ze wznową i progresją choroby ze szczególnym uwzględnieniem szlaku Notch

mgr Magdalena Orzechowska

Promotor: prof. dr hab. n. med. Andrzej K. Bednarek

Zakład Kancerogenezy Molekularnej
Katedra Medycyny Molekularnej i Biotechnologii
Oddział Nauk Biomedycznych
Wydział Lekarski



Łódź 2021

Streszczenie w języku polskim

Metastaza jest wieloetapowym procesem prowadzącym do rozprzestrzeniania się komórek rakowych i progresji choroby ściśle związanym z przejściem epitelialno-mezenchymalnym, który umożliwia komórkom zmianę fenotypu oraz nabycie potencjału migracyjnego.

Notch jest silnie konserwatywnym szlakiem sygnałowym regulującym szereg procesów takich jak proliferacja, różnicowanie i organogeneza w okresie pre- i postnatalnym ukierunkowując budowę oraz funkcję tkanek i narządów. Istotność tego szlaku została wielokrotnie wykazana w rozwoju prawidłowych tkanek piersi, jajnika oraz prostaty, a także w progresji i mechanizmie powstawania wznowy ich nowotworów, głównie poprzez udział szlaku Notch w przejściu epitelialno-mezenchymalnym.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było określenie molekularnych mechanizmów związanych z powstawaniem wznowy i progresją raka piersi, jajnika i prostaty ze szczególnym uwzględnieniem roli szlaku Notch. Rozprawa ma charakter cyklu publikacji. W badaniu wykorzystano dane transkryptomiczne udostępnione przez The Cancer Genome Atlas: raka piersi, jajnika i prostaty. W badaniu wykazano, że zmiany ekspresji genów szlaku Notch są związane ze zróżnicowanym ryzykiem wznowy wskazanych nowotworów wynikającym z charakterystycznych profili genów docelowych szlaku regulowanych przez specyficzne dla niego czynniki transkrypcyjne (HES i HEY). Stwierdzono również, że profil sygnalizacji Notch w tkankach prawidłowych odzwierciedla odmienną sygnalizację hormonalną, a w przypadku tkanek nowotworowych staje się nadrzędnym arbitrem aktywującym te same mechanizmy związane ze wznową i progresją choroby o charakterystycznym podpisie molekularnym. Ponadto, wykazano, że przebieg kliniczny choroby jest związany z wiekiem i zmianami w sygnalizacji przez receptory hormonów steroidowych i jest odzwierciedlony przez odmienny mechanizm przejścia epitelialno-mezenchymalnego u młodszych i starszych pacjentów.

Otrzymane wyniki potwierdziły, że zaburzenia szlaku Notch i zmiany w programie przejścia epitelialno-mezenchymalnego istotnie różnicują ryzyko wznowy raka piersi, jajnika i prostaty, a ich profile stanowią odbicie klinicznej charakterystyki choroby.

Streszczenie w języku angielskim

Metastasis is a multistep process of dissemination of cancer cells and disease progression, strongly associated with the epithelial-to-mesenchymal transition that enables cells to shift in phenotype and acquisition of the migration abilities.

The Notch is a highly conservative signaling pathway regulating biological processes such as proliferation, differentiation, and organogenesis during pre- and postnatal life determining the fate of cells. The relevance of the pathway has been repeatedly proven in the development of normal tissues of the breast, ovaries, and prostate as well as in progression and mechanism of disease relapse, mainly through the epithelial-to-mesenchymal transition.

The hereof dissertation is a collection of research articles aiming to determine molecular mechanisms associated with the recurrence and progression of breast, ovarian, and prostate cancer with particular emphasis on the role of the Notch pathway. In the study publicly available transcriptomic data of The Cancer Genome Atlas on the breast, ovarian, and prostate cancer were used. It was shown that alterations in the expression of the core Notch signaling members are related to differential disease-free survival resulting from characteristic profiles of Notch target genes regulated by Notch-specific transcription factors (HES/HEY). Besides, it was demonstrated that the profile of Notch signaling in normal tissues reflects a distinct contribution of hormonal signaling, although in the cancerous tissues it becomes a superior arbiter that activates common relapse- and progression-related mechanisms of specific molecular signature. Also, it was shown that the clinical course of the disease is associated with age and alterations occurring in signaling through steroid hormone receptors reflected by distinct mechanisms of epithelial-to-mesenchymal transition in younger and older patients. In conclusion, the results confirmed that alterations in Notch signaling and the program of epithelial-to-mesenchymal transition significantly differentiate risk of breast, ovarian, and prostate cancer recurrence, and their profiles reflect the clinical characteristics of the disease.

