

Cele pracy

1. Immunohistochemiczna ocena ekspresji białka Arp2.
2. Ocena rokowniczego znaczenia białka Arp2.
3. Analiza zależności między badanymi markerami i najważniejszymi prognostycznymi parametrami kliniczno-patologicznymi.

Materiał

Badaniem objęto 264 pacjentek chorych na raka piersi, operowanych w latach 2003-2005. Wszystkie chore kwalifikowały się do pierwotnego radykalnego leczenia chirurgicznego, a część z nich dodatkowo do uzupełniającej chemioterapii, radioterapii i hormonoterapii. Badanie przeprowadzono na grupie chorych obserwowanych ponad 5 lat - wyłoniono unikalną, archiwalną grupę chorych o udokumentowanych 5-letnich obserwacjach.

Metody

Ekspresję wszystkich badanych białek w guzach nowotworowych oznaczono metodą immunohistochemiczną na skrawkach parafinowych. Do barwień immunohistochemicznych zastosowano komercyjne mysie przeciwciała monoklonalne: Arp2 (E-12) Antibody, Catalog number sc-166103, firma Santa Cruz Biotechnology, quantity 200 µg/ml. Ocenę immunoekspresji przeprowadzono w skali immunoreaktywności IRS wg Remmele uwzględniając topografię komórkową białka i analizę kompartmentową w tkance raka i podścielisku.

Wnioski ogólne

Wykazano korelację pomiędzy wzrostem stopnia złośliwości histologicznej a wzrostem ekspresji Arp2, natomiast ujemną korelację zaobserwowano pomiędzy ekspresją receptora estrogenowego a ekspresją białka Arp2 w kompartmentach nowotworowym i podścielisku. Oprócz tego wykazano korelację między wzrostem ekspresji receptora HER2 a ekspresją białka Arp2 w guzie. W całej grupie chorych najsilniejszym czynnikiem niekorzystnego rokowania był stopień zaawansowania klinicznego, a w dalszej kolejności: wielkość guza, ekspresja receptora progesteronowego, stopień złośliwości histologicznej, liczba porodów, wiek w momencie rozpoznania i ekspresja Arp2 w podścielisku. Wysoki wskaznik ekspresji białka Arp2 w podścielisku wiąże się z gorszym rokowaniem w przeżyciu do momentu pojawienia się nawrotu choroby (DFS).

Skonstruowano prosty, użyteczny, uniwersalny, pomocny w rutynowej praktyce patomorfologicznej i klinicznej immunohistochemiczny system oceny ekspresji białka Arp2 wskazujący na przydatność immunohistochemii jako praktycznego narzędzia w ocenie ekspresji i specyficznej immunotopografii białek wpływających na przebieg choroby nowotworowej.



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

lek. Włodzimierz Badur

Wydział Lekarsko-Stomatologiczny
Katedra i Zakład Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej

Ocena ekspresji i wartości prognostycznej białka spokrewnionego z aktyną Arp2 w raku piersi

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych
Promotor:

prof. dr hab. Agnieszka Hałoń

Recenzenci:

dr hab. n. med. Dariusz Grzanka
Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
UMK w Toruniu
ul. Curie Skłodowskiej 9
85-094 Bydgoszcz

dr hab. n. med. Jolanta Szelachowska
Zakład Radioterapii
Dolnośląskie Centrum Onkologii
pl. Hirszfelda 12
53-413 Wrocław

Wrocław 2017

ŻYCIORYS

Data i miejsce urodzenia: 20.01.1981, Lwów, Ukraina

Wyszkolenie

- 24.04.2013** specjalizacja z ginekologii i położnictwa (Egzamin w Izbie Lekarskiej Westfalen-Lippe w Münster), Niemcy
- 31.03.2008** Prawo wykonywania zawodu, Niemcy (Approbation als Arzt)
- 10.11.2006** Lekarski Egzamin Państwowy, Polska
- 2000-2006** kierunek lekarski, Akademia Medyczna we Wrocławiu.
- 1996-2000** II Liceum Ogólnokształcące w Opolu, profil biologiczno-chemiczny

Zatrudnienie

- od 2008** St. Barbara-Kliniek Hamm-Heessen, Niemcy - Gynäkologie und Brustzentrum; St. Barbara Klinik w Hamm (Niemcy), Oddział Ginekologiczno - Położniczy z certyfikowanym Centrum Chorób Piersi; od 2008 młodszy asystent, od 2013 starszy asystent staż poddyplomowy, Akademicki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza – Radeckiego we Wrocławiu
- 2006-2007**

Aktywność naukowa i organizacyjna

- 2002-2006** zastępca Przewodniczącego Uczelnianego Komitetu Studentów Zagranicznych
- 2004-2006** członek Studenckiego Koła Naukowego przy I Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej
- 2003-2004** członek rady Koordynacyjnej Samorządu Studenckiego
- Członkostwo**
- od 2014** Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) – Niemieckie Towarzystwo Senologiczne
- od 2010** certyfikat Dobrej Praktyki Klinicznej (Good Clinical Practice)

Dorobek naukowy

- Publikacje pełnotekstowe:** 1 (jako pierwszy autor)
- Liczba punktów MNiSW:** 5.
- Udział bierny w konferencjach:** międzynarodowe – 5, krajowe (Niemcy) – 5.

STRESZCZENIE

Wstęp

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem żeńskim i stanowi najczęstszą przyczynę zgonów spowodowanych nowotworami u kobiet zarówno w Polsce, jak i w większości rozwiniętych krajów świata. Stanowi 10,9% wszystkich nowo zdiagnozowanych zachorowań zarejestrowanych w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) w latach 2001–2011 i jest drugą, zaraz po raku płuc, chorobą onkologiczną najczęściej rozpoznawaną w tym okresie u Polek (zarówno kobiet, jak i mężczyzn).

W ostatnich latach wiele uwagi w onkologii poświęcono mechanizmom apoptozy, neoangiogenezy oraz zaburzeniom cyklu komórkowego. Z mniejszą intensywnością jak do tej pory badano zagadnienia związane z migracją komórek oraz zdolnością do inwazji i przerzutowania pod kątem reakcji kinetyczno-mechanicznych implikowanych złożonymi reakcjami biochemicznymi. Szeręg białek, które są zaangażowane w złożony proces przerzutowania będący kulminacyjnym punktem biologicznej i klinicznej progresji nowotworowej, może stać się potencjalnymi celami terapii przeciwnowotworowej, stąd olbrzymia konieczność zbadania obecności i znaczenia zwłaszcza białek odpowiedzialnych za adhezję i mobilność komórkową.

Do takich molekuł należy białko z rodziny aktyn niekonwencjonalnych Arp2 (*actin related protein*, białko spokrewnione z aktyną) uczestniczące w *remodelingu* cytoskieletu aktynowego. Niewątpliwie, spośród znacznej liczby czynników uczestniczących w transdukcji sygnału stymulującego ruch komórki i możliwość przerzutowania, kompleks Arp2/3 pełni funkcję szczególną, gdyż stanowi ostatnie, wykonawcze ogniwo, warunkujące polimeryzację filamentów i przemieszczanie się komórki. Stąd potrzeba badań nad komórkowym występowaniem i znaczeniem jednego z głównych białek polaryzacji, adhezji i mobilności komórkowej Arp2 jako potencjalnym czynnikiem diagnostycznym, prognostycznym, a może nawet predykcyjnym w raku piersi.

Szczegółowa analiza znaczenia prognostycznego białka Arp2 jako jednego z ważnych elementów regulatorowych ruchu komórki oraz struktury cytoskieletu jest niezwykle istotna i obiecująca z punktu widzenia kliniczno-onkologicznego, bowiem może stać się punktem wyjścia do bardziej złożonych badań nad jego inhibicją i potencjalnym wykorzystaniem inhibitorów Arp2 w rutynowym postępowaniu onkologicznym.