

"Ekspresja ludzkiego leukocytarnego antygeny G (HLA-G) i jego receptorów: ILT-2 i KIR2DL4 w nowotworowej i nienowotworowej tkance płuca."

Streszczenie

Wstęp

Rak płuca stanowi istotny problem zdrowotny we współczesnym świecie. Wywodzi się z komórek nabłonkowych drzewa oskrzelowego i pęcherzyków płucnych. Skryty przebieg choroby skutkuje późnym wykrywaniem choroby w zaawansowanej postaci, a w konsekwencji rokowanie u takich pacjentów jest zdecydowanie gorsze. Na rozwój choroby nowotworowej mają wpływ procesy zaangażowane w mechanizmy ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego. Jednym z takich mechanizmów ucieczki jest ekspresja antygeny HLA-G obserwowana w wielu ludzkich nowotworach złośliwych, także w niedrobnokomórkowym raku płuca.

Cel pracy

Celem pracy była ocena ekspresji antygeny HLA-G i jego receptorów ILT-2 i KIR2DL4 w nowotworowej i nienowotworowej tkance płuca w odniesieniu do parametrów kliniczno-patologicznych i czynników epidemiologicznych. Przeprowadzono również analizę przeżycia pacjentów chorych na raka płuca w zależności od ekspresji badanych białek.

Materiał i metody

Materiał do badań stanowiły tkanki raka płuca i/lub tkanki z najbliższego otoczenia guza, bez cech nowotworowych złośliwych. Badaniem została objęta grupa 90 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Analizę ekspresji badanych markerów wykonano metodą immunohistochemiczną na preparatach parafinowych, stosując czuły system detekcyjny - EnVision. W ocenie ekspresji oznaczanych białek uwzględniono ich lokalizację i intensywność reakcji immunohistochemicznej oraz odsetek reaktywnej tkanki. Rekcja immunohistochemiczna oceniana była w skali Remmele (wskaźnik IRS).

Wyniki

W pracy po raz pierwszy analizowano ekspresję antygeny HLA-G i jego receptorów ILT-2 i KIR2DL4 w tkance nowotworowej i nienowotworowej (miąższ płuca i/lub kikut oskrzela) płuca u tego samego pacjenta metodą immunohistochemiczną. Wykazano obecność antygeny HLA-G w tkance rakowej u ponad połowy pacjentów, natomiast w tkance nienowotworowej w znacznie mniejszym odsetku przypadków (18,2%). Wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy immunoreaktywnością antygeny HLA-G a stopniem zaawansowania klinicznego choroby. Ekspresja receptora ILT-2 była heterogenna i porównywalna z immunoreaktywnością antygeny HLA-G. Wykazano współwystępowanie antygeny HLA-G i receptora ILT-2 w 33,3% przypadków raka płuca. Odsetek tych przypadków był wyższy w porównaniu do pozostałych poddanych analizie wariantów immunofenotypowych. Immunofenotyp HLA-G⁺ILT-2⁺ może być wynikiem aktywacji receptora ILT-2 poprzez bezpośrednie jego połączenie się z antygenem HLA-G i może wskazywać na hamowanie funkcji komórek efektorowych immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Immunoreaktywność receptora KIR2DL4 wykryto w 30,0% przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca i była ona statystycznie znamionym parametrem związanym z krótszym czasem przeżycia chorych. Ponadto wykazano związek ekspresji badanych białek ze stopniem klinicznego zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca i obecnością przerzutów. W wieloczynnikowej analizie parametrów klinicznych i analizowanych markerów niekorzystnymi czynnikami związanymi z krótszym czasem przeżycia chorych były cechy TNM, stopień zaawansowania klinicznego choroby oraz ekspresja receptora KIR2DL4.

Wnioski

1. Zastosowana metoda immunohistochemiczna wykazała obecność antygeny HLA-G w tkance nowotworowej u ponad połowy chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.
2. Wyraźnie wyższa ekspresja HLA-G w III/IV^o stopniu zaawansowania klinicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w porównaniu do stopnia I/II^o oraz trend w kierunku częstszego występowania u chorych z zajęciem węzłów chłonnych wskazuje, że ekspresja HLA-G koreluje z progresją choroby.

3. Obecność antygeny HLA-G wykazana także w komórkach nienowotworowych (miąższu płuca i/lub kikuta oskrzela), wskazuje na dużą aktywność trogocytarną w najbliższym otoczeniu guza, sprzyjającą indukowaniu immunosupresji w mikrośrodowisku nowotworu.
4. Po raz pierwszy wykazano metodą immunohistochemiczną obecność receptorów komórkowych dla HLA-G (KIR2DL4 i ILT-2) w odpowiednio 30,0% i 57,8% przypadków tkanki guza chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Ich ekspresja wyraźnie wzrasta w wyższych stopniach zaawansowania klinicznego i w obecności przerzutów, a w przypadku KIR2DL4 dodatkowo koreluje z wielkością guza i krótszym czasem przeżycia.
5. Analiza wariantów immunofenotypowych wykazała w jednej trzeciej przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca współwystępowanie antygeny HLA-G i receptora ILT-2 w tkance nowotworowej płuca. Częstość tej kombinacji była istotnie większa i może wskazywać na wzmożone interakcje cząsteczki HLA-G z receptorem ILT-2, świadczące o supresorowym oddziaływaniu antygeny HLA-G na immunologicznie kompetentne komórki efektorowe w tkance nowotworowej płuca.

Podsumowanie

Prace nad antygenem HLA-G i jego receptorami pozwalają mieć nadzieję na uzyskanie markera, który będzie przydatny w diagnostyce oraz prognozowaniu przebiegu i leczenia wielu nowotworów złośliwych, w tym niedrobnokomórkowego raka płuca. Należy zwrócić uwagę, iż takie analizy można wykonać metodą immunohistochemiczną - względnie tanią i dostępną w wielu laboratoriach diagnostycznych.