

STRESZCZENIE

Gruczolak wielopostaciowy (*adenoma pleomorphicum*) jest najczęściej spotykanym nowotworem ślinianki przyusznej. Stanowi od 50 do 80% wszystkich nowotworów ślinianek. Mimo licznych hipotez na temat biologii tego nowotworu, mechanizm jego onkogenezy w dalszym ciągu jest niejasny.

W ostatnim czasie w piśmiennictwie pojawiło się coraz więcej prac na temat udziału białek adhezyjnych w procesie transformacji nowotworowej.

E-kadheryna jest glikoproteiną będącą elementem śródbłonowego kompleksu E-kadheryna-kateniny. Białko to jest odpowiedzialne za adhezję komórkową, utrzymanie prawidłowej polaryzacji błony komórkowej i kontrolę proliferacji komórkowej. Bierze także udział w supresji nowotworów.

β -katenina to proteina biorąca udział w regulacji procesu embriogenezy. Na poziomie komórkowym białko to uczestniczy w proliferacji komórkowej, regulacji cyklu komórkowego, różnicowaniu komórek macierzystych, apoptozie oraz przejściu epithelialno-mezenchymalnym. Ponadto, jest ona odpowiedzialna za przekazywanie sygnału wewnątrzkomórkowego na szlaku Wnt/ β -katenina, w procesie transkrypcji i aktywacji poszczególnych genów. Jest protoonkogenem, którego aktywacja może przyczynić się do inicjacji transformacji nowotworowej.

Celem pracy była analiza immunohistochemiczna ekspresji β -kateniny i E-kadheryny w gruczolaku wielopostaciowym ślinianki przyusznej oraz próba oceny udziału tych białek w procesie transformacji nowotworowej gruczolaka. Podjęto także próbę oceny przydatności E-kadheryny jako markera diagnostycznego guzów ślinianek.

Preparaty gruczolaka wielopostaciowego ślinianki przyusznej pochodziły od pacjentów leczonych operacyjnie w Klinice Otolaryngologii Chirurgii Głowy i Szyi Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2005-2011. Badaniem objęto grupę 47 pacjentów. Brak grupy kontrolnej podyktowany był względami etycznymi oraz ryzykiem zafałszowania wyników w przypadku ewentualnej oceny zdrowej tkanki otaczającej guz.

Do badania wykorzystano skrawki grubości 4 μ m, utworzone z wcześniej zatopionych bloczków parafinowych. Rozpoznanie weryfikowano w barwieniu H+E.

Metodą wykorzystaną do oceny ekspresji białek było badanie immunohistochemiczne. Badania przeprowadzono w Pracowni Immunocytochemii Katedry Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Do badań użyto odczynników, przeciwciał monoklonalnych i zestawu do wizualizacji firmy DAKO[®]. Stopień nasilenia reakcji immunohistochemicznej oraz odsetek wybarwionych komórek oceniano przy pomocy czterostopniowej skali IRS.

Analizowano wzajemną zależność ekspresji E-kadheryny i β -kateniny w określonych strukturach guza oraz korelację ekspresji tych białek z wiekiem i płcią.

W grupie badanej obserwowano znaczącą przewagę kobiet (70,2%). Stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 2,3:1. Średni wiek chorych to 51,5 rok życia. Średnia wieku dla kobiet (54 r.ż.) była wyższa niż dla mężczyzn (45,6 r.ż.).

W większości przypadków odnotowano charakterystyczny dla β -kateniny normotypowy odczyn błonowy. Dodatnia ekspresja błonowa była obecna w 66%

przypadków dla komórek luminalnych i 45% przypadków dla komponenty nabłonkowej guza. Dodatni odczyn cytoplazmatyczny był obecny w 6,3% dla komórek komponenty nabłonkowej i 6,2% dla komórek luminalnych. Ekspresja białka w jądrze komórkowym była obecna w dwóch przypadkach. Dla komórek mioepitelialnych odnotowano dodatnią ekspresję jedynie w cytoplazmie, w 39% przypadków.

W niewielkiej liczbie przypadków redukcja ekspresji błonowej β -kateniny w obrębie komponenty nabłonkowej korelowała z dodatnim odczynem cytoplazmatycznym białka. Nie stwierdzono ekspresji β -kateniny dla podścieliska.

Ekspresję błonową dla E-kadheryny obserwowano w 84% przypadków dla komórek luminalnych, w których najsilniejszą reakcję stwierdzono w warstwie komórek tworzącej wewnętrzną ścianę światła przewodów ślinianek. W pozostałych warstwach komórek ekspresja błonowa E-kadheryny była silnie i średnio dodatnia. Nasilenie reakcji stopniowo zmniejszało się doobwodowo.

Dla pozostałych komórek komponenty nabłonkowej stwierdzono reakcję słabszą i w mniejszym odsetku przypadków – 70%.

Utratę ekspresji E-kadheryny odnotowano w nielicznych przypadkach gruczolaka wielopostaciowego ślinianki przyusznej. Dla komórek luminalnych stanowiła ona 16%, (5 przypadków). Większy odsetek utraty ekspresji obserwowaliśmy wśród komórek komponenty nabłonkowej – 30% (14 przypadków). Nie stwierdziłam reakcji dla E-kadheryny w podścielisku i komórkach mioepitelialnych.

W badaniu stwierdzono, istotną statystycznie, silną korelację pomiędzy ekspresją błonową β -kateniny dla komponenty nabłonkowej, a błonową ekspresją E-kadheryny w komórkach luminalnych. Nie odnaleziono zależności pomiędzy pozostałymi wymiarami β -kateniny i E-kadheryny.

W analizie zależności pomiędzy ekspresją białek adhezyjnych, a wiekiem stwierdzono jedynie, że wraz z wiekiem badanych maleje ekspresja β -kateniny dla błony komponenty nabłonkowej. Nie stwierdzono żadnych innych zależności pomiędzy wiekiem, a zmiennymi badawczymi.

Nie obserwowano statystycznie istotnych zależności pomiędzy ekspresją E-kadheryny i β -kateniny, a płcią.

Spośród sformułowanych wniosków najistotniejsze wydają się być:

1. Normotypowy charakter ekspresji β -kateniny w większości przypadków gruczolaka wielopostaciowego ślinianki przyusznej wskazuje na brak zależności pomiędzy lokalizacją i stopniem ekspresji białka, a inicjacją rozwoju gruczolaka wielopostaciowego ślinianki przyusznej.
2. Silna korelacja pomiędzy ekspresją β -kateniny i E-kadheryny, sugeruje ich wzajemną zależność w procesie progresji gruczolaka wielopostaciowego ślinianki przyusznej.

Uzyskane wyniki wskazują, że potrzebne są dalsze badania na większej grupie pacjentów w celu potwierdzenia udziału białek adhezyjnych w procesie transformacji gruczolaka wielopostaciowego ślinianki przyusznej oraz jego progresji do raka.