

Golec P<sup>1</sup>., Pancewicz J<sup>2</sup>., Laudański W<sup>1</sup>., Łapuć G<sup>1</sup>., Dzięgielewski P<sup>1</sup>., Tokajuk A<sup>1</sup>., Kozłowski M<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

<sup>2</sup>Zakład Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

### **Ocena ekspresji ligandów szlaków niekanonicznych WNT/ $\beta$ -kateniny w niedrobnokomórkowym raku płuca**

Rak płuca to wciąż aktualny problem kliniczny z niskim odsetkiem pięcioletnich przeżyć i niewielkim postępem w zakresie wyników leczenia. Rozwój i wprowadzenie nowych technologii umożliwiło w ostatnich latach dokładniejsze poznanie niektórych zaburzeń molekularnych biorących udział w patogenezie niedrobnokomórkowego raka płuca. Nieprawidłowa aktywacja szlaku przekąźnikowego WNT/ $\beta$ -kateniny zaangażowana jest w proliferację nowotworu, nawroty, odnowę komórek macierzystych raka i nabywanie oporności na terapie przeciwnowotworowe.

Celem podjętych badań była ocena ekspresji na poziomie mRNA genów kodujących ligandy WNT-4, WNT-5A, WNT-7A, WNT-11 i WNT-16 biorących udział w aktywacji szlaków niekanonicznych WNT/ $\beta$ -kateniny w nowotworowych liniach komórkowych niedrobnokomórkowego raka płuca i w 80 resekowanych guzach chorych we wczesnych stopniach zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca. Dodatkowo oceniono zależność ekspresji badanych ligandów od cech kliniczno-patologicznych operowanych chorych. Ilościowa ocena ekspresji ligandów została wykonana przy użyciu metody PCR w czasie rzeczywistym z zastosowaniem sond TaqMan. Grupy, w których rozkład danych nie odbiegał od normalności, poddano analizie testem t-studenta dla prób zależnych. Grupy, w których przynajmniej jeden z badanych rozkładów odbiegał od normalności, zostały poddane analizie testem znakowanych rang Wilcoxon'a, Mann-Whitney'a U lub Kruskala-Wallisa z procedurą porównań post-hoc testem Dunna-Bonferroniego.

Geny kodujące ligandy szlaków niekanonicznych WNT/ $\beta$ -kateniny były aktywne, z wyjątkiem liganda WNT-16, zarówno w liniach komórkowych niedrobnokomórkowego raka płuca jak i w guzach operowanych chorych. W liniach komórkowych raka płuca wykazano obniżenie ekspresji ligandów na poziomie mRNA szlaków niekanonicznych WNT/ $\beta$ -kateniny we wszystkich badanych liniach komórkowych z wyjątkiem liganda WNT-11, którego nadekspresję stwierdzono w liniach raka gruczołowego i raka płaskonabłonkowego oraz

liganda WNT-5A, którego ekspresja była podwyższona w linii raka płaskonabłonkowego. Obniżenie ekspresji ligandów wykazano u chorych we wszystkich typach histopatologicznych niedrobnokomórkowego raka płuca. W porównaniach pomiędzy typami histopatologicznymi nadekspresję liganda WNT-5A na poziomie mRNA stwierdzono w raku płaskonabłonkowym w porównaniu do raka wielkokomórkowego i liganda WNT-7A w raku płaskonabłonkowym w porównaniu do raka gruczołowego płuca. Nie stwierdzono zależności ekspresji ligandów aktywujących szlaki niekanoniczne WNT/ $\beta$ -kateniny od wieku, płci, palenia tytoniu, rozpoznania histopatologicznego, patologicznego stopnia zaawansowania i przerzutów do węzłów chłonnych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Wyniki przeprowadzonych badań i ich analizy na tle danych z piśmiennictwa sugerują, że ligandy aktywujące szlaki niekanoniczne WNT/ $\beta$ -kateniny pełnią złożoną rolę w rozwoju niedrobnokomórkowego raka płuca.