



Badania białek z rodziny DLC w pierwotnym raku wątroby

Ewa Wilczek, Dominika Łukasik

Katedra i Zakład Patomorfologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

EURO- BIOIMAGING

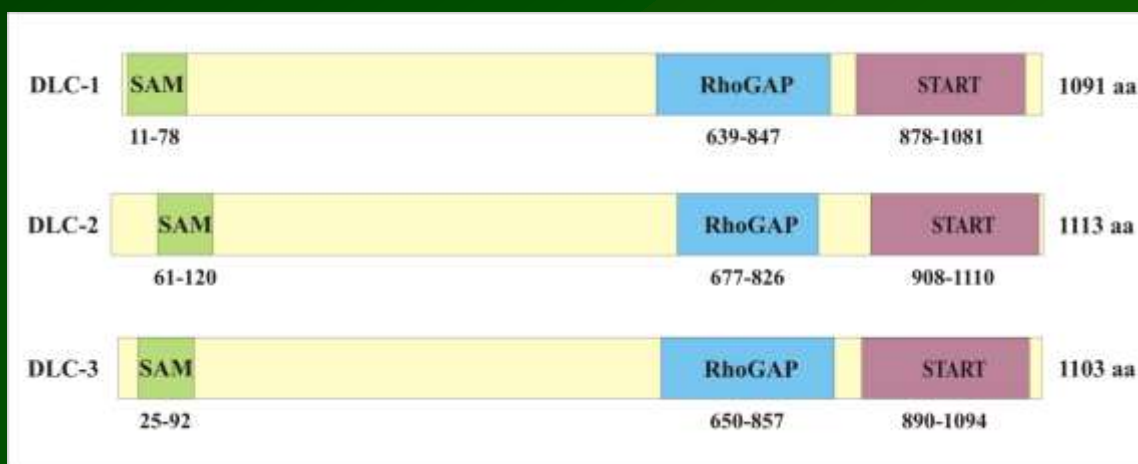
Rak wątrobowokomórkowy (HCC)

- Jeden z najczęstszych pierwotnych guzów wątroby
- Etiologia związana z wirusowymi zapaleniami wątroby (HCV, HBV), nadużywaniem alkoholu, oraz aflatoksynami (gł. w krajach azjatyckich)
- Średnie przeżycie chorych wynosi około dwóch lat
- Nowotwór słabo scharakteryzowany pod względem molekularnym (brak efektywnych terapii molekularnych, mało skuteczne - SORAFENIB)



Białka z rodziny DLC- *Deleted in Liver Cancer*

- Białka z rodziny RhoGAP, negatywnie regulujące białka Rho
- Funkcja związana głównie z regulacją proliferacji, reorganizacji cytoszkieletu komórkowego, migracji
- Pierwsze odkryty gen z tej rodziny, *DLC1* zlokalizowany jest na chromosomie 8p21.22, który często ulega delecji w raku wątroby
- DLC1
- DLC2 (50% homologii do DLC1)
- DLC3 (44% homologii do DLC1)



Cele pracy

- Ocena wzoru ekspresji dwóch białek z rodziny DLC, tj. DLC1 i DLC2 w raku wątroby w porównaniu do wątroby nie zmienionej nowotworowo
- Ocena statusu genów kodujących *DLC1* i *DLC2* w raku wątroby i wątrobie nie zmienionej nowotworowo

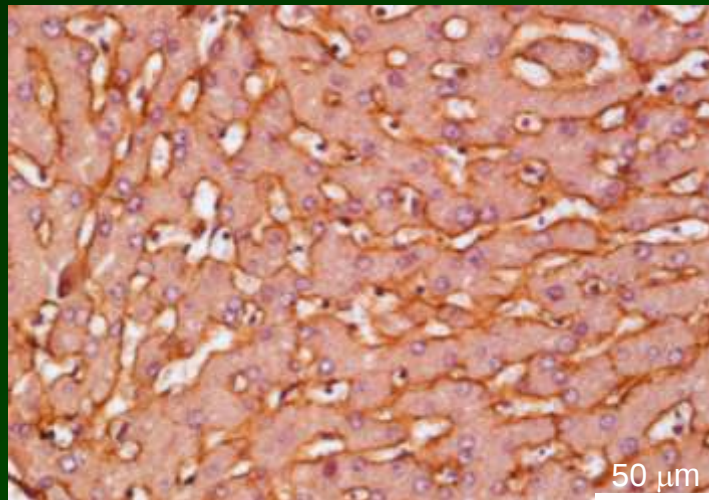
Material i metody

- Fragmenty guzów pobrane od 88 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym
- Grupa kontrolna - 15 fragmentów wątroby nie zmienionej nowotworowo

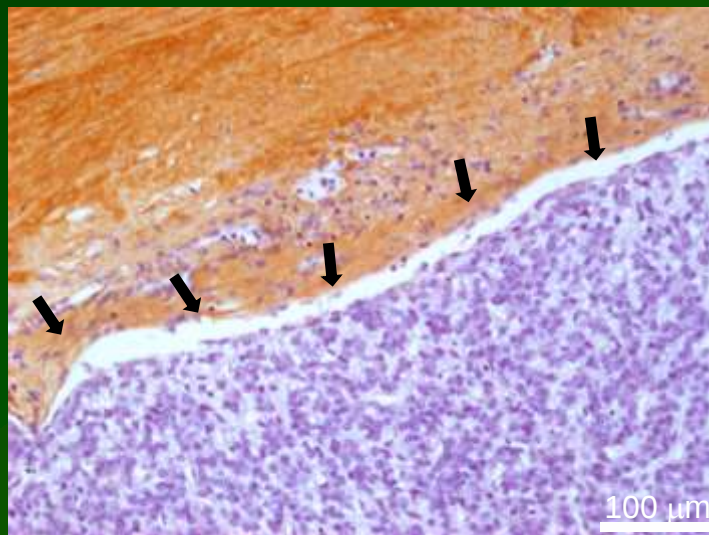
Przygotowanie preparatów (immunohistochemia, immunofluorescencja, *in situ* hybrydyzacja) przeprowadzono w Zakładzie Patomorfologii WUM, natomiast obrazowanie w Pracowni Mikroskopii Konfokalnej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN



Immunoreaktywność DLC1



Wątroba

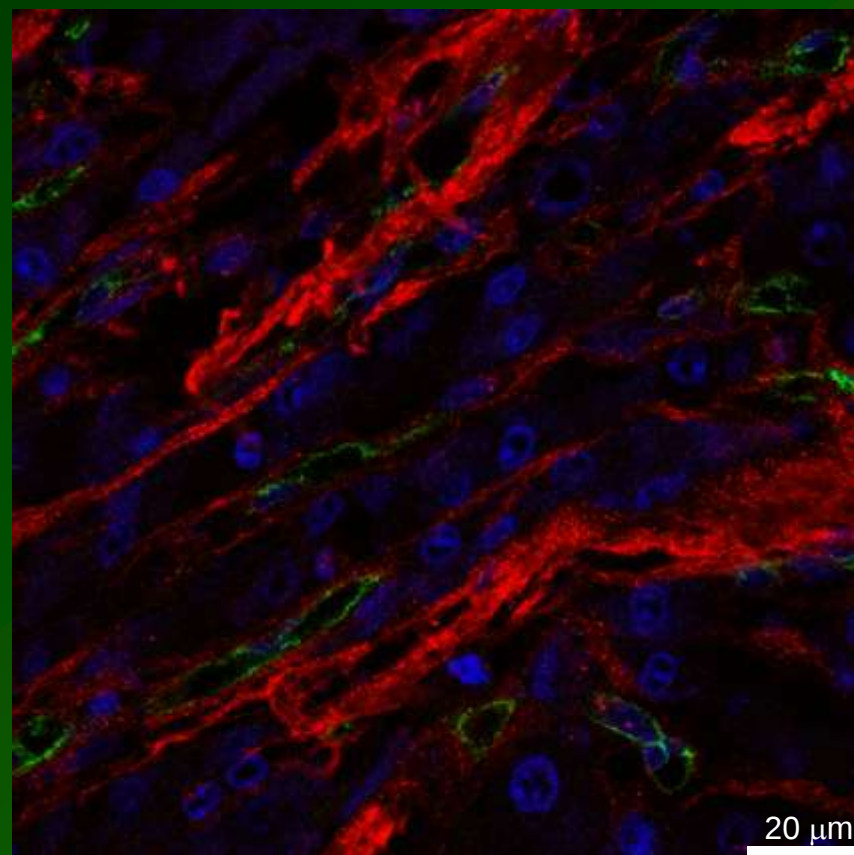
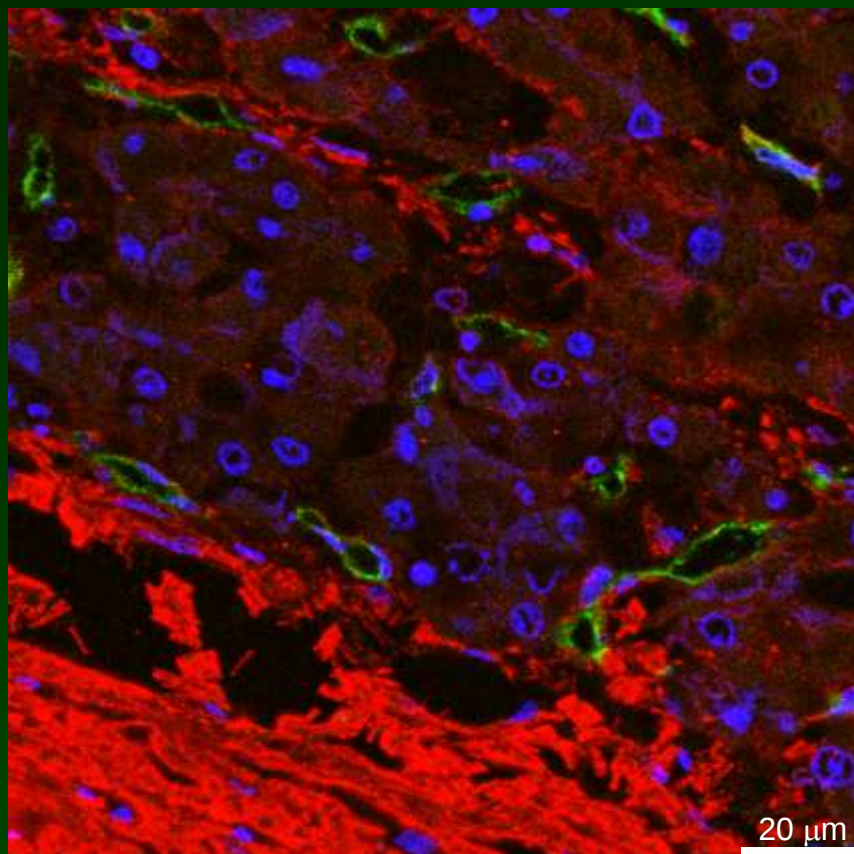


Rak



Granica pomiędzy komórkami raka a torebką otaczającą nowotwór

Wyniki - immunofluorescencja



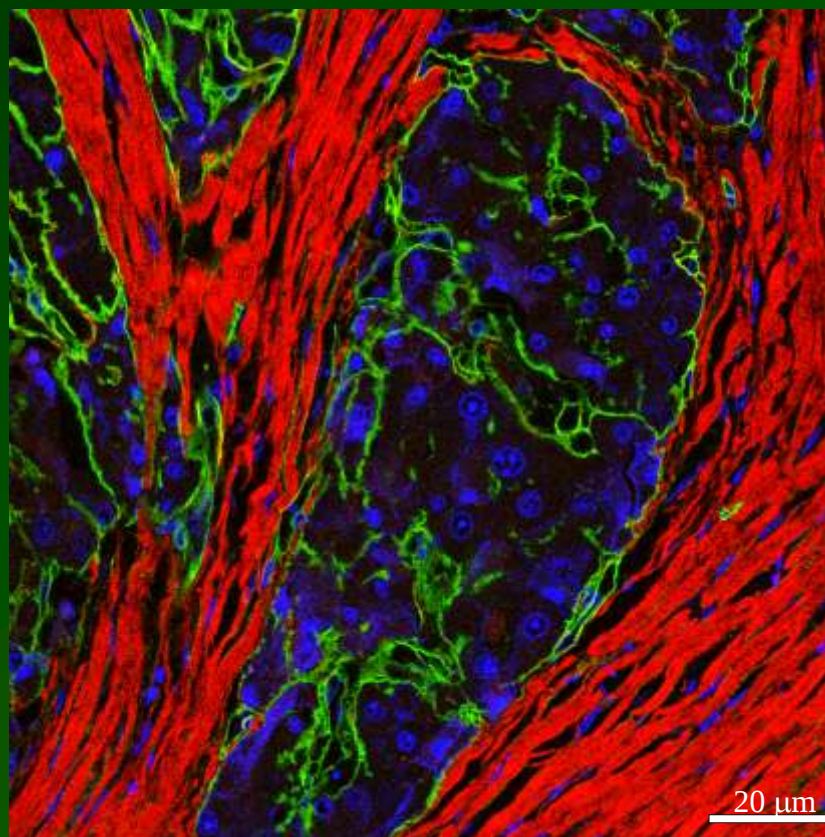
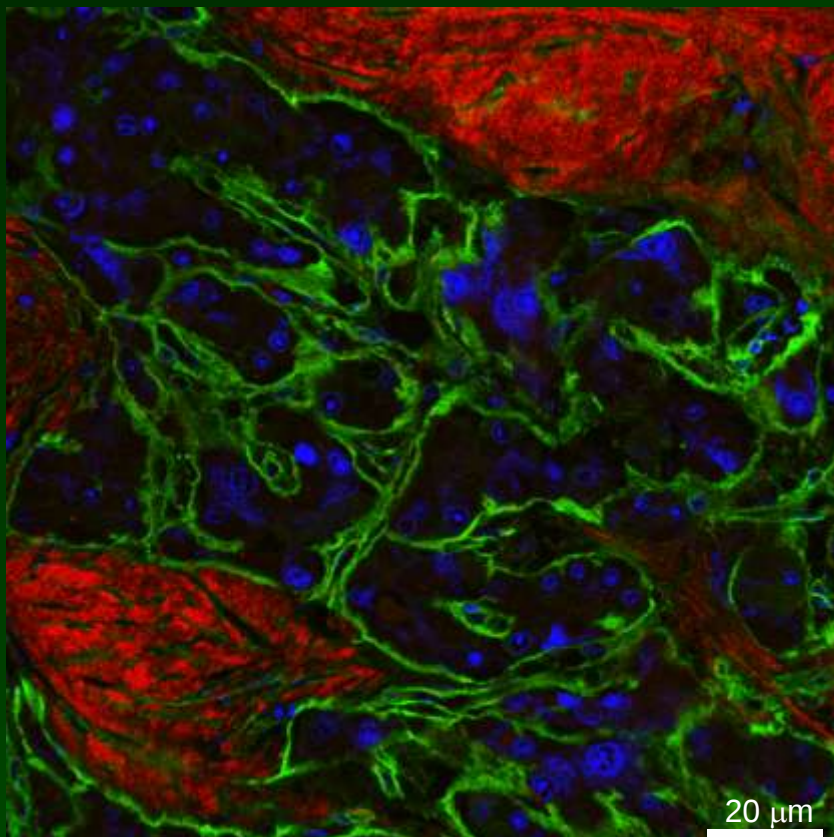
■ DLC1

■ CD34

■ DAPI

Badanie współwystępowania DLC1 i markera naczyń CD34 w tkance nowotworowej

Wyniki - immunofluorescencja



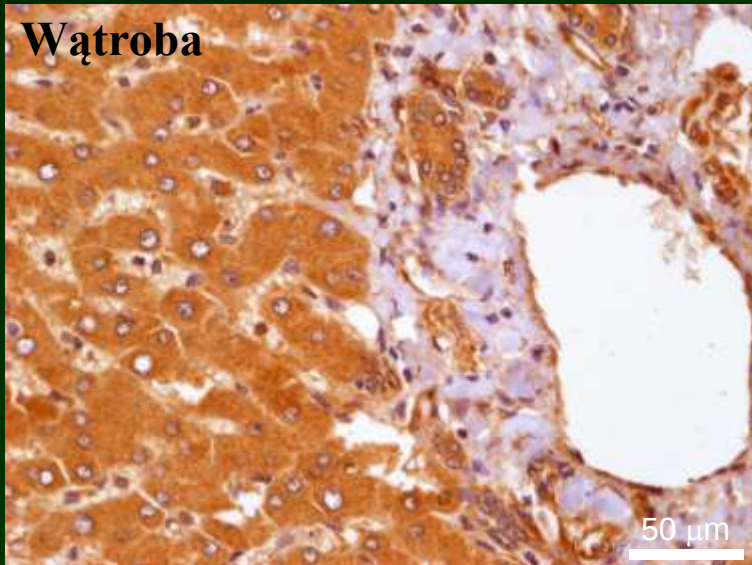
 DLC1

 Col IV

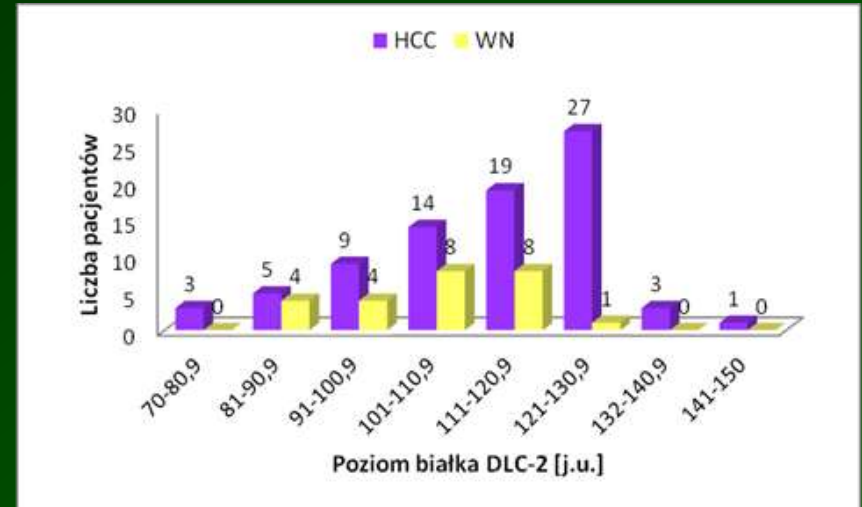
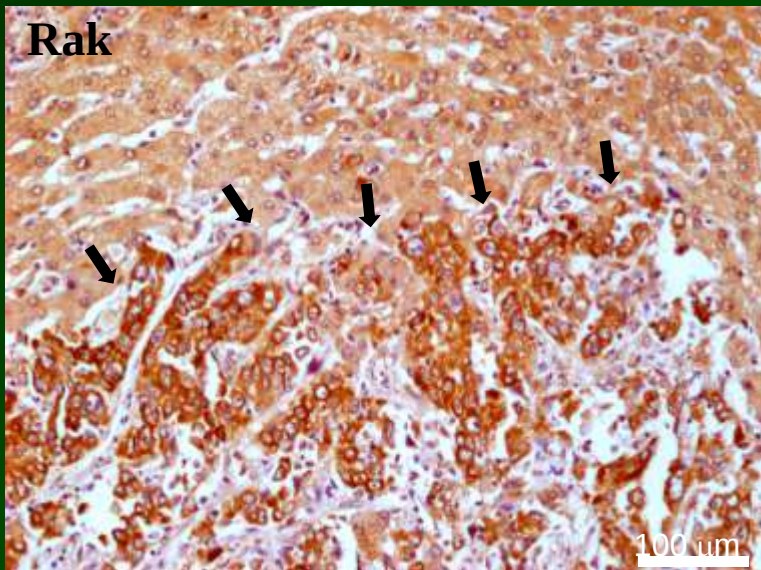
 DAPI

Immunoreaktywność DLC2

Wątroba



Rak

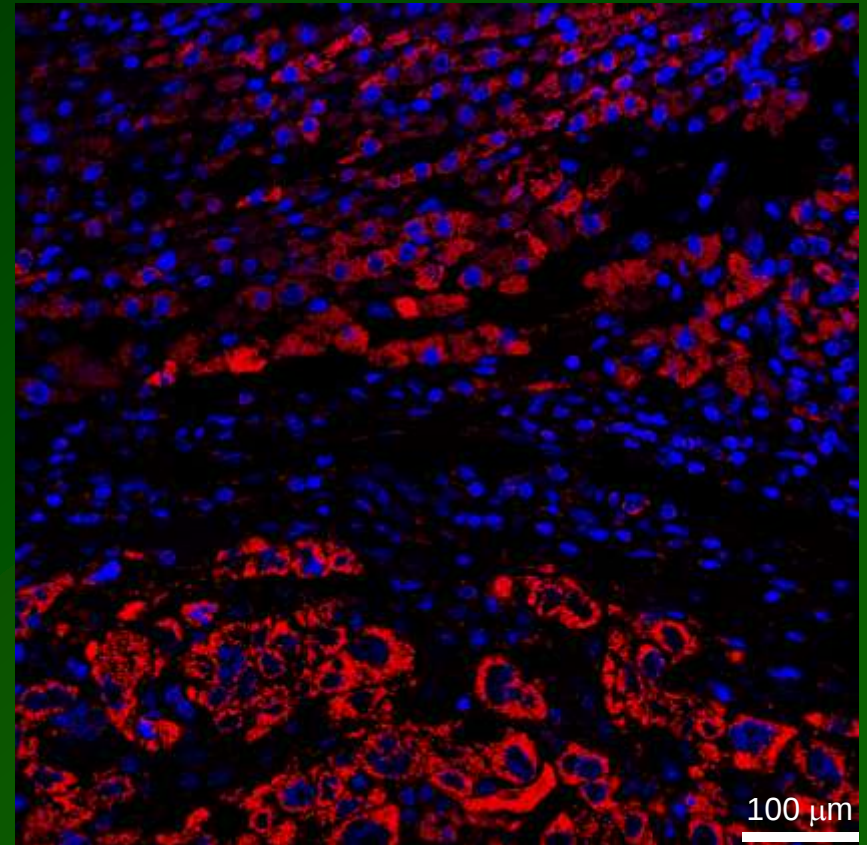
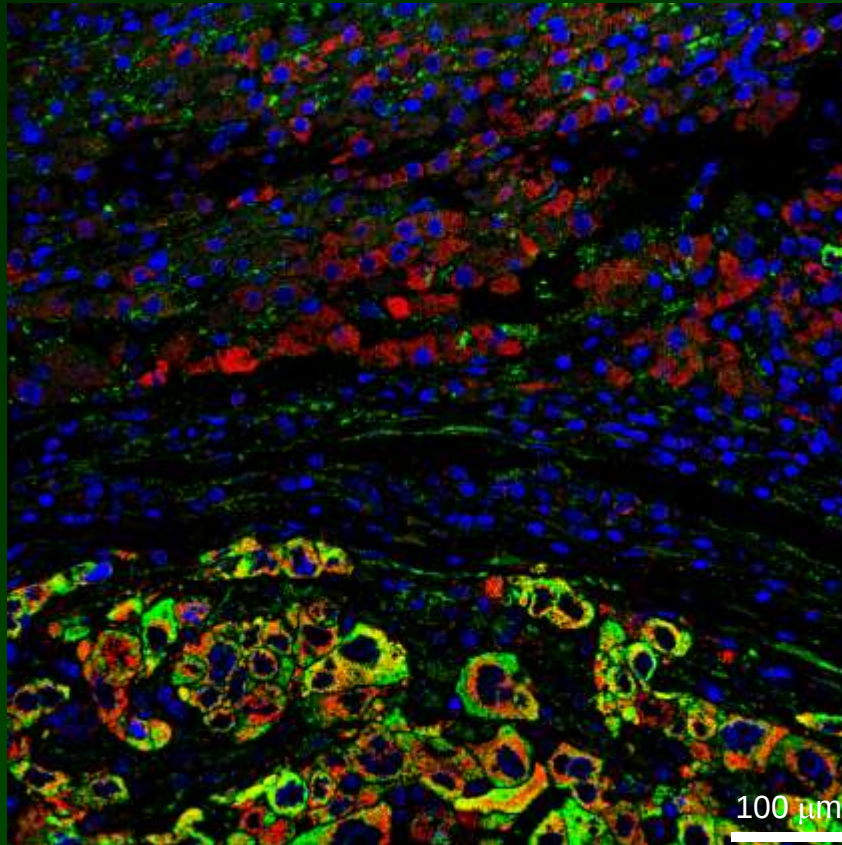


HCC – rak wątrobowokomórkowy

WN – wątroba nienowotworowa

↓ Granica pomiędzy hepatocytami a naciekającymi komórkami raka

Wyniki - immunofluorescencja

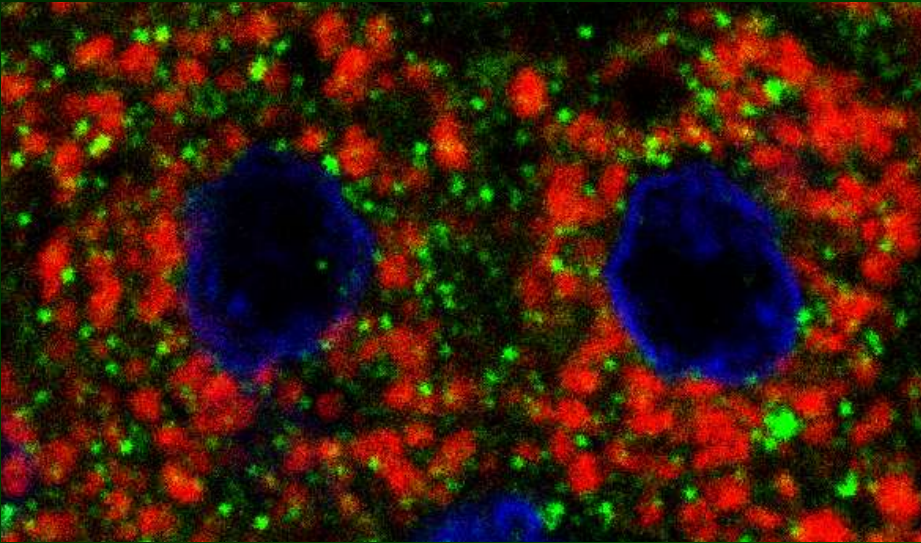


■ DLC2

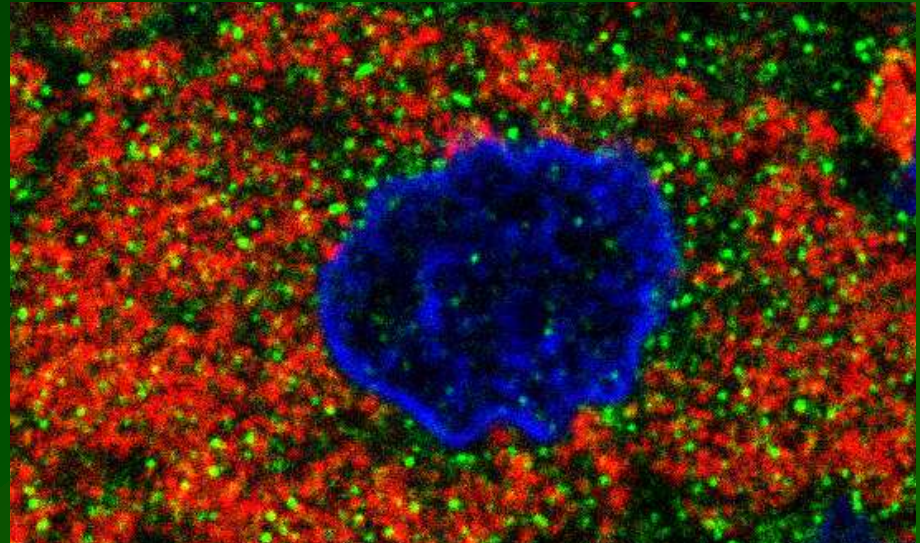
■ Mito

■ DAPI

Wyniki - immunofluorescencja



Prawidłowe hepatocyty



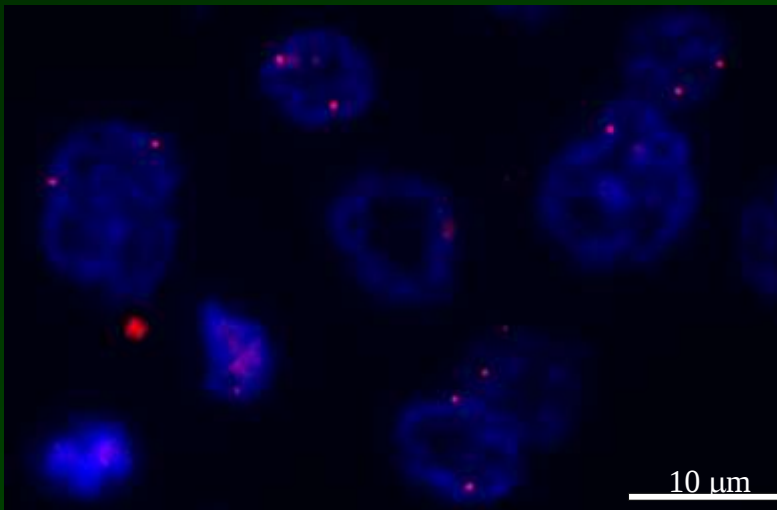
Komórka nowotworowa

■ DLC2

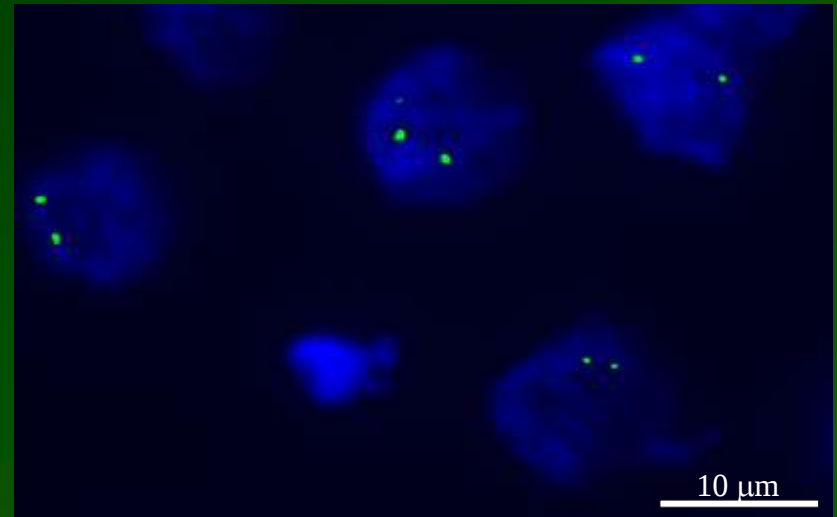
■ Mito

■ DAPI

Wyniki - fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*



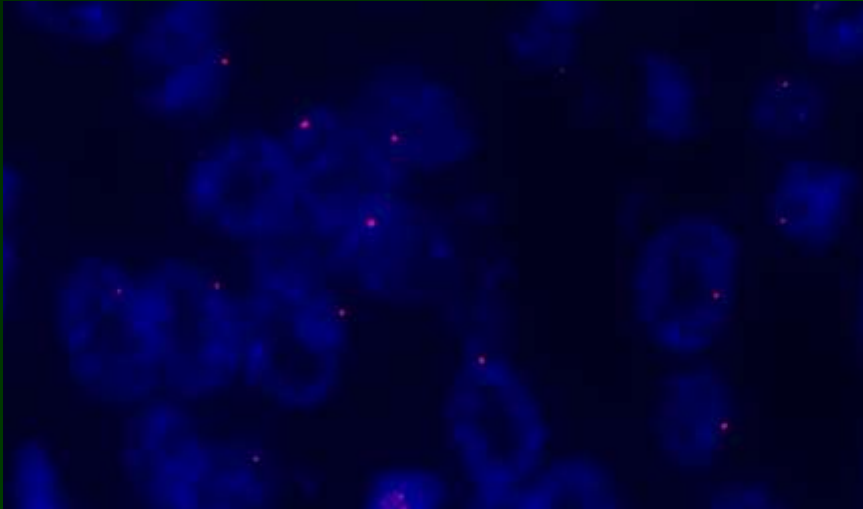
DLC1



DLC2

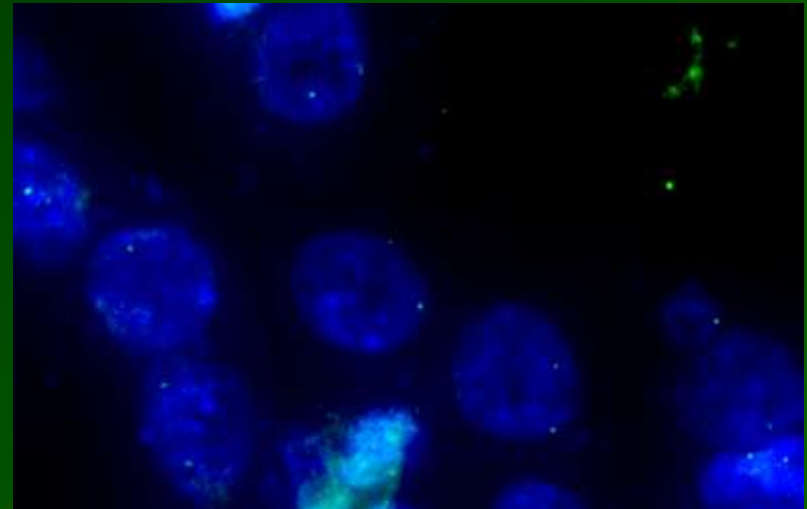
Wynik FISH w prawidłowej wątrobie

Wyniki - fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*



DLC1

Delecja hemizygotyczna w 52% przypadków



DLC2

Delecja hemizygotyczna w 15% przypadków

Wynik FISH w raku wątrobowokomórkowym

Podsumowanie

Obniżona ekspresja białka DLC1 w wyniku hemizygotycznej delecji genu jest cechą typową dla dużej populacji raków wątroby, co sugeruje jej wpływ na proces hepatokarcinogenezy

Białko DLC2 wydaje się działać przez odmienny mechanizm na rozwój raka wątroby

Podziękowania

Prof. Wanda Kłopocka

Prof. Elżbieta Wyroba

Prof. Grzegorz Wilczyński

Dr Marcin Szumowski

Dziękuję za uwagę

