

Ανάπτυξη και μοριακός χαρακτηρισμός μοντέλων patient-derived xenografts (PDX) για τη μελέτη του καρκίνου προστάτη και την αξιολόγηση θεραπευτικών προσεγγίσεων

ΛΟΓΟΘΕΤΗ Σουζάνα, ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Ευθαλία, ΠΑΝΤΕΛΗΣ Κωνσταντίνος, ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ
Χριστίνα, ΜΕΣΙΑΚΑΡΗΣ Κωνσταντίνος, SHEPHERD Peter, LOGOTHETIS Christopher, ΤΖΕΛΕΠΗ
Βασιλική

*ΛΟΓΟΘΕΤΗ Σουζάνα, Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ελλάδα,
souzana_logotheti@hotmail.com; slogoheti@ac.upatras.gr*
*ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Ευθαλία, Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ελλάδα,
thaliakontogiani@gmail.com; up1079173@ac.upatras.gr*
*ΠΑΝΤΕΛΗΣ Κωνσταντίνος, Εργαστήριο Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ελλάδα,
kpantelis.vet@gmail.com*
*ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ Χριστίνα, Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών,
Ελλάδα, chritrian@gmail.com*
*ΜΕΣΙΑΚΑΡΗΣ Κωνσταντίνος, Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών,
Ελλάδα, kostasmes95@gmail.com*
*SHEPHERD Peter, Department of Genitourinary Medical Oncology, UT MD Anderson Cancer Center, USA,
pshepherd@mdanderson.org*
*LOGOTHETIS Christopher, Department of Genitourinary Medical Oncology, UT MD Anderson Cancer Center,
USA, clogothe@mdadnerson.org*
*ΤΖΕΛΕΠΗ Βασιλική, Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ελλάδα,
btzelepi@upatras.gr*

Περίληψη (Υπότιτλος, Times New Roman, μέγεθος 12, έντονα, στοίχιση αριστερά)

Η μελέτη του καρκίνου προστάτη παρουσιάζει σημαντικές μεθοδολογικές προκλήσεις, οι οποίες σχετίζονται με τη δια- και ενδοογκική κλινική και μοριακή ετερογένεια, καθώς και από την περιορισμένη διαθεσιμότητα κατάλληλου ανθρώπινου ιστού. Η ανάπτυξη αντιπροσωπευτικών προκλινικών μοντέλων αποτελεί, επομένως, κρίσιμη προϋπόθεση για τη διερεύνηση της παθογένειας και της εξέλιξης της νόσου, καθώς και για την αξιολόγηση θεραπευτικών παρεμβάσεων. Τα ξеноμοσχεύματα προερχόμενα από ασθενείς (patient-derived xenografts, PDXs) παρουσιάζουν υψηλή μεταφραστική αξία, καθώς διατηρούν μορφολογικά, γενετικά και μοριακά χαρακτηριστικά των πρωτοπαθών όγκων. Στην παρούσα εργασία αναπτύχθηκε αποικία ανοσοανεπαρκών C.B.17 SCID μυών και εγκαταστάθηκαν δύο μοντέλα PDX επιθετικού καρκίνου του προστάτη (MDA PCa 144-4, 177-B). Τα μοντέλα υποβλήθηκαν στη συνέχεια σε μελέτες απόκρισης χημειοθεραπευτικών και επιγενετικών θεραπειών και πραγματοποιήθηκε συλλογή νεοπλασματικού ιστού για μορφολογικές και μοριακές αναλύσεις.

Λέξεις-κλειδιά : patient-derived xenografts, PDX, Καρκίνος προστάτη, επιγενετική

Εισαγωγή:

Ο καρκίνος προστάτη εμφανίζει σημαντική δια- και ενδοογκική κλινική και μοριακή ετερογένεια, ενώ παράλληλα η διαθεσιμότητα κατάλληλου αντιπροσωπευτικού ανθρώπινου ιστού είναι περιορισμένη. Η ανάπτυξη αξιόπιστων προκλινικών μοντέλων θεωρείται απαραίτητη για τη διερεύνηση της βιολογίας και της εξέλιξης της νόσου, καθώς και για την μελέτη νέων θεραπευτικών στρατηγικών. Τα ξενομοσχεύματα προερχόμενα από ασθενείς (patient-derived xenografts, PDXs) παρουσιάζουν ιδιαίτερη μεταφραστική αξία, καθώς διατηρούν σε σημαντικό βαθμό τα μορφολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά των πρωτοπαθών όγκων.

Μέθοδοι:

Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η ανάπτυξη και εγκατάσταση αποικίας ανοσοανεπαρκών C.B.17 SCID μυών και η δημιουργία μοντέλων PDX από ασθενείς με επιθετικό καρκίνο του προστάτη. Για την εγκατάσταση της αποικίας εφαρμόστηκαν ειδικές συνθήκες στέγασης και υγιεινής, συμπεριλαμβανομένης της απομόνωσης και απολύμανσης του χώρου και της χρήσης κατάλληλα αποστειρωμένης τροφής, στρωμνής και εμπλουτισμού. Η εμφύτευση όγκου πραγματοποιήθηκε υποδόρια υπό αναισθησία και τα πειραματόζωα ήταν υπό παρακολούθηση για την ανάπτυξη ξενομοσχευμάτων. Σε μέγεθος όγκου ~150-200mm³ πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη κατηγοριοποίηση των πειραματοζώων σε ομάδες ελέγχου (placebo) και ομάδες θεραπείας με χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) ή επιγενετικής θεραπείας με panobinostat. Μελετήθηκε η μεταβολή της ανάπτυξης του όγκου και πραγματοποιήθηκε συλλογή και μοριακός χαρακτηρισμός των ιστών με την ολοκλήρωση των θεραπευτικών σχημάτων.

Αποτελέσματα:

Από την εγκατάσταση της αποικίας (2024) έως τον Σεπτέμβριο του 2026 πραγματοποιήθηκαν συνολικά 226 διασταυρώσεις, από τις οποίες προέκυψαν 191 γέννες, αντιστοιχώντας σε ποσοστό αναπαραγωγικής επιτυχίας 84.5%. Παράλληλα, εγκαταστάθηκαν επιτυχώς δύο μοντέλα PDX επιθετικού καρκίνου του προστάτη, τα MDA PCa 144-4 και MDA PCa 177-B. Πραγματοποιήθηκε μελέτη απόκρισης ΧΜΘ και επιγενετικής θεραπείας. Τα αποτελέσματα έδειξαν θετική απόκριση με στατιστικά σημαντική μείωση του μεγέθους ή του ρυθμού ανάπτυξης των όγκων στα πειραματόζωα που έλαβαν θεραπεία σε σχέση με τα πειραματόζωα της ομάδας ελέγχου. Η μοριακή ανάλυση των ιστών αναδεικνύουν σημαντικές αλλαγές στην έκφραση επιγενετικών δεικτών όπως το H3K27me3.

Συμπεράσματα:

Η επιτυχής εγκατάσταση αποικίας C.B.17 SCID μυών και η ανάπτυξη λειτουργικών μοντέλων PDX καταδεικνύουν τη δυνατότητα δημιουργίας αξιόπιστης προκλινικής πλατφόρμας για τη μελέτη επιθετικών μορφών καρκίνου του προστάτη. Τα μοντέλα αυτά μπορούν να συμβάλουν ουσιαστικά στη διερεύνηση της βιολογίας της νόσου, στην αξιολόγηση θεραπευτικών προσεγγίσεων και στην υποστήριξη μεταφραστικών ερευνητικών εφαρμογών.