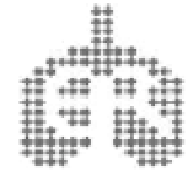




Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΝΤΙΝΗΣ ΣΤΟ ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ

Ψαλλίδας Ιωάννης, Μαγκούτα Σοφία, Παππός
Απόστολος, Μόσχος Χαράλαμπος, Βαζακίδου Μαρία
Ελένη, Χαράλαμπος Ρούσσοι, Σταθόπουλος
Γέωργιος, Καλομενίδης Ιωάννης

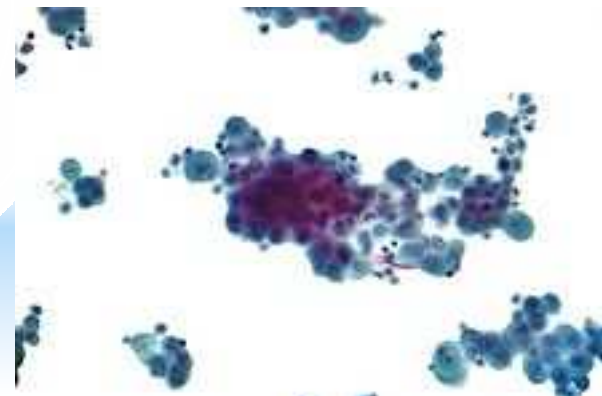


ERS/ESTS TASK FORCE

Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma

A. Scherpereel, P. Astoul, P. Baas, T. Berghmans, H. Clayson, P. de Vuyst, H. Dienemann, F. Galateau-Salle, C. Hennequin, G. Hillerdal, C. Le Péchoux, L. Mutti, J-C. Pairen, R. Stahel, P. van Houtte, J. van Meerbeeck, D. Waller and W. Weder

<<Σπάνια>> μορφή
κακοήθειας που
αναπτύσσεται από
μεσοθηλιακά κύτταρα
υπεζωκότη





ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ

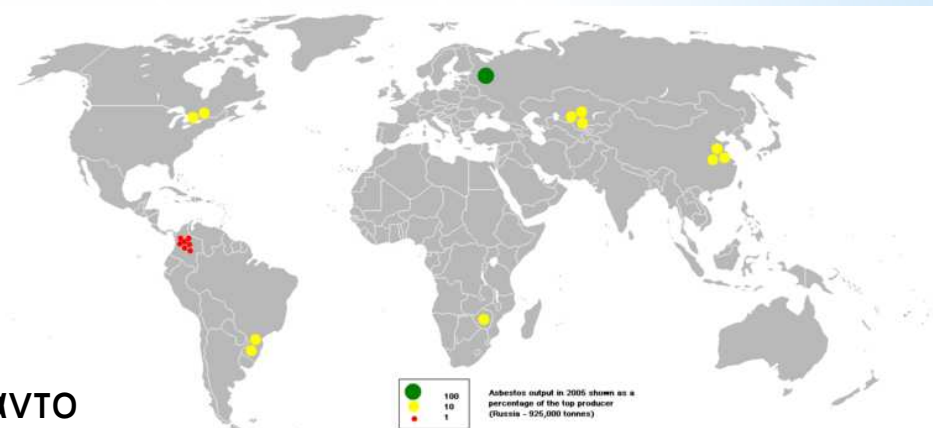


⌘ Υψηλής επιθετικότητας κακοήθεια

⌘ 10.000 θάνατοι/έτος παγκοσμίως

⌘ 80-90% περιπτώσεων έκθεση σε αμίαντο

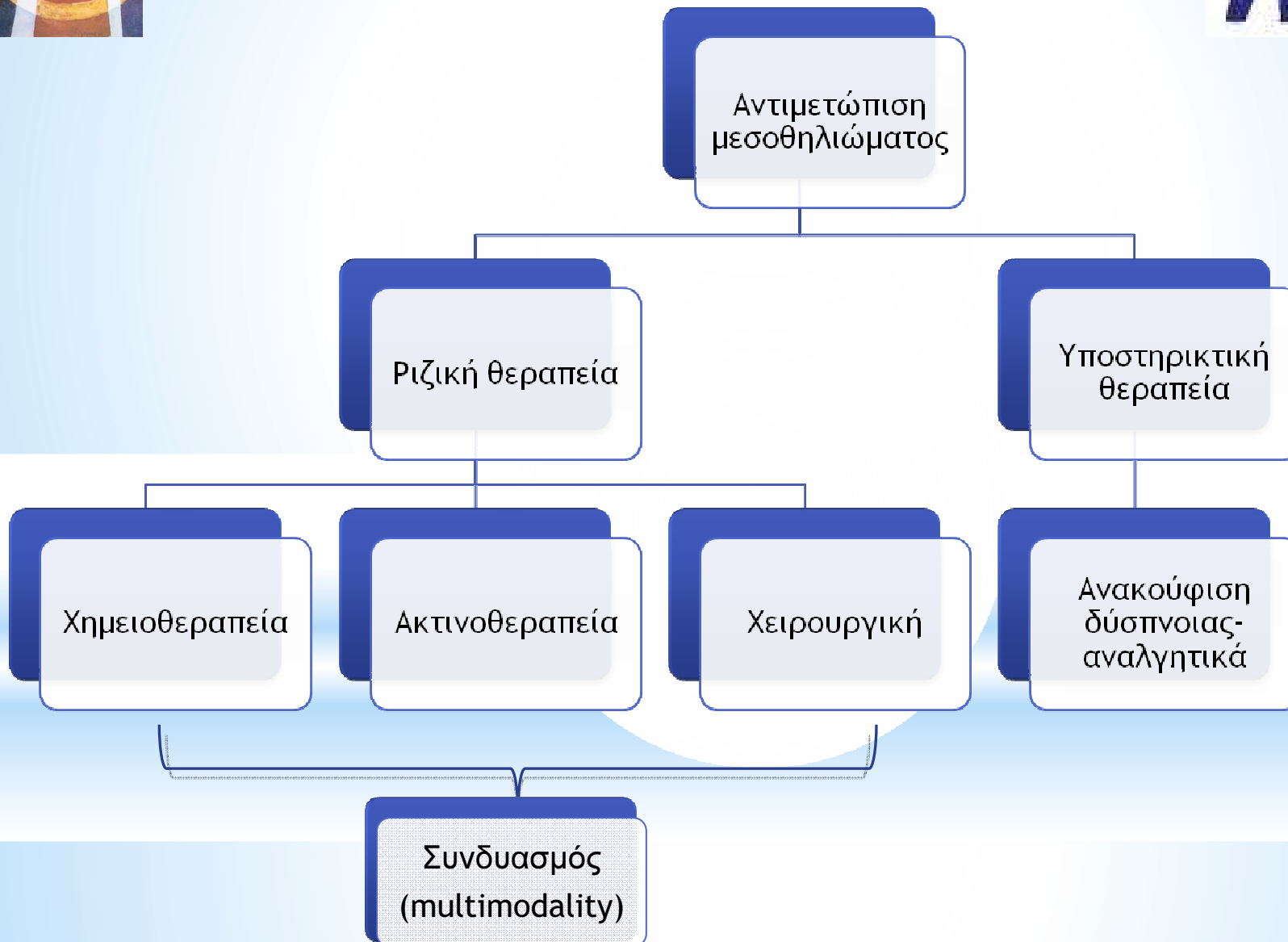
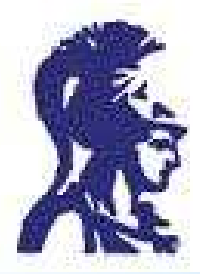
⌘ Εκδήλωση νόσου: 30-40 χρόνια έπειτα από την έκθεση



Scherpereel A, Astoul P et al. ERJ 2010; 35: 479-495.



Θεραπευτική προσέγγιση



Επιβίωση ασθενών

Απογοητευτική

Χημειοανθεκτικός
όγκος

Τεχνικές
δυσκολίες στην
εφαρμογή
ακτινοθεραπείας

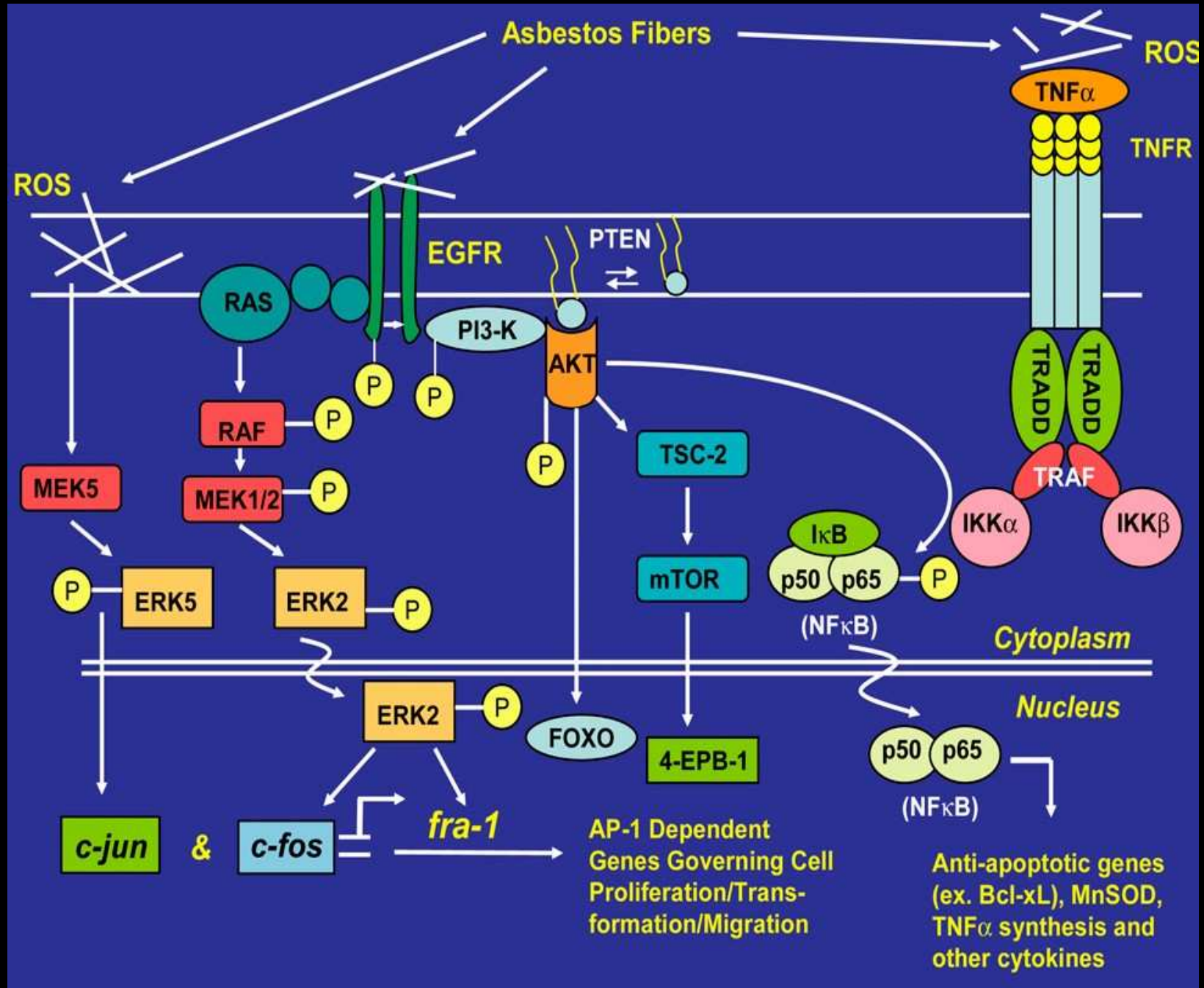
Υψηλή θνητότητα
χειρουργικών
επεμβάσεων (P/D-
EPP)

Sugarbaker et al. J Thor Cardiovasc Surgery; 2001;128-138.

Dhalluin X, Scherpereel A. Recent Results Cancer Res. 2011;189:127-47.

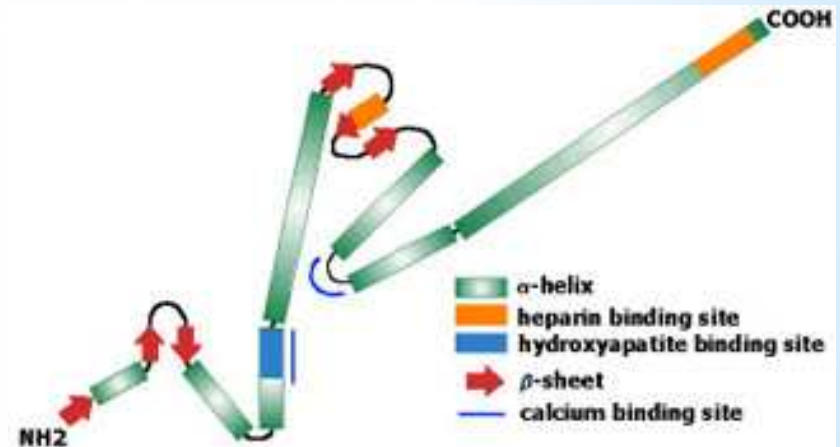
Διάμεση επιβίωση ασθενών με πολυπαραγοντική
θεραπεία: 19 μήνες

Zauderer MG, Krug LM. Curr Treat Options Oncol. 2011;June:163-72.



ΟΣΤΕΟΠΟΝΤΙΝΗ (OPN)

Παράγεται από μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα, λεμφοκύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα, καρκινικά κύτταρα (αδενοκαρκίνωμα, οστεοσάρκωμα)



Λειτουργίες

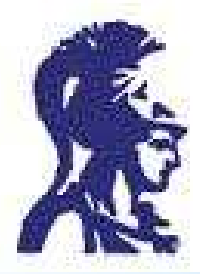
- ▶ Ογκογένεση και καρκινική πρόοδος
- ▶ Φλεγμονή
- ▶ Αγγειογένεση
- ▶ Αναστολή της απόπτωσης

Rangaswami H, Bulbule A, et al. Trends in Cell Biology 2006; 16: 79-87.

Wai PY, Kuo PC et al. J Surgical Research 2004; 121: 228-241.



Οστεοποντίνη και κακότητες μεσοθηλίωμα υπεζωκότα



Αυξημένα επίπεδα οστεοποντίνης στον ορό και στο πλευριτικό υγρό ασθενών με υπεζωκοτικές κακότητες συμπεριλαμβανομένου του μεσοθηλιώματος

*Cristaudo A, Foddis R et al. Int J Biol Markers. 2010;25:164-70.
Moschos C et al. Respirology 2009;*

Αυξημένη έκφραση οστεοποντίνης σε καρκινικό ιστό ασθενών με μεσοθηλίωμα → επηρεάζει επιβίωση

Cappia S, Righi L et al. Am J Clin Pathol. 2008;130:58-64.

In vitro παραγωγή οστεοποντίνης από κύτταρα μεσοθηλιώματος



Ανθεκτικότητα στη χημειοθεραπεία

Tajima K, Ohashi R et al. Oncogene 2010;13:1941-51.

Καμία μαρτυρία για την in vivo αναστολή της οστεοποντίνης σε σχέση με τη ανάπτυξη του μεσοθηλιώματος

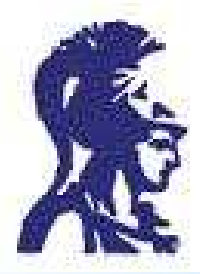
ΥΠΟΘΕΣΗ

Η αναστολή της
έκφρασης ΟΡΝ από τα
καρκινικά κύτταρα
περιορίζει τη
παραγωγή του
κακοήθους
μεσοθηλιώματ

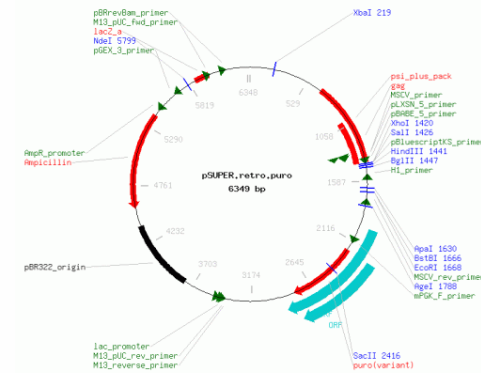




Υλικά και μέθοδοι In vitro



Κύτταρα : Δημιουργία κυττάρων μεσοθηλιώματος με τεχνική διαμόλυνσης πλασμιδίου για την καταστολή της έκφρασης OPN (**καταστολή 95%**). Σύγκριση Vector SiOPN

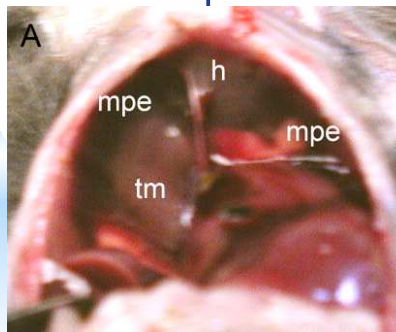


Τεχνικές

- ELISA
- FACS
- MTS
- Ενεργότητα NFκB

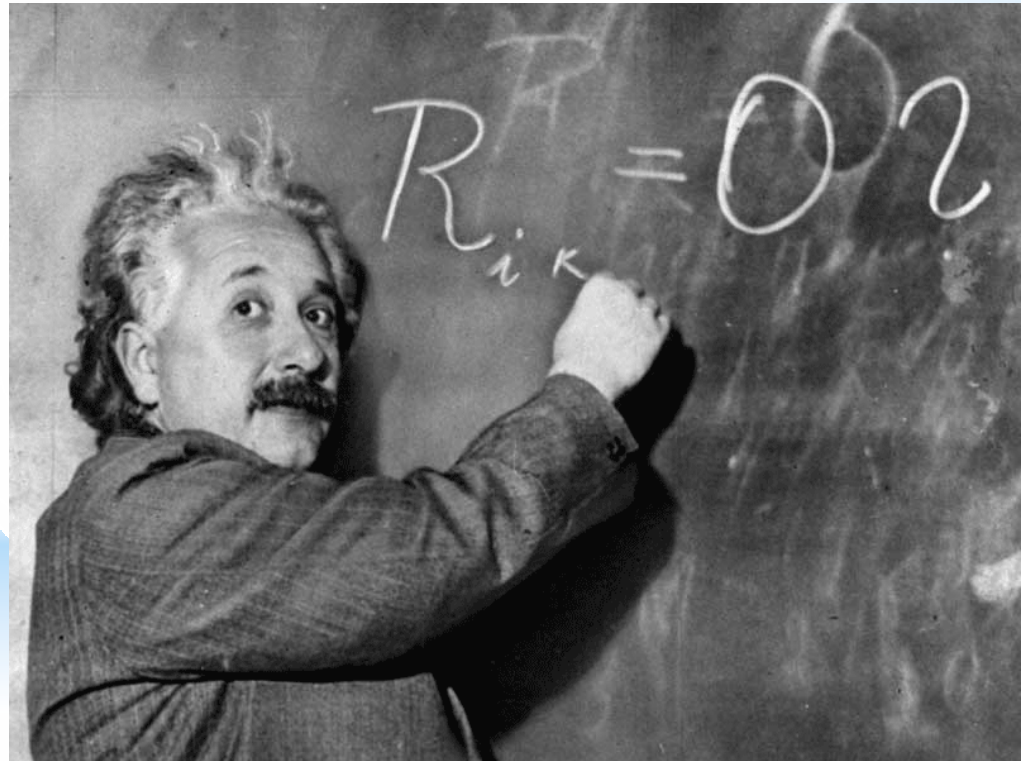


Μοντέλο μεσοθηλιώματος ποντικών

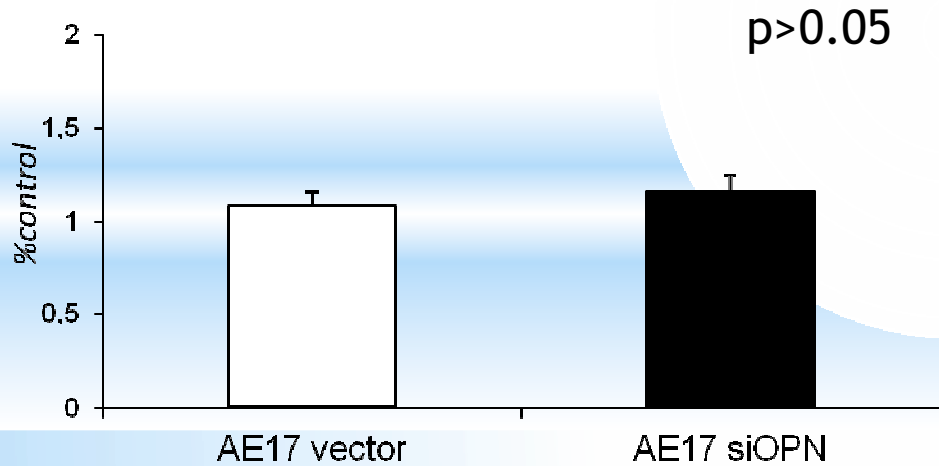
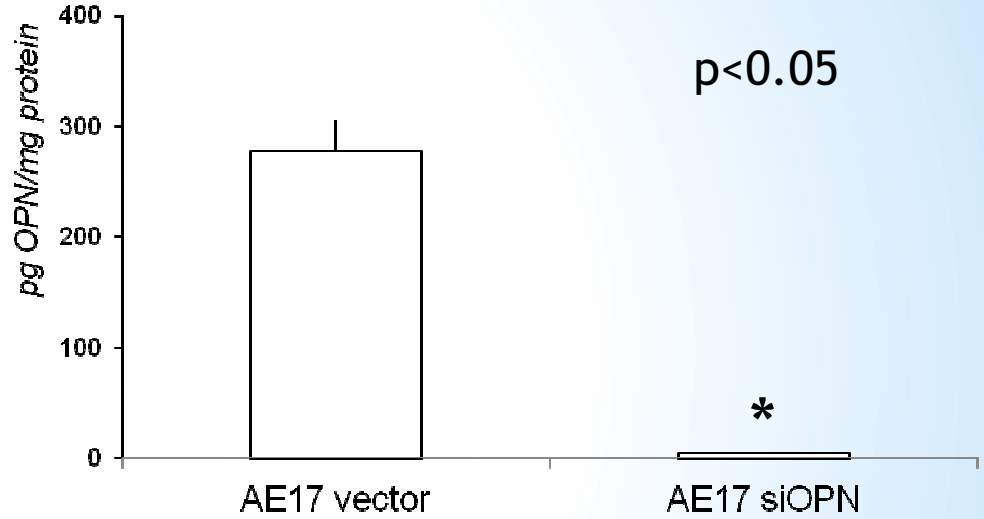
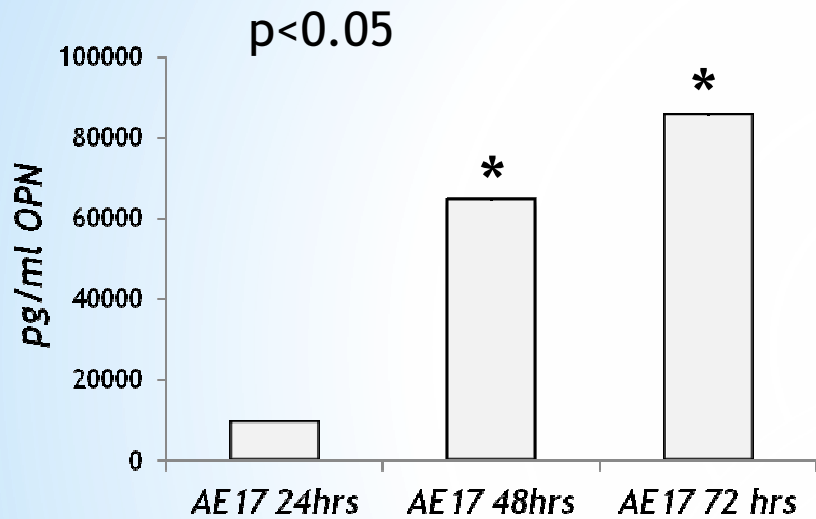


Μέτρηση βάρους
ΠΟΝΤΙΚΩΝ
Ποσότητα
υπεζωκοτικού υγρού
Βάρος ολικού
καρκινικού ιστού

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



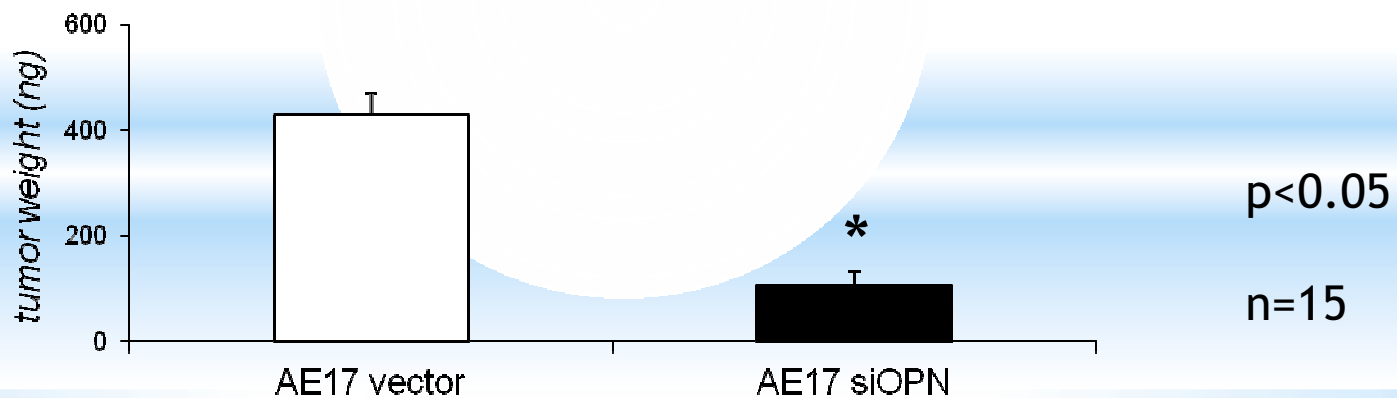
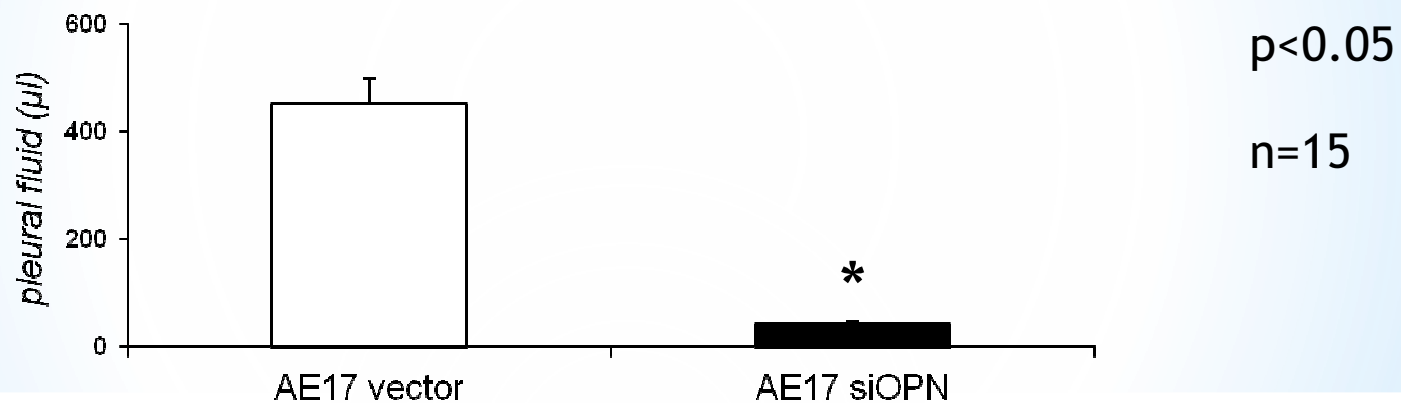
Δημιουργία κυτταρικών κλώνων



95% αναστολή
OPN

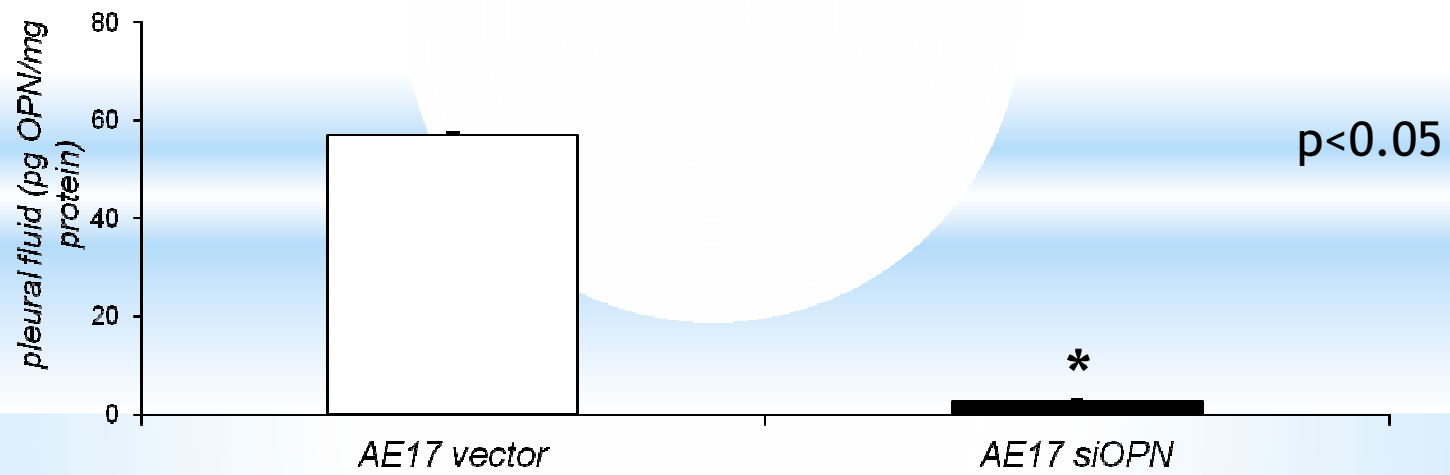
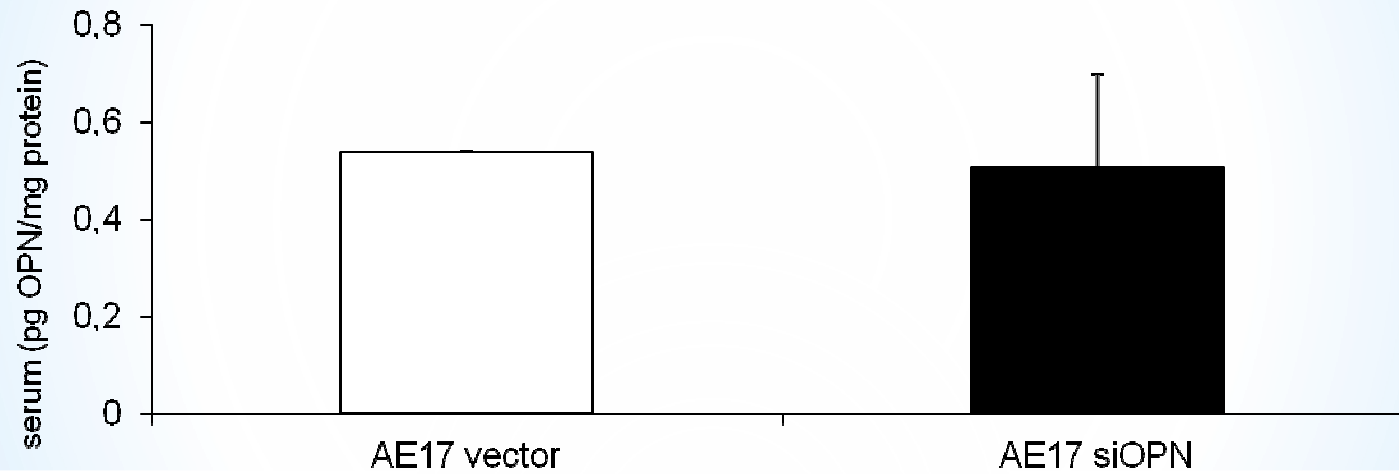
Χωρίς
επίδραση στη
ζωτικότητα των
κυττάρων

Η αναστολή της οστεοποντίνης μειώνει το καρκινικό φορτίο και τον όγκο της υπεζωκοτικής συλλογής

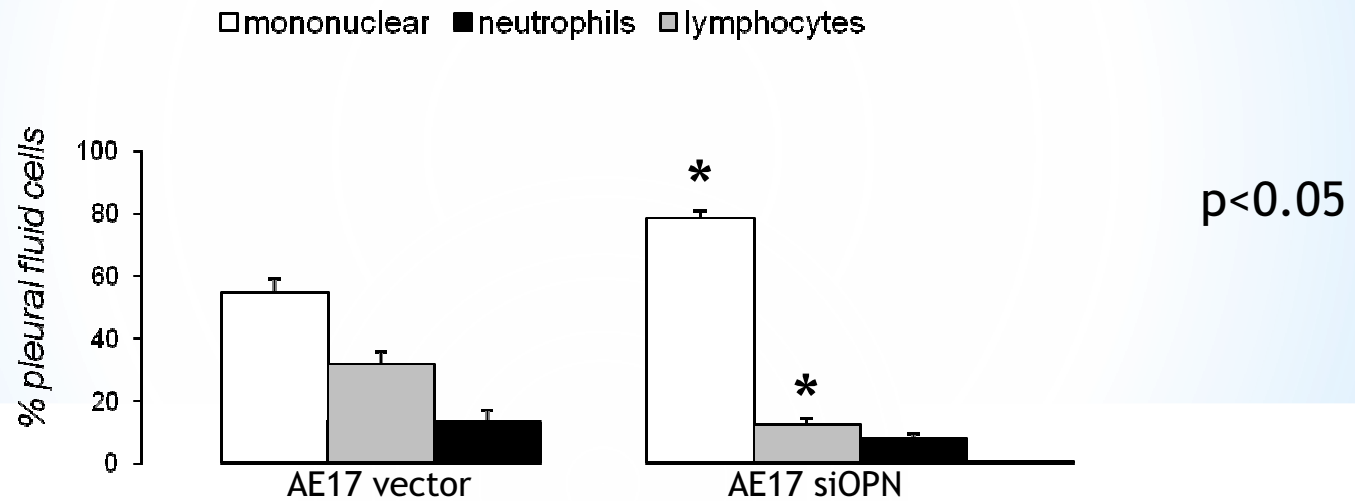


Επίπεδα οστεοποντίνης σε ορό και πλευριτικό υγρό

$p > 0.05$



Οστεοποντίνη και υπεζωκοτική φλεγμονή

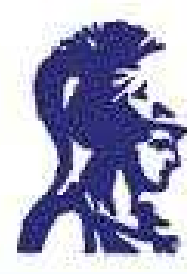


Φλεγμονή και νεοπλασματική πρόοδος

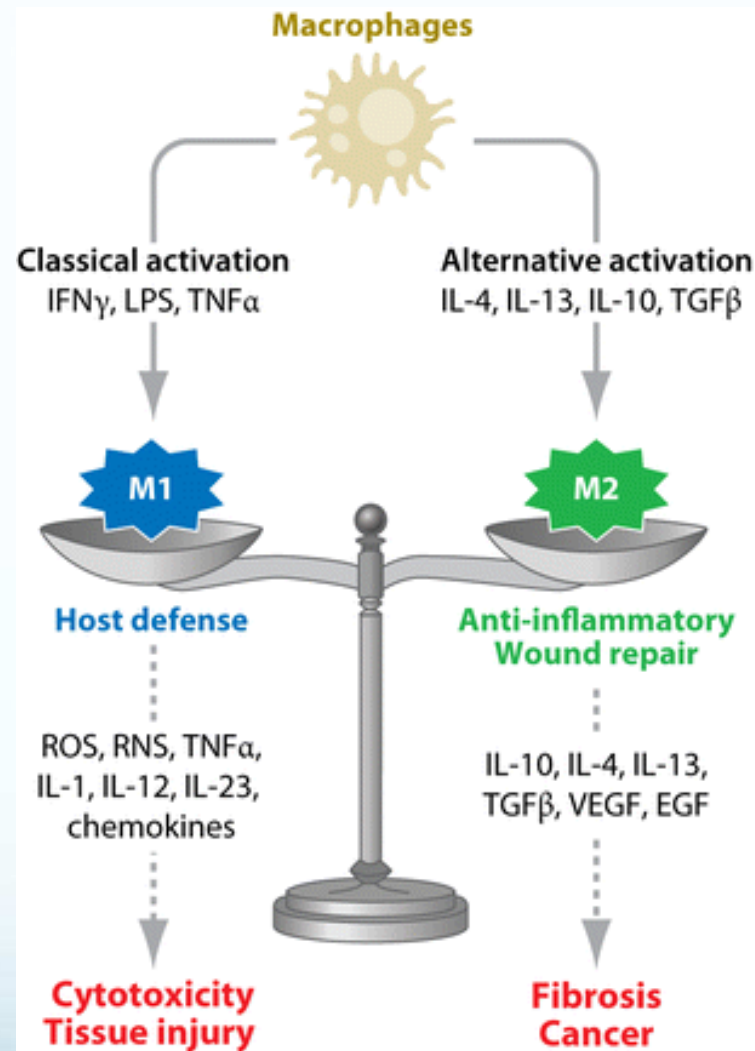
Η παρουσία νεοπλασμάτων αναγνωρίζεται από το ανοσοποιητικό σύστημα και προκαλεί φλεγμονώδη ανοσοαντίδραση (innate immunity)

Η φλεγμονώδης διήθηση στο μεσοθηλίωμα αποτελείται από μακροφάγα και από λεμφοκύτταρα

Η διήθηση του μεσοθηλιώματος από CD8 λεμφοκυττάρια σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση ενώ η διήθηση από μακροφάγα με χειρότερη πρόγνωση.



MACROPHAGE POLARIZATION



Κυτταροτοξικά

Κάθε τύπος
χαρακτηρίζεται
από
συγκεκριμένους
υποδοχείς
επιφανείας

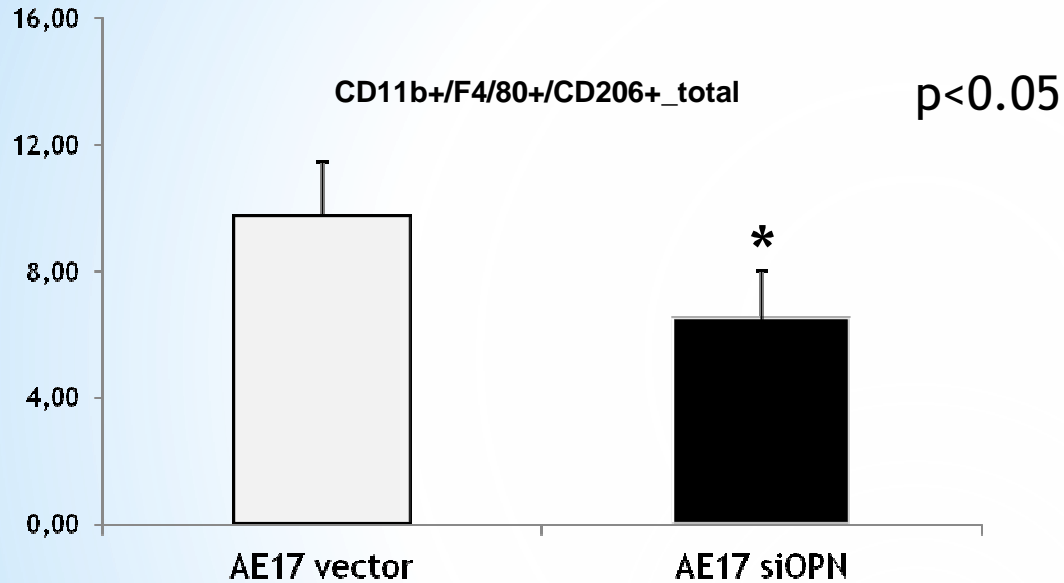
Υποστηρικτικά



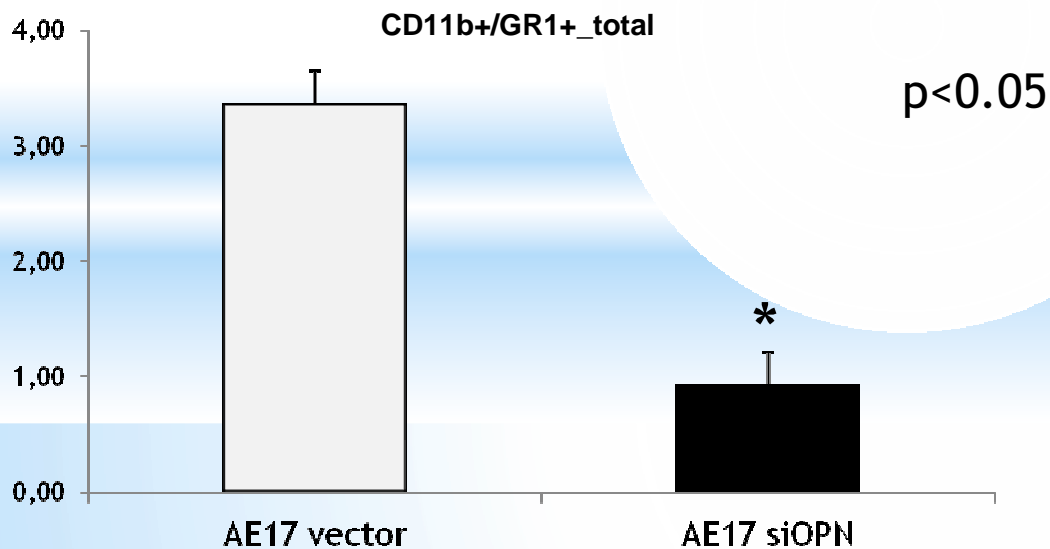
Laskin DL, et al. 2011.

Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 51:267–88

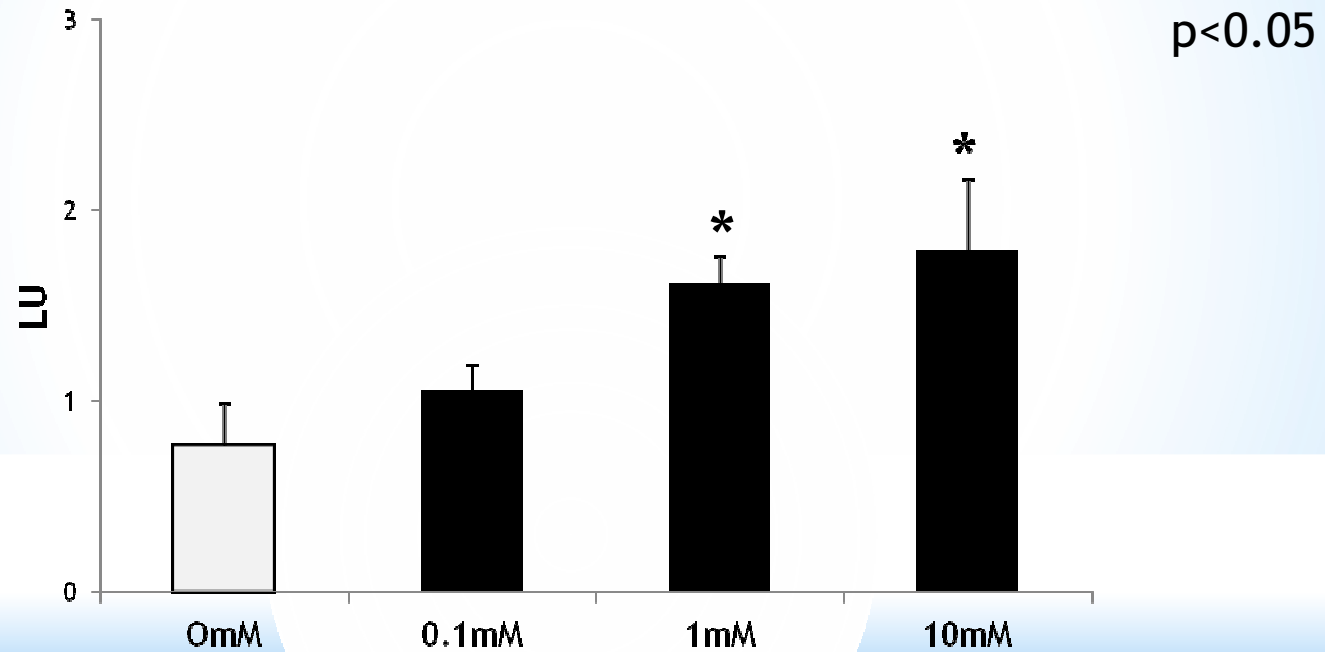
FACS Πλευριτικού υγρού



Στατιστικά
σημαντική
μείωση στον
αριθμό των M2
μακροφάγων
και των
CD11b+/GR1+

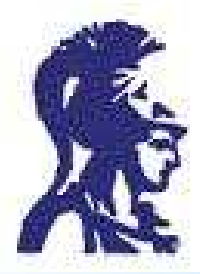


Οστεοποντίνη και ενεργοποίηση μεταγραφικού παράγοντα NF-κB





ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ



Η αναστολή της παραγωγής OPN από το καρκινικό κύτταρο προκαλεί:

- ◆ Ελάττωση πλευριτικού υγρού
- ◆ Περιορισμό της ανάπτυξης του μεσοθηλιώματος
- ◆ Ελάττωση των λεμφοκυττάρων, και των υποστηρικτικών του όγκου M2 μακροφάγων και myeloid suppressor cells στο υπεζωκοτικό υγρό.
- ◆ Αναστολής ενεργοποίησης του NF-kB στο νεοπλασματικό κύτταρο.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ