

Expresia imunohistochimică a enzimelor cetolitice și glicolitice: impactul asupra terapiei personalizate în tumorile de origine astrocitară ale adultului

Doctorand: Corina- Ionela Hurghiș (Tămaș)

Conducător de doctorat: Prof. Univ. Dr. Adrian Florian Bălașa

Tumorile astrocitare reprezintă una dintre cele mai agresive și heterogene forme de neoplazii ale sistemului nervos central, caracterizate printr-o capacitate invazivă crescută, plasticitate metabolică și un prognostic rezervat. În ciuda progreselor terapeutice și a introducerii clasificărilor moleculare moderne (OMS CNS5, 2021), supraviețuirea pacienților rămâne limitată, în special în cazul glioblastomului (GBM). Această teză investighează expresia imunohistochimică a unor enzime cheie implicate în metabolismul glicolitic (PKM2, HK2) și cetolitic (OXCT1, BHD1), corelând datele biologice, clinice, imagistice și de supraviețuire, cu scopul de a identifica noi biomarkeri de prognostic și potențiale ținte terapeutice metabolice personalizate.

Teza a fost structurată în jurul unei ipoteze fundamentale: pe măsură ce gradul de malignitate al unei tumori astrocitare crește, expresia enzimelor glicolitice (proliferative) se intensifică, în timp ce cea a enzimelor cetolitice (oxidative) se reduce, ceea ce reflectă o adaptare energetică strategică a celulelor tumorale către un metabolism glicolitic agresiv. Pentru testarea acestei ipoteze, s-a efectuat: o revizuire sistematică a literaturii de specialitate privind metabolismul energetic tumoral, o analiză clinică și metabolică a pacienților cu GBM și astrocitom de grad 4, și o analiză cantitativă a expresiei imunohistochimice a celor patru enzime (PKM2, HK2, OXCT1, BHD1) în 86 de tumori astrocitare.

Datele obținute au arătat că pacienții cu tumori cerebrale prezintă hiperglicemie semnificativă comparativ cu subiecții sănătoși (132 vs. 96 mg/dL, $p < 0.001$), iar această creștere a glicemiei s-a corelat negativ cu supraviețuirea ($r = -0.94$, $p = 0.0018$), fiind confirmată și de regresia liniară. În schimb, valorile corpurilor cetonici (CC) au fost mai ridicate în grupul tumoral, dar nu s-au corelat semnificativ cu supraviețuirea. Totuși, pacienții cu $CC \geq 0.5$ mM au înregistrat o mortalitate de 100%, sugerând că o acumulare crescută de cetone ar putea reflecta un dezechilibru metabolic sever. O influență importantă asupra acestor rezultate o are tratamentul cu dexametazonă, corticosteroid frecvent utilizat în neuro-oncologie pentru reducerea edemului cerebral, dar care induce hiperglicemie și chiar interferează cu eficiența radioterapiei. Astfel, rezultatele susțin ideea că, în HGG, monitorizarea glicemiei este esențială, iar utilizarea corticoterapiei trebuie atent controlată.

Analiza imunohistochimică a markerilor metabolici a relevat diferențe semnificative între enzimele studiate. PKM2 a fost exprimată intens în GBM, cu scoruri H semnificativ mai mari față de astrocitoamele de grad inferior. Deși nu s-a dovedit a fi un marker independent de prognostic, PKM2

s-a corelat cu gradul de malignitate, reflectând o activare a glicolizei tumorale. HK2 a prezentat o distribuție mai variabilă, cu diferențe semnificative în proporția celulelor pozitive, dar nu și în scorurile cantitative între grupuri. Expresia HK2 s-a corelat pozitiv cu ATRX în GBM, sugerând o posibilă interacțiune între remodelarea epigenetică și metabolismul energetic.

Enzimele cetolitice BHD1 și OXCT1 au avut o expresie global scăzută în toate subtipurile tumorale, dar în special în GBM. Deși diferențele între grupuri nu au fost semnificative statistic, expresia mai ridicată a acestor enzime a fost observată în astrocitoamele de grad 2, ceea ce ar putea indica o capacitate reziduală a acestor tumori de a utiliza corpii cetonici. OXCT1 s-a corelat negativ cu p53 în astrocitoame și pozitiv în GBM, sugerând mecanisme de reglare diferențiate, posibil context-dependent. Expresia scăzută a acestor enzime sugerează o rigiditate metabolică a tumorilor agresive, care devin aproape complet dependente de glucoză.

Compararea directă a expresiei markerilor glicolitici versus cetolitici a evidențiat o polarizare clară a metabolismului tumoral. Corelațiile pozitive foarte puternice între PKM2 și HK2 și cele negative între aceștia și OXCT1/BHD1 indică existența a două axe metabolice antagonice. Această observație confirmă faptul că tumorile de grad înalt adoptă un metabolism hiperglicolic, excluzând utilizarea cetonelor și accentuând astfel vulnerabilitatea la restricția glucidică sau la inhibitori ai glicolizei. Rezultatele obținute susțin integrarea profilului metabolic în algoritmul terapeutic al gliomului. Astfel, markerii precum PKM2 și HK2 pot fi utilizați pentru identificarea tumorilor agresive și orientarea către terapii care vizează glicoliza, iar OXCT1 și BHD1 ar putea reprezenta biomarkeri de prognostic favorabil sau ținte pentru reactivarea metabolismului cetolitic. De asemenea, exprimarea diferită a acestor enzime în funcție de statusul molecular (IDH1, ATRX, p53) subliniază importanța unei abordări personalizate, care să țină cont atât de genetica tumorală, cât și de fenotipul metabolic.

Lucrarea de față oferă o contribuție originală prin analiza integrativă, pe un lot semnificativ de pacienți, a interacțiunii dintre metabolismul glicolitic și cetolitic în tumorile astrocitare. Este printre puținele studii care aplică cuantificare digitală imunohistochimică pentru evaluarea acestor patru enzime și care corelează expresia lor cu parametri clinici, moleculari și de supraviețuire. Rezultatele confirmă că GBM este un tip tumoral cu o dependență metabolică majoră de glucoză și o capacitate redusă de a metaboliza corpii cetonici, ceea ce justifică explorarea intervențiilor metabolice adjuvante precum dieta cetogenică, inhibitori glicolitici sau reactivatori cetolitici.

În concluzie, această cercetare sprijină conceptul de terapie metabolică personalizată în tumorile cerebrale, demonstrând că profilul enzimatic tumoral poate fi utilizat atât ca instrument diagnostic și prognostic, cât și ca ghid pentru intervenții terapeutice specifice. Integrarea acestor date într-un model clinic personalizat ar putea contribui la îmbunătățirea supraviețuirii și la reducerea toxicității tratamentelor standard în gliomul adultului.