

Exozomii: rol cheie în mecanismul molecular al metastazelor cerebrale de origine bronhopulmonară

REZUMAT

Doctorand Flaviu Tămaș

Conducător de doctorat Prof. Dr. Adrian Bălașa

Metastazele cerebrale reprezintă peste 50% din totalul tumorilor cerebrale întâlnite în practica clinică și constituie o complicație frecventă și severă a cancerului pulmonar, care este principala cauză a mortalității oncologice la nivel mondial. În ultimii ani, cercetările s-au concentrat tot mai mult pe identificarea mecanismelor moleculare implicate în progresia metastatică, cu accent pe rolul crucial al veziculelor extracelulare, în special al exozomilor. Aceștia contribuie semnificativ la diseminarea metastatică organotropă, facilitând creșterea permeabilității barierei hemato-encefalice și pregătirea nișei premetastatice. Astfel, exozomii au devenit biomarkeri promițători pentru biopsia lichidă, precum și potențiali transportori de medicamente, având capacitatea de a îmbunătăți diagnosticul precoce și eficiența terapeutică în cazul pacienților diagnosticați cu metastaze cerebrale.

Prezenta teză de doctorat și-a propus să analizeze inițial markerii inflamatori sistemici relevanți pentru evaluarea prognosticului pacienților cu cancer pulmonar, cu sau fără metastaze cerebrale. Ulterior, ne-am concentrat asupra investigării rolului exozomilor în procesul metastatic cerebral, identificând și cuantificând proteine esențiale implicate în angiogeneză, remodelarea matricei extracelulare și reprogramarea metabolică tumorală. Astfel, au fost analizate Angiopoietina-2 (ANGPT2), proteina inductoare a migrării celulare (CEMIP) și enzima cetolitică 3-oxoacid CoA-transferază 1 (OXCT1).

Primul studiu a fost unul de tip prospectiv ce a inclus 228 de subiecți, distribuiți în trei grupuri distincte: pacienți diagnosticați cu cancer pulmonar și metastaze cerebrale (n=67), pacienți cu cancer pulmonar fără metastaze identificate (n=88) și subiecți sănătoși (n=73). Pentru fiecare grup au fost evaluați indicii inflamatori sistemici NLR, PLR, LMR și SII, relevând creșteri semnificative statistic pentru SII, NLR și PLR în grupurile oncologice comparativ cu subiecții sănătoși. Aceste valori au prezentat o tendință clară de creștere proporțională cu severitatea bolii și progresia către stadiul metastatic.

Ulterior, în cel de-al doilea studiu am analizat în premieră prezența și expresia proteinelor ANGPT2, CEMIP și OXCT1 în exozomii izolați din plasma pacienților incluși, utilizând tehnici avansate de ultracentrifugare în gradient de densitate, microscopie electronică, citometrie în flux și analiză Western blot. Rezultatele obținute au indicat expresii semnificativ crescute ale tuturor celor trei biomarkeri în exozomii proveniți de la

pacienții oncologici comparativ cu subiecții sănătoși. Nivelurile CEMIP au fost semnificativ mai mari (cu aproximativ 59%) la pacienții cu metastaze cerebrale comparativ cu cei cu cancer pulmonar localizat. Expresia OXCT1 a fost semnificativ mai mare în stadiul metastatic comparativ cu pacienții fără metastaze, diferența procentuală fiind aproape dublă în grupul metastatic.

Evaluarea efectului terapeutic al intervenției chirurgicale asupra nivelurilor acestor biomarkeri a relevat o scădere semnificativă postoperatorie a valorilor ANGPT2 și CEMIP atât în grupul pacienților cu cancer pulmonar localizat (36%, respectiv 8,5%), cât și în grupul cu metastaze cerebrale (40%, respectiv 4,6%). În cazul expresiei OXCT1, după intervenția chirurgicală s-a observat o scădere semnificativă în grupul pacienților fără metastaze cerebrale (aproximativ 20%), însă reducerea valorilor în grupul pacienților cu metastaze cerebrale a fost nesemnificativă (sub 1%).

Aceste rezultate susțin potențialul exozomilor și biomarkerilor asociați – ANGPT2, CEMIP și OXCT1 – alături de indicii inflamatori sistemici, ca instrumente pentru diagnosticarea precoce, monitorizarea evoluției bolii și evaluarea prognosticului metastazelor cerebrale de origine pulmonară. În plus, expresia diferențiată a OXCT1 între grupurile studiate confirmă reprogramarea metabolică drept mecanism central al progresiei metastatice cerebrale și oferă perspective valoroase pentru dezvoltarea unor noi strategii terapeutice bazate pe modularea metabolismului energetic tumoral.

Direcțiile viitoare de cercetare ar trebui să aprofundeze analiza mecanismelor moleculare și a interacțiunilor complexe mediate de exozomi în micromediul tumoral, precum și oportunitățile terapeutice derivate din manipularea acestor biomarkeri pentru controlul metastazelor cerebrale.