



The decline of FANCM immunohistochemical expression in prostate cancer stroma correlates with the grade group

Georgi Dzaparidze¹ | Evelin Anion¹ | Maris Laan² | Ave Minajeva²

FANCMi immunohistochemiline ekspressioon väheneb eesnäärmevähi stroomas sõltuvalt diferentseerumisastme rühmast

Eesnäärmevähi histoloogilisel diagnoosimisel võib väikese koemahuga bioptaatide puhul kasvaja diferentseerumisastme (Gleasoni astmegrupi G) määramine olla tüslik ja ekslik. Mida kõrgem on G aste, seda enam saavad stroomas ülekaalu vähi tüüpi fibroblastid, mille muutunud fenotüübi markereid saaks kasutada täiendavaks diagnostikaks.

DNA reparatsioonikompleksi valgud seovad ja stabiliseerivad DNA kaksikahelate katkemisi ning parandavad ahelatevahelisi ristsiirdeid homoloogilise rekombinatsiooni (HR) käigus. Neid valke kodeerivate geenide mutatsioonide on leitud mitmete pahaloomuliste kasvujate epiteelirakkudest, kuid ekspressiooni kohta vähi stroomarakkudes andmed puudusid. Fanconi aneemia komplementaarne rühm M (FANCM) on üks DNA HRi raja valkudest, mille ekspressiooni vähenemine võib olla seotud eesnäärmevähi riski ja progressiooniga. Vastava geeni perekondlike mutatsioonidega on seotud rinna- ja munasarjavähk ja üks varasem pilootuuring näitas FANCMi tugevat ekspressiooni lisaks munanditele ka normaalses eesnäärme stroomas.

Meetodid

Uuriti 60 radikaalse prostataktoomia operatsioonimaterjali. Uuringus oli kahte tüüpi kontrolle: vähi stroomat võrreldi selle kõrval asuva vähivaba

koega ja vähivabaks kontrollrühmaks oli 11 kasvujate või muude eesnäärmehaigusteta lahingumaterjal.

Koelõigud värviti automaativärvijas, kasutades inimesevastast primaarset FANCMi antikeha lahjenduses 1 : 2000. Töötati välja uudne kvantitatiivne hindamismetoodika, mis võimaldas täpselt mõõta ekspressiooni stroomarakkude tsütoplasmas. Värvitud klaaspreparaadid skaneeriti, saadud digislaudid jagati 1 mm² ruudustikuks, mille huvipiirkondadest valiti juhuslikult viis proovivälja normaalsest vähivabast stroomast ja viis vähikoe stroomast. Rakendades avatud lähtekoodiga tarkvara ImageJ ja QuPath, hinnati FANCMi-positiivse strooma osakaalu kogu stroomast ja arvutati värvumisindeks (SSI, %).

Tulemused

Nii kasvujaga piirnevas normaalses koes kui ka kasvujavabas kontrollis oli FANCMi valk stroomarakkudes tugevalt difuusselt ekspresseerunud, olles kordades intensiivsem kui näärmeepiteelis. Mõned koelõigud värviti lisaks tuntud stroomamarkeri, silelihase aktiini vastase antikehaga, mis värvis samu struktuure nagu FANCM.

Eesnäärmevähi preparaate uurides ei saa hematoksüliin-eosiinvärvingul täpselt eristada vähi stroomat normaalsest, kuid FANCMi ekspressioon piiritles normaalse koe selgelt. Mida kõrgema G-astme-grupi vähk, seda vähem intensiivne

oli ümbritsevas stroomas FANCMi ekspressioon.

Keskmine SSI vähenes statistiliselt oluliselt juba G1-astme vähi korral (28%) võrreldes kasvujavaba kontrolliga (39%) ja koega sama kasvaja kõrvalt (41%), $p < 0,001$ mõlemal. FANCMi ekspressioonitaseme statistiliselt oluline vähenemine tuvastati ka G2-astme korral (25%) võrreldes G3-vähiga (18%), $p = 0,005$. Spearmani korrelatsioonikordaja SSI ja G-astme-gruppide vahel oli 0,9 ($p < 0,001$).

Järeldused

FANCM on normaalsete eesnäärme stroomarakkude spetsiifiline marker ja selle ekspressioon väheneb proportsionaalselt eesnäärmevähi G-astme suurenemisega. FANCMi ekspressioonitase vähi naabruses olevas normaalses stroomas ei erinenud tasemest vähivabas eesnäärmes ning see viitab, et uuritavas valimis ei olnud potentsiaalselt eesnäärmevähi riski suurendavat FANCMi baasekspressiooni muutust. Eesnäärmevähi progressiooniga kaasnev FANCMi taseme vähenemine on eelkõige sekundaarne vähi strooma kujunemisest tingitud muutus. DNA HR rajal võib olla tähendus ka vähi stroomas.

¹ Ida-Tallinna Keskhaigla,

² Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituut

* Tegum on pilditõmmisega artikli päisest.