استكشاف المؤشرات الحيوية الاستشرافية لسرطان المبيض باستخدام تقنية الصبغ المناعي الكيميائي

اعداد الطالبة: سحر سامي حكمي

بإشراف: بروفيسور عديل شودري و دكتور مراد عصيدي

المستخلص

توفر المصفوفة خارج الخلية (ECM) ظروفًا مناسبة للخلايا للانتشار والهجرة و / أو الوفاة ، كما أن اضطرابها مهم لخلايا الورم لتتكاثر وتنفصل وتغزو الأنسجة الأخرى. توجد جزيئات التصاق الخلايا على سطح الخلية الظهارية التي تساعد الخلايا على الالتصاق بنظم ECM. Claudins هي جزيئات التصاق الخلايا الرئيسية التي تعمل في تقاطعات ضيقة. بينما MMPs تسبب تدهور المصفوفة خارج الخلية و TIMPs تمنع نشاط التحلل البروتيني. الهدف من الدراسة هو تقييم ارتباط تعبيرات البروتينات N-cadherin، CLDN6، MMP1 و TIMP3 مع السمات المرضية لمرضى سرطان المبيض ونتائج البقاء على قيد الحياة.

طريقة الدراسة: تم جمع ١٧٠ عينة من سرطان المبيض المحفوظة في قوالب شمعية من مستشفى جامعة الملك عبد العزيز بالمملكة العربية السعودية، تم بناء مجموعات من الأنسجة المصفوفاتية المجهرية وأجريت عليها تقنية الصبغ المناعي الكيميائي آليا باستخدام جهاز فينتانا لكشف وتقييم أنماط وتعابير هذه البروتينات في سرطان المبيض.

النتائج: يوجد ارتباط بين N-cadherin مع درجة الورم (p= 0.05) و النوع (p= 0.05) وبين CLDN6 مع حجم الورم (p= 0.04)، المرحلة (p= 0.05) و عودة الورم (p= 0.009) وبينما MMP1 مع نوع الورم (p= 0.04)، هجرة الورم (p= 0.04) و وفاة المصابين بالورم (p= 0.004) وبين TIMP3 مع مرحلة الورم (p= 0.05). أظهر تحليل كابلان ماير لنتائج التنبؤ بعودة سرطان المبيض اختلاف معنوي (p= 0.01) بين المرضى الذين يعانون ارتفاع تعبير CLDN-6 السيتوبلازمي مقارنة بالمرضى الذين يعانون من انخفاض التعبير، واختلاف معنوي (p= 0.025) في فرصة النجاة لمرضى سرطان المبيض بين المرضى الذين يعانون من ارتفاع التعبير عن TIMP3 مقارنة بأولئك الذين يعانون من انخفاض التعبير. في الواقع ، يعيش مرضى سرطان المبيض مع TIMP3 عالية التعبير لفترة أطول.

الخاتمة: أظهرت نتائجنا أن CLDN6 أداة تشخيص مناسبة لـ DFS ، بينما ارتبط TIMP3 بالمراحل المتقدمة من سرطان المبيض و DSS. يوصى بإجراء المزيد من الدراسات و المؤشرات الحيوية لإزالة الغموض عن التعقيد الجزيئي وتخفيف عبء سرطان المبيض القاتل على النساء السعوديات.

Investigation of prognostic biomarkers in ovarian cancer by using immunohistochemistry technique

Sahar Sami Hakamy

Supervised By
Prof. Adeel Chaudhary
Dr. Mourad Assidi

Abstract

Background: The extracellular matrix (ECM) provide the cell suitable conditions for proliferation, migration and/or death. Disruption of ECM is important for tumor cells to proliferate, detach and invade other tissues. Cell adhesion molecules are existing on the surface of epithelial cells to assist them stick to ECM. Claudins are major cell adhesion molecules working at tight junctions. While matrix metalloproteinases (MMPs) caused degradation of ECM, TIMP metallopeptidase inhibitor (TIMPs) inhibit their proteolytic activity. The aim of study was to assess the association of N-cadherin, claudin6 (CLDN6), MMP1 and TIMP3 proteins expression profiles with the ovarian cancer (OC) clinico-pathological features and survival outcomes.

Patients and Methods: 170 of OC FFPE samples were collected from King Abdulaziz University Hospital, Saudi Arabia and constructed in tissue microarray slides. Automated Ventana immunostainer platform was used to evaluate their expression patterns in OC.

Results: Our results showed, significant correlations of N-cadherin with grade (p= 0.05) and subtype (p= 0.05), CLDN6 with size (p= 0.04), stage (p= 0.05) and recurrence (p= 0.009), MMP1 with subtype (p= 0.04), metastasis (p= 0.04) and endpoint status (p= 0.004), and TIMP3 with stage (p= 0.05). The Kaplan-Meier analysis of disease free survival (DFS) outcomes of OC patients showed a significant difference (p= 0.01) between patients with high expression of cytoplasmic CLDN-6 compared with those with low expression, and a significant correlation (p= 0.025) in disease specific survival (DSS) between patients with high TIMP3 expression who were shown to live significantly longer compared with those with lower TIMP3 expression.

Conclusion: Our results showed that CLDN6 is suitable OC prognosticator of DFS, while TIMP3 was associated with advanced stages of OC and DSS. However, additional studies, using more markers and large cohorts to demystify the molecular complexity of OC and alleviate the burden of this deadly malignancy in Saudi women are recommended.