

Rak prostaty (ang. prostate cancer, PCa) jest drugim najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn na całym świecie. U około 15% pacjentów z PCa diagnozuje się zaawansowany rak prostaty. Mają oni zwiększone ryzyko rozwoju choroby przerzutowej (ang. metastatic prostate cancer, mPCa) z pięcioletnim wskaźnikiem przeżycia poniżej 30%. Odpowiedź na leczenie mPCa jest wysoce niejednorodna, podczas gdy opcje terapeutyczne i biomarkery prognostyczne dla mPCa są ograniczone.

Nasze badanie wykazało, że dehydrogenazy aldehydowe ALDH1A1 i ALDH1A3 są krytycznymi regulatorami radiooporności i przerzutów w przypadku PCa. Produktami aktywności enzymatycznej białek ALDH są izomery kwasu retinowego (RA) służące jako ligandy dla receptorów kwasu retinowego (RAR) i receptorów retinoidu X (RXR), które transkrypcyjnie regulują geny reagujące na retinoidy. Stwierdziliśmy, że geny ALDH1A1 i ALDH1A3 regulują ekspresję TGFB1 w sposób zależny od RAR i receptora androgenowego. Szlak TGF- β 1 dodatkowo przyczynia się do aktywacji ekspresji MMP11 w komórkach PCa. Zablokowanie MMP11 w kilku liniach komórkowych PCa zwiększyło promieniowrażliwość komórek. Poziomą transkrypcję MMP11 został zidentyfikowany jako marker wyników klinicznych przy użyciu niezależnych zbiorów danych klinicznych. Poziomy MMP11 w osoczu wykazał potencjał do różnicowania między przerzutowym i nieprzerzutowym PCa z wysoką swoistością i czułością. Co więcej, poziomy MMP11 w osoczu miał znaczący związek ze wzrostem PSA u pacjentów z oligometastatycznym PCa leczonych miejscową ablacyjną radioterapią wiązką zewnętrzną.

Na podstawie naszych ustaleń postawiliśmy hipotezę, że MMP11 przyczynia się do progresji PCa i rozprzestrzeniania przerzutów. Niniejsze badanie ma na celu systematyczne badanie MMP11 pod kątem jego funkcji biologicznych, mechanizmów działania, potencjalnej roli jako biomarkera w prospektywnych i retrospektywnych badaniach klinicznych oraz jako celu do hamowania wzrostu guza i radioczułości. Rozszyfrujemy funkcjonalną rolę MMP11 w radiooporności, macierzystości, migracji, inwazji, proliferacji i wzroście przerzutów PCa in vivo przy użyciu mysich modeli. Przeanalizujemy dostarczanie MMP11 za pośrednictwem egzosomów, interakcje MMP11 i sygnalizację za pośrednictwem MMP11. Ocenimy wartość prognostyczną i predykcyjną MMP11 u pacjentów z mPCa przy użyciu płynnej biopsji i próbek tkanek. Na koniec opracujemy strategię celowania w MMP11 przy użyciu hodowli organoidalnych pochodzących od pacjentów i modeli in vivo.

Badanie to utoruje drogę do przyszłych zastosowań klinicznych MMP11 jako biomarkera klinicznego do stratyfikacji pacjentów i celu terapeutycznego w połączeniu z innymi terapiami celowanymi i radioterapią.