

## Streszczenie

Rak jelita grubego (RJG) jest poważnym problemem zdrowotnym na całym świecie. Wg. WHO w 2020 r. zdiagnozowano 1,93 miliona nowych przypadków i odnotowano 935 000 zgonów spowodowanych RJG. Pomimo rozwoju medycyny, wskaźniki 5-letnich przeżyć u pacjentów chorujących na RJG nie ulegają zadowalającej poprawie na przestrzeni ostatnich lat. Nektyny należą do immunoglobulinopodobnych cząsteczek adhezyjnych, które odpowiadają za tworzenie połączeń międzykomórkowych oraz regulują podstawowe funkcje komórkowe, takie jak proliferacja, ruchliwość czy apoptoza. W chorobach nowotworowych obserwuje się zaburzenia ekspresji nektyn w komórkach guza. Pomimo rosnącej liczby badań nad nektynami, poziom zrozumienia ich roli w rozwoju i progresji choroby nowotworowej jest daleki od pełnego.

Celem niniejszej pracy jest ocena ekspresji wybranych nektyn w guzach nowotworowych jelita grubego, ich związku z obserwowanymi zmiennymi socjo-demograficznymi i klinicznymi oraz ocenę wykorzystania nektyn jako czynników prognostycznych dla pacjentów leczonych operacyjnie z powodu RJG.

W badaniu przeanalizowano dane medyczne 92 pacjentów operowanych z powodu RJG w latach 2013 i 2014 oraz ponownie oceniono preparaty histopatologiczne z dodatkową oceną ekspresji nektyn 2, 3 i 4 za pomocą metod immunohistochemicznych.

Wykazano heterogeniczną ekspresję nektyn 2, 3 i 4 w odpowiednio w 58%, 62,6% i 87,9% ocenianych preparatach. Zaobserwowano związek pomiędzy wyższą ekspresją nektyny 4 a gorszym 5-letnim i całkowitym czasem przeżycia. Ekspresja nektyny 4 jest negatywnym czynnikiem rokowniczym (HR = 4, 95% CI: 2.4-6.8,  $p < 0.001$ ). W przypadku nektyny 3 obserwowano, że utrata ekspresji wiązała się gorszym rokowaniem dla pacjentów z RJG (HR = 0.54; 95% CI: 0.31-0.96;  $p = 0.036$ ). Analiza wykazała dodatnią korelację pomiędzy ekspresją nektyny 4 a stężeniem CEA i stopniem zaawansowania RJG. Stwierdzono również ujemną korelację pomiędzy stężeniem nektyny 3, a stężeniem CEA, wielkością guza nowotworowego, obecnością przerzutów odległych i stopniem zaawansowania RJG. Guzy prawej połowy jelita grubego statystycznie częściej wykazują ekspresję nektyny 2 w porównaniu z guzami lewej połowy.

Niniejsza praca podkreśla znaczenie nektyn w RJG jako czynników prognostycznych i markerów progresji choroby. Duży odsetek komórek wykazujących ekspresję nektyny 4 daje nadzieje na skuteczne wykorzystanie terapii celowanych w RJG.

## Abstract

Title: *Role of selected nectins as prognostic factors in colorectal cancer.*

Colorectal cancer (CRC) is a serious worldwide health problem with over 1.9 million new cases estimated in 2020. Globally, CRC is the third most diagnosed cancer in both sexes combined. It is estimated that CRC is the second most common cause of cancer-related mortality and accounts for approximately 930 thousand deaths around the world in 2020. Nectins are members of immunoglobulin-like adhesion molecules that play a significant role in intercellular adhesion formation and basic cell function regulation. Disturbed nectin expression patterns are observed in cancer. Despite the growing number of studies on nectins, our level of understanding of their role in the development and progression of cancer is far from complete.

The aim of this study was to assess the expression of selected nectins in colorectal cancer tumors, to investigate their relationship with the observed clinicopathological factors, and to verify the use of nectins as prognostic factors for CRC patients undergoing resection.

The study was based on the medical history data of 92 CRC patients, surgically treated in 2013 and 2014, with subsequent re-evaluation of tumor specimen in order to assess nectin expression with immunohistochemistry staining methods.

Study revealed heterogeneous expression of nectins 2, 3 and 4 in 58%, 62.6% and 87.9% of specimen respectively. A relationship between higher expression of nectin 4 and worse 5-year and overall survival was observed. Higher nectin expression had a negative prognostic value (HR = 4, 95% CI: 2.4-6.8,  $p < 0.001$ ). Results suggest that the loss of nectin 3 expression was associated with a worse prognosis for CRC patients (HR = 0.54; 95% CI: 0.31-0.96;  $p = 0.036$ ). A positive correlation was observed between the expression of nectin 4 and the concentration of CEA and the more advanced stage of disease. A negative correlation was found between nectin 3 expression and CEA concentration, tumor size, distant metastases presence and stage of disease. Tumors of the right half of the colon are statistically more likely to express nectin 2 than tumors of the left half.

This dissertation highlights the importance of nectins in CRC as prognostic factors and markers of disease progression. A large percentage of cells expressing nectin 4 gives hope for targeted therapies development.