

Rak endometrium to jeden z najczęściej występujących nowotworów żeńskich narządów rodnych i czwarty pod względem częstości nowotwór u kobiet. Występuje najczęściej w wieku okołomenopauzalnym. Dwie najczęściej stosowane klasyfikacje zaawansowania raka endometrium różnicują guzy raka endometrium na podstawie głębokości inwazji do zdrowych tkanek i obecności przerzutów nowotworowych. Rodzaj stosowanej terapii jest uzależniony od zaawansowania choroby. Czynniki ryzyka raka endometrium obejmują cukrzycę, otyłość, brak aktywności fizycznej i niską płodność. Wczesna miesiączka i późny początek menopauzy, zaburzenia miesiączkowania, bezdzietność oraz stosowanie estrogenowej hormonalnej terapii zastępczej także zwiększają ryzyko choroby. W ostatnich latach liczba przypadków raka endometrium wzrasta, a choroba pojawia się wcześniej, dlatego leczenie raka endometrium jest istotnym problemem klinicznym. Rak endometrium dzieli się na dwa główne typy, które różnią się m.in. strukturą histologiczną, patogenezą, częstością występowania i prognozą. Typ I odpowiada za większość przypadków raka endometrium. Jest to rak o strukturze gruczołowej i jest indukowany przez estrogeny, żeńskie hormony płciowe. Natomiast typ II jest rzadszy oraz bardziej złośliwy.

MikroRNA to krótkie, jednoniciowe, niekodujące cząsteczki RNA, które regulują ekspresję wielu genów wpływając tym samym na poziom różnych białek w komórce. W ten sposób wpływają na wiele cech komórek nowotworowych, w tym na podziały komórkowe, inwazję komórek do tkanek otaczających, a także ich przerzutowanie. MikroRNA mogą wpływać stymulująco na nowotwór lub hamować jego rozwój. Liczne prace naukowe opisują rolę mikroRNA w rozwoju nowotworów, w tym raka endometrium. Cząsteczki mikroRNA są częstym przedmiotem badań jako potencjalne biomarkery nowotworowe, gdyż są stabilne i możliwe do wykrycia w różnych płynach ustrojowych, np. we krwi. Estrogen indukuje proliferację zdrowego endometrium, a jego działaniu przeciwstawia się progesteron. W raku endometrium ta równowaga jest zaburzona i estrogeny są kluczowym czynnikiem wpływającym na rozwój raka endometrium. Mimo to, podłoże molekularne wpływu estrogenów na raka endometrium pozostaje słabo poznane. Istnieją doniesienia na temat wpływu estrogenów na biogenezę cząsteczek mikroRNA, jednak badania te dotyczą głównie raka piersi.

Celem naszego badania jest ocena wpływu estrogenów na mikroRNA w raku endometrium. W tym celu planujemy zidentyfikować mikroRNA, których ekspresja jest zwiększana przez estrogeny i ocenić ich poziom w tkankach raka endometrium obu typów i zdrowego endometrium, a następnie zbadać jaki jest wpływ wybranych mikroRNA na komórki raka endometrium i opisać mechanizm ich działania.

W pierwszym etapie badania zostaną zidentyfikowane cząsteczki mikroRNA, które są indukowane przez estradiol. Następnie ekspresja wybranych w ten sposób cząsteczek mikroRNA zostanie oceniona w tkankach raka endometrium i zdrowego endometrium metodą ilościowego PCR w czasie rzeczywistym. W tym celu zostanie wykorzystana technika laserowej mikrodyssekcji, która umożliwia wycięcie zaznaczonych fragmentów tkanki i następnie analizę tego materiału bez zakłóceń wynikających z obecności tkanki otaczającej. Wybrane mikroRNA, które są najsilniej indukowane przez estradiol i których różnica ekspresji pomiędzy rakiem endometrium typu I, typu II oraz rakiem endometrium typu I i zdrowym endometrium jest największa zostaną zbadane w testach funkcjonalnych na modelowych liniach raka endometrium, które określą wpływ cząsteczek mikroRNA na różne cechy nowotworu, m. in. podziały komórkowe oraz ich migrację i inwazję do sąsiednich tkanek. W ostatnim etapie badań postaramy się odpowiedzieć na pytanie w jakim mechanizmie mikroRNA oddziałuje na komórki nowotworowe wpływając na ich różne cechy. W tym celu zostanie oceniona aktywacja kluczowych szlaków sygnałowych w komórkach nowotworowych raka endometrium po transfekcji mikroRNA z wykorzystaniem metod ilościowego PCR w czasie rzeczywistym oraz western blot, który pozwala na ocenę ilości białek.

Wierzimy, że nasze badanie pozwoli na lepsze poznanie patogenezы raka endometrium. Wyniki projektu mogą posłużyć jako podstawa do dalszych badań nad rolą mikroRNA jako biomarkerów raka endometrium zarówno jako wczesny marker choroby, jak i jej czynnik prognostyczny.