

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp

Mięśniaki macicy są najczęstszymi łagodnymi nowotworami żeńskich narządów płciowych występującymi głównie u kobiet w wieku rozrodczym. Ze względu na objawy kliniczne tj. bóle podbrzusza, nadmierne krwawienia miesiączkowe i anemię są one najczęstszym wskazaniem do usunięcia macicy na świecie. Mięśniaki mają negatywny wpływ na implantację zarodka w macicy i zwiększają ryzyko poronienia przyczyniając się do niepłodności. Wzrost mięśniaków macicy jest zależny między innymi od jajnikowych hormonów steroidowych, progesteronu i estradiolu. Progesteron poprzez swoje receptory może regulować proliferację, apoptozę oraz akumulację macierzy zewnątrzkomórkowej. Jednak dane dotyczące patogenezy tych nowotworów w dostępnym piśmiennictwie medycznym są wciąż niejasne, w wyniku czego brak jest skutecznej i nieinwazyjnej metody leczenia. Obecnie, jednymi z najbardziej obiecujących i skutecznych leków są selektywne modulatory receptora progesteronowego, w tym octan uliprystalu, który zmniejsza objawy kliniczne związane z bólem i krwawieniami miesiączkowymi, ale także zmniejsza objętość guza. Patogeneza, a także dokładne mechanizmy działania progesteronu i octanu uliprystalu w tych nowotworach nie są do końca poznane i wymagają dalszych analiz.

Cel

Celem pracy było zbadanie mechanizmów molekularnych leżących u podstaw działania octanu uliprystalu w mięśniakach macicy oraz tego, jak różnią się one od indukowanej progesteronem aktywacji kaskad sygnalizacyjnych zaangażowanych w syntezę i odkładanie się macierzy zewnątrzkomórkowej. Celem było również zbadanie mechanizmów wyjaśniających terapeutyczne działanie octanu uliprystalu w kontroli wzrostu mięśniaków macicy.

Materiały i metody

W badaniu przeanalizowano 250 tkanek mięśniaków macicy. Próbkę pobrano bezpośrednio po zabiegu operacyjnym od kobiet nieleczonych (n=100) oraz od kobiet leczonych (n=150) octanem uliprystalu przed zabiegiem. Terapia przedoperacyjna octanem uliprystalu trwała 3 miesiące w dawce 5 mg/dobę. Grupę kontrolną stanowiła prawidłowa mięśniówka macicy (n=100). Dodatkowo przeprowadzono eksperymenty na pierwotnych hodowlach komórkowych mięśniaków macicy (n=30) oraz na hodowlach eksplantów mięśniaków (n=30) i prawidłowej mięśniówki macicy (n=30). Hodowle komórkowe oraz tkankowe były ekspozowane na octan uliprystalu, progesteron, inhibitor SMAD3, inhibitor TGF- β RI/II, VEGF, IL-6 i ich kombinacje. Poziom ekspresji genów zbadano przy użyciu metody RT-PCR. Do określenia lokalizacji białek wykorzystano metody immunocytochemiczne i immunohistochemiczne. Metodą ELISA zmierzono stężenie produkowanych białek. Żywotność komórek oceniano za pomocą metod kolorymetrycznych.

Wyniki

W mięśniakach macicy stwierdzono wysoką ekspresję jądrowego receptora progesteronowego, receptorów błonowych α , β i γ oraz składnika błonowego receptora progesteronu 1 (PGRMC1). Leczenie octanem uliprystalu obniżało ekspresję wszystkich analizowanych receptorów na poziomie mRNA i białka, z wyjątkiem receptora jądrowego oraz PGRMC2. Progesteron znacząco stymulował, podczas gdy octan uliprystalu hamował żywotność komórek mięśniaków macicy in vitro. Leczenie octanem uliprystalu odwracało efekty działania progesteronu. Octan uliprystalu, jak i progesteron regulował szlak sygnałowy TGF- β w mięśniakach macicy. Blokowanie receptorów TGF- β wzmacniało działanie octanu uliprystalu, podczas gdy inhibitor SMAD3 silnie hamował działanie progesteronu w mięśniakach macicy. Octan uliprystalu hamował translokację jądrową SMAD3. Progesteron znacząco podwyższył ekspresję VEGF, IL-6 i RhoA w mięśniakach macicy. Ponadto, inhibitor SMAD3 wzmacniał działanie octanu uliprystalu na komórki mięśniaków macicy in vitro.

Wnioski

Podsumowując, powyższe badania własne dostarczyły nowych funkcjonalnych dowodów na dwa różne mechanizmy działania, gdzie progesteron aktywował szlak sygnałowy TGF- β /SMAD3 i stymulował proliferację, wzrost i przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej w mięśniakach macicy. Octan uliprystalu wykazał nowe przeciwstawne działanie na proliferację i wzrost mięśniaków macicy oraz akumulację macierzy zewnątrzkomórkowej poprzez szlak sygnałowy TGF- β /SMAD3, a mianowicie działając negatywnie poprzez SMAD3, TGF- β RI/II, RhoA i VEGF. Potencjalne nowe strategie terapeutyczne łączące octan uliprystalu z bezpośrednim bądź pośrednim celowaniem w macierz zewnątrzkomórkową mogą być skuteczniejszą i korzystniejszą strategią leczenia mięśniaków macicy. Taka terapia miałaby na celu zahamowania ich wzrostu i proliferacji, a także zablokowania syntezy i akumulacji macierzy zewnątrzkomórkowej.