

Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

**Identyfikacja panelu miRNA w endometriozie
i raku jajnika celem poznania etiopatogenezy raków
jajnika związanych z endometriozą (EAOC)**

lek. Anna Nowak-Glück

promotor
prof. dr hab. n. med. Jacek Wilczyński

promotor pomocniczy
dr n. med. Maria Szubert

Łódź 2022

8. STRESZCZENIE

Endometrioza jest jedną z najczęściej występujących chorób ginekologicznych, która dotyka około 6-10% kobiet w wieku rozrodczym. Polega na ektopowym występowaniu błony śluzowej macicy. Często wiąże się z przewlekłym zespołem bólowym miednicy mniejszej oraz problemami z płodnością. Mimo jej łagodnego charakteru, okazuje się że istnieje około 0,7-1% ryzyko transformacji nowotworowej szczególnie na podłożu zmian endometrialnych zlokalizowanych w jajniku. Uznanyimi typami raków związanych z endometriozą są gruczolakoraki endometrioidalne oraz raki jasnokomórkowe jajnika. Istnieje wiele czynników mogących promować proces nowotworzenia. Jednymi z nich są badane w mojej pracy cząsteczki mikroRNA. To krótkie niekodujące fragmenty RNA, regulujące ekspresję genów na poziomie potranskrypcyjnym.

Głównym celem niniejszej pracy było wytypowanie mikroRNA związanych z transformacją nowotworową. W mojej pracy po raz pierwszy porównano ekspresję wybranych mikroRNA w różnych postaciach endometriozy (jajnikowa, głęboko naciekająca i endometrioza powłok) oraz w różnych typach raka jajnika (endometrioidalnym, jasnokomórkowym i jako grupa porównawcza surowiczym). Grupę kontrolną dla badania stanowiła zdrowa tkanka jajnikowa.

Do badania wybrałam materiał tkankowy pochodzący z bloczków FFPE (*formalin fixed paraffin embedded*) od 179 pacjentek operowanych w Klinice Ginekologii Operacyjnej i Onkologicznej Szpitala im. Madurowicza w latach 2010-2018. Wyizolowano odpowiedni materiał do dalszych badań przy użyciu mikromacierzy i oznaczono ekspresję dla panelu 754 cząsteczek mikroRNA. Z nich wybrano 7 do dalszej analizy: miR-1-3p, miR-125b-1-3p, miR-31-3p, miR-200b-3p, miR-502, miR-503, miR-548d. Zanalizowałam także potencjalnie istotne dane kliniczne tzn. wiek, wskaźnik BMI, stężenie Ca 125, ilość poronień i porodów, towarzyszące choroby takie jak nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 oraz nikotynizm.

Na podstawie przeprowadzonego przeze mnie badania wykazałam, że zbadany panel mikroRNA różnicuje postaci endometriozy między sobą. Nie udowodniłam natomiast możliwości różnicowania typów raka jajnika. Panel mikroRNA różni się istotnie między

zdrowym jajnikiem a endometriozą, zdrowym jajnikiem a rakiem oraz między endometriozą a rakiem. W pracy przedstawiłam szczegółowe wyniki co do poziomu ekspresji poszczególnych mikroRNA w grupach badanych.

Zmiany zachodzące w komórkach nowotworowych są zależne od ekspresji różnych mikroRNA o plejotropowym działaniu, dlatego z pewnością zasadne byłoby zbadanie szerszego panelu mikroRNA celem prześledzenia korelacji między poszczególnymi typami, co mogłoby istotnie przyczynić się do celów terapeutycznych.

9. SUMMARY

Endometriosis is one of the most common gynecological diseases affecting approximately 6-10% of women in reproductive age. It is characterised by occurrence of ectopic endometrium. It is often connected/associated with chronic pelvic pain syndrome and infertility. Despite its benign character it poses a 0,7-1% risk of malignant transformation particularly due to ovarian endometriosis. Endometriosis associated ovarian cancer consist of endometrioid cancer and clear cell ovarian cancer. There could be many factors which promote this process. In my research I focus on the role of miRNAs in this transition. miRNAs are small, non-coding molecules of RNA regulating gene expression on the posttranscriptional level.

Main target of this study was to detect miRNA connected with malignant transformation. In this research expression of selected miRNAs in different types of endometriosis (ovarian, deep infiltrating, cesarean scar endometriosis) was compared to expression in ovarian cancer (endometrioid, clear cell carcinoma and serous carcinoma which was a control group).

The study included tissue samples from FFPE (formalin fixed paraffin embedded) of 179 patients operated in Department of Surgical and Oncologic Gynecology of Pirogow Teaching Hospital. Adequate material for further analyses was isolated and expression panel of 754 miRNA molecules was determined. 7 of those were picked for further tests which included: miR-1-3p, miR-125b-1-3p, miR-31-3p, miR-200b-3p, miR-502, miR-503, miR-548d. Furthermore, other potentially important clinical data were analysed, which included: age, BMI, Ca 125 concentration, miscarriages and deliveries, concomitant diseases such as hypertension, type 2 diabetes and smoking.

In this research I demonstrated that examined miRNA panel distinguishes different types of endometriosis. I did not prove the capability to differentiate types of cancer. Panel of miRNA vastly differentiates normal ovarian tissue and endometriosis, normal ovarian tissue and cancer, endometriosis and cancer. In this thesis I presented results of miRNA expression and regulation in studied groups.

Transformation in malignant cells are dependent on expression of different miRNA of pleiotropic function, therefore examination of broader miRNA panel and correlation between different miRNA molecules is needed and might prove itself advantageous in clinical practise.