

## VII. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Rak jelita grubego jest trzecim najczęściej występującym nowotworem i czwartą najczęstszą przyczyną zgonu na świecie. Do najważniejszych czynników środowiskowych zwiększających ryzyko rozwoju raka jelita grubego należą m.in. dieta, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu i brak aktywności fizycznej. Otyłość jest również czynnikiem ryzyka raka jelita grubego. Komórki tkanki tłuszczowej – adipocyty, wytwarzają leptynę. Głównym czynnikiem wpływającym u ludzi na poziom leptyny we krwi jest masa tkanki tłuszczowej. Wyniki badań ostatnich lat wskazują, że leptyna produkowana jest również przez komórki nowotworów złośliwych.

Przegląd danych literaturowych na temat udziału leptyny w rozwoju raka jelita grubego wykazał, że istnieje konieczność podjęcia większej liczby badań w celu ustalenia jej roli u pacjentów z rakiem jelita grubego. Lepsze zrozumienie mechanizmów, dzięki którym leptyna jest związana z rakiem jelita grubego, może potencjalnie prowadzić do opracowania nowych metod diagnozy, oceny czynników ryzyka i leczenia nowotworów jelita grubego.

Celem głównym badań była ocena stężenia leptyny w surowicy krwi, a także ocena ekspresji receptora leptynowego w komórkach raka jelita grubego. Ponadto poddano ocenie wpływ stężenia leptyny w surowicy krwi i ekspresji receptora leptynowego na parametry kliniczno – patologiczne takie jak: BMI, otyłość, styl życia, TNM, wielkość guza. W badaniu podjęto próbę wyjaśnienia roli leptyny jako nowego biomarkera raka jelita grubego.

Badanie zostało przeprowadzone po uzyskaniu pisemnej zgody pacjentów na materiale biologicznym (krew i tkanka nowotworowa) i danych klinicznych chorych z rakiem jelita grubego leczonych operacyjnie w II Klinice Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku w latach 2018 – 2020, zebranych w ramach projektu MOBIT: „Stworzenie referencyjnego modelu Diagnostyki Personalizowanej Guzów Nowotworowych w oparciu o analizę heterogenności guza z wykorzystaniem biomarkerów genomowych, transkryptomu i metabolomu oraz badań obrazowych PET/MRI jako narzędzia do wdrażania i monitorowania terapii zindywidualizowanej”, akronim: MOBIT w ramach zadania 1.

Badaniem zostało objętych łącznie 61 pacjentów kolejno przyjmowanych do II Kliniki Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego

w Białymstoku w latach 2018 – 2020 z rozpoznaniem raka jelita grubego, bez wcześniejszego wywiadu chorób nowotworowych, nie stosujących leczenia hormonalnego. Do badań zostało wykorzystane 1,6 ml surowicy, przechowywanej w temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$  do momentu wykonania badań oraz tkanka nowotworowa przechowywana w blokach parafinowych. Grupę porównawczą dla wartości leptyny w surowicy krwi stanowiło 30 pacjentów bez chorób nowotworowych, z prawidłową wartością BMI, nie stosujących leczenia hormonalnego oraz 30 pacjentów bez chorób nowotworowych z otyłością I° BMI>35, nie stosujących leczenia hormonalnego. Kontrolę do oceny ekspresji receptora leptyny w tkance stanowiły wycinki prawidłowej błony śluzowej jelita grubego pobranej od 20 pacjentów z uchyłkami jelita grubego przechowywane w blokach parafinowych. Analizie zostały również poddane dane kliniczno – patologiczne zebrane w ramach projektu MOBIT.

Do oceny aktywności fizycznej został wykorzystany Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej IPAQ.

Ocena stężenia leptyny w surowicy krwi została zbadana za pomocą testu immunoenzymatycznego ELISA (Human Leptin ELISA Kit).

Do oceny ekspresji leptyny w tkankach nowotworowych zostały użyte metody immunohistochemiczne. Po resekcji chirurgicznej jelita grubego próbki tkanki utrwalono w 10% buforowanym roztworze formaldehydu, następnie zatopiono w blokach parafinowych i wybarwiono hematoksyliną i eozyną. Wykonano badania immunohistochemiczne w celu oceny ekspresji receptora leptynowego w próbkach raka jelita grubego oraz próbkach prawidłowej błony śluzowej jelita grubego. Ocenę ekspresji receptora leptynowego w tkance nowotworowej przeprowadziło dwóch niezależnych patologów.

Wyniki badań zostały poddane analizie statystycznej. Uzyskane dane zostały przedstawione w postaci tabel i rycin oraz poddane analizie statystycznej z zastosowaniem Testu Kruskala – Wallisa, Testu Manna-Whitneya oraz współczynnika korelacji rang Spearmana oraz Testu niezależności Chi – 2. Wyniki istotne statystycznie uznano na poziomie  $p<0,05$ . Do opracowania danych wykorzystano pakiet statystyczny STATISTICA 13 firmy Statsoft.

Badania przeprowadzono w grupie 61 pacjentów z rozpoznaniem raka jelita grubego. Większość badanych stanowili mężczyźni 63,9% (39 chorych), kobiety stanowiły 36,1% (22 chorych). Pacjenci byli w wieku od 43 do 87 lat. Średnia wieku wszystkich badanych wynosiła  $70,5 \pm 10,3$  lat. Średni poziom wskaźnika BMI w grupie badanej to niemal 28. Oznacza to, że większość pacjentów miała co najmniej nadwagę. 29,5% (18 osób)

grupy badanej miała otyłość, 34,4% (21 osób) nadwagę, a 36,1% (22 osoby) miała prawidłowy wskaźnik masy ciała BMI. Osoby z badanej grupy cechowała niewielka aktywność fizyczna. 29,5% (18 osób) grupy badanej nie była aktywna fizycznie. Lekką aktywność fizyczną miało 57,4% (35 osób) badanych.

**Na podstawie przeprowadzonego badania wysunięto następujące wnioski:**

- 1. U wszystkich pacjentów grupy badanej stwierdzono dodatnią ekspresję receptora leptynowego w tkance nowotworowej.**
- 2. Nie wykryto ekspresji receptora leptynowego w prawidłowej błonie śluzowej jelita grubego we wszystkich przebadanych skrawkach prawidłowej błony śluzowej jelita grubego.**
- 3. Badania wykazały tendencję do rzadszego występowania dużej ekspresji receptora leptynowego wraz ze wzrostem stopnia TNM u pacjentów z rakiem jelita grubego.**
- 4. U mężczyzn grupy badanej, w przypadku wyższej ekspresji receptora leptynowego występuje też dużo wyższe stężenie leptyny w surowicy krwi.**
- 5. Występuje znamienna statystycznie korelacja pomiędzy wiekiem, a stężeniem leptyny w surowicy krwi wśród mężczyzn – wraz z wiekiem stężenie leptyny w surowicy krwi maleje.**
- 6. Im wyższe BMI tym większe stężenie leptyny w surowicy krwi.**
- 7. Silna ekspresja receptora leptynowego oraz występowanie nadwagi i otyłości to czynniki wpływające na występowanie ponadnormatywnego stężenia leptyny w surowicy krwi.**
- 8. U kobiet stężenie leptyny jest średnio 2,93 razy większe niż u mężczyzn.**
- 9. Wzrost BMI o 1 powoduje średnio zwiększenie stężenia leptyny w surowicy krwi 1,12 razy.**

**10.** W grupie badanej stężenie leptyny jest 0,728 (czyli o 27,2%) mniejsze niż w grupie porównawczej.