Streszczenie w języku polskim

Rak trzonu macicy jest najbardziej rozpowszechnionym nowotworem złośliwym kobiecego układu rozrodczego. W Polsce zajmuje 3 miejsce wśród zachorowalności na nowotwory złośliwe i 6 miejsce pod względem umieralności. Istotne są zarówno działania profilaktyczne, jak i doskonalenie badań diagnostycznych i terapii tego nowotworu, dlatego wciąż trwają badania nad poszukiwaniem swoistych markerów a także celów terapeutycznych dla raka endometrium.

Kadheryny zaliczane są do najważniejszych cząsteczek adhezyjnych, które pośredniczą w adhezji międzykomórkowej komórka-komórka. W większości nowotworów pochodzenia nabłonkowego, utrata E-kadheryny pośredniczy w nabyciu przez komórki nowotworowe inwazyjnego i agresywnego fenotypu. Natomiast ekspresja P-kadheryny jest silnie powiązana z komórkami niezróżnicowanych tkanek nabłonkowych jak również w niskozróżnicowanych rakach. N-kadheryna jest zaangażowana w utrzymanie stabilności mikronaczyń oraz odgrywa rolę w tworzeniu naczyń krwionośnych. Odwrotnie białko adhezyjne EpCAM pośredniczące w homofilnych interakcjach adhezyjnych komórka-komórka, zapobiega powstawaniu przerzutów. W nowotworach EpCAM wydaje się działać jako cząsteczka z funkcją ochronną, ponieważ delecje EpCAM prowadzą do zwiększonego ryzyka rozwoju raka, natomiast nadekspresja EpCAM w komórkach raka hamuje metastazę. Istotną rolę w migracji komórkowej odgrywają też fascyny. Stanowią one grupę białek odpowiedzialnych za utrzymanie prawidłowej struktury wewnętrznej cytoszkieletu komórkowego. Jednym z białek należących do tej grupy jest Fascyna-1, której ekspresji nie obserwuje się zwykle w zdrowych komórkach, natomiast jej nadekspresję wykazano w wielu różnych nowotworach.

Poznanie roli i sposobu funkcjonowania białek biorących udział w adhezji komórkowej oraz migracji w nowotworach jest bardzo ważną dziedziną badań. Biorąc pod uwagę funkcje opisanych białek interesującym wydaje się przeprowadzenie analizy ich ekspresji w rakach błony śluzowej trzonu macicy. Dlatego celem niniejszej pracy była ocena ekspresji białek adhezyjnych: E-kadheryna, N-kadheryna, P-kadheryna, EpCAM i Fascyny-1 w rakach błony śluzowej trzonu macicy, oraz przeprowadzenie korelacji pomiędzy ekspresją powyższych białek a wybranymi parametrami histoklinicznymi.

W badaniach własnych objęto grupę 38 pacjentek leczonych chirurgicznie z powodu raka błony śluzowej trzonu macicy w Centrum Medycznym „Żelazna” w Warszawie w latach 2008-2015. Badania immunohistochemiczne na białka EpCAM, Fascyna-1, E-kadheryna,

N-kadheryna i P-cadheryna przeprowadzono na 38 tkankach pierwotnych guzów endometrium i 20 tkankach przerzutowych. Dane uzyskane z analizy immunohistochemicznej przedstawiono jako średni procent poziomu ekspresji. Analizy statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem programów Statistica 11 (wersja 4.0; StatSoft; TIBCO Software, Inc.) i GraphPad Prism (wersja 5.04; GraphPad Software, Inc.).

Wykazano, że białka E-, N- i P-kadheryna w hiperplastycznych zmianach endometrium wykazywały słabą ekspresję cytoplazmatyczną, podczas gdy ekspresja tych kadheryn w raku endometrium była zlokalizowana błonowo i/lub cytoplazmatycznie. Silniejszą reakcję trzech kadheryn obserwowano we froncie guza niż w głównej masie raka endometrium. Wykazano, że poziomy ekspresji błonowej kadheryn były niższe w przerzutowych komórkach rakowych w porównaniu z poziomem w pierwotnych komórkach nowotworowych. Ekspresja białka EpCAM była słaba, natomiast ekspresji Fascyny-1 nie obserwowano w nabłonku hiperplastycznym endometrium. W rakach endometrium ekspresja białek EpCAM i Fascyny-1 wzrastała. Analizy statystyczne nie wykazały zależności między ekspresją białek EpCAM i Fascyny-1 w korelacji z czynnikami kliniczno-patologicznymi raka endometrium. Natomiast istotnie wyższy poziom cytoplazmatycznej ekspresji E-kadheryny oraz zwiększona błonowa i cytoplazmatyczna ekspresja P-kadheryny wiązały się z wysokim stopniem pączkowania guza. Ponadto wyższy odsetek błonowej ekspresji P-kadheryny był związany z niskozróżnicowanym typem raka endometrium. Zwiększony poziom błonowej ekspresji E-kadheryny był związany z obecnością przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych.

Obecne wyniki wskazują iż, wzrost ekspresji E-, N-, P-kadheryn we froncie inwazji guza w stosunku do głównej masy guza może świadczyć o specyficznym mechanizmie rozprzestrzeniania się miejscowego raka endometrium. Wysoki stopień ekspresji błonowej P-kadheryny wiąże się z high-grade tumor budding oraz z niskim stopniem zróżnicowania histologicznego raka endometrium. Natomiast wzrost błonowej ekspresji E-kadheryny w guzie pierwotnym raka endometrium wiąże się z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych. Z kolei niższa błonowa ekspresja E-, N-, P-kadheryn w komórkach przerzutowych w porównaniu z guzem pierwotnym raka endometrium może świadczyć o ich potencjale metastatycznym. Ponadto, różnice w lokalizacji ekspresji białek cząstek adhezyjnych w raku endometrium mogą być związane z różnicowaniem typu histologicznego guza jak i jego agresywności.