

Rak endometrium jest jednym z najczęstszych nowotworów, głównie w krajach wysokorozwiniętych Europy i Ameryki Północnej. Jego częstość zachorowania ma tendencję wzrostową. W ostatnich latach udowodniono, że na powstawanie raka endometrium mają wpływ mutacje genetyczne, co spowodowało wprowadzenie podziału molekularnego EC w 2013 przez The Cancer Genome Atlas (TCGA). Natomiast do mechanizmów, które regulują ekspresję genów możemy zaliczyć mechanizmy epigenetyczne oraz niekodujące RNA. Jednym z rodzajów niekodujących RNA są mikroRNA (miR), które nie są klasycznymi czynnikami epigenetycznymi, ale odgrywają istotną rolę w regulacji ekspresji genów na poziomie posttranskrypcyjnym.

Celem niniejszej pracy było zbadanie związku między ekspresją trzech mikroRNA (miR-21-5p, miR-205-5p i miR-222-3p) w tkance raka endometrium. Celem było również zbadanie stabilności ekspresji SNORD48 i U6, które są często używane jako geny referencyjne w badaniach ekspresji mikroRNA.

Grupę badaną stanowiło 111 pacjentek z EC, od których pobrano tkankę nowotworową podczas histerektomii. Do grupy kontrolnej włączono 19 pacjentek poddawanych operacji mięśniaków macicy lub wypadania narządów miednicy mniejszej bez zmian nowotworowych. Wszystkie pacjentki wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu.

W celu określenia bezwzględnej ekspresji poszczególnych mikroRNA zastosowano metodę dPCR opierającą się na wykorzystaniu mikroprzepływowych nanopłytek oraz systemu dPCR QIAcuity (Qiagen, Hilden, Niemcy).

W tkance raka endometrium miR-205-5p ulegał nadekspresji, podczas gdy ekspresja miR-222-3p i SNORD48 była obniżona w porównaniu z grupą kontrolną. Wykryto statystycznie istotną korelację ekspresji miR-205-5p, U6 i SNORD48 z różnymi stopniami histologicznymi. Ekspresja miR-205-5p wzrasta wraz ze wzrostem zróżnicowania histopatologicznego neoplazja śródnabłonkowa - EIN = 1590, G1 = 3367,2, G2 = 8067 i G3 = 20 360), podczas gdy ekspresja U6 i SNORD spadała od EIN do G2 i wzrasta ponownie w stopniu G3 (U6: EIN = 19 032, G1 = 16 482,4, G2 = 13 642,4, G3 = 133 008; SNORD48: EIN = 97 088, G1 = 59 520, G2 = 43 544, G3 = 227 200).

Prezentowane wyniki badań pokazują, że zwiększenie ekspresji miR-205-5p i zmniejszenie ekspresji miR-222-3p i SNORD48 może wpływać na rozwój raka endometrium. Ponadto zmiany ekspresji miR-205-5p, U6 i SNORD48 mogą być związane z postępem raka endometrium. Wyniki wskazują również, że SNORD48 i U6, powszechnie stosowane jako geny referencyjne, mogą wpływać na rozwój i postęp raka endometrium i dlatego nie powinny być stosowane do normalizacji.

Kolejnym etapem badań było porównanie poziomu ekspresji miR-21-5p, miR-205-5p i miR-222-3p w tkankach raka endometrium z poziomem ekspresji w surowicy. Z całej grupy badanej do tego etapu włączono 18 pacjentek oraz całą grupę kontrolną (n=19). Ekspresja została oznaczona zarówno w tkance endometrium jak i w surowicy z wykorzystaniem dPCR. Zaobserwowano statystycznie istotne różnice dla miR-205-5p tylko w tkance ($p < 0,001$) oraz dla miR-222-3p zarówno w tkance ($p = 0,003$) jak i w surowicy ($p = 0,019$).

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano podwyższoną ekspresję miR-205-5p w tkankach raka endometrium oraz obniżoną ekspresję miR-222-3p zarówno w tkankach, jak i w surowicy. Uzyskane wyniki wskazują, że miR-205-5p oraz miR-222-3p mogą pełnić rolę potencjalnych biomarkerów raka endometrium. Spośród nich jedynie miR-222-3p potwierdził istotnie obniżony poziom ekspresji w surowicy, co wskazuje na jego przydatność jako łatwo dostępnego markera w diagnostyce tego nowotworu.

Badanie to wymaga potwierdzenia w większej grupie pacjentów i zwiększenia liczby testowanych mikroRNA. Stwarza to nowe możliwości diagnostyczne i poprzez nowe ukierunkowane terapie, daje nam nowe możliwości leczenia.