

Projekt został podjęty w celu scharakteryzowania funkcjonalności jądrowych i błonowych receptorów progesteronowych w biologii mięśniaków macicy oraz określenia molekularnych mechanizmów leżących u podstaw działania progesteronu (P4) i selektywnych modulatorów receptorów progesteronowych (SPRMs) w mięśniakach macicy i liniach komórkowych mięśniaków.

Mięśniaki macicy są łagodnymi guzami mięśni gładkich macicy, które występują u 60 do 80% kobiet w wieku rozrodczym i są głównym wskazaniem do usunięcia macicy. Klinicznie mięśniaki manifestują się nadmiernym krwawieniem miesięcznym, niedokrwistością oraz bólami w dole brzucha. Biologia, jak również przyczyny rozwoju mięśniaków nie są jeszcze w pełni poznane. Mięśniaki wykazują wysoką heterogenność, a ich lokalizacja i cechy wzrostu mogą się znacznie różnić. Głównymi czynnikami determinującymi rozwój i wzrost mięśniaków są hormony steroidowe – estradiol (E2) i P4. Progesteron może działać pro-proliferacyjnie i anty-apoptotycznie oraz zwiększać produkcję macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) w mięśniakach. Dodatkowo, w mięśniakach w porównaniu do prawidłowej mięśniówki macicy, wykazana została zwiększona ekspresja jądrowych receptorów progesteronowych.

Obecnie w leczeniu farmakologicznym mięśniaków macicy stosowane są: progestageny i selektywne modulatory receptorów progesteronowych (SPRMs), doustne środki antykoncepcyjne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, letrozol, kwas traneksamowy oraz agoniści GnRH. Stosowane leki hamują produkcję E2 i P4 i regulują czynność skurczową macicy oraz wpływają na krwawienie. Niestety, często po zakończeniu leczenia choroba powraca. W mięśniakach wykazano, że selektywny modulator mifepriston (MF), zmniejsza proliferację komórek mięśniaków. Inny selektywny modulator octan uliprystalu (UPA) dopuszczony został do leczenia mięśniaków macicy przez Europejską Agencję Leków. W mięśniakach wykazano, że UPA znacznie zmniejsza ich objętość. Prawdopodobnie jest to efektem jego anty-proliferacyjnego i pro-apoptotycznego działania, co u niektórych pacjentek eliminuje objawy i nie wymagają one leczenia chirurgicznego, jednakże dokładny molekularny mechanizm działania nie został poznany.

Do realizacji celów tego projektu zastosujemy hodowle komórkowe i tkankowe mięśniaków macicy oraz prawidłowej mięśniówki i nowoczesne techniki biologii molekularnej. Zadania badawcze tego projektu obejmują: 1) określenie profilu ekspresji receptorów progesteronowych oraz agonistycznych/antagonistycznych efektów działania SPRMs przed i po wyciszeniu genów receptorów progesteronowych; 2) zbadanie potencjalnych interakcji między receptorami progesteronowymi, SPRMs a ich koaktywatorami/korepresorami; 3) zbadanie wpływu P4 i SPRMs na RhoA; 4) zbadanie wpływu P4 i SPRMs na ekspresję genów receptorów kwasu lizofosfatycznego (LPA); 5) zbadanie wpływu P4 i SPRMs na ekspresję genów związanych z ECM; 6) wytypowanie i późniejsze zbadanie potencjalnych interakcji pomiędzy P4, SPRMs, receptorami progesteronowymi oraz specyficznymi miRNA; 7) zbadanie potencjalnej aktywacji szlaku śmierci komórkowej przez SPRMs przy udziale receptorów progesteronowych. Poznanie funkcjonalnego znaczenia poszczególnych receptorów progesteronowych poszerzy wiedzę o biologii mięśniaków i może doprowadzić do opracowania celowanych terapii leczniczych. Oczekujemy, że wyniki projektu pozwolą na zrozumienie mechanizmów molekularnych odpowiadających za rozwój i potencjalne interakcje pomiędzy receptorami progesteronowymi, P4 i SPRMs, a także określenia czynników wpływających na aktywność transkrypcyjną regulującą procesy zachodzące w mięśniakach macicy. Uzyskane wyniki zostaną upowszechnione za pośrednictwem publikacji w renomowanych czasopiśmie medycznych i naukowych oraz podczas międzynarodowych konferencji naukowych. Jesteśmy przekonani, że nasze wyniki mogą być bardzo obiecujące i ciekawe zarówno w badaniach podstawowych, a w przyszłości mogą stanowić inspirację do badań klinicznych.