

Podatność mięśniaków macicy na leczenie hormonalne w zależności od podtypu genetycznego

Mięśniaki macicy są najczęstszymi łagodnymi nowotworami ginekologicznymi u kobiet w wieku rozrodczym. Niezależnie od lokalizacji guzy te mają negatywny wpływ na implantację zarodka w macicy i zwiększają ryzyko poronienia. Ponadto, ze względu na uciążliwe objawy są najczęstszym wskazaniem do histerektomii na świecie. Mięśniaki są guzami hormonozależnymi z nadmiernym i nieprawidłowym odkładaniem się macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM). Ich wzrost jest kontrolowany przez hormony steroidowe jajnika, progesteron (P4) i estradiol (E2). P4 poprzez receptory progesteronowe (PR) może regulować proliferację, apoptozę i produkcję ECM, jednakże precyzyjne mechanizmy działania P4 w tych guzach nie zostały do końca poznane.

Obecnie trwają badania nad terapią skojarzoną mięśniaków: Relugolix (doustny antagonist receptoru hormonu uwalniającego gonadotropinę) z E2 i octanem noretyndronu. Badane są również selektywne modulatory receptora progesteronu (SPRM), które są ligandami o działaniu agonistycznym/antagonistycznym na PR. Obecnie SPRM, takie jak octan uliprystalu (UA) i vilaprisan (VPR) są najbardziej obiecujące w leczeniu tych nowotworów. Często leczenie chirurgiczne i próby poczęcia są odraczane ze względu na próby leczenia hormonalnego. Wykazano jednak, że terapia hormonalna nie zawsze przynosi oczekiwane efekty. Występowały przypadki, w których nie zaobserwowano efektu leczenia lub efekty były krótkotrwałe. Może to być związane z niedawno opisanymi podtypami genetycznymi mięśniaków macicy. Dwa najbardziej rozpowszechnione podtypy to mięśniaki z mutacją *MED12* i mięśniaki z nadekspresją genu *HMG2*, które stanowią 85% wszystkich przypadków. Podtypy mięśniaków charakteryzują się różnym stosunkiem populacji komórek mięśni gładkich do fibroblastów związanych z nowotworem (TAF). Z kolei te dwie populacje komórek różnią się obecnością receptorów dla E2 i P4, co determinuje ich odpowiedź na leczenie. Obecnie TAF są uważane za główne źródło nadmiernej ilości ECM w tych nowotworach.

Za nieskuteczną terapię hormonalną może odpowiadać deregulacja macierzy i niejednakowa wrażliwość na hormony steroidowe. Dlatego celem tego projektu jest ustalenie profilu receptorów hormonów steroidowych i receptorów GnRH w dwóch najczęstszych podtypach genetycznych mięśniaków oraz określenie ich podatności na terapię hormonalną. Co więcej, chcielibyśmy określić interakcję między ECM, a steroidowymi hormonami jajnika w mięśniakach w celu zidentyfikowania potencjalnych nowych koregulatorów w biologii tych guzów.

Celem tego projektu jest: (1) określenie profili wszystkich receptorów jądrowych i błonowych dla E2, P4 i GnRH w podtypach mięśniaków z mutacją *MED12* i z nadekspresją genu *HMG2*; (2) określenie wpływu leczenia hormonalnego (Relugolix, UA, VPR i ich połączenie) na proliferację i wzrost mięśniaków z mutacją *MED12* i nadekspresją *HMG2*; (3) ustalenie wpływu leczenia hormonalnego na profile receptorów dla hormonów steroidowych i dla GnRH przed i po leczeniu w podtypach genetycznych mięśniaków; (4) ustalenie wpływu leczenia hormonalnego na składniki ECM i produkcję czynników wzrostu w podtypach genetycznych mięśniaków; (5) określenie różnic między podtypami genetycznymi w ekspresji markerów TAF oraz w manifestacji klinicznej.

Projekt będzie realizowany na modelach *in vitro*: hodowla eksplantów mięśniaków z mutacją *MED12* i nadekspresją genu *HMG2*, prawidłowej mięśniówki macicy oraz mięśniówki macicy pochodzącej od pacjentek z mięśniakami. Wszystkie wyniki pochodzące z naszych modeli *in vitro* dotyczące poziomu ekspresji mRNA, genów i białek zostaną również bezpośrednio potwierdzone w tkankach. Po testach *in vitro* potwierdzimy nasze wyniki na obu podtypach genetycznych mięśniaków przeszczepionych myszom NOD.CB17-Prkdc^{scid} z niedoborem odporności. Próbkę tkanek zostaną pobrane od kobiet po operacji mięśniaków w Klinice Rozrodu i Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Aby lepiej zrozumieć biologię tych guzów i opracować skuteczne protokoły leczenia, potrzebny jest lepszy wgląd w podtypy genetyczne mięśniaków i ich właściwości. Badanie aktywności wydzielniczej mięśniaków poszczególnych podtypów genetycznych może być przydatne przy ocenie czy leczenie hormonalne będzie skuteczne u danej pacjentki. Ponadto kliniczna charakterystyka podtypów genetycznych mięśniaków dostarczy nam więcej informacji na temat różnic w ich objawach i inwazyjności. Co więcej, TAF i nadmierne odkładanie się ECM nie były jeszcze rozpatrywane jako potencjalny cel terapeutyczny w leczeniu tych nowotworów. Wyniki projektu mogą przyczynić się do postępu w leczeniu nie tylko mięśniaków, ale także innych chorób u podłoża których leży włóknienie tkanek.