

Patomechanizmy molekularne leżące u podstaw genezy i wzrostu mięśniaka macicy

Mięśniaki gładkokomórkowe macicy (UL), są bardzo częstymi nowotworami łagodnymi u kobiet w wieku rozrodczym, z częstością około 40% w wieku 35 lat. U 15–30% pacjentów, manifestują się obfitymi krwawieniami miesięczkowymi i anemią, bólami w miednicy, niepłodnością i powikłaniami położniczymi. Mimo, że UL to łagodne guzy są jednymi z najpoważniejszych problemów zdrowotnym kobiet. Dotychczas nie opracowano bezpiecznego i skutecznego leczenia farmakologicznego mięśniaków macicy. Z tego względu najskuteczniejsze jest leczenie operacyjne - myomektomia/histerektomia.

Ostatnie badania wskazują, że w inicjacji i wzroście mięśniaków zaangażowane są mutacje genetyczne oraz ścieżki sygnalizacyjne związane z estrogenami a szczególnie z progesteronem. W mięśniakach występują różne komórki, w tym komórki mięśni gładkich (SMC), komórki mięśni gładkich naczyń (VSMC), fibroblasty i fibroblasty związane z nowotworem (TAF). W regulacji rozwoju guza, proliferacji i gromadzeniu macierzy międzykomórkowej (ECM), niezbędna jest komunikacja między komórkami budującymi guz. Wydaje się, że główną rolę w tym procesie w guzie będzie odgrywała kooperacja komórek SMC i TAF. W macierzy międzykomórkowej gromadzą się czynniki wzrostu, cytokiny, chemokiny i mediatory odpowiedzi zapalnej (wytwarzane prawdopodobnie przez TAF) co stymuluje proliferację mięśniaków. Dokładny mechanizm wszystkich tych procesów nie został jeszcze wyjaśniony.

Celem projektu jest scharakteryzowanie funkcji poszczególnych populacji komórek mięśniaków macicy, a także poznanie ich wzajemnych powiązań w kształtowaniu mikrośrodowiska guza. Pozwoli to na lepsze zrozumienie biologii tych guzów. Tkanki UL pobrano od kobiet operowanych w Klinice Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Projekt będzie realizowany na modelach *in vitro*, na unieśmiertelionych, sortowanych komórkach oraz hodowlach komórkowych 3D. Wszystkie wyniki dotyczące ekspresji genów i białek zostaną porównane z prawidłowym myometriem. Charakterystyka profilu ekspresji genów i białek komórek pochodzących z mięśniaków pomoże ustalić rolę każdej populacji komórek. Dodatkowo, sprecyzowanie kluczowych genów i szlaków sygnalizacyjnych przyczyni się do określenia ich funkcji we wzroście guza.

Cele szczegółowe pracy obejmują: 1) określenie i scharakteryzowanie kluczowych genów i szlaków sygnalizacyjnych w każdej populacji komórek mięśniaków macicy; 2) przeanalizowanie funkcjonalnego wpływu P4 i E2 na syntezę ECM, produkcję cytokin i oddziaływania międzykomórkowe, oraz 3) opracowanie modelu organoidu mięśniaka w hodowli komórkowej 3D *in vitro*. Aby osiągnąć te cele, wykonane zostaną następujące zadania: 1) scharakteryzowanie różnych typów populacji komórek w UL, 2) określenie interakcji międzykomórkowych w UL, oraz 3) pogłębienie wiedzy o interakcjach mikrośrodowiskowych w organoidach UL.

Poznanie mechanizmów zaangażowanych w biologię mięśniaków macicy ma ogromne znaczenie dla przyszłego rozwoju skutecznych terapii farmakologicznych. Niezbędne jest zrozumienie interakcji między SMC i TAF, deregulacją ECM i powiązanimi szlakami sygnałowymi, które odgrywają kluczową rolę w rozwoju i wzroście mięśniaków macicy. Ponadto, projekt ten może ułatwić przyszłe badania, zapewniając dostępny i dokładniejszy model doświadczalny mięśniaków macicy. Hodowle 3D zachowują strukturę podobną do tkanki, z nienaruszonymi interakcjami komórkowymi, składnikami macierzy komórkowej i zdolnością metaboliczną. Planowane eksperymenty *in vitro* pomogą wyjaśnić interakcje między komórkami UL, a także czy zmiany ECM są skutkiem, czy przyczyną rozwoju nowotworu. Wyniki te będą miały duże znaczenie w przyszłych badaniach nowych leczniczych terapii mięśniaków macicy.

Obecnie nie ma skutecznych i bezpiecznych metod farmakologicznego leczenia mięśniaków macicy u kobiet w wieku rozrodczym. W związku z tym, zbadanie molekularnych mechanizmów stojących za patogenezą UL, a także stworzenie modeli biomimetycznych, jest niezbędne do dalszego opracowywania i bezpiecznego testowania nowych strategii terapeutycznych.