

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ

“Η ανοσοϊστοχημική έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα και των υποδοχέων του σε ενδομητρίωση και σε ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα των ωοθηκών.”

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενδομητρίωση αποτελεί μία κοινή γυναικολογική νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία λειτουργικού ενδομητρικού ιστού εκτός της ενδομητρικής κοιλότητας. Συναντάται στο 6-10% του γυναικείου πληθυσμού αναπαραγωγικής ηλικίας και μπορεί να φθάσει και το 50% σε γυναίκες με προβλήματα υπογονιμότητας, χαρακτηρίζεται δε κυρίως από δυσμηνόρροια και χρόνια πυελικό άλγος.

Πολλοί παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν μελετηθεί προκειμένου να ερμηνεύσουν το μηχανισμό της ενδομητρίωσης. Βασικό ρόλο στη δημιουργία και συντήρηση της νόσου φαίνεται να παίζει η αγγειογένεση. Ο σχηματισμός ενός νέου αγγειακού δικτύου αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση στην διατήρηση της ενδομητρίωσης. Ο ενδοθηλιακός αγγειακός αυξητικός παράγοντας VEGF-A και οι υποδοχείς του VEGFR1 και VEGFR2 διαδραματίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο στην αγγειογένεση.

Η ομοιότητα των ιδιοτήτων της ενδομητρίωσης με τη συμπεριφορά των νεοπλασμάτων, έχει οδηγήσει πολλές μελέτες να ερευνούν τη συσχέτιση της ενδομητρίωσης με τον καρκίνο των ωοθηκών και συγκεκριμένα με το ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της εργασίας ήταν να μελετηθεί η έκφραση του ενδοθηλιακού αγγειακού αυξητικού παράγοντα VEGF-A και των υποδοχέων του VEGFR1 και VEGFR2 στο εύτοπο και στο έκτοπο ενδομήτριο στις διάφορες φάσεις του κύκλου, τόσο στα αδενικά όσο και στα στρωματικά κύτταρα. Επιπλέον μελετήθηκε η έκφραση των παραγόντων αυτών σε γυναίκες με ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα των ωοθηκών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Υλικό της εργασίας απετέλεσαν 19 παρασκευάσματα από γυναίκες που υποβλήθηκαν σε κοιλιακή υστερεκτομή, χωρίς στοιχεία ενδομητρίωσης, λόγω κυρίως λειομυωμάτων (Ομάδα Α). Τομές από 33 παρασκευάσματα ενδομητριοειδών κύστεων (Ομάδα Β) και 17 παρασκευάσματα από γυναίκες με ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα των ωοθηκών (Ομάδα Γ). Για τη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν τα εξής αντισώματα: VEGF-a (polyclonal, Oncogene science AB-2PC7), VEGFR-1 (polyclonal Santa Cruz Biotechnology c-15, SC-316) και VEGFR-2 (polyclonal Santa Cruz Biotechnology c-17, SC-122).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1) ο VEGF-A εκφράστηκε και στις τρεις ομάδες της μελέτης μας, δηλαδή τόσο στο έντοπο ενδομήτριο όσο και στο έκτοπο, καθώς και στις περιπτώσεις του ενδομητριοειδούς αδενοκαρκινώματος,

2) αποδείχθηκε η κυκλο-εξαρτώμενη δράση του VEGF-A, καθώς σε φυσιολογικό ενδομήτριο εκφράστηκε τόσο στα αδενικά, αλλά και στα στρωματικά κύτταρα κυρίως στην παραγωγική φάση. Στα αδενικά κύτταρα, στην παραγωγική φάση εκφράστηκε σε ποσοστό 53,3%, ενώ στην εκκριτική σε ποσοστό 26,6%.

3) ο VEGFR1 εκφράστηκε κυρίως στην εκκριτική φάση σε περιπτώσεις φυσιολογικού ενδομητρίου, όχι όμως σε ανενεργά ενδομήτρια.

4) στις ενδομητριοειδείς κύστεις ο VEGF-A εκφράστηκε σε ποσοστό 6,06% στα αδενικά κύτταρα και σε ποσοστό 33,3% στα στρωματικά. Ο VEGFR1 εκφράστηκε σε ποσοστό 18,18% στα στρωματικά κύτταρα, ενώ μηδενική ήταν η έκφραση του στα αδενικά. Ο VEGFR2 δεν εκφράστηκε καθόλου.

5) υπάρχει συσχέτιση του μεγέθους των ενδομητριομάτων με το βαθμό έκφρασης των αγγειογενετικών παραγόντων, του VEGF-A και του VEGFR1 (όσο μεγαλύτερα ήταν τα ενδομητρίωματα τόσο πιο έντονη ήταν η έκφραση τους).

6) η εντόπιση των ενδομητριοειδών κύστεων ήταν κυρίως στην αριστερή πλευρά, σε ποσοστό 56,8%.

7) παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση του VEGF-A και των υποδοχέων του VEGFR1 και VEGFR2 στα ενδομητριοειδή αδenoκαρκινώματα, κυρίως στα στρωματικά κύτταρα, με ποσοστό 64,7%, 64,7% και 47,05% αντίστοιχα.

8) στις περιπτώσεις που δεν εκφράστηκε ο VEGF-A τα αδenoκαρκινώματα ήταν μικρού μεγέθους, καλής διαφοροποίησης και σταδίου I.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο VEGF-A αποτελεί σημαντικό αγγειογενετικό παράγοντα. Η έκφρασή του στο φυσιολογικό ενδομήτριο, στις ενδομητριοειδείς κύστεις, αλλά και στις περιπτώσεις κακοήθειας αποδεικνύει τον κυρίαρχο ρόλο του. Η μελέτη της έκφρασης του στην αγγειογένεση μπορεί να ανοίξει νέους θεραπευτικούς ορίζοντες τόσο για την καταπολέμηση της ενδομητρίωσης όσο και της καρκινογένεσης.

ABSTRACT

Background: Endometriosis is a common gynecological disease characterized by the presence of functional endometrium outside the uterine cavity. It is thought to occur 6-10% of the female population of reproductive age, but may even affect up to 50% of women with fertility problems. The main symptoms are dysmenorrhea and chronic pelvic pain. Many pathogenetic mechanisms have been studied for understanding the endometriosis. Basic role in the development and maintenance of the disease seems to play angiogenesis. The formation of new blood vessels recruitment is a necessary prerequisite of the establishment of endometriosis. The vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and its receptors VEGFR1 and VEGFR2 are important mediators of angiogenesis. The similarity of the properties of endometriosis with those of cancer has induced many studies to investigate the correlation between endometriosis and ovarian cancer and specially with endometriod adenocarcinoma.

Aim: of our research is to study the expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in the normal and ectopic endometrium, in the different phases of the menstrual cycle. The expression was studied in the gland and stromal cells. Furthermore these angiogenetic factors were studied in women with endometriod adenocarcinoma of the ovaries.

Materials and Methods: 19 anatomical preparations of women who underwent to abdominal total hysterectomy because of fibromas, without endometriosis (Group A). Sections of 33 preparations of endometriotic cysts (Group B) and 17 preparations of women with endometriod adenocarcinoma of the ovaries (Group C). For this study were used the following antibodies: VEGF-a (polyclonal, Oncogene science AB-2PC7), VEGFR-1 (polyclonal Santa Cruz Biotechnology c-15, SC-316) και VEGFR-2 (polyclonal Santa Cruz Biotechnology c-17, SC-122).

Results: 1) VEGF-A was expressed in all of the three groups of our study, in the normal endometrium, in endometriomas and in the cases of endometriod adenocarcinoma, 2) it was demonstrated the hormone –depedent action of VEGF-A, at the normal endometrium. Both in glandular and stromal cells was detected specially in proliferative phase. At the glandular cells was expressed in proliferative and in secretory phase 53,3% and 26,6% respectively, 3) the VEGFR1 receptor was expressed mainly in the secretory phase in the cases of normal endometrium, 4) at the endometriotic lesions was observed a significant increase of the angiogenetic factors in the stromal cells, VEGF-A was expressed at the glandular cells 6,06% and 33,3% at the stromal cells, VEGFR1 was expressed only in stromal cells 18,18% and VEGFR2 was not expressed at all, 5) there was a correlation between the size of endometriomas and the expression of angiogenetic factors, bigger was the volume of the cyst higher was the expression of the factors, 6) the majority of endometriotic lesions occupied the left ovary (56,8%), 7) it was observed high expression of VEGF-A and its receptors at the endometriod adenocarcinomas, mainly in the stromal cells, 64,7%, 64,7% and 47,05% respectively and 8) in the cases of group C which there was no expression of VEGF-A, is about adenocarcinomas of small size, good differentiation and stage I.

Conclusions: VEGF-A consists a potential angiogenic factor. Its expression in eutopic endometrium, in endometriotic implants, but also in cases of malignity like the endometriod adenocarcinoma proves its dominant role. Future therapeutic strategies to target VEGF have the potential to block the establishment or progressive growth and ivasio of endometriotic lesions.