

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΣΑΜΠΑΝΗ

“Μελέτη της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS-1 σε φυσιολογικό ενδομήτριο, σε ενδομητρίωση ωοθηκών και σε αδενοκαρκινώματα ωοθηκών επί εδάφους ενδομητρίωσης”

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ενδομήτριο αποτελεί ένα από τα τρία στρώματα του τοιχώματος της μήτρας. Από την ήβη μέχρι την εμμηνόπαυση, υφίσταται κυκλικές ορμονικές μεταβολές, υπό την επίδραση των παραγόμενων ωοθηκικών ορμονών. Οι μεταβολές αυτές συνθέτουν τον ενδομητρικό κύκλο, ο οποίος διαιρείται σε υπερπλαστική και εκκριτική φάση.

Ως ενδομητρίωση ορίζεται η παρουσία ενδομητρικού ιστού εκτός της μήτρας. Οι συχνότερες θέσεις εμφύτευσης είναι τα σπλάχνα της πυέλου και το περιτόναιο, ενώ η βαρύτητα της νόσου, ποικίλει. Αποτελεί μια ορμονοεξαρτώμενη νόσο, της οποίας η παθογένεια παραμένει ακόμη ασαφής.

Ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί στον Δυτικό κόσμο, την συχνότερη αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικολογικών καρκίνων. Λόγω της ανατομικής τους θέσης, ο καρκίνος των ωοθηκών προκαλεί ελάχιστα συμπτώματα, πριν φτάσει να καταλαμβάνει ένα μεγάλο μέγεθος, ή πριν προλάβει να διασπαρεί, επιβαρύνοντας αντίστοιχα κατά πολύ την πρόγνωση των ασθενών.

Η πρωτεΐνη RCAS1 αποτελεί ένα καρκινικό αντιγόνο, που απαντάται σε πολλούς διαφορετικούς ανθρώπινους κακοήθεις όγκους. Έχει αναγνωριστεί ως προγνωστικός παράγοντας σε 15 διαφορετικά είδη ανθρώπινου καρκίνου και έχει συσχετιστεί με αυξημένη επιθετικότητα και πτωχή πρόγνωση. Η δράση της διαμεσολαβείται μέσω της τροποποίησης της ανοσολογικής λειτουργίας, η οποία δίνει τη δυνατότητα στα νεοπλασματικά κύτταρα, να διαφύγουν της ανοσολογικής επιτήρησης. Παράλληλα, δρώντας ως ανοσορυθμιστικός παράγοντας του ενδομητρίου, επηρεάζει την ανοσορυθμιστική ικανότητα των κυττάρων του και την αντοχή τους στα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Τέλος, η έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 στο έκτοπο ενδομήτριο, επιβεβαιώνει την θεωρία της «ανοσοανεπάρκειας» σύμφωνα με την οποία, η επιβίωση των διασπειρόμενων ενδομητρικών κυττάρων στις νέες έκτοπες θέσεις, διευκολύνεται από την ισχυρή καταστολή της κυτταροτοξικής δράσης του ανοσοποιητικού.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη της έκφρασης της πρωτεΐνης RCAS1 σε ιστολογικά δείγματα φυσιολογικού ενδομητρίου (20), διαιρεμένα ισόποσα στις δύο φάσεις του ενδομητρικού κύκλου, σε δείγματα ενδομητρίωσης ωοθηκών (20), καθώς και σε δείγματα αδενοκαρκινώματος ωοθηκών επί εδάφους ενδομητρίωσης (10) και η αξιολόγηση της δράσης της πρωτεΐνης, τόσο στις χαρακτηριστικές μεταβολές που συμβαίνουν στο μικροπεριβάλλον του ενδομητρίου κατά την διάρκεια του καταμήνιου κύκλου, όσο και στην παθογένεση της ενδομητρίωσης και του καρκίνου των ωοθηκών.

Με βάση τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, το φυσιολογικό ενδομήτριο, κατά την διάρκεια της εκκριτικής φάσης του καταμήνιου κύκλου, χαρακτηρίζεται από διπλάσια έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 (70%), συγκριτικά με την έκφραση κατά την παραγωγική φάση του κύκλου (30%), η ενδομητρίωση των ωοθηκών χαρακτηρίζεται από σημαντικά χαμηλότερη έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 (45%), συγκριτικά με την έκφραση στα φυσιολογικά ενδομήτριο κατά την εκκριτική φάση του κύκλου και υψηλότερη έκφραση συγκριτικά με την έκφραση κατά την παραγωγική φάση του κύκλου, ενώ το ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα των ωοθηκών, χαρακτηρίζεται από την υψηλότερη έκφραση της πρωτεΐνης RCAS1 (100%), συγκριτικά, τόσο με την έκφραση της πρωτεΐνης στα φυσιολογικά ενδομήτριο κατά την εκκριτική φάση του κύκλου, όσο και με την έκφραση στα δείγματα ενδομητρίωσης των ωοθηκών. Τα παραπάνω ευρήματα βρίσκονται σε συμφωνία με τα ευρήματα άλλων διεθνών μελετών, επιβεβαιώνοντας και από τη μεριά μας, την κλινική σπουδαιότητα της έκφρασης της

πρωτεΐνης RCAS1, τόσο στην ανοσορυθμιστική δράση του φυσιολογικού ενδομητρίου, ιδιαίτερα κατά την εκκριτική φάση του κύκλου, όσο και στην παθογένεση της ενδομητρίωσης και του αδενοκαρκινώματος των ωοθηκών.

ABSTRACT

The endometrium is one of the three layers of the uterine wall. From puberty to menopause, undergoes cyclic hormonal changes under the influence of the generated ovarian hormones. These changes constitute the endometrial cycle, which is divided into proliferative and secretory phase.

Endometriosis is defined as the presence of endometrial tissue outside the uterus. The most common implant sites are the pelvic viscera and the peritoneum, while the severity of the disease varies. Endometriosis is a hormone dependent disease, whose pathogenesis remains unclear.

Ovarian cancer is, in the Western world, the most common cause of death among gynecological cancers. Because of their anatomical position, ovarian cancer causes few symptoms before it reaches a large size, or before it dispersed, charging heavily the prognosis of patients.

RCAS1 protein is a tumor antigen, which is found in many different human malignancies. It has been recognized as a prognostic factor in 15 different types of human cancers and has been associated with increased aggressiveness and poor prognosis. Its action is mediated through the modification of immune function, which enables tumor cells to escape immune surveillance. At the same time, acting as immunomodulatory agent of endometrium, affects the immunoregulatory ability of endometrial cells and their resistance to immune cells. Finally, the expression of RCAS1 protein in ectopic endometrium, confirms the theory of "immunodeficiency" whereby, survival of dispersible endometrial cells in new ectopic sites, is facilitated by the strong suppression of the immune system cytotoxic activity.

The purpose of this thesis is to study the expression of RCAS1 protein in histological specimens of normal endometrium (20), divided equally between the two phases of the endometrial cycle, ovarian endometriosis specimens (20) and in ovarian adenocarcinoma specimens on the ground of endometriosis (10) and to evaluate the activity of the protein, in the characteristic changes that occur in the microenvironment of the endometrium during the menstrual cycle, and in the pathogenesis of endometriosis and ovarian cancer.

Based on the results of this study, normal endometrium during the secretory phase of the menstrual cycle, marked by double RCAS1 expression (70%) compared with expression in the proliferative phase of the cycle (30%); ovarian endometriosis is characterized by significantly lower RCAS1 expression (45%), compared with expression in normal endometrium during the secretory phase of the cycle, and higher expression compared with expression in the proliferative phase of the cycle; endometrioid ovarian adenocarcinoma, characterized by the higher RCAS1 expression (100%), compared both to the protein expression in normal endometrium during the secretory phase of the cycle, and with expression in samples of ovarian endometriosis. These findings are in agreement with the findings of other international studies, confirming, and on our part, the clinical significance of the RCAS1 expression, both in the immunomodulatory activity of normal endometrium, especially during the secretory phase of the cycle and in the pathogenesis of endometriosis and ovarian adenocarcinoma.