

Streszczenie

Nowotwór trzonu macicy jest jednym z najczęściej występujących nowotworów żeńskich narządów rodnych na świecie, a zgłębienie wiedzy na temat przyczyn choroby stanowi poważne wyzwanie dla współczesnej medycyny. Według danych Światowego Funduszu Badań nad Rakiem, w 2020 odnotowano około 417,000 nowych przypadków tego typu nowotworu, a w Polsce liczba zachorowań wynosiła 9,869 przypadków, co czyni nasz kraj jednym z liderów europejskich statystyk. Rak endometrium dzieli się na dwa główne typy – estrogenozależny typ I, który dominujący w grupie kobiet w wieku okołomenopauzalnym lub z anowulacją i często związany jest z mutacjami genu *pten*, oraz typ II, bardziej agresywny, związany z mutacjami w genie *tp53*. Obie formy nowotworu wykazują nadaktywność COX-2, enzymu kluczowego w procesach zapalnych i nowotworowych. Ta właściwość nowotworu endometrium powoduje, że enzym ten może być atrakcyjnym celem pod kątem postępowania terapeutycznego, ale także w prewencji inicjacji procesu chorobowego. W tym celu mogą być wykorzystywane niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), które hamują aktywność ww. enzymu. Ponadto, oprócz działania przeciwnowotworowego, odnotowano aktywność tych związków jako substancji bakteriobójczych, w tym eliminujący wzrost patogennych gatunków narządu rodnych kobiet. Tak więc związki te mogą stanowić czynnik przyczyniający się do utrzymania prawidłowej równowagi mikrobiomu narządu. Niestety długotrwałe stosowanie NLPZ związane jest z ryzykiem efektów ubocznych, związanych głównie z układem pokarmowym, zatem istotnym jest poszukiwanie nowych modyfikacji leków. Modyfikacją taką może być wprowadzenie atomu metalu do struktury chemicznej NLPZ, co może mieć efekt wzmacniający aktywność cytotoksyczną takich związków wobec komórek nowotworowych. W wyniku takich modyfikacji uzyskano nowe pochodne NLPZ, gdzie nowe pochodne indometacyny i aspiryny wykazały silną aktywność wobec komórek nowotworowych endometrium. Wyniki niniejszej pracy wskazują na istotnie wyższą aktywność pochodnych NLPZ wobec ludzkich komórek raka endometrium w porównaniu z oryginalnymi NLPZ, a także na ich istotny wpływ na produkcję reaktywnych form tlenu komórek nowotworowych, co może potencjalnie stanowić mechanizm pośrednio inicjujący śmierć komórek raka.

W ostatnich latach coraz większą uwagę poświęca się mikrobiomowi endometrium. Jeszcze do 2007 roku uważano, że endometrium jest środowiskiem wolnym

od drobnoustrojów. Dane literaturowe wskazują na obecność w mikrobiomie kobiet zdrowych takich typów bakterii, jak *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteobacteria* i *Actinobacteria*, przy jednoczesnej dominacji *Lactobacillus* spp., co jest uznawane za wskaźnik zdrowego mikrośrodowiska. Niestety najnowsze doniesienia tylko podkreślają, że precyzyjnie nie udało się określić składu mikrobiomu trzonu macicy, co jest związane z różnymi istotnymi czynnikami, np. sposobem pobrania materiału, indeksem masy ciała kobiet, ilością porodów, fazą cyklu miesięczkowego, wybraną metodą obróbki materiału i sekwencjonowania, itd. Z drugiej strony, zauważono istotne zmiany równowagi mikrobiomu endometrium w różnych stanach patologicznych, w tym w przypadku nowotworu. Zmiany składu mikrobiomu mogą prowadzić do dysbiozy, co może mieć potencjalny wpływ na patogenezę raka endometrium poprzez destabilizację genomu komórek gospodarza, zaburzenie integralności bariery nabłonkowej oraz aktywację receptorów toll-podobnych przez bakteryjne metabolity. W wyniku przeprowadzonych przez nas badań dotyczących analizy porównawczej wymazów dystalnej części kanału szyjki macicy kobiet ze stwierdzonym nowotworem endometrium oraz kobiet z grupy kontrolnej odnotowano zwiększenie częstości występowania taksonów *Streptococcus*, *Anaerococcus*, *Prevotella*, *Gardnerella*, *Peptoniphilus*, oraz *Porphyromonas* w przypadku kobiet z nowotworem endometrium. Bakterie z gatunku *Gardnerella vaginalis* wykorzystano do dalszych badań mających na celu sprawdzenie potencjalnych efektów ekspozycji komórek nowotworowych oraz nienowotworowych endometrium na drobnoustroje patogenne. Co ciekawe, gatunek ten jest powszechnie znany ze zdolności do promowania bakteryjnego zapalenia pochwy (waginozy bakteryjnej) oraz jest uznawany za wysoce zjadliwy ze względu na możliwość produkcji toksyny – waginolizyny, której produkcja jest zależna od obecności cholesterolu w środowisku oraz enzymu sialidazy. Wyniki wykonanych badań wskazują na duży poziom adhezji badanego szczepu do komórek nowotworowych oraz nienowotworowych endometrium oraz istotny wpływ obecności tych bakterii na zwiększenie poziomu reaktywnych form tlenu, aktywności mitochondriów oraz poziom cytokin prozapalnych IL-6 oraz IL-8. Dodatkowo pozyskane wyniki wskazują na możliwą rolę *Lactobacillus jensenii* w łagodzeniu stanu zapalnego komórek nowotworowych, co wymaga dalszych badań tych bakterii w kontekście wykorzystania jako potencjalnego probiotyku we wspomaganiu terapii nowotworowej.

Podsumowując, wyniki niniejszej pracy mają szerokie implikacje. Badania nad mikrobiomem endometrium, a w szczególności nad patogennym wpływem *G. vaginalis*,

dostarczają istotnych danych dla zrozumienia mechanizmów patogenezy raka trzonu macicy. Ponadto, przedstawione wyniki mogą się przyczynić do powstania nowych strategii diagnostycznych i terapeutycznych tego typu nowotworu.

Alpa Kulkarni