ZMIANY KWASÓW TŁUSZCZOWYCH W RAKU BŁONY ŚLUZOWEJ TRZONU MACICY

Monika Czapiewska[1], Rozalia Tyszkiewicz[1], Agata Zwara[3], Agata Stańczak[2], Paulina Żygowska[2], Katarzyna Bukato[2], Anna Abacjew-Chmyłko[2], Dariusz G. Wydra[2], Adriana Mika[1,3]

[1] *Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej, ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk*

[2] *Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Neonatologii, Klinika Ginekologii i Położnictwa, ul. Mariana Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, Polska*

[3] *Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, Katedra Analizy Środowiska, ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Polska*

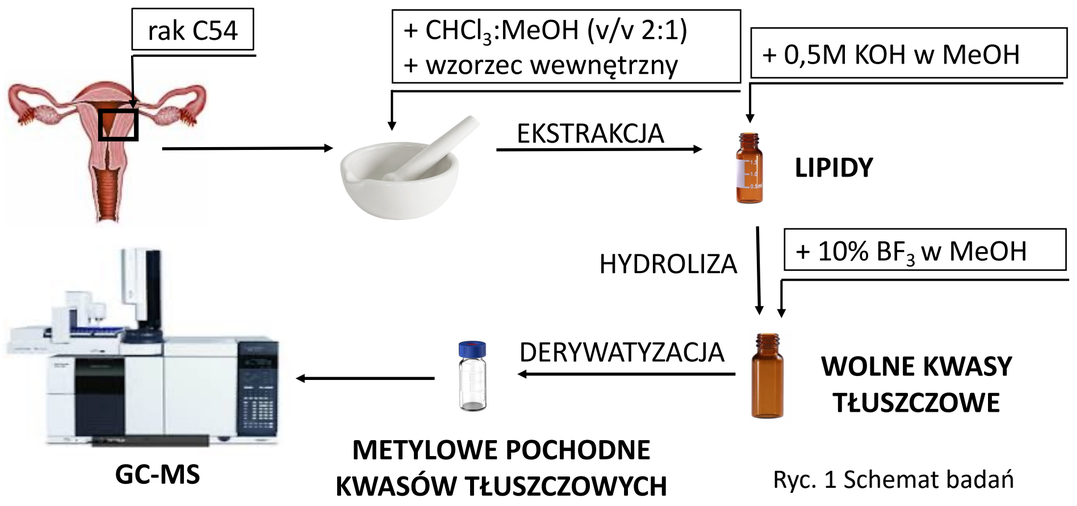
WSTĘP

W 2020 roku rak błony śluzowej trzonu macicy (**rak C54**) stanowił 4,5% wszystkich nowo zarejestrowanych przypadków nowotworów u kobiet na świecie. Zachorowalność na ten nowotwór bardzo intensywnie rośnie i pomimo coraz bardziej doskonałych technik diagnostyczno-leczniczych również umieralność [1]. Te czynniki - wysoka zachorowalność, rosnąca umieralność oraz brak badań przesiewowych, skłaniają do badań mających na celu poznawanie mechanizmów molekularnych leżących u podstaw rozwoju raka C54 oraz poszukiwania nowych markerów w diagnostyce i leczeniu tego nowotworu. Jak donoszą źródła, choroby nowotworowe są ściśle związane z zaburzeniami metabolizmu lipidów [2]. W wielu rodzajach nowotworów stwierdzono zwiększenie aktywności enzymów związanych z syntezą lipidów, zarówno kwasów tłuszczowych (FA) i cholesterolu [3]. Dlatego celem badań było określenie różnic między zawartością FA w tkance nowotworu C54 i zdrowej tkance endometrium u pacjentek z rakiem błony śluzowej trzonu macicy.

METODOLOGIA BADAŃ

Tab. 1 Charakterystyka pacjentek biorących udział w badaniu.

	MEAN ± SEM
Age (years)	66,0 ± 1,65
BMI (kg/m²)	29,19±1,07
TG (mg/dl)	146 ± 10.4
HDL (mg/dl)	52,5 ± 2,06
LDL (mg/dl)	133 ± 6,71
TC (mg/dl)	201 ± 6,87
CRP (mg/l)	2,33± 0,27
Glucose (mg/dl)	101 ± 3,08
Insulin (µU/ml)	7,00 ± 0,57

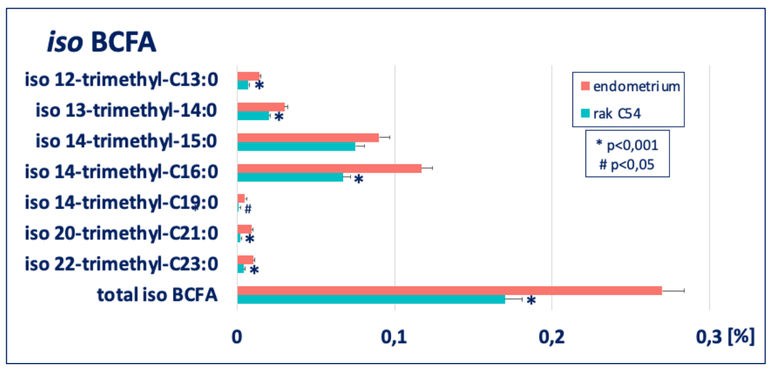


Ryc. 1 Schemat badań

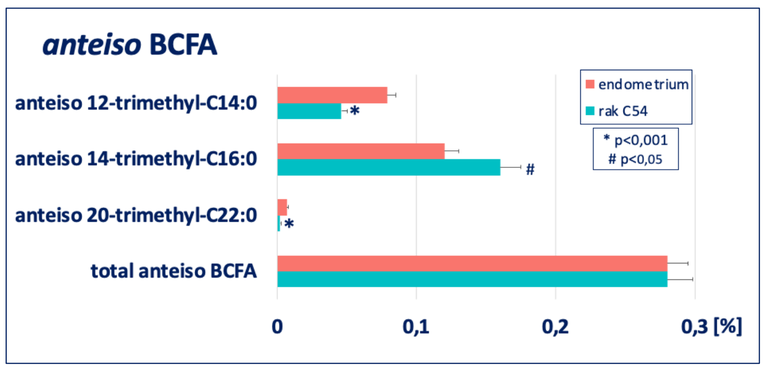
Do badań został wykorzystany materiał biologiczny (tkana nowotworowa i zdrowa tkanka endometrium) od 37 pacjentek z rakiem błony śluzowej trzonu macicy. Antropometryczna i biochemiczna charakterystyka pacjentek została przedstawiona w tabeli 1.

WYNIKI

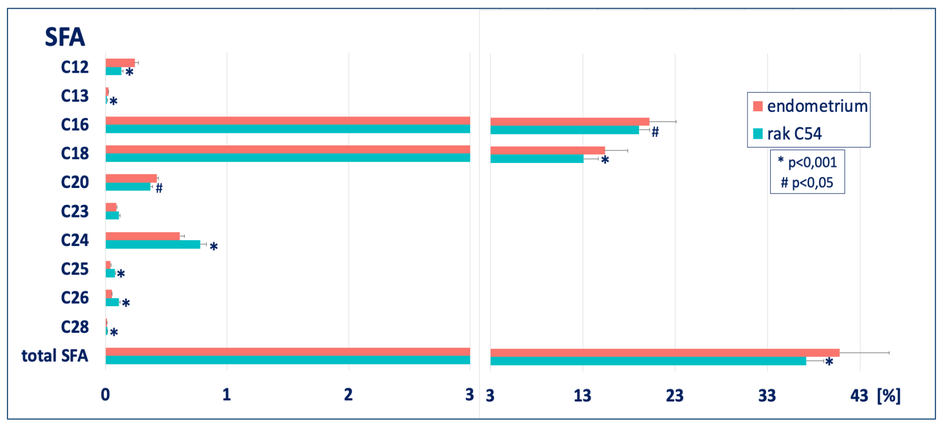
Wykresy 1-6 przedstawiają kwasy tłuszczowe (ang. fatty acids, **FA**s), które różniły się istotnie statystycznie w tkance guza C54 i zdrowym endometrium macicy. Ponadto, ze względu na funkcje podzielono je na 4 grupy: rozgałęzione kwasy tłuszczowe (*ang. branched-chain FAs*, **BCFA),** nasycone kwasy tłuszczowe (*ang. saturated FAs,* **SFA**), jednonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. *monounsaturated FAs,* **MUFA**) oraz wielonienasycone FA (*ang. polyunsaturated FAs,* **PUFA**).



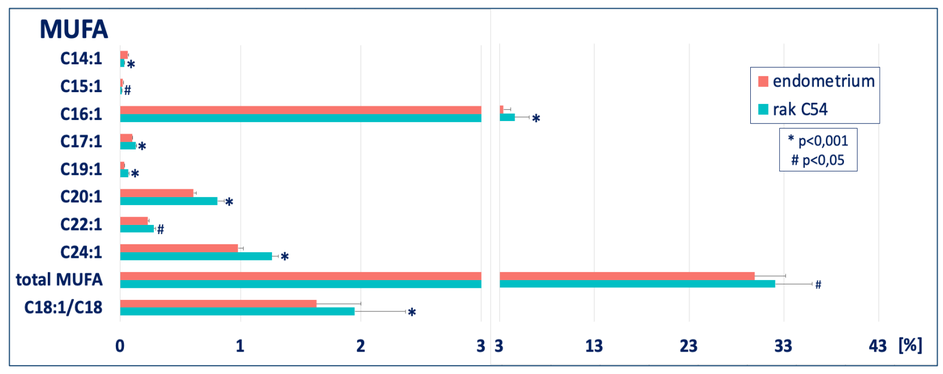
Wykres 1 *Zawartość iso BCFA w tkance nowotworowej raka błony śluzowej trzonu macicy i tkance zdrowej endometrium.*



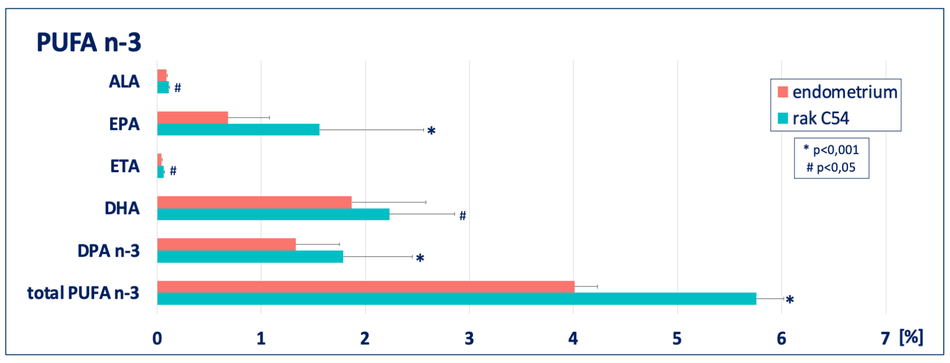
Wykres 2 *Zawartość anteiso BCFA w tkance nowotworowej raka błony śluzowej trzonu macicy i tkance zdrowej endometrium.*



Wykres 3 *Zawartość poszczególnych SFA w tkance nowotworowej raka błony śluzowej trzonu macicy i tkance zdrowej endometrium.*

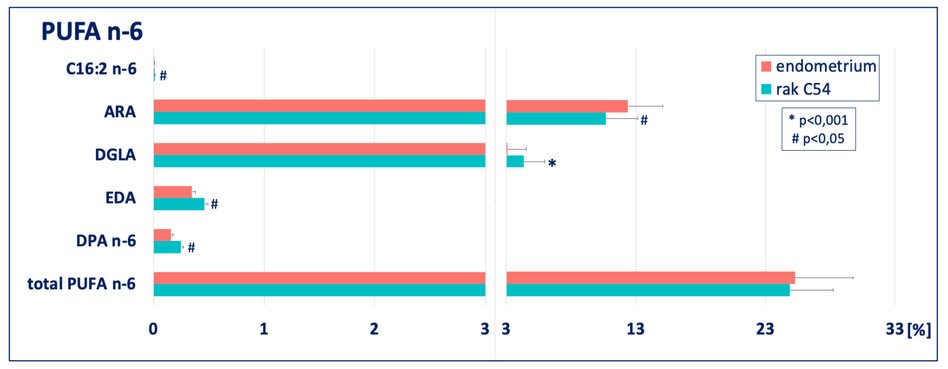


Wykres 4 *Zawartość poszczególnych MUFA w tkance nowotworowej raka błony śluzowej trzonu macicy i tkance zdrowej endometrium.*



Wykres 5 *Zawartość PUFA n-3 w tkance nowotworowej raka błony śluzowej trzonu macicy i tkance zdrowej endometrium;*

ALA - kwas alfa-linolenowy (*ang. alfa linoleic acid*); **DHA** - kwas dokosaheksaenowy (*ang. docosahexanoic acid*); **DPA** - kwas dokozapentaenowy (*ang. docosapentaenoic acid*); **EPA** - kwas eikozapentaenowy (*ang. eicosapentaenoic acid*); **ETA** - kwas eikozatetraenowy (*ang. eicosatetraenoic acid*);



Wykres 6 *Zawartość PUFA n-6 w tkance nowotworowej raka błony śluzowej trzonu macicy i tkance zdrowej endometrium;*

ARA - kwas arachidonowy (*ang. arachidonic acid*); **DGLA** - kwas dihomo-gamma-linolenowy (*ang. dihomo gamma linoleic acid*); **EDA** – kwas eikozadienowy (ang. eicosadienoic acid); **DPA** - kwas dokozapentaenowy (*ang. docosapentaenoic acid*);

WNIOSKI

Rak błony śluzowej trzonu macicy jest piątym u kobiet najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym w krajach rozwiniętych, a szóstym na świecie [1]. Dlatego, tak ważnym jest poszukiwanie potencjalnych markerów tej choroby. W wyniku przeprowadzonych analiz notowano zmiany w profilu FA. Tkanka rakowa charakteryzowała się istotnie obniżoną zawartością *iso* BCFA (p<0,001) (*wyk.1*), czego nie obserwowano w przypadku *anteiso* BCFA (*wyk. 2*). Jedynie *iso* BCFA wykazują właściwości przeciwnowotworowe, działają proapoptyczne w komórkach rakowych [4]. Obniżona całkowita zawartość SFA (p<0,001) (*wyk. 3*) z jednoczesnym wzrostem indeksu desaturacji (18:1/18:0) (p<0,001) (*wyk. 4*) może świadczyć o zwiększonej desaturacji SFA do MUFA, a to z kolei może być związane z zaburzeniami enzymów lipogennych – nadekspresji desaturazy steroilo-CoA [2]. Ponadto, w tkance nowotworowej obserwowano zwiększony poziom MUFA (p=0,003) (wyk.4), PUFA n-3 (p<0,001) (wyk.5) oraz bardzo długołańcuchowych kwasów VLCFA (ang. *very long chain FA),* od C22 do C28. Grupy te mają istotne znaczenie dla komórek rakowych. Duża zawartość PUFA w komórce rakowej stanowi rezerwuar składników budujących błony biologiczne dla szybko proliferujących komórek. Zwiększony poziom VLCFA może świadczyć również o nadekspresji kolejnego enzymu lipogennego – elongazy kwasów tłuszczowych-1 oraz o ich magazynowaniu, w celu zwiększenia nieprzepuszczalności błony komórkowej dla czynników zewnętrznych, w tym leków [5]. Kwas arachidonowy (ARA, 20:4n-6) należący do PUFA n-6 (*wyk. 6*) był notowany w niższych ilościach w tkance C54, co może świadczyć o jego przemianie do eikozanoidów, biorących udział w reakcjach zapalnych [2].

LITERATURA

[1] Data source: GLOBOCAM 2020; https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660 [2] Pakiet, A., Kobiela, J., Stepnowski, P. *et al.* Changes in lipids composition and metabolism in colorectal cancer: a review. *Lipids Health Dis* 18, 29 (2019). [3] Long, J., Zhang, C-J., Zhu, N., Du,K., Yin, Y-F., Tan, X., Liao, D-F., Qin, L. Lipid metabolism and carcinogenesis, cancer development Am J Cancer Res. 2018; 8(5): 778–791. [4] Mika, A et al..(2021) Rearrangements of Blood and Tissue Fatty Acid Profile in Colorectal Cancer - Molecular Mechanism and Diagnostic Potential. *Front. Oncol.* 11:689701. [5] Butler, Lisa M et al. “Lipids and cancer: Emerging roles in pathogenesis, diagnosis and therapeutic intervention.” *Advanced drug delivery reviews* vol. 159 (2020): 245-293.

FINANSOWANIE

Gdański Uniwersytet Medyczny ST-40