

mgr Agnieszka Anna Koppolu

**Somatyczne mutacje powiązane z onkogenezą w patogenezie
endometriozy**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Rafał Płoski

Promotor pomocniczy: dr n. med. Małgorzata Rydzanicz

Zakład Genetyki Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Endometrioza jest zapalną chorobą estrogenozależną, definiowaną jako obecność fragmentów błony śluzowej macicy poza jamą macicy. W endometriozie głębokiej, która jest najcięższą formą endometriozy cysta penetruje przestrzeń zaotrzewnową i przylegające do niej struktury na głębokość ≥ 5 mm. Przyjmuje się, że endometrioza dotyczy >170 milionów kobiet na świecie, przeważnie w wieku rozrodczym (10% kobiet w tej grupie wiekowej). Najczęstszym objawem są bóle miednicy mniejszej, dyspareunia oraz bolesne miesiączki, które są jednym z kluczowych czynników obniżających jakość życia pacjentek oraz generujących obciążenie ekonomiczne porównywalne z obciążeniem ekonomicznym generowanym przez pacjentów z cukrzycą, chorobą Crohn'a czy reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Pośród wielu proponowanych hipotez powstawania endometriozy, uważaną za najbliższą rzeczywistej przyczynie jest zaproponowana przez Sampson'a teoria menstruacji wstecznej i implantacji. Zakłada ona, że w trakcie menstruacji część komórek warstwy czynnościowej błony śluzowej macicy wydostaje się do jamy otrzewnej przez jajowód. Uważa się, że endometrioza to choroba wielogenowa/wieloczynnikowa, do rozwinięcia której prowadzi modyfikacja wielu szlaków biologicznych a czynniki genetyczne stanowią 51% ryzyka jej powstania.

W związku z tym głównym celem niniejszej pracy było wykrycie mutacji somatycznych w tkankach endometrium kobiet chorych na endometriozę. Ponadto, za dodatkowy cel obrano analizę występowania mutacji w genach sprawczych powiązanych z procesami towarzyszącymi onkogenezie.

W celu realizacji powyższych celów analizowano wyniki sekwencjonowania DNA pochodzącego z tkanek endometrium wobec wyników sekwencjonowania DNA pochodzącego z krwi obwodowej. Wykonano sekwencjonowanie całoeksomowe DNA z homogenizowanych tkanek endometrium 15 pacjentek oraz głębokie sekwencjonowanie panelowe w połączeniu z laserową mikrodysekcją gruczołów endometrium 13 pacjentek.

W zakresie czułości wybranych metod nie wykryto mutacji somatycznych w homogenizowanych tkankach endometrium. Po zastosowaniu laserowej mikrodysekcji oraz głębokiego sekwencjonowania panelowego wykryto liczne mutacje somatyczne w obu typach endometrium, w tym w genach *KRAS* i *TP53*. W tkance ektopowej szansa wystąpienia mutacji w genie sprawczym była statystycznie istotnie wyższa, niż w genie z grupy

pozostałych, co może wskazywać na zaangażowanie tych wariantów w powstawanie endometriozy głębokiej. Ponadto, wykryto wspólne mutacje somatyczne dla obu typów endometrium, co może stanowić przesłankę za wspólnym pochodzeniem gruczołów tkanki ektopowej i eutopowej. Niniejsza praca stanowi wkład w poszukiwanie genetycznych podstaw endometriozy, powiązań mechanizmów powstawania endometriozy z procesami typowymi dla onkogenezy oraz optymalizację i projektowanie badań mających na celu analizę profilu genetycznego tkanki endometrialnej.