

Streszczenie rozprawy doktorskiej lek. Marcina Szymańskiego

Patogeneza raka endometrium (EC, ang. endometrial cancer) ma charakter wieloczynnikowy i obejmuje szereg zaburzeń genetycznych oraz molekularnych, prowadzących do niekontrolowanej proliferacji komórek endometrium. Wśród nich szczególne zainteresowanie budzi dysregulacja białek regulatorowych cyklu komórkowego, zwłaszcza cyklin. Cyklina D1, odgrywająca kluczową rolę w przejściu komórek z fazy G1 do fazy S, została szeroko przebadana w kontekście różnych nowotworów, w tym również EC. Z kolei cyklina K, choć dotąd mniej poznana, wydaje się pełnić istotną funkcję w regulacji transkrypcji oraz kontroli cyklu komórkowego. Niniejsza rozprawa doktorska koncentruje się na roli cykliny D1 (CCND1) i cykliny K (CCNK) w EC, analizując ich mechanizmy molekularne, powiązania ze stopniem zaawansowania choroby, znaczenie kliniczne oraz wartość prognostyczną.

W pierwszym badaniu – „Assessment of Cyclin D1 Expression: Prognostic Value and Functional Insights in Endometrial Cancer: In Silico Study” – przeanalizowano rolę CCND1 w progresji i rokowaniu EC. Badanie IHC wykazało obecność jądrowej ekspresji CCND1 w tkankach nowotworowych, zróżnicowaną między podtypami EC. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic w ekspresji CCND1 pomiędzy EC a histologicznie prawidłową błoną śluzową trzonu macicy, ani korelacji z wiekiem, stopniem złośliwości czy stadiem FIGO. Analiza poziomu mRNA oparta na danych TCGA wykazała jednak istotną nadekspresję CCND1 w EC względem tkanki prawidłowej. Analiza wzbogacenia funkcjonalnego wskazała na udział szlaków sygnałowych Wnt, MAPK i ERBB w deregulacji CCND1. Analiza przeżycia metodą Kaplana-Meiera wykazała nieistotną statystycznie tendencję do gorszego przeżycia pacjentek z wysoką ekspresją CCND1.

Drugie badanie – „Prognostic Evaluation and Functional Characterization of Cyclin K Expression in Endometrial Cancer: Immunohistochemical and In Silico Analysis” – dotyczyło roli CCNK w progresji i rokowaniu EC. Badanie IHC wykazało istotnie wyższą ekspresję CCNK w EC w porównaniu z histologicznie prawidłową błoną śluzową trzonu macicy ($p < 0,0001$). Wysoka ekspresja CCNK korelowała z bardziej zaawansowanym stopniem T ($p = 0,0499$) oraz wyższym stadiem FIGO ($p = 0,0433$), co sugeruje jej udział w progresji nowotworu. Analiza przeżycia metodą Kaplana-Meiera wykazała, że wysoka ekspresja CCNK wiązała się z gorszym przeżyciem pacjentek, szczególnie z EC nieendometrioidalnym ($p = 0,02$). Ekspresja mRNA CCNK była istotnie podwyższona w tym podtypie EC ($p = 0,0445$), podczas gdy w EC

endometrioidalnym różnice nie były istotne. Analiza wzbogacenia funkcjonalnego wykazała udział CCNK w takich procesach jak metabolizm RNA, regulacja transkrypcji oraz organizacja chromatyny.

Podsumowując, zarówno CCND1, jak i CCNK są zaangażowane w szlaki regulujące cykl komórkowy, transkrypcję i odpowiedź na uszkodzenia DNA, co wskazuje na ich potencjalną rolę w progresji EC i oporności na leczenie. Oba białka mogą stanowić potencjalne cele terapeutyczne, szczególnie w kontekście nowotworów o agresywnym przebiegu i ograniczonej skuteczności standardowego leczenia. Jednakże istnieje potrzeba dalszych analiz funkcjonalnych i walidacyjnych, które pozwolą dokładniej określić mechanizmy działania CCND1 i CCNK oraz ich przydatność jako biomarkerów prognostycznych w EC.