

Streszczenie

Wstęp: Rozprawa doktorska składa się z cyklu trzech publikacji podejmujących temat powikłań akromegalii oraz zastosowania długołańcuchowego niekodującego H19 RNA w diagnostyce akromegalii i jej powikłań oraz innych nowotworach układu dokrewnego.

Akromegalia to choroba rzadka związana z obecnością gruczolaka przysadki wydzielającego hormon wzrostu. Pacjenci chorujący na akromegalię, oprócz występowania typowych objawów klinicznych choroby, są narażeni na rozwój wielu powikłań, między innymi powikłań sercowo-naczyniowych, metabolicznych i współistniejących zaburzeń endokrynologicznych. Podkreśla się, że aktywna diagnostyka i monitorowanie powikłań akromegalii są istotnymi elementami opieki nad tą grupą chorych.

Długołańcuchowy niekodujący H19 RNA (long noncoding H19 RNA – lnc H19 RNA, H19 RNA) jest nowopoznanym markerem nowotworzenia, którego potencjalne zastosowanie opisywano w diagnostyce, ocenie zaawansowania i ryzyka progresji wielu nowotworów złośliwych. Dodatkowo zmienna ekspresja H19 RNA może być związana z występowaniem zaburzeń metabolicznych, osteoporozy czy chorobami mięśnia sercowego. Jak dotąd nie przeprowadzono badań oceniających związek ekspresji H19 RNA z występowaniem akromegalii oraz towarzyszącymi tej chorobie powikłaniami.

Cel pracy: Głównymi celami rozprawy doktorskiej było scharakteryzowanie powikłań akromegalii oraz ocena związku pomiędzy poziomem ekspresji długołańcuchowego niekodującego H19 RNA a występowaniem akromegalii i jej powikłań.

Material i metody: Artykuł pierwszy oparty jest o przegląd piśmiennictwa dotyczącego związku H19 RNA z nowotworami układu dokrewnego. W artykule drugim dokonano analizy retrospektywnej powikłań akromegalii, metod służących ich diagnozowaniu oraz wyników badań biochemicznych, hormonalnych i obrazowych 179 pacjentów z akromegalią. Badanie opisane w artykule trzecim przeprowadzono w grupie 32 chorych na akromegalię oraz 25 pacjentów z wykluczonym guzem przysadki, stanowiących grupę kontrolną. W obu grupach analizowano poziom ekspresji H19 RNA we krwi obwodowej. Otrzymane wyniki korelowano z obecnością powikłań, parametrami radiologicznymi, biochemicznymi i hormonalnymi.

Wyniki: Najczęstszą grupą powikłań stanowiły choroby metaboliczne, a wśród nich najczęściej rozpoznawana była dyslipidemia. Rzadziej obserwowano powikłania sercowo-naczyniowe i endokrynologiczne. Mężczyźni częściej niż kobiety chorowali na niedoczynność przysadki, hipogonadyzm hipogonadotropowy, panhipopituitarizm i stan przedcukrzycowy.

Publikacje dotyczące nowotworów układu dokrewnego, w tym guzów przysadki przedstawiają H19 jako potencjalny marker diagnostyczny. W przeprowadzonym przez nas badaniu nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w poziomie ekspresji H19 RNA między grupą chorych na akromegalię a grupą kontrolną. Poziom ekspresji H19 RNA nie zależał od aktywności choroby, wyników badań biochemicznych, hormonalnych, wielkości gruczolaka przysadki czy ekspansji pozasiodłowej. Współwystępowanie kamicy żółciowej wiązało się z wyższą ekspresją H19 RNA.

Wnioski: Ocena ekspresji H19 RNA to metoda, która może znaleźć zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu nowotworów złośliwych. Jak dotąd prace dotyczące zastosowania H19 RNA dla guzów układu endokrynnego nie są liczne i dostarczają niejednoznacznych wyników.

U większości pacjentów z akromegalią rozwijają się powikłania z kręgu chorób metabolicznych, układu krążenia i endokrynologicznych. Chorzy na akromegalię powinni być objęci wielospecjalistyczną opieką celem aktywnego wykrywania, leczenia i monitorowania współistniejących schorzeń.

Wyniki dotychczasowej analizy ekspresji H19 RNA we krwi pełnej obwodowej nie wskazują, by była to metoda przydatna w diagnostyce i monitorowaniu akromegalii i jej powikłań. Ciekawym i po raz pierwszy opisanym odkryciem było uzyskanie znamienne wyższego poziomu ekspresji H19 RNA u pacjentów z kamicy żółciową.

Słowa kluczowe: akromegalia, powikłania akromegalii, guzy przysadki, markery nowotworzenia, długolańcuchowe niekodujące kwasy nukleinowe, H19 RNA

Summary

Introduction: The doctoral dissertation consists of a series of three publications concerning complications of acromegaly and an application of long non-coding H19 RNA in the diagnostics of acromegaly and other endocrine tumors.

Acromegaly is a rare disease associated with the somatotroph adenoma overproducing growth hormone. Acromegaly patients, despite presenting typical symptoms of the disease, are at risk of cardiovascular, metabolic, and endocrine complications. It is emphasized that diagnostics and monitoring of acromegaly complications are essential elements of care for this group.

Long noncoding H19 RNA (lnc H19 RNA, H19 RNA) is a novel marker of carcinogenesis, which potential application was presented in diagnostics, staging and prognosis of the risk of progression in many types of malignancies. Additionally, there may be an association between a variance expression of H19 RNA and metabolic disorders, osteoporosis and diseases of the myocardium. So far, there was no other study investigating the association between the expression of H19 RNA and acromegaly and its complications.

Aim of the study: The main objectives of the dissertation have been to evaluate acromegaly comorbidities and assessment of the association between the expression of long noncoding H19 RNA and the occurrence of acromegaly and its complications.

Materials and methods: First publication is a review concerning associations between H19 RNA and tumors of the endocrine system. In the second publication, a retrospective analysis of acromegaly complications, diagnostic procedures and biochemical, hormonal and radiological results was performed on the group of 179 acromegaly patients. The research described in the third publication was performed in the group of 32 acromegaly patients and 25 patients, after the exclusion of pituitary tumor diagnosis. Obtained outcomes were correlated with the occurrence of acromegaly comorbidities, and imaging, biochemical and hormonal results.

Results: Metabolic disorders were the main group of diagnosed complications. Among them, dyslipidemia occurred with the highest frequency. Cardiovascular and endocrine diseases were observed less frequently. Pituitary insufficiency, secondary hypogonadism, panhypopituitarism and prediabetes occurred more frequently in males than in females. Publications concerning endocrine tumors, including pituitary tumors, present H19 RNA as a useful diagnostic tool. In our study, we did not observe a significant variation in H19 expression between patients with acromegaly and the controls. We did not find any association between H19 RNA and disease activity, biochemical and hormonal parameters as well as tumor dimension and its extrasellar expansion. Co-occurrence of cholelithiasis was associated with higher H19 expression.

Conclusions: H19 expression is a method, which may be involved in the diagnostics and monitoring of malignancies. So far, research concerning the application of H19 RNA in the endocrine system tumors are limited and they present ambiguous results.

Most of acromegaly patients develop complications of metabolic, cardiovascular and endocrine systems. Acromegaly patients require complex healthcare to diagnose, treat and monitor comorbidities.

According to performed analysis, whole blood H19 expression is not a relevant method in diagnostics or monitoring acromegaly and its complications. An interesting and for the first

time depicted finding was the significantly higher H19 expression in patients suffering from cholelithiasis.

Key words: acromegaly, acromegaly complications, pituitary tumors, markers of carcinogenesis, long noncoding nucleic acids, H19 RNA