

Endometrioza jest chorobą ginekologiczną. Dotyczy ona pozamacicznej lokalizacji błony śluzowej macicy, która może umiejscowić się w otrzewnej, na powierzchni jajników, na powierzchni macicy, pęcherza moczowego lub jelit. Może także występować w miejscach odległych od macicy np. w pępku, opłucnej, zatokach nosowych czy mózgu. Zrozumienie przyczyn endometriozy oraz procesów odpowiedzialnych za poszczególne etapy jej rozwoju było przedmiotem wielu badań. Hipotezy związane z genezą tego schorzenia opierają się na odmiennych źródłach jej powstawania, jednocześnie się uzupełniając. Najbardziej popularna teoria zakłada powstawanie pozamacicznego (ektopowego) endometrium na drodze autoprzeszczepiania prawidłowo zlokalizowanej błony śluzowej macicy (endometrium), która zawiera także podobne do komórek macierzystych komórki endometrialne. Mają one wiele cech wspólnych z mezenchymalnymi komórkami macierzystymi (MSC) rezydującymi w różnych tkankach. Pozostałe hipotezy opierają się na możliwości zachodzenia przemiany mezotelium pod wpływem estrogenów, istnienia pozostałości z przewodów Müllera lub udziału komórek macierzystych w tworzeniu ektopowo zlokalizowanego endometrium.

Istotne znaczenie w powstawaniu endometriozy przypisuje się istniejącym warunkom immunologicznym, które są odpowiedzialne między innymi za usuwanie tworzącego się ektopowego endometrium. Wskazuje się także na zmiany w mikrośrodoisku hormonalnym, które mogą modyfikować występujące w endometrium ektopowym komórki. W efekcie zaburzenia te stwarzają możliwość rozwoju endometriozy w warunkach niedotlenienia (hipoksji), co utrudnia jej fizjologiczną a także farmakologiczną eliminację.

Oba procesy, odpowiedź immunologiczna i hipoksja, są ze sobą ściśle powiązane i mogą uczestniczyć w selekcji patologicznych komórek macierzystych, które odpowiadają za inicjację, progresję i rozwój endometriozy. Dlatego też działania ukierunkowane na podobne do macierzystych komórki endometrialne są obiecującą strategią leczenia endometriozy, która do chwili obecnej jest uważana za najczęstszą przyczynę niepłodności żeńskiej. Podczas rozwoju endometriozy, nowotworzenie naczyń (angiogeneza) jest główną reakcją na niedotlenienie. Jest to typowy przykład wspólnych cech endometriozy oraz procesów kancerogenezy.

Celem projektu jest wyjaśnienie mechanizmów prowadzących do endometriozy, w szczególności związanych z mikrośrodoiskiem ognisk endometriozy odpowiedzialnych za poszczególne etapy jej powstawania i postępu.

Badania prowadzone będą z wykorzystaniem modelu zwierzęcego endometriozy u myszy. Zadania badawcze prowadzące do osiągnięcia celu projektu będą obejmować aktywną interwencję w procesy chorobotwórcze poprzez właściwą modulację odpowiedzi immunologicznej oraz poprzez normalizację niedotlenienia w indukowanych chirurgicznie ogniskach endometriozy połączoną z immunomodulacją przy użyciu specjalnie skonstruowanych szczepionek genetycznych. Jako immunomodulatory planujemy skonstruować oparte na komórkach ustalonych nieśmiertelnych linii innowacyjne szczepionki genetyczne, skierowane przeciwko epitopom komórek tworzących ogniska endometriozy, szczególnie patologicznym komórkom macierzystym. Komórki endometriozy, raka jajnika lub raka endometrium będą poddane modyfikacji genami kodującymi substancje stymulujące układ obronny (tzw. adiuwanty molekularne) i indukowanymi multipotencjalnymi komórkami macierzystymi (iPSC), utworzonymi z allogenicznych fibroblastów. Ponadto, planujemy bliżej scharakteryzować mikrośrodoisko endometriozy poprzez indukowanie normalizacji hipoksji za pomocą trójpirofosforanu mioinozytolu (ITPP), który działa jako allosteryczny efektor hemoglobiny. Pozwala on na uwolnienie tlenu z hemoglobiny do wnętrza guzów nowotworowych lub zmian endometrialnych. Guzy potrafią zahamować ten proces co prowadzi do niedotlenienia i automatycznego włączenia mechanizmów obronnych guza lub endometriozy przed eliminacją. Zwiększenie poziomu  $pO_2$  spowoduje aktywację czynników hamujących angiogenezę i w efekcie znaczną poprawę wyników leczenia tak często spotykanego schorzenia młodych kobiet.