

Endometrioza jest bardzo rozpowszechnioną chorobą ginekologiczną i dotyczy do 15% kobiet w wieku rozrodczym. Charakteryzuje się występowaniem błony śluzowej macicy (endometrium) poza jamą macicy, jak np. w otrzewnej, na powierzchni jajników, jelit, pęcherza moczowego, a nawet w miejscach odległych od macicy, jak np. opłucna czy osierdzie. Pomimo rozpowszechnionego przekonania że jest chorobą relatywnie niegroźną, stanowi znaczny problem społeczny i medyczny, gdyż z powodu swej przewlekłości i towarzyszących dolegliwości bólowych często znacznie utrudnia społeczne funkcjonowanie dużego grona młodych kobiet oraz jest jedną z najczęstszych przyczyn niepłodności. Mimo postępu badań nad mechanizmami prowadzącymi do rozwoju endometriozy, nie ustalono dotąd jednoznacznie jej przyczyny. Jedną z najbardziej rozpowszechnionych teorii wskazuje na tzw. wsteczne miesiączkowanie, kiedy to krew menstruacyjna dostaje się przez jajowody do jamy otrzewnej, umożliwiając implantację przemieszczonych tym sposobem komórek endometrium w miejscach odległych od macicy (endometrium ektopowe). Zjawisko wstecznego miesiączkowania występuje jednak u większości kobiet w wieku rozrodczym i nie wiadomo, dlaczego tylko u niektórych kobiet dochodzi do rozwoju endometriozy. Coraz więcej badań wiąże rozwój endometriozy z upośledzeniem funkcjonowania układu immunologicznego, który w normalnych warunkach usuwa komórki ektopowego endometrium. U kobiet z endometrią stwierdzono dysfunkcje licznych populacji komórek układu immunologicznego, takich jak limfocytów, makrofagów, komórek NK, itp.

Znanym czynnikiem supresyjnym układu immunologicznego, szczególnie w mikrośrodowisku nowotworu, jest arginaza (ARG), jeden z enzymów metabolizmu aminokwasów. Niedawno stwierdziliśmy podwyższony poziom dwóch izoform arginazy, ARG1 i ARG2, oraz podwyższony poziom aktywności arginazy w surowicy pacjentek z endometrią w porównaniu do zdrowych kobiet. Ponadto jako pierwsi w poprzednich badaniach nad rakiem jajnika wykazaliśmy obecność ARG1 w mikropęcherzykach zewnątrzkomórkowych (EVs) – małych pęcherzykach błonowych wydzielanych przez nowotwór. Tym samym odkryliśmy nowy mechanizm immunosupresji indukowanej przez nowotwór, bazujący na transporcie ARG1 przez mikropęcherzyki do lokalnych węzłów chłonnych, gdzie ten enzym blokuje aktywację i proliferację limfocytów T. Podobne, choć tylko przejściowe zahamowanie aktywności limfocytów T zaobserwowano w czasie cyklu menstruacyjnego oraz w ciąży w żeńskim układzie rozrodczym. Zahamowanie to korelowało z podwyższoną ekspresją ARG w tkance endometrium. Poza tym coraz więcej badań dowodzi, że analogicznie do roli EV w tworzeniu tzw. niszy metastatycznych oraz organotropizmu przerzutów w rozwoju nowotworów, EV w mikrośrodowisku macicy i otrzewnej mogą wspomagać implementację i wzrost ektopowych komórek endometrialnych poza macicą. W związku z powyższym stawiamy hipotezę, że immunosupresyjny mechanizm wywoływany przez EVs zawierające ARG, podobny do opisanego przez nas w raku jajnika, może grać rolę także w rozwoju endometriozy i może być odpowiedzialny za obserwowane dysfunkcje różnych typów komórek układu immunologicznego.

Celem projektu jest identyfikacja zawierających arginazę mikropęcherzyków zewnątrzkomórkowych w surowicy oraz w płynie otrzewnowym (PO) pacjentek z endometrią, wyjaśnienie ich znaczenia w dysfunkcji układu immunologicznego oraz określenie ich potencjału diagnostycznego i prognostycznego w endometriozie. Bazując na naszym dotychczasowym doświadczeniu w badaniu EVs, zastosujemy najnowsze metody charakterystyki fenotypowej i funkcjonalnej EVs wyizolowanych z surowicy i PO i postaramy się odpowiedzieć na pytanie, czy profil EVs znajdujących się w PO oraz ich poziom arginazy znajduje odzwierciedlenie w profilu EVs znajdujących się w krwi obwodowej. Jeśli tak, ten profil mógłby w przyszłości zostać wykorzystany do rozwoju klinicznego testu diagnostycznego. Określimy ponadto wpływ egzosomalnej ARG na wybrane typy komórek układu immunologicznego, jak cytotoksyczne limfocyty T, komórki NK i makrofagi, w funkcjonalnych hodowlach komórkowych. Ponieważ egzosomalna ARG, tak jak pokazaliśmy to dla raka jajnika, jest bardziej stabilna, łatwo przenika bariery tkankowe i może być przenoszona na duże odległości, może wywierać ogólnoustrojowe efekty immunosupresyjne i znacząco przyczyniać się do wytworzenia korzystnej niszy dla zmian ektopowych i do rozwoju choroby. Tym samym wierzymy, że może być także bardziej znaczącym i wiarygodnym potencjalnym biomarkerem niż wolna arginaza. Poza tym arginaza jest obiecującym celem terapeutycznym, który już wszedł w fazę badań klinicznych w leczeniu nowotworów. Można założyć, że podobne opcje terapeutyczne staną się dostępne w leczeniu endometriozy, jeśli tylko rola arginazy w rozwoju tej choroby będzie potwierdzona. Uważamy, że ten projekt będzie pierwszym krokiem w tym kierunku.