

Endometrioza (EMS) jest estrogenozależną, przewlekłą chorobą kobiet w wieku rozrodczym. Szacuje się, że cierpi na nią nawet **190 milionów kobiet na świecie**. Towarzyszy jej między innymi przewlekły ból w obrębie miednicy mniejszej, oraz zaburzenia miesiączkowania. Szacuje się, że EMS jest diagnozowana u około 50% kobiet mających problem z zajściem w ciążę i jest uznawana za jedną z istotnych przyczyn niepłodności. Warto podkreślić, że EMS znacząco obniża jakość życia kobiet zwiększając ryzyko wystąpienia depresji. Pomimo znacznego postępu w badaniach **dokładna patogeneza jej rozwoju nadal pozostaje niewyjaśniona**. Nie opracowano także skutecznej metody leczenia tej choroby, która zapobiegałaby nawrotom. Jednym z czynników biorących udział w rozwoju endometriozy są złożone zaburzenia w aktywności układu immunologicznego. U pacjentek chorych na EMS wykazano zmiany w ilości i aktywności komórek prezentujących antygen, w tym komórek dendrytycznych, monocytów/makrofagów, limfocytów B, a także komórek efektorowych tj. limfocyty T i B oraz komórki NK. Nieliczne badania wskazują, że zaburzenia ekspresji immunologicznych punktów kontrolnych (ICPs) mogą być również zaangażowane w patogenezę tej choroby.

Ze względu na profil działania ICPs można podzielić na hamujące, takie jak receptor programowanej śmierci komórki-1 (PD-1), czy transbłonowa immunoglobulina i mucyna 3 (TIM-3) oraz stymulujące - OX40. ICPs i ich ligandy odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy i tolerancji immunologicznej w stanie fizjologii. W wielu nowotworach zwiększona ekspresja ICP i ich ligandów jest znanym mechanizmem ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru układu odpornościowego. Podwyższona ekspresja hamujących ICPs prowadzi do obniżenia funkcji efektorowej limfocytów T, ich apoptozy lub „wyczerpania”. Wyczerpane limfocyty T wykazują znacząco obniżoną zdolność do proliferacji, zaburzoną aktywność cytotoksyczną i ograniczoną zdolność do produkcji cytokin. W przeciwieństwie do hamujących ICPs, stymulujące ICPs są odpowiedzialne za aktywację oraz utrzymanie przeżycia limfocytów T w późnej fazie odpowiedzi immunologicznej.

Biorąc pod uwagę dostępne dane literaturowe dotyczące ekspresji ICP w nowotworach oraz nasze doświadczenia badawcze wysunęliśmy hipotezę, że **zaburzenia prawidłowej aktywności komórek efektorowych i komórek prezentujących antygen (APCs), obecność „wyczerpanych” limfocytów T oraz immunosupresja u pacjentek z endometriozą mogą być wynikiem braku równowagi w ekspresji ICPs**.

Przygotowany projekt ma na celu zweryfikowanie następujących hipotez badawczych:

Hipoteza 1: Rozwój i progresja endometriozy są związane z występowaniem miejscowej (płyn otrzewnowy, PF), jak i ogólnoustrojowej (krew obwodowa, PB) immunosupresyjnej niszy.

Hipoteza 2: Zarówno wzrost jak i spadek ekspresji receptorów hamujących (TIM-3 i PD-1) i stymulujących (OX40) oraz ich ligandów (Gal-9, PD-L1, PD-L2, OX40L) na komórkach układu odpornościowego może prowadzić do zaburzeń w odpowiedzi immunologicznej u pacjentek z EMS.

Hipoteza 3: Podwyższona ekspresja ICPs na komórkach układu immunologicznego w płynie otrzewnowym pacjentek chorych na endometriozę wiąże się z obniżoną funkcją efektorową limfocytów T i prowadzi do ich anergii, apoptozy lub „wyczerpania”. Na skutek opisanych zjawisk implanty endometrium nie są skutecznie usuwane z jamy otrzewnej u pacjentek cierpiących na EMS.

Hipoteza 4: Obniżona ekspresja ICP w krwi pacjentek z EMS może prowadzić do występowania deficytu immunologicznego, skutkując nieprawidłową prezentacją antygenów oraz zmniejszoną aktywacją komórek efektorowych.

Celem planowanych badań jest wieloparametryczna analiza ekspresji hamujących (TIM-3/Gal-9, PD-1/PD-L1/PD-L2) i stymulujących (OX40/OX40L) immunologicznych punktów kontrolnych na komórkach efektorowych (tj. limfocyty T, limfocyty B i komórki NK) i prezentujących antygen (tj. monocyty/makrofagi i komórki dendrytyczne) w dwóch środowiskach u pacjentek z EMS w celu określenia ich znaczenia klinicznego i potencjalnego zastosowania w nowych strategiach terapeutycznych. Ponadto wykonamy analizę poziomu ekspresji RNA poszczególnych cząsteczek opisanych szlaków oraz miRNA regulujących aktywność i proliferację limfocytów T. Zbadamy również aktywność cytotoksyczną limfocytów T i komórek NK, zdolności sekrecyjne komórek dendrytycznych, właściwości immunosupresyjne monocytów/makrofagów poziom apoptozy limfocytów T u tych pacjentek i zdrowych kobiet.

Wyniki przedstawionych badań pozwolą na dokładne poznanie roli ICPs w powstawaniu złożonych zaburzeń układu immunologicznego u chorych na endometriozę, w tym zaburzeń prawidłowej aktywności komórek efektorowych i prezentujących antygen, mechanizmów prowadzących do powstawania „wyczerpanych” limfocytów T sprzyjających rozwojowi najmniej poznanego zjawiska w tej chorobie-immunosupresji. Uzyskane wyniki mogą okazać się niezwykle istotne w opracowaniu nowoczesnych terapii opartych na modulacji odpowiedzi immunologicznej przywracających aktywność cytotoksyczną limfocytom T i zapoczątkowaniu systemowego leczenia tej uciążliwej choroby.