

Endometrioza jest przewlekłą chorobą ginekologiczną dotykającą 10-15% kobiet w wieku rozrodczym. Charakteryzuje się ona występowaniem błony śluzowej macicy (endometrium) poza jamą macicy. Szacuje się, że w Polsce na endometriozę choruje średnio ponad 1 milion kobiet w wieku rozrodczym. Pomimo tak dużej częstotliwości występowania, prawidłowe zdiagnozowanie tej choroby zajmuje lata, gdyż obecnie nie istnieją swoiste, nieinwazyjne biomarkery pozwalające na jej wykrycie we wczesnym stadium. Choć określana mianem łagodnego schorzenia ginekologicznego, endometrioza wiąże się z często znacznymi dolegliwościami bólowymi i jest jedną z głównych przyczyn niepłodności.

Etiologia endometriozy nie jest w pełni poznana. Według ostatnich doniesień, może mieć ona związek ze stanem chronicznego zapalenia i immunosupresji. Stan ten umożliwia złuszczonej eutopowym komórkom endometrium dostającym się do jamy otrzewnej w wyniku wstecznej miesiączki, uniknąć eliminacji przez układ immunologiczny, co pozwala na ich implementację, wzrost oraz metaplastję, a ostatecznie doprowadza do rozwoju choroby. W obrębie tego immunosupresyjnego mikrośrodowiska zapalnego, tzw. niszy pro-endometriotycznej, nagromadzone komórki immunologiczne oddziałują wzajemnie z komórkami endometrium za pośrednictwem różnych mediatorów, wspierając dalszą progresję choroby. Jednymi z mediatorów tej międzykomórkowej komunikacji są pęcherzyki zewnątrzkomórkowe – małe, błonowe struktury wydzielane przez niemal wszystkie rodzaje komórek. Poprzez transport biologicznie aktywnych cząsteczek do komórek docelowych, regulują one szereg procesów kluczowych dla patogenezy endometriozy, m.in. procesy zapalne i immunosupresyjne, angiogenezę, jak również procesy bezpośrednio związane z powstawaniem zmian endometrialnych, takie jak adhezja, proliferacja i inwazja komórek endometrialnych. Ponieważ pęcherzyki zewnątrzkomórkowe są obecne niemal we wszystkich płynach ustrojowych, zarówno w warunkach fizjologicznych jak patologicznych, wzbudzają ostatnio duże zainteresowanie wśród naukowców jako łatwo dostępne źródło biomarkerów będącego odpowiednikiem tzw. płynnej biopsji, ułatwiającej diagnozę, a także monitorowanie przebiegu choroby i terapii. Nasze wyniki z globalnej analizy proteomicznej pęcherzyków zewnątrzkomórkowych, sugerują, że pęcherzyki pochodzące z endometriozy przenoszą różnorodne cząsteczki, które mogą być związane z patogenezą tej choroby, oraz że ekspresja tych cząsteczek różni się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną i spada operacji laparoskopowej.

Proponowany projekt ma na celu potwierdzenie wartości diagnostycznej i/lub prognostycznej potencjalnych markerów endometriozy związanych z pęcherzykami zewnątrzkomórkowymi, które zostały zidentyfikowane w poprzedniej globalnej analizie proteomicznej, na nowo zrekrutowanej grupie pacjentów. Następnie planujemy wykorzystać zweryfikowane sygnatury proteomiczne pęcherzyków do opracowania panelu markerów związanych z pęcherzykami zewnątrzkomórkowymi, które mogą być bezpośrednio mierzone w osoczu pacjentek z endometriozą za pomocą obrazowej cytometrii przepływowej. Spodziewamy się, że po weryfikacji wybranych przez nas sygnatur proteomicznych mikropęcherzyków, zwłaszcza tych krążących w osoczu pacjentek z endometriozą, mogą się one stać nowymi, potencjalnymi biomarkerami diagnostycznymi i/lub prognostycznymi tej choroby, co pozwoli na opracowanie w przyszłości klinicznie wiarygodnych, nieinwazyjnych testów z krwi, przyspieszając tym samym proces diagnozowania endometriozy. Innowacyjnym aspektem tego projektu jest wykorzystanie najnowocześniejszej technologii obrazowej cytometrii przepływowej jako metody analizy pojedynczych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych bezpośrednio w próbkach biologicznych pacjentów. Ta metoda umożliwia identyfikację molekularnych sygnatur mikropęcherzyków w trybie wysokiej przepustowości bezpośrednio w płynach biologicznych, takich jak osocze, bez konieczności wcześniejszej izolacji pęcherzyków zewnątrzkomórkowych, co sprawia, że jest doskonale przystosowane do przyszłego zastosowania w praktyce klinicznej.

Według naszej wiedzy dotychczas nie przeprowadzono szczegółowych badań nad rolą pęcherzyków zewnątrzkomórkowych w endometriozie jako potencjalnego źródła nieinwazyjnych biomarkerów lub celów terapeutycznych. Niniejszy projekt będzie jedną z pierwszych prób podjęcia tego tematu. Wiedzę zdobytą w ramach tego projektu można w przyszłości wykorzystać do opracowania nowatorskich, nieinwazyjnych testów diagnostycznych oraz nowych strategii terapeutycznych endometriozy opartych na pęcherzykach zewnątrzkomórkowych. Bez wątpienia przyczyni się to również do lepszego zrozumienia molekularnych aspektów patogenezy tej zagadkowej choroby.