

Molekulární mechanismy účastníci se rozvoje fibrózy u endometriózy

Molecular mechanisms leading to fibrosis in endometriosis

Z. Lisá¹, R. Janoštiak², K. Hlinecká¹, A. Richtárová¹, D. Kužel¹, M. Mára¹, M. Fanta¹

¹ Centrum pro diagnostiku a léčbu endometriózy a minimálně invazivní chirurgie, Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie
1. LF UK a VFN v Praze

² Laboratoř molekulární onkologie, BIOCEV, 1. LF UK, Praha

Souhrn: Endometrióza je velmi komplikované chronické onemocnění s vysokou prevalencí mezi ženami fertilního věku, které výrazným způsobem ovlivňuje kvalitu jejich života i schopnost otěhotnět. V klinické praxi se stále častěji setkáváme s pokročilými stadii onemocnění, zejména ve formě hluboké endometriózy, která mohou vést nejen k výrazným symptomům, ale i orgánovému poškození. Cílem článku je shrnout současné poznatky o patologických procesech vedoucích k fibrózním změnám, jež stojí za nejzávažnějšími nálezy. Zároveň je teoretickým základem běžícího výzkumného projektu zaměřeného na identifikaci molekulárních markerů stojících právě za nejtěžšími formami endometriózy, které by mohly pomoci v predikci progresu onemocnění.

Klíčová slova: endometrióza – biomarkery fibrózy – buněčné a molekulární mechanismy fibrózy – hluboká infiltrující endometrióza – epitelálně-mezenchymální tranzice

Summary: Endometriosis is a complex chronic disorder with a high prevalence among women of reproductive age, significantly affecting both their quality of life and ability to conceive. In clinical settings, there is an increasing incidence of advanced disease stages, particularly deep infiltrating endometriosis, which not only produces severe clinical symptoms, but also results in organ involvement. This article aims to synthesize current insights into the pathological mechanisms underlying fibrotic remodelling, which is associated with the most severe manifestations of the disease. Furthermore, it provides the theoretical framework for an ongoing research project aimed at identifying molecular biomarkers implicated in the most advanced forms of endometriosis, with the potential to enhance prediction of disease progression.

Key words: endometriosis – biomarkers of fibrosis – cellular and molecular mechanism of fibrosis – deep infiltrating endometriosis – epithelial-to-mesenchymal transition

Úvod

Endometrióza je definována jako přítomnost „buněk podobných endometriu“ (endometrial-like tissue) mimo dutinu děložní, jedná se o hormonálně dependentní onemocnění, které postihuje asi 10 % žen v reprodukční věku [1] a nejčastěji se manifestuje příznaky bolesti (chronická pánevní bolest, dysmenorea, dyspareunie, dyschezie) a sterilitou [2]. Podle lokalizace ektopického endometria rozlišujeme endometriózu ovariální (OE), peritoneální (PE), hlubokou infiltrující (DE – deep endometriosis), adenomyózu (AD) a endometriózu

v dalších lokalitách (např. bránice, plíce atd.). Charakteristickým rysem toho onemocnění je proliferace endometriálních buněk, jejich invaze skrze peritoneum, kde dochází ke zvýšenému oxidačnímu stresu, následně chronickému záňetu a neuroangiogenezi [3,4]. Při progresujícím a rozsáhlém onemocnění se setkáváme se zvýšenou fibroprodukcí a fibrotizací tkání, často spojenou s chronickou pánevní bolestí a sterilitou. Cílem textu je shrnout dosud známé mechanismy způsobující fibrózní změny vedoucí k rozvoji nejzávažnějších forem endometriózy a jejich molekulární

komponenty v souladu s recentními vědeckými poznatky.

„Klasické“ teorie vzniku endometriózy

Historicky první zmínka o endometrióze pochází již z konce 17. století od Daniela Shroena v práci „Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Ulceri“. Prvním, kdo ve světové literatuře popsal funkční endometrium mimo dutinu děložní, byl Karl von Rokitansky v roce 1860 [5]. V roce 1898 formuloval Iwanhofen hypotézu metaplazie peritoneálních buněk na buňky endometriální.

Začátkem 20. století publikovali Meyer a později Gruenwald [6] metaplastickou teorii mezotelových buněk s přímým vlivem hormonálních a zánětlivých faktorů. Tato teorie byla později rozšířena o metaplazii peritoneálních kmenových buněk [7,8] či o možnost vzniku endometriózy diferenciací z kmenových buněk bazální vrstvy endometria [9] či kostní dřeni [10] a nelze opomenout ani možnost vzniku endometriózy z embryonálních zbytků [11].

V roce 1927 uvedl J. A. Sampson termín endometrióza do lékařského názvosloví a představuje teorii retrográdní menstruace [12,13], která navzdory téměř 100 letům dalších zkoumání zůstává platná a lékařskou veřejností nejčastěji přijímaná. Podporují ji i výsledky recentních genetických výzkumů, které odhalily identické mutace genů *KRAS* a *PIC3CA* („cancer-driver mutations“) u téže pacientky v endometriu z dutiny děložní a v ektopickém endometriu [14]. Samozřejmě i tato teorie má své limity – nevysvětluje např. vznik endometriálních ložisek mimo peritoneální dutinu (v plicích, na kůži, v lymfatických uzlinách) [15]. Vznik vzdálené extragenitální endometriózy by mohla naopak vysvětlovat teorie diseminace endometriálních buněk hematogenní či lymfatickou cestou [16]. Teorie retrográdní menstruace rovněž nedokáže objasnit vznik endometriózy u mužů léčených vysokými dávkami estrogenů u karcinomu prostaty [17] či u žen se syndromem Rokitansky-Kuster-Hauser [18]. U obou zmíněných skupin pacientů chybí vrozeně funkční endometrium. Implantační teorie také nekoresponduje s klonálním aspektem endometriózy, kdy bylo zjištěno, že každá endometriální léze pochází z jedné progenitorové buňky. Na základě tohoto objevu byla formulována nejnovější genetická/epigenetická teorie [19].

Přesný mechanismus vzniku onemocnění zůstává neznámý, avšak vznik endometriózy vyžaduje degradaci extracelulární matrix, invazi endometriálních stromálních a žlázových buněk

do peritonea a jejich schopnost se zde uchytit a dále ektopicky růst [20,21]. Jak již bylo uvedeno, patří teorie retrográdní menstruace mezi nejvíce akceptované, ale není jediným mechanismem, protože retrográdní reflux se fyziologicky vyskytuje u 76–90 % žen v reprodukčním věku [22] a pouze u 10–15 % žen dochází ke vzniku endometriózy [23,24]. Faktory umožňující implantaci a podporující přežití endometriálních buněk v peritoneální dutině byly popsány před více než 20 lety [25,26]. Kromě retrográdní menstruace k nim patří: tvorba srůstů, proteolýza, proliferace, neoangiogeneze, lokální produkce estrogenů, jizvení.

Desetiletí výzkumů napříč několika vědeckými obory (genetika, imunologie, molekulární biologie apod.) postupně upřesňovala zmíněné teorie o nové poznatky. V endometriálních stromálních buňkách u žen s endometriózou byly zaznamenány epigenetické změny způsobující progesteronovou rezistenci, zvýšení lokální koncentrace estrogenů (pod vlivem vyšších hladin aromatázy), snížení syntézy prostaglandinů a elevaci hladin prozánětlivých cytokinů a chemokinů [27]. Na vzniku a progresi onemocnění tak participuje několik mechanismů: hormonální stimulace, alterace imunitního systému a funkce peritonea, vliv růstových faktorů, genetických a epigenetických změn.

Je zřejmé, že etiologie onemocnění je komplexní a k objasnění celé etiopatogeneze vede ještě dlouhá cesta. Je to dáno nejen složitostí problematiky, ale i limity výzkumu *in vitro* s nedostatečnými laboratorními modely a výzkumu *in vivo* narázejícího na etické potíže.

Nejzávažnější formou onemocnění je hluboká endometrióza, která infiltrativně roste 5 mm a více subperitoneálně a dochází ke vzniku pevných fibrózních srůstů mezi jednotlivými orgány (rektosigmoidem/děloha/adnexa) až k nevratnému orgánovému poškození. Jistý stupeň fibrózy byl zaznamenán i u ostatních forem endometriózy, u níž je

spojována s manifestací symptomů bolesti i sterilitou [4]. Ukazuje se, že pokud bychom plně objasnili komplexní proces vedoucí k vystupňované fibróze u nejtěžších forem endometriózy (DE), mohlo by to v budoucnu vést k vývoji terapeutického přípravku s inhibičním účinkem na tento patologický proces [28]. Proto je hlavním cílem textu podat souhrn aktuálních poznatků o molekulárních mechanismech účastnících se rozvoje fibrózy u endometriózy.

Mechanismy vzniku fibrózy u endometriózy

Proces fibrózy u endometriózy je charakterizován nadměrným hromaděním komponent extracelulární matrix (ECM) uvnitř a v okolí poškozené či zánětlivé tkáně, což vede k tvorbě tuhé fibrózní tkáně a jizvení všech postižených orgánů. Ústřední roli ve fibrózních procesech hraje aktivace krevních destiček, makrofágů a myofibroblastů, což způsobí zvýšení hladiny transformující růstového faktoru (TGF- β) a následné ukládání kolagenu [29].

Za normální situace se ranná plocha hojí tak, že se na postiženém místě shlukují aktivované destičky, které vytvoří fibrinovou zátku a uvolní TGF- β . S narůstající akutní zánětlivou odpovědí organismu se přidávají aktivované neutrofile, monocyty a makrofágy, dochází k proliferaci a aktivaci efektorových buněk, jež mají za úkol obnovit funkční bariéru (např. obnovit poškozené peritoneum) a spouští neoangiogenezi. V závažnější fázi se uplatňují myofibroblasty, jejichž hlavním úkolem je ukládání extracelulární matrix, remodelace a reorganizace novotvořené tkáně a vytvoření jizvy [30,31]. Pokud dochází pouze k jednorázovému či minimálnímu poškození, zhojí se tkáň *per primam*. V opačném případě opakovaných inzultů (ReTIAR – repeated tissue injury) je proces hojení nedostatečný, což má za následek další hromadění ECM, permanentní jizvení, změnu architektiky tkání a orgánové poškození [29]. Tak tomu je v případě

endometriózy, kdy dochází k chronickému peritoneálnímu zánětu [32], který rezultuje v porušení dynamiky syntézy a degradace ECM. Dochází k akumulaci ECM, její komponenty se uspořádají pomocí kovalentních a nekovalentních vazeb, které určují výsledek jejich interakce se stromálními/zánětlivými buňkami. Expres a funkce enzymů modifikujících ECM a stromální/zánětlivé buňky ovlivňují šíření ektopických či transformovaných buněk (endometriálních bb.), jejich difuzi v dutině břišní a jejich následné přichycení k serózním povrchům, současně specificky udržují vaskularizaci léze, a tím umožňují přežití i růst endometriálního ložiska [33].

Zhang et al. *in vivo* na animálních modelech prokázali, že aktivované destičky mají zásadní podíl na vzniku fibrózy u endometriózy. Výsledky jejich zkoumání ukazují, že endometriální léze jsou v podstatě rány, které procházejí opakovaným poškozením a opravou tkáně (ReTIAR), dochází k novotvorbě „vysoce propustných“ cév, čímž je usnadněna extravazace a agregace trombocytů v novotvořené tkáni. Aktivované destičky samy produkují transformující růstový faktor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), a tím spouští cestou TGF- $\beta 1$ /Smad3 epitelovou-mezenchymální tranzici (EMT – epithelial-to-mesenchymal transition), fibroblast-myofibroblastovou transdiferenciaci (FMT – fibroblast-myofibroblast transdifferentiation) a metaplazii hladkosvalových buněk (SMM – smooth muscle metaplasia) [34,35]. Výsledkem popsáných procesů je zvýšená kontraktilita a ukládání kolagenu v novotvořené tkáni a v konečném důsledku vzniká fibróza [36,37]. Zároveň aktivované destičky secernují molekuly potencující tranzici M1 makrofágů v populaci profibrotických makrofágů M2a se schopností syntetizovat ECM. K tomu trombocyty *in vitro* aktivují signální cestou TGF- $\beta 1$ /Smad3 EMT, FMT a *in vivo* produkují profibrotické působky TGF- $\beta 1$ a vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF), dále prozánětlivé cytokiny, tumor nekrotizující faktor α (TNF α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-4

(IL-4) a interleukin-6 (IL-6) a lyzyoxidázy (LOxs, enzymy modifikující stavbu ECM), čímž opět indukují EMT, FMT a způsobují fibroprodukcí [38,39]. Zvýšené hladiny TGF- $\beta 1$ byly prokázány v peritoneální tekutině, séru, peritoneu a ektopickém endometriu pacientek s endometriózou v porovnání se zdravými ženami [40]. Další studie naznačují, že TGF- $\beta 1$ se může na vzniku endometriózy, resp. fibrózy podílet jednak regulací EMT, a pak i indukci změn buněčného metabolismu endometriálních buněk, jež jim umožňují ektopicky přežít a proliferovat [41,42]. Bylo zjištěno, že TGF- $\beta 1$ může inhibovat aktivitu NK-buněk (NK – natural killer) v peritoneální tekutině a potencovat angiogenezi cestou aktivace exprese VEGF-A v peritoneálních mezotelových buňkách a podporovat proliferaci buněk endometriomů [40,43].

Další velmi studovanou signální dráhou, která se podílí na indukci EMT u endometriózy, je Wnt/ β -kateninová signalizace. Wnt/ β -katenin signální dráha zahrnuje skupinu proteinů, které hrají klíčovou roli v embryonálním vývoji a homeostáze tkání dospělého organismu. Porucha regulace Wnt/ β -kateninu signalizace často vede k různým závažným maligním i benigním onemocněním [44]. Recentní studie prokázaly signifikantně zvýšenou expresi genu *WNT7A* v endometriálních ložiscích. Expres tohoto genu může příznivě ovlivňovat schopnost endometriálních buněk ektopicky přežít a implantovat se na peritoneálních površích. Navíc se zdá, že zvýšená sekrece Wnt2 v ektopických stromálních buňkách může parakrinním způsobem aktivovat růst epitelálních buněk prostřednictvím signální dráhy Wnt2/ β -katenin [45]. Dále se ukazuje, že estrogen by mohl zvyšovat expresi β -kateninu přímou vazbou na promotor β -kateninu v endometriálních lézích [46]. Stejně jako TGF- β je další úlohou signální dráhy Wnt/ β -katenin u endometriózy indukce fibrózy.

Jako pravděpodobné se jeví, že signální dráhy TGF- β /Smad a Wnt/ β -katenin

mohou při indukci EMT a následné fibrózy kooperovat, avšak k úplnému objasnění vztahů mezi drahou Wnt/ β -katenin a ostatními cestami indukce EMT je třeba dalšího výzkumu.

Potenciálně přínosné markery fibrózy u endometriózy

Jedná se o proteiny, které jsou up-regulovány v endometriální tkáni a účastní se kaskády dějů vedoucích k fibróze. Potenciálně bychom u těchto „biomarkerů“ mohli uvažovat o jejich využití v predikci progresu onemocnění či jejich využití v cílené terapii endometriózy.

Matrix metaloproteináza-9 (MMP-9)

Matrix metaloproteináza-9 (MMP-9) je enzym, který je zapojen v procesu degradace ECM a hraje klíčovou roli v její remodelaci a vzniku fibrózy u endometriózy. Studie prokázaly, že jeho expres je zvýšena u endometriózy v eutopickém i ektopickém endometriu a zánětlivé cytokiny také up-regulují jeho expresi [47,48].

Alpha-Smooth Muscle Actin (ACTA2, α -SMA)

Alpha-Smooth Muscle Actin (ACTA2) je ukazatelem aktivity hladkých svalových buněk při fibróze. Kontinuální expozice endometriální léze aktivovaným trombocytům způsobuje zvýšení exprese ACTA2 a markerů diferencovaných buněk hladkého svalstva v endometriálních stromálních buňkách, konkrétně fibroblastech, což vede k jejich tranzici na myofibroblasty (FMT). FMT, SMM a fibrogenese se podílejí na vzniku a růstu endometriotických lézí [34,49].

Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4)

Mastné kyseliny vázající protein 4 (FABP4) je pleiotropní adipokin mající široké spektrum působení v rámci imunitního systému a metabolismu. V současnosti je stále častěji přijímán fakt, že jeho dysfunkce se pojí s různými metabolickými syndromy, vč. obezity, diabetu,

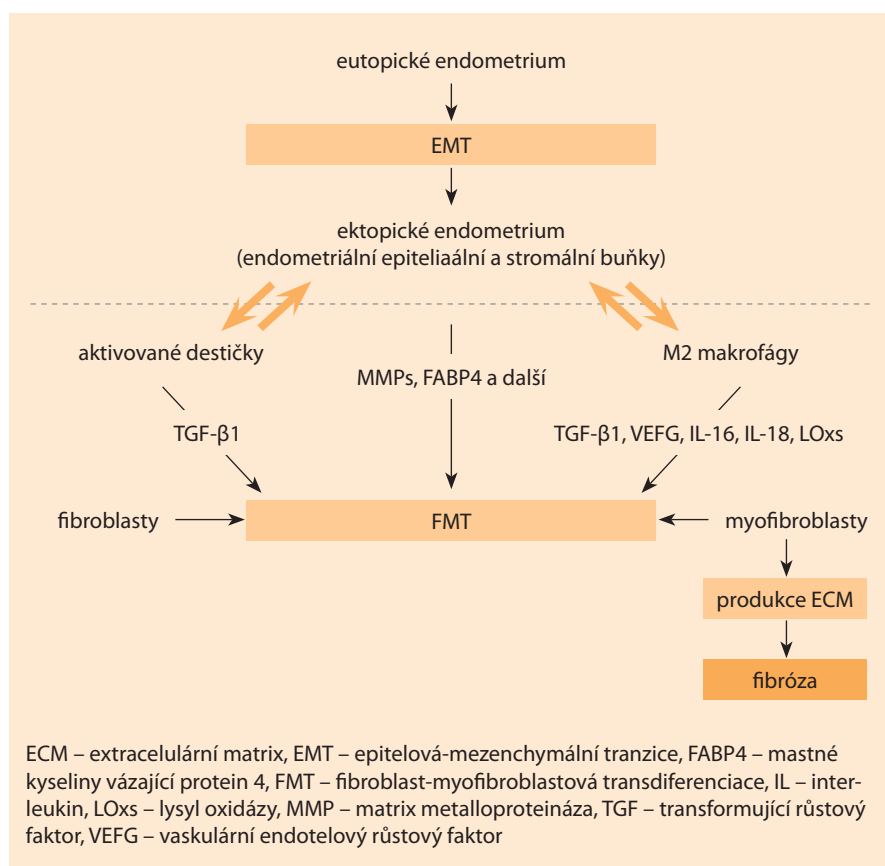


Schéma 1. Znárodnění kaskády dějů vedoucích k fibróze u endometriózy.

Scheme 1. Illustration of the cascade of events leading to fibrosis in endometriosis.

kardiovaskulárních onemocnění a metabolického zánětu. Jeho jednoznačná role v kontextu ženské reprodukce není plně objasněna, avšak bylo zjištěno, že zvýšené hladiny FABP4 v cirkulaci korelují s poruchami reprodukčních funkcí u žen se syndromem polycystických vaječníků a endometriózou [50].

Výzkum potvrdil, že exprese genu pro FABP4 je u žen s endometriózou významně zvýšená [51]. FABP4 je exprimován v endometriálních buňkách a s největší pravděpodobností má zásadní význam pro přežívání a růst těchto buněk mimo děložní dutinu a zachování jejich funkce [52]. Další klinické studie naznačují, že FABP4 může k rozvoji endometriózy přispět i nepřímo zvýšením exprese FABP4 a VEGF v tukové tkáni přiléhající k endometriálním lézím [53]. Hypoteticky by tedy FABP4 mohl podporovat tukovou fibrózu v rámci endometriózy. Na základě výše uvedeného

lze říci, že FABP4 může přispívat k rozvoji endometriózy tím, že ovlivňuje zánětlivé pochody a metabolické poruchy jak systémově, tak lokálně.

Diskuze

Článek ukazuje komplexnost a složitost celé problematiky etiopatogeneze endometriózy. Na základě současných poznatků není dosud možné uvést, které ze zmíněných molekulárních faktorů a imunitních dějů hrají esenciální roli ve vzniku a progresi onemocnění a které naopak mají roli jen pomocnou. Zároveň není jasný vztah mezi těmito mechanismy a klinickou manifestací, tedy intenzitou obtíží pacientek a sterilitou. Řada recentně probíhajících výzkumných projektů studujících genetické, epigenetické a molekulární pozadí dějů účastnících se vzniku endometriózy přináší své první výsledky [54], které, jak doufáme, jsou jednotlivými částmi mozaiky, které

do sebe v budoucnu zapadnou a přinesou nám odpovědi na výše položené otázky, na něž v současnosti nejsme schopni uspokojivě odpovědět.

Dalším neopomenutelným aspektem této problematiky je role jednotlivých markerů fibrózy v indukci FMT, v jejichž konečném důsledku vzniká fibróza (schéma 1). Pokud by se podařilo úlohy markerů fibrózy objasnit, znamenalo by to, že potenciálně bychom mohli uvažovat o inhibici jednotlivých signálních drah, a pokusit se tak o cílenou terapii endometriózy. Například se ukazuje, že pochody vedoucí k EMT, a tedy invazi a metastazování u kolorektálního karcinomu, se zdají být podobné pochodům indukujícím EMT u endometriózy skrze zvýšení exprese FABP4 v endometriálních buňkách [55]. V současnosti je znám inhibitor FABP4, a tedy hypoteticky bychom mohli uvažovat o jeho využití, avšak je třeba dalších zkoumání.

Závěr

Endometrióza jako velmi heterogenní onemocnění zahrnuje širokou škálu manifestace od minimálních nálezů drobných peritoneálních ložisek po rozsáhlé adhezivní procesy spojené s hlubokou endometriózou, zásadně měnící anatomické poměry v pánvi a dutině břišní. Je zřejmé, že imunitní buňky a jejich působky (prostaglandiny, chemokiny, cytokiny apod.) mají zásadní význam pro vznik, vaskularizaci a růst endometriální léze a indukci fibrózy. Identifikace a pochopení role jednotlivých molekulárních komponent, které se účastní kaskády dějů vedoucích ke vzniku fibrózy u endometriózy, se jeví jako zásadní krok, který by mohl otevřít cestu k novému terapeutickému přístupu v managementu endometriózy. Pokud bychom byli schopni identifikovat rizikové „biomarkery“ fibrózy u endometriózy, bylo by v budoucnu možné uvažovat o cílené terapii tohoto onemocnění či vytipování pacientek rizikových z progresu onemocnění, případně určení skupiny pacientek, jež budou nejvíce profitovat

z operačního řešení. Vzhledem k vysoké prevalenci a charakteru onemocnění je další výzkum v této oblasti nezbytný.

Literatura

- Chapron C, Marcellin L, Borghese B et al. Re-thinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15(11): 666–682. doi: 10.1038/s41574-019-0245-z.
- Vannuccini S, Lazzeri L, Orlandini C et al. Mental health, pain symptoms and systemic comorbidities in women with endometriosis: a cross-sectional study. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2018; 39(4): 315–320. doi: 10.1080/0167482X.2017.1386171.
- Guo SW. Fibrogenesis resulting from cyclic bleeding: the Holy Grail of the natural history of ectopic endometrium. *Hum Reprod* 2018; 33(3): 353–356. doi: 10.1093/humrep/dey015.
- Vigano P, Candiani M, Monno A et al. Time to redefine endometriosis including its pro-fibrotic nature. *Hum Reprod* 2018; 33(3): 347–352. doi: 10.1093/humrep/dex354.
- Rokitansky K. Über uterusdrusen neubildung. *Wein: ZTCHR Gesselsch Ärzte* 1860; 16: 577.
- Gruenewald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the celomic walls. *Am J Obstet Gynecol* 1942; 44(3): 470–474. doi: 10.1016/S0002-9378(42)90484-8.
- Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ et al. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2014; 20(7): 591–598. doi: 10.1093/molehr/gau025.
- Maruyama T, Yoshimura Y. Stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012; 4(8): 2854–2863. doi: 10.2741/e589.
- Figueira PG, Abrão MS, Krikun G et al. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1221(1): 10–17. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.05969.x.
- Wang Y, Nicholes K, Shi IM. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annu Rev Pathol* 2020; 15: 71–95. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654.
- Makiyan Z. Endometriosis origin from primordial germ cells. *Organogenesis* 2017; 13(3): 95–102. doi: 10.1080/15476278.2017.1323162.
- Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol* 1927; 3(2): 93–110.
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422–469.
- Suda K, Nakaoka H, Yoshihara et al. Clonal expansion and diversification of cancer-associated mutations in endometriosis and normal endometrium. *Cell Rep* 2018; 24(7): 1777–1789. doi: 10.1016/j.celrep.2018.07.037.
- Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360(3): 268–279. doi: 10.1056/NEJMr0804690.
- Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA* 2004; 292(1): 81–85. doi: 10.1001/jama.292.1.81.
- Konrad L, Dietze R, Kudipudi PK et al. Endometriosis in MRKH cases as a proof for the coelomic metaplasia hypothesis? *Reproduction* 2019; 158(2): R41–R47. doi: 10.1530/REP-19-0106.
- Cho MK, Kim CH, Oh ST. Endometriosis in a patient with Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35(5): 994–996. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01025.x.
- Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril* 2019; 111(2): 327–340. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013.
- Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Fau-Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77(5): 861–870. doi: 10.1016/S0015-0282(02)02959-x.
- Santanam N, Murphy AA, Parthasarathy S. Macrophages, oxidation, and endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 955: 183–198. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02779.x.
- Liu DT, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93(8): 859–862. doi: 10.1111/j.1471-0528.1986.tb07995.x.
- Guidice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364(9447): 1789–1799. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5.
- D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update* 2002; 8(1): 84–88. doi: 10.1093/humupd/8.1.84.
- Witz CA, Schenken RS. Pathogenesis. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15(3): 199–208. doi: 10.1055/s-2008-1068749.
- Vinatier D, Cosson M, Dufour P. Is endometriosis an endometrial disease? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 91(2): 113–125. doi: 10.1016/S0301-2115(99)00263-8.
- Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C et al. Endometriosis. *Endocr Rev* 2019; 40(4): 1048–1079. doi: 10.1210/er.2018-00242.
- Vigano P, Ottolina J, Bartiromo L et al. Cellular components contributing to fibrosis in endometriosis: a literature review. *J Minim Invasive Gynecol* 2020; 27(2): 287–295. doi: 10.1016/j.jmig.2019.11.011.
- Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature* 2020; 587(7835): 555–566. doi: 10.1038/s41586-020-2938-9.
- Kendall RT, Feghali-Bostwick CA. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. *Front Pharmacol* 2014; 5: 123. doi: 10.3389/fphar.2014.00123.
- Yang S, Plotnikov SV. Mechanosensitive regulation of fibrosis. *Cells* 2021; 10(5): 994. doi: 10.3390/cells10050994.
- Capobianco A, Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front Immunol* 2013; 4: 9. doi: 10.3389/fimmu.2013.00009.
- Capobianco A, Cottone L, Monno A et al. Peritoneum: healing, immunity and disease. *J Pathol* 2017; 243(2): 137–147. doi: 10.1002/path.4942.
- Zhang Q, Duan J, Olson M et al. Cellular changes consistent with epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the progression of experimental endometriosis in baboons. *Reprod Sci* 2016; 23(10): 1409–1421. doi: 10.1177/1933719116641763.
- Zhang Q, Liu X, Guo SW. Progressive development of endometriosis and its hindrance by anti-platelet treatment in mice with induced endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2017; 34(2): 124–136. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.11.006.
- Ding D, Liu X, Duan J et al. Platelets are an undiagnosed culprit in the development of endometriosis: clinical and experimental evidence. *Hum Reprod* 2015; 30(4): 812–832. doi: 10.1093/humrep/dev025.
- Guo SW, Ding D, Geng JG et al. P-selectin as a potential therapeutic target for endometriosis. *Fertil Steril* 2015; 103(4): 990.e8–1000.e8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.001.
- Capobianco A, Monno A, Cottone L et al. Proangiogenic Tie2(+) macrophages infiltrate human and murine endometriotic lesions and dictate their growth in a mouse model of the disease. *Am J Pathol* 2011; 179(5): 2651–2659. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.07.029.
- Duan J, Liu X, Wang H et al. The M2a macrophage subset may be critically involved in the fibrogenesis of endometriosis in mice. *Reprod Biomed Online* 2018; 37(3): 254–268. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.05.017.
- Young VJ, Ahmad SF, Duncan WC et al. The role of TGF- β in the pathophysiology of peritoneal endometriosis. *Hum Reprod Update* 2017; 23(5): 548–559. doi: 10.1093/humupd/dmx016.
- Young VJ, Brown JK, Maybin J et al. Transforming growth factor- β induced Warburg-like metabolic reprogramming may underpin the development of peritoneal endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(9): 3450–3459. doi: 10.1210/jc.2014-1026.
- Young VJ, Ahmad SF, Brown JK et al. ID2 mediates the transforming growth factor- β 1-induced Warburg-like effect seen in the peritoneum of women with endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2016; 22(9): 648–654. doi: 10.1093/molehr/gaw045.
- Loverro G, Maiorano E, Napoli A et al. Transforming growth factor-beta 1 and insulin-like growth factor-1 expression in ovarian endome-

triotic cysts: a preliminary study. *Int J Mol Med* 2001; 7(4): 423–429. doi: 10.3892/ijmm.7.4.423.

44. Liu J, Xiao Q, Xiao J et al. Wnt/ β -catenin signaling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7(1): 3. doi: 10.1038/s41392-021-00762-6.

45. Zhang H, Xue J, Li M et al. Metformin regulates stromal-epithelial cells communication via Wnt2/ β -catenin signaling in endometriosis. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 413: 61–65. doi: 10.1016/j.mce.2015.06.011.

46. Zhang L, Xiong W, Xiong Y et al. 17 β -Estradiol promotes vascular endothelial growth factor expression via the Wnt/ β -catenin pathway during the pathogenesis of endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2016; 22(7): 526–535. doi: 10.1093/molehr/gaw025.

47. Chung HW, Wen Y, Chun SH et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 mRNA expression in ectopic endometrium in women with endometriosis: a rationale for endometriotic invasiveness. *Fertil Steril* 2001; 75(1): 152–159. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01670-8.

48. Barbe AM, Berbetts AM, Davydenko IS et al. Expression and significance of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in endometriosis. *J Med Life* 2020; 13(3): 314–320. doi: 10.25122/jml-2020-0117.

49. Yu Z, Zhang L, Yu Q et al. The estrogen-regulated lncRNA H19/miR-216a-5p axis alters stromal cell invasion and migration via ACTA2 in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2019; 25(9): 550–561. doi: 10.1093/molehr/gaz040.

50. Shi, Y, Wang CC, Wu L et al. Pathophysiological insight into fatty acid-binding protein-4: multifaceted roles in reproduction, pregnancy, and offspring health. *Int J Mol Sci* 2023; 24(16): 12655. doi: 10.3390/ijms241612655.

51. Eyster KM, Klinkova O, Kennedy V et al. Whole genome deoxyribonucleic acid microarray analysis of gene expression in ectopic versus eutopic endometrium. *Fertil Steril* 2007; 88(6): 1505–1533. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.01.056.

52. Zhu Q, Jin Y, Wang P et al. Expression and function of fatty acid-binding protein 4 in epithelial cell of uterine endometrium. *Cell Biol Int* 2015; 39(5): 540–547. doi: 10.1002/cbin.10429.

53. Kubo K, Kamada Y, Hasegawa T et al. Inflammation of the adipose tissue in the retroperitoneal cavity adjacent to pelvic endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2021; 47(10): 3598–3606. doi: 10.1111/jog.14958.

54. Ezveci H, Kebapcilar AG. Relationship between endometriosis and vaspin RS2236242 gene polymorphism. *Ceska Gynekol* 2024; 89(5): 385–390. doi: 10.48095/cccg2024385.

55. Tian W, Zhang W, Zhang Y et al. FABP4 promotes invasion and metastasis of colon cancer by regulating fatty acid transport. *Cancer Cell Int* 2020; 20: 512. doi: 10.1186/s12935-020-01582-4.

ORCID autorů

Z. Lisá 0000-0003-4961-7063

R. Janoštiak 0000-0002-6602-9389

K. Hlinecká 0000-0002-8452-8333

A. Richtárová 0000-0001-7635-4858

D. Kužel 0000-0003-4262-9766

M. Mára 0000-0001-8222-3141

M. Fanta 0000-0002-8759-2533

Doručeno/Submitted: 6. 11. 2024

Přijato/Accepted: 19. 11. 2024

doc. MUDr. Michael Fanta, Ph.D.

Klinika gynekologie,

porodnictví a neonatologie

1. LF UK a VFN v Praze

Apolinářská 18

128 08 Praha 2

michael.fanta@vfn.cz

Publikační etika: Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Publication ethics: The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE uniform requirements for biomedical papers.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie/práce nemají žádný konflikt zájmů.

Conflict of interests: The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning the drugs, products or services used in the study.

Dedikace: Podpořeno MZ ČR – RVO-VFN64165 a Univerzitou Karlovou v Praze (UNCE/24/MED/018 a PRIMUS/22/MED/007).

Dedication: Supported by MH CZ – DRO-VFN64165 and by the Charles University in Prague (UNCE/24/MED/018 and PRIMUS/22/MED/007).