

těmto buňkám implantovat, invadovat a proliferoval. Tento efekt může vysvětlit, proč jsou ženy s retrovertovanou dělohou méně náchylné k rozvoji endometriózy močového měchýře, kdy otevřený uterovezikální úhel zajišťuje lepší podmínky pro clearance peritonea. Naopak normotopické levostranné postavení sigmoidea přispívá k vytvoření izolované peritoneální kapsy, což vysvětluje častější postižení levého ureteru endometriózou (3).

## PATOFYZIOLOGIE

Hluboká infiltrující endometrióza patří mezi nejagresivnější léze s řadou specifických rysů, které ji odlišují od ovariálních a povrchových lézí endometriózy. Dosavadní poznatky nasvědčují tomu, že hormonální funkce (estrogenové a progesteronové receptory) a imunologické faktory (peritoneální makrofágy, NK buňky a lymfocyty) jsou při DIE kriticky alterovány. Agresivní chování DIE může být dále vysvětleno anti-apoptotickými mechanismy a zvýšenou proliferační aktivitou související s oxidačním stresem. U DIE jsou více aktivovány invazivní mechanismy než u SPE a OE, s čímž souvisí nadměrná exprese genů pro neuro- a angiogenezi (5, 7).

Estrogeny a progesteronové receptory mají při endometrióze klíčovou roli. Endometriotické léze vykazují ve srovnání s eutopickým endometriem vysokou biosyntézu estrogenu a jeho sníženou inaktivaci. Aromatáza, která přeměňuje estradiol (E2) z androgenů, je u endometriotické tkáně upregulována. Naproti tomu exprese 17 B-hydroxysteroid dehydrogenázy odpovědná za dehydrogenaci E2 na méně aktivní estron, je u DIE snížena, což vede ke zvýšené tkáňové koncentraci E2. Účinky estrogenu jsou ve zdravé tkáni antagonistovány progesteronem. Vlivem snížené exprese progesteronových receptorů a jejich funkčním abnormalitám v endometriotických lézích dochází k rozvoji progesteronové rezistence. Důsledkem je přetrvávající proliferační aktivita během sekreční fáze cyklu v eutopickém i ektopickém endometriu (2).

Imunotolerance je důležitým prvkem přežívání a schopnosti proliferace endometriálního stromatu

v nepřátelském mikroprostředí ektopické lokalizace. Tyto modifikace mohou být podporovány skrze zvýšeně exprimovaný receptor 1 sfingosin-1-fosfátu (S1P), zodpovědný za produkci prostaglandinů a oxidu dusnatého cestou indukovaného interleukinu IL1b, TNF  $\alpha$  a dalších. V lézích DIE je nadměrně exprimována prostaglandin endoperoxid syntáza 2 (PTGS2) zvyšující produkci prostaglandinu PGF2a a PGE2 endometriálními buňkami. Produkované cytokiny mají pleiotropní, cytostatické, chemotaktantní a angiogenní účinky. Inhibují funkci NK buněk, granulocytů a makrofágů a inhibují Th1 odpověď. V rámci takto modifikovaného zánětu jsou ve zvýšené míře produkovány IL-1 b, IL-1receptor typu II a IL-33. Právě plazmatická koncentrace IL-33 by se mohla stát vhodným diagnostickým ukazatelem přítomnosti DIE. Podstatou imunotolerance je také rezistence buněk ektopického endometria vůči imunitně zprostředkované cytolyze. Podstatou je maskování buněk ektopického endometria modulací exprese lidských leukocytárních antigenů (HLA) I. třídy (2).

Apoptóza je mechanismus reparace tkáně endometria během každého menstruačního cyklu sloužící k eliminaci senescentních nebo dysfunkčních buněk. Endometriální buňky regurgitované do peritoneální dutiny vhodné apoptotické mechanismy postrádají, unikají tak přirozené clearance. V DIE byla prokázána nadměrná exprese antiapoptotických faktorů a snížená exprese proapoptotických faktorů. Na kontrole přežívání buněk v endometriotické tkáni se podílejí tři hlavní mechanismy: (1) endometriotické buňky reagují na estrogenem indukovanou antiapoptotickou signalizaci intenzivněji než normální buňky. Zvýšená citlivost těchto endometriotických buněk na estrogeny souvisí s hojným výskytem ER  $\beta$  a přispívá k přežití implantátu (2). Progesteronová rezistence endometriotických lézí způsobuje refrakteritu k apoptóze indukované progestogenem (3). V DIE lézích je navíc zvýšeně aktivován nukleární transkripční faktor NF- $\kappa$ B cestou indukce estradiolem a TNF  $\alpha$ , který má antiapoptotický účinek.

Oxidační stres a proliferace. Retrogradní krevní transport do peritonea s následným rozpadem