

## Η αιτιοπαθογένεια της ενδομητρίωσης

Χατζόπουλος Κυριάκος<sup>1</sup>, Κούρτης Ανάργυρος<sup>2</sup>, Τάντσης Αντώνιος<sup>3</sup>, Αγοραστός Θεόδωρος<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ιατρός, Μεταπτυχιακός Φοιτητής Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ)

<sup>2</sup>Ενδοκρινολόγος, Επιμελητής Β', Δ' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ

<sup>3</sup>Μαιευτήρ-Γυναικολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης της Δ' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής ΑΠΘ

<sup>4</sup>Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας ΑΠΘ, Διευθυντής της Δ' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής ΑΠΘ

Αλληλογραφία: Θεόδωρος Αγοραστός, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας ΑΠΘ

Διευθυντής της Δ' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής ΑΠΘ

Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Κωνσταντινουπόλεως 49, 54642 Θεσσαλονίκη

Τηλ. 2313312140 & 6944 687942, Fax. 2310992870 & 2310458776

E-mail: agorast@auth.gr και agorast@med.auth.gr

### Περίληψη

Η αιτιοπαθογένεια της ενδομητρίωσης είναι πολυσύνθετη και για το λόγο αυτό έγινε προσέγγιση του θέματος τόσο με ανασκόπηση κλασικών συγγραμμάτων όσο και επιστημονικών άρθρων από τη βάση δεδομένων MEDLINE. Κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας κύτταρα του ενδομητρίου παλινδρομούν προς την περιτοναϊκή κοιλότητα. Στην ενδομητρίωση τα κύτταρα αυτά εμφανίζουν μειωμένη απόπτωση, τόσο λόγω της ενεργοποίησης ογκογονιδίων, όσο και λόγω της απορρύθμισης του φυσιολογικού μηχανισμού της απόπτωσης. Κατά την είσοδό τους στην περιτοναϊκή κοιλότητα συναντούν περιβάλλον πλούσιο σε οιστρογόνα και αυξητικούς παράγοντες, το οποίο ευνοεί την επιβίωσή τους. Η ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεϊνών-2 και 9 και η αποτυχία της πρώιμης ανοσιακής απόκρισης επιτρέπουν την προσκόλλησή τους στην επιφάνεια του περιτοναίου. Εκεί επιτελείται αγγειογένεση κυρίως υπό την επίδραση του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF). Σύνθετες ανοσολογικές διαταραχές έχουν σαν αποτέλεσμα την αποτυχία εκρίζωσης των έκτοπων κυττάρων, την κινητοποίηση θετικώς ανατροφοδοτούμενων κυκλωμάτων έκφρασης μεσολαβητών της φλεγμονής και την επαγωγή μηχανισμών που προσδίδουν πλεονέκτημα επιβίωσης στα έκτοπα κύτταρα. Αυτό επιτυγχάνεται ιδιαίτερα μέσω της επαγωγής έκφρασης οιστρογόνων από την προσταγλανδίνη E2, την υπερέκφραση της αρωματάσης και την αντίσταση στη δράση της προγεστερόνης. Τέλος, το γενετικό υπόβαθρο της ορμονικής υπερέκφρασης βρίσκεται στην ανεπάρκεια μεθυλίωσης των προαγωγέων κρίσιμων γονιδίων, τα οποία είναι υπό φυσιολογικές συνθήκες ανενεργά.

Λέξεις κλειδιά: ενδομητρίωση, αιτιοπαθογένεια, μοριακοί μηχανισμοί

## Εισαγωγή

Η ενδομητρίωση είναι οιστρογονοεξαρτώμενη χρόνια φλεγμονώδης νόσος που επηρεάζει το 5-10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στις ΗΠΑ.<sup>1</sup> Παθολογοανατομικά χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενδομητρίου έξω από την μήτρα και, κυρίως, στις ωοθήκες και το περιτόναιο της πυέλου. Η βαρύτητά της ποικίλλει από την παρουσία ελάχιστων αλλοιώσεων, σε κατά τα άλλα φυσιολογικά όργανα, έως μεγάλες ωοθηκικές κύστες, οι οποίες διαταράσσουν την επιχώρια αρχιτεκτονική των ωοθηκών και των σαλπίνγων και δημιουργούν συμφύσεις με το έντερο, τους ουρητήρες και την ουροδόχο κύστη.<sup>2</sup>

Οι περιοχές στις οποίες εντοπίζεται η ενδομητρίωση είναι κατά κύριο λόγο οι ωοθήκες (>60%), οι σύνδεσμοι της μήτρας, το ορθοκολπικό διάφραγμα, ο χώρος του Douglas, και το πυελικό περιτόναιο που καλύπτει τη μήτρα, τις σάλπιγγες, το ορθοσιγμοειδές και την ουροδόχο κύστη. Ενίοτε, εστίες ενδομητρίωσης μπορεί να παρουσιαστούν στον τράχηλο της μήτρας, τον κόλπο, το περίνεο και τον ομφαλό,<sup>3</sup> ενώ περιγράφονται και εστίες ενδομητρίωσης σε ουλές χειρουργικής τομής του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος, κυρίως μετά από καισαρική τομή.<sup>4</sup> Επίσης, έχουν βρεθεί εστίες και σε πυελικά λεμφογάγγλια, ενώ πολύ σπάνια αναφέρονται απομακρυσμένες εστίες στους πνεύμονες, στον υπεζωκότα, στο λεπτό έντερο, στους νεφρούς και στα οστά.

Από κλινικής άποψης, το συχνότερο σύμπτωμα είναι η δυσμηνόρροια, λόγω ύπαρξης εστιών στους ιερομητρικούς συνδέσμους. Οι εστίες αυτές εμφανίζουν οίδημα αμέσως πριν, ή κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας και προκαλούν έντονο πυελικό άλγος. Μάλιστα, το 50% των γυναικών με δυσμηνόρροια στην πραγματικότητα έχει ενδομητρίωση. Η δυσπαρεύνεια αποτελεί ακόμη ένα συχνά αναφερόμενο σύμπτωμα, ενώ το ένα τρίτο των γυναικών παρουσιάζει προβλήματα υπογονιμότητας.<sup>3</sup>

## Υλικό και Μέθοδοι

Έγινε ανασκόπηση κλασικών συγγραμμάτων και επιστημονικών άρθρων τα οποία αναζητήθηκαν στη βάση δεδομένων MEDLINE με λέξεις-κλειδιά: “endometriosis”, “etiology”, “apoptosis”, “peritoneal fluid”, “angiogenesis”, “inflammation”, “estrogens”, “prostaglandins” και “progesterone”. Δόθηκε έμφαση στις πρόσφατες ανασκοπήσεις, καθώς και σε πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες σχετικές με το θέμα αυτό.

## Αποτελέσματα

### Αρχικές εκτιμήσεις περί αιτιοπαθογένειας

Η αιτιοπαθογένεια της νόσου άρχισε να μελετάται τη δεκαετία του 1920 όταν ο Sampson περιέγραψε τη θεωρία της παλινδρομής του εμμηνορρυσιακού υλικού. Σύμφωνα με αυτήν, οι εστίες ενδομητρίωσης προέρχονται από κύτταρα του ενδομητρίου τα οποία παλινδρομούν κατά τη διάρκεια της έμμηνης ρύσης.<sup>5</sup> Η θεωρία αυτή, όμως, αδυνατεί να εξηγήσει για ποιο λόγο η ενδομητρίωση παρατηρείται μόλις στο 5-10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, τη στιγμή που παλινδρομήση εμμηνορρυσιακού υλικού συμβαίνει στο 70-90% των γυναικών.<sup>2</sup> Σύμφωνα με τη θεωρία η οποία διατυπώθηκε από τον Meyer το 1919, τα κύτταρα της ενδομητρίωσης προέρχονται από τη μεταπλασία των μεσοθηλιακών κυττάρων.<sup>6</sup> Η άποψη αυτή, ωστόσο, δεν βρήκε επαρκή επιστημονική ή κλινική τεκμηρίωση. Ιδιαίτερα για την περίπτωση της ωοθήκης, πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι η έκφραση δομικών και επιφανειακών αντιγόνων διαφέρει αρκετά σημαντικά μεταξύ των κυττάρων του ενδομητρίου και των μεσοθηλιακών κυττάρων, ώστε να καθιστά απίθανη τη θεωρία της μεταπλασίας. Η θεωρία της επαγωγής αποτελεί επέκταση της θεωρίας του Meyer. Σύμφωνα με αυτήν, κάποιος ενδογενής βιοχημικός παράγοντας οδηγεί τα μεσοθηλιακά κύτταρα σε μεταπλασία προς κύτταρα ενδομητρίου. Παρόλο που υπάρχουν πειράματα σε κόνικλους που συνηγορούν υπέρ αυτής της θεωρίας, η πειραματική τεκμηρίωση σε πρωτεύοντα ή η κλινική τεκμηρίωση σε γυναίκες δεν είναι ικανοποιητική.<sup>2</sup> Τέλος, η θεωρία της μετάστασης του Halban επιχειρεί να ερμηνεύσει τις απομακρυσμένες εντοπίσεις της νόσου.<sup>7</sup>

### Τα σημερινά δεδομένα

Από ό,τι φαίνεται από τα σημερινά δεδομένα, η αιτιολογία της νόσου είναι πολυπαραγοντική, με απαραίτητες προϋποθέσεις την ύπαρξη γονιδιακού υποβάθρου και ανοσολογικής δυσλειτουργίας.<sup>8</sup>

Μια απλοποιημένη προσέγγιση της αιτιοπαθογένειας της νόσου είναι η εξής: Η δημιουργία μιας εστίας ενδομητρίωσης προϋποθέτει την παλινδρομήση κυττάρων ενδομητρίου τα οποία θα πρέπει να διαφύγουν την απόπτωση, να προσκολληθούν στο περιτόναιο, να αποκτήσουν πρόσβαση στην κυκλοφορία, να αποφύγουν την ανοσιακή απόκριση και, τέλος, να πολλαπλασιαστούν ώστε να σχηματίσουν μια οργανωμένη εστία ενδομητρίωσης, βρίσκοντας παράλληλα μηχανισμούς αυτοσυντήρησης.<sup>9</sup>

## Η αποφυγή της απόπτωσης

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, σε ποσοστό 70-90% των γυναικών υπάρχει παλινδρόμηση κυττάρων ενδομητρίου κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας.<sup>2</sup> Στις γυναίκες με ενδομητρίωση τα κύτταρα του ενδομητρίου της μήτρας παρουσιάζουν σημαντική διαφορά στην έκφραση μορίων από εκείνα των γυναικών χωρίς τη νόσο. Στα μόρια αυτά περιλαμβάνονται προϊόντα σημαντικών ογκογονιδίων που ανήκουν στις οικογένειες Ras και Wnt.<sup>8</sup>

### Η οικογένεια Ras

Η οικογένεια Ras περιλαμβάνει πρωτεΐνες με δράση γουανοσινικής τριφωσφατάσης (GTPάσης). Έχουν χαμηλό μοριακό βάρος (20-25 kDa) και είναι G πρωτεΐνες των οποίων η ενεργοποίηση προκαλεί την απελευθέρωση σημάτων που έχουν σχέση με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Μεταλλαγμένες εκφράσεις των πρωτεϊνών Ras μπορούν να προκαλέσουν διαιώνιση της εκπομπής σημάτων πολλαπλασιασμού και να οδηγήσουν σε νεοπλασία.<sup>10-12</sup>

### Η οικογένεια Wnt

Η οικογένεια Wnt περιλαμβάνει γλυκοπρωτεΐνες οι οποίες ρυθμίζουν αναπτυξιακές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα κυρίως κατά την εμβρυογένεση και αφορούν στη διαφοροποίηση και στην ασύμμετρη κυτταρική διαίρεση των αρχέγονων προγονικών κυττάρων. Στους διαφοροποιημένους ιστούς του ενήλικα οι πρωτεΐνες αυτές συμμετέχουν στη διατήρηση της ακεραιότητας και την αναδιαμόρφωσή τους (remodelling). Το σηματοδοτικό σύστημα των Wnt πρωτεϊνών ρυθμίζεται κυρίως από την πρωτεΐνη β-κατενίνη, η έλλειψη της οποίας επάγει την ενεργοποίηση του συστήματος, ενώ η παρουσία της την καταστολή του. Η β-κατενίνη ανήκει στην υποοικογένεια της πρωτεΐνης E-καδχερίνης, και ο ρόλος της, όπως και ο ρόλος όλων των πρωτεϊνών της οικογένειας, είναι να σταθεροποιεί τις συνδέσεις προσκόλλησης μεταξύ των κυττάρων.<sup>13</sup> Στην ενδομητρίωση τα κύτταρα του ενδομητρίου παρουσιάζουν μειωμένη έκφραση της β-κατενίνης και αυξημένη έκφραση της σηματοδοτικής οδού Wnt. Έτσι, η δυσλειτουργία των συνδέσεων προσκόλλησης, λόγω ανεπάρκειας της β-κατενίνης, καθιστά ευκολότερη την απόσπαση, και κατά συνέπεια παλινδρόμηση των κυττάρων κατά τη διάρκεια της εμμηνης ρύσης, ενώ η ενίσχυση της σηματοδοτικής οδού Wnt προσφέρει στα κύτταρα αυτά πλεονέκτημα επιβίωσης.<sup>14</sup>

### Η απορρύθμιση του φυσιολογικού αποπτωτικού μηχανισμού

Εκτός, όμως, από την ενεργοποίηση των αντιαποπτωτικών σηματοδοτικών οδών που περιγράφηκαν, υπάρχει τροποποίηση και του φυσιολογικού μηχανισμού με τον οποίο αποπίπτουν τα κύτταρα του ενδομητρίου. Φυσιολογικά, η απόπτωση στο ενδομήτριο επιτελείται μέσω της οδού του συνδέτη TRAIL (TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand), ο οποίος προσδέεται στους υποδοχείς TRAIL-R1 (DR4) και TRAIL-R2 (DR5) των κυττάρων του ενδομητρίου.<sup>15</sup> Η σύνδεση του TRAIL στους υποδοχείς DR4 και DR5 (Υποδοχείς Θανάτου-Death Receptors), ενεργοποιεί το ενδοκυττάριο τμήμα τους και πυροδοτείται έτσι αλληλουχία αντιδράσεων, που σαν τελικό αποτέλεσμα έχει την κινητοποίηση του συστήματος των κασπασών. Συγκεκριμένα, ύστερα από την πρόσδεση του TRAIL στους υποδοχείς αυτούς προκύπτουν αλλαγές στην τεταρτοταγή δομή του συμπλέγματος που εκθέτουν μια περιοχή σύνδεσης για την πρωτεΐνη FADD (Fas-Associated Death Domain). Η πρωτεΐνη αυτή ενεργοποιεί την κασπάση-8, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί τις κασπάσες-3, 6 και 7, και προκαλεί μιτοχονδριακή βλάβη. Η βλάβη αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση στο κυτταρόπλασμα του κυτοχρώματος c, το οποίο ενεργοποιεί την κασπάση-9 και αυτή με τη σειρά της την κασπάση-3. Τελικά, προκύπτει ένα κύκλωμα ανατροφοδοτούμενης ενεργοποίησης των κασπασών, η μιτοχονδριακή βλάβη επιτείνεται και επέρχεται ο θάνατος του κυττάρου.<sup>16</sup>

Στην ενδομητρίωση, τα κύτταρα του στρώματος έχουν περιορισμένη έκφραση του υποδοχέα DR5 με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η δράση του συνδέτη TRAIL και να παρεμποδίζεται η απόπτωση. Πειραματική ενίσχυση της έκφρασης του DR5 με την ουσία του νικαμυκίνης οδηγεί σε αύξηση του ρυθμού απόπτωσης.<sup>17</sup>

Επιπλέον, στο περιτοναϊκό υγρό των γυναικών με ενδομητρίωση βρέθηκε αυξημένη η συγκέντρωση ενός ανταγωνιστή του συνδέτη TRAIL, της οστεοπροτεγερίνης. Φαίνεται, επομένως, πως η φυσιολογική οδός απόπτωσης στην ενδομητρίωση υφίσταται σημαντικούς περιορισμούς.<sup>18</sup>

### Ο ρόλος του περιτοναϊκού υγρού

Εκτός, όμως, από την αποφυγή της απόπτωσης, τα κύτταρα του ενδομητρίου που παλινδρομούν εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας συναντούν ένα περιβάλλον εξαιρετικά ευνοϊκό για την επιβίωσή τους. Το υγρό του ωοθυλακίου περιέχει συγκέντρωση οι-

στρογόνων κατά 1000 φορές μεγαλύτερη από εκείνη του πλάσματος. Όταν αυτό υποστεί ρήξη και απελευθερώσει το περιεχόμενό του, το περιτοναϊκό υγρό αποκτά συγκέντρωση 17β-οιστραδιόλης κατά 100 φορές μεγαλύτερη από εκείνη του πλάσματος. Αντίθετα, σε γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία (και επομένως δεν έχουν ωοθηλακιορρηξία), στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και στους άνδρες οι συγκεντρώσεις αυτές των οιστρογόνων στο περιτοναϊκό υγρό είναι αμελητέες.<sup>19</sup> Το υγρό του θυλακίου περιέχει επίσης την πρωτεΐνη μιδικίνη η οποία ασκεί τροφική δράση στα κύτταρα του ενδομητρίου.<sup>9</sup> Η αυξημένη συγκέντρωση των οιστρογόνων στο ωοθυλάκιο που έχει υποστεί ρήξη, εξηγεί ίσως την αυξημένη συχνότητα εντόπισης εστιών ενδομητρίωσης στις ωοθήκες. Επίσης, ίσως να ερμηνεύεται η διασπορά της νόσου στο περιτόναιο της πυέλου καθώς, όπως φαίνεται και από τα παραπάνω, το περιτοναϊκό υγρό παρέχει στα κύτταρα του ενδομητρίου ένα εξαιρετικά ευνοϊκό περιβάλλον προς επιβίωση.<sup>19</sup>

*Προσκόλληση στο περιτόναιο, πρόωμη ανοσολογική απόκριση και αγγειογένεση. Ο ρόλος των μεταλλοπρωτεϊνών 2 και 9*

Στην ενδομητρίωση τα κύτταρα του ενδομητρίου παρουσιάζουν αυξημένη παραγωγή των μεταλλοπρωτεϊνών 2 και 9 (MMP-2, MMP-9), και μειωμένη παραγωγή των ιστικών αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMPs).<sup>20</sup> Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες είναι ψευδαργυροεξαρτώμενες ενδοπεπτιδάσες οι οποίες έχουν την ικανότητα να αποδομούν τις πρωτεΐνες του εξωκυττάρου στρώματος και παράλληλα να αποδεσμεύουν αποπτωτικούς συνδέτες, όπως ο συνδέτης FAS, να αποκόπτουν επιφανειακούς υποδοχείς των κυττάρων και να τροποποιούν τη δράση των κυτταροκινών.<sup>21</sup> Η αυξημένη δράση των μεταλλοπρωτεϊνών στην ενδομητρίωση σχετίζεται με την ικανότητα των κυττάρων του ενδομητρίου να προσκολλώνται στο μεσοθήλιο του περιτοναίου. Η αποκάλυψη των πρωτεογλυκανών του εξωκυττάρου στρώματος εκθέτει τις πλάγιες αλυσίδες των γλυκοζαμινογλυκανών τους, οι οποίες παρουσιάζουν αυξητικούς παράγοντες των ινοβλαστών (Fibroblast Growth Factor: FGF-1, FGF-2), καθώς επίσης και τον VEGF.<sup>22</sup> Η κυριότερη γλυκοζαμινογλυκάνη που εμπλέκεται σε αυτήν την διαδικασία είναι η θειική χονδροϊτίνη. Έτσι, με την προσέλκυση ινοβλαστών και την ενίσχυση της αγγειογένεσης διευκολύνεται η προσκόλληση των κυττάρων του ενδομητρίου στο περιτόναιο.<sup>23,24</sup>

## Οι μεσολαβητές της πρόωμης ανοσιακής απόκρισης

Παράλληλα, η ιστική βλάβη έχει σαν αποτέλεσμα την κινητοποίηση των μηχανισμών της φλεγμονής. Η έκκριση της ιντερλευκίνης-1 (IL-1) και κυρίως της IL-1β, έχει σαν αποτέλεσμα την επαγωγή της έκκρισης του TNF-α, του VEGF, της IL-6, του ICAM-1, και της χημειοκίνης RANTES.<sup>25</sup> Παράλληλα, η IL-1β επάγει το ένζυμο κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2) με αποτέλεσμα την αύξηση παραγωγής προσταγλανδίνης E2.<sup>9</sup>

Ο TNF-α αποτελεί μόριο-κλειδί για την εξέλιξη της φλεγμονώδους απάντησης. Παράγεται σαν απάντηση στην IL-1, την προγεστερόνη και τις γλυκοδελίνες. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, δρα κυρίως στα κύτταρα του στρώματος κατά την παραγωγική φάση και στα επιθηλιακά κατά την εκκριτική. Στις γυναίκες με ενδομητρίωση η συγκέντρωσή του είναι αυξημένη τόσο στο περιτοναϊκό υγρό, όσο και στα μακροφάγα του περιτοναίου και τα μονοκύτταρα του αίματος. Έχει αποδειχθεί in vitro ότι βοηθά στην προσκόλληση των κυττάρων του ενδομητρίου στο μεσοθήλιο.<sup>25</sup>

Ο ρόλος του TNF-α στην παθογένεια της ενδομητρίωσης καταδεικνύεται από το γεγονός ότι υπάρχουν ερευνητικά πρωτόκολλα εφαρμογής αντι-TNF-α αγωγής με μονοκλωνικά αντισώματα σε μπαμπούνους<sup>26</sup> και επίμυες<sup>27</sup> που έδειξαν συρρίκνωση των εστιών ενδομητρίωσης. Παρόλα αυτά όμως η χορήγηση infliximab σε γυναίκες με ενδομητρίωση δεν έδειξε στατιστικά σημαντικά θεραπευτικά αποτελέσματα σε σχέση με εικονικό φάρμακο κι έτσι δεν υπάρχει μέχρι στιγμής ένδειξη χορήγησης του εν λόγω φαρμάκου.<sup>28,29</sup>

Το μόριο προσκόλλησης ICAM-1 παράγεται φυσιολογικά σε μικρές ποσότητες από τα λευκοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Υπό το καθεστώς της επίδρασης της IL-1 και του TNF-α η έκφρασή του αυξάνεται και επιτυγχάνεται η δέσμευση των υποδοχέων LFA-1 (ιντεγκρίνη) των λευκοκυττάρων, τα οποία με τον τρόπο αυτό μεταναστεύουν προς τους ιστούς.<sup>30</sup> Το μόριο ICAM-1 παράγεται σε μεγαλύτερες ποσότητες στα κύτταρα της ενδομητρίωσης σε σχέση με τα φυσιολογικά. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη δέσμευση κρίσιμων θέσεων των λευκοκυττάρων και την παρεμπόδιση της ομαλής λειτουργίας τους.

Επιπλέον, η επαγωγή του FAS συνδέτη από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη απόπτωση των μακροφάγων.<sup>25</sup>

Ο συνδέτης FAS έχει δράση παρόμοια με εκείνη



του συνδέτη TRAIL. Η πρόσδεσή του στον υποδοχέα FasR (Fas Receptor), έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός συμπλέγματος συνδέτη FAS-FasR που εκπέμπει σήματα θανάτου (Death Inducing Signaling Complex- DISC). Αυτό πραγματοποιείται με την πρόσδεση της πρωτεΐνης FADD και την μετέπειτα ενεργοποίηση του συστήματος των κασπασών, όπως αναλύθηκε και στην περίπτωση του συνδέτη TRAIL. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η απόπτωση του κυττάρου.<sup>16,31</sup>

Η χημειοκίνη RANTES παράγεται στα κύτταρα του φυσιολογικού ενδομητρίου υπό την επίδραση της IL-1β, του TNF-α και της IFN-γ και ασκεί χημειοτακτική δράση στα T-λεμφοκύτταρα μνήμης. Οι μεγάλες ποσότητες της IL-1β και κατ' επέκταση του TNF-α στην ενδομητρίωση έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής της.

Η ιντερλευκίνη-6 ασκεί πλειοτροπικές δράσεις. Ρυθμίζει την έκκριση άλλων κυτταροκινών, προκαλεί την ενεργοποίηση των T-κυττάρων και τη διαφοροποίηση των B-λεμφοκυττάρων και καταστέλλει την αύξηση διάφορων κυτταρικών σειρών. Στο ενδομήτριο έχει βρεθεί ανταγωνιστική δράση ως προς τα οιστρογόνα, και μάλιστα αντίστροφη αναλογία συγκεντρώσεων κατά τη διάρκεια του κύκλου. Κατά την παραγωγική φάση παρουσιάζει χαμηλή συγκέντρωση ενώ κατά την εκκριτική η συγκέντρωσή της είναι υψηλή. Η ιντερλευκίνη-6 επάγεται από την ιντερλευκίνη-1, τον TNF-α και την IFN-γ. Στην ενδομητρίωση τα κύτταρα παρουσιάζουν αντίσταση στη δράση της και μειωμένη παραγωγή του υποδοχέα της, γεγονός που ίσως να σχετίζεται με την αυξημένη συγκέντρωση οιστρογόνων.

#### *Ο ρόλος του VEGF*

Ο VEGF αποτελεί ισχυρότατο αγγειογενετικό παράγοντα που επάγεται κυρίως από την IL-1β, την PGE2, την υποξία και τα οιστρογόνα καθώς και από ορισμένους αυξητικούς παράγοντες όπως ο PDGF (Platelet Derived Growth Factor). Στο φυσιολογικό ενδομήτριο παράγεται κυρίως κατά την εκκριτική φάση προετοιμάζοντας το ενδομήτριο για αναδόμηση μετά την εμμηνορρουσία. Επίσης, αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα με αποτέλεσμα την εξίδρωση υγρού και πρωτεϊνών, οι οποίες καθιστούν οιδηματώδες το ενδομήτριο και κατάλληλο για την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου. Στην ενδομητρίωση έχει βρεθεί αυξημένη ποσότητα στο περιτοναϊκό υγρό η οποία προκύπτει τόσο από τα μακροφάγα όσο και από τα κύτταρα του ενδομητρίου.<sup>25</sup>

Το αυξημένο οξειδωτικό stress, λόγω της ενεργο-

ποίησης των μακροφάγων κατά την οξεία φάση της φλεγμονής επάγει την έκφραση γλυκοδελινών στα κύτταρα του έκτοπου ενδομητρίου, η οποία με τη σειρά της προκαλεί αύξηση της έκφρασης του VEGF και θετική ανατροφοδότηση της φλεγμονής μέσω της περαιτέρω επαγωγής της έκφρασης του TNF-α. Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως οι διοξίνες που αυξάνουν την έκφραση των γλυκοδελινών, διευκολύνουν την εξέλιξη της νόσου.<sup>32</sup>

#### *Ο ρόλος των υποδοχέων τύπου Toll*

Η ιστική βλάβη κατά τη φάση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την εκπομπή σημάτων κινδύνου (PAMPs- Pathogen Associated Molecular Patterns) τα οποία αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς τύπου Toll (Toll-Like Receptors, TLRs), με αποτέλεσμα την κινητοποίηση μηχανισμών οι οποίοι οδηγούν στην επούλωση της βλάβης. Στο φυσιολογικό ενδομήτριο υπερεκφράζεται ο TLR-4, ο οποίος αναγνωρίζει κυρίως μικροβιακά και, γενικά, εξωκυττάρια αντιγόνα, σε αντίθεση με τον TLR-3, ο οποίος αναγνωρίζει νουκλεϊκά οξέα και ιούς και εκφράζεται λιγότερο από τον TLR-4.<sup>33</sup> Η προτίμηση αυτή στην έκφραση του TLR-4 σχετίζεται με την προστασία από τον αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από ανιόντα βακτήρια κατά την περίοδο της εμμηνορρουσίας.<sup>34</sup> Κατά την απόπτωση του ενδομητρίου απελευθερώνεται από τα κύτταρα του στρώματος η ουσία υαλουρονάνη, η οποία αναγνωρίζεται ως PAMP από τον TLR-4 και κινητοποιεί την έκφραση του μορίου CD.<sup>44,33</sup>

#### *Ο ρόλος του μορίου CD44*

Το μόριο CD44 παράγεται από όλα τα εμπύρνα κύτταρα του οργανισμού, καθώς και από τα περισσότερα καρκινικά κύτταρα.<sup>35,36</sup> Το εξωμεμβρανικό τμήμα του CD44 προσδένεται κατά προτίμηση σε μόρια της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας όπως είναι οι πρωτεογλυκάνες, οι γλυκοζαμινογλυκάνες και το υαλουρονικό οξύ.<sup>37</sup> Τα μόρια αυτά στην ενδομητρίωση αποκαλύπτονται μετά από τη δράση των μεταλλοπρωτεϊνών-2 και 9.<sup>22</sup> Το κυτταροπλασματικό τμήμα του CD44 ενεργοποιεί πρωτεΐνες οι οποίες προσδένουν την πρωτεΐνη ακτίνη, κι έτσι πραγματοποιείται η έμμεση σύνδεση του κυτταροσκελετού με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία.<sup>38</sup>

Η έκφραση του μορίου CD44 είναι αυξημένη στην ενδομητρίωση και σχετίζεται με την αυξημένη ικανότητα προσκόλλησης των κυττάρων της ενδομητρίωσης στα κύτταρα του περιτοναίου.<sup>39</sup> Παράλληλα, όμως, υπάρχει πτώση στην έκφραση του TLR-4 στο ενδομήτριο, γεγονός που υποδεικνύει την

απορρύθμιση της ομοιοστατικής λειτουργίας των TLRs στην ενδομητρίωση.<sup>33</sup>

### Διαφυγή από τη φυσική ανοσία

Όλα όσα αναφέρθηκαν για την οξεία φάση της φλεγμονής, καθώς επίσης και το γεγονός ότι στο περιτονιακό υγρό γυναικών με ενδομητρίωση υπάρχει μειωμένος αριθμός και δραστικότητα των NK κυττάρων (κύτταρα φυσικοί φονείς), δείχνουν αδυναμία της φυσικής ανοσίας και της πρώιμης ανοσιακής απόκρισης να απομακρύνουν τα έκτοπα κύτταρα του ενδομητρίου.<sup>25</sup>

#### *Η ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων και η πρωτεΐνη PAR-2*

Παράλληλα, υπάρχει ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων τα οποία εκκρίνουν θρυπτάση. Η θρυπτάση με τη σειρά της ενεργοποιεί τον υποδοχέα PAR-2 στα κύτταρα της ενδομητρίωσης. Ο υποδοχέας αυτός είναι G πρωτεΐνη η οποία όταν ενεργοποιείται επάγει την έκκριση ιντερλευκίνης-6 και 8. Η απελευθέρωση των κυτταροκινών αυτών έχει σαν αποτέλεσμα την προσέλκυση πολυμορφοπύρηνων και μακροφάγων, τα οποία παράγουν επίσης θρυπτάση και ενεργοποιούν εκ νέου με παρακρινή δράση τον υποδοχέα PAR-2 συντηρώντας έτσι έναν φαύλο κύκλο απελευθέρωσης κυτταροκινών.<sup>9</sup>

#### *Η εξέλιξη της ανοσολογικής απόκρισης - Ο ρόλος της ιντερλευκίνης-4*

Καθώς η φλεγμονή εξελίσσεται, αυξάνεται η έκκριση της ιντερλευκίνης-4 (IL-4) η οποία προκαλεί ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων.<sup>20</sup> Έχουν βρεθεί αυτοαντισώματα καθώς επίσης και εναποθέσεις IgG και του C3 κλάσματος του συμπληρώματος στις εστίες ενδομητρίωσης. Τα στοιχεία αυτά συνηγορούν υπέρ της πολυκλωνικής Β κυτταρικής ενεργοποίησης.<sup>25</sup> Η IL-4 δρα συνεργικά με τον TNF-α, με αποτέλεσμα να ενισχύεται η ανοσιακή απόκριση. Επίσης, η IL-4 ενεργοποιεί συστήματα κινασών (p38 MAPK, SAPK/JNK, p42/44 MAPK) τα οποία ευοδώνουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στο έκτοπο ενδομήτριο.

#### *Ο ρόλος της ιντερλευκίνης-17*

Μαζί με την IL-4 ανιχνεύεται και η IL-17 η οποία αποτελεί τη βασική κυτταροκίνη της Th17 απόκρισης.<sup>20</sup> Τα Th17 κύτταρα, που παράγουν την IL-17, αναγνωρίστηκαν σχετικά πρόσφατα ως διαφορετικός υποπληθυσμός από τα Th1, Th2 και Treg κύτταρα. Ο φυσιολογικός τους ρόλος είναι να επάγουν

την έκκριση αντιμικροβιακών ουσιών και να διατηρούν την ακεραιότητα των βλεννογόνιων και επιθηλιακών φραγμών. Όταν, όμως, απορρυθμιστούν τότε μπορεί να πυροδοτήσουν διεργασίες ισχυρής αυτοάνοσης φλεγμονώδους απόκρισης.<sup>40-42</sup>

#### *Συμπεράσματα από τη μελέτη της ανοσολογικής απόκρισης στην ενδομητρίωση*

Όλα όσα αναφέρθηκαν, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι οι γυναίκες με ενδομητρίωση εμφανίζουν συχνότερα άσθμα και άλλες αλλεργικές παθήσεις και έχουν γενικότερα αποπικη προδιάθεση<sup>43</sup>, καθώς επίσης και η υψηλότερη επίπτωση αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως και η ύπαρξη οικογενούς προδιάθεσης, δείχνουν ότι η ενδομητρίωση εμφανίζει στοιχεία αυτοάνοσης διαταραχής, με μεταβολές στη ρύθμιση και τη λειτουργία των T και B λεμφοκυττάρων και της φυσικής ανοσίας.<sup>44</sup>

### Ο ρόλος των οιστρογόνων, των προσταγλανδινών και της προγεστερόνης

Με τη δημιουργία εστίας ενδομητρίωσης, οι μηχανισμοί με τους οποίους εξασφαλίζει την επιβίωση της είναι κυρίως τρεις: Η αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων, τα οποία ασκούν τροφική δράση στο έκτοπο ενδομήτριο, η αυξημένη παραγωγή προσταγλανδίνης E2, η οποία οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων, και η αντίσταση στη δράση της προγεστερόνης, με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η κατασταλτική δράση της στο έκτοπο ενδομήτριο.

Οι τρεις αυτοί μηχανισμοί έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία, καθώς η χορήγηση ανταγωνιστών της αρωματάσης και της κυκλοοξυγενάσης-2, και η επαγωγή με φαρμακευτικά μέσα της έκφρασης των υποδοχέων της προγεστερόνης δρουν θεραπευτικά στον πόνο και μειώνουν τις λαπαροσκοπικά εντοπιζόμενες εστίες ενδομητρίωσης.<sup>8</sup>

Οι μηχανισμοί αυτοί έχουν σαν κοινό γενετικό υπόβαθρο την υπομεθυλίωση δύο γονιδιακών τόπων, οι οποίοι φυσιολογικά είναι ισχυρότατα μεθυλιωμένοι, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση των πυρηνικών υποδοχέων SF1 (στεροειδογενετικός παράγοντας 1) και του υποδοχέα-β των οιστρογόνων.<sup>45,46</sup>

#### *Ο ρόλος των οιστρογόνων*

Στις γυναίκες με ενδομητρίωση υπάρχουν κυρίως τρεις εστίες παραγωγής οιστρογόνων. Πρώτον, η οιστραδιόλη που παράγεται από τις ωοθήκες και φτάνει στις εστίες ενδομητρίωσης τόσο μέσω της κυκλοφορίας όσο και απευθείας μετά από τη ρήξη

του ωοθυλακίου. Δεύτερον, η δράση της αρωματάσης στο λιπώδη ιστό και στο δέρμα καταλύει τη μετατροπή της κυκλοφορούσας ανδροστενεδιόνης σε οιστρον, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε οιστραδιόλη.<sup>47</sup> Η παρουσία της αρωματάσης, και κατά συνέπεια των οιστρογόνων, στο λιπώδη ιστό ερμηνεύει, ίσως, την εμφάνιση εστιών ενδομητρίωσης στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα.<sup>4</sup> Τρίτον, η χοληστερόλη μπορεί να μετατραπεί στις εστίες ενδομητρίωσης σε οιστραδιόλη, μέσω της τοπικής έκφρασης προϊόντων ενός πλήρους συστήματος γονιδίων της στεροειδογένεσης περιλαμβανόμενης και της αρωματάσης.<sup>47</sup>

#### *Ο ρόλος της προσταγλανδίνης E2*

Έχουν αναγνωριστεί τέσσερις παράγοντες, που βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες στα κύτταρα της ενδομητρίωσης, επάγουν την έκφραση της COX-2, και, κατά συνέπεια, την παραγωγή της PGE2. Αυτές είναι η IL-1, η PGE2 με παρακρινική δράση, ο VEGF και η οιστραδιόλη.<sup>48-50</sup> Η PGE2 ενισχύει την έκφραση του πυρηνικού υποδοχέα SF1 μόνο στο έκτοπο ενδομήτριο, και όχι στο ενδομήτριο της μήτρας, και με τον τρόπο αυτό πυροδοτείται μια αλυσίδα έκφρασης άλλων γονιδίων της στεροειδογένεσης, όπως το STAR και το CYP19A1.<sup>8</sup>

#### *Αντίσταση στη δράση της προγεστερόνης*

Η προγεστερόνη ασκεί στο ενδομήτριο αντιοιστρογονική δράση κυρίως με την επαγωγή του ενζύμου 17β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση 2 (HSD17B2), το οποίο μετατρέπει τη βιολογικά δραστική οιστραδιόλη στη λιγότερο δραστική οιστρον.<sup>51</sup> Η προγεστερόνη δρα επίσης στους υποδοχείς της στα κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου αυξάνοντας έτσι την παραγωγή ρετινοϊκού οξέος, το οποίο με τη σειρά του επάγει την έκφραση της HSD17B2 με παρακρινική δράση.<sup>52</sup> Στην ενδομητρίωση, τα κύτταρα του στρώματος εμφανίζουν αντίσταση στη δράση της προγεστερόνης με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή ρετινοϊκού οξέος και κατ' επέκταση τη μειωμένη έκφραση της HSD17B2 και συνεπώς τη μειωμένη αδρανοποίηση της οιστραδιόλης. Η μειωμένη αδρανοποίηση, σε συνδυασμό με την αυξημένη παραγωγή της, λόγω υπερέκφρασης της αρωματάσης, έχει σαν αποτέλεσμα τα πολύ υψηλά επίπεδα της οιστραδιόλης στις εστίες της ενδομητρίωσης.<sup>53-55</sup>

Η αντίσταση στην προγεστερόνη είναι αποτέλεσμα μειωμένης έκφρασης των υποδοχέων της, PR-A και PR-B, στα κύτταρα της ενδομητρίωσης. Στο φυσιολογικό ενδομήτριο, η έκφραση των δύο αυτών υποδοχέων αυξάνεται κατά τη διάρκεια της παραγωγι-

κής φάσης, κορυφώνεται ακριβώς πριν την ωοθυλακιορρηξία και, στη συνέχεια, μειώνεται σταδιακά. Η αυξομείωση αυτή είναι ενδεικτική του γεγονότος ότι τα επίπεδα των υποδοχέων αυτών είναι ανάλογα με τα επίπεδα των οιστρογόνων. Στην ενδομητρίωση, τα επίπεδα του PR-A είναι χαμηλά, ενώ ο PR-B είναι μη ανιχνεύσιμος.<sup>56</sup>

#### **Το γενετικό υπόβαθρο της ορμονικής απορρύθμισης**

Όλες οι παραπάνω διαταραχές των ορμονών στην ενδομητρίωση έχουν ως κοινό γονιδιακό υπόβαθρο την υπομεθυλίωση δύο γενετικών τόπων οι οποίοι σχετίζονται με το μηχανισμό παραγωγής και ρύθμισης των οιστρογόνων.

Στο φυσιολογικό ενδομήτριο, ο πυρηνικός υποδοχέας SF1 είναι ουσιαστικά ανενεργός. Στις εστίες της ενδομητρίωσης τα επίπεδά του είναι 12.000 φορές υψηλότερα. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην παρουσία μιας κλασικής CpG νησίδας στον προαγωγέα του γονιδίου του, η οποία είναι ισχυρότατα μεθυλιωμένη στα κύτταρα του φυσιολογικού στρώματος, ενώ στο στρώμα της εστίας ενδομητρίωσης η μεθυλίωση είναι ουσιαστικά απύσχα.<sup>45</sup>

Στο γονιδίωμα των σπονδυλωτών η αλληλουχία κυτοσίνη-γουανίνη (CpG) απαντάται σπάνια. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στο συγκεκριμένο διουκλεοτίδιο, η κυτοσίνη εύκολα υφίσταται αυτόματη απαμίνωση προς θυμίνη (T), κι έτσι η αλληλουχία CpG μετατρέπεται σε TpG. Κατά την αντιγραφή του DNA επηρεάζεται και η συμπληρωματική αλληλουχία βάσεων, με αποτέλεσμα να δημιουργηθεί σημειακή μετάλλαξη. Έτσι, αλληλουχίες CpG βρίσκονται σχεδόν αποκλειστικά στους προαγωγείς γονιδίων, και μάλιστα είναι ισχυρά μεθυλιωμένες κάτω από την επίδραση του ενζύμου DNA-μεθυλοτρανσφεράση. Η μεθυλίωση αυτή, αφενός προσδίδει σταθερότητα στις νησίδες CpG και αφετέρου επιτρέπει τη σχολαστική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης υπό την επίδραση των διεγερτικών ή κατασταλτικών μεταγραφικών παραγόντων.<sup>57,58</sup>

Η απουσία μεθυλίωσης της CpG νησίδας του γονιδίου του SF1 στην ενδομητρίωση είναι αποτέλεσμα της παρουσίας ενός διεγερτικού μεταγραφικού παράγοντα (USF-2, Upstream Stimulatory Factor-2) ο οποίος συνδέεται στον προαγωγέα και τον ενεργοποιεί. Αντιθέτως, στο φυσιολογικό ενδομήτριο εκφράζεται ένας κατασταλτικός μεταγραφικός παράγοντας (MCpGBDP-2, Methyl-CpG-Binding Domain Protein-2).<sup>59</sup>

Ο υποδοχέας β των οιστρογόνων είναι κατά 142



φορές αυξημένος στα κύτταρα της ενδομητρίωσης σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα. Ο μηχανισμός υπερέκφρασης σχετίζεται, επίσης, με την ανεπαρκή μεθυλίωση του προαγωγέα.<sup>46</sup>

## Συμπέρασμα

Οι τελευταίες εξελίξεις στη μοριακή βιολογία, στη γενετική, στην ανοσολογία και στη βιοχημεία έφεραν στο φως αρκετούς, άγνωστους έως τώρα, μηχανισμούς που υπεισέρχονται στην αιτιοπαθγένεια της ενδομητρίωσης. Φαίνεται πως πρόκειται για πάθηση με ενδιάμεσο χαρακτήρα μεταξύ αυτοανοσίας και καλοήθους νεοπλασίας. Η κατανόηση σε μοριακό επίπεδο των μηχανισμών αυτών μπορεί να αποκαλύψει δυνητικά νέους στόχους θεραπείας για μια χρόνια πάθηση που επηρεάζει δυσμενώς την ποιότητα ζωής πολλών νέων γυναικών.

## The etiopathogenesis of endometriosis

Chatzopoulos K.<sup>1</sup>, Kourtis A.<sup>2</sup>, Tantsis A.<sup>3</sup>, Agorastos T.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>MD, Postgraduate Student of the Medical School of the Aristotelian University of Thessaloniki

<sup>2</sup>MD, PhD, Endocrinologist, Consultant in the Department.

<sup>3</sup>MD, Obstetrician-Gynecologist, Fellow in the Department.

<sup>4</sup>Professor and Head of the Department.

Correspondence: Professor Agorastos Theodoros  
Hippokrateion General Hospital of Thessaloniki  
Konstantinoupoleos 49, 54642 Thessaloniki  
Tel. 2310892140  
Fax. 2310992870 & 2310458776  
E-mail: agorast@auth.gr and  
agorast@med.auth.gr

## Summary

Endometriosis has a rather complex etiopathogenesis. The subject was approached by reviewing classical textbooks and scientific articles through the literature database MEDLINE, coming to the following conclusions. During menstruation, endometrial cells reflux backwards to the peritoneal cavity. In endometriosis these cells have reduced apoptosis both due to the activation of oncogenes and the deregulation of the normal mechanism of apoptosis. By entering the peritoneal cavity, they contact an environment rich in estrogens and growth factors that favors their survival. The activation of metallo-

proteinases-2 and 9 and the failure of the primary immunological reaction allow the attachment of the cells to the peritoneal surface. There, the action of VEGF results in angiogenesis. Complex immunological defects result in failure of eradication of the ectopic cells, activation of positive feedback circuits of inflammatory mediators and induction of mechanisms that enhance the survival potential of the ectopic cells. This is mainly due to the prostaglandin E2-induced estrogen expression, the overexpression of aromatase and the resistance in the action of progesterone. Finally, the genetic basis of the hormonal overexpression lies in the insufficient methylation of the promoters of critical genes, normally inactive.

*Key words:* endometriosis, etiopathogenesis, molecular mechanisms

## Βιβλιογραφία

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-1799.
2. Berek SJ. Berek & Novak's Gynecology; 13th Edition; LWW; 2002;931-936.
3. Rubin R, Strayer SD. Rubin's Pathology; 5th edition; LWW; 2008;828-829.
4. Gajjar KB, Mahendru AA, Khaled MA. Caesarean scar endometriosis presenting as an acute abdomen: a case report and review of literature. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277(2):167-169.
5. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-469.
6. Meyer R. Über den stauung der frage der adenomyosites adenomyoma in allgemeinen und adenomyometritis sarcomatosa. *Zentralb Gynakol.* 1919;36:745.
7. Halban J. Hysteroadenosis metastatica. *Zentralbl Gynakol.* 1925;7:387-391.
8. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009;360:268-279.
9. Osga Y. Current Concepts in the Pathogenesis of Endometriosis; *Reprod Med Biol* 2010;9:1-7.
10. Wennerberg K, Rossman KL, Der CJ. The Ras superfamily at a glance. *J Cell Sci.* 2005;118:843-846.
11. Goodsell DS. The molecular perspective: the ras oncogene. *Oncologist.* 1999;4(3):263-264.
12. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(1):11-22.
13. Sethi JK, Vidal-Puig A. Wnt signalling and the control of cellular metabolism. *Biochem J.* 2010;427(1):1-17.
14. Matsuzaki S, Darcha C, Maleysson E, et al. Impaired Down-Regulation of E-Cadherin and {beta}-Catenin Protein Expression in Endometrial Epithelial Cells in the Mid-Secretory Endometrium of Infertile Patients with Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr 21. [Epub ahead of print].
15. Harada T, Kaponis A, Iwabe T, et al. Apoptosis in hu-



- man endometrium and endometriosis. *Hum Reprod Update* 2004;10:29-38.
16. Song J, Lee Y. Differential cleavage of Mst1 by caspase-7/-3 is responsible for TRAIL-induced activation of the MAPK superfamily. *Cell Signal*. 2008;20(5):892-906.
  17. Hasegawa A, Osuga Y, Hirota Y, et al. Tunicamycin enhances the apoptosis induced by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in endometriotic stromal cells. *Hum Reprod*. 2009;24:408-414.
  18. Harada M, Osuga Y, Hirata T, et al. Concentration of osteoprotegerin (OPG) in peritoneal fluid is increased in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2004;19:2188-2191.
  19. Koninckx PR et al; Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid; *Hum Reprod Update* 1998;4:741-751.
  20. OuYang Z et al; Interleukin-4 stimulates proliferation of endometriotic stromal cells; *Am J Pathol*. 2008;173(2):463-469.
  21. Van Lint P, Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol* 2007;82(6):1375-1381.
  22. Machado et al; Higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) and metalloproteinase-9 (MMP-9) in a rat model of peritoneal endometriosis is similar to cancer diseases; *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:1-9.
  23. Kirn-Safran CB, D'Souza SS, Carson DD: Heparan sulfate proteoglycans and their binding proteins in embryo implantation and placentation. *Semin Cell Dev Biol* 2008;19:187-193.
  24. Berardo PT, Abrao MS, Souza ML, et al. Composition of sulfated glycosaminoglycans and immunodistribution of chondroitin sulfate in deeply infiltrating endometriosis affecting the rectosigmoid. *Micron* 2009;40:639-645.
  25. Lebovic D, Mueller M, Taylor R; Immunobiology of endometriosis; *Fertil Steril* 2001;75:1-10.
  26. Falconer H, Mwenda JM, Chai DC, et al. Treatment with anti-TNF monoclonal antibody (c5N) reduces the extent of induced endometriosis in the baboon. *Hum Reprod* 2006;21(7):1856-1862.
  27. Zulfikaroglu E, Kilic S, Islimye M, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy on endometriosis in an experimental rat model. *Arch Gynecol Obstet* 2010 Mar 24. [Epub ahead of print].
  28. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, et al. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2008;23(9):2017-2023.
  29. Lv D, Song H, Shi G. Anti-TNF-alpha treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;3:CD008088.
  30. Yang L, Froio RM, Sciuto TE, et al. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. *Blood*. 2005;106(2):584-592.
  31. Denecker G, Vercammen D, Declercq W, Vandenaabeele P. Apoptotic and necrotic cell death induced by death domain receptors. *Cell Mol Life Sci* 2001;58(3):356-370.
  32. Taylor RN, Yu J, Torres PB. et al. Mechanistic and Therapeutic Implications of Angiogenesis in Endometriosis; *Reprod Sci* 2009;16(2):140-146.
  33. Allhorn S, Boing C, Koch AA, et al. TLR3 and TLR4 expression in healthy and diseased human endometrium; *Reprod Biol Endocrinol* 2008;6:40.
  34. Eschenbach DA; Acute Pelvic Inflammatory Disease: etiology, risk factors and pathogenesis; *Clin Obstet Gynecol*; 1976;19(1):147-169.
  35. Tanabe KK, Ellis LM, Saya H. Expression of CD44R1 adhesion molecule in colon carcinomas and metastases. *Lancet* 1993;341:725-772.
  36. Naor D, Sionov RV, Ish-Shalom D. CD44: structure, function, and association with the malignant process. *Adv Cancer Res* 1997;71:241-319.
  37. Ponta H, Sherman L, Herrlich PA. CD44: from adhesion molecules to signalling regulators. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:33-45.
  38. Schmidt S, Friedl P. Interstitial cell migration: integrin-dependent and alternative adhesion mechanisms. *Cell Tissue Res* 2010;339(1):83-92.
  39. Griffith JS, Liu YG, Tekmal RR, et al. Menstrual endometrial cells from women with endometriosis demonstrate increased adherence to peritoneal cells and increased expression of CD44 splice variants. *Fertil Steril* 2010;93(6):1745-1749.
  40. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005;6(11):1123-1132.
  41. Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr Opin Immunol* 2007;19(3):281-286.
  42. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 2007;13(2):139-145.
  43. Hever A, Roth RB, Hevezi P, et al. Human endometriosis is associated with plasma cells and overexpression of B lymphocyte stimulator. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104:12451-12456.
  44. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002, 17:2715-2720.
  45. Xue Q, Lin Z, Yin P, et al. Transcriptional activation of steroidogenic factor-1 by hypomethylation of the 5' CpG island in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3261-3267.
  46. Xue Q, Lin Z, Cheng YH, et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biol Reprod* 2007;77:681-687.
  47. Bulun SE, Lin Z, Imir G, et al. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment. *Pharmacol Rev* 2005;57:359-383.
  48. Tamura M, Sebastian S, Yang S, et al. Interleukin-1beta elevates cyclooxygenase-2 protein level and enzyme activity via increasing its mRNA stability in human endometrial stromal cells: an effect mediated by extracellularly regulated kinase 1 and 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3263-3273.

49. Tamura M, Sebastian S, Yang S, et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin synthesis in endometrial stromal cells by malignant endometrial epithelial cells: a paracrine effect mediated by prostaglandin E2 and nuclear factor-kappa B. *J Biol Chem* 2002;277:26208-26216.
50. Tamura M, Sebastian S, Gurates B, et al. Vascular endothelial growth factor up-regulates cyclooxygenase-2 expression in human endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3504-3507.
51. Tseng L, Gursida E. Estradiol and 20alpha-dihydroprogesterone dehydrogenase activities in human endometrium during the menstrual cycle. *Endocrinology* 1974;94:419-423.
52. Casey ML, MacDonald PC, Andersson S. 17 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 2: chromosomal assignment and progestin regulation of gene expression in human endometrium. *J Clin Invest* 1994;94:2135-2141.
53. Bulun SE, Cheng YH, Yin P, et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol* 2006;248:94-103.
54. Cheng YH, Imir A, Fenkci V, et al. Stromal cells of endometriosis fail to produce paracrine factors that induce epithelial 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene and its transcriptional regulator Sp1: a mechanism for defective estradiol metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:391-394.
55. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4474-4480.
56. Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, et al. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2897-2902.
57. Gardiner-Garden M, Frommer M. CpG islands in vertebrate genomes. *J Mol Biol* 1987;196(2):261-282.
58. Jabbari K, Bernardi G. Cytosine methylation and CpG, TpG (CpA) and TpA frequencies. *Gene* 2004;333:143-149.
59. Utsunomiya H, Cheng YH, Lin Z, et al. Upstream stimulatory factor-2 regulates steroidogenic factor-1 expression in endometriosis. *Mol Endocrinol* 2008;22:904-914.

---

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 18/01/2011 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 05/04/2011