

Σύγχρονα δεδομένα για τους κοινούς μοριακούς μηχανισμούς ανάμεσα στην ενδομητρίωση και στη μετάσταση των κακοήθων νεοπλασιών

Τιμολόγου Άννα¹, Ζαφράκας Μενέλαος¹, Γκρομπίζης Γρηγόριος¹, Μηλιαράς Δημοσθένης², Κοτρώνης Κωνσταντίνος¹, Ταρλατζής Κ. Βασίλειος¹

¹Α' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

²Εργαστήριο Ιστολογίας - Εμβρυολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

Αλληλογραφία: Άννα Τιμολόγου

Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Γ.Ν. Παπαγεωργίου, Περιφερειακή οδός Θεσσαλονίκης, 56403

Τηλ: 6977594850

E-mail: atimolog@auth.gr

Περίληψη

Μολονότι έχουν διατυπωθεί πολλές θεωρίες σχετικά με την αιτιοπαθογένεια της ενδομητρίωσης, αυτή παραμένει αδιευκρίνιστη. Σύμφωνα με κλινικές και εργαστηριακές μελέτες, η νόσος φαίνεται να μοιράζεται κοινά χαρακτηριστικά με κακοήθη νεοπλασμάτα. Η παρούσα ανασκόπηση επικεντρώνεται στη μελέτη των κοινών μοριακών μηχανισμών που υπεισέρχονται στην έκτοπη εμφύτευση του ενδομητρίου στην ενδομητρίωση και στη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων. Η βαθύτερη γνώση στο πεδίο αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει στην πληρέστερη κατανόηση του βιολογικού υποστρώματος της νόσου και στην εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων σχετικά με το πιθανώς κακόηθες δυναμικό της ενδομητρίωσης.

Λέξεις κλειδιά: ενδομητρίωση, παθογένεια, μετάσταση, μοριακοί μηχανισμοί.

Εισαγωγή

Ως ενδομητρίωση ορίζεται η παρουσία ενδομητρίου, συμπεριλαμβανομένων αδένων και κυττάρων του στρώματος, εκτός της ενδομήτριας κοιλότητας. Η βαρύτητα της νόσου ποικίλλει από ήπια έως σοβαρή, ενώ οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικές ή να εμφανίζουν χρόνια πυελικό άλγος, δυσμηνόρροια, δυσπαρεύνεια και υπογονιμότητα. Η ενδομητρίωση στην πύελο εντοπίζεται συχνότερα στην ωοθήκη, όπως επίσης κατά σειρά συχνότητας στον πλατύ σύνδεσμο, στο δουλγάσειο χώρο και στον ιερομητρικό σύνδεσμο¹.

Μολονότι αρκετές θεωρίες έχουν προταθεί αναφορικά με την αιτιοπαθογένεια της ενδομητρίωσης, αυτή παραμένει άγνωστη. Η θεωρία που διατυπώθηκε αρχικά ήταν αυτή της μεταπλασίας, σύμφωνα με την οποία μεσοθηλιακά κύτταρα του περιτοναίου υφίστανται μεταπλασία και σχηματίζουν τελικά αδένες και στρώμα ενδομητρίου². Η θεωρία της μεταφοράς ενδομητρικών κυττάρων διά μέσου των λεμφικών και αιμοφόρων αγγείων εξηγεί την εμφάνιση της ενδομητρίωσης σε απομακρυσμένα σημεία του σώματος³. Ο παράγοντας της κληρονομικότητας πιθανόν να παίζει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση

της πάθησης⁴. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως οι διοξίνες και άλλες οιστρογονομιμητικές ουσίες, φαίνεται να επιδρούν στην ανάπτυξη της ενδομητρίωσης⁵. Οι διαταραχές της λειτουργίας του συστήματος τόσο της κυτταρικής όσο και της χυμικής ανοσίας δείχνουν να εμπλέκονται στην εμφάνιση και την εξέλιξη της ενδομητρίωσης⁶.

Η περισσότερη ευρέως αποδεκτή θεωρία είναι αυτή της έκτοπης εμφύτευσης ενδομητρίου, μέσω παλίνδρομης εμμηνορροσίας. Η θεωρία αυτή είναι γνωστή και ως θεωρία του Sampson και ονομάζεται έτσι από τον ερευνητή που τη διατύπωσε πρώτος⁷. Σύμφωνα, λοιπόν, με τη θεωρία του Sampson η ενδομητρίωση φαίνεται να αποτελεί μία ιδιαίτερη περίπτωση καλοήθους μετάστασης. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η μελέτη των κοινών μοριακών μηχανισμών που υπεισέρχονται τόσο στην έκτοπη εμφύτευση του ενδομητρίου στην ενδομητρίωση όσο και στη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων.

Ενδομητρίωση και καρκίνος

Αν και η ενδομητρίωση θεωρείται καλοήθης πάθηση, φαίνεται σύμφωνα με επιδημιολογικές, ιστοπαθολογικές και μελέτες μοριακής ανάλυσης να μοιράζεται κοινά χαρακτηριστικά με κακοήθη νεοπλάσματα⁸. Αρκετές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στον κίνδυνο ανάπτυξης ορισμένων τύπων καρκίνου σε ασθενείς με ενδομητρίωση. Ο σχετικός κίνδυνος για την ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών σε ασθενείς με ενδομητρίωση κυμαίνεται μεταξύ 1.3 έως 8.95 σε σχέση με το γενικό πληθυσμό⁹⁻¹². Η ενδομητρίωση, επίσης, έχει συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ενδοκρινικών όγκων [σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) 1.38], καρκίνου των νεφρών (ΣΚ 1.36), καρκίνου του θυρεοειδούς (ΣΚ 1.33), όγκων του εγκεφάλου (ΣΚ 1.27), μελανώματος (ΣΚ 1.23) και καρκίνου του μαστού (ΣΚ 1.08), καθώς και με ελαττωμένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου (ΣΚ 0.71)¹³.

Από την άλλη μεριά, σε ένα πρόσφατο ερευνητικό πρωτόκολλο της Α' Μαιευτικής - Γυναικολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης αναλύθηκε το γονιδιακό προφίλ προχωρημένης ωοθηκικής ενδομητρίωσης σε σύγκριση με αντίστοιχο φυσιολογικό ενδομήτριο με τη χρήση υψηλής πυκνότητας μικροσυστοιχιών ολιγονουκλεοτιδίων (high-density oligonucleotide microarrays)¹⁴. Στη μελέτη αυτή καλύφθηκε για πρώτη φορά σχεδόν το σύνολο του ανθρώπινου γονιδιώματος, με τον έλεγχο περισσό-

τερων από 40.000 ανθρώπινων γονιδίων και ESTs (expressed sequence tags). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής υποδηλώνουν ότι η προχωρημένη ωοθηκική ενδομητρίωση χαρακτηρίζεται από υψηλή διαφοροποίηση και μηδαμινή ή ελάχιστη πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής.

Μοριακοί μηχανισμοί που υπεισέρχονται στη μετάσταση των κακοήθων νεοπλασιών

Η μετάσταση των κακοήθων νεοπλασιών ευθύνεται για το 90% της σχετιζόμενης με τον καρκίνο θνησιμότητας. Η αλυσίδα των γεγονότων που οδηγούν τελικά στην εμφάνιση των μεταστάσεων αναφέρεται και ως «μεταστατικός καταρράκτης» (metastatic cascade) και συνήθως χωρίζεται σε έξι διακριτά στάδια¹⁵. Το πρώτο στάδιο, της τοπικής διείσδυσης, επιτρέπει στα *in situ* καρκινικά κύτταρα να διασπαστούν τη βασική στιβάδα. Στη συνέχεια μπορούν να εισέλθουν είτε στη λεμφική είτε στην αιματική μικροκυκλοφορία και να μεταφερθούν σε απομακρυσμένες θέσεις, όπου παγιδεύονται, εξαγγιώνονται και σχηματίζουν λανθάνουσες μικρομεταστάσεις. Τελικά, σε κάποιες από αυτές τις μικρομεταστάσεις τα καρκινικά κύτταρα αποκτούν την ικανότητα αποικισμού του ιστού που καταλαμβάνουν και δημιουργούν μακροσκοπικές μεταστάσεις. Τα παραπάνω στάδια του μεταστατικού καταρράκτη σπάνια ολοκληρώνονται επιτυχώς, καθιστώντας τη μετάσταση αναποτελεσματική. Το τελευταίο στάδιο του αποικισμού φαίνεται να είναι και το δυσκολότερο ως προς την επίτευξή του^{15,16}.

Τα επιθηλιακά κακοήθη κύτταρα, προκειμένου να αποκτήσουν κινητικότητα και διεισδυτικότητα, πρέπει να υποστούν μια δραστηκή μετατροπή, την επιθηλιακή-μεσεγγυματική μετατροπή (EMT - epithelial-mesenchymal transition), η οποία συμβαίνει φυσιολογικά μόνο κατά την εμβρυογένεση και την επούλωση του τραύματος¹⁷. Κατά την EMT τα κύτταρα αποβάλλουν τη μορφή και τη γονιδιακή έκφραση των επιθηλιακών κυττάρων και αποκτούν το σχήμα και τα μεταγραφικά χαρακτηριστικά των μεσεγγυματικών κυττάρων. Μεταξύ άλλων, καταστέλλεται η έκφραση της E-καντχερίνης και των κυτοκερατινών, ενώ επάγεται η έκφραση της βιμεντίνης (συστατικό του κυτταροσκελετού των μεσεγγυματικών κυττάρων) και η έκκριση της φμπρονεκτίνης (μιας πρωτεΐνης της εξωκυττάριας ουσίας που φυσιολογικά εκκρίνεται μόνο από μεσεγγυματικά κύτταρα)¹⁸.

Η ικανότητα διείσδυσης των κακοήθων κυττάρων απαιτεί την αναδιαμόρφωση του περιβάλλοντος

ιστού, ώστε να διαπεράσουν την εξωκυττάρια ουσία, γεγονός που τελείται από τις μεταλλοπρωτεάσες ή μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας ουσίας (MMPs - matrix metalloproteases or metalloproteinases)¹⁹. Στα καρκινώματα το μεγαλύτερο μέρος αυτών των πρωτεασών εκκρίνεται από κύτταρα του στρώματος, κυρίως μακροφάγα, μαστοκύτταρα και ινοβλάστες και όχι από αυτά καθ'αυτά τα νεοπλασματικά επιθηλιακά κύτταρα. Οι MMPs διασπώντας συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας, όπως η φιμπρονεκτίνη, η τενασκίνη, η λαμινίνη, το κολλαγόνο και οι πρωτεογλυκάνες, επιτρέπουν στα νεοπλασματικά κύτταρα την κίνηση και τη διείσδυση. Οι MMPs συντίθενται αρχικά ως ανενεργά προ-ένζυμα, τα οποία γίνονται δραστικά μόνο μετά από ενεργοποίηση από άλλες πρωτεάσες. Αρνητική ρύθμιση επίσης ασκεί μία ομάδα πρωτεϊνών, που καλούνται ιστικοί αναστολείς των μεταλλοπρωτεασών (TIMPs - tissue inhibitors of metalloproteinases), που συνδεόμενοι με τις MMPs τις καθιστούν ανενεργείς²⁰.

Έχουν βρεθεί ορισμένα γονίδια τα οποία εκφράζονται σε πολύ μικρότερο βαθμό σε απομακρυσμένες μεταστάσεις από ό,τι στους πρωτοπαθείς όγκους, γεγονός που υποδηλώνει ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην καταστολή των τελευταίων σταδίων της μετάστασης. Τα γονίδια αυτά, που χαρακτηρίζονται από την ικανότητά τους να καταστέλλουν *in vivo* την ανάπτυξη μεταστάσεων, χωρίς όμως να επιδρούν στην ογκογένεση, ονομάζονται κατασταλτικά της μετάστασης γονίδια (metastasis suppressor genes). Ο συνεχώς αυξανόμενος κατάλογος των αναγνωρισμένων κατασταλτικών της μετάστασης γονιδίων έχει ως εξής: NM23, KAI1, KISS1, MKK4, BRMS1, SSECKS, RHOGDI2, VDUP1, CRSP3, TXNIP, DRG1 και RKIP 21.

Μοριακοί μηχανισμοί που υπεισέρχονται στην έκτοπη εμφύτευση του ενδομητρίου στην ενδομητρίωση²²

Οι Flores και συνεργάτες²³, σε ένα πειραματικό μοντέλο αυτομεταμόσχευσης σε ποντικούς, αναζήτησαν κοινή έκφραση γονιδίων ανάμεσα σε πειραματική και φυσική πάθηση. Έτσι, χρησιμοποιώντας μικροσυστοιχιές DNA (cDNA microarrays) μελέτησαν σε ποντικούς την έκφραση γονιδίων, των οποίων η έκφραση είχε βρεθεί επηρεασμένη σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Τα γονίδια αυτά περιλάμβαναν αυξητικούς παράγοντες, κυτοκίνες και υποδοχείς τους, παράγοντες διείσδυσης και μετάστασης, μόρια προσκόλλησης και αντι-αποπτωτικούς παρά-

γοντες. Από τα 1252 γονίδια, 123 βρέθηκαν να εκφράζονται περισσότερο από δύο φορές και 45 λιγότερο από το μισό σε έκτοπο ενδομήτριο συγκριτικά με το φυσιολογικό, γεγονός που καταδεικνύει τις διαφορές σε μοριακό επίπεδο ανάμεσα στο φυσιολογικό και έκτοπο ενδομήτριο.

Οι Shaco-Levy και συνεργάτες²⁴ διεξήγαγαν μια ανοσοϊστοχημική μελέτη, με σκοπό να συγκρίνουν την έκφραση των μεταλλοπρωτεασών-2 (MMP-2), -9 (MMP-9), της E-καντχερίνης (E-cadherin) και της β-κατενίνης (β-catenin) στην ενδομητρίωση, στο χαμηλού βαθμού ενδομητριοειδή καρκίνο του ενδομητρίου και στο φυσιολογικό ενδομήτριο στην παραγωγική φάση του κύκλου. Βρέθηκε ότι οι ενδομητριοειδικοί ιστοί εμφάνισαν στατιστικώς σημαντικά ισχυρότερη έκφραση MMP-9 και ελαττωμένη έκφραση β-κατενίνης σε σχέση με το παραγωγικό ενδομήτριο. Επίσης, οι ενδομητριοειδικοί ιστοί εμφάνισαν στατιστικώς σημαντική αύξηση στην έκφραση των MMP-2, MMP-9 και E-καντχερίνης και στατιστικώς σημαντική ελάττωση στην έκφραση της β-κατενίνης συγκρινόμενοι με τον ενδομητριοειδή καρκίνο του ενδομητρίου. Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, ενισχύεται η υπόθεση ότι η ενδομητρίωση και ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι δύο παθήσεις που μοιράζονται μεταστατικές ιδιότητες, αλλά έχουν διαφορετική βιολογική συμπεριφορά.

Το ποσοστό των αρνητικών στην E-καντχερίνη επιθηλιακών κυττάρων σε κυτταροκαλλιέργειες και βιοψίες φυσιολογικού ενδομητρίου και ενδομητρίωσης μελετήθηκαν από τους Gaetje και συνεργάτες²⁵. Τα κύρια ευρήματα αυτής της μελέτης είναι ότι τα βασικά αρνητικά στην E-καντχερίνη επιθηλιακά κύτταρα από βιοψίες περιτοναϊκής ενδομητρίωσης έχουν μεταστατικές ιδιότητες *in vitro*, ενώ επιθηλιακά κύτταρα από βιοψίες ενδομητρίου χωρίς μεταστατικές ιδιότητες είναι θετικά στην E-καντχερίνη. Φαίνεται ότι η απουσία έκφρασης E-καντχερίνης συνιστά καθοριστικό παράγοντα για τη μεταστατική ικανότητα των ενδομητριοειδών κυττάρων τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*.

Οι Zeitvogel και συνεργάτες²⁶, αφού δημιούργησαν κυτταρικές σειρές ενδομητρίωσης με τη χρήση του SV40 T-αντιγόνου, συνέκριναν κυτταρικές σειρές ενδομητρίωσης που δεν εκφράζουν κυτοκερατίνη ούτε E-καντχερίνη [CK(-)/Ecad(-)] με κυτταρικές σειρές καρκινώματος της ουροδόχου κύστης EJ28 και RT122. Οι κυτταρικές σειρές ενδομητρίωσης εμφάνισαν παρόμοια με την κυτταρική σειρά EJ28 μεταστατική ικανότητα. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η ενδομητρίωση μολονότι δεν είναι νεοπλασματική νόσος μοιράζεται

κοινά χαρακτηριστικά και μηχανισμούς με τη μετάσταση στον καρκίνο.

Σχετικά με τους ανοσολογικούς και φλεγμονώδεις παράγοντες που φαίνεται να ενέχονται στην παθοφυσιολογία της ενδομητρίωσης, μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF - tumor necrosis factor) σε γυναίκες με ενδομητρίωση^{27,28}. Οι Braun και συνεργάτες²⁹ μελέτησαν την επίδραση του TNF-α και του αυτόλογου περιτοναϊκού υγρού στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ενδομητρίου σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Το περιτοναϊκό υγρό των γυναικών με ενδομητρίωση προκάλεσε τον πολλαπλασιασμό των αυτόλογων και ετερόλογων κυτταροκαλλιεργείων ενδομητρίου γυναικών με ενδομητρίωση, ενώ αντίθετα ο διαλυτός υποδοχέας του TNF, etanercept, την ανέστειλε. Ο ανασυνδυασμένος TNF-α επιπλέον διέγειρε τον πολλαπλασιασμό τόσο των ενδομητρωσικών κυττάρων όσο και του ενδομητρίου γυναικών με ενδομητρίωση, ενώ αντίθετα, το ετερόλογο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με ενδομητρίωση και ο ανασυνδυασμένος TNF-α δεν αύξησαν, αλλά συχνά ανέστειλαν τον πολλαπλασιασμό ενδομητρίου γυναικών χωρίς ενδομητρίωση. Έτσι, φαίνεται ότι τα κύτταρα του ενδομητρίου γυναικών με ενδομητρίωση μπορούν να χρησιμοποιούν συστατικά του περιτοναϊκού υγρού, όπως ο TNF-α, τα οποία διευκολύνουν την εξάπλωσή τους στον έκτοπο ιστό. Τα κύτταρα του ενδομητρίου, όμως, γυναικών χωρίς ενδομητρίωση δεν διαθέτουν την ικανότητα αυτή, γεγονός που πιθανόν να αιτιολογεί την ανάπτυξη της νόσου μόνο σε ορισμένες γυναίκες.

Αναφορικά με τον TNF-α, μια ακόμα μελέτη από τους Lee και συνεργάτες³⁰ διενεργήθηκε με σκοπό να διερευνήσει αν συγκεκριμένοι απλότυποι SNPs (single nucleotide polymorphisms - πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου) της περιοχής του εκκινητή του γονιδίου του TNF-α σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ενδομητρίωσης προχωρημένου σταδίου στον Κορεάτικο πληθυσμό. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι ο γονότυπος TNF:g.-1031CC φαίνεται να συνδέεται με την ενδομητρίωση προχωρημένου σταδίου, ενώ ο γονότυπος TNF:g.-863CC έχει μάλλον προστατευτικό ρόλο για την ανάπτυξη ενδομητρίωσης.

Οι Barrier και συνεργάτες³¹ προκειμένου να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης του anti-TNF (etanercept) για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης πραγματοποίησαν τυχαιοποιημένη, διπλή- τυφλή μελέτη σε 12 θηλυκούς πιθήκους με διαπιστωμένη κατά τη διάρρηση λαπαροσκόπησης ενδομητρίωση περιτοναίου. Παρατηρήθηκε στατι-

στικώς σημαντική ελάττωση της έκτασης και μια τάση μείωσης του απόλυτου αριθμού των ερυθρών ενδομητρωσικών βλαβών⁶ στην ομάδα που έλαβε etanercept (n=8), ενώ ο αριθμός και η συνολική έκταση των λευκών και μελανών βλαβών σημείωσαν ήπια αλλά όχι στατιστικώς σημαντική αύξηση. Ο anti-TNF παράγοντας, λοιπόν, φαίνεται ότι δρα αποτελεσματικά στην ελάττωση των ενεργών εστιών ενδομητρίωσης στους πιθήκους. Ερωτηματικά βέβαια παραμένουν ως προς την ασφάλεια της χρήσης του στον άνθρωπο.

Δεδομένου του γενετικού υπόβαθρου που πιθανότατα υπάρχει στην ενδομητρίωση, οι Ferrari και συνεργάτες³² μελέτησαν την πιθανή επίδραση δύο πολυμορφισμών στην περιοχή του εκκινητή των γονιδίων των MMP-1 και 3 στην προδιάθεση και σοβαρότητα της πάθησης. Οι δύο πολυμορφισμοί δεν φάνηκε να συνιστούν παράγοντα γενετικής προδιάθεσης για την εμφάνιση και τη σοβαρότητα της ενδομητρίωσης στον Ιταλικό πληθυσμό.

Οι Mizumoto και συνεργάτες³³ μελέτησαν την έκφραση και εντόπιση των MMP-1, -2, -3, -7, -9 και του TIMP-1 σε 20 ασθενείς με ενδομητρώματα με τη χρήση ανοσοϊστοχημείας και καταμέτρησαν τα επίπεδα των MMP-1, TIMP-1 και του λόγου MMP-1/TIMP-1 στο υγρό των ενδομητρωμάτων των 20 αυτών ασθενών με τη χρήση Elisa και Western Blotting. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας στην ενδομητρίωση προκαλείται από διάφορες MMPs που παράγονται κυρίως από τα κύτταρα του στρώματος.

Τέλος, οι Prowse και συνεργάτες³⁴, με σκοπό να διερευνήσουν την υπόθεση ότι οι ενδομητρωσικές βλάβες αποτελούν αληθή νεοπλάσματα, ανέλυσαν 17 δείγματα ωοθηκικής ενδομητρίωσης για απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH - loss of heterozygosity) σε 12 γενετικές θέσεις (D9S1870, D9S265, D9S270, D9S161, D11S29, D1S199, D8S261, APOA2, PTCH, TP53, D10S541 και D10S1765) με PCR. Δεδομένου ότι απώλεια ετεροζυγωτίας βρέθηκε σε ένα μόνο γενετικό τόπο (D8S261), δεν μπορεί να στηριχθεί η υπόθεση ότι η ωοθηκική ενδομητρίωση συνιστά νεοπλασματική νόσο.

Συμπεράσματα

Το σύνολο των ευρημάτων που προκύπτουν από τις κλινικές και εργαστηριακές μελέτες που προαναφέρθηκαν υποδηλώνει το γεγονός ότι η ενδομητρίωση, αν και μοιράζεται κοινά γενετικά, ανοσοβιολογικά, ορμονικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά με τη μετάσταση των καρκινικών κυττά-

ρων, διαφέρει ως προς τη βιολογική της συμπεριφορά. Ενώ, δηλαδή, η έκτοπη εμφύτευση του ενδομητρίου στο πλαίσιο της ενδομητρίωσης μπορεί να χρησιμοποιεί κοινούς μοριακούς μηχανισμούς με τη μετάσταση των κακοήθων νεοπλασιών, φαίνεται τελικά ότι το μοριακό προφίλ των δυο αυτών νοσολογικών οντοτήτων διαφοροποιείται ποσοτικά. Είναι παρόλα αυτά αναγκαίο να πραγματοποιηθούν εκτενέστερες και διεξοδικότερες μελέτες των μοριακών μηχανισμών που υπεισέρχονται στην αιτιοπαθογένεια της ενδομητρίωσης έτσι, ώστε να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα αναφορικά με το κακόηθες δυναμικό της ενδομητρίωσης.

Current knowledge on common molecular mechanisms involved in endometriosis and tumour metastasis

Timologou A.¹, Zafrakas M.¹, Grimbizis G.¹, Miliaras D.², Kotronis K.¹, Tarlatzis B.¹

¹ 1st Department for Obstetrics and Gynecology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

² Laboratory for Histology and Embryology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Correspondence: A. Timologou
1st Department for Obstetrics and Gynecology, Papageorgiou Hospital, Thessaloniki Ring Road, 56403 Thessaloniki, Greece
Tel: 6977594850, E-mail: atimolog@auth.gr

Summary

Although several theories exist, the etiology and pathogenesis of endometriosis is poorly understood. Clinical and laboratory studies imply that this disease has common characteristics with malignant neoplasms. The present review is focused on the study of the common molecular mechanisms involved in implantation of tissue at ectopic sites in endometriosis and tumour metastasis. Further investigation in this field should increase our understanding about the biological background of the disease and lead to safer conclusions about the malignant potential of endometriosis.

Key words: endometriosis; pathogenesis; metastasis; molecular mechanisms.

Βιβλιογραφία

- Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 335-338.
- Fujii S. Secondary Mullerian system and endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 219-225.
- Donnez J, Van Langendonck A, Casanas-Roux F, et al. Current thinking on the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54 Suppl 1: 52-62.
- Kennedy SH. Genetics of endometriosis, a review of the positional cloning approaches. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 111-118.
- Rier SE, Martin DC, Bowman RE, et al. Endometriosis in rhesus monkeys (*Maccaca mulatta*) following chronic exposure to 2, 3, 7, 8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1993; 21: 431-441.
- Leibovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 1-10.
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 442-469.
- Ματαλλιωτάκης Ι, Κάππου Δ, Ζιώγος Ε, Κουμαντάκης Ε. Ενδομητρίωση και καρκίνος. Στο: Αγοραστός Θ, Παπανικολάου Α, Ταρλατζής Β, εκδ. Νέες εξελίξεις στην πρόληψη και αντιμετώπιση του γυναικολογικού καρκίνου: University Studio Press, 2009: 35-42.
- Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 395-400.
- Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, et al. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. *Epidemiology* 2005; 16: 500-507.
- Melin A, Sparen P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006; 21: 1237-1242.
- Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 37-43.
- Melin A, Sparen P, Bergqvist A. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. *Hum Reprod* 2007; 22: 3021-3026.
- Zafrakas M, Tarlatzis BC, Streichert T, et al. Genome-wide microarray gene expression, array-CGH analysis and telomerase activity in advanced ovarian endometriosis: High degree of differentiation rather than malignant potential. *Int J Mol Med* 2008; 21: 335-344.
- Weinberg RA. Moving out: Invasion and metastasis. In: Garland Science, Taylor & Francis Group, eds. *The biology of cancer*, 2007: 587-654.
- MacDonald IC, Groom AC, Chambers AF. Cancer spread and micrometastasis development: quantitative approaches for in vivo models. *Bioessays* 2002; 24: 885-893.
- Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15: 740-746.
- Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mes-

- enchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119: 1420-1428.
19. Κοτρώνης Κ, Ζαφράκας Μ, Γκομπιζής Γ, Μηλιαράς Δ, Ταρλατζής Β. Παθογένεια της ενδομητρίωσης: Ποιο ρόλο παίζουν τα ένζυμα της εξωκυττάριας ουσίας; *Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία* 2008; 20(4): 351-355.
 20. Cruz-Munoz W, Khokha R. The role of tissue inhibitors of metalloproteinases in tumorigenesis and metastasis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45: 291-338.
 21. Horak CE, Lee JH, Marshall J, Shreeve SM, Steeg PS. The role of metastasis suppressor genes in metastatic dormancy. *APMIS* 2008; 116: 586-601.
 22. Starzinski-Powitz A, Zeitvogel A, Schreiner A, Baumann R. In search of pathogenic mechanisms in endometriosis: The challenge for molecular cell biology. *Curr Mol Med* 2001; 1: 655-664.
 23. Flores I, Rivera E, Ruiz LA, et al. Molecular profiling of experimental endometriosis identified gene expression patterns in common with human disease. *Fertil Steril* 2007; 87: 1180-1199.
 24. Shaco-Levy R, Sharabi S, Benharroch D, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9, E-cadherin, and beta-catenin expression in endometriosis, low-grade endometrial carcinoma and non-neoplastic eutopic endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139: 226-232.
 25. Gaetje R, Kotzian S, Herrmann G, et al. Nonmalignant epithelial cells, potentially invasive in human endometriosis, lack the tumor suppressor molecule E-cadherin. *Am J Pathol* 1997; 150: 461-467.
 26. Zeitvogel A, Baumann R, Starzinski-Powitz A. Identification of an invasive, N-cadherin-expressing epithelial cell type in endometriosis using a new cell culture model. *Am J Pathol* 2001; 159: 1839-1852.
 27. Keenan JA, Chen TT, Chadwell NL, et al. IL-1 beta, TNF-alpha, and IL-2 in peritoneal fluid and macrophage-conditioned media of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34: 381-385.
 28. Eisermann J, Gast MJ, Pineda J, et al. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 1988; 50: 573-579.
 29. Braun DP, Ding J, Dmowski WP. Peritoneal fluid-mediated enhancement of eutopic and ectopic endometrial cell proliferation is dependent on tumor necrosis factor-alpha in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 727-732.
 30. Lee GH, Choi YM, Kim SH, et al. Association of tumor necrosis factor- α gene polymorphisms with advanced stage endometriosis. *Hum Reprod* 2008; 23: 977-981.
 31. Barrier BF, Bates GW, Leland MM, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in the treatment of spontaneous endometriosis in baboons. *Fertil Steril* 2004; 81 Suppl 1: 775-779.
 32. Ferrari MM, Biondi ML, Rossi G, et al. Analysis of two polymorphisms in the promoter region of matrix metalloproteinases 1 and 3 in women with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 212-217.
 33. Mizumoto H, Saito T, Ashihara K, et al. Expression of matrix metalloproteinases in ovarian endometriomas: immunohistochemical study and enzyme immunoassay. *Life Sci* 2002; 71: 259-273.
 34. Prowse AH, Fakis G, Manek S, et al. Allelic loss studies do not provide evidence for the "endometriosis-as-tumor" theory. *Fertil Steril* 2005; 83 Suppl 1: 1134-1143.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 30/04/2011 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 30/05/2011