



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ – ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Η ενδομητρίωση και τα γενετικά χαρακτηριστικά της νόσου»

Νικόλαος Χρ. Μαχαιριώτης

Επιβλέπων:

**Δρακάκης Πέτρος, Καθηγητής Μαιευτικής & Γυναικολογίας, Ιατρική
Σχολή ΕΚΠΑ, Α Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Γ.Ν.Α «Αλεξάνδρα»**

Αθήνα

Σεπτέμβριος 2019

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Η ενδομητρίωση και τα γενετικά χαρακτηριστικά της νόσου»

Νικόλαος Χρ. Μαχαιριώτης

A.M.: 20150589

Επιβλέπων:

Δρακάκης Πέτρος, Καθηγητής Μαιευτικής & Γυναικολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Ά Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Γ.Ν.Α «Αλεξάνδρα»

Εξεταστική Επιτροπή:

Δρακάκης Πέτρος, Καθηγητής Μαιευτικής & Γυναικολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Ά Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Γ.Ν.Α «Αλεξάνδρα»

Ντόμαλη Αικατερίνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Μαιευτικής – Γυναικολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»

Μαυρογιάννη Δέσποινα, Δρ. Μοριακής Βιολογίας – Ε.ΔΙ.Π Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»

Σεπτέμβριος 2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Από την πρώτη κλινική περιγραφή της ενδομητρίωσης, έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος για την κατανόηση των αιτιών αυτής της εξουθενωτικής νόσου. Παρόλο που καμία από τις θεωρίες για την παθογένεια της ενδομητρίωσης δεν μπορεί να εξηγήσει όλες τις περιγραφείσες εκδηλώσεις της, η θεωρία της παλίνδρομη εμμηνόρροιας έχει αποκτήσει ευρεία αποδοχή ως εξήγηση για τη διάδοση των ενδομητρικών κυττάρων. Ο ακριβής παράγοντας ή οι παράγοντες που ευνοούν την επιβίωση και την επακόλουθη εμφύτευση του εκτοπισμένου ενδομητρίου σε άλλους ιστούς, παραμένουν άγνωστοι. Οι έμφυτες ή επίκτητες ιδιότητες του ενδομητρίου και η ελαττωματική ανοσολογική κάθαρση είναι συστήματα που παρουσιάζουν ενδιαφέρον για την κατανόηση του μηχανισμού της εγκατάστασης ενδομητριωτικών εμφυτευμάτων στους ιστούς. Οι αιτίες για τα παρατηρούμενα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της φλεγμονής, της εξάρτησης από τα οιστρογόνα και της ανθεκτικότητας στην προγεστερόνη στην παθοφυσιολογία του πόνου και της στειρότητας που συνδέονται με την ενδομητρίωση αποτελούν περιοχές της σύγχρονης έρευνας.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία γίνεται αναφορά στις πιο πρόσφατες μεθόδους ανάλυσης του γονιδιώματος και οι εφαρμογές τους στην διερεύνηση των γενετικών χαρακτηριστικών της ενδομητρίωσης. Μερικά από τα πιο ενδιαφέροντα αποτελέσματα αφορούν την ταυτοποίηση γονιδιακών πολυμορφισμών (SNPs) και η ποσοτική έκφραση χαρακτηριστικού-γονιδιώματος (eQTL) σε δείγματα από ασθενείς με ενδομητρίωση. Τα ερευνητικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ των γονιδίων παίζει καθοριστικό ρόλο στην έκφρασή τους. Επιπλέον, γενετικές μεταλλάξεις που έχουν ανιχνευτεί σε δείγματα από ενδομητριωτικό ιστό δείχνουν μια πιθανή σύνδεση της ασθένειας με την εμφάνιση καρκίνου στους ασθενείς με ενδομητρίωση.

Η πρόοδος στην έρευνα για τα αίτια της ενδομητρίωσης, αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την ανάπτυξη της πρόληψης, της έγκαιρης διάγνωσης με μη επεμβατικές μεθόδους και της αποτελεσματικής αντιμετώπισης της νόσου.

Λέξεις-κλειδιά: ενδομητρίωση, βιοδείκτης, όγκος, μετάλλαξη

ABSTRACT

Since the original clinical description of endometriosis, much has been accomplished in furthering our understanding of this debilitating disease. Though no theory of pathogenesis can account for all of the described manifestations of endometriosis, the retrograde menstruation theory has gained widespread acceptance as an explanation for the dissemination of endometrial cells. The exact factor or factors that orchestrate the survival and subsequent implantation of the displaced endometrium remain unknown. Innate or acquired properties of the endometrium and defective immune clearance are systems of interest in elucidating the establishment of endometriotic implants. Disease heterogeneity, particularly in lesional phenotype, requires adherence to histopathologic confirmation of implants in clinical and molecular research. The underpinnings for the observed hallmarks of inflammation, estrogen dependence, and progesterone resistance in the pathophysiology of endometriosis associated pain and infertility are areas of active research. With further advances in our understanding of endometriosis, preventive strategies, novel non-surgical diagnostic modalities and targeted therapeutics hold great promise of becoming realities.

In this diploma thesis, reference is made to the most recent methods of genome analysis and their applications in the investigation of endometriosis genetic features. Some of the most interesting results are related to the identification of genomic polymorphisms (SNPs) and quantitative expression of the genome (eQTL) in samples from endometriosis patients. The research results show that the interaction between genes plays a key role in their expression. In addition, genetic mutations detected in samples from endometriotic tissue show a possible association of the disease with cancer in endometriosis patients.

Key words: endometriosis, biomarker, tumor, mutation

ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

Στην Βίβιαν και την Ιωάννα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Αναπαραγωγική-Αναγεννητική Ιατρική» της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κα Ντέπυ Μαυρογιάννη, για την πολύτιμη καθοδήγησή της, τη στήριξή της σε όλα τα επίπεδα και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε. Εξίσου θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές της Ιατρικής Σχολής, κκ Δημήτριο Λουτράδη και Πέτρο Δρακάκη, για τη στήριξη που μου παρείχαν τόσο κατά την ερευνητική διαδικασία όσο και ευρύτερα. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω και το σύνολο του ερευνητικού και διοικητικού προσωπικού του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών, που διαμόρφωσε ένα υψηλού επιπέδου περιβάλλον μάθησης και δημιουργίας νέας γνώσης.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ ανήκει στους οικείους μου. Στους φίλους και συναδέλφους που μου παρείχαν ψυχολογική και ηθική υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών σπουδών μου. Στους γονείς μου, Χριστόδουλο και Ιωάννα, των οποίων την αγάπη και αμέριστη στήριξη είχα σε κάθε βήμα μου από τότε που ξεκίνησα τις σπουδές μου μέχρι και σήμερα. Τους ευχαριστώ και τους είμαι ευγνώμων για όλα. Στη σύζυγό μου, Βίβιαν που είναι πάντα δίπλα μου, ενθαρρύνοντάς με να προχωρήσω ακόμα και όταν μου φαινόταν αδύνατο. Και την κόρη μου Ιωάννα, που εδώ και δύο χρόνια έχει κάνει πιο ενδιαφέρουσα την καθημερινότητά μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΓΥΝΑΙΚΕΙΟ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	11
1. Εισαγωγή.....	11
1.2 Τα όργανα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος.....	12
1.3 Ο έμμηνος κύκλος.....	14
1.4 Η Ωοθυλακική φάση	16
1.5 Ωορρηξία.....	17
1.6 Η ωχρινική φάση.....	18
1.7 Ο ρόλος των ορμονών στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα	20
1.7.1 Τα οιστρογόνα.....	20
1.7.2 Η προγεστερόνη	21

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ	23
2.1 Τα στάδια της γονιμοποίησης	23
2.2 Τα στάδια της εμφύτευσης.....	26
2.3 Η εμβρυική ανάπτυξη	28

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ	30
3.1 Ορισμός Επιδημιολογία	30
3.2 Αιτιοπαθογένεια	30
3.3 Κλινική εικόνα	34
3.4 Διάγνωση.....	35
3.5 Σταδιοποίηση	36
3.6 Αντιμετώπιση	37
3.6.1 Θεραπεία γονιμότητας.....	38
3.6.2 Υστερεκτομή με απομάκρυνση των ωοθηκών.....	39
3.7 Ενδομητρίωση μετά την εμμηνόπαυση.....	39

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ – ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ 41

4.1 Εισαγωγή.....	41
4.2 Μελέτες γονιδιώματος	42
4.2.1 Γονιδιακός Χάρτης (Gene mapping).....	43
4.2.2 Γενικές μελέτες σύνδεσης γονιδιώματος (Genome Wide Association Studies, GWAS).....	44
4.2.2.α GWAS ανάλυση για την ταυτοποίηση SNPs στην ενδομητρίωση	45
4.2.3 Σταθμισμένη ανάλυση συσχέτισης δικτύου (Weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)	47
4.2.3.α Μικροσυστοιχίες DNA (DNA Microarray Technology).....	48
4.2.3.β WGCNA ανάλυση για την ενδομητρίωση	49
4.2.4 Η ποσοτική έκφραση χαρακτηριστικού-γονιδιώματος (Expression quantitative trait loci, eQTLs)	50
4.2.4.α Ταυτοποίηση των περιοχών eQTLs στην ενδομητρίωση	51

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ 53

5.1 Διαταραχές της ανοσολογικής σηματοδότησης στην ενδομητρίωση	53
5.1.1 Μεταβολή της κατατομής των κυτταροκινών στις ενδομητρωσικές κύστες.....	54
5.1.2 Επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και των ενδομητρωσικών κύστεων	54
5.1.3 Διαταραχή της σηματοδότησης της ενδογενούς απόπτωσης στην ενδομητρίωση.....	55
5.1.4 Δυσλειτουργία οξειδωτικού στρες στην ενδομητρίωση	55

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΑΠΟΡΥΘΜΙΣΗ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ..... 56

6.1 Απορρύθμιση γονιδίων στην ενδομητρίωση.....	56
6.2 Μεταλλάξεις γονιδίων στην ενδομητρίωση	59
6.2 Συσχέτιση γονιδιακών μεταλλάξεων στην εν τω βάθει ενδομητρίωση με τον καρκίνο.....	61

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ..... 63

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 66

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. SNPs τα οποία συνδέονται με την ενδομητρίωση	46
Πίνακας 2. Γονίδια με μειωμένη ρύθμιση στην ενδομητρίωση	58
Πίνακας 3. Κοινά γενετικά χαρακτηριστικά μεταξύ ενδομητρίωσης και καρκίνου	61

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα.	12
Εικόνα 2. Ο έμμηνος κύκλος 28 ημερών.	15
Εικόνα 3. Η σχέση υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθήκης και η επίδραση των ωοθηκικών ορμονών στο ενδομήτριο κατά τη διάρκεια του γεννητικού κύκλου.	22
Εικόνα 4. Τα στάδια της εμβρυικής ανάπτυξης.	26
Εικόνα 5. Οι μηχανισμοί της ενδομητρίωσης.	34
Εικόνα 6. Μεγαλύτερη συχνότητα SNPs στα άτομα που εμφανίζουν την ασθένεια.	45

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΓΥΝΑΙΚΕΙΟ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

1. Εισαγωγή

Το ανθρώπινο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα περιλαμβάνει μία σειρά από όργανα που βρίσκονται κυρίως στο εσωτερικό του σώματος και γύρω από την περιοχή της πυέλου.¹ Συγκεκριμένα αποτελείται από τρία κύρια μέρη: τον κόλπο, που περιβάλλει το αιδοίο, το κολπικό άνοιγμα, τη μήτρα, η οποία εσωκλείει το αναπτυσσόμενο έμβρυο και τέλος τις ωθήκες οι οποίες παράγουν τα ωάρια της γυναίκας. Επίσης, το στήθος είναι αναπαραγωγικό όργανο το οποίο είναι χρήσιμο κατά τη διάρκεια της άσκησης του γονικού κύκλου. Ανατομικά ο κόλπος συναντά στο εξωτερικό περιβάλλον το αιδοίο, την κλειτορίδα και την ουρήθρα. Η κατασκευή του κόλπου είναι συνδεδεμένη με τη μήτρα μέσω του τραχήλου, ενώ η μήτρα προσαρτάται στις ωθήκες μέσω των σαλπίγγων.

Περίπου κάθε 28 ημέρες, οι ωθήκες απελευθερώνουν ένα ωάριο που περνάει μέσω της σάλπιγγας στη μήτρα. Το ωάριο γονιμοποιείται από το σπέρμα, προσκολλάται στο ενδομήτριο και το έμβρυο αρχίζει να αναπτύσσεται. Συνήθως η γονιμοποίηση συμβαίνει στις σάλπιγγες, αλλά μπορεί να συμβεί και στην μήτρα. Έτσι το ζυγωτό εμφυτεύεται στην ενδομητρική κοιλότητα, όπου ξεκινά η διαδικασία της εμβρυογένεσης και μορφογένεσης. Όταν το έμβρυο είναι ανεπτυγμένο τότε, ο τράχηλος διαστέλλεται και οι συστολές της μήτρας ωθούν το έμβρυο μέσα από το κανάλι γέννησης. Στην περίπτωση μη γονιμοποίησης, το ενδομήτριο και το μη γονιμοποιημένο ωάριο αποβάλλονται μέσω μίας διαδικασίας γνωστή ως εμμηνόρροια (Εικόνα 1.).



Εικόνα 1. Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα.

1.2 Τα όργανα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος

Ωοθήκες: Η ωοθήκη είναι το αναπαραγωγικό όργανο που παράγει τα ωάρια. Οι ωοθήκες είναι γονάδες και ενδοκρινείς αδένες στα θηλυκά. Οι ωοθήκες εκκρίνουν τόσο τα οιστρογόνα όσο και την προγεστερόνη. Τα οιστρογόνα είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση των δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου των θηλυκών κατά την εφηβεία και για την ωρίμανση και συντήρηση των αναπαραγωγικών οργάνων στην ώριμη λειτουργική τους κατάσταση. Η προγεστερόνη και τα οιστρογόνα με τις αλλαγές τους στο ενδομήτριο προωθούν την έμμηνο ρήση.

Οι ωοθήκες είναι η θέση παραγωγής των γαμετών και η ανάπτυξη του ωαρίου γίνεται μέσα στο περιβάλλον τους. Τα ωοθυλάκια αποτελούνται από διαφορετικούς τύπους και αριθμό κυττάρων ανάλογα με το στάδιο ωρίμανσης τους, για τα οποία γνωρίζουμε ότι καθορίζεται το μέγεθος τους. Όταν η ωρίμανση των ωοκυττάρων ολοκληρωθεί, ένα κύμα ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) που εκκρίνεται από την υπόφυση διεγείρει τη ρήξη του θυλακίου και την απελευθέρωση των ωοκυττάρων. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται ωορρηξία. Το θυλάκιο παραμένει λειτουργικό και μεταμορφώνεται σε ένα ωχρό σωματίο, το οποίο εκκρίνει στη συνέχεια προγεστερόνη για να προετοιμάσει την μήτρα για πιθανή εμφύτευση του εμβρύου. Κάθε ωοθήκη απελευθερώνει εναλλάξ ένα

αυγό κάθε μήνα. Όταν κάποια ωοθήκη είναι απύσχα ή δυσλειτουργική, η άλλη ωοθήκη θα συνεχίσει να απελευθερώνει τα προβλεπόμενα αυγά κάθε μήνα. Οι ωοθήκες εκκρίνουν οιστρογόνα, προγεστερόνη και τεστοστερόνη. Τα οιστρογόνα είναι υπεύθυνα για τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου των θηλυκών κατά την εφηβεία. Επίσης, είναι ζωτικής σημασίας για την ωρίμανση και τη συντήρηση των ώριμων και λειτουργικών αναπαραγωγικών οργάνων. Η προγεστερόνη προετοιμάζει τη μήτρα για την εγκυμοσύνη και τους μαστικούς αδένες για τη γαλακτοπαραγωγή. Η προγεστερόνη και τα οιστρογόνα προωθούν της εμμηνορροια μέσω των αλλαγών στο ενδομήτριο. Τέλος, η τεστοστερόνη είναι σημαντική στις γυναίκες για την ανάπτυξη της μυϊκής μάζας, των μυών και των οστών καθώς και για τον ρόλο της στη λίμπιντο.

Μήτρα: Η μήτρα είναι ένα σημαντικό γυναικείο όργανο των θηλαστικών. Το ένα άκρο της, ο τράχηλος, προεξέχει εντός του κόλπου, ενώ το άλλο είναι συνδεδεμένο με μία ή δύο σάλπιγγες. Το έμβρυο αναπτύσσεται μέσα στη μήτρα κατά τη διάρκεια της κύησης. Η μήτρα είναι απαραίτητη στη σεξουαλική απόκριση κατευθύνοντας τη ροή του αίματος στην πύελο και στα εξωτερικά γεννητικά όργανα, συμπεριλαμβανομένων των ωοθηκών, του κόλπου, του αιδοίου, και της κλειτορίδας. Η λειτουργία της μήτρας είναι να δέχεται το γονιμοποιημένο ωάριο, το οποίο διέρχεται μέσα από την ενδομήτρια-σαλπιγγική διασταύρωση και εμφυτεύεται σε κάποιο τοίχωμα της, και να το συγκρατεί εκεί έως τον τοκετό.

Η επένδυση της κοιλότητας της μήτρας ονομάζεται ενδομήτριο και αποτελείται από δύο στρώματα: το λειτουργικό και το βασικό ενδομήτριο. Σε όλα τα θηλαστικά, συμπεριλαμβανομένων και των ανθρώπων, το ενδομήτριο χτίζει μια επένδυση περιοδικά που χύνεται ή απορροφάται εάν δεν συμβεί κύηση. Η απόπτωση του λειτουργικού ενδομητρίου είναι υπεύθυνη για την έμμηνο ρύση, σε όλα τα γόνιμα χρόνια. Ανάλογα με το είδος και τα χαρακτηριστικά της σωματικής και ψυχικής υγείας, το βάρος, τους περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως του κερκάδιου ρυθμού και του φωτοπεριορισμού, η επίδραση της εμμήνου ρύσεως στην αναπαραγωγική λειτουργία της μήτρας υπόκειται στην παραγωγή ορμονών, την αναγέννηση των κυττάρων, και άλλων βιολογικών δραστηριοτήτων.

Σάλπιγγες: Οι σάλπιγγες, είναι δύο πολύ λεπτοί σωλήνες με επένδυση από κροσσωτό επιθήλιο, που οδηγεί από τις ωοθήκες των θηλυκών θηλαστικών εντός της μήτρα. Αυτοί οι σωλήνες επιτρέπουν τη διέλευση του ωαρίου από την ωοθήκη προς τη μήτρα. Όταν ένα ωάριο αναπτύσσεται σε μια ωοθήκη, είναι έγκλειστο σε ένα σάκο γνωστό ως ωοθυλάκιο. Για την ωρίμανση του, το θυλάκιο προκαλεί ρήξη του τοιχώματος της ωοθήκης, επιτρέποντας στο ωάριο να διαφύγει. Το αυγό έχει αλιευθεί από το κροσσωτό άκρο και ταξιδεύει στην λήκυθο, όπου συνήθως συναντά το σπέρμα για να πραγματοποιηθεί η γονιμοποίηση. Το γονιμοποιημένο ωάριο, δηλαδή το ζυγωτό, ταξιδεύει προς τη μήτρα με τη βοήθεια των βλεφαρίδων και των μυών των σαλπίγγων. Μετά από περίπου πέντε ημέρες, το νέο έμβρυο εισέρχεται στην κοιλότητα της μήτρας και εμφυτεύεται μια ημέρα αργότερα.

Κόλπος: Οι κύριες λειτουργίες του κόλπου είναι η σεξουαλική διέγερση, η σεξουαλική επαφή και ο τοκετός. Ο κόλπος παρέχει το κανάλι για τη μεταφορά του μωρού από τη μήτρα, έξω από το σώμα της μητέρας. Επίσης κατά τη γέννηση, η ελαστικότητα του κόλπου επιτρέπει να διευρύνει την κανονική διάμετρο του. Από την άλλη το αιδοίο αποτελείται από τα εξωτερικά γεννητικά όργανα του θηλυκού θηλαστικού. Η ανάπτυξή του ξεκινάει από το έμβρυο και ολοκληρώνεται κατά την εφηβεία. Μια σειρά από ράχες που παράγονται από την αναδίπλωση του τοιχώματος του εξωτερικού του κόλπου ονομάζονται κολπικές πτυχώσεις.

Ακόμη η κολπική λίπανση παρέχεται από τους αδένες του Bartholin, κοντά στο άνοιγμα του κόλπου και του τραχήλου της μήτρας ενώ η μεμβράνη του κολπικού τοιχώματος παράγει υγρασία, αν και δεν περιέχει αδένες. Επίσης, πριν και κατά τη διάρκεια της ωορρηξίας, οι αδένες βλέννας του τραχήλου της μήτρας εκκρίνουν διαφορετικές παραλλαγές της βλέννας, η οποία παρέχει ένα αλκαλικό περιβάλλον στο κολπικό κανάλι που είναι ευνοϊκό για την επιβίωση των σπερματοζωαρίων.

1.3 Ο έμμηνος κύκλος

Ο έμμηνος κύκλος είναι η φυσιολογική αλλαγή που συμβαίνει κάτω από τον έλεγχο του ενδοκρινικού συστήματος στις γόνιμες γυναίκες για τους σκοπούς

της γονιμοποίησης και αναπαραγωγής. Ελέγχεται από το ενδοκρινικό σύστημα, με διακριτές φάσεις που συσχετίζονται με μεταβολές στις συγκεντρώσεις των ορμονών (Εικόνα 2.).¹



Εικόνα 2. Ο έμμηνος κύκλος 28 ημερών.

Ο έμμηνος κύκλος αρχίζει με την ωρίμανση των ωοκυττάρων μέσω της διαδικασίας της ωογένεσης, καθώς και τη ταυτόχρονη ανάπτυξη των ωοθυλακίων που διεγείρει την ωοθυλακιόρρηξη. Η ωογένεση ξεκινά με την διαδικασία της ανάπτυξης των ωογονιίων μέσω του μετασχηματισμού των αρχέγονων ωοθυλακίων σε πρωτογενή ωοκύτταρα, μια διαδικασία που ονομάζεται ωογένεση. Η ωογένεση είναι πλήρης είτε πριν ή λίγο μετά τη γέννηση του ανθρώπου. Επίσης κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου τα πρωτογενή ωοκύτταρα ωριμάζουν πλήρως μέσω περαιτέρω μειωτικών διαιρέσεων.

Η ωοθυλακιότροπος ανάπτυξη σηματοδοτεί την έναρξη του έμμηνου κύκλου. Κατά την έναρξη του έμμηνου κύκλου, μερικά (12-20) πρωτογενή θυλάκια αρχίζουν να αναπτύσσονται υπό την επίδραση των αυξημένων επιπέδων ωοθυλακιότροπου ορμόνης (FSH) ώστε να σχηματίσουν δευτερογενή θυλάκια. Τα πρωτογενή θυλάκια σχηματίζονται από αρχέγονα ωοθυλάκια, που αναπτύσσονται στις ωοθήκες, ως έμβρυο κατά τη σύλληψη και σταματούν στην αρχική κατάσταση του κυτταρικού κύκλου.

Περίπου την ένατη ημέρα του έμμηνου κύκλου, μόνο ένα υγιές δευτερεύον θυλάκιο παραμένει. Όλα τα υπόλοιπα απορρίπτονται μέσα στην ωοθήκη. Το

εναπομείναν θυλάκιο, που ονομάζεται το κυρίαρχο θυλάκιο, είναι συνήθως υπεύθυνο για την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της ύστερης φάσης των ωοθυλακίων.

Την δέκατη τέταρτη ημέρα του κύκλου, ένα κύμα ωχρινοτρόπου ορμόνης ενεργοποιείται από τη θετική ανατροφοδότηση των οιστρογόνων. Αυτό προκαλεί το δευτερεύον θυλάκιο να εξελιχθεί σε ένα τριτοταγές ωοθυλάκιο, το οποίο αφήνει την ωοθήκη 24-36 ώρες αργότερα. Ένα σημαντικό γεγονός στην ανάπτυξη του τριτογενούς ωοθυλακίου συμβαίνει όταν το πρωτογενές ωοκύτταρο ολοκληρώνει την πρώτη μειωτική διαίρεση, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ενός πολικού σώματος και ένα δευτερεύον ωοκύτταρο. Αμέσως μετά, το άδειο ωοθυλάκιο σχηματίζει ένα ωχρο σωματίο το οποίο αργότερα απελευθερώνει προγεστερόνη για να διατηρήσει μια πιθανή εγκυμοσύνη. Αμέσως μετά τη μείωση, το απλοειδές ωάριο ξεκινά τη μειωτική διαδικασία. Ωστόσο, αυτή η διαδικασία επίσης διακόπτεται έως ότου λάβει χώρα η γονιμοποίηση. Όταν η μείωση έχει ολοκληρωθεί, ένα άλλο πολικό σωματίο δημιουργείται.

Τέλος τα δύο πολικά σωματία διασπώνται στο τέλος της μείωσης και αναπτύσσεται τελικά ένα ώριμο ωάριο. Ο σχηματισμός των πολικών σωμάτων χρησιμεύει για να απορρίψει τις επιπλέον απλοειδικές σειρές χρωμοσωμάτων που προέκυψαν ως αποτέλεσμα της μείωσης. Η αναπαραγωγή ελέγχεται από το ενδοκρινικό σύστημα και συνήθως χωρίζεται σε τρεις φάσεις: α) τη θυλακοειδή φάση, β) την ωορρηξία, και γ) την ωχρινική φάση.

1.4 Η Ωοθυλακική φάση

Η ωοθυλακική φάση, είναι εκείνη η φάση του έμμηνου κύκλου στην γυναίκα κατά την οποία ωριμάζουν τα ωοθυλάκια στις ωοθήκες και η οποία ολοκληρώνεται με την ωορρηξία. Η κύρια ορμόνη που ελέγχει αυτό το στάδιο είναι η οιστραδιόλη. Στη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης, η ωοθυλακιότροπος ορμόνη (FSH) εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, ενώ τα επίπεδα της αρχίζουν να αυξάνονται τις τελευταίες ημέρες του προηγούμενου έμμηνου κύκλου και κορυφώνονται κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της θυλακιοδούς φάσεως. Η αύξηση των επιπέδων της

ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης στρατολογεί πέντε με επτά ωοθυλάκια τριτοταγούς σταδίου για την έναρξη του έμμηνου κύκλου. Αυτά τα θυλάκια ανταγωνίζονται μεταξύ τους για την κυριαρχία.

Η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ωοφόρου δίσκου στα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια και την έκφραση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH). Δύο ή τρεις ημέρες πριν αρχίσουν να αυξάνονται τα επίπεδα της ωχρινοτρόπου ορμόνης, συνήθως την έβδομη μέρα του κύκλου, ένα ή περισσότερα δύο από τα θυλάκια αναδεικνύονται ως κυρίαρχα. Πολλοί πιστεύουν ότι η ενδοκρινολογική έκκριση οιστρογόνων του κυρίαρχου ωοθυλακίου αυξάνει σε ένα επίπεδο που μειώνει έμμεσα τα επίπεδα της ωχρινοτρόπου ορμόνης και ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης. Αυτή η επιβράδυνση της παραγωγής ωχρινοτρόπου ορμόνης και ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης οδηγεί σε ατρησία των περισσότερων ωοθυλακίων, αν και το κυρίαρχο θυλάκιο συνεχίζει να ωριμάζει.

Αυτά τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων οδηγούν στο σχηματισμό ενός νέου στρώματος ενδομητρίου στη μήτρα. Επιπρόσθετα, κρύπτες στον τράχηλο διεγείρονται και παράγουν μια γόνιμη βλέννα που μειώνει την οξύτητα του κόλπου, δημιουργώντας ένα πιο φιλόξενο περιβάλλον για το σπέρμα. Επιπλέον, η βασική θερμοκρασία του σώματος μπορεί να μειωθεί ελαφρά υπό την επίδραση των υψηλών επιπέδων των οιστρογόνων.

1.5 Ωορρηξία

Τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι υψηλότερα ακριβώς πριν αρχίσει η απότομη αύξηση της ωχρινοτρόπου ορμόνης. Η βραχυπρόθεσμη πτώση των στεροειδών ορμονών από την αρχή της ωχρινοτρόπου ορμόνης και η ωορρηξία μπορεί να προκαλέσει κηλίδες αίματος στα μέσα του κύκλου ή αιμορραγία. Υπό την επίδραση της απότομης αύξησης της ωχρινοτρόπου ορμόνης, η πρώτη μειωτική διαίρεση του ωαρίου έχει ολοκληρωθεί. Το κύμα ξεκινά επίσης περικοπή της θήκης και των κοκκιωδών κυττάρων. Η ωορρηξία λαμβάνει χώρα περίπου 30 (\pm 2) ώρες μετά την έναρξη της απότομης αύξησης της ωχρινοτρόπου ορμόνης.

Ωορρηξία είναι εκείνη η διαδικασία κατά τον έμμηνο κύκλο μιας γυναίκας με την οποία ένα ώριμο ωοθυλάκιο σπάει και απορρίπτει ένα ωάριο. Ο χρόνος που περιβάλλει την ωορρηξία ονομάζεται φάση της ωορρηξίας. Στην προωορρηκτική φάση του έμμηνου κύκλου, το θυλάκιο της ωοθήκης υφίσταται επέκταση του ωοφόρου δίσκου που διεγείρεται από την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη. Το ωάριο στη συνέχεια εγκαταλείπει το θύλακα μέσω του σχηματισθέντος στίγματος. Η ωορρηξία προκαλείται από μια απότομη αύξηση του ποσού της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και ωχρινοτρόπου ορμόνης που απελευθερώνεται από την υπόφυση.

1.6 Η ωχρινική φάση

Η ωχρινική φάση ή αλλιώς εκκριτική φάση είναι το τελευταίο μέρος του έμμηνου κύκλου. Ξεκινά με το σχηματισμό του ωχρού σωματίου και καταλήγει σε εγκυμοσύνη ή μη. Η κύρια ορμόνη που σχετίζεται σε αυτό το στάδιο είναι η προγεστερόνη, η οποία είναι σημαντικά υψηλότερη κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης σε σχέση με άλλες φάσεις του κύκλου.

Μετά την ωορρηξία, οι ορμόνες της υπόφυσης η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη και η ωχρινοτρόπος ορμόνη προκαλούν στα υπόλοιπα μέρη του κυρίαρχου ωοθυλακίου την μετατροπή του σε ωχρό σωματίο. Το ωχρό σωματίο συνεχίζει να αυξάνεται για κάποιο χρονικό διάστημα μετά την ωορρηξία και παράγει σημαντικές ποσότητες ορμονών, ιδιαίτερα της προγεστερόνης, και σε μικρότερο βαθμό, των οιστρογόνων. Η προγεστερόνη διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στο να γίνει το ενδομήτριο δεκτικό στην εμφύτευση της βλαστοκύστης. Οι ορμόνες που παράγονται από την παραγωγή καταστέλλουν το ωχρό σωματίο της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και ωχρινοτρόπου ορμόνης, προκαλώντας στο ωχρό σωματίο ατροφία. Ο θάνατος του ωχρού σωματίου οδηγεί σε πτώση των επιπέδων της προγεστερόνης και των οιστρογόνων. Αυτό με τη σειρά του προκαλεί αυξημένα επίπεδα ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης FSH, που οδηγούν στην πρόσληψη των ωοθυλακίων για τον επόμενο κύκλο.

Η απώλεια του ωχρού σωματίου μπορεί να προληφθεί με εμφύτευση ενός εμβρύου. Μετά την εμφύτευση, τα ανθρώπινα έμβρυα παράγουν ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG), η οποία είναι δομικά παρόμοια με την ωχρινοτρόπο ορμόνη LH και μπορεί να διατηρήσει το ωχρό σωματίο. Εάν

συμβεί εμφύτευση, το ωχρό σωματίο θα συνεχίσει να παράγει προγεστερόνη για οκτώ έως δώδεκα εβδομάδες, ενώ μετά την πάροδό τους ο πλακούντας αναλαμβάνει αυτή τη λειτουργία.

Είναι γνωστό ότι αρκετές αλλαγές συμβαίνουν στο ενδομήτριο κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου, που ονομάζεται επίσης και κύκλος της μήτρας. Το ενδομήτριο είναι το εσωτάτο στρώμα της μήτρας. Κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου, το ενδομήτριο αναπτύσσεται σε ένα παχύ ιστό, πλούσιο σε αιμοφόρα αγγεία, που αντιπροσωπεύουν ένα βέλτιστο περιβάλλον για την εμφύτευση της βλαστοκύστης κατά την άφιξή του στη μήτρα.

Κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως, το σώμα αρχίζει να προετοιμάζεται για την ωορρηξία και πάλι. Τα επίπεδα των οιστρογόνων αυξάνονται σταδιακά, σηματοδοτώντας την έναρξη της θυλακιώδους, ή τον πολλαπλασιασμό, φάσης του έμμηνου κύκλου. Επίσης η ωορρηξία πυροδοτείται από ένα κύμα ωχρινοτρόπου ορμόνης. Η ξαφνική αυτή αλλαγή στις ορμόνες κατά το χρόνο της ωορρηξίας μερικές φορές προκαλεί αλλαγές στο ενδομήτριο.

Μετά την ωορρηξία, υπό την επίδραση της προγεστερόνης, το ενδομήτριο αλλάζει με διάφορες εκκρίσεις για την προετοιμασία της ενδεχόμενης εμφύτευσης του εμβρύου για μια εγκυμοσύνη. Αν μια βλαστοκύστη εμφυτευτεί, τότε η επένδυση παραμένει ως το ``φθαρτό``. Αυτό γίνεται μέρος του πλακούντα και παρέχει υποστήριξη και προστασία για το έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης.

Εάν η εμφύτευση δεν συμβεί μέσα σε περίπου δύο εβδομάδες, τότε η προγεστερόνη που παράγει το ωχρό σωματίο στην ωοθήκη θα υποχωρήσει, προκαλώντας έτσι την απότομη πτώση των επιπέδων της προγεστερόνης και των οιστρογόνων. Αυτή η μείωση των ορμονών προκαλεί στη μήτρα την αποβολή της επένδυσής της και του αυγού στην έμμηνο ρύση. Η διακοπή της εμμήνου ρύσεως στο τέλος της αναπαραγωγικής περιόδου της γυναίκας ονομάζεται ως εμμηνόπαυση. Η μέση ηλικία της εμμηνόπαυσης στις γυναίκες είναι 52 έτη, αλλά μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή μεταξύ 45 και 55.

1.7 Ο ρόλος των ορμονών στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα

1.7.1 Τα οιστρογόνα

Τα οιστρογόνα είναι οι κύριες γυναικείες ορμόνες, αν και βρίσκονται και στους άνδρες. Οι τρεις μεγάλες φυσικά απαντώμενες μορφές των οιστρογόνων στις γυναίκες είναι : η οιστρόνη (E1), η οιστραδιόλη (E2), και η οιστριόλη (E3). Η εστερόλη (E4) παράγεται μόνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η οιστραδιόλη είναι το κυρίαρχο οιστρογόνο που παράγεται στο ανθρώπινο σώμα κατά τη διάρκεια των αναπαραγωγικών ετών μιας γυναίκας.

Τα φυσικά παραγόμενα οιστρογόνα είναι στεροειδείς ορμόνες, ενώ ορισμένες συνθετικές εκδόσεις είναι μη-στεροειδή. Τα οιστρογόνα διαχέονται εύκολα μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Στο εσωτερικό του κυττάρου αυτά συνδέονται με τους υποδοχείς τους και με τη σειρά τους ρυθμίζουν την έκφραση πολλών γονιδίων.

Ενώ τα οιστρογόνα είναι παρόντα σε άνδρες και γυναίκες, είναι συνήθως σε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας καθώς προάγουν την ανάπτυξη των γυναικείων δευτερογενών σεξουαλικών χαρακτηριστικών, όπως το στήθος, την ηβική τρίχα, και τη θηλυκή κατανομή του λίπους. Ακόμη, εμπλέκονται στην πάχυνση του ενδομητρίου και άλλων πτυχών της ρύθμισης του έμμηνου κύκλου.

Άλλες λειτουργίες που προκαλούνται από τα οιστρογόνα είναι: η επιτάχυνση του μεταβολισμού, η αύξηση της κολπικής λίπανσης, η αύξηση των αποθεμάτων λίπους, η τόνωση της ανάπτυξης του ενδομητρίου, η ανάπτυξη της μήτρας, η πύκνωση του κολπικού τοιχώματος, η διατήρηση των αιμοφόρων αγγείων και του δέρματος, η μείωση της επαναρρόφησης οστού καθώς και η μείωση της μυϊκής μάζας. Επιπλέον, τα οιστρογόνα διαδραματίζουν έναν πολύ σημαντικό ρόλο στην ψυχική υγεία των γυναικών. Είναι γνωστό ότι ξαφνική απόσυρση των οιστρογόνων, διακυμάνσεις των οιστρογόνων, και οι περίοδοι παρατεταμένων χαμηλών επιπέδων των οιστρογόνων συσχετίζονται με σημαντικές αλλαγές στη διάθεση. Γνωρίζουμε ότι η αποκατάσταση ή σταθεροποίηση των επιπέδων των οιστρογόνων είναι

κλινικά αποτελεσματική για την αποφυγή της κατάθλιψης μετά από τον τοκετό και κατά την περίοδο της περιεμμηνόπαυσης και μεταεμμηνόπαυσης.

1.7.2 Η προγεστερόνη

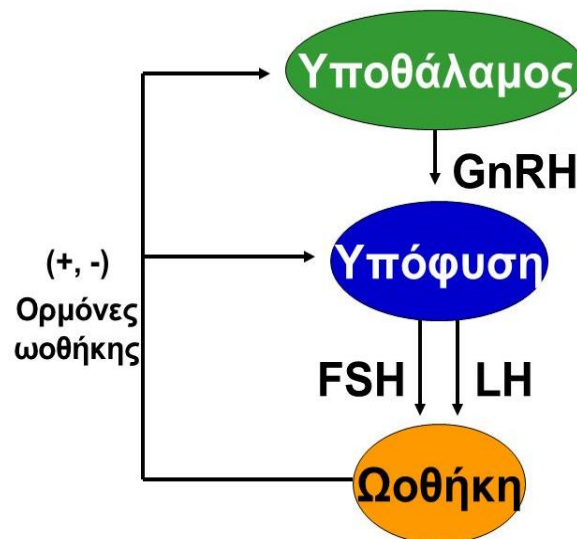
Η προγεστερόνη είναι ένα στεροειδές που εμπλέκεται στα θηλυ στον έμμηνο κύκλο, την εγκυμοσύνη, και την εμβρυογένεση των ανθρώπων. Η προγεστερόνη ανήκει σε μια κατηγορία ορμονών που ονομάζονται προγεσταγόνα. Η προγεστερόνη ασκεί την δράση της μέσω του ενδοκυτταρικού υποδοχέα της προγεστερόνης.

Η προγεστερόνη είναι γνωστό ότι έχει μια σειρά από φυσιολογικές επιδράσεις που ενισχύονται με την παρουσία των οιστρογόνων. Τα οιστρογόνα, μέσω των υποδοχέων των οιστρογόνων, ρυθμίζουν την αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων προγεστερόνης. Αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης μειώνουν ισχυρά τη δραστικότητα της αλδοστερόνης και της κατακράτησης του νατρίου, με αποτέλεσμα τη νατριούρηση και τη μείωση του όγκου του εξωκυττάρου υγρού. Επίσης η απόσυρση της προγεστερόνης, σχετίζεται με μια προσωρινή αύξηση στην κατακράτηση νατρίου, με αύξηση του όγκου του εξωκυττάρου υγρού, λόγω της αντισταθμιστικής αύξησης της παραγωγής αλδοστερόνης. Έχει παρατηρηθεί ότι η προγεστερόνη έχει κομβικές επιδράσεις μέσω μη γονιδιωματικής σηματοδότησης σε ανθρώπινα σπερματοζωάρια καθώς μεταναστεύουν μέσω της θηλυκής οδού πριν συμβεί γονιμοποίηση. Οι υποδοχείς της ακόμη στο μεγαλύτερο ποσοστό τους παραμένουν άγνωστοι. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί αργές αλλαγές της συγκέντρωσης του ασβεστίου στο σπέρμα από τα επίπεδα προγεστερόνης.

Η προγεστερόνη μερικές φορές ονομάζεται και «ορμόνη της εγκυμοσύνης» και έχει πολλούς ρόλους που σχετίζονται με την ανάπτυξη του εμβρύου. Μετατρέπει το ενδομήτριο σε ένα εκκριτικό στάδιο για την προετοιμασία της μήτρας στην εμφύτευση. Έχει παρατηρηθεί ότι επηρεάζει το κολπικό επιθήλιο και τη τραχηλική βλέννα, καθιστώντας τα παχιά και αδιαπέραστα στο σπέρμα. Αν δεν συμβεί εγκυμοσύνη, τα επίπεδα προγεστερόνης τότε θα μειωθούν, οδηγώντας σε έμμηνο ρύση. Κανονική έμμηνος αιμορραγία είναι η αιμορραγία και καταστολής της προγεστερόνης. Στην περίπτωση που η ωορρηξία δεν συμβεί και το ωχρό σωματίο δεν αναπτυχθεί τότε τα επίπεδα της μπορεί να

είναι χαμηλά, με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργική αιμορραγία της μήτρας. Έχει παρατηρηθεί ότι κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης και της κύησης, η προγεστερόνη φαίνεται να μειώνει τη μητρική ανοσολογική απόκριση για να επιτραπεί η αποδοχή της εγκυμοσύνης και να μειωθεί η συσταλτικότητα του λείου μυός της μήτρας.

Ακόμη, η προγεστερόνη αναστέλλει τη γαλουχία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η πτώση της μετά τον τοκετό είναι ένα από τα εναύσματα για την παραγωγή γάλακτος. Το έμβryo μεταβολίζει την προγεστερόνη του πλακούντα για την παραγωγή των επινεφριδιακών στεροειδών. (Εικόνα 3.)



Εικόνα 3. Η σχέση υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθήκης και η επίδραση των ωοθηκικών ορμονών στο ενδομήτριο κατά τη διάρκεια του γεννητικού κύκλου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

2.1 Τα στάδια της γονιμοποίησης

Η εγκυμοσύνη θεωρείται ως η έναρξη της εμφύτευσης και η διαδικασία που οδηγεί σε συγχώνευση των γυναικείων γαμετών ή ωαρίων, με τον αρσενικό γαμέτη, ή σπερματοζωάριο. Στην ιατρική, η διαδικασία αυτή αναφέρεται ως σύλληψη.

Μετά το σημείο της γονιμοποίησης που είναι το συγχωνευμένο προϊόν του θηλυκού και του αρσενικού γαμέτη το αποτέλεσμα αναφέρεται ως ζυγωτό ή γονιμοποιημένο ωάριο. Για τον άνθρωπο, η σύντηξη των αρσενικών και θηλυκών γαμετών συμβαίνει συνήθως μετά την πράξη της σεξουαλικής επαφής.

Το σπέρμα και το ωάριο ενώνονται μέσω γονιμοποίησης, δημιουργώντας ένα ζυγωτό που, κατά τη διάρκεια των 8-9 ημερών, θα εμφυτευθεί στο τοίχωμα της μήτρας, όπου και θα διαμένει κατά τη διάρκεια των 9 μηνών.

Η διαδικασία της γονιμοποίησης έχει διάφορα στάδια και η διακοπή της σε οποιοδήποτε από αυτά μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία αυτής. Κατά την έναρξη της διαδικασίας, το σπέρμα υφίσταται μία σειρά από αλλαγές. Το σπέρμα παραμένει στην αναπαραγωγική οδό του θηλυκού για αρκετή ώρα, κατά την οποία αυξάνει την κινητικότητα του και αποσταθεροποιεί τη μεμβράνη του. Με την αποσταθεροποίηση της μεμβράνης, το σπέρμα προετοιμάζεται για την ακροσωμική αντίδραση και την ενζυματική διείσδυσή του στη σκληρή μεμβράνη του ωαρίου, τη λεγόμενη διαφανή ζώνη. Το σπέρμα και το ωάριο, το οποίο έχει απελευθερωθεί σε μία από τις δύο ωοθήκες του θηλυκού, ενώνονται σε μία από τις δύο σάλπιγγες.

Στη συνέχεια το γονιμοποιημένο ωάριο, που είναι γνωστό ως ζυγωτό, κινείται προς τη μήτρα, ένα ταξίδι που μπορεί να διαρκέσει έως και μία εβδομάδα για να ολοκληρωθεί έως ότου συμβεί εμφύτευση. Μέσω της γονιμοποίησης, το

ωάριο ενεργοποιείται για να ξεκινήσει την αναπτυξιακή διαδικασία του και οι απλοειδείς πυρήνες των δύο γαμετών ενώνονται για να σχηματίσουν το γονιδίωμα ενός νέου διπλοειδούς οργανισμού.

Στη συνέχεια της γονιμοποίησης, τουλάχιστον τέσσερις αρχικές κυτταρικές διαιρέσεις συμβαίνουν, καταλήγοντας σε μία πυκνή σφαίρα τουλάχιστον δεκαέξι κυττάρων που ονομάζεται μορίδιο.

Τα διαφορετικά κύτταρα που προέρχονται από τη διάσπαση μέχρι το στάδιο του βλαστιδίου ονομάζονται βλαστομερίδια. Η διάσπαση μπορεί να είναι συνολική ή μερική. Δεδομένου ότι η διάσπαση εμποδίζεται από το φυτικό πόλο, υπάρχει μια πολύ άνιση κατανομή στο μέγεθος των κυττάρων. Τα κύτταρα έχει παρατηρηθεί ότι είναι πολυάριθμα και μικρότερα στο ζωικό πόλο του ζυγώτη από ό, τι στο φυτικό πόλο. Στους αμνιώτες, τα κύτταρα του μοριδίου είναι αρχικώς αρκετά συγκεντρωμένα. Ωστόσο, γρήγορα διατάσσονται σε ένα εξωτερικό ή περιφερειακό στρώμα, την τροφοβλάστη, και μια εσωτερική κυτταρική μάζα. Η τροφοβλάστη δεν συμβάλλει στο σχηματισμό του εμβρύου καθώς το έμβρυο αναπτύσσεται από την εσωτερική κυτταρική του μάζα.

Ανάμεσα στην τροφοβλάστη και του μεγαλύτερου μέρους της εσωτερικής κυτταρικής μάζας συλλέγεται ρευστό και ως εκ τούτου το μορίδιο, μετατρέπεται στη βλαστοκύστη. Η εσωτερική κυτταρική μάζα παραμένει σε επαφή με την τροφοβλάστη στον ένα πόλο του ωαρίου. Αυτός ονομάζεται εμβρυϊκός πόλος, δεδομένου ότι δείχνει την τοποθεσία όπου θα αναπτυχθεί το μελλοντικό έμβρυο. Έχει παρατηρηθεί ότι στους ανθρώπους, η βλαστοκύστη σχηματίζεται κατά προσέγγιση σε πέντε ημέρες μετά τη γονιμοποίηση. Το στάδιο αυτό ξέρουμε ότι προηγείται του μοριδίου. Το μορίδιο είναι μια στερεή σφαίρα περίπου 16 αδιαφοροποίητων, σφαιρικών κυττάρων. Όπως η κυτταρική διαίρεση συνεχίζεται στο μορίδιο, τα βλαστομερίδια αλλάζουν το σχήμα τους και σφιχτά προσυπογράφουν το ένα εναντίον του άλλου. Αυτό ονομάζεται συμπίεση και είναι πιθανόν να πραγματοποιείται με τη βοήθεια γλυκοπρωτεϊνών που βρίσκονται προσκολλημένες στην κυτταρική επιφάνεια.

Η βλαστοκύστη διαθέτει μια εσωτερική κυτταρική μάζα, η οποία στη συνέχεια σχηματίζει το έμβρυο, και ένα εξωτερικό στρώμα των κυττάρων, η οποία αργότερα σχηματίζει τον πλακούντα. Η τροφοβλάστη περιβάλλει την εσωτερική κυτταρική μάζα και η κοιλότητα της βλαστοκύστης είναι γεμάτη με υγρό γνωστό ως βλαστική κοιλότητα.

Η εμβρυοβλάστη είναι η πηγή των εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων και προκαλεί όλες τις μετέπειτα δομές του ενήλικου οργανισμού. Η τροφοβλάστη συνδυάζεται με το μητρικό ενδομήτριο για να σχηματίσουν τον πλακούντα.

Γνωρίζουμε ότι πριν τη γαστριδίωση, τα κύτταρα της τροφοβλάστης διαφοροποιούνται σε δύο στρώματα. Το εξωτερικό στρώμα που σχηματίζει ένα συγκύτιο, το οποίο είναι ένα στρώμα πρωτοπλάσματος με διάσπαρτους πυρήνες που δεν εμφανίζει ενδείξεις κυττάρων. Το εσωτερικό στρώμα αντιθέτως, αποτελείται από καλά καθορισμένα κύτταρα. Τα κύτταρα της τροφοβλάστης δεν συνεισφέρουν στο σχηματισμό του εμβρύου αλλά αποτελούν το εξώδερμα του χορίου το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του πλακούντα.

Στην επιφάνεια της εσωτερικής κυτταρικής μάζας υπάρχει ένα στρώμα επιπεδοποιημένων κυττάρων, που ονομάζεται ενδόδερμα και είναι διαφοροποιημένο και γρήγορα παίρνει τη μορφή ενός μικρού σάκου, που ονομάζεται λεκιθικός σάκος. Ανάμεσα στα υπόλοιπα κύτταρα της μάζας εμφανίζονται κενά και από τη διεύρυνση και την συνένωση αυτών των χώρων, αναπτύσσεται σταδιακά μια κοιλότητα, που ονομάζεται αμνιακή κοιλότητα. Το δάπεδο αυτής της κοιλότητας σχηματίζεται από το εμβρυακό δίσκο και αποτελείται από ένα στρώμα κυττάρων που ονομάζονται εμβρυϊκό εξώδερμα. Αυτό το στρώμα προέρχεται από την εσωτερική κυτταρική μάζα και βρίσκεται σε αντίθεση με το ενδόδερμα. (Εικόνα 4.)



Εικόνα 4: Τα στάδια της εμβρυικής ανάπτυξης.

2.2 Τα στάδια της εμφύτευσης

Η εμφύτευση είναι το πρώιμο στάδιο της κύησης, κατά την οποία το έμβρυο ενσωματώνεται μέσα στο τοίχωμα της μήτρας. Στο στάδιο αυτό της προγεννητικής ανάπτυξης, το έμβρυο ονομάζεται βλαστοκύστη. Ύστερα από την προσκόλληση το έμβρυο λαμβάνει το οξυγόνο και τα θρεπτικά συστατικά από τη μητέρα ώστε να αναπτυχθεί. Στους ανθρώπους, η εμφύτευση της βλαστοκύστης πραγματοποιείται από 6 έως 12 ημέρες μετά την ωορρηξία. Κατά την προετοιμασία για την εμφύτευση, η βλαστοκύστη αποβάλλει το εξωτερικό στρώμα της, τη λεγόμενη διάφανη ζώνη, η οποία συνδέεται κατά τη διάρκεια της γονιμοποίησης με το σπέρμα. Η διαφανής ζώνη εκφυλίζεται και αποσυντίθεται και στη συνέχεια αντικαθίσταται από ένα στρώμα υποκείμενων κυττάρων που ονομάζονται τροφοβλάστη. Τα κύτταρα αυτά παρέχουν θρεπτικές ουσίες στο έμβρυο και συμβάλλουν στην εξέλιξη μεγάλου μέρους του πλακούντα. Σχηματίζονται κατά το πρώτο στάδιο της εγκυμοσύνης και είναι τα πρώτα κύτταρα που διαφοροποιούνται από το γονιμοποιημένο ωάριο.

Έχει παρατηρηθεί ότι μερικές από τις τροφοβλάστες αντικαθιστούν ακόμη και τα ενδοθηλιακά κύτταρα στις αρτηρίες της μήτρας ώστε να πραγματοποιείται ανεξάρτητη αγγειοσυστολή από αυτή της μητέρας. Αυτό εξασφαλίζει στο έμβρυο μια σταθερή παροχή αίματος και οξυγόνωσης.

Η τροφοβλάστη θα προκαλέσει τον σχηματισμό πλακούντα μετά την εμφύτευση. Στην εμφύτευση η τροφοβλάστη διαφοροποιείται σε δύο διακριτά στρώματα: τον εσωτερικό κυτταροτροφοβλάστη και τον εξωτερικό συγκυτιοτροφοβλάστη.

Το εξωτερικό στρώμα της βλαστοκύστης εμφυτεύεται στο ενδομήτριο της μήτρας, μέσα σε προβολές που δημιουργούνται στο τοίχωμα της μήτρας και ονομάζονται χοριακές λάχνες. Οι χοριακές λάχνες μεγαλώνουν προς τα έξω μέχρι να έρθουν σε επαφή με τη μητρική παροχή αίματος.

Οι χοριακές λάχνες είναι τα σύνορα μεταξύ της μητέρας και του εμβρύου στο αίμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και η θέση ανταλλαγής των αερίων και των θρεπτικών συστατικών μεταξύ του εμβρύου και της μητέρας. Η δημιουργία των χοριακών λαχνών επικουρείται από υδρολυτικά ένζυμα που διαβρώνουν το επιθήλιο της μήτρας.

Η τροφοβλάστη παράγει επίσης ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη που είναι μια ορμόνη που ειδοποιεί το σώμα της μητέρας ότι είναι έγκυος και εμποδίζει την έμμηνο ρύση. Ταυτόχρονα διατηρείται η λειτουργία του ωχρού σωματίου μέσω παραγωγής προγεστερόνης στην ωοθήκη.

Το δάπεδο της αμνιακής κοιλότητας σχηματίζεται από τον εμβρυϊκό δίσκο, ο οποίος αποτελείται από ένα στρώμα κυττάρων και του εμβρυϊκού εξωδέρματος. Επίσης προέρχεται από την εσωτερική κυτταρική μάζα και βρίσκεται δίπλα στο ενδόδερμα.

Ακόμη στους ανθρώπους, ο σχηματισμός του εμβρυϊκού δίσκου εμφανίζεται μετά την εμφύτευση και πριν την αναδίπλωση του εμβρύου (14 με 21 μέρας μετά τη γονιμοποίηση). Ο εμβρυϊκός δίσκος προέρχεται από το στρώμα επιβλάστιο, το οποίο προέρχεται από την εσωτερική κυτταρική μάζα.

2.3 Η εμβρυική ανάπτυξη

Γνωρίζουμε ότι στο στάδιο της βλαστοκύστης, το έμβρυο είναι μία κοίλη σφαίρα κυττάρων με την εσωτερική κυτταρική μάζα στη μια πλευρά, και την κοιλότητα της βλαστοκύστης να γεμίζει το υπόλοιπο της σφαίρας. Καθώς το έμβρυο προχωρά σε εμφύτευση, τότε ένας μικρός χώρος εμφανίζεται στον εμβρυοβλάστη και σχηματίζει την αμνιακή κοιλότητα. Ταυτόχρονα, συμβαίνουν μορφολογικές αλλαγές στον εμβρυοβλάστη που έχουν σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό μίας επίπεδης, σχεδόν κυκλικής πλάκας κυττάρων που περιλαμβάνουν το επιβλάστιο και το υποβλάστιο του εμβρυϊκού δίσκου.

Ο σχηματισμός του εμβρυϊκού δίσκου προηγείται της γαστριδίωσης. Όπως η γαστριδίωση προχωρεί, τότε ο εμβρυϊκός δίσκος γίνεται ελασματοειδής και η νωτιαία χορδή σχηματίζεται. Μέσω της διαδικασίας της νευριδίωσης, η νωτιαία χορδή επάγει το σχηματισμό του κεντρικού νευρικού συστήματος στον εμβρυϊκό δίσκο. Το αμνίον είναι ένας κλειστός σάκος που εμφανίζεται στην εσωτερική κυτταρική μάζα ως μια κοιλότητα.

Πρώτα σχηματίζεται, το αμνίον που είναι σε επαφή με το σώμα του εμβρύου, και μετά την τέταρτη ή πέμπτη εβδομάδα, το αμνιακό υγρό αρχίζει να συσσωρεύεται μέσα σε αυτό. Το υγρό αυτό αυξάνεται σε ποσότητα, προκαλώντας το αμνίον να επεκταθεί και τελικά να προσκολληθεί στην εσωτερική επιφάνεια του χορίου ώστε το εξωεμβρυονικό μέρος να σβηστεί. Αυτή η αύξηση συνεχίζεται μέχρι τον έκτο ή έβδομο μήνα της εγκυμοσύνης. Στο τέλος της εγκυμοσύνης, ανέρχεται σε περίπου ένα λίτρο.

Το αμνιακό υγρό μειώνει τον κίνδυνο τραυματισμού του εμβρύου. Περιέχει λιγότερο από δύο τοις εκατό στερεά, και αποτελείται κυρίως από ουρία και άλλα εκχυλίσματα.

Ο λεκιθικός σάκος είναι το πρώτο στοιχείο που φαίνεται στο σάκο κύησης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Γνωρίζουμε ότι στους ανθρώπους, είναι συνήθως ορατός στις πέντε εβδομάδες της κύησης. Ο εντοπισμός του είναι ένα κρίσιμο ορόσημο και είναι αξιόπιστος αν γίνει ορατός στην αρχή της κύησης μέσω υπερήχων. Επίσης ο λεκιθικός σάκος, που βρίσκεται στην

κοιλιακή πτυχή του εμβρύου, είναι επενδεδυμένος με εξωεμβρυονικό ενδόδερμα.

Το αίμα μεταφέρεται προς το τοίχωμα του σάκου από την πρωτόγονο αορτή. Κυκλοφορεί μέσω ενός τριχοειδούς πλέγματος και επιστρέφεται από τις φλέβες στην καρδιά του εμβρύου. Ακόμη μέσω αυτής της κυκλοφορίας απορροφώνται θρεπτικά υλικά από τον λεκιθικό σάκο και μεταφέρονται στο έμβρυο.

Η χοριονική κοιλότητα είναι ένα τμήμα του εμβρύου που αποτελείται από μία κοιλότητα μεταξύ της μεμβράνης Heuser και του τροφοβλάστη. Επίσης, κατά τη διάρκεια του σχηματισμού του πρωτόγονου λεκιθικού σάκου, μερικά από τα κύτταρα των υποβλάστων μεταναστεύουν και μετατρέπονται σε μεσεγχυματικά κύτταρα που γεμίζουν τον χώρο μεταξύ της μεμβράνης Heuser και της τροφοβλάστης για να σχηματιστεί το εξωεμβρυονικό μεσόδερμα.

Καθώς η ανάπτυξη του εμβρύου προχωρά, μικρά κενά αρχίζουν να σχηματίζονται εντός του εξωεμβρυονικού μεσοδέρματος που γίνονται όλο και μεγαλύτερα και αποτελούν το επιπλέον-εμβρυϊκό coelom. Το εξωεμβρυονικό μεσόδερμα χωρίζεται σε δύο στρώματα: σε αυτό το οποίο βρίσκεται δίπλα στη μεμβράνη Heuser γύρω από το εξωτερικό του πρωτόγονου λεκιθικού σάκου και σε αυτό το οποίο βρίσκεται δίπλα στο στρώμα κυτταροτροφοβλάστης του εμβρύου.

Η εξωεμβρυονική κοιλότητα σπλαγχνικού κοιλώματος αποκαλείται επίσης χοριακή κοιλότητα και περικλείεται από τη χοριονική πλάκα. Η χοριακή πλάκα αποτελείται από ένα εσωτερικό στρώμα μεσοδέρματος και ένα εξωτερικό στρώμα κυττάρων τροφοβλάστης. Είναι η εμβρυϊκή πτυχή του πλακούντα που προκαλεί τις χοριακές λάχνες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ

3.1 Ορισμός Επιδημιολογία

Η ενδομητρίωση είναι μια παθολογική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία λειτουργικού ενδομητρικού ιστού, ο οποίος αποτελείται από ενδομητρικούς αδένες και στρώμα, σε θέσεις εκτός της ενδομητρικής κοιλότητας. Η ταυτοποίηση του ενδομήτριου ιστού εκτός της ενδομητρικής κοιλότητας χρειάζεται ιστολογική ταυτοποίηση, τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω: ενδομήτριο επιθήλιο/αδένα/στρώμα ή μακροφάγα που φέρουν αιμοσιδηρίνη.

Γενικά υπολογίζεται ότι το 15-20% των υπογόνιμων γυναικών πάσχουν από ενδομητρίωση, ενώ το 30-50% των γυναικών με ενδομητρίωση εμφανίζει προβλήματα γονιμότητας.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η ενδομητρίωση μπορεί να προκαλέσει υπογονιμότητα, έχουν αποτελέσει αντικείμενο εντατικής μελέτης. Εκτός από την επίπτωση που έχει στις σάλπιγγες, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, άλλα πιθανά αίτια είναι η καταστροφή του σπέρματος μετά την είσοδό του στο γεννητικό σύστημα της γυναίκας, η διαταραχή της ωοθηκικής λειτουργίας και ιδίως η παρεμπόδιση της ωοθυλακιορρηξίας (μια κατάσταση που ονομάζεται άτρητο ωχρινοποιημένο ωοθυλάκιο). Επίσης, σοβαρή επίπτωση έχει η τοπική διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία οδηγεί στην έκκριση βιομοριων με παρεμποδιστική δράση κατά της αναπαραγωγής.

3.2 Αιτιοπαθογένεια

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει μία αντίληψη-θεωρία που να ενοποιεί όλες τις θεωρίες σχηματισμού της ενδομητρίωσης. Αντίθετα, υπάρχουν αρκετές θεωρίες προκειμένου να εξηγήσουν τις διαφορετικές παρατηρήσεις πάνω στην παθογένεια της νόσου. Αυτές, μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε εκείνες που προτείνουν ότι τα εμφυτεύματα προέρχονται από το ενδομήτριο της μήτρας και σε εκείνες που προτείνουν ότι εμφυτεύματα προκύπτουν από άλλους ιστούς εκτός μήτρας.

Οι θεωρίες αυτές δίνουν έμφαση σε γενετικούς παράγοντες των οποίων οι ρόλοι έχουν αρχίσει να ταυτοποιούνται, αν και δεν είναι επαρκώς καθορισμένοι για να επιβεβαιώσουν την αιτία και την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης. Για παράδειγμα, οι αναφορές που συνδέουν τις χημικές ουσίες που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές με την εμφάνιση της ενδομητρίωσης, υποδηλώνουν ότι τόσο τα ενδογενή όσο και τα εξωγενή οιστρογόνα μπορεί να είναι μετασχηματιστικοί / επαγωγικοί και διεγερτικοί υποψήφιοι παράγοντες στην παθογένεια της ενδομητρίωσης.

Ο προγραμματισμός της δράσης τέτοιων παραγόντων και ο ρόλος τους στην επίδραση άλλων συστημάτων που ελέγχουν την προδιάθεση για ενδομητρίωση (ενδοκρινικά, ανοσοποιητικά, στελέχη / προγονικά κύτταρα, επιγενετικές τροποποιήσεις) θα πρέπει να εξεταστούν για το γενετικό τους υπόβαθρο.^{2,3}

Μεταξύ των θεωριών που προτείνουν τη μη γενετική αιτία της νόσου, είναι αυτές που υποστηρίζουν ότι η συνολική μεταπλασία περιλαμβάνει τον μετασχηματισμό του φυσιολογικού περιτοναϊκού ιστού σε έκτοπο ενδομητρικό ιστό.² Οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι γι' αυτόν τον μετασχηματισμό παραμένουν ανεπαρκώς καθορισμένοι, παρόλο που τα ενδογενή / εξωγενή οιστρογόνα μπορεί να είναι υπεύθυνα γι' αυτό. Η στενά συνδεδεμένη θεωρία διέγερσης υποστηρίζει ότι ένα ενδογενές επαγωγικό ερέθισμα, όπως ένας ορμονικός ή ανοσολογικός παράγοντας, προάγει τη διαφοροποίηση των κυττάρων στην περιτοναϊκή επένδυση σε κύτταρα ενδομητρίου.^{4,5,6,7}

Μια πιο πρόσφατη πρόταση υποδηλώνει ότι τα εξωμήτρια στελέχη / προγονικά κύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών μπορεί να διαφοροποιηθούν σε ενδομητριωτικό ιστό.⁸ Οι υποψήφιες κυτταρικές σειρές περιλαμβάνουν προγονικά μεσεγχυματικά στελέχη του μυελού των οστών και ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα και αυτή η άποψη αντιπροσωπεύει μια ενεργή περιοχή έρευνας.

Η βάση για τις θεωρίες που υποστηρίζουν μια μη ενδομητρική προέλευση της ενδομητρίωσης προέρχεται από κλινικούς απολογισμούς ιστολογικά επιβεβαιωμένου ενδομητριώδους ιστού σε ασθενείς χωρίς ενδομήτριο εμμηνορρυσίας, όπως άτομα με σύνδρομο Rokitansky-Kuster-Hauser και

άνδρες με καρκίνο του προστάτη που υποβάλλονται σε θεραπεία υψηλής δόσης οιστρογόνων.^{9,10}

Η θεωρία της καλοήθους μετάστασης υποστηρίζει ότι τα έκτοπα ενδομητρικά εμφυτεύματα είναι αποτέλεσμα της λεμφικής ή αιματογενούς διάδοσης των ενδομητρικών κυττάρων. Μικροαγγειακές μελέτες κατέδειξαν τη ροή λέμφου από τη μήτρα στις ωοθήκες, αποδεικνύοντας έναν πιθανό ρόλο του λεμφικού συστήματος στην αιτιολογία της ενδομητρίωσης των ωοθηκών. Η ενδομητρίωση εντός των λεμφοαγγείων έχει τεκμηριωθεί σε ένα πρότυπο μπαμπούνων επαγόμενης ενδομητρίωσης και σε 6-7% των γυναικών στην λεμφαδενεκτομή.^{11,12} Η ισχυρότερη απόδειξη για τη θεωρία της καλοήθους μετάστασης προέρχεται από αναφορές ιστολογικά αποδεδειγμένων ενδομητριωτικών αλλοιώσεων σε τοποθεσίες μακρινές από τη μήτρα που περιλαμβάνουν τα οστά, τους πνεύμονες και τον εγκέφαλο.¹³

Αρχικά προτάθηκε από τον Simpson στη δεκαετία του 1920, η θεωρία της παλίνδρομης εμμηνόρροιας που είναι πολύ ελκυστική και υποστηρίζεται από πολλά επιστημονικά στοιχεία.¹⁴ Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, το ευτοπικό ενδομήτριο διοχετεύεται μέσω των σάλπιγγων στην περιτοναϊκή κοιλότητα κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως. Πράγματι, η καθολικότητα αυτού του φαινομένου υποστηρίζεται από τη διαπίστωση του εμμηνορροϊκού αίματος στο περιτοναϊκό υγρό μέχρι και στο 90% των υγιεινών γυναικών με φαλλοπιανούς σωλήνες που υποβάλλονται σε λαπαροσκόπηση κατά τη διάρκεια του περι-εμμηνορροϊκού χρόνου του κύκλου.¹⁵

Περαιτέρω υποστήριξη αυτής της θεωρίας έρχεται από μελέτες σε νεογνά κορίτσια με συγγενή απόφραξη εκροής, η επικράτηση της ενδομητρίωσης είναι υψηλή.¹⁶ Παρομοίως, η ιατρογενής απόφραξη της οδού εκροής σε ένα μοντέλο μη ανθρώπινου πρωτεύοντος είχε ως αποτέλεσμα ενδομητριωτικές αλλοιώσεις εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας.¹⁷ Ακόμη και η πρόωρη έμμηνος ρύση μπορεί να ενισχύει την προδιάθεση για ενδομητρίωση, όπως αποδεικνύεται από τα υψηλά ποσοστά ενδομητρίωσης σε γυναίκες με διάφραγμα της μήτρας και αυχενική στένωση.¹⁸

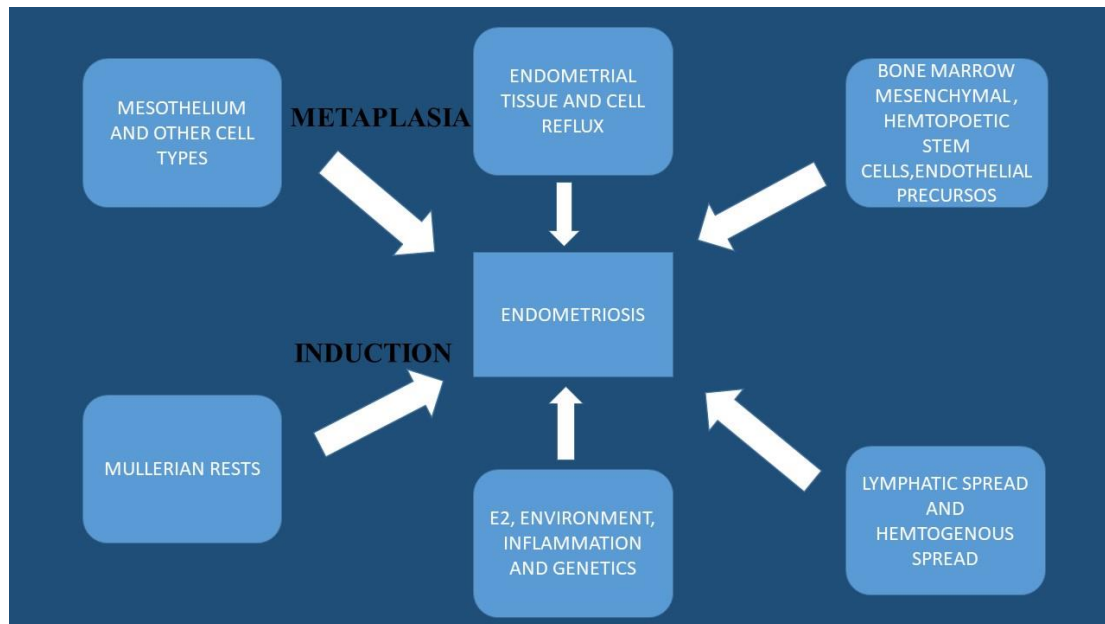
Η ανατομική κατανομή των ενδομητριωτικών βλαβών ευνοεί επίσης την θεωρία της παλίνδρομης εμμήνου ρύσεως. Τα επιφανειακά εμφυτεύματα

εντοπίζονται συχνότερα στο οπίσθιο διαμέρισμα της λεκάνης και στο αριστερό ημικέλυφος.^{19,20,21}

Σύμφωνα με ένα μοντέλο μυοειδούς ενδομητρίωσης σε ποντίκια²² η εξαρτώμενη ενεργοποίηση του ογκογονιδίου *K-RAS* στα ενδομητρικά κύτταρα που εμφυτεύθηκαν στο περιτόναιο, είχε ως αποτέλεσμα ιστολογικά επιβεβαιωμένα περιτοναϊκά ενδομητριωτικά εμφυτεύματα σε περίπου 50% των ποντικών εντός 8 μηνών. Παρόμοια ενεργοποίηση του ογκογονιδίου *K-RAS* στα περιτοναϊκά κύτταρα δεν έδειξε εξέλιξη της ενδομητρίωσης. Αυτές οι προκλινικές παρατηρήσεις ευνοούν την ενδομήτρια προέλευση στην ανάπτυξη περιτοναϊκών αλλοιώσεων.

Αν και η παλίνδρομος εμμηνόρροια εξηγεί τη φυσική μετατόπιση των θραυσμάτων του ενδομητρίου στην περιτοναϊκή κοιλότητα, απαιτούνται επιπρόσθετα βήματα για την ανάπτυξη ενδομητριωτικών εμφυτευμάτων. Δηλαδή, είναι απαραίτητη η διαφυγή από την ανοσολογική κάθαρση, η προσκόλληση στο περιτοναϊκό επιθήλιο, η εισβολή στο επιθήλιο, η καθιέρωση της τοπικής νευροαγγειότητας και η συνεχής ανάπτυξη και επιβίωση των κυττάρων.

Οι κληρονομικές ή επίκτητες ιδιότητες του ενδομητρίου, κληρονομικά ή επίκτητα ελαττώματα του περιτοναϊκού επιθηλίου ή / και η ελαττωματική ανοσολογική κάθαρση του διαστρωμένου ενδομητρίου είναι περιοχές έρευνας στην αναζήτηση του παράγοντα ή των παραγόντων που επηρεάζουν την προδιάθεση προς εμφύτευση των εκτοπισμένων ενδομητρικών κυττάρων. (Εικόνα 5.)



Εικόνα 5. Οι μηχανισμοί της ενδομητρίωσης.

3.3 Κλινική εικόνα

Το κύριο σύμπτωμα της ενδομητρίωσης είναι ο πυελικός πόνος, που συχνά σχετίζεται με την εμμηνορροϊκή περίοδο. Αν και πολλές γυναίκες παρουσιάζουν κράμπες κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεώς τους, οι γυναίκες με ενδομητρίωση συνήθως περιγράφουν τον εμμηνορροϊκό πόνο ως πολύ χειρότερο από τον συνηθισμένο. Υπάρχει επίσης η τάση να αναφέρουν ότι ο πόνος αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου.

Τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Επώδυνη περίοδο (δυσμηνόρροια). Πυελικός πόνος και κράμπες που μπορούν να ξεκινήσουν πριν από την περίοδο και να παραταθούν για αρκετές ημέρες μέσα στην περίοδο. Μπορεί επίσης να έχουν πόνο χαμηλά στην πλάτη και στην κοιλιακή χώρα.
- Πόνος κατά τη συνουσία. Ο πόνος κατά τη διάρκεια ή μετά τη συνουσία είναι συχνό σύμπτωμα της ενδομητρίωσης.
- Πόνος από τις κινήσεις του εντέρου ή την ούρηση. Είναι πιθανότερο να εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της περιόδου.

- Υπερβολική αιμορραγία. Μπορεί να παρατηρηθούν περιστασιακές βαριές περιόδους (menorrhagia) ή αιμορραγία μεταξύ περιόδων (menometrorrhagia).
- Υπογονιμότητα. Η ενδομητρίωση μπορεί να διαγνωστεί για πρώτη φορά σε γυναίκες που αναζητούν θεραπεία για υπογονιμότητα.
- Άλλα συμπτώματα. Μπορεί επίσης να εμφανιστούν κόπωση, διάρροια, δυσκοιλιότητα, φούσκωμα ή ναυτία, ειδικά κατά τη διάρκεια των εμμηνορροϊκών περιόδων.

Η σοβαρότητα του πόνου δεν είναι απαραίτητα αξιόπιστος δείκτης της έκτασης της πάθησης. Ορισμένες γυναίκες με ήπια ενδομητρίωση έχουν έντονο πόνο, ενώ άλλες με προχωρημένη ενδομητρίωση μπορεί να έχουν λίγο πόνο ή και καθόλου πόνο.

Η ενδομητρίωση συγχέεται μερικές φορές με άλλες καταστάσεις που μπορούν να προκαλέσουν πυελικό πόνο, όπως πυελική φλεγμονώδη νόσο ή κύστεις ωοθηκών. Μπορεί να συγχέεται με το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, μια κατάσταση που προκαλεί διάρροια, δυσκοιλιότητα και κοιλιακές κράμπες. Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου μπορεί να συνοδεύει την ενδομητρίωση, η οποία μπορεί να περιπλέξει τη διάγνωση.

3.4 Διάγνωση

Οι κύριες μέθοδοι διάγνωσης είναι η πυελική εξέταση, η χρήση υπερήχων, η μαγνητική απεικόνιση και η λαπαροσκόπηση.

Πυελική εξέταση. Κατά τη διάρκεια μιας πυελικής εξέτασης, ο γιατρός κάνει ψηλάφηση των περιοχών της λεκάνης της ασθενούς για ανωμαλίες, όπως κύστες στα αναπαραγωγικά όργανα ή ουλές πίσω από τη μήτρα.

Υπέρηχοι. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί ηχητικά κύματα υψηλής συχνότητας για τη δημιουργία εικόνων από το εσωτερικό του σώματός. Για τη λήψη των εικόνων, μια συσκευή που ονομάζεται μετατροπέας είτε πιέζεται στην κοιλιά της ασθενούς είτε εισάγεται κοιλικά (διηκολπικός υπέρηχος). Η απεικόνιση με υπερήχους μπορεί να εντοπίσει κύστες που σχετίζονται με ενδομητρίωση (ενδομητρίωμα).

Μαγνητική απεικόνιση (MRI). Η μαγνητική τομογραφία είναι μια εξέταση που χρησιμοποιεί ένα μαγνητικό πεδίο και ραδιοκύματα για να δημιουργήσει λεπτομερείς εικόνες των οργάνων και των ιστών του σώματος. Για μερικές γυναίκες, μια μαγνητική τομογραφία βοηθάει στον χειρουργικό προγραμματισμό, παρέχοντας στον χειρουργό λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη θέση και το μέγεθος των ενδομητρικών εμφυτευμάτων.

Λαπαροσκόπηση. Ενώ η ασθενής είναι υπό γενική αναισθησία, ο χειρουργός κάνει μια μικρή τομή κοντά στον ομφαλό και εισάγει ένα λεπτό όργανο παρακολούθησης (λαπαροσκόπιο), αναζητώντας σημάδια ενδομητριωσικού ιστού έξω από τη μήτρα.

Μια λαπαροσκόπηση μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη θέση, την έκταση και το μέγεθος των εμφυτευμάτων του ενδομητρίου για να βοηθήσει στον προσδιορισμό των καλύτερων επιλογών θεραπείας. Ο χειρουργός μπορεί να πάρει ένα δείγμα ιστού (βιοψία) για περαιτέρω ανάλυση. Συχνά, με σωστό χειρουργικό σχεδιασμό, ο χειρουργός μπορεί να θεραπεύσει πλήρως την ενδομητρίωση κατά τη διάρκεια της λαπαροσκόπησης, ώστε να χρειαστεί μόνο μία χειρουργική επέμβαση.

3.5 Σταδιοποίηση

Υπάρχουν τέσσερα στάδια ενδομητρίωσης: ελάχιστη, ήπια, μέτρια ή σοβαρή ενδομητρίωση.

Η ελάχιστη ενδομητρίωση, ονομάζεται επίσης ενδομητρίωση φάσης I, χαρακτηρίζεται από μεμονωμένα εμφυτεύματα, χωρίς σημαντικές προσκολλήσεις.

Η ήπια ενδομητρίωση (στάδιο II) χαρακτηρίζεται από επιφανειακά εμφυτεύματα που έχουν διάμετρο μικρότερη από 5 εκ. χωρίς σημαντικές προσκολλήσεις.

Η μέτρια ενδομητρίωση (στάδιο III) περιλαμβάνει πολλαπλά βαθιά εμφυτεύματα, μικρές κύστες σε μία ή και στις δύο ωοθήκες και παρουσία αδύναμων συμφύσεων.

Η βαρεία ενδομητρίωση (στάδιο IV) αποτελείται από πολλαπλά βαθιά εμφυτεύματα, μεγάλες κύστες σε μία ή και τις δύο ωθήκες και παχιές συμφύσεις.

Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν βρεθεί ότι έχουν ενδομητρίωση σταδίου I ή II. Ο καθορισμός του σταδίου γίνεται κατά τη λαπαροσκόπηση, η οποία χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και τη θεραπεία της κατάστασης.

3.6 Αντιμετώπιση

Τα συμπληρώματα ορμονών μερικές φορές είναι αποτελεσματικά στη μείωση ή εξάλειψη του πόνου της ενδομητρίωσης. Η αύξηση και η μείωση των ορμονών κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου προκαλεί την εμφάνιση ενδομητρικών εμφυτευμάτων, την καταστροφή τους και την αιμορραγία. Η ορμονική φαρμακευτική αγωγή μπορεί να επιβραδύνει την ανάπτυξη του ενδομητρίου και να εμποδίσει τη δημιουργία νέων εμφυτευμάτων ενδομητρικού ιστού. Ωστόσο, η ορμονική θεραπεία δεν αποτελεί μόνιμη λύση για την ενδομητρίωση.

Οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης περιλαμβάνουν:

- **Ορμονικά αντισυλληπτικά.** Οι περισσότερες γυναίκες έχουν ελαφρύτερη και βραχύτερη ροή της έμμηνου ρύσεως όταν χρησιμοποιούν ορμονικό αντισυλληπτικό. Η χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών - ειδικά συνεχών θεραπευτικών κύκλων - μπορεί να μειώσει ή να εξαλείψει τον πόνο σε ορισμένες γυναίκες.

- **Αγωνιστές και ανταγωνιστές ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (Gn-RH).** Αυτά τα φάρμακα εμποδίζουν την παραγωγή ωθηκικών διεγερτικών ορμονών, μειώνοντας τα επίπεδα των οιστρογόνων και εμποδίζοντας την εμμηνόρροια. Αυτό προκαλεί συρρίκνωση του ιστού του ενδομητρίου. Επειδή αυτά τα φάρμακα δημιουργούν μια τεχνητή εμμηνόπαυση, η λήψη χαμηλής δόσης οιστρογόνου ή προγεστίνης μαζί με αγωνιστές και ανταγωνιστές της Gn-RH μπορεί να μειώσει τις παρενέργειες της εμμηνόπαυσης, όπως οι εξάψεις, η ξηρότητα του κόλπου και η απώλεια

οστικής μάζας. Η περίοδος και η δυνατότητα να μείνει η γυναίκα έγκυος επιστρέφουν όταν σταματήσει να παίρνει το φάρμακο.

- **Θεραπεία προγεστερόνης.** Μια ποικιλία θεραπειών προγεστίνης, συμπεριλαμβανομένης μιας ενδομήτριας συσκευής (Mirena), αντισυλληπτικού εμφυτεύματος, αντισυλληπτικής έγχυσης (Depo-Provera) ή χάπια προγεστίνης, μπορεί να σταματήσει τις περιόδους της έμμηνου ρύσεως και την ανάπτυξη των ενδομητρικών εμφυτευμάτων, και μπορεί να ανακουφίσει τα σημάδια και τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης.
- **Αναστολείς αρωματάσης.** Οι αναστολείς της αρωματάσης είναι μια κατηγορία φαρμάκων που μειώνουν την ποσότητα οιστρογόνων στο σώμα. Ο γιατρός μπορεί να συστήσει αναστολέα αρωματάσης μαζί με προγεστερόνη ή συνδυαστικό ορμονικό αντισυλληπτικό για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης.
- **Συντηρητική χειρουργική.** Εάν υπάρχει ενδομητρίωση και η γυναίκα προσπαθεί να μείνει έγκυος, η χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση των εμφυτευμάτων ενδομητρίωσης διατηρώντας τη μήτρα και τις ωοθήκες (συντηρητική χειρουργική επέμβαση) μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες επιτυχίας. Ο έντονος πόνος από την ενδομητρίωση, μπορεί επίσης να μειωθεί με τη χειρουργική επέμβαση - ωστόσο, η ενδομητρίωση και ο πόνος υπάρχουν πιθανότητες να επιστρέψουν.

Η διαδικασία γίνεται λαπαροσκοπικά ή, λιγότερο συχνά, μέσω παραδοσιακής χειρουργικής επέμβασης στην κοιλιά σε πιο εκτεταμένες περιπτώσεις. Ακόμα και σε σοβαρές περιπτώσεις ενδομητρίωσης, οι περισσότερες γυναίκες μπορούν να υποβληθούν σε λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση.

Μετά τη χειρουργική επέμβαση, ο γιατρός μπορεί να συστήσει τη λήψη ορμονικής φαρμακευτικής αγωγής για τη βελτίωση του πόνου.³

3.6.1 Θεραπεία γονιμότητας

Οι γυναίκες με ενδομητρίωση μπορεί να έχουν πρόβλημα να συλλάβουν. Εάν υπάρχει δυσκολία να μείνει έγκυος η γυναίκα, τότε ο γιατρός μπορεί να συστήσει θεραπεία γονιμότητας που εποπτεύεται από ειδικό γονιμότητας. Η θεραπεία της γονιμότητας έχει να κάνει με την τόνωση των ωοθηκών για την

παργωγή περισσότερων ωαρίων για γονιμοποίηση *in vitro*. Η κατάλληλη θεραπεία εξαρτάται από την κατάσταση της ασθενούς.

3.6.2 Υστερεκτομή με απομάκρυνση των ωοθηκών

Η χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση της μήτρας (υστερεκτομή) και των ωοθηκών (ωοθηκεκτομή) θεωρήθηκε κάποτε ως η αποτελεσματικότερη θεραπεία για την ενδομητρίωση. Ωστόσο, οι εμπειρογνώμονες της ενδομητρίωσης απομακρύνονται από αυτήν την προσέγγιση, και επικεντρώνονται στην προσεκτική και εμπειριστατωμένη αφαίρεση όλων των ιστών ενδομητρίωσης.

Η απομάκρυνση των ωοθηκών έχει ως αποτέλεσμα την εμμηνόπαυση. Η έλλειψη ορμονών που παράγονται από τις ωοθήκες μπορεί να βελτιώσει τον πόνο της ενδομητρίωσης σε μερικές γυναίκες, αλλά για άλλους, η ενδομητρίωση που παραμένει μετά τη χειρουργική επέμβαση συνεχίζει να προκαλεί συμπτώματα. Η πρόωμη εμμηνόπαυση συνεπάγεται επίσης κίνδυνο των καρδιακών αιμοφόρων αγγείων (καρδιαγγειακών παθήσεων), αλλαγή ορισμένων μεταβολικών συνθηκών και πρόωρου θανάτου. Ακόμη και όταν οι ωοθήκες παραμείνουν στη θέση τους, η υστερεκτομή μπορεί να έχει μακροπρόθεσμη επίδραση στην υγεία, ειδικά εάν έχει γίνει χειρουργική επέμβαση πριν από την ηλικία των 35 ετών.³

3.7 Ενδομητρίωση μετά την εμμηνόπαυση

Καθώς οι ορμόνες που πυροδοτούν την ενδομητρίωση πέφτουν απότομα μετά την εμμηνόπαυση, φαίνεται ότι οι περισσότερες γυναίκες θα εμφανίσουν μικρότερα συμπτώματα μετά την έναρξη της εμμηνόπαυσης. Ωστόσο, αυτό δεν συμβαίνει πάντα.

Ορισμένες γυναίκες επιλέγουν να παίρνουν θεραπείες αντικατάστασης ορμονών για να καταπολεμήσουν τα δυσάρεστα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν εξάψεις, νυχτερινές εφιδρώσεις, αύξηση βάρους και κολπική ξηρότητα. Οι γυναίκες που το κάνουν αυτό κινδυνεύουν να αναζωογονήσουν την ενδομητρίωση τους καθώς οι ορμόνες όπως το οιστρογόνο και η προγεστερόνη επηρεάζουν τον οργανισμό.

Η εμμηνόπαυση μπορεί να εμποδίσει τον μελλοντικό ενδομητρικό ιστό να αποκολληθεί και να προκαλέσει αλλοιώσεις, αλλά δεν θα κάνει τίποτα για να μειώσει τον πόνο που προκαλείται από υπάρχουσες αλλοιώσεις. Αυτά θα πρέπει να αποκόπτονται χειρουργικά (λαπαροσκόπηση), από χειρουργό ειδικευμένο στην αφαίρεση βλαβών από γυναίκες που έχουν περάσει από την εμμηνόπαυση.

Εάν η εμμηνόπαυση έχει προκληθεί από υστερεκτομή, τότε πολλές από τις βλάβες της ενδομητρίωσης μπορεί να έχουν αφαιρεθεί όταν αφαιρέθηκε η μήτρα και οι ωθήκες. Εντούτοις, μπορεί να υπάρχουν κάποιες που συνδέονται με άλλα όργανα και θα πρέπει να αντιμετωπιστούν χειρουργικά.³

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ – ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

4.1 Εισαγωγή

Τα ερευνητικά στοιχεία για την κληρονομική ή επίκτητη τάση των ενδομητρικών κυττάρων προς εμφύτευση είναι αναγκαία. Το ευτοπικό ενδομήτριο από γυναίκες με ενδομητρίωση έχει ορισμένες κοινές μεταβολές με έκτοπες αλλοιώσεις που δεν παρατηρούνται στο ενδομήτριο από υγιείς γυναίκες. Η αυξημένη έκφραση του αντι-αποπτωτικού γονιδίου *BCL-2* έχει δειχθεί τόσο στο ευτοπικό όσο και στο έκτοπο ενδομήτριο από τις προσβεβλημένες γυναίκες.²³ Εκτός από τη μειωμένη απόπτωση, ο ενισχυμένος πολλαπλασιασμός μπορεί να προσδώσει ένα επιλεκτικό πλεονέκτημα επιβίωσης στο ενδομήτριο των γυναικών που σχετίζεται με προδιάθεση για ενδομητρίωση.²⁴

Η γενετική αλλοίωση των ενδομητρικών κυττάρων, που επηρεάζει την τάση τους για εμφύτευση, μπορεί να είναι κληρονομική. Ο κίνδυνος για συγγενείς πρώτου βαθμού γυναικών με σοβαρή ενδομητρίωση είναι έξι φορές υψηλότερος από εκείνον των συγγενών χωρίς οικογενειακό ιστορικό.²⁵ Μελέτες μονοζυγωτικών διδύμων έχουν δείξει ότι υπάρχουν υψηλά ποσοστά συσχέτισης για ιστολογικά επιβεβαιωμένη ενδομητρίωση.²⁶ Η μεγαλύτερη από αυτές αφορούσε πάνω από 1.100 οικογένειες, με δύο ή περισσότερα προσβεβλημένα ζευγάρια αδελφών, και έδειξε συσχέτιση με συγκεκριμένες περιοχές του γονιδιώματος.^{27,28}

Οι επίκτητες γονιδιωματικές αλλοιώσεις μπορεί να είναι πιθανή αιτία για το πλεονέκτημα επιβίωσης που αποκτούν τα ενδομητρικά κύτταρα καθώς και για την ικανότητα εμφύτευσης σε διαφορετικούς ιστούς. Το ενδομήτριο είναι ένα περιβάλλον έκτακτου κυτταρικού κύκλου και κατά συνέπεια, ευάλωτο σε σφάλματα γενετικού ανασυνδυασμού. Η εμφάνιση γονιδιωματικής αλλοίωσης στο ευτοπικό ενδομήτριο είναι καλά τεκμηριωμένη και μπορεί να είναι επακόλουθο επιγενετικών παραγόντων που προκαλούνται από βιολογικές

διεργασίες, όπως το οξειδωτικό στρες.^{29,30} Τέτοιες γονιδιωματικές αλλοιώσεις στα ενδομητριοτικά εμφυτεύματα έχουν περιγραφεί σε συγκριτικές μελέτες μεταξύ υγείων και μη ιστών.³¹ Είναι ενδιαφέρον ότι το χρωμοσωμικό προφίλ αυτών των κυττάρων φέρει χαρακτηριστικά του ιστού που έχει εμφυτευτεί (περιτοναϊκός, ωθηκικών).

Τέλος, η αύξηση των στοιχείων υποστηρίζει την επιγενετική ρύθμιση της δράσης των στεροειδών ορμονών στο ενδομήτριο και τη δυσλειτουργία τους σε γυναίκες με ενδομητρίωση.³² Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί ανώμαλη μεθυλίωση RNA προαγωγών γονιδίων των οποίων τα προϊόντα είναι κρίσιμα για την κανονική απόκριση προγεστερόνης του ενδομητρίου σε ασθενείς με ενδομητρίωση και σε ζωικά μοντέλα της νόσου, με αποτέλεσμα την αντοχή στην προγεστερόνη.³³ Τα μικροRNAs (miRNAs) είναι μικρά μη κωδικοποιητικά RNA τα οποία γενικά καταστέλλουν την γονιδιακή έκφραση μέσω της αποικοδόμησης mRNA. Μελέτες έχουν δείξει τη διαφορική και ωθηκική στεροειδή έκφραση των miRNAs στο ευτοπικό ενδομήτριο, σε δείγματα από γυναίκες με και χωρίς ενδομητρίωση.³⁴

Η αναζήτηση ενός κληρονομικού ή επίκτητου αιτίου για το πλεονέκτημα επιβίωσης του ευτοπικού ενδομητρίου προς την έκτοπη εμφύτευσή του είναι αντικείμενο έρευνας σε μια σειρά μελετών που συγκρίνουν το ευτοπικό ενδομήτριο μεταξύ γυναικών με και χωρίς ενδομητρίωση. Συλλογικά, αυτές οι μελέτες αποκαλύπτουν εντυπωσιακές διαφορές στην έκφραση γονιδίων και πρωτεϊνών που μπορεί να προδιαθέτουν την ανάπτυξη της νόσου.³⁵ Η ταυτοποίηση αυτών των γονιδίων / πρωτεϊνών απαιτεί χρονικά ελεγχόμενα πειράματα που μπορούν να διεξαχθούν μόνο χρησιμοποιώντας κατάλληλα προκλινικά μοντέλα.³⁶

4.2 Μελέτες γονιδιώματος

Το γονιδίωμα είναι βασικά ένας κατάλογος των ακολουθιών του DNA όλων των χρωμοσωμάτων και περιλαμβάνει τα γονίδια, τα ιντρόνια και τα εξόνια, τους υποκινητές και τις ρυθμιστικές αλληλουχίες. Η γονιδιωματική μπορεί να οριστεί ως οποιαδήποτε μελέτη που λαμβάνει μια σφαιρική προσέγγιση για την εξέταση ενός γονιδιώματος. Η εξέλιξη της τεχνολογίας έχει επιτρέψει την

ανάπτυξη καινοτόμων μεθόδων για την μελέτη του γονιδιώματος και της γονιδιακής έκφρασης.

4.2.1 Γονιδιακός Χάρτης (Gene mapping)

Η γονιδιακή χαρτογράφηση χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση γονιδιακών μεταλλάξεων ή πολυμορφισμών που πιθανόν να σχετίζονται με διάφορες ασθένειες, όπως η ενδομητρίωση.³⁷ Η γονιδιακή χαρτογράφηση περιλαμβάνει μελέτες για τη ταυτοποίηση γονιδίων που σχετίζονται με την εκάστοτε ασθένεια, καθώς και τη χαρτογράφηση των συνδέσεων και των αλληλεπιδράσεων τους με το γονιδίωμα. Σε αυτές τις μελέτες είναι σημαντικό το προτεινόμενο γονίδιο να έχει βιολογική δράση και η μελέτη να περιλαμβάνει ένα μεγάλο αριθμό δειγμάτων, ώστε να είναι ανιχνεύσιμο ακόμα και ένα σχετικά μικρό γονιδιακό αποτέλεσμα, αφού σε σύνθετες ασθένειες κάθε γονίδιο πιθανώς έχει μικρή επίδραση στον φαινότυπο. Επιπλέον, είναι σημαντική η διεξαγωγή πειραμάτων επαλήθευσης.

Ένας αριθμός υποψήφιων γονιδίων έχουν αξιολογηθεί για τη σύνδεσή / συσχέτισή τους με την ενδομητρίωση και περιλαμβάνουν γονίδια που εμπλέκονται στη δημιουργία της φλεγμονής, στη σύνθεση στεροειδών, στην αποτοξίνωση, στους υποδοχείς ορμονών, στον μεταβολισμό οιστρογόνων, σε παράγοντες ανάπτυξης, σε μόρια προσκόλλησης, στην απόπτωση, στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, στα ογκογονίδια, και στα μεταβολικά συστήματα. Αυτές οι μελέτες έχουν προσδιορίσει εκ των προτέρων το γονίδιο ενδιαφέροντος το οποίο στη συνέχεια εξετάζεται για συσχέτιση σε μια μελέτη περιπτώσεων ή σε μια μελέτη σύνδεσης σε άτομα σε προσβεβλημένη οικογένεια.

Η ενδομητρίωση είναι μια ασθένεια που εξαρτάται από τα οιστρογόνα και έχει διεγείρει το ενδιαφέρον για την έρευνα ενός αριθμού γονιδίων που εμπλέκονται στη σύνθεση στεροειδών ορμονών και στις οδούς σηματοδότησης τους.

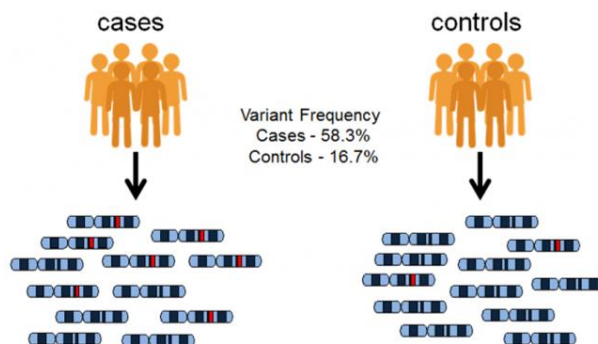
Γενικά, η αξιοπιστία αυτών των μελετών έχει αμφισβητηθεί. Ο λόγος είναι η ετερογένεια μεταξύ των μελετών, κυρίως ως προς τον τρόπο διεξαγωγής τους, με συνέπεια να μην είναι δυνατή η σύγκριση και η επαναληψιμότητα των

αποτελεσμάτων. Επίσης, υπάρχουν διαφορές ως προς την ανάλυση των δεδομένων, τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού και η έλλειψη επαρκούς ισχύος της μεθόδου για την ανίχνευση ενός μικρού γονιδιακού αποτελέσματος. Αυτοί οι παράμετροι έχουν επισημανθεί από τον Guo SW^{38,39} προτείνοντας τον καλύτερο σχεδιασμό των γενετικών μελετών.

4.2.2 Γενικές μελέτες σύνδεσης γονιδιώματος (Genome Wide Association Studies, GWAS)

Μια τεχνική γονιδιακής χαρτογράφησης, με πολλές δυνατότητες για τη διερεύνηση της κληρονομικότητας της ενδομητρίωσης, είναι η μελέτη σύνδεσης του γονιδιώματος. Σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Ινστιτούτο Βιοπληροφορικής (The European Bioinformatics Institute), η μελέτη αυτή έχει σκοπό να ταυτοποιήσει τη σχέση μεταξύ γενετικών περιοχών του γονιδιώματος (loci) και των χαρακτηριστικών με τα οποία εκδηλώνονται (traits), στα οποία συμπεριλαμβάνονται και οι ασθένειες.

Όπως είναι γνωστό, η γενετική ποικιλότητα μεταξύ των ατόμων του ίδιου είδους, είναι υπεύθυνη για τις διαφορές στο φαινότυπο των γονιδίων. Ως εκ τούτου, άτομα τα οποία εκδηλώνουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (π.χ. ενδομητρίωση), εμφανίζουν στο γονιδίωμα τους γονιδιακή ποικιλία (ποικιλία γονιδιακών αλληλόμορφων) με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι άτομα που δεν εκφράζουν τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά. Μια τυπική GWAS ανάλυση, συγκεντρώνει δεδομένα ώστε να ταυτοποιήσει τα γονίδια που εμφανίζουν αλληλομορφία και είναι κοινά σε έναν αριθμό ατόμων, με και χωρίς το χαρακτηριστικό. Για την ανάλυση χρησιμοποιούνται γονιδιακές συστοιχίες μόνο-νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (single nucleotide polymorphism, SNP).⁴⁰ Τα γονίδια τα οποία σχετίζονται με κάποια ασθένεια αναμένεται να εμφανίζουν SNPs με μεγαλύτερη συχνότητα στα άτομα που εμφανίζουν την ασθένεια (Εικόνα). Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων υποδεικνύει πόσο πιθανό είναι ένας πολυμορφισμός να συνδέεται / σχετίζεται με την εκδήλωση της ασθένειας.



Εικόνα 6. Μεγαλύτερη συχνότητα SNPs στα άτομα που εμφανίζουν την ασθένεια.

Δύο πρόσφατες εξελίξεις στην τεχνολογία επέτρεψαν την πραγματοποίηση των GWAS αναλύσεων: 1. Η δημιουργία ενός χάρτη του ανθρώπινου γονιδιώματος (haplotype map, HarMap), ο οποίος έχει καταγράψει εκατομμύρια SNPs και έχει εντοπίσει κοινά μοτίβα γενετικών παραλλαγών στο ανθρώπινο γονιδίωμα και 2. Πλατφόρμες υψηλής απόδοσης (ultra-high-volume genotyping platforms) που επιτρέπουν τη διερεύνηση εκατοντάδων χιλιάδων έως και ενός εκατομμυρίου SNP σε χιλιάδες άτομα σε ένα μόνο πείραμα. Αυτές οι μελέτες είναι πολύ ισχυρές μέθοδοι αναζήτησης μονο-νουκλεοτιδικού πολυμορφισμού σε κοινές ασθένειες σε μεγάλο αριθμό ατόμων. Τα δεδομένα που προέκυψαν από αυτές τις μελέτες επιτρέπουν την αναγνώριση των περιοχών του γονιδιώματος που σχετίζονται με την ενδομητρίωση, ακόμη και εκείνων των περιοχών που έχουν ελάχιστη αλλά σημαντική επίδραση στον τελικό φαινότυπο.⁴¹

4.2.2.α GWAS ανάλυση για την ταυτοποίηση SNPs στην ενδομητρίωση

Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί συνολικά δώδεκα SNPs τα οποία συνδέονται με την ενδομητρίωση, τα περισσότερα (εκτός από ένα: rs10965235 στο *CDKN2BAS* στο 9p21.3) είναι πολυμορφικά σε πληθυσμούς με Ευρωπαϊκή καταγωγή (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. SNPs τα οποία συνδέονται με την ενδομητρίωση.	
SNPs	Χρωμόσωμα
rs10965235 στο <i>CDKN2BAS</i>	9p21.3 ⁴²
rs1519761	2q23.3 ⁴³
rs7521902 κοντά <i>WNT4</i>	1p36.12 ^{44,45}
rs13391619 στο <i>GREB1</i>	2p25.1 ^{42,43}
rs4141819	2p14 ^{42,43}
rs7739264 κοντά <i>ID4</i>	6p22.3 ^{42,43}
rs12700667	7p15.2 ^{42,43}
rs1537377 κοντά <i>CDKN2B-AS1</i> (ανεξάρτητο απο rs10965235)	9p21.3 ^{42,43}
rs10859871 κοντά <i>VEZT</i>	12q22 ^{42,43}
rs17773813 κοντά <i>KDR</i>	4q12 ⁴⁶
rs519664 στο <i>TTC39B</i>	9p22 ⁴⁴
rs6542095 (<i>IL 1A</i> gene locus)	2q13 ⁴⁷

Σε μία πρόσφατη GWAS μελέτη από τους Sarkota et al.,⁴⁸ ταυτοποιήθηκαν πέντε νέες περιοχές του γονιδιώματος, οι οποίες σχετίζονται σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ενδομητρίωσης. Στις περιοχές αυτές υπάρχουν γονίδια τα οποία εμπλέκονται στα βιολογικά μονοπάτια των στεροειδών ορμονών του φύλου (*FN1*, *CCDC170*, *ESR1*, *SYNE1* και *FSHB*).

Σε μία άλλη πρόσφατη ανάλυση από τους Painter et al.,⁴⁹ τα δεδομένα από μελέτες GWAS για την ενδομητρίωση και το ενδομητρικό καρκίνωμα απόδειξαν τη συσχέτιση μεταξύ των δύο ασθενειών. Με βάση αυτό το αποτέλεσμα μπορούν να εξηγηθούν περιστατικά ασθενών με ενδομητρίωση, που εμφάνισαν ενδομητρικό καρκίνωμα κατά τη διάρκεια της νόσου.

Αυτή η μελέτη αποδεικνύει ένα πρόσθετο πλεονέκτημα αυτών των μεθόδων, που προκύπτει από τη διασταύρωση της γενετικής ανάλυσης διαφορετικών ασθενειών. Από τα αποτελέσματα, μπορούν να εξαχθούν χρήσιμα

συμπεράσματα για την πιθανότητα της έκφρασης μιας ασθένειας, όταν υπάρχει συσχέτιση με μία άλλη. Επίσης, για τη κατανόηση των επιδημιολογικών παρατηρήσεων και την ταυτοποίηση των βιολογικών μονοπατιών που είναι κοινά σε πολλαπλές ασθένειες.

Επιπλέον, οι Osinski et. al.⁵⁰ χρησιμοποίησαν μία GWAS μελέτη για να εκτιμήσουν την πιθανότητα υπογονιμότητας σε ασθενείς με ενδομητρίωση. Στην μελέτη συμμετείχαν 315 ασθενών με ενδομητρίωση και 406 χωρίς. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι, με βάση τα αποτελέσματά τους, υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του RAF στο rs12700667 και rs4141819 SNPs με την εμφάνιση υπογονιμότητας σε γυναίκες σε προχωρημένο στάδιο ενδομητρίωσης.

4.2.3 Σταθμισμένη ανάλυση συσχέτισης δικτύου (Weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)

Η ανάλυση της έκφρασης των γονιδίων μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για τη λειτουργική κατάσταση ενός οργανισμού. Το ρυθμιστικό δίκτυο γονιδίων, ή αλλιώς γενετικό δίκτυο, ορίζεται ως οι αλληλεπιδράσεις που αναπτύσσονται μεταξύ τμημάτων του DNA ενός κυττάρου και οι αλληλεπιδράσεις τους με άλλες ουσίες μέσα στο κύτταρο. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις ελέγχουν το ρυθμό με τον οποίο κάθε γονίδιο μεταγράφεται σε mRNA. Για να επιτευχθεί μία πληρέστερη εικόνα για την έκφραση ενός γονιδίου, το γονίδιο θα πρέπει να μελετηθεί υπό αρκετά διαφορετικές συνθήκες (π.χ. παρουσία και απουσία ασθένειας) και σε μορφή χρόνο-εξαρτημένων ακολουθιών έκφρασης.

Η σταθμισμένη ανάλυση συσχέτισης δικτύου (WGCNA)⁵¹ είναι μία τεχνική εξόρυξης δεδομένων (data mining), η οποία χρησιμοποιείται κυρίως για τη μελέτη βιολογικών συστημάτων. Η μέθοδος βασίζεται στην ανάλυση ζευγών συσχετισμού μεταξύ μεταβλητών και έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στη μελέτη του γονιδιώματος.

Στην WGCNA μέθοδο οι άμεσες και έμμεσες σχέσεις μεταξύ των γονιδίων αναφέρονται ως 'σύνδεση' (connectivity). Τα γονίδια που παρουσιάζουν μεγάλη σύνδεση, ομαδοποιούνται με βάση τις ομοιότητες στο προφίλ της

έκφρασής τους. Συνήθως τα γονίδια που ανήκουν στην ίδια ομάδα, παρουσιάζουν κοινούς βιολογικούς ρόλους. Αυτή η ανάλυση λαμβάνει υπόψιν τόσο τα κοινά μοτίβα έκφρασης μεταξύ γονιδίων όσο και την ταυτοποίηση των γονιδίων με μεγάλη σύνδεση. Τα τελευταία είναι γνωστά τη διεθνή βιβλιογραφία ως hub genes. Η σπουδαιότητά τους έγκειται στο γεγονός ότι η λειτουργία τους είναι να ελαχιστοποιούν την επίδραση που έχουν στο φαινότυπο τα γονίδια με μετάλλαξη και άρα επηρεάζουν τα κλινικά χαρακτηριστικά.

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη συλλογή δεδομένων για μια WGCNA ανάλυση είναι η μικροσυστοιχίες DNA (DNA microarrays ή DNA chips).

4.2.3.α Μικροσυστοιχίες DNA (DNA Microarray Technology)

Όλα τα κύτταρα στο σώμα μας περιέχουν το ίδιο σύνολο χρωμοσωμάτων με το ίδιο σύνολο γονιδίων, το γονιδίωμα. Ωστόσο, οι διαφοροποιημένοι τύποι κυττάρων εκφράζουν μόνο ένα κλάσμα των συνολικών διαθέσιμων γονιδίων. Η τεχνολογία μικροσυστοιχίας DNA επιτρέπει τον προσδιορισμό των γονιδίων που εκφράζονται σε δεδομένο τύπο κυττάρου υπό βασικές συνθήκες. Ίσως το πιο σημαντικό πλεονέκτημά της είναι ότι μπορεί να μετρήσει αλλαγές στην έκφραση γονιδίων σε απόκριση σε ασθένεια, φλεγμονή, φαρμακευτικούς παράγοντες, ορμόνες, αυξητικούς παράγοντες, αναπτυξιακές αλλαγές ή άλλες αποκλίσεις από την ομοιόσταση.

Όσον αφορά την ενδομητρίωση, οι μικροσυστοιχίες DNA επιτρέπουν τον προσδιορισμό της γονιδιακής έκφρασης υπό βασικές συνθήκες και παρουσία της νόσου. Παραδείγματα ιατρικών εφαρμογών που μπορούν να γίνουν με βάση στις πληροφορίες για τη γονιδιακή έκφραση περιλαμβάνουν την ανάπτυξη καλύτερων θεραπειών της νόσου και νέων διαγνωστικών εξετάσεων καθώς και την καλύτερη κατανόηση της παθολογίας της νόσου.

Οι μέθοδοι λήψης RNA για την ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης σε ενδομητρίωση απο ευτοπικό και έκτοπο ενδομητρικό ιστό έχουν περιγραφεί.⁵² Η τεχνολογία μικροσυστοιχιών DNA εκμεταλλεύεται τη θεμελιώδη φύση του DNA και του RNA να δεσμεύονται από συμπληρωματικούς κλώνους νουκλεϊνικών οξέων.⁵³ Αρχικά, τοποθετείται στη μικροσυστοιχία DNA,

μονόκλωνο DNA του φυσιολογικού γονιδίου, που δεν φέρει μετάλλαξη. Στη συνέχεια, οι μονόκλωνες αλληλουχίες RNA, που αντιστοιχούν σε συγκεκριμένα γονίδια, προστίθενται πάνω στο πλέγμα. Το RNA εξάγεται από τον ιστό ή τα κύτταρα ενδιαφέροντος και επωάζεται με τη μικροσυστοιχία. Η δομή αλληλουχίας συμπληρωματικής βάσης αντιστοίχισης βάσης DNA και RNA επιτρέπει στο RNA του δείγματος να δεσμεύεται με την αλληλουχία DNA στην μικροσυστοιχία. Οι γονιδιακές αλληλουχίες στην μικροσυστοιχία στην οποία το RNA από το δεσμευμένο δείγμα ιστού δεσμεύεται, ταυτοποιείται προκειμένου να αναπτύξουν το προφίλ της γονιδιακής έκφρασης για αυτόν τον ιστό.

4.2.3.β WGCNA ανάλυση για την ενδομητρίωση

Σε μία πρόσφατη εργασία από τους Bakhtiarizadeh et al.,⁵⁴ η WGCNA ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ώστε να διερευνηθούν αλλαγές στη συν-έκφραση (co-expression) των γονιδίων στα δίκτυα, κατά τα διαφορετικά στάδια της νόσου. Για την ανάλυση, χρησιμοποιήθηκαν δείγματα από ασθενείς με ελάχιστη έως ήπια και από ήπια έως σοβαρή ενδομητρίωση καθώς και δείγματα από ομάδα αναφοράς. Με βάση τα αποτελέσματα της ανάλυσης, οι ερευνητές πρότειναν ότι οι αλλαγές στη σύνδεση των γονιδίων μεταξύ τους ίσως να είναι η αιτία για την εξέλιξη της ασθένειας και όχι το προφίλ της έκφρασης των γονιδίων. Σε αυτό το συμπέρασμα τους ώθησε και το γεγονός ότι το προφίλ της έκφρασης των γονιδίων στους ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό από την ομάδα αναφοράς.

Τα δεδομένα της ανάλυσης δείχνουν ότι η φυσιολογική έκφραση και σύνδεση των γονιδίων κάθε ομάδας διαταράσσεται με την εμφάνιση της ασθένειας. Ανάμεσα στα γονίδια των ομάδων που διαταράσσεται η φυσιολογική τους σύνδεση στο δίκτυο, είναι και εκείνα που σχετίζονται με τη γενετική ευαισθησία, την εξάρτηση από οιστρογόνα, την αντοχή στη προγεστερόνη και τη φλεγμονή. Ουσιαστικά, γονίδια που είναι υπεύθυνα για τα χαρακτηριστικά της νόσου, όπως ιντερλευκίνες (*IL*), *TGF- β 1*, *MMP-2*, *CYP11A1*, *IGF-1*.

Επίσης οι ερευνητές ταυτοποίησαν και μελέτησαν τον ρόλο των hub γονιδίων στα δείγματα. Ανάμεσα στα γονίδια που ταυτοποιήθηκαν ήταν τα *MMP-2*, *PTEN*, *K-RAS*, *HOXB6*, *17 β -HSD* και οι υποδοχείς προγεστερόνης. Με

ενδιαφέρον οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι ο ρόλος τους δεν ήταν ίδιος στα διαφορετικά στάδια της ασθένειας. Για παράδειγμα, το γονίδιο *BCL-2* όπως και το *PTEN* ενώ βρέθηκαν να είναι hub γονίδια στα διαφορετικά στάδια της νόσου, δεν διατηρούν αυτό τον ρόλο στο δείγμα αναφοράς. Ακόμα, το γονίδιο *HOXA10* έχει ρόλο hub γονιδίου μόνο στο πρώτο στάδιο της ασθένειας.

Αντίθετα, η συνθάση της προσταγλανδίνης D2 (*PTGDS*) ήταν επίσης ένα hub γονίδιο σε δείγματα από φυσιολογικό ενδομήτριο, και ο ρυθμός έκφρασής του είναι μειωμένος σε αντίθεση με τα δείγματα των ασθενών. Το *PTDGS* διεγείρεται από οιστρογόνα και καταλύει την μετατροπή της προσταγλανδίνης H2 σε προσταγλανδίνη D2. Αυτή παρουσιάζει διάφορες λειτουργίες συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης του κεντρικού νευρικού συστήματος, τη συστολή / χαλάρωση των μαλακών μυών και την αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων.

Πρόσφατα, δημοσιεύτηκε ακόμα μία μελέτη για τον ρόλο επιπλέον 11 hub genes στην ενδομητρίωση.⁵⁵ Αυτά τα γονίδια είναι: (A) *ANLN* (B) *ASPM* (C) *CDCA8* (D) *DLGAP5* (E) *FOXM1* (F) *HJURP* (G) *HMMR* (H) *NCAPH* (I) *NUF2* (J) *RAD54L* και (K) *RRM2*.

Τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας αποδεικνύουν τη σημαντική συμβολή της WGCNA ανάλυσης στη διερεύνηση των γενετικών χαρακτηριστικών της νόσου.

4.2.4 Η ποσοτική έκφραση χαρακτηριστικού-γονιδιώματος (Expression quantitative trait loci, eQTLs)

Μια πρόσθετη ανάλυση του γονιδιώματος είναι η ποσοτική έκφραση χαρακτηριστικού-γονιδιώματος (eQTL). Η απεικόνιση της γονιδιακής έκφρασης (eQTL) είναι μια σχετικά πρόσφατη τεχνική για την αξιολόγηση των συσχετίσεων μεταξύ έκφρασης μεταγραφής και γονότυπου με σκοπό τον εντοπισμό ρυθμιστικών θέσεων εντός του γονιδιώματος.⁵⁶

Το αποτέλεσμα αυτής της ανάλυσης είναι η στατιστική συσχέτιση μεταξύ γενετικών δεικτών που εντοπίζονται σε συγκεκριμένες περιοχές του γονιδιώματος και του επιπέδου έκφρασης του σχετικού γονιδίου. Η γραφική παράσταση eQTL που προκύπτει υποδεικνύει την πιθανή γενετική θέση της

αλληλουχίας DNA (eQTL) η οποία προκαλεί την παρατηρούμενη μεταβολή στη μεταγραφή. Επιπλέον, τα δεδομένα eQTL επιτρέπουν τη μοντελοποίηση των ρυθμιστικών δικτύων γονιδίων και παρέχουν καλύτερη κατανόηση της υποκείμενης φαινοτυπικής διακύμανσης.⁵⁷

Οι περιοχές eQTL χωρίζονται εμπειρικά σε δύο κατηγορίες: τη *cis*-eQTL και τη *trans*-eQTL. Στην πρώτη περίπτωση, η ρύθμιση της μεταγραφής των αλληλόμορφων αλληλουχιών (sequence variation) θεωρείται ότι καθορίζεται από την αλληλουχία που βρίσκεται εντός ή σε στενή γειτνίαση με το γονίδιο. Η θέση *cis*-eQTL συμπίπτει με τη θέση αυτού του γονιδίου.

Στην δεύτερη περίπτωση, η θέση *trans*-eQTL δεν συμπίπτει με τη θέση του γονιδίου. Αυτό υποδηλώνει ότι το παρατηρούμενο eQTL αντιπροσωπεύει τη θέση μίας περιοχής του γονιδιώματος που ελέγχει την έκφραση του γονιδίου στόχου. Η έκφραση του γονιδίου-στόχου μπορεί να ελεγχθεί από ένα συνδυασμό τόσο των *cis*- όσο και των *trans*- περιοχών.

Η ανάλυση eQTL έδειξε ότι η γενετική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης αποτελεί βασικό παράγοντα για την ποικιλομορφία του πληθυσμού και έχει επηρεάσει σημαντικά την κατανόησή μας για τις επιπτώσεις που έχουν οι γενετικοί πολυμορφισμοί στις φυσιολογικές διεργασίες στα διαφορετικά είδη κυττάρων. Η έρευνα των γονιδίων στα οποία βασίζονται οι περιοχές eQTL επιτρέπει στους ερευνητές να καθορίσουν τους υποψήφιους ρυθμιστές της μεταγραφής.

4.2.4.α Ταυτοποίηση των περιοχών eQTLs στην ενδομητρίωση

Σε μία πρόσφατη ερευνητική εργασία οι Fung et al.⁵⁸ ανέλυσαν την έκφραση των γονιδίων και ταυτοποίησαν τις περιοχές eQTLs, σε δείγματα ενδομητρίου απο διαφορετικά στάδια του έμμηνου κύκλου. Στη συνέχεια, συνέκριναν αυτές τις περιοχές του γονιδιώματος με εκείνες που σχετίζονται με την ενδομητρίωση καθώς και άλλα χαρακτηριστικά (ασθένειες).

Οι ερευνητές ανακάλυψαν 45.923 *cis*-eQTLs τα οποία σχετίζονται με 417 μοναδικά γονίδια (unique genes) και επιπρόσθετα 2.968 *trans*-eQTLs που σχετίζονται με 82 μοναδικά γονίδια. Απο αυτά, ταυτοποίησαν δύο στην περιοχή του γονιδιώματος που συνδέεται με τον κίνδυνο εμφάνισης

ενδομητρίωσης, τα γονίδια *VEZT* και *LINC00339*. Ακόμα, ταυτοποίησαν eQTLs τα οποία σχετίζονται με άλλες ασθένειες του αναπαραγωγικού συστήματος. Είναι αξιοσημείωτο ότι 10% από αυτά τα γονίδια είναι μεταγραφικοί παράγοντες. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι SNPs τα οποία συνδέονται με τον κίνδυνο εμφάνισης κάποιας ασθένειας (ρευματοειδής αρθρίτιδα, ασθένεια Crohn) είναι eQTL για γονίδια.

Η μελέτη, συνολικά, εντόπισε δυο *cis*-eQTLs τα οποία είναι σε περιοχές του γονιδιώματος που συνδέονται με την ενδομητρίωση και υπάρχουν στοιχεία ότι οι υπεύθυνοι πολυμορφισμοί (causal SNPs) για την εμφάνιση της ενδομητρίωσης είναι σε αυτές τις περιοχές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ

5.1 Διαταραχές της ανοσολογικής σηματοδότησης στην ενδομητρίωση

Η παθοφυσιολογία της ενδομητρίωσης δεν είναι ακόμα καλά τεκμηριωμένη. Ωστόσο, οι διακυμάνσεις στην έκφραση συγκεκριμένων βιολογικών μορίων κατά την εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου, τα κατατάσσουν ανάμεσα στις πιθανές αιτίες εμφάνισης της νόσου.⁵⁹

Έχει αναφερθεί σε αρκετές μελέτες ότι οι ασθενείς με ενδομητρίωση έχουν απορυθμισμένο το ανοσοποιητικό σύστημα, με συνέπεια την επιβίωση του ευτοπικού ιστού.

Σημαντικά αυξημένος αριθμός μακροφάγων ανιχνεύονται στο έκτοπο ενδομήτριο σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Οι ασθενείς με ενδομητρίωση έχουν αυξημένα επίπεδα T και B κυττάρων, αλλά μειωμένα επίπεδα κυτταροτοξικών κυττάρων (NK) όταν συγκρίνονται με υγιείς γυναίκες. Επίσης, παρατηρείται σημαντική αύξηση της ρύθμισης του αυξητικού παράγοντα βλαστικών κυττάρων b (SCGFb), της ιντερλευκίνης (IL) 8, του ανθρώπινου αυξητικού παράγοντα (HGF) και της πρωτεΐνης MCP1 ενώ παρουσιάζουν μείωση της ρύθμισης της IL13.

Η δράση των μακροφάγων έχει ως συνέπεια τη μειωμένη ρύθμιση της IL-24, ένας παράγοντας με ογκοκατασταλτική δράση. Σε αντίθεση, τα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα (TGF)β είναι αυξημένα και ενισχύουν την παραγωγή μακροφάγων στο περιτοναϊκό υγρό.

Η ρύθμιση των μακροφάγων τύπου M2 γίνεται από το ενδομήτριο και φαίνεται ότι διευκολύνουν την επιβίωση των ευτοπικών κυττάρων. Ένας ακόμα παράγοντας που διεγείρει την πόλωση σε M2 είναι η πρωτεΐνη FKN (fractalkine), η οποία εκκρίνεται από το ενδομήτριο. Επίσης, τόσο η πρωτεΐνη annexin A2 όσο και η χημειοκίνη RANTES συνδέονται με την παραγωγή

μακροφάγων και στην ενδομητρίωση η πρώτη μειώνεται ενώ η δεύτερη αυξάνεται.

5.1.1 Μεταβολή της κατατομής των κυτταροκινών στις ενδομητριοσικές κύστες

Εκτός από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, οι ενδομητριοσικές κύστες είναι και οι ίδιες μια πηγή εκκρινόμενων κυτοκινών που συμβάλουν στην πρόοδο της νόσου. Για παράδειγμα, τα ενδομητριοσικά επιθηλιακά κύτταρα έχουν αυξημένα επίπεδα TNF-α σε σύγκριση με τον φυσιολογικό ενδομητρικό ιστό. Ο επιθηλιακός TNF-α, στη συνέχεια, ενεργοποιεί τις κινάσες PI3K, MAPK, JNK, p38 και IκB οδούς σηματοδότησης κινασών μέσω αυτοκρινών αποκρίσεων ώστε να διεγείρει την εισβολή / μεταφορά των ενδομητριοσικών επιθηλιακών κυττάρων, ευνοώντας έτσι τον πολλαπλασιασμό τους.

Επιπρόσθετα, αρκετές άλλες κυτταροκίνες εκφράζονται στις ενδομητριοσικές κύστες, όπως ENA78, RANTES, IL6 και IL8.

5.1.2 Επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και των ενδομητριοσικών κύστεων

Κατά την έναρξη της ενδομητρίωσης, τα ανοσοκύτταρα που έχουν μεταβληθεί απελευθερώνουν προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL1, IL6, IL8, IL10, IL12, IL13, TNF-α, VEGF και PDGF) ενεργοποιώντας τα μονοπάτια σήματος STAT, p38, ERK και JNK. Αυτές οι κυτταροκίνες δεσμεύονται στους υποδοχείς τους στις ενδομητριοσικές βλάβες και μεσολαβεί περαιτέρω σηματοδότηση μέσω του NF-κB για την εξέλιξη της ενδομητρίωσης. Για παράδειγμα, τα επίπεδα έκφρασης mRNA των StAR, COX2, MMP9 και άλλων προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών αυξάνονται σε ενδομητριοσικές αλλοιώσεις ως αποτέλεσμα της μεσολάβησης του NF-κB.⁶⁰

Επιπλέον, τα τοπικά αυξημένα επίπεδα E2 άμεσα επάγουν την έκφραση της COX2 για να προάγει την παραγωγή PGE2 προσταγλανδίνης, ενισχύοντας την εξέλιξη της νόσου.

5.1.3 Διαταραχή της σηματοδότησης της ενδογενούς απόπτωσης στην ενδομητρίωση

Η αποπτωτική σηματοδότηση πραγματοποιείται μέσω δύο διαφορετικών οδών: την ενδογενή (μιτοχονδριακά) και εξωγενή (death receptor-mediated). Στην ενδομητρίωση έχει παρατηρηθεί η μείωση της της εσωτερικής αποπτωτικής οδού. Η αναλογία των αντι- και προ-αποπτωτικών μορίων, όπως το BCL2 / BAX, είναι υψηλότερα στα μιτοχόνδρια των ευτοπικών κυττάρων.⁶¹

Αυξημένα επίπεδα έκφρασης της BCL2 αλλά μειωμένα της BAX παρατηρήθηκαν στη φάση πολλαπλασιασμού των ευτοπικών ενδομητρικών ιστών από ασθενείς με ενδομητρίωση σε σύγκριση με τον φυσιολογικό ενδομητρικό ιστό.

5.1.4 Δυσλειτουργία οξειδωτικού στρες στην ενδομητρίωση

Οι υγιείς γυναίκες εμφανίζουν ισορροπημένα επίπεδα σε ενεργές ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) και αντιοξειδωτικά. Μια υπεραφθονία των ROS προκαλεί οξειδωτικό στρες, επηρεάζοντας τις γυναίκες καθ' όλη την διάρκεια της ζωής τους, συμπεριλαμβανομένης της έναρξης της ενδομητρίωσης.

Μεγάλη συγκέντρωση σιδήρου έχει ανιχνευτεί στα κύτταρα και στο περιτοναϊκό υγρό των γυναικών με ενδομητρίωση σε σύγκριση με το φυσιολογικό ενδομήτριο ιστό.⁶² Το οξειδωτικό στρες που είναι συνέπεια της παλίνδρομη εμμηνόρροιας οδηγεί σε διέγερση τα μονοπάτια σηματοδότησης ERK και PI3K / AKT / mTOR, προάγοντας έτσι την προσκόλληση, την αγγειογένεση και τον πολλαπλασιασμό των ενδομητριωτικών βλαβών και την επακόλουθη εξέλιξη της ενδομητρίωσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΑΠΟΡΥΘΜΙΣΗ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΤΗΝ

ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ

Γενετικές ή επιγενετικές μεταλλάξεις γονιδίων έχουν αναζητηθεί ως αίτιο για την έναρξη και την εξέλιξη της ενδομητρίωσης. Είναι αλήθεια ότι το μικροπεριβάλλον που αναπτύσσεται με την εμφάνιση της νόσου είναι ιδανικό ώστε να επάγει επιγενετικές αλλαγές στα γονίδια των ενδομητριοτικών κυττάρων. Οι παράγοντες που μπορούν να επιφέρουν επιγενετικές τροποποιήσεις περιλαμβάνουν την μεθυλίωση του DNA, τις τροποποιήσεις ιστονών, τη λειτουργία των μη κωδικοποιημένων microRNAs (miRNAs) και την επιδιόρθωση του DNA.

6.1 Απορρύθμιση γονιδίων στην ενδομητρίωση

Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι οι επιγενετικοί μηχανισμοί καταστρέφουν, διατηρούν ή επάγουν την κωδικοποιημένη γενετική πληροφορία. Είναι γνωστή η επιγενετική αποσιώπηση γονιδίων που σχετίζονται με την ενδομητρίωση.⁶³ Οι μεταβολές στο προφίλ της γονιδιακής έκφρασης επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης της ενδομητρίωσης. Ωστόσο, ο πιθανός μηχανισμός που οδηγεί τις αλλαγές αυτές δεν έχει ακόμα βρεθεί.

Πρόσφατες μελέτες με βάση την τεχνολογία ανάλυσης γονιδιώματος έχουν παρατηρήσει ειδική έκφραση υποψήφιων γονιδίων και γονιδίων που σχετίζονται με την ενδομητρίωση. Μειωμένη έκφραση αυτών των γονιδίων, των οποίων η έκφραση ρυθμίζεται από παράγοντες μεταγραφής (HOXA10, FOXO1 και C / EBP-β), αυξητικούς παράγοντες (οικογένειες IGF και IGFBP), ρυθμιστές κυτταρικού κύκλου (οικογένεια CDKN) και κυτταροκίνες / χημειοκίνες, IL11 και TOP-β) μπορεί να επηρεάσει την έκφραση ειδικών γονιδίων-στόχων και πρωτεϊνών με κεντρικούς ρόλους στην ανάπτυξη ενδομητρίωσης.

Η βιοπληροφορική αποκάλυψε ένα σημαντικό βαθμό αλληλεπικαλυπτόμενων μεταγραφικών παραγόντων υποψήφιων γονιδίων μεταξύ της απόπτωσης και της ενδομητρίωσης από μια (επι)-γενετική άποψη. Τα ανεπαρκώς ρυθμισμένα γονίδια που εντοπίζονται στην ενδομητρίωση μεταξύ των γονιδίων που

υπερεκφράζονται στη απόπτωση, κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται άμεσα στην ορμονική ρύθμιση καθώς και παράγοντες μεταγραφής. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι, στην ενδομητρίωση, το 28% των υπερεκφρασμένων γονιδίων είναι σημαντικά μειωμένα κατά τη διάρκεια της απόπτωσης.⁶⁴

Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η παλίνδρομη εμμηνόρροια των αναγεννημένων ενδομητρικών κυττάρων με ανεπαρκή αποικοδόμηση που πιθανώς προκαλείται από επιγενετικές ανωμαλίες εμπλέκεται στην παθογένεση της ενδομητρίωσης.

Πρόσφατες αναλύσεις ταυτοποίησαν αρκετά γονίδια που είναι υποακετυλιωμένα στην ενδομητρίωση. Αυτά περιλαμβάνουν το ER-α, το homeobox A10 (HOXA10), την CCAAT / πρωτεΐνη σύνδεσης άλφα (CEBPA), p16 (INK4α, CDKN2A), p21 (Waf1 / CHEK2), τον υποδοχέα θανάτου 6 (DR6) και την E-καντερίνη (CDH1). Μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης της ακετυλίωσης ιστόνης και της μεθυλίωσης του DNA στη ρύθμιση της αποσιώπησης γονιδίων είναι καλά στοιχειοθετημένη.

Η υπερμεθυλίωση του DNA στην ενδομητρίωση επηρεάζει την έκφραση αρκετών γονιδίων-κλειδιών, συμπεριλαμβανομένου του PR-B, του HOXA10, της πρωτεΐνης δέσμευσης 1 τύπου ινσουλίνης (IGFBP1), του στεροειδογόνου παράγοντα 1 (NR5A1) και της αρωματάσης (CYP19A1). Οι εξαιρετικά εστιασμένες αποκλίσεις στην μεθυλίωση του DNA του ενδομητριωτικού κυττάρου μπορεί να επηρεάσουν τα βασικά γονίδια που εμπλέκονται στην ανταπόκριση της προγεστερόνης και τη φθαρτοποίηση.

Ένας αυξημένος λόγος ER-β / ER-α στην ενδομητρίωση σε σύγκριση με αυτόν στους ιστούς του ενδομητρίου συσχετίζεται με μειωμένα επίπεδα PR, συμβάλλοντας στην απώλεια της σηματοδότησης της προγεστερόνης ή στην αντοχή στην προγεστερόνη.

Ο Πίνακας 2⁶⁵ συνοψίζει 29 γονίδια που αποσιωπώνται με επιγενετική εκτροπή. Η πλειοψηφία των ειδικών για την ενδομητρίωση γονιδίων αλληλεπικαλύπτονται με εκείνα που είναι γνωστό ότι ρυθμίζονται από το ER ή τους στόχους του. Αυτά τα δεδομένα αποκάλυψαν σημαντικές οδούς

σηματοδότησης εξαρτώμενες από το ER, τη ρυθμιστική συσχέτιση και τη μοριακή συνδεσιμότητα μεταξύ των γονιδίων με μειωμένη ρύθμιση που ταυτοποιήθηκαν στο ευτοπικό ενδομήτριο των γυναικών που πάσχουν από ενδομητρίωση.

Πίνακας 2: Γονίδια με μειωμένη ρύθμιση στην ενδομητρίωση.	
Λειτουργία	Γονίδιο
Cytokines/chemokines	LIF, IL6, IL8, IL11, TGFB1, IL1RN, CCL8, BMP2
Cell cycle	CDKN1A, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B
Transcription factors	FOXO1, HOXA10, CEBPB, TWIST1
Hormones	FKBP4, PRL, PGR
Growth factors	IGFBP1, HBEGF, SRC
Signaling	IHH, DKK1, PTGER3
Adhesion	CDH1, TRO
Immune system	PAEP
Proteases	TIMP3

Αρκετές μελέτες έχουν εντοπίσει τα εντελώς διαφορετικά προφίλ μεθυλίωσης DNA στην ενδομητρίωση, τα οποία περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό γονιδίων που σχετίζονται με παράγοντες μεταγραφής (HOX και GATA) και στεροειδογένεση (NR5A1, STAR, STRA6 και HSD17B2).⁶⁶ Εντούτοις, παραμένει ασαφής αν παρατηρούνται σπάνιες μεταβολές που εμφανίζονται σε συγκεκριμένο είδος κυττάρων στην ενδομητρίωση. Ο βαθμός στον οποίο η μεθυλίωση ιστόνης / DNA συμβάλλει στην παθογένεση της νόσου παραμένει επίσης ασαφής.

6.2 Μεταλλάξεις γονιδίων στην ενδομητρίωση

Είναι πιθανόν να υπάρχει πολυπαραγοντική γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση της ενδομητρίωσης. GWAS αναλύσεις προσδιόρισαν μοτίβα SNPs, τα οποία ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ενδομητρίωσης.

Το 2012, οι Nyholt et al.⁶⁷ εντόπισαν 18 γονιδιωματικές περιοχές που περιείχαν 38 SNPs, πιθανόν σχετιζόμενες με την ενδομητρίωση, σε μία μελέτη GWAS που περιλάμβανε 4.604 περιπτώσεις ενδομητρίωσης. Μεταξύ των σημαντικών ανωμαλιών που εντοπίστηκαν ήταν τα SNP που σχετίζονται με το γονίδιο *WNT4*, το οποίο είναι γνωστό ότι είναι κρίσιμο στη διαφοροποίηση των γενετικών χαρακτηριστικών και την ανάπτυξη στις γυναίκες καθώς και στη στεροειδογένεση, το *VEZT*, που έχει μειωμένη ρύθμιση στους καρκίνους του στομάχου, και το *GREB1*, ένα γονίδιο που ρυθμίζεται από τα οιστρογόνα και φαίνεται να είναι σημαντικό σε αρκετούς καρκίνους που ανταποκρίνονται στις ορμόνες.

Μία άλλη μελέτη GWAS σε 2.109 περιπτώσεις ενδομητρίωσης το 2013 που πραγματοποίησαν οι Albertsen et al.,⁶⁸ επίσης έδειξε ότι τα SNPs που σχετίζονται με το *WNT4* συσχετίζονται με την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης, επιβεβαιώνοντας τα προηγούμενα αποτελέσματα που διαπιστώθηκαν από τους Uno et al. το 2010⁶⁹ και Painter et al. το 2011⁷⁰. Επιπλέον, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση GWAS από τους Uimari et al. το 2017 έδειξε ότι ορισμένες κυτταρικές οδοί ελέγχου αυξήθηκαν κατά την ενδομητρίωση. Αυτές είναι οι σχετιζόμενες με την MAPK οδοί που ελέγχουν την κυτταρική επιβίωση, τη μετανάστευση, τη διαίρεση και τη γονιδιακή έκφραση, καθώς και οδούς που εμπλέκονται στο εξωκυτταρικό δίκτυο.

Επίσης, το 2017, οι Sarkota et al.⁷¹ προσδιόρισαν πέντε νέους τόπους στο χρωμόσωμα για τις φυλετικές στεροειδής ορμονικές οδούς που σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης ενδομητρίωσης (*FN1*, *CCDC170*, *ESR1*, *SYNE1* και *FSHB*). Ενώ τα δεδομένα GWAS μπορούν να παρέχουν στοιχεία για τις γονιδιακές παρεκκλίσεις που προδιαθέτουν για ενδομητρίωση, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για να κατανοήσουν τους υποκείμενους μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για τον φαινότυπο της νόσου.

Η ιδέα ότι η ενδομητρίωση είναι η πρόδρομη βλάβη σε ορισμένους τύπους καρκίνου των ωοθηκών έχει υποστηριχθεί από μια σειρά ερευνητικών εργασιών. Αρχικά, η συσχέτιση σημειώθηκε με παθολογικές μεθόδους. Οι Jiang et al.⁷² περιγράφουν μερικές από τις πρώτες μελέτες στις οποίες υποδηλώνεται μια μοριακή βάση που συνδέει την ενδομητρίωση με ανάπτυξη καρκίνου το 1998. Τα στοιχεία τους έδειξαν ότι υπάρχει ο ίδιος αριθμός φαινομένων σε απώλεια ετεροζυγωτίας σε βλάβες ενδομητρίωσης και σε παρακείμενους ενδομητριοειδείς καρκίνους των ωοθηκών σε 82% των περιπτώσεων (n = 11). Επιπρόσθετα, η απώλεια ετεροζυγωτικότητας που οδηγεί σε απώλεια λειτουργίας του *PTEN* μπορεί να είναι ένα πρόωρο συμβάν στο σχηματισμό καρκίνου των ωοθηκών από την ενδομητρίωση.

Σωματικές μεταλλάξεις και άλλες γονιδιακές ανωμαλίες, οι οποίες έχουν εμπλακεί στην ανάπτυξη του καρκίνου, έχουν εντοπιστεί στην ενδομητρίωση. Έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις στις γονιδιακές περιοχές *TP53*,⁷³ *KRAS*,⁷⁴ *PTEN*,⁷⁵ *PIK3CA*⁷⁶ και *ARID1A*.⁷⁷

Ένας υψηλός βαθμός φλεγμονής, όπως αυτός που βρίσκεται στην ενδομητρίωση, είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη άλλων καρκίνων. Η δυσλειτουργία της γονιδιακής έκφρασης σε σχετικά βιολογικά μονοπάτια (complement pathway) έχει βρεθεί στο ενδομητρίωση σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς ιστούς από τους Surwanyashi et al. το 2014. Οι ίδιοι συγγραφείς έδειξαν επίσης τον συσχετισμό μεταξύ της αυξημένης ρύθμισης των σχετικών βιολογικών μονοπατιών (complement pathway) και της αυξημένης ρύθμισης των οδών που σχετίζονται με τα *KRAS* και *PTEN*, οι οποίες εμπλέκονται συχνά στην ογκογένεση και στη διατήρηση του φαινοτύπου του καρκίνου *in vitro*.

Μερικά από τα κοινά γενετικά χαρακτηριστικά μεταξύ ενδομητρίωσης και καρκίνου φαίνονται στο παρακάτω πίνακα.⁷⁸

Πίνακας 3. Κοινά γενετικά χαρακτηριστικά μεταξύ ενδομητρίωσης και καρκίνου.			
Ρόλος	Βιολογικό μονοπάτι / μόριο	Ενδομητρίωση	Καρκίνος
Tumor suppressor	ARID1A ± BAF250a mutation	expressed	expressed
	PTEN somatic mutations	expressed	expressed
	PIK3CA mutations	early event in endometriosis transformation	expressed
	TP53	expressed (late stages)	expressed (advanced stages)
Oncogene	KRAS ±BRAF	expressed (atypical endometriosis)	expressed (mucinous type)
	CTNNB1/WNT/b-catenin	expressed (atypical endometriosis)	expressed
miRNA profiling	miRNA instability	miR-9	absent
Microsatellite BRCA1 instability	BRCA1/2	absent	expressed
Immunomodulation	complement pathways	expressed	expressed

6.2 Συσχέτιση γονιδιακών μεταλλάξεων στην εν τω βάθει ενδομητρίωση με τον καρκίνο

Υπάρχουν τρεις ανατομικοί υποτύποι ενδομητρίωσης: η επιφανειακή περιτοναϊκή ενδομητρίωση, η ενδομητρίωση των ωθηκών και η εν τω βάθει ενδομητρίωση. Η εν τω βάθει ενδομητρίωση χαρακτηρίζεται από οζίδια που εισβάλλουν τοπικά στις πυελικές δομές, προκαλώντας συμπτώματα όπως πόνος κατά τη συνουσία (δυσσπευρένια) και οδυνηρές κινήσεις του εντέρου (δυσχεσία).⁷⁹

Η ορμονοθεραπεία με βάση την προγεστερόνη και τα ανάλογα γοναδοτροπίνης έχουν γίνει η συνήθης θεραπεία. Ωστόσο, δεν ανταποκρίνονται όλες οι γυναίκες με ενδομητρίωση στην ορμονική θεραπεία, ιδιαίτερα εκείνες που έχουν εν τω βάθει ενδομητρίωση. Η χειρουργική εκτομή είναι μια επιλογή για τις γυναίκες αυτές ή για εκείνες που επιθυμούν την εγκυμοσύνη, ωστόσο η πλήρη αφαίρεση των οζιδίων απαιτεί χειρουργική εμπειρία και δεν είναι χωρίς κίνδυνο.

Παρά την καλοήγη κλινική συμπεριφορά και τα φυσιολογικά εμφανιζόμενα ιστολογικά χαρακτηριστικά, ενδομητρίωση μπορεί να έχει κάποια χαρακτηριστικά των κακοήθων νεοπλασμάτων, συμπεριλαμβανομένης της τοπικής εισβολής και της αντοχής στην απόπτωση.

Σε μία πρόσφατη μελέτη, οι Anglesio et al.⁸⁰ εξέτασαν εάν η καλοήγη, αλλά διεισδυτική, εν τω βάθει ενδομητρίωση περιλαμβάνει σωματικές μεταλλάξεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που συχνά ανιχνεύονται σε καρκίνους του ανθρώπου. Βάση των δεδομένων τους, ο αριθμός των μεταλλάξεων ανά δείγμα ποικίλει ευρέως (από 0 έως 17), υποδηλώνοντας ότι μόνο ένα υποσύνολο κυττάρων φέρει μεταλλάξεις.

Πέντε από τα 39 δείγματα αφορούσαν σωματικές μεταλλάξεις στα γονίδια του καρκίνου που ευθύνονται για την αύξηση του μεγέθους του όγκου (cancer driver genes). Σε δύο δείγματα ανιχνεύτηκαν μεταλλάξεις που απενεργοποιούν τη μετατόπιση στον καταστολέα όγκου *ARID1A* (p.L2253Cfs*14 και p.G276Efs*87), και μεταλλάξεις ενεργοποίησης ενεργού σημείου (hotspot mutations) στο *PIK3CA* (c.3127A → G; p.M1043V), *KRAS* (c.35G → T;p.G12V) και *PPP2R1A* (c.767C → T; p.S256F). Άλλες μεταλλάξεις που βρέθηκαν ήταν σε γονίδια που δεν είναι γνωστά ως cancer driver genes.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Στην παρούσα ερευνητική εργασία, αναφέρθηκαν τα ερευνητικά ευρήματα που συνδέουν την ενδομητρίωση με την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου. Όπως φαίνεται, τόσο οι γενετικοί πολυμορφισμοί όσο και η μετάλλαξη γονιδίων καθώς και η γονιδιακή αποσιώπηση, φαίνεται να επηρεάζουν την εμφάνιση ή όχι καρκίνου στην ενδομητρίωση. Η εξέλιξη στις αναλυτικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της γενετικής ταυτότητας αυτών των ασθενειών, έχει βοηθήσει στη ταυτοποίηση των τροποποιήσεων που υπάρχουν στο γενετικό υλικό, υπό αυτές στις μη φυσιολογικές συνθήκες. Μία σημαντική εξέλιξη είναι η δυνατότητα καθορισμού των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των γονιδίων, που φαίνεται να είναι υπεύθυνα για τους φαινότυπους των ασθενειών, όπως και ο καθορισμός της θέσης τους στα χρωμοσώματα.

Παρόλα τα βιολογικά αποτελέσματα που είναι διαθέσιμα, δεν έχουν ακόμα ταυτοποιηθεί συγκεκριμένοι γενετικοί παράγοντες που να είναι αποκλειστικά υπεύθυνοι για την εξέλιξη της ενδομητρίωσης σε καρκίνο. Τα αίτια γι' αυτό είναι πολλά. Για παράδειγμα, οι γονιδιακές ανωμαλίες που συνδέονται με την εξέλιξη της νόσου, διαφοροποιούνται ανάλογα το είδος της ενδομητρίωσης και το στάδιο της νόσου. Επίσης, δεν είναι, ακόμα, διαθέσιμα δεδομένα από μεγάλο δείγμα ασθενών, ώστε να μπορεί να πραγματοποιηθεί μία συστηματική μέτα-ανάλυση που θα οδηγούσε σε ασφαλή συμπεράσματα.

Ένας μελλοντικός ερευνητικός στόχος είναι να πραγματοποιηθεί σύγκριση της γονιδιακής ταυτότητας ασθενών με ενδομητρίωση, ασθενών με ενδομητρίωση και καρκίνο, και ασθενών με γυναικολογικό καρκίνο χωρίς τη ύπαρξη ενδομητρίωσης. Με βάση τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, ίσως μπορέσει να γίνει ταυτοποίηση των γονιδιακών χαρακτηριστικών που είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη καρκίνου σε προϋπάρχουσα ενδομητρίωση.

Επίσης, μια τέτοια σύγκριση θα μπορούσε να παρέχει πληροφορίες σχετικά με γονιδιακή συσχέτιση των δύο ασθενειών. Στη βιολογία, είναι γνωστό το φαινόμενο κατά το οποίο η ίδια γονιδιακή μετάλλαξη μπορεί να εμφανίσει διαφορετικό φαινότυπο. Οι λόγοι για τους οποίους συμβαίνει αυτό, δεν έχουν ακόμα ταυτοποιηθεί πλήρως. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι οι συσχετίσεις

μεταξύ των γονιδίων, δηλαδή το περιβάλλον κάθε γονιδίου και οι αλληλεπιδράσεις που δημιουργεί με τα γειτονικά γονίδια, παίζουν σημαντικό ρόλο στο φαινότυπο των μεταλλαγμένων γονιδίων.

Επιπλέον, έχει αναφερθεί και η πιθανή επίδραση των 'κρυφών' γενετικών πολυμορφισμών (cryptic genetic variants) στην έκφραση του φαινότυπου. Ως εκ τούτου, θα ήταν ενδιαφέρον να διερευνηθεί αν είναι γνωστοί τέτοιοι παράγοντες σε ασθενείς με ενδομητρίωση και σε ασθενείς που η ασθένεια έχει εξελιχθεί. Μία τέτοια συγκριτική μελέτη θα μπορούσε να παρέχει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του γενετικού πολυμορφισμού στην εξέλιξη της νόσου. Ακόμα, με αυτή τη μελέτη θα μπορούσε να διερευνηθεί η επίδραση του περιβάλλοντος των γονιδίων στην αποσιώπησή τους. Είναι γνωστό ότι η έκφραση των 'κρυφών' γενετικών πολυμορφισμών πραγματοποιείται υπό μη τυπικές συνθήκες.

Τέλος, ένας φορέας που ρυθμίζει τον πόνο που προκαλείται από φλεγμονή στην ενδομητρίωση είναι η έκφραση των προσταγλανδινών E2 (PGE2 και PGF2α). Πειραματικά, έχει δειχθεί ότι η χρήση ενός μη εκλεκτικού αναστολέα της COX στην ενδομητρίωση μπορεί να μειώσει την υπεραλγησία, δια μέσου της ρύθμισης των PGE2 και PGF2α. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η συγκέντρωση της PGE2 στο περιτοναϊκό υγρό είναι υψηλότερη για τις γυναίκες με ενδομητρίωση και ότι συμβάλλει στην επιβίωση και την ανάπτυξη των βλαβών της ενδομητρίωσης. Επίσης, επηρεάζει τους περιφερειακούς αισθητήρες νοητότητας, αυξάνοντας την απόκριση σε περιφερειακά ερεθίσματα και διεγείρει τον χρόνια φλεγμονώδη πόνο μέσω αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς EP2 / EP4. Ως εκ τούτου, η παρεμπόδιση των υποδοχέων PGE2 έχει μελετηθεί για τη θεραπεία του επαγόμενου από φλεγμονή πόνου στην ενδομητρίωση.

Η βιοσύνθεση της PGE2 ξεκινά από τις φωσφολιπάσες A2 (PLA2s), μία υπεροικογένεια ενζύμων που καταλύουν την υδρόλυση του εστερικού δεσμού στη θέση sn-2 των γλυκεροφωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης. Τα προϊόντα της υδρόλυσης είναι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, συμπεριλαμβανομένου και του αραχιδονικού οξέος (AA). Το AA μεταβολίζεται από το μονοπάτι COX-1 / COX-2 για να παραχθεί PGH2, η οποία στη

συνέχεια μεταβολίζεται από ειδικές συνθάσες PGES προς παραγωγή της PGE2.

Ως εκ τούτου, μελλοντικός στόχος της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθούν τα είδη των φωσφολιπασών που εκφράζονται σε κύτταρα από ενδομητρίωμα. Στη συνέχεια, να πραγματοποιηθούν πειράματα ώστε να διαπιστωθεί εάν η παρουσία εκλεκτικών PLA2s αναστολέων σε κύτταρα έκτοπου ενδομητρίου μπορεί να προκαλέσει την μείωση της σύνθεσης της PGE2.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ¹ Ali A, Tharwat M, Al-Sobayil FA: **Hormonal, biochemical, and hematological profiles in female camels (*Camelus dromedarius*) affected with reproductive disorders.** *Animal reproduction science* 2010, **118**(2-4):372-376.
- ² Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P, Iguchi T, Juul A, McLachlan JA, Schwartz J *et al*: **Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing.** *Fertility and sterility* 2008, **90**(4):911-940.
- ³ Bulun SE: **Endometriosis.** *The New England journal of medicine* 2009, **360**(3):268-279.
- ⁴ Levander G, Normann P: **The pathogenesis of endometriosis; an experimental study.** *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 1955, **34**(4):366-398.
- ⁵ Merrill JA: **Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters.** *American journal of obstetrics and gynecology* 1966, **94**(6):780-790.
- ⁶ Longo LD: **Classic pages in obstetrics and gynecology. Aberrant portions of the mullerian duct found in an ovary: William Wood Russell Johns Hopkins Hospital Bulletin, vol. 10, pp. 8--10, 1899.** *American journal of obstetrics and gynecology* 1979, **134**(2):225-226.
- ⁷ Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ: **In utero exposures and the incidence of endometriosis.** *Fertility and sterility* 2004, **82**(6):1501-1508.
- ⁸ Sasson IE, Taylor HS: **Stem cells and the pathogenesis of endometriosis.** *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008, **1127**:106-115
- ⁹ Rosenfeld DL, Lecher BD: **Endometriosis in a patient with Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome.** *American journal of obstetrics and gynecology* 1981, **139**(1):105.
- ¹⁰ Schrodtt GR, Alcorn MO, Ibanez J: **Endometriosis of the male urinary system: a case report.** *The Journal of urology* 1980, **124**(5):722-723.
- ¹¹ Javert CT: **The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note on coexisting vascular involvement.** *American journal of obstetrics and gynecology* 1952, **64**(4):780-806

-
- ¹² Hey-Cunningham AJ, Fazleabas AT, Braundmeier AG, Markham R, Fraser IS, Berbic M: **Endometrial stromal cells and immune cell populations within lymph nodes in a nonhuman primate model of endometriosis.** *Reproductive sciences* 2011, **18**(8):747-754.
- ¹³ Jubanyik KJ, Comite F: **Extrapelvic endometriosis.** *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 1997, **24**(2):411-440.
- ¹⁴ Corwin EJ: **Endometriosis: pathophysiology, diagnosis, and treatment.** *The Nurse practitioner* 1997, **22**(10):35-38, 40-32, 45-36, passim; quiz 56-37.
- ¹⁵ Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM: **Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis.** *Obstetrics and gynecology* 1984, **64**(2):151-154.
- ¹⁶ Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA: **Endometriosis in association with uterine anomaly.** *American journal of obstetrics and gynecology* 1986, **154**(1):39-43.
- ¹⁷ D'Hooghe TM, Bambra CS, Suleman MA, Dunselman GA, Evers HL, Koninckx PR: **Development of a model of retrograde menstruation in baboons (*Papio anubis*).** *Fertility and sterility* 1994, **62**(3):635-638.
- ¹⁸ Demir B, Dilbaz B, Karadag B, Duraker R, Akkurt O, Kocak M, Goktolga U: **Coexistence of endometriosis and uterine septum in patients with abortion or infertility.** *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2011, **37**(11):1596-1600.
- ¹⁹ Barbieri RL: **Stenosis of the external cervical os: an association with endometriosis in women with chronic pelvic pain.** *Fertility and sterility* 1998, **70**(3):571-573.
- ²⁰ Dmowski WP, Radwanska E: **Current concepts on pathology, histogenesis and etiology of endometriosis.** *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica Supplement* 1984, **123**:29-33.
- ²¹ Jenkins S, Olive DL, Haney AF: **Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution.** *Obstetrics and gynecology* 1986, **67**(3):335-338.
- ²² Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, Shafer SA, Crowley D, Jacks T: **Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer.** *Nature medicine* 2005, **11**(1):63-70.
- ²³ Jones RK, Searle RF, Bulmer JN: **Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis.** *Human reproduction* 1998, **13**(12):3496-3502.

-
- ²⁴ Ruiz A, Ruiz L, Colon-Caraballo M, Torres-Collazo BJ, Monteiro JB, Bayona M, Fazleabas AT, Flores I: **Pharmacological blockage of the CXCR4-CXCL12 axis in endometriosis leads to contrasting effects in proliferation, migration, and invasion.** *Biology of reproduction* 2018, **98**(1):4-14.
- ²⁵ Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC, Jr.: **Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies.** *American journal of obstetrics and gynecology* 1980, **137**(3):327-331.
- ²⁶ Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH: **Endometriosis in monozygotic twins.** *Fertility and sterility* 1997, **68**(5):941-942.
- ²⁷ Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, Montgomery GW, Bahlo M, Smith V, Dawson G, Mackay IJ, Weeks DE, Bennett ST *et al*: **Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26.** *American journal of human genetics* 2005, **77**(3):365-376.
- ²⁸ Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, Macgregor S, Lin J, Lee SH, Lambert A, Zhao ZZ, Roseman F, Guo Q *et al*: **Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis.** *Nature genetics* 2011, **43**(1):51-54.
- ²⁹ Guo SW, Wu Y, Strawn E, Basir Z, Wang Y, Halverson G, Montgomery K, Kajdacsy-Balla A: **Genomic alterations in the endometrium may be a proximate cause for endometriosis.** *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2004, **116**(1):89-99.
- ³⁰ Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, Noguchi M: **Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary.** *Cancer research* 2000, **60**(24):7052-7056.
- ³¹ Wu Y, Strawn E, Basir Z, Wang Y, Halverson G, Jailwala P, Guo SW: **Genomic alterations in ectopic and eutopic endometria of women with endometriosis.** *Gynecologic and obstetric investigation* 2006, **62**(3):148-159.
- ³² Zhang X, Ho SM: **Epigenetics meets endocrinology.** *Journal of molecular endocrinology* 2011, **46**(1):R11-32.
- ³³ Guo SW: **Epigenetics of endometriosis.** *Molecular human reproduction* 2009, **15**(10):587-607.

-
- ³⁴ Pan Q, Luo X, Toloubeydokhti T, Chegini N: **The expression profile of micro-RNA in endometrium and endometriosis and the influence of ovarian steroids on their expression.** *Molecular human reproduction* 2007, **13**(11):797-806.
- ³⁵ May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM: **Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers.** *Human reproduction update* 2011, **17**(5):637-653.
- ³⁶ D'Hooghe TM, Kyama CM, Chai D, Fassbender A, Vodolazkaia A, Bokor A, Mwenda JM: **Nonhuman primate models for translational research in endometriosis.** *Reproductive sciences* 2009, **16**(2):152-161.
- ³⁷ Fung JN, Montgomery GW: **Genetics of endometriosis: State of the art on genetic risk factors for endometriosis.** *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2018, **50**:61-71.
- ³⁸ Cancer driver mutations in endometriosis: Variations on the major theme of fibrogenesis, Sun-Wei Guo, DOI: 10.1002/rmb2.12221
- ³⁹ Guo SW: **The association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving dioxin detoxification enzymes: a systematic review.** *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2006, **124**(2):134-143.
- ⁴⁰ Sapkota Y et al.: **Analysis of potential protein-modifying variants in 9000 endometriosis patients and 150000 controls of European ancestry.** *Scientific Reports* 2017, **7**, Article number: 11380.
- ⁴¹ Thomas DC, Haile RW, Duggan D: **Recent developments in genomewide association scans: a workshop summary and review.** *American journal of human genetics* 2005, **77**(3):337-345.
- ⁴² Uno, S. et al. **A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese.** *Nat. Genet.* 2010, **42**, 707–710.
- ⁴³ Albertsen, H. M., Chettier, R., Farrington, P. & Ward, K. **Genome-wide association study link novel loci to endometriosis.** *PLoS ONE* 2013, **8**, e58257.
- ⁴⁴ Painter, J. N. et al. **Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis.** *Nat. Genet.* 2010, **43**, 51–54.
- ⁴⁵ Nyholt, D. R. et al. **Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci.** *Nat. Genet.* 2012, **44**, 1355–1359.

-
- ⁴⁶ Steinthorsdottir, V. et al. **Common variants upstream of KDR encoding VEGFR2 and in TTC39B associate with endometriosis.** *Nat. Commun.* 2016, 7, 12350.
- ⁴⁷ Sapkota, Y. et al. **Association between endometriosis and the interleukin 1A (IL1A) locus.** *Hum. Reprod.* 2014, 30, 239–248.
- ⁴⁸ Sapkota Y. et al. **Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism.** *Nat Commun.* 2017, 24;8:15539. DOI: 10.1038/ncomms15539
- ⁴⁹ Painter JN. et al. **Genetic overlap between endometriosis and endometrial cancer: evidence from cross-disease genetic correlation and GWAS meta-analyses.** *Cancer Med.* 2018, 7(5):1978-1987 doi: 10.1002/cam4.1445
- ⁵⁰ Osinski M, Mostowska A, Wirstlein P, Wender-Ozegowska E, Jagodzinski PP, Szczepanska M: **The assessment of GWAS - identified polymorphisms associated with infertility risk in Polish women with endometriosis.** *Ginekologia polska* 2018, **89**(6):304-310.
- ⁵¹ Horvath S (2011). *Weighted Network Analysis: Application in Genomics and Systems Biology.* New York, NY: Springer. ISBN 978-1-4419-8818-8
- ⁵² Borghese B, Zondervan KT, Abrao MS, Chapron C, Vaiman D: **Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis.** *Clinical genetics* 2017, **91**(2):254-264.
- ⁵³ de Foucher T, Sbeih M, Uzan J, Bendifallah S, Lefevre M, Chabbert-Bufferet N, Aractingi S, Uzan C, Abd Alsalam I, Mitri R *et al*: **Identification of micro-RNA expression profile related to recurrence in women with ESMO low-risk endometrial cancer.** *Journal of translational medicine* 2018, **16**(1):131.
- ⁵⁴ Bakhtiarizadeh M.R. et al **Weighted Gene Co-expression Network Analysis of Endometriosis and Identification of Functional Modules Associated With Its Main Hallmarks.** *Front. Genet.* 2018.
- ⁵⁵ Liu J-H et al.: **Eleven genes associated with progression and prognosis of endometrial cancer (EC) identified by comprehensive bioinformatics analysis.** *Cancer Cell International* 2019, **19**, Article number: 136.
- ⁵⁶ Dermitzakis E.T. et al. **Expression quantitative trait loci: present and future.** doi: 10.1098/rstb.2012.0362.
- ⁵⁷ Gibson G. et al **Expression quantitative trait locus analysis for translational medicine.** *Genome Med.* 2015, **24**;7(1):60 doi 10.1186/s13073-015-0186-7.

-
- ⁵⁸ Fung JN et al. **Genetic regulation of disease risk and endometrial gene expression highlights potential target genes for endometriosis and polycystic ovarian syndrome.** *Sci Rep.* 2018, **30**;8(1):11424 DOI:10.1038/s41598-018-29462-y.
- ⁵⁹ Cho YJ et al. **Dysfunctional signaling underlying endometriosis: current state of knowledge** *Journal of Molecular Endocrinology* (2018) 60, R97–R113, doi:10.1530/JME-17-0227.
- ⁶⁰ Han SJ et al. **Estrogen receptor beta modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis.** *Cell* 163 960–974. doi 10.1016/j.cell.2015.10.034.
- ⁶¹ Meresman GF et al. **Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis.** *Fertility and Sterility* 74 760–766. doi 10.1016/S0015-0282(00)01522-3.
- ⁶² Carvalho LF et al. **Oxidative stress biomarkers in patients with endometriosis: systematic review.** *Archives of Gynecology and Obstetrics* 286 1033–1040. doi 10.1007/s00404-012-2439-7.
- ⁶³ **Genes downregulated in endometriosis are located near the known imprinting genes.** *Reprod Sci.* 21:966–972. 2014.
- ⁶⁴ Kobayashi H, Uekuri C and Shigetomi H **Towards an understanding of the molecular mechanism of endometriosis: Unbalancing epithelial-stromal genetic conflict.** *Gynecol Endocrinol.* 2014, **30**:7–15.
- ⁶⁵ Koike N **Epigenetic dysregulation of endometriosis susceptibility genes (Review)** <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3635>.
- ⁶⁶ Yamagata Y et al. **Genome-wide DNA methylation profiling in cultured eutopic and ectopic endometrial stromal cells.** *PLoS One.* 9:e836122014.
- ⁶⁷ Nyholt DR, Low SK, and Anderson CA, et al **Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci** *Nat Genet* 2012, 44(12) 1355–1359 doi 10.1038/ng.2445.
- ⁶⁸ Albertsen HM, Chettier R, and Farrington P, et al **Genome-wide association study link novel loci to endometriosis** *PLoS One* (2013) 8(3) e58257 doi 10.1371/journal.pone.0058257.
- ⁶⁹ Uno S, Zembutsu H, and Hirasawa A, et al **A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese** *Nat Genet* 2010, 42(8) 707–710 doi.org/10.1038/ng.612.

-
- ⁷⁰ Painter JN, Anderson CA, and Nyholt DR, et al **Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis** *Nat Genet* 2011, 43(1) 51–54 doi.org/10.1038/ng.731.
- ⁷¹ Sapkota Y, Steinthorsdottir V, and Morris AP, et al **Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism** *Nat Commun* 2017, 8 15539 doi.org/10.1038/ncomms15539.
- ⁷² Jiang X, Morland SJ, and Hitchcock A, et al **Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage** *Cancer Res* 1998, 58(8) 1707–1712.
- ⁷³ de la Cuesta RS et al. **Increased prevalence of p53 overexpression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis** *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004, 113(1) 87–93 doi.org/10.1016/S0301-2115(03)00367-1.
- ⁷⁴ Vestergaard AL et al. **Oncogenic events associated with endometrial and ovarian cancers are rare in endometriosis** *Mol Hum Reprod* 2011, 17(12) 758–761 doi.org/10.1093/molehr/gar049.
- ⁷⁵ Sato N. et al. **Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary** *Cancer Res* 2000, 60(24) 7052–7056.
- ⁷⁶ Laudanski P et al. **Expression of selected tumor suppressor and oncogenes in endometrium of women with endometriosis** *Hum Reprod* 2009, 24(8) 1880–1890.
- ⁷⁷ Anglesio MS et al. **Multifocal endometriotic lesions associated with cancer are clonal and carry a high mutation burden** *J Pathol* 2015, 236(2) 201–209 doi.org/10.1002/path.4516.
- ⁷⁸ Amalinei C. et al. **Endometriosis - insights into a multifaceted entity.** *Histochem Cytobiol.* 2018 doi:10.5603/FHC.a2018.0013.
- ⁷⁹ Tosti C, Pinzauti S, Santulli P, Chapron C, Petraglia F. **Pathogenetic mechanisms of deep infiltrating endometriosis.** *Reprod Sci.* 2015; 22:1053–9.
- ⁸⁰ Anglesio M.S. et al. **Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer.** *N Engl J Med.* 2017 May 11; 376(19): 1835–1848.