

**Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΘΝΙΚΟΥ
ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**

ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Διευθυντής: Καθηγητής Γ. Κρεατσάς

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΜΕ ΕΝΔΟΠΥΕΛΙΚΗ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ

ΕΛΕΝΗ ΝΙΕΡΡΗ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2014

ΕΘΝΙΚΟΝ ἠ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ· ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΊΣΑ ΓΕΝΕΤΗ;
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΩΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-
ΦΟΙΣ ΊΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΣΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΘΗΣΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΨΕΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ
ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὨΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ, ΕΙΡΕΣΙΝ.
ΟΥ ΔΟΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙ-
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΨΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΟΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΞΙΩΣ
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ
ΠΡΗΒΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΞ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΞΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ
ΕΠ' ὨΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ-
ΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΩΝ. ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ
ΔΟΥΛΩΝ. Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΊΔΩ Η ΑΚΟΥΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ
ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑ-
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ. ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-
ΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΣΑ-
ΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ·
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΟΡΚΟΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΘΕΑΣ, ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΣ ΑΥΤΟΥΣ ΩΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΗΣΩ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΑΥΤΗΝ ΕΔΩ ΤΗΝ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΜΕΝ ΕΚΕΙΝΟΝ, Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕ ΕΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΙΣΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΜΩ ΚΟΙΝΩΝΟΝ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΒΟΗΘΩ ΟΤΑΝ ΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΕΙΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΝ ΑΝΑΓΚΗΝ, ΚΑΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΕΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗΝ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ, ΘΑ ΠΑΡΕΧΩ ΔΕ ΣΥΜΒΟΥΛΑΣ, ΕΙΔΙΚΑ ΠΡΟΦΟΡΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΥΠΟΛΟΙΠΟΥΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΑΘΗΤΑΣ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΚΑΙ ΕΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΔΩΣΕΙ ΟΡΚΟΝ ΣΥΜΦΩΝΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟΝ ΝΟΜΟΝ, ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ ΔΕ ΆΛΛΟΝ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΔΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΝ ΑΓΩΓΗΝ ΠΡΟΣ ΩΦΕΛΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ. ΘΑ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΩ ΔΕ ΒΛΑΒΗΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΑΔΙΚΙΑΝ, ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΝ ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΕΑΝ ΜΟΥ ΖΗΤΗΣΗ, ΚΑΙ ΟΥΤΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΟΙΑΥΤΗΝ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΩΣ ΑΥΤΟΣ ΟΥΤΕ ΕΙΣ ΕΓΚΥΟΝ ΓΥΝΑΙΚΑ ΘΑ ΔΩΣΩ ΕΚ ΤΡΩΤΙΚΟΝ ΦΑΡΜΑΚΟΝ. ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΩ ΔΕ ΤΟΝ ΒΙΟΝ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΡΟΠΟΝ ΑΓΝΟΝ ΚΑΙ ΣΥΜΦΩΝΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΘΕΙΟΝ ΝΟΜΟΝ. ΑΚΟΜΗ ΔΕ ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩ ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΛΙΘΙΑΣΙΝ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΕΜΠΩ ΕΙΣ ΑΝΔΡΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥΣ, ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΔΙΑ ΤΟ ΕΡΓΟΝ ΤΟΥΤΟ. ΕΙΣ ΟΣΑΣ ΔΕ ΟΙΚΙΑΣ ΜΕΤΑΒΑΙΝΩ, ΘΑ ΕΙΣΕΡΧΟΜΑΙ ΠΡΟΣ ΒΟΗΘΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ, ΑΠΕΧΩΝ ΠΑΣΗΣ ΕΚΟΥΣΙΑΣ ΑΔΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΣ ΔΙΑΦΘΟΡΑΣ ΚΑΙ ΣΑΡΚΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΜΕΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ Η ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΝ Η ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΝ ΜΟΥ ΜΕΤΑ ΤΩΝ ΆΛΛΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΕΙΣ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΝ ΤΟΥΣ ΖΩΗΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕΝΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΟΥΝ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΆΛΛΟΥΣ, ΘΑ ΚΡΑΤΩ ΜΥΣΤΙΚΑ, ΠΙΣΤΕΥΩΝ ΟΤΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΡΡΗΤΑ. ΕΦ' ΟΣΟΝ ΜΕΝ ΛΟΙΠΟΝ ΤΗΡΩ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΑΠΟΛΑΥΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ, ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟΣ ΞΕΔΕΙ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ' ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΤΟΥΤΩΝ.

ΙΓΓΟΚΡΑΤΗΣ

Ε. Λαμπρινουδάκη Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας
Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών.

Ε. Οικονόμου Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 26-02-2014.

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί την αποδοχή των γνώμων
του συγγραφέως». Νόμος 5343/1932, άρθρον 202, παράγραφος 2.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<u>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</u>	10
<u>Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ</u>	12
1. ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ	12
1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	14
1.3. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	16
1.4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	18
1.5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ	20
1.6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	23
1.7. ΕΞΩΠΥΕΛΙΚΗ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ	27
1.8. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ	30
2. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ	34
2.1. ΓΕΝΙΚΑ	34
2.2. ΚΛΑΣΣΙΚΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ	34
2.3. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	37
2.4. ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ - ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ	39
2.5. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΕΚΤΟΠΩΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	44
2.6. ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΟΛΥΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΤΟΥ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΟΥ ΧΩΡΟΥ	49
2.7. ΕΠΙΒΙΩΣΗ - ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΕΚΤΟΠΩΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	52
2.8. CD40, CD40L ΚΑΙ ADAM 8 ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ	54

3. ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ	
ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ	59
3.1. ΣΧΕΣΗ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗΣ ΤΗΣ	
ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ	59
3.2. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΓΥΡΩ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ.....	69
3.3. ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ	76
3.4. ΝΕΟΤΕΡΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΜΟΡΙΑ ΩΣ ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ	
ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ	78
<u>Β. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ</u>	91
1. ΓΕΝΙΚΑ	91
2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	98
<u>Γ. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</u>	99
1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ	99
2. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ	100
3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	101
<u>Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</u>	102
1. ΠΙΝΑΚΕΣ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ	104
2. ΕΙΚΟΝΕΣ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ	107
<u>Ε. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</u>	114
<u>Ζ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ</u>	119
<u>Η. ENGLISH SUMMARY</u>	121
<u>Θ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	122

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ενδομητρίωση είναι μία συχνή, οιστρογόνο-εξαρτώμενη πάθηση αδιευκρίνιστης αιτιολογίας που παρατηρείται στο 5 με 15% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Είναι γνωστό από πολλές μελέτες ότι παλινδρόμηση του αίματος κατά την έμμηνο ρύση παρατηρείται σε όλες τις γυναίκες, χωρίς όμως μέχρι τώρα να μπορεί να διευκρινιστεί γιατί μερικές παρουσιάζουν τελικά ενδομητρίωση. Η άποψη που επικρατεί σήμερα είναι ότι οι γυναίκες που παρουσιάζουν τελικά ενδομητρίωση έχουν διαταραγμένη ανοσολογική λειτουργία και συγκεκριμένα μειωμένη φαγοκυτταρική δραστηριότητα και περιορισμένη δράση των κυττάρων natural-killer (NK).

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η βιοχημική διερεύνηση δεικτών φλεγμονής στην συστηματική κυκλοφορία γυναικών με ενδοπυελική ενδομητρίωση, καθώς και η κατανόηση μηχανισμών βάση αποτελεσμάτων μελετών που ερευνούν τη σχέση φλεγμονώδους αντίδρασης και ενδομητρίωσης. Οι περισσότερες μελέτες δεν συμφωνούν απόλυτα μεταξύ τους και τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι λιγοστά. Οι δείκτες που μελετήθηκαν στη συστηματική κυκλοφορία είναι: CD40, CD40L, ADAM 8. Η μελέτη αυτή δίνει ελπίδες για την εύρεση βιοχημικών δεικτών μετρίσιμων στο αίμα, για την εύκολη μη-επεμβατική διάγνωση και την περαιτέρω παρακολούθηση των γυναικών με ενδοπυελική ενδομητρίωση.

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη ενημερώθηκαν, τόσο για την συντηρητική, όσο και για την χειρουργική αντιμετώπιση αυτής της νόσου, καθώς και για τις παραμέτρους που επρόκειτο να εξετασθούν και έδωσαν την συγκατάθεσή τους. Οι ασθενείς προέρχονταν από την Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών (Δ/ντής: Καθηγητής Γ. Κρεατσάς).

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά όλους όσους με βοήθησαν να ολοκληρώσω αυτό το πόνημα:

Τον Διευθυντή της Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Καθηγητή κ. Γ. Κρεατσά για την ένταξη και συνεργασία μου στο τμήμα Κλιμακτηρίου και Εμμηνόπαυσης σε διάφορα ερευνητικά πρωτόκολλα, τις πολύτιμες συμβουλές του και το συνεχές ενδιαφέρον του για την μέχρι τώρα πορεία μου.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας κ. Γ. Χριστοδουλάκο για την εκτίμηση και την εμπιστοσύνη με την οποία με περιέβαλλε. Για την ενεργό συμμετοχή του καθ'όλη την διάρκεια της έρευνας σε όλα τα επίπεδα αξιολόγησης της μελέτης, καθώς και για την τιμή που μου έκανε να είναι επιβλέπον μέλος της διατριβής μου.

Την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας κ. Ε. Λαμπρινουδάκη για τον ουσιαστικό ρόλο στην εκπαίδευσή μου, την ακούραστη συμπαράστασή της στη μέχρι τώρα πορεία μου, για το αμείωτο ενδιαφέρον της και την συνδρομή της στην ολοκλήρωση αυτής της μελέτης.

Τον Επίκουρο Καθηγητή Κλινικής Χημείας κ. Μ. Οικονόμου που ήταν ο εμπνευστής του θέματος της διατριβής μου, για τη βοήθειά του ως προς την επεξεργασία των δειγμάτων και το ενδιαφέρον του καθ'όλη την διάρκεια της μελέτης.

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

1. ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως ενδομητρίωση ορίζουμε την παρουσία έκτοπου λειτουργικού ενδομητρικού ιστού στις ωοθήκες, στους ιερομητρικούς συνδέσμους, στο δουλγάσιο, αλλά και σε άλλες περιοχές με μικρότερη συχνότητα, όπως για παράδειγμα στις σάλπιγγες, στην επιφάνεια του ορογόνου της μήτρας, στο ορθοκολπικό διάφραγμα, στο σιγμοειδές κόλον, στο περιτόναιο της πυέλου και στο λεπτό έντερο. Έκτοπος ενδομητρικός ιστός έχει επίσης βρεθεί στον ομφαλό, σε κοιλιακές ουλές, στους μαστούς, στα άκρα, στην υπεζωκοτική κοιλότητα και στο πνευμονικό παρέγχυμα (Novak's, 1970).

Βασικότερα κλινικά χαρακτηριστικά της ενδομητρίωσης αποτελούν η δυσπαρεύνεια, η δυσμηνόρροια, το χρόνιο πυελικό άλγος και η υπογονιμότητα. Η κλινική εικόνα της δεν είναι ξεκαθαρισμένη και αυτό δυσχεραίνει και καθυστερεί τη διάγνωσή της. Η παρακολούθηση των γυναικών που πάσχουν από αυτή τη χρόνια νόσο είναι πολύπλοκη και η θεραπεία είναι κυρίως συμπτωματολογική και λιγότερο αιτιολογική (Cedars, 2003).

Η ενδομητρίωση αποτελεί αινιγματική νόσο, της οποίας η σαφής αιτιοπαθογένεση παραμένει μέχρι σήμερα άγνωστη. Η θεωρία της εμφύτευσης, της μεταπλασίας και της επαγωγής αποτελούν τις τρεις κλασσικές θεωρίες που έχουν προσπαθήσει να εξηγήσουν την αιτιοπαθογένεσή της, χωρίς όμως αποτέλεσμα. Άλλες θεωρίες βασιζόμενες στην λεμφογενή και αιματογενή διασπορά των ενδομητρικών κυττάρων προσπαθούν να δώσουν μια εξήγηση για την αιτιοπαθογένεση της αινιγματικής αυτής νόσου. Το παλινδρομηθέν αίμα κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως διαμέσου των ωαγωγών φτάνει στην περιτοναϊκή κοιλότητα, αλλά αυτό που δεν γνωρίζουμε είναι τι ευνοεί την ανάπτυξη και την αύξηση αυτού του ιστού στην περιτοναϊκή κοιλότητα κάποιων γυναικών και τη συρρίκνωση και απορρόφησή του σε κάποιες άλλες. Από τη στιγμή που θα

εμφυτευτεί ο έκτοπος ενδομητρικός ιστός υπακούει στα κυκλικά ορμονικά ερεθίσματα του φυσιολογικού κύκλου με αποτέλεσμα να αποπίπτει και να αιμορραγεί κατά τη διάρκεια της εμμηνου ρύσεως. Υπάρχουν κάποιες συνθήκες που ευνοούν την παλινδρόμηση του αίματος κατά την έμμηνο ρύση και κατ' επέκταση την ανάπτυξη ενδομητρίωσης, όπως για παράδειγμα η στένωση του τραχηλικού στομίου, οι επίκτητες ανωμαλίες καθώς και η ατρησία και το εγκάρσιο διάφραγμα του κόλπου (Novak's, 1970).

Η επίπτωση ενδομητρίωσης δείχνει ότι αυξάνει και εξαιτίας διαφόρων κοινωνικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η καθυστερημένη ανάπτυξη, το οικογενειακό ιστορικό της νόσου, η χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων και η έκθεση σε κάποιες τοξίνες (Cramer, 1987). Ενδομητρίωση δεν παρατηρείται στην προεφηβική ηλικία, παρόλο που καινούριες πληροφορίες υποστηρίζουν ότι αυτό μπορεί να είναι εφικτό κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες. Το ίδιο συμβαίνει και στην περίοδο της εμμηνόπαυσης, αν εξαιρέσουμε κάποιες περιπτώσεις γυναικών που είχαν υποβληθεί σε ορμονική θεραπεία (Haney, 1987).

Παλαιά οι συγγραφείς διαχώριζαν την ενδομητρίωση σε εσωτερική και σε εξωτερική, εννοώντας ως εσωτερική την αδеноμύωση, την οποία σήμερα θεωρούμε μία εντελώς διαφορετική κλινικο-παθολογική οντότητα (Wilson et al., 1987).

Η ενδομητρίωση αποτελεί καλοήθη πάθηση, παρόλο που χαρακτηρίζεται από διεισδυτικότητα και μετάσταση που αποτελούν τα δύο βασικότερα χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων. Νεότερες μελέτες έχουν προσπαθήσει να αποδείξουν ότι πρόκειται περί νεοπλασματικής διαδικασίας. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι σε έδαφος ενδομητρίωσης ευνοείται η ανάπτυξη

καρκίνου, με συνηθέστερη μορφή αυτή του ενδομητριοειδούς καρκινώματος (Cedars, 2003).

1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Από ενδομητρίωση πάσχει το 5-15% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Ως επίπτωση ορίζουμε τον αριθμό των καινούριων περιστατικών που έχουμε σε κάποιο πληθυσμό σε κάποια συγκεκριμένη χρονική περίοδο, ενώ με τον όρο επιπολασμός θέλουμε να δείξουμε το ποσοστό του πληθυσμού που νοσεί τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο (Cramer, 1987). Η επίπτωση στις υπογόνιμες γυναίκες φτάνει το 15-25%. Στις γυναίκες που παρουσιάζουν χρόνια πυελικό άλγος ή υπογονιμότητα έχει αναφερθεί υψηλή επίπτωση ενδομητρίωσης: από 20% έως 90% (Novak's, 1970). Επειδή δεν έχει αναγνωριστεί κάποια κληρονομικότητα βάση του νόμου του Mendel υποθέτουμε πως υπάρχει πολυπαραγοντική κληρονομικότητα. Έχει βρεθεί πως ο σχετικός κίνδυνος ενδομητρίωσης ανάμεσα σε μητέρες και αδελφές είναι 7,2% και η επίπτωση σε ομοζυγωτικές δίδυμες αδελφές ασθενών που πάσχουν από ενδομητρίωση είναι 75% (περίπου έξι στις οκτώ) (Novak's., 1970).

Η επίπτωση είναι υψηλότερη στις γυναίκες ασιατικής καταγωγής, σε αυτές που έχουν καθυστερημένη ανάπτυξη και σε αυτές που έχουν κάποιες ανωμαλίες στο γεννητικό τους σύστημα. Η συχνότητα με την οποία η ενδομητρίωση παρουσιάζεται στους διάφορους πληθυσμούς και το πόσο ο κίνδυνος εμφάνισής της ποικίλει σε σχέση με τους προσωπικούς παράγοντες κινδύνου της κάθε γυναίκας αποτελεί σημαντικό πεδίο μελέτης. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ενδομητρίωσης μπορεί να ποικίλει και εξαιτίας δημογραφικών παραγόντων. Άτομα παρόμοιας ηλικίας, φυλής και κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης μπορεί

να έχουν διαφορετικό κίνδυνο ανάπτυξης ενδομητρίωσης εξαιτίας προσωπικών παραγόντων κινδύνου που μπορεί να προδιαθέτουν την ανάπτυξη ενδομητρίωσης. Γενετικοί παράγοντες, παράγοντες συσχετιζόμενοι με την έμμηνο ρύση, καθυστερημένη εφηβεία, εξωγενώς χορηγούμενες ορμόνες και ενδογενείς ορμόνες μπορούν να θεωρηθούν ως κάποιιοι από τους προσωπικούς παράγοντες που προδιαθέτουν ένα άτομο σε σχέση με ένα άλλο ως προς το να αναπτύξει ενδομητρίωση (Cramer, 1987).

Η ενδομητρίωση της εφηβικής ηλικίας έχει περιγραφεί για πρώτη φορά το 1929. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ενδομητρίωση ίσως να μην είναι τόσο σπάνια σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Αναδρομικές μελέτες βασισμένες σε λαπαροσκοπικά δεδομένα του 1930 και του 1960 τοποθέτησαν την επίπτωση ενδομητρίωσης στις έφηβες σε σχέση με τις ενήλικες γυναίκες στο 0,2-4%. Ο Redwine και η ομάδα του παρουσίασαν 132 ασθενείς που είχαν υποστεί λαπαροτομία ή λαπαροσκόπηση, εκ των οποίων στο 10,6% που διέγνωσαν ενδομητρίωση ήταν ηλικίας 16-20 ετών.

Η επιδημιολογία έχει σημαντικό ρόλο στη μελέτη, στην πρόληψη, στη θεραπεία και στην εξεύρεση πληθυσμιακών ομάδων για μελέτη των διάφορων σταδίων αυτής της νόσου.

1.3. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορα συστήματα σταδιοποίησης βασιζόμενα στα διάφορα χαρακτηριστικά στοιχεία της μυστηριώδους αυτής νόσου. Ο πρώτος που ταξινόμησε την ενδομητρίωση ήταν ο Sampson, ο οποίος περιέγραψε αιμορραγικές κύστεις ωοθήκης που συνδυάζονταν με τη δημιουργία συμφύσεων (Sampson, 1920).

Το 1949 διατυπώθηκε από τους Wicks και Larson κατάταξη της νόσου με βάση τα ιστολογικά χαρακτηριστικά από ενδομητριωσικές εστίες που είχαν συλλεχθεί κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων. Ο τρόπος αυτός σταδιοποίησης ήταν παρόμοιος με αυτόν που χρησιμοποιείται στις κακοήθειες παθήσεις, χωρίς όμως να υπάρχει κάποιου είδους συσχέτιση με την κλινική εικόνα, το χειρουργικό εύρημα και την πορεία της νόσου (Wicks and Larson, 1949).

Στο τέλος της δεκαετίας του '50 ο Huffman ταξινομήσε την ενδομητρίωση βασισμένος στα ανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου και τις ομοιότητες της με την κακοήθεια και πρότεινε θεραπευτική αγωγή ανάλογα με το στάδιο της νόσου (Huffman, 1951).

Η καθιέρωση της λαπαροσκόπησης κατά την δεκαετία του '70 αποτέλεσε εξέχουσα μέθοδο για την διάγνωση και την παρακολούθηση της ενδομητρίωσης. Όλες οι μεταγενέστερες μέθοδοι για την της στηρίχθηκαν στην εύκολη χρήση και την καλή εξεταστική ικανότητα της λαπαροσκόπησης, αλλά κανένα δεν κατάφερε να γίνει διεθνώς αποδεκτό παρόλο που η σταδιοποίηση της νόσου ήταν σαφώς ακριβέστερη σε σχέση με τις παλαιότερες ταξινομήσεις.

Το 1979 η Αμερικάνικη Εταιρία Γονιμότητας (AFS) (American Fertility Society, 1979) επινόησε ένα σχήμα, το οποίο βασιζόταν σε ένα σύστημα βαθμολόγησης βάσει καταγραφής της ύπαρξης και της έκτασης της νόσου στο περιτόναιο, στις σάλπιγγες και στις ωοθήκες. Το 1985 η AFS έδωσε νέα μορφή στο προηγούμενο σχήμα, ονομάζοντάς το 'αναπροσαρμοσμένο σύστημα σταδιοποίησης της ενδομητρίωσης'. Λόγω του γεγονότος όμως ότι δεν περιελάμβανε την δυνατότητα λεπτομερούς καταγραφής εστιών εκτός του γεννητικού συστήματος και ότι δεν υπήρχε αξιολόγηση του άλγους και της υπογονιμότητας, το 1993 βαθμολογήθηκε και σταδιοποιήθηκε το άλγος,

ανεξάρτητα από τα κλινικά ευρήματα. Η AFS, το 1997, πρότεινε ένα νέο σύστημα σταδιοποίησης της νόσου, το οποίο είχε σα σκοπό την ομοιογενή συλλογή στοιχείων σε ό,τι αφορά κυρίως το άλγος. Η βαθμολόγηση για κάθε τύπο ενδομητρίωσης θα μπορούσε να οδηγήσει στο ιδανικό σύστημα σταδιοποίησης της νόσου, αλλά η παρούσα γνώση δεν είναι επαρκής για την πρόταση ενός τέτοιου ιδανικού συστήματος (Rev Am Soc Reprod Med Class Endom, 1997). Αυτό το αναθεωρημένο σύστημα σταδιοποίησης της AFS είναι πλέον κοινώς αποδεκτό σε όλο τον κόσμο και είναι χρήσιμο για τον έλεγχο του σταδίου της νόσου και για τη συνολική εκτίμηση της πύελου (Novak's, 1970).

1.4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Τυπικά συμπτώματα της ενδομητρίωσης είναι η δυσμηνόρροια, η δυσπαρέυνεια, το χρόνια πυελικό άλγος και η υπογονιμότητα. Συνοδά συμπτώματα μπορούν να θεωρηθούν το άλγος στην οσφυϊκή χώρα, το άλγος από τις εντερικές κινήσεις, ο μετεωρισμός και η αυξημένη ποσότητα αίματος σε σχέση με τη φυσιολογική κατά την έμμηνο ρύση. Η κλινική συμπτωματολογία πολύ συχνά σχετίζεται με τα ανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου (Djursing et al., 1981, Kempers et al., 1960).

Η ενδομητρίωση γενικότερα παρουσιάζει μία ποικιλομορφία στη συμπτωματολογία της που δεν είναι πάντα συμβατή με την έκταση της νόσου. Ασθενείς με εκτεταμένη νόσο που μπορεί και μεγάλα ενδομητρίωματα αμφοτερόπλευρα μπορεί να παρουσιάζονται ως ασυμπτωματικοί, ενώ άλλοι με πολύ μικρά περιτοναϊκά εμφυτεύματα να αναφέρουν ανυπόφορου βαθμού άλγος (Jenkins et al., 1986). Η αυτόματη ρήξη των μεγάλων ενδομητριομάτων μπορεί να

προκαλέσει χημική περιτονίτιδα σε ασυμπτωματικές γυναίκες, αλλά αποτελεί ένα πολύ σπάνιο φαινόμενο. Η νόσος αυτή εμφανίζεται συχνότερα στην τρίτη και τέταρτη δεκαετία της ζωής της γυναίκας τυπικά με δυσμηνόρροια. Αυτό το σύμπτωμα εξελίσσεται σε άλγος, όχι μόνο κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως, αλλά και προ και μετά του τέλους αυτής. Αυτό το άλγος συχνά συνοδεύεται με δυσπαρέυνεια και τενεσμό. Αρκετές γυναίκες παραπονιούνται για άλγος στην οσφυϊκή χώρα και άλγος κατά την αφόδευση, συσχετιζόμενο με την έμμηνο ρύση (Singh et al., 1975, Kauipilla et al., 1979). Αυτά τα συμπτώματα είναι συνήθως τυπικά της ύπαρξης βλαβών στο ορθοκολπικό διάφραγμα και το δουγλάσειο. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να έχουν άλγος στην περιοχή των γλουτών με αντανάκλαση στα κάτω άκρα, λόγω εμπλοκής του ισχιακού νεύρου. Ενδομητρίωση της ουροδόχου κύστεως μπορεί να προκαλέσει αίσθημα άλγους και πίεσης υπερηβικά με ή χωρίς αιματουρία και δυσουρικά φαινόμενα κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως. Ενδομητρίωση του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστεως είναι σπάνια, αλλά ενδομητρικά εμφυτεύματα στην περιοχή του περιτοναίου που βρίσκεται ακριβώς πάνω από τους ουρητήρες μπορούν να προκαλέσουν υδρονέφρωση και κοιλιακό άλγος (Kerr, 1966, Porina et al., 1985). Απόφραξη του εντέρου μπορεί να προκύψει όταν τα ενδομητρικά εμφυτεύματα ανευρίσκονται στις έλικες του λεπτού και του παχέως εντέρου. Ειλεός από μηχανικά αίτια μπορεί να προκύψει από πολλαπλές συμφύσεις εξαιτίας της φλεγμονώδους αντίδρασης που προκύπτει μετά από κάθε κύκλο, λόγω της αιμορραγίας των περιτοναϊκών εμφυτευμάτων (Husson, 1976). Εν τω βάθει ενδομητρίωση θεωρούμε την περίπτωση που είναι υπαρκτές ορθοκολπικές βλάβες ή τις περιπτώσεις αυτές που εμπλέκουν ζωτικά όργανα, όπως το έντερο, τους ουρητήρες και την κύστη. Η εν τω βάθει ενδομητρίωση παρουσιάζεται συνήθως με

δυσπαρέυνια και άλγος κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως και η σημειολογία είναι άμεσα συνδεδεμένη με την εντόπιση της βλάβης (κύστη, ορθό) (Cedars, 2003).

Δύο κλινικές παράμετροι της ενδομητρίωσης χρήζουν περαιτέρω ανάλυση: το άλγος και η υπογονιμότητα. Η ενδομητρίωση μπορεί να προκαλέσει πυελικό άλγος, αλλά αυτό δεν σημαίνει ότι αποκλείουμε την περίπτωση της συνύπαρξης πυελικού άλγους άλλης αιτιολογίας. Οι διεισδυτικές αυτές βλάβες μπορούν να ευαισθητοποιήσουν νευρικές απολήξεις, καθώς και να προκαλέσουν τοπική φλεγμονή με παραγωγή προσταγλανδινών. Σε μερικές γυναίκες το άλγος μπορεί να προέρχεται από τις συμφύσεις, αλλά δυστυχώς υπάρχει πτωχή συσχέτιση της βαρύτητας και του χαρακτήρα του άλγους σε σχέση με την έκταση της νόσου. Στο ερώτημα αν η ενδομητρίωση προκαλεί υπογονιμότητα δεν υπάρχει κάποια σαφής απάντηση και ίσως αποτελεί ένα από τα πιο αντιπαλλόμενα ζητήματα της αναπαραγωγικής ιατρικής (Dmowski et al., 1988). Η πιο συνηθισμένη άποψη που επικρατεί είναι ότι το ήμισυ των υπογόνιμων γυναικών πάσχει από ενδομητρίωση και ότι το ήμισυ των γυναικών με ενδομητρίωση είναι υπογόνιμες (Valle, 2002).

Ο Denny E και οι συνεργάτες του σε μία πρόσφατη προοπτική ποιοτική μελέτη περιγράφουν την εμπειρία 15 γυναικών με ενδομητρίωση χρησιμοποιώντας ερωτηματολόγια από το προσωπικό ιστορικό τους. Το σημείο και ο τύπος του άλγους μπορεί να ποικίλουν, αλλά οι περιγραφές του άλγους που βιώνουν αυτές οι γυναίκες σε αυτή τη μελέτη ήταν διαφορετικό από το φυσιολογικό άλγος της εμμήνου ρύσεως. Αναφέρουν ότι ήταν μεγαλύτερης διάρκειας και ότι συχνά προηγούνταν κράμπες και παροξυσμοί του άλγους. Οι γυναίκες που ήταν σεξουαλικά ενεργές ανέφεραν πολύ συχνά δυσπαρέυνια, η οποία προερχόταν από τις συμφύσεις και από την εμπλοκή των ιερομητρικών συνδέσμων (Denny, 2004).

Η ενδομητρίωση αποτελεί χρόνια νόσο και είναι γεγονός ότι, όπως όλες οι χρόνιες παθήσεις, επηρεάζει κάθε έκφραση της καθημερινής ζωής της γυναίκας.

1.5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ενδομητρίωσης είναι κυρίως συμπτωματική. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματά της μπορούν να μας οδηγήσουν από μόνα τους σε διάγνωση, αλλά συνήθως η κλινική παρουσία της δεν είναι χαρακτηριστική, ποικίλει από ασθενή σε ασθενή και δεν ανταποκρίνεται πάντα στην έκταση της νόσου (Djursing et al., 1981, Kempers et al., 1960). Η πρόωρη διάγνωση και θεραπεία κάποιας απόφραξης του κόλπου και του τραχήλου της μήτρας θα μπορούσε να προλάβει ή να καθυστερήσει την ανάπτυξη ενδομητρίωσης σε αυτή την κατηγορία των γυναικών. Πρόληψη θεωρείται και η πολυτοκία, καθώς και η χρόνια χρήση αντισυλληπτικών δισκίων. Η αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση είναι εξέχουσας σημασίας, γιατί μπορεί να μας δώσει πληροφορίες ως προς την κινητικότητα της μήτρας και την παρουσία συμφύσεων και μαζών. Η εξέταση από το ορθό είναι ο μοναδικός τρόπος ψηλάφησης των ιερομητρικών συμφύσεων και του οπισθίου τοιχώματος του σώματος της μήτρας. Η εξέταση ακριβώς πριν την έμμηνο ρύση είναι η καλύτερη για την ψηλάφηση οζιδίων στην περιοχή του δουλγασείου. Ύποπτα ευρήματα κατά την εξέταση της κοιλίας πρέπει να συνεκτιμούνται υπερηχογραφικά. Η παρουσία ισόηχων μαζών στις ωοθήκες αυξάνει την υποψία για ενδομητρίωμα. Υψηλές συγκεντρώσεις στον ορό του δείκτη CEA-125 είναι συχνό εύρημα στο ένα τρίτο των ασθενών με προχωρημένη νόσο. Το CEA-125 είναι μη ειδικός και ευαίσθητος δείκτης για την ενδομητρίωση, ως εκ τούτου δεν μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστη μέθοδο παρακολούθησης. Σε

μερικούς όμως ασθενείς με πολύ προχωρημένη νόσο ίσως να μπορεί να χρησιμεύσει ως δείκτης υποτροπής της νόσου μετά από θεραπεία (Novak's, 1970).

Η λαπαροσκόπηση αποτελεί τη μοναδική απόλυτη διαγνωστική μέθοδο για την ενδομητρίωση. Η μακροσκοπική εικόνα των χαρακτηριστικών μπλε, κόκκινων, λευκών και καφεοειδών κηλίδων του έκτοπου ενδομητρικού ιστού είναι διαγνωστικές. Η ενδομητρίωση μπορεί να παρουσιάζεται και με άτυπες βλάβες, όπως για παράδειγμα εκχυμώσεις, λευκωπά οπισθοπεριτοναϊκά οζίδια και διαυγείς κυστικές βλάβες. Όλες οι ύποπτες βλάβες πρέπει να εξαιρούνται και να στέλνονται για βιοψία (Cedars, 2003).

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της βλάβης καταστρέφονται μετά από χρόνια λειτουργικότητα τους και για αυτό θεωρείται ότι όσο πιο προχωρημένη είναι μία βλάβη τόσο πτωχότερες ιστολογικές πληροφορίες μπορούμε να λάβουμε μετά από την εξαίρεσή της. Τέσσερα είναι τα βασικά ιστολογικά χαρακτηριστικά της ενδομητριοειδούς βλάβης: 1) επιθηλιακά ενδομητρικά κύτταρα, 2) αδένια ή αδενοειδείς δομές, 3) στρωματικά κύτταρα και 4) αιμορραγικά στοιχεία. Οι πρόσφατες βλάβες διαθέτουν κλασικά ιστολογικά χαρακτηριστικά, ενώ τα μεγάλα ενδομητρίωματα έχουν μόνο συνδετικό ιστό, φλεγμονώδη κύτταρα (μακροφάγα) και αιμοσιδερίνη. Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι οι ενδομητριοειδείς βλάβες αιμορραγούν λόγω της ύπαρξης των στρωματικών και επιθηλιακών κυττάρων και των αδενίων. Ένας έμπειρος παθολογοανατόμος μπορεί να υποπτευθεί τη νόσο και μόνο με την ανίχνευση στρώματος (Hertig and Gore, 1961). Η λαπαροτομία δεν είναι τόσο χρήσιμη για τη διάγνωση, λόγω της πιο εύκολης πρόσβασης στην περιτοναϊκή κοιλότητα με τη λαπαροσκόπηση. Η διάγνωση μέχρι σήμερα είναι εφικτή μόνο μέσω επεμβατικών μεθόδων. Τη στιγμή της διάγνωσης πολλοί ασθενείς διαπιστώνουμε ότι είχαν ενδομητρίωση για μία μη

προσδιορίσιμη χρονικά περίοδο της ζωής τους. Οι γυναίκες αυτές ζούσαν με συμπτώματα κατά μέσο όρο 6-8 χρόνια χωρίς να λαμβάνουν θεραπεία. Σήμερα οι γυναίκες που υποφέρουν από χρόνια πυελικό άλγος και στειρότητα πρέπει να υποβάλλονται σε διαγνωστική λαπαροσκόπηση για γρηγορότερη διάγνωση και παρακολούθηση μίας πιθανής ενδομητρίωσης (Denny, 2004).

1.6. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Τα σοβαρότερα προβλήματα που μπορεί να προκαλέσει η ενδομητρίωση είναι η δημιουργία εκτεταμένων πυελικών συμφύσεων, η διαταραχή της πυελικής ανατομίας, το άλγος και η υπογονιμότητα.

Οι φαρμακευτικές θεραπείες συμπεριλαμβάνουν τα από του στόματος αντισυλληπτικά, τα προγεσταγόνα, τα ανάλογα της υποφύσεως (GnRH), κάποια ανδρογόνα και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Οι θεραπείες που έχουν σαν σκοπό τη μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων στην κυκλοφορία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για περιορισμένο χρονικό διάστημα λόγω των ανυπόφορων παρενεργειών τους, όπως για παράδειγμα εξάψεις και οστεοπόρωση, που οδηγούν σε αλλαγή φαρμάκου ή σε συμπληρωματικά θεραπευτικά σχήματα (Giudice and Kao, 2004). Η ανάπτυξη και η αύξηση των έκτοπων ενδομητρικών βλαβών είναι οιστρογόνο-εξαρτώμενη. Ο μηχανισμός και η αποτελεσματικότητα των ορμονικών θεραπειών για την ενδομητρίωση χρήζουν επανεξέτασης και επανεκτίμησης ενόψει πρόσφατων επιστημονικών μελετών, ως προς τις διαφορετικές πηγές παραγωγής οιστρογόνων των γυναικών με ενδομητρίωση. Ακόμα και σε ασθενείς που έχουν υποστεί αμφοτερόπλευρη ωθηκεκτομή η οιστραδιόλη μπορεί να παραχθεί περιφερικά στο δέρμα, στο υποδόριο, καθώς και από τις ίδιες τις έκτοπες

ενδομητρικές βλάβες. Έχει θεωρηθεί ότι η αυτόκρνη και η παράκρνη δράση της οιστραδιόλης που παράγεται στον ιστό-στόχο διευρύνει την οιστρογονική δράση των στεροειδών που προέρχονται από την κυκλοφορία (Heinig et al., 2002).

Η θεραπεία πρέπει να καθορίζεται με τέτοιο τρόπο ώστε να ταιριάζει στις υπάρχουσες συνθήκες, όπως στην ηλικία, στα συμπτώματα, στην επιθυμία τεκνοποίησης και στην έκταση της νόσου. Η θεραπεία πρέπει επίσης να ποικίλει βάσει στενής παρακολούθησης της ασθενούς και να προσαρμόζεται ανάλογα με την βαρύτητα της κλινικής εικόνας, από την απλή χορήγηση ενός αναλγητικού έως τη ριζική χειρουργική θεραπεία με αφαίρεση της μήτρας και των εξαρτημάτων. Συντηρητική θεραπευτική προσέγγιση της νόσου προτείνουμε για τις ασθενείς που δεν έχουν ή έχουν ελαφρά συμπτωματολογία. Συχνός έλεγχος πρέπει να γίνεται σε διαστήματα όχι μεγαλύτερα των 6 μηνών και η διαπίστωση επιδείνωσης της νόσου με τη μορφή αυξημένης συμπτωματολογίας, υπογονιμότητας και δημιουργίας πυελικών μαζών προϋποθέτει πιο εξειδικευμένα θεραπευτικά σχήματα (Cedars, 2003). Όλες οι συντηρητικές αγωγές μπορούν να προκαλέσουν ύφεση, αλλά όχι θεραπεία της νόσου.

Χρόνιες θεραπείες με τα από του στόματος αντισυλληπτικά είναι καλό να χορηγούνται σε όλες τις γυναίκες που είχαν ανταπόκριση και σε αυτές που η τυχόν διακοπή τους προκάλεσε υποτροπή της συμπτωματολογίας της νόσου. Η θεραπεία με κυκλικά ή συνεχή από του στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά για 6-12 μήνες είναι αποτελεσματική στο 80% των ασθενών. Αυτού του είδους η συνεχής συνδυασμένη ορμονική θεραπεία προκαλεί μία κατάσταση ‘ψευδο-εγκυμοσύνης’ και μπορεί να συνεχίζεται για μεγάλα χρονικά διαστήματα αν δεν είναι επιθυμητή η τεκνοποίηση. Παρενέργειες θεωρούνται η ναυτία, η κατακράτηση υγρών, η αιμορραγία εκ της διακοπής και η τάση μαστών.

Ένα άλλο φάρμακο που είχε χρησιμοποιηθεί σε μεγαλύτερο βαθμό παλαιότερα σε σχέση με σήμερα αποτελεί η δαναζόλη. Πρόκειται για ένα συνθετικό ανδρογόνο που πέρχεται από την εθιστερόνη και έχει δείξει ότι είναι δραστικό στην ενδομητρίωση. Η δράση της δαναζόλης επιτυγχάνεται μέσω της καταστολής έκκρισης των γοναδοτροφινών. Χορηγείται σε συνεχή δοσολογία 200-800 mg ημερησίως, για 6-9 μήνες, αλλά έχει το μειονέκτημα ότι είναι ακριβή και διαθέτει τις παρενέργειες των ανδρογόνων (Cedars, 2003).

Από τα προγεστερινοειδή, η οξική νορεθιστερόνη και η οξική μεδρόξυ-προγεστερόνη είναι οι πιο συχνά χορηγούμενες. Η συνεχής αγωγή με προγεστερόνη προκαλεί αμηνόρροια, παρόλο που μπορούμε να έχουμε αιμορραγία εκ της διακοπής. Ύφεση των συμπτωμάτων παρατηρείται στο 80% των γυναικών και η θεραπεία μπορεί να συνεχίζεται για 6-12 ή και παραπάνω μήνες σε μερικές ασθενείς. Παρενέργειες θεωρούνται η αιμορραγία εκ της διακοπής, η κατακράτηση υγρών και η κεφαλαλγία.

Τα ανάλογα της υποφύσεως, η λευπρολίδη, η γκοσερελίνη και η τριπτορελίνη, δρουν μέσω της καταστολής του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωθήκη, μπλοκάροντας τον υποδοχέα της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροφινών GnRH στην αδενοϋπόφυση, αναστέλλοντας την έκκριση των γοναδοτροφινών FSH και LH. Η αναστολή της έκκρισης των γοναδοτροφινών ρίχνει τα οιστρογονικά επίπεδα σε επίπεδα που παρατηρούνται κατά τη χειρουργική εμμηνόπαυση. Αυτή η υποοιστρογονική κατάσταση προκαλεί συρρίκνωση των έκτοπων ενδομητρικών εμφυτευμάτων και περίπου το 80% των ασθενών αναφέρει βελτίωση και ανακούφιση από τα συμπτώματα. Οι παρενέργειες είναι αυτές που προκαλούνται από την πρόκληση της φαρμακευτικής εμμηνόπαυσης, με σημαντικότερες τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, την οστική απώλεια, την

ξηρότητα του κόλπου, τις διαταραχές του ύπνου και τις ψυχοκινητικές διαταραχές. Η συμπληρωματική θεραπεία των ασθενών υπό αγωγή με GnRH ανάλογα που παρουσιάζουν έντονες παρενέργειες ονομάζεται ‘add back therapy’ και είναι εφικτή μέσω της χορήγησης οξικής νορεθιστερόνης ή συνεχούς συνδυασμένης ορμονικής θεραπείας. Η χορήγηση αυτής της συμπληρωματικής θεραπευτικής αγωγής μειώνει τις παρενέργειες του φαρμάκου, χωρίς να επηρεάζει την αποτελεσματικότητά του (Cedars, 2003). Η χειρουργική θεραπεία μπορεί να είναι συντηρητική ή ριζική και έχει σκοπό να μειώσει την υπογονιμότητα και την επιδείνωση της νόσου, καθώς και να εξαιρέσει τη νόσο στα σημεία που αυτό είναι εφικτό. Χειρουργική θεραπεία απαιτείται στα μεγάλα ενδομητρίωματα άνω των 4 εκατοστών και σε αυτά που δεν ανταποκρίνονται σε καμία φαρμακευτική αγωγή. Η παραμονή τους στην ωοθήκη μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας. Χειρουργική εκτομή ή καυτηριασμός των εμφυτευμάτων, λύση των σαλπγγικών συμφύσεων, εκτομή του ισχιακού νεύρου στην προϊερή χώρα για ανακούφιση του άλγους αποτελούν επεμβάσεις που επιτελούνται στους ασθενείς που επιθυμούν να διατηρήσουν την ικανότητα τεκνοποίησης και στους οποίους έχουν αποτύχει όλα τα άλλα συντηρητικά θεραπευτικά σχήματα. Συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση με αφαίρεση μόνο της μίας ωοθήκης και της μήτρας σε βαριές περιπτώσεις έχει ένα κίνδυνο 20% επανεπέμβασης για αφαίρεση της άλλης ωοθήκης (Cedars, 2003). Η αφαίρεση των ωοθηκών γίνεται μέσω λαπαροτομίας, αλλά τα τελευταία χρόνια η λαπαροσκόπηση έχει μειώσει κατά πολύ την ανάγκη λαπαροτομίας. Η αφαίρεση της μήτρας μετά των εξαρτημάτων αποτελεί ριζική επέμβαση. Η ενδομητρίωση εξ ορισμού είναι μία οιστρογόνο-εξαρτώμενη πάθηση και ως εκ τούτου για ασθενείς που βρίσκονται σε πολύ προχωρημένα στάδια και σε αυτούς που πάσχουν από εν τω βάθει

ενδομητρίωση με συμμετοχή ιερομητρικών συνδέσμων και ζωτικών οργάνων πρέπει να υποβάλλονται σε ριζικού τύπου επέμβαση. Η αφαίρεση της μήτρας μετά των εξαρτημάτων αποτελεί χειρουργική εμμηνόπαυση με αποτέλεσμα μεγάλο ποσοστό των γυναικών να παραπονούνται για τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα που προαναφέραμε. Η χορήγηση της από του στόματος ορμονικής θεραπείας με τη μορφή συζευγμένων οιστρογόνων, καθώς και εξάμηνη συνεχόμενη χρήση προγεστερόνης και στη συνέχεια ορμονική θεραπεία με οιστρογόνα, μπορούν να μειώσουν τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, την οστική απώλεια και τα λοιπά εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα. Η συνεχής συνδυασμένη ορμονική θεραπεία δεν έχει νόημα στις περιπτώσεις που έχουμε αφαίρεση της μήτρας μετά των εξαρτημάτων.

1.7. ΕΞΩΠΥΕΛΙΚΗ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ

Η πρώτη ανακοίνωση για την ενδομητρίωση από τον Rokitansky το 1860 αναφερόταν σε εξωπυελική ενδομητρίωση και όχι σε γυναικολογική, γεγονός εντυπωσιακό λόγω της ποικιλομορφίας της τοπογραφίας του έκτοπου ενδομητρικού ιστού και των ασυνήθιστων συμπτωμάτων που ανέφεραν οι ασθενείς. Η εξωπυελική ενδομητρίωση είναι σπάνια, με ποσοστό 1-2% (Saleh and Daw, 1980).

Παράλληλα με την ανεύρεση ενδομητρίωσης στη μήτρα, στις ωοθήκες, στις σάλπιγγες και στο περιτόναιο που καλύπτει αυτές τις δομές και που περιγράφεται σε όλα τα κλασσικά συγγράμματα, έκτοπες εστίες ενδομητρικού ιστού ανευρίσκονται σε περιοχές, όπως η σκωληκοειδής απόφυση, η ουροδόχος κύστη, ο τράχηλος της μήτρας, τα άκρα, νεύρα, η υπεζωκοτική κοιλότητα, ο πνεύμονας, το ορθό, οι λεμφαδένες, το σιγμοειδές κόλον, το λεπτό έντερο, ο

ομφαλός, ο κόλπος και το αιδοίο (Lane, 1960, Goodman et al., 1980, Williams and Richardson 1955, Gupta, 1985, Novak's, 1970, Strasser and Davis, 1977, Hibbard and Schreiber, 1984, Foster et al., 1981, Hawthorne et al., 1951, Javert, 1952, Teunen et al., 1983, Michowitz et al., 1983, Duson and Zelenik, 1954). Οι ασθενείς που πάσχουν από εξωπυελική ενδομητρίωση παραπονούνται συνήθως για συμπτώματα που συσχετίζονται με τη φυσιολογική λειτουργία της έκτοπης εστίας. Σε αυτούς τους ασθενείς τα συμπτώματα σχετίζονται με την έμμηνο ρύση, αλλά όχι απόλυτα, γεγονός που δυσχεραίνει τη διάγνωση. Η αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή συνήθως θεραπεύει από τη νόσο. Η αιτιολογία της συνήθως εξηγείται μέσω της θεωρίας της μεταπλασίας, καθώς και της λεμφογενούς και αιματογενούς μετάστασης.

Ο Williams θεώρησε ότι η επίπτωση εξωπυελικής ενδομητρίωσης μειώνεται όσο αυξάνει η κεντρομόλος απόσταση από τη μήτρα. Σε μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας το 1980 υποστήριξε ότι η πιο συχνή εξωπυελική εστία της ενδομητρίωσης θεωρείται το παχύ και το λεπτό έντερο, η σκωληκοειδής απόφυση και το ουροποιητικό σύστημα (Williams, 1985). Παράγοντες κλειδί για την παθογένεση της εξωπυελικής ενδομητρίωσης είναι οι ορμονικοί παράγοντες. Όπως και η πυελική ενδομητρίωση, έτσι και η εξωπυελική παρουσιάζεται σπάνια πριν από την εμμηναρχή και μετά από την εμμηνόπαυση, παρόλο που ο Novak αναφέρει αφαίρεση ενδομητριώματος σε ουλή σκωληκοειδούς όπου η σκωληκοειδεκτομή είχε λάβει χώρα πριν από την εμμηναρχή (Novak's, 1970). Ο έκτοπος ενδομητρικός ιστός στις εξωπυελικές εστίες παρουσιάζει ποικιλία ιστολογικών χαρακτηριστικών από τυπικά ενδομητρικά αδένια, μέχρι και στρώμα με ινώδη στοιχεία. Κυστικές μορφές είναι πιο συχνές στο πνευμονικό παρέγχυμα,

ενώ βλάβες που αποτελούνται από στρώμα και αδένια είναι πιο συνηθισμένες στις περιοχές του εντέρου.

Η εξωπυελική ενδομητρίωση μπορεί να χωριστεί σε τέσσερις ανατομικές περιοχές: 1) ενδομητρίωση του πνεύμονα, 2) ενδομητρίωση εντέρου-επιπλόου, 3) ενδομητρίωση ουροποιητικού συστήματος και 4) ενδομητρίωση άλλων περιοχών.

Τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης του πνεύμονα συμπεριλαμβάνουν με μεγαλύτερη συχνότητα καταμήνιο αιμοθώρακα, πνευμοθώρακα και αιμόπτυση (Karpel et al., 1985).

Η ενδομητρίωση του εντέρου συμπεριλαμβάνει το παχύ και το λεπτό έντερο και το επίπλου (Forsgren et al., 1983).

Το ουροποιητικό σύστημα μπορεί να εμπλέκεται με ενδομητρίωση του τοιχώματος της ουροδόχου κύστεως, του ουρητήρα και των νεφρών. Η ενδομητρίωση του ουρητήρα μπορεί να είναι άμεση με εμπλοκή του μυϊκού τοιχώματος και έμμεση μέσω εμπλοκής των γύρω οργάνων και κυρίως των ιερομητρικών συνδέσμων και της ωοθήκης. Η εμπλοκή του ουρητήρα συχνά παρουσιάζεται με άλγος από απόφραξη, δυσουρικά ενοχλήματα, αιματουρία, υδρονέφρωση και πυελονεφρίτιδα. Το άλγος, τα δυσουρικά ενοχλήματα και η αιματουρία παρουσιάζονται κυκλικά και συσχετίζονται με την έμμηνο ρύση. Η εμπλοκή του νεφρού είναι πολύ σπάνια, αλλά πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των ασθενών με κυκλικό άλγος στην οσφυϊκή χώρα και αιματουρία (Williams and Pratt, 1977).

Εξωπυελική ενδομητρίωση θεωρητικά θα μπορούσε να προκύψει σε κάθε σημείο του ανθρώπινου σώματος. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν περιπτώσεις ενδομητρίωσης στον κόλπο, στους βαρθολίνιους αδένες, στην ουρήθρα, σε επισιοτομή, στο αιδούιο, σε κοιλιακές ουλές, στον ομφαλό, στο πάγκρεας, σε νεύρα

και στα άκρα. Από τις εστίες που προαναφέραμε συχνότερος είναι ο ομφαλός και παρουσιάζεται με άλγος και ψηλαφητή μάζα γύρω από την περιοχή του ομφαλού. Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζουν δύο πρόσφατες περιπτώσεις ενδομητρίωσης του παγκρέατος, όπου στη μία υπήρχε άλγος στο αριστερό υποχόνδριο και ψηλαφητή μάζα και στην άλλη επιγαστραλγία και αίσθημα πληρότητας στο δεξί άνω τεταρτημόριο της κοιλίας. Και οι δύο περιπτώσεις αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά με τελική παγκρεατεκτομή και σπληνεκτομή και σε μία εξ αυτών έγινε και ριζική αριστερή νεφρεκτομή (Marchevsky et al., 1984, Goswami et al., 1986).

Θεραπεία των έκτοπων ενδομητρικών εξωπυελικών βλαβών έχουμε με εξαίρεση της βλάβης, όταν αυτό είναι εφικτό, αλλιώς η θεραπεία είναι εφικτή μόνο μέσω της ορμονικής καταστολής, φαρμακευτικά ή χειρουργικά.

1.8. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ

Η ύπαρξη ενδομητρικού ιστού έξω από τη μητρική κοιλότητα πρωτοπαρατηρήθηκε περίπου 300 χρόνια πριν και συγκεκριμένα το 1696 από τον Saviard (Jayle et al., 1926). Από τότε μέχρι σήμερα και ειδικότερα τα τελευταία 50 χρόνια η συμπτωματολογία της έχει πολύ καλά περιγραφεί, αλλά οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της παραμένουν αδιευκρίνιστοι (MacKenzie et al., 1972).

Για την καλύτερη κατανόηση αυτών των μηχανισμών προέκυψε ανάγκη ανάπτυξης τεχνικών πρόκλησης ενδομητρίωσης σε πειραματόζωα. Η χειρουργική πρόκληση ενδομητρίωσης στα πειραματόζωα μας βοήθησε στη δημιουργία συντονισμένων πειραμάτων για την κατανόηση της αιτιολογίας της ανάπτυξης και των ενδοκρινικών αλληλεπιδράσεων που υποκρύπτονται σε αυτή τη νόσο. Αν τα

συμπτώματα της ενδομητρίωσης είναι αποτέλεσμα της ύπαρξης του έκτοπου ενδομητρικού ιστού, τότε η χειρουργική προσκόλληση ενδομητρικού ιστού στα σπλάχνα κάποιων πειραματόζων θα μπορούσε να αντιπροσωπεύσει πειραματικό μοντέλο ενδομητρίωσης.

Η ικανότητα των ενδομητρικών κυττάρων να πολλαπλασιάζονται μετά από αυτοεμφύτευση σε διάφορες περιοχές δεν είναι καινούρια διαπίστωση. Το 1903 ο Stilling ανακάλυψε ότι τμήμα μήτρας και κόλπου ανώριμων κουνελιών μπορούσε να συνεχίσει να αναπτύσσεται μετά από μετεμφύτευσή του στο σπλήνα του ίδιου ζώου (Stilling, 1903). Αυτά τα εμφυτεύματα αναπτύχθηκαν σε μεγάλα κυστικά μορφώματα, τα οποία περιείχαν διαυγείς ή όχι εκκρίσεις. Με την πρόταση του Sampson το 1920 ότι η ενδομητρίωση οφείλεται στην παλινδρόμηση του αίματος κατά την έμμηνο ρύση, αναπτύχθηκε πειραματικό μοντέλο ενδομητρίωσης (Jacobson, 1922, Jacobson, 1926). Με την υποστήριξη της θεωρίας του Sampson, διαπιστώθηκε ότι όλοι οι ενδομητρικοί ιστοί που εμφυτεύθηκαν στην περιτοναϊκή κοιλότητα κουνελιών και πιθήκων αναπτύχθηκαν με τρόπο παρόμοιο αυτού της ανθρώπινης νόσου. Η ευκολία με την οποία ο έκτοπος ενδομητρικός ιστός αναπτύσσεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα των πειραματόζων δεν αποτελεί από μόνη της ικανή συνθήκη για τη χρησιμοποίηση ενός ζώου ως πειραματικού μοντέλου (Jacobson, 1922, Jacobson, 1926).

Για να μπορέσει να δημιουργηθεί ένα σωστό πειραματικό μοντέλο πρέπει να διαθέτει τη συμπτωματολογία της ενδομητρίωσης. Τα δύο σημαντικότερα συμπτώματα της ενδομητρίωσης είναι το άλγος (δυσμηνόρροια-δυσπαρέυνεια) και η υπογονιμότητα. Η μέτρηση του άλγους στα ζώα είναι δύσκολη και είναι ποιοτική και όχι ποσοτική. Η επίδραση που έχει η ενδομητρίωση στη γονιμότητα μπορεί εύκολα να μετρηθεί ποσοτικά και πρόσφατες μελέτες το έχουν αποδείξει σε

αρουραίους, κουνέλια και πίθηκους (Schenken et al., 1984, Vernon and Willson, 1985, Schenken, 1980). Τα πειραματόζωα που έχουν υποστεί χειρουργικά ενδομητρίωση δείχνουν να έχουν κάποια συμπτώματα παρόμοια με της ανθρώπινης ενδομητρίωσης και ως εκ τούτου είναι ικανά να χρησιμεύσουν ως μοντέλα μελέτης αυτών των παραμέτρων της νόσου που δεν μπορούν εύκολα να μελετηθούν στον άνθρωπο.

Ο πίθηκος αντιπροσωπεύει το καλύτερο πειραματόζωο για τη μελέτη της ενδομητρίωσης, γιατί ο κύκλος του είναι παρόμοιος με αυτόν του ανθρώπου και επειδή είναι γνωστό ότι μπορεί να παρουσιάσει και από μόνος του ενδομητρίωση. Η υψηλή επιτυχία της χειρουργικής εγκατάστασης ενδομητρίωσης, καθώς και η ομοιότητα μεταξύ μακροσκοπικής και ιστολογικής εμφάνισης της νόσου σε αυτό το πειραματόζωο, κάνουν τον πίθηκο να είναι το ιδανικό πειραματόζωο. Το υψηλό κόστος και τα προβλήματα διαφύλαξης αυτών των ζώων στα εργαστήρια είναι οι λόγοι για τους οποίους η χρήση τους σε πειραματικές μελέτες είναι περιορισμένη (Goodman and Hodgen, 1983, Valerio et al., 1969, Czaja et al., 1977, Hartman, 1932).

Ο αρουραίος είναι ένα θηλαστικό που διαθέτει το χαρακτηριστικό της πολυτοκίας με κύκλο 4-5 ημέρες. Η εφηβεία του ολοκληρώνεται στους δύο μήνες και η αναπαραγωγική ζωή του διαρκεί 1,5-2 χρόνια. Ο αρουραίος διαθέτει αρκετά χαρακτηριστικά που τον κάνουν χρήσιμο πειραματικό μοντέλο. Έχει χαμηλό κόστος, κάνει αυτόματη ωοθυλακιορρηξία και ο αναπαραγωγικός του κύκλος είναι εμβρυολογικά πολύ καλά καθορισμένος. Οι χειρουργικές επεμβάσεις είναι μικρές και μπορούν να γίνουν και εκτός χειρουργείου. Ο αρουραίος έχει 70-80 κύκλους το χρόνο σε σχέση με τον πίθηκο που έχει μόνο 12. το μεγαλύτερο μειονέκτημα του αρουραίου ως πειραματικού μοντέλου για την ενδομητρίωση είναι η μεγάλη

φυλετική απόκλιση που έχει με τον άνθρωπο. Εξαιτίας αυτού του γεγονότος πρέπει να υπάρχει μεγάλη προσοχή όταν θέλουμε να ερμηνεύσουμε στοιχεία από μελέτες σε αρουραίους στον άνθρωπο (Vernon and Wilson, 1985, Vernon et al., 1983, Jones, 1984, Golan et al., 1984).

Το κουνέλι έχει χρησιμοποιηθεί ως πειραματικό μοντέλο για την ενδομητρίωση από πάρα πολλούς ερευνητές, περισσότερο από κάθε άλλο ζώο. Ο λόγος αυτής της ευρείας χρήσης είναι η ευκολία στη χειρουργική επέμβαση, γιατί διαθέτει μήτρα μεγαλύτερη από του αρουραίου, το υψηλό ποσοστό επιτυχούς εμφύτευσης και το χαμηλό κόστος σε σχέση με τον πίθηκο. Η φυλετική διαφορά ανάμεσα στο κουνέλι και στο άνθρωπο είναι ότι το κουνέλι δεν κάνει αυτόματη ωοθυλακιορρηξία και ως εκ τούτου δεν διαθέτει αναπαραγωγικούς κύκλους και ενδοκρινικά στοιχεία παρόμοια με τον άνθρωπο (Jacobson, 1922, Schenken and Asch, 1980, Weinstein et al., 1940, Hahn et al., 1984, Hahn et al., 1985).

Τα διάφορα πειραματικά μοντέλα έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί για να εξετάσουν την αιτιολογία της ενδομητρίωσης, τη δραστηριότητα φαρμακευτικών αγωγών, τη δράση της ενδομητρίωσης στην υπογονιμότητα, την απάντηση της ενδομητρίωσης στις στεροειδείς ορμόνες και τον ρόλο των προσταγλανδινών στην αναπαραγωγή. Τα πειραματόζωα μας ανοίγουν ερευνητικές οδούς μέσω κλινικών ευρημάτων επεκτείνοντας τη γνώση μας, ώστε να μπορέσουμε να προάγουμε τη διάγνωση και τη θεραπεία του άλγους και της υπογονιμότητας που συσχετίζονται με την ενδομητρίωση.

2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ

2.1. ΓΕΝΙΚΑ

Η ενδομητρίωση αποτελεί συχνή νόσο, αδιευκρίνιστης αιτιοπαθογένεσης που προσβάλλει περίπου το 5-15% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Είναι καλοήγησ, μη διεισδυτική και θεωρείται μία από τις πιο αιγιματικές νόσους στη γυναικολογία. Το 1885 ο Von Recklinghausen ήταν ο πρώτος που έθεσε κάποιες απόψεις πάνω στην παθογένεσή της θεωρώντας ότι εμβρυονικά στοιχεία μεσонеφρικής προέλευσης ήταν υπεύθυνα για την εγκατάστασή της. Η επίπτωση της ενδομητρίωσης φαίνεται να αυξάνει βάσει κάποιων παραγόντων, όπως για παράδειγμα, κοινωνικών, περιβαλλοντικών, καθυστερημένη ανάπτυξη, οικογενειακό ιστορικό της νόσου, μειωμένη χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών, έκθεση σε τοξικούς παράγοντες, με κυριότερη τη διοξίνη (Nar et al., 2004). Η ενδομητρίωση είναι μία πολυπαραγοντική νόσος, η οποία συσχετίζεται με συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, της οποίας ο ρόλος είναι να απαλλάξει την περιτοναϊκή κοιλότητα από τα έκτοπα ενδομητρικά κύτταρα και τον έκτοπο ενδομητρικό ιστό (Langendonck et al., 2002, Halme and Becker et al., 1984).

2.2. ΚΛΑΣΣΙΚΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ

Η θεωρία της εμφύτευσης προτείνει ότι κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως γίνεται παλινδρόμηση ενδομητρικού ιστού διαμέσου των ωαγωγών μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα, όπου και εμφυτεύεται (Vinatier et al., 2001, Sampson et al., 1927). Αυτή η υπόθεση της εμφύτευσης των έκτοπων ενδομητρικών κυττάρων έχει προταθεί από τον Sampson και μέχρι σήμερα είναι η πιο ευρέως αποδεκτή. Το παλινδρομηθέν υλικό της εμμήνου ρύσεως και η ενδοπεριτοναϊκή διασπορά των ζωντανών ενδομητρικών κυττάρων είναι ένα σύνηθες γεγονός των

γυναικών που έχουν έμμηνο ρύση γι' αυτό και η απόφραξη της φυσιολογικής οδού εξόδου του υλικού αυτού σχετίζεται με αύξηση του επιπολασμού της νόσου (Heinig et al., 2002, Cramer et al., 1996). Η θεωρία της εμφύτευσης υποστηρίχθηκε περαιτέρω και από άλλα χαρακτηριστικά ευρήματα των γυναικών με ενδομητρίωση, όπως για παράδειγμα, μεγαλύτερες ποσότητες παλινδρομηθέντος υλικού σε σχέση με τις γυναίκες που δεν έπασχαν από τη νόσο και από το γεγονός ότι είχαν πιο έντονη υποενδομητρική και μυομετρική συσπαστικότητα σε σχέση με τους μάρτυρες. Ενδομητρίωση μπορεί να προκληθεί σε μπαμπούνους μετά από απολίνωση του τραχήλου, ενώ στον άνθρωπο η διαταραχή αυτή είναι φανερή συχνά σε γυναίκες με πρωτοπαθή αμηνόρροια, εξαιτίας παρεμπόδισης αποβολής του υλικού της εμμήνου ρύσεως (Halme and Becker, 1984). Το ενδομήτριο των γυναικών με ενδομητρίωση έχει θεωρηθεί ότι δεν είναι φυσιολογικό και ότι αυτό το γεγονός προδιαθέτει στην εγκατάσταση έκτοπου ενδομητρικού ιστού. Αυτή η άποψη δεν είναι απόλυτη, εξαιτίας του γεγονότος ότι οι περισσότερες γυναίκες διαθέτουν έστω και ένα μικρό βαθμό παλινδρόμησης υλικού κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως, αλλά μόνο ένα 6-10% αναπτύσσουν ενδομητρίωση (Giudice and Kao, 2004, Snesky and Liu, 1980, Houston, 1984, Cramer et al., 1996).

Η θεωρία της μεταπλασίας προτάθηκε από τον Meyer και πρεσβεύει το γεγονός ότι τα κύτταρα του περιτοναίου μπορούν να μετατραπούν σε επιθηλιακά κύτταρα όμοια με αυτά που προέρχονται από τους πόρους του Müller κάτω από την επίδραση ορμονικών ερεθισμάτων (Heinig et al., 2002, Fuji, 1991). Ο Meyer θεώρησε ότι ορμονικά, λοιμώδη ή άλλα ερεθίσματα μπορούν να προκαλέσουν μεταπλασία και ως εκ τούτου να δημιουργήσουν έκτοπο ενδομητρικό ιστό. Εμβρυολογικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι το περιτόναιο της πυέλου, το επιθήλιο

των ωοθηκών και οι πόροι του Müller προέρχονται από το επιθήλιο της κλοάκας (coelomic wall). Βάσει της θεωρίας της μεταπλασίας μπορούμε να εξηγήσουμε την ενδομητρίωση της ωοθήκης, την ενδομητρίωση σε άνδρες, σε προεφηβικές ηλικίες που δεν είναι σε εμμηναρχή, καθώς και την ενδομητρίωση που προκύπτει σε ασυνήθιστα σημεία, συμπεριλαμβανομένης της υπεζωκοτικής κοιλότητας (Seli et al., 2003, Meyer, 1919, Meyer, 1927, Gruenwald, 1942, Schrodtt et al., 1980, Olikier and Harris, 1971, Clark, 1984, Cassina et al., 1997, Van Schil et al., 1996).

Η θεωρία της επαγωγής αποτελεί επέκταση της θεωρίας της μεταπλασίας του Meyer. Βάσει αυτής της θεωρίας, ενδογενείς, βιοχημικοί και ανοσολογικοί παράγοντες επάγουν τη μετατροπή των αδιαφοροποίητων κυττάρων σε διαφοροποιημένα κύτταρα ενδομητρικού τύπου. Αρχικά αυτή η θεωρία υποστηρίχθηκε από τους Levander και Normann, οι οποίοι και εμφύτευσαν τμήματα τοιχώματος μήτρας εγκύμωνων κουνελιών στον υποδόριο ιστό θήλεων κουνελιών, ηλικίας δύο μηνών, τα οποία είχαν ευαισθητοποιηθεί με γοναδοτροφίνες αμέσως πριν από αυτή τη μεταφορά. Μετά την πάροδο επτά ημερών παρατηρήθηκε ύπαρξη κυττάρων που διέθεταν ίδια χαρακτηριστικά με αυτά του ενδομητρίου, καθώς και δημιουργία κύστεων στον γύρω ιστό. Πρόσφατα, ο Matsura και οι συνεργάτες του απέδειξαν μεταπλασία σε μελέτη in vitro, επωάζοντας επιθηλιακά κύτταρα ωοθήκης με κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου και 17β-οιστραδιόλη (Halban, 1925, Ridley, 1938, Sampson, 1925, Marshall, 1943, Maslow and Learer, 1950, Scott et al., 1958).

Οι Halban και Sampson εισήγαγαν την θεωρία της λεμφογενούς και αιματογενούς διασποράς των ενδομητρικών κυττάρων. Η αιματογενής μετάσταση των ενδομητρικών κυττάρων σε μακρινές περιοχές, όπως για παράδειγμα τον υπεζωκότα, τον ομφαλό, τον εξωπεριτοναϊκό χώρο και τα κάτω άκρα είναι

πιθανώς εφικτή μέσω αυτής της θεωρίας. Ενδομητρίωση του κόλπου και του τραχήλου μπορεί να επιτευχθεί μέσω λεμφογενούς επικοινωνίας και να εξηγηθεί μέσω της θεωρίας της λεμφογενούς διασποράς την ενδομητρικών κυττάρων (Seli et al., 2003).

2.3. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η ενδομητρίωση είναι πολυπαραγοντική νόσος και ως εκ τούτου οι ενδοκρινολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες δεν μπορούν παρά να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεσή της.

Από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην ενδομητρίωση περισσότερο μελετημένες είναι οι διοξίνες και τα πολυχλωροδιφενυλικά παράγωγα (Simpson et al., 1980, Moen, 1994, Kennedy et al., 1996, Gibbons, 1993; Rier et al., 1993). Έρευνες σε πειραματόζωα μας έχουν δώσει σημαντικές πληροφορίες ως προς τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και την πιθανή επιρροή τους στη δημιουργία αυτής της νόσου. Πειράματα σε πθήκους που είχαν εκτεθεί σε 5-25 ppm διοξίνης ημερησίως για 4 χρόνια απέδειξαν ότι ανέπτυξαν ενδομητρίωση και ότι το στάδιο της νόσου ήταν δόσοεξαρτώμενο. Τα αποτελέσματα αυτά θεωρήθηκε ότι ήταν επιδημιολογικά εφικτό να μεταφερθούν και στον άνθρωπο μετά από μία μελέτη που δημοσίευσε στοιχεία από το Βέλγιο, όπου η μόλυνση από διοξίνη, η επίπτωση ενδομητρίωσης και σοβαρού βαθμού ενδομητρίωσης αγγίζει τα υψηλότερα επίπεδα στον κόσμο. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει επιδημιολογική μελέτη που να αποδίδει απόλυτα τη σχέση μεταξύ τοξικών παραγόντων και κινδύνου ανάπτυξης ενδομητρίωσης. Μία πολύ μεγάλη μελέτη

που έλαβε χώρα στις Ηνωμένες Πολιτείες ανίχνευσε χημικά σε είδη καλλυντικών, σε βερνίκια, σε πλαστικά, σε είδη καθημερινής χρήσεως, αλλά απέτυχε να τα συσχετίσει με την ενδομητρίωση (Stokstad, 2004). Από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες ανάπτυξης ενδομητρίωσης πιο μελετημένη παρουσιάζεται να είναι η 2,3,7,8-τετραχλωροδιβενζο-ρ-διοξίνη (TCDD). Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες έχουν γίνει σε πειραματόζωα. Οι διοξίνες είναι λιπόφιλες, αποδομούνται αργά και τείνουν να συσσωρεύονται στη διατροφική αλυσίδα. Ο Rier και οι συνεργάτες του σε μία μελέτη σε πιθήκους απέδειξαν ανάπτυξη ενδομητρίωσης μετά από διατροφική έκθεση σε TCDD για 5 χρόνια και ότι η δράση της διοξίνης στον έκτοπο ενδομητρικό ιστό ίσως να εξαρτάται από τη δόση και τη διάρκεια έκθεσης σε αυτή. Από τις ελάχιστες μελέτες στον άνθρωπο που προσπαθούν να συσχετίσουν τους τοξικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες με την ενδομητρίωση η διοξίνη και τα παράγωγά της δείχνουν να διαδραματίζουν το σημαντικότερο ρόλο (Rier et al., 1993, Enan et al., 1996, Heimler et al., 1998).

Η ενδομητρίωση είναι μία οιστρογονο-εξαρτώμενη πάθηση, με αποτέλεσμα διαταραχές στη σύνθεση και το μεταβολισμό των οιστρογόνων να εμπλέκονται στην παθογένεσή της. Η αρωματάση είναι το ένζυμο, στο οποίο οφείλεται η σύνθεση της οιστρόνης και της οιστραδιόλης, από την ανδροστενδιόνη και την τεστοστερόνη αντίστοιχα. Το υγιές ενδομήτριο και μυομήτριο δεν εκφράζουν το ένζυμο αρωματάση, ενώ τα ενδομητρίωματα και ο έκτοπος ενδομητρικός ιστός εκφράζουν υψηλές ποσότητες αυτού του ενζύμου. Αυτά τα ευρήματα μελετών δείχνουν ότι γενετικές ανωμαλίες ως προς την έκφραση της αρωματάσης ίσως να συνυπάρχουν σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Το μεγαλύτερο προϊόν της ενζυματικής δράσης της αρωματάσης είναι η οιστρόνη, η οποία έχει ασθενώς οιστρογονική δράση και ως εκ τούτου πρέπει να μετατραπεί σε

οιστραδιόλη για να μπορέσει να αναπτύξει πλήρη οιστρογονική δράση. Το ένζυμο 17β-υδροξυστεροειδική δεϊδρογενάση (17β-HSD) τύπου I καταλύει την μετατροπή της οιστρόνης σε οιστραδιόλη και παρουσιάζει μεγάλη έκφραση στην ενδομητρίωση. Διαταραγμένη έκφραση αρωματάσης, παρουσία 17β-HSD τύπου I και η απουσία 17β-HSD τύπου II στις περιπτώσεις ενδομητρίωσης είναι ικανά να δώσουν συνολικά υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης προάγοντας την επιβίωση και την ανάπτυξη του έκτοπου ενδομητρικού ιστού (Bulun et al., 1994, Noble et al., 1997, Noble et al., 1996, Zeitoun et al., 1998, Andersson et al., 1997).

2.4. ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ - ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

Γενετική προδιάθεση ως προς την ενδομητρίωση προτάθηκε για πρώτη φορά από τους Frey και Bluefield το 1957. Διάφορες γενετικές ανωμαλίες ή μεταλλάξεις έχουν θεωρηθεί ότι μπορεί να σχετίζονται με την ενδομητρίωση (Yang et al., 2004).

Η παρουσία οικογενειακού ιστορικού και κληρονομικής προδιάθεσης έχει θέσει εδώ και πολλά χρόνια υποψίες. Η ενδομητρίωση θα μπορούσε να ήταν κληρονομούμενη νόσος, αλλά ο σαφής μηχανισμός με τον οποίο αυτό μπορεί να επιτευχθεί είναι άγνωστος. Έχει παρατηρηθεί ότι κληρονομείται μέσω ενός πολυγονιδιακού-πολυπαραγοντικού τρόπου με κίνδυνο υποτροπής που αγγίζει το 5-7% στους συγγενείς πρώτου βαθμού. Ο Lamb και οι συνεργάτες του, αφού χρησιμοποίησαν ερωτηματολόγια από 491 μέλη της ένωσης ενδομητρίωσης των Ηνωμένων Πολιτειών, βρήκαν ότι η επίπτωση ενδομητρίωσης στις κόρες και στις μητέρες των γυναικών με ενδομητρίωση ήταν 6,2% και 3,8% αντίστοιχα. Στην Βραζιλία η Dos Reis και η ομάδα της ανακοίνωσαν ότι 8,6% των συγγενών

πρώτου βαθμού 81 γυναικών με ενδομητρίωση είχαν προσβληθεί από ενδομητρίωση σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Dos Reis et al., 1999, Moen and Magnus, 1993).

Υψηλότερη επίπτωση παρατηρήθηκε βάσει μελετών στα μονοζυγωτικά δίδυμα σε σχέση με τα διζυγωτικά παρόλο που στους μονοζυγώτες η ταύτιση (concordance) δεν αγγίζει το 100% που θα περιμέναμε σύμφωνα με τη θεωρία του Mendel (Kennedy et al., 1995).

Γενετικές ανωμαλίες και μεταλλάξεις γονιδίων εμπλέκονται στην παθογένεση της ενδομητρίωσης. Η ενδομητρίωση είναι οιστρογονοεξαρτώμενη πάθηση και ως εκ τούτου είναι πιθανό ότι οι γενετικές μεταβολές που οδηγούν σε αυξημένη δράση των οιστρογόνων στις έκτοπες ενδομητριωσικές βλάβες ίσως να τροφοδοτούν την ανάπτυξη της νόσου. Πολυμορφισμοί που συσχετίζονται με την ενδομητρίωση έχουν βρεθεί σε γονίδια που έχουν σχέση με το ανοσολογικό σύστημα, με τον μεταβολισμό της γαλακτόζης, με τον καρκίνο και με τους πυρηνικούς υποδοχείς των κυττάρων (Cramer et al., 1996, Baranova et al., 1999, Georgiou et al., 1999, Hsieh et al., 2001, Kitawaki et al., 2001, Chang et al., 2002, Kado et al., 2002, Wieser et al., 2003). Γονιδιακές μελέτες που έχουν βασιστεί στην έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων στις ενδομητριωσικές βλάβες έχουν δείξει ότι οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο των οιστρογόνων συσχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης ενδομητρίωσης (Georgiou et al., 1999; Kitawaki et al., 2001, Kim and Moon, 2005). Ένας μονός πολυμορφισμός στον οιστρογονοϋποδοχέα ERα είναι ικανός να μεταβάλλει την δράση των οιστρογόνων. Δύο μονοί πολυμορφισμοί, ο PvuII και ο XbaI, έχουν ανακαλυφθεί στο ιντρόνιο 1,5' και στο εξόνιο 2 του ERα (Yaich et al., 1992, Yamada et al., 2002), καθώς και ένας επαναλαμβανόμενος TA-δινουκλεοτιδικός πολυμορφισμός

στο σημείο 5' του εξονίου 1 του ίδιου γονιδίου (Renner et al., 2006, Becherini et al., 2000).

Η παρουσία των ERs στα έκτοπα ενδομητρικά εμφυτεύματα έχει αποδειχθεί με μεθόδους ανοσοϊστοχημείας, με την μέθοδο της ανάστροφης μεταγραφικής αλυσιδωτής αντίδρασης (RT-PCR) και με την μέθοδο του υβριδισμού in situ (Fujimoto et al., 1999). Ο έκτοπος ενδομητρικός ιστός εκφράζει μόνιμους ERs με πιθανή επηρεασμένη βιολογική δραστηριότητα (Nisolle et al., 1997). Ο Luisi και οι συνεργάτες του έκαναν μία μελέτη ως προς την ύπαρξη των πολυμορφισμών PvuII και XbaI του ERα και τον AluI πολυμορφισμό του ERβ, καθώς και τη συσχέτισή τους με κλινικούς και προγνωστικούς δείκτες υποτροπιάζουσας ενδομητρίωσης γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι γυναίκες που είχαν τους γονιδιακούς πολυμορφισμούς του ERα γονιδίου είχαν χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τις γυναίκες με τον «άγριο» γονότυπο και ως εκ τούτου θεωρήθηκε ότι οι πολυμορφισμοί του ERα μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως γονιδιακοί προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ενδομητρίωσης και των υποτροπών της, λόγω αυξημένης δραστηριότητας του ERα (Luisi et al., 2006).

Μία πρόσφατη μελέτη σε Κορεάτικο πληθυσμό είχε ως σκοπό να διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ ERα πολυμορφισμού και κινδύνου ανάπτυξης ενδομητρίωσης ερευνώντας τη συχνότητα του PvuII, του XbaI και του θυμίνη-αδενίνη (TA) επαναλαμβανόμενου πολυμορφισμού. Οι ασθενείς με μικρού ή μεσαίου βαθμού ενδομητρίωση είχαν διαφορετικό δινουκλεοτιδικό επαναλαμβανόμενο πολυμορφισμό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι συγγραφείς θεώρησαν ότι οι γονότυποι που συσχετίζονται με την αυξημένη πιθανότητα ενδομητρίωσης διαφέρουν ανάλογα με το στάδιο της νόσου (Kim and Moon,

2005). Άλλες μελέτες δεν έδειξαν καμία συσχέτιση ανάμεσα στους πολυμορφισμούς του ERα και την ενδομητρίωση (Kim and Moon, 2005, Renner et al., 2006, Wang et al., 2004).

Το χρόνιο πυελικό άλγος και η υπογονιμότητα έχουν ως πιο συχνό αίτιο την ύπαρξη περιτοναϊκών συμφύσεων (Trimbos-Kemper et al., 1985, Elfis et al., 1999). Οι αιτίες της δημιουργίας αυτών των συμφύσεων συμπεριλαμβάνουν τη φλεγμονή, την ενδομητρίωση, τη χημική περιτονίτιδα και τις χειρουργικές επεμβάσεις (Elfis et al., 1999). Υπάρχουν ενδείξεις βασισμένες σε πειραματικές μελέτες σε ζώα ότι η διαταραγμένη λειτουργία του συστήματος ινωδόλυσης μπορεί να είναι εξέχουσας σημασίας ως προς την δημιουργία συμφύσεων, αλλά ακόμα δεν έχει διευκρινιστεί αν αυτό μπορεί να ισχύει και στην ανθρώπινη φυσιολογία. Έχει θεωρηθεί ότι η δημιουργία συμφύσεων προκαλείται από τη διαταραχή ανάμεσα στη λειτουργία παραγωγής και αποδόμησης της ινιδίνης στον περιτοναϊκό ιστό (Di Zerega and Campeau, 2001, Holmdahl, 1977). Το περιτοναϊκό τραύμα προκαλεί τοπική φλεγμονώδη αντίδραση με αποτέλεσμα την παραγωγή και εναπόθεση ινιδίνης. Η μετατραυματική ανεπάρκεια ινωδόλυσης του περιτοναϊκού ιστού, η οποία προκαλείται από μία μείωση του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (tPA) και από την αύξηση του αναστολέα PAI-1 και PAI-2 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου έχει ως αποτέλεσμα την εναπόθεση-οργανοποίηση της ινιδίνης και την δημιουργία μόνιμων περιτοναϊκών συμφύσεων. Ο Hellebrekers και η ομάδα του σε μία αναδρομική μελέτη γυναικών με και χωρίς ενδομητρίωση, που υπεβλήθησαν σε λαπαροσκόπηση, μελέτησαν την ανεπάρκεια του ινιδολυτικού συστήματος ως προς την δημιουργία των περιτοναϊκών συμφύσεων. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ενισχύουν την υπόθεση ότι οι περιτοναϊκές συμφύσεις δημιουργούνται από την ανεπάρκεια της περιτοναϊκής

ινιδολυτικής δραστηριότητας. Σε ασθενείς με ενδομητρίωση η παρουσία συμφύσεων συνοδεύεται από στατιστικά σημαντική διαταραχή του περιτοναϊκού ινιδολυτικού συστήματος και θεωρήθηκε ότι αυτοί οι ασθενείς παρουσίαζαν ανεπάρκεια του συστήματος αυτού (Hellebrekers et al., 2005). Ο Fasciani και η ομάδα του σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη έδειξαν ότι τα έκτοπα ενδομητρικά κύτταρα μπορούν να πολλαπλασιαστούν και να καταλαμβάνουν *in vitro* ένα τρισδιάστατο πλέγμα ινιδίνης. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την δημιουργία αδενίων, στρώματος και αιμοφόρων αγγείων, γεγονός που είναι συμβατό με εικόνα πρώιμου βαθμού ενδομητρίωσης (Fasciani et al., 2003). Η ενδομητρίωση συχνά συσχετίζεται με την ύπαρξη εκτεταμένων περιτοναϊκών συμφύσεων (Hellebrekers et al., 2005, Jirasek et al., 1998, Bedaiwy et al., 2006). Ο Mohamed και συνεργάτες υπέθεσαν ως προς το θέμα των συμφύσεων ότι η παραμονή του πλέγματος της ινιδίνης στην περιτοναϊκή κοιλότητα μπορεί να επιτρέπει στα έκτοπα ενδομητρικά κύτταρα, που φτάνουν εκεί λόγω της παλινδρόμησης του αίματος κατά την έμμηνο ρύση, να δραστηριοποιούν την έναρξη και την εγκατάσταση της ενδομητρίωσης ως αποτέλεσμα μειωμένης ινιδολυτικής δραστηριότητας. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου PAI-1 μπορούν να μεταβάλλουν τον μηχανισμό της ινωδολύσης. Ο σκοπός μιας μελέτης από τον Kruihof και συνεργάτες ήταν να εκτιμηθεί ο γονότυπος του PAI-1 σε μία ομάδα γυναικών με και χωρίς ενδομητρίωση. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι ο γονότυπος 4G/4G και ο 4G/5G του PAI-1 μπορεί να εμπλέκονται στην προδιάθεση κάποιων ασθενών να αναπτύξουν ενδομητρίωση λόγω καθυστερημένης αποδομής της ινιδίνης στην περιτοναϊκή κοιλότητα μετά από παλινδρόμηση του αίματος κατά την έμμηνο ρύση (Kruihof, 1988, Dawson et al., 1991, Dawson et al., 1993, Ericsson et al., 1995).

2.5. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΕΚΤΟΠΩΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η προσκόλληση των αποφολιδωμένων ενδομητρικών κυττάρων στην περιτοναϊκή επιφάνεια έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενδομητρίωσης. Ο μηχανισμός της προσκόλλησης των επιθηλιακών κυττάρων του ενδομητρίου στα μεσεγγυματικά κύτταρα του περιτοναίου είναι πολύ καλά μελετημένος σε μοριακό επίπεδο. Μεγάλος αριθμός προσκολλητικών μορίων, όπως για παράδειγμα πρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες, εμπλέκονται στην ενδομητρίωση, ενώ πρόσφατες μελέτες θεωρούν ότι το παλινδρομηθέν υλικό της εμμήνου ρύσεως περιέχει παράγοντες που προκαλούν διαταραχές στη μορφολογία του μεσοθηλίου δημιουργώντας περιοχές προσκόλλησης των ενδομητρικών κυττάρων. Μετά την προσκόλληση τα ενδομητρικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και βαθμιαία καταλαμβάνουν την περιτοναϊκή επιφάνεια. Η περαιτέρω ανάπτυξη των έκτοπων ενδομητρικών εστιών επιτυγχάνεται μέσω νεοαγγειογένεσης (Seli et al., 2003).

Προσκολλητικά μόρια αποτελούν οι ιντεγκρίνες, οι καντχερίνες και τα προσκολλητικά μόρια ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1) και VICAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1). Η $\alpha 2\beta 1$ και η $\alpha 3\beta 1$ ιντεγκρίνη εκφράζονται στην επιφάνεια των μεσοθηλιακών κυττάρων και είναι ικανές να μεσολαβήσουν για την προσκόλληση των ενδομητρικών κυττάρων με τα μεσοθηλιακά κύτταρα, ενώ πρόσφατες μελέτες εμπλέκουν το ιαλουρονικό οξύ και τον υποπληθυσμό CD44 των λευκοκυττάρων στον μηχανισμό αυτής της προσκόλλησης (Witz et al., 2001). Μελέτες δείχνουν ότι οι ιντεγκρίνες και οι καντχερίνες είναι υπαρκτές στο ενδομήτριο, στο παλινδρομηθέν υλικό της εμμήνου ρύσεως και στις ενδομητριοσικές βλάβες. Η ικανότητα του έκτοπου ενδομητρικού ιστού να εκφράζει ιντεγκρίνες μετά από παλινδρόμηση του υλικού της εμμήνου ρύσεως

εξηγεί την ιδιότητα εδραίωσης κυτταρο-κυτταρικών και κυτταρο-πλασματικών αλληλεπιδράσεων με τον περιβάλλοντα περιτοναϊκό ιστό (Heinig et al., 2002).

Σε σχέση με τα προαναφερθέντα μακρομόρια, δύο γλυκοπρωτεΐνες, η λαμινίνη και η φιμπρονεκτίνη, θεωρούνται τα σημαντικότερα προσκολλητικά μόρια-κλειδί για την προσκόλληση των επιθηλιακών κυττάρων στη βασική κυτταρική μεμβράνη και την προσκόλληση των στρωματικών κυττάρων στο μεσοκυττάριο χώρο. Ο μηχανισμός αυτός έχει μελετηθεί *in vitro* μέσω της χρήσης παρασκευασμάτων ακέραιων αμνιακών και περιτοναϊκών μεμβρανών. Ο Van Linden και οι συνεργάτες του εκτίμησαν σε *in vitro* μελέτη την ιδιότητα ενδομητρικών τμημάτων που βρίσκονταν σε πρόιμη παραγωγική φάση να προσκολληθούν σε αμνιακές μεμβράνες, οι οποίες ως γνωστό είναι παρόμοιες με αυτές του περιτοναίου, αν αφαιρέσουμε την έκφραση κυττοκερατινών των επιθηλιακών κυττάρων και τα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας (Seli and Arici, 2003, Van der Liden et al., 1996). Το ακέραιο μεσοθήλιο αποτελεί φραγμό προστασίας προλαμβάνοντας την προσκόλληση των ενδομητρικών τμημάτων. Κάθε τραύμα του μεσοθηλίου μπορεί να αποτελέσει υπόβαθρο για την προσκόλληση των έκτοπων ενδομητρικών κυττάρων (Groothuis et al., 1999). Αυτά τα ευρήματα οδηγούν στην ανακάλυψη και άλλων μορίων που διαμεσολαβούν σε αυτού του είδους την προσκόλληση των κυττάρων αυτών στο μεσοθήλιο.

Οι καντχερίνες είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, η δράση των οποίων είναι στενά συνδεδεμένη και εξαρτώμενη από το ασβέστιο. Τα πιο σημαντικά από αυτά τα προσκολλητικά μόρια είναι η καντχερίνη E και η καντχερίνη N. Η καντχερίνη E διεκπεραιώνει κυτταρο-κυτταρικές αλληλεπιδράσεις και εκφράζεται σε όλα τα ενδοδερμικά και εξωδερμικά επιθηλιακά κύτταρα που βρίσκονται σε φάση πολλαπλασιασμού. Τα κύτταρα του ενδομητρίου εκφράζουν αυτή την πρωτεΐνη, η

οποία αποτελεί σημαντικό κυτταροσυνδετικό μόριο των κυττάρων αυτών. Ο Beliard και οι συνεργάτες του ανακάλυψαν με ανοσοϊστοχημική μέθοδο την έκφραση της λαμινίνης, της φιβρονεκτίνης, των ιντεγκρινών και της καντχερίνης E στην επιφάνεια του έκτοπου ενδομητρικού ιστού και στο αυτόλογο ενδομήτριο ασθενών με ενδομητρίωση κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως. Βάσει της μελέτης τους συμπεραίνουν ότι ο ενδομητρικός ιστός προσκολλάται στο περιτόναιο μέσω της λαμινίνης και της φιβρονεκτίνης στους υποδοχείς της ιντεγκρίνης και ότι οι υποδοχείς της φιβρονεκτίνης θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι συμβάλλουν στην συνέχιση της προσκόλλησης των ενδομητρικών κυττάρων (Beliard et al., 1997, Inoue et al., 1992).

Ο υποπληθυσμός CD44 των λεμφοκυττάρων είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες και εμπλέκονται σε κυτταρο-συνδετικές και κυτταρο-πλασματικές διεργασίες. Σε μία μελέτη, που σκοπό είχε να μετρήσει την έκφραση των καντχερινών E και N και του CD44 ενός υγιούς ενδομητρίου και ενδομητρικών περιτοναϊκών βλαβών και να συσχετίσει την έκφραση αυτών των προσκολλητικών μορίων του έκτοπου ενδομητρικού ιστού με κλινικο-παθολογικές παραμέτρους, το συμπέρασμα ήταν ότι η καντχερίνη E και ο CD44 μπορεί να εμπλέκονται στην ανάπτυξη ενδομητρικών βλαβών. Η μελέτη της έκφρασης των προσκολλητικών μορίων συνεισφέρει στην κατανόηση της συμπεριφοράς των ενδομητρικών κυττάρων (Poncelet et al., 2002). Ο Starzinski-Powitz και η ομάδα του σε ένα μελέτη *in vitro* έδειξαν ότι τα ενδομητρικά κύτταρα που διέθεταν κυττοκερατίνες και τα ενδομητρικά κύτταρα που δεν διέθεταν καντχερίνη E είχαν διεισδυτικό φαινότυπο παρόμοιο με αυτό των μεταστατικών καρκινικών κυττάρων και ότι η διεισδυτικότητα των αυτόλογων, και όχι των έκτοπων, ενδομητρικών κυττάρων μπορεί να διεγερθεί από μία θερμο-σταθερή πρωτεΐνη του περιτοναϊκού υγρού

(Starzinski-Powitz et al., 1998). Ο Zeitvogel και οι συνεργάτες του θεώρησαν ότι επιθηλιακές κυτταροσειρές είναι διεισδυτικές, όπως αυτές του μεταστατικού καρκινώματος, πιθανώς μέσω της επίδρασης της καντχερίνης N, η οποία επιτρέπει την κυτταρική διείσδυση και μετανάστευση, τόσο στις υγιείς όσο και στις παθολογικές διαδικασίες (Zeitvogel et al., 2001).

Το ICAM-1 είναι μέλος της οικογένειας των ανοσοσφαιρινών των προσκολλητικών μορίων και υπάρχει σε διάφορους τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του αυτόλογου ενδομητρίου και του έκτοπου ενδομητρικού ιστού. Το ICAM-1 υπάρχει στο ανθρώπινο ενδομήτριο και μπορεί να σχετίζεται με την ελαττωματική λειτουργία των κυττάρων NK (natural killer) στην ενδομητρίωση. Η στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ύπαρξης του ICAM-1 στα στρωματικά ενδομητρικά κύτταρα και η καταστολή της κυτταροτοξικής δράσης των NK κυττάρων μπορεί να είναι ένας από τους μηχανισμούς που έχει σαν αποτέλεσμα να αποβαίνει μη αποτελεσματική η ανοσολογική απάντηση του οργανισμού στην παρουσία των έκτοπων ενδομητρικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Ο Wu M-H και η ομάδα του απέδειξαν σε μία *in vitro* μελέτη τη διαφορά έκφρασης του ICAM-1 σε ενδομητριοσικές βλάβες. Σε αυτή τη μελέτη ο έκτοπος ενδομητρικός ιστός εξέφραζε λιγότερη ποσότητα διαλυτής μορφής πρωτεΐνη ICAM-1 (sICAM-1), ενώ αυξημένη έκφραση παρουσιάστηκε σε καλλιέργεια στρωματικών έκτοπου ενδομητρικού ιστού σε ωοθηκικά ενδομητρίωματα και σε περιτοναϊκές ενδομητρικές βλάβες που ήταν υπό την επίδραση της ιντερφερόνης- γ (INF- γ) (Wu et al., 2004). Το sICAM-1 παράγεται από το ICAM-1 που βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων και έχει θεωρηθεί ότι παρεμβάλλεται στην ανοσολογική δράση του οργανισμού, παρεμποδίζοντάς την. Έρευνες ως προς τη συσχέτιση των συγκεντρώσεων του sICAM-1 του

περιτοναϊκού υγρού με την έκταση της περιτοναϊκής ενδομητριοσικής βλάβης και την παρουσία ερυθρών βλαβών είχαν ως αποτέλεσμα ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις sICAM-1 στο περιτοναϊκό υγρό ασθενών με μεγαλύτερες βλάβες μπορεί να δείχνουν ενεργό σύνθεση του μορίου από τον έκτοπο ενδομητρικό ιστό (Calhaz-Jorge et al., 2003). Ο μηχανισμός με τον οποίο επηρεάζεται η ανοσολογική απάντηση του οργανισμού μπορεί να είναι η έκκριση πρωτεϊνών που παρεμβάλλονται στην αναγνώριση των έκτοπων ενδομητρικών κυττάρων από τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος. Ένα τέτοιου είδους παράγοντα αποτελεί το sICAM-1. Αυτός ο υποδοχέας ενώνεται με αντίστοιχα τμήματα στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων και αφαιρεί την ικανότητά τους να συμμετέχουν σε κυτταρο-κυτταρικές αλληλεπιδράσεις, οι οποίες είναι απαραίτητες για την ανοσολογική απάντηση.

2.6. ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΟΛΥΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΤΟΥ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΟΥ ΧΩΡΟΥ

Η προσκόλληση των ενδομητρικών κυττάρων στο περιτοναϊκό τοίχωμα ακολουθείται από την διείσδυση αυτών στο μεσοθήλιο. Ακολουθεί κυτταρόλυση των αυτόλογων και των έκτοπων ενδομητρικών κυττάρων από τα μονοκύτταρα με αποτέλεσμα απόπτωση και θάνατο των κυττάρων αυτών. Σε μία μελέτη στον αυτόλογο και έκτοπο ενδομητρικό ιστό τα συμπεράσματα έδειξαν μειωμένη ικανότητα των μονοκυττάρων ως προς το να διεκπεραιώσουν την κυτταρόλυση των έκτοπων ενδομητρικών κυττάρων, καθώς και μία αυξημένη αντίσταση αυτών των κυττάρων στην απόπτωση (Dmowski et al., 1994). Ο Nishida και οι συνεργάτες του μελέτησαν τη δράση της IFN- γ στην αναστολή της αύξησης των κυττάρων και την απόπτωση σε καλλιέργειες στρωματικών κυττάρων ενδομητριοσικών κύστεων ωοθήκης, για να εκτιμήσουν αν ο κυτταρικός

πολλαπλασιασμός και η απόπτωση εμπλέκονται στην παθογένεση της ενδομητρίωσης. Αυξημένη έκφραση των πρωτεϊνών Bcl-2 και BclXL παρατηρήθηκε στα φυσιολογικά στρωματικά κύτταρα της ωοθήκης και στα στρωματικά κύτταρα της ενδομητριωσικής κύστης, ενώ τα επίπεδα των πρωτεϊνών Bax, Bad, Fas και Fas-ligand ήταν παρόμοια και στους δύο κυτταρικούς τύπους. Η μεμβρανική πρωτεΐνη Fas-ligand τύπου II ανήκει στην TNF (tumor necrosis factor) οικογένεια και μπορεί, μέσω πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως για παράδειγμα τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), να αποσπαστεί από την κυτταρική μεμβράνη. Η ενδομητρίωση διεγείρει την έκφραση του συστήματος Fas Fas-ligand των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος και μπορεί να προκαλέσει απόπτωση των μακροφάγων. Σε μία μελέτη με σκοπό να εκτιμηθεί ο ρόλος των επιπέδων Fas-ligand στην απόπτωση σε γυναίκες με ενδομητρίωση και σε γόνιμους μάρτυρες έγιναν μετρήσεις στον ορό, στο περιτοναϊκό υγρό και σε προεπιλεγμένα μέσα όπου είχαν καλλιεργηθεί στρωματικά ενδομητρικά κύτταρα. Οι γυναίκες με μετρίου και σοβαρού βαθμού ενδομητρίωση παρουσίαζαν υψηλές συγκεντρώσεις της διαλυτής μορφής της Fas-ligand (s-Fas ligand) πρωτεΐνης στον ορό και στο περιτοναϊκό υγρό σε σχέση με τις γυναίκες με μικρού βαθμού ή με χωρίς ενδομητρίωση (Seli and Arici, 2003).

Αυτοαντισώματα ως προς κάποια αντιγόνα του ενδομητρίου, αντισώματα στον ορό, στο περιτοναϊκό υγρό και στο ενδομήτριο έχουν αναφερθεί και περιγραφεί εκτενώς σε διάφορες μελέτες. Η διείσδυση και η μετάσταση των ενδομητρικών κυττάρων στον γύρω ιστό προϋποθέτει την καταστροφή του εξωκυττάρου χώρου. Η πρωτεολυτική καταστροφή του εξωκυττάρου χώρου μετά από την επιτυχή προσκόλληση των κυττάρων στην επιφάνεια του περιτοναίου θα μπορούσε να θεωρηθεί σημαντική για την επιτυχή εμφύτευση του έκτοπου

ενδομητρικού ιστού. Σε αυτή τη διαδικασία έχουμε παραγωγή ενός μεγάλου αριθμού από πρωτεάσες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ενδομητρίωσης. Δύο σημαντικές οικογένειες πρωτεολυτικών ενζύμων εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία: η πρωτεάση σερίνη (πλασμινογόνο/ενεργοποίηση συστήματος πλασμίνης) και οι MMPs. Αυξημένη έκφραση αυτών των ενζύμων παρατηρείται στον έκτοπο ενδομητρικό ιστό κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως (Heinig et al., 2002). Οι MMPs και οι αναστολείς τους TIMPs (tissue inhibitors) έχουν σημαντικό ρόλο στην φυσιολογική αποκατάσταση και επαναδόμηση του ενδομητρίου που συνοδεύει την έμμηνο ρύση. Η οικογένεια των MMPs συμπεριλαμβάνει και έναν αριθμό από ενδοπεπτιδάσες που δομικά είναι εξαρτώμενες από τον ψευδάργυρο (Zn^{2+}) και οι οποίες συνεργικά είναι υπεύθυνες για την καταστροφή των συστατικών του εξωκυττάριου χώρου, όπως για παράδειγμα των διαφόρων τύπων του κολλαγόνου, της ζελατίνης, της πρωτεογλυκάνης, της λαμινίνης, της φμπρονεκτίνης και της ελαστίνης. Στο αυτόλογο ενδομήτριο η έκφραση των MMPs και TIMPs είναι αυστηρά ρυθμιζόμενη από τις στεροειδείς ορμόνες και τις κυτταροκίνες που παράγονται σε κάθε φάση του κύκλου. Οι MMPs δείχνουν να διαδραματίζουν εξέχοντα ρόλο στην αναδόμηση που υφίστανται οι ιστοί κατά την εμφύτευση του εμβρύου και κατά την έμμηνο ρύση. Ο Sillem και η ομάδα του σε μία *in vitro* μελέτη, όπου χρησιμοποίησε αυτόλογα ενδομητρικά κύτταρα γυναικών με και χωρίς ενδομητρίωση, που είχαν όμως ομαλό κύκλο, προσπάθησε να καθορίσει αν τα αυτόλογα ενδομητρικά κύτταρα παρουσίαζαν διαταραχές στην έκκριση και στη ρύθμιση των MMPs και των αναστολέων τους. Τα αποτελέσματα της μελέτης τους έδειξαν ότι η αυξημένη έκφραση της MMP-3 μέσω της ιντερλευκίνης-1 (IL-1) ίσως να συμβάλλει στην αυξημένη διεισδυτικότητα των αυτόλογων ενδομητρικών

κυττάρων των γυναικών με ενδομητρίωση (Sillem et al., 2001). Μία πρόσφατη in vitro μελέτη εξέτασε την δράση της ιντερλευκίνης-8 (IL-8) στην δραστηριότητα και τη διεισδυτικότητα της MMP των ενδομητρικών στρωματικών κυττάρων και υπέδειξε ότι και η IL-8 μπορεί να εμπλέκεται στη φυσιολογία της εμμήνου ρύσεως και την παθογένεση της ενδομητρίωσης (Mulayim et al., 2004). Η κυκλική απόπτωση των ενδομητρικών κυττάρων είναι ένα φυσιολογικό φαινόμενο, το οποίο επιτυγχάνεται μέσω ενός φυσιολογικού μηχανισμού που ρυθμίζει την αναδόμηση αυτού του ιστού εξαλείφοντας τα μη επιθυμητά δυσλειτουργικά κύτταρα κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης ή της εμμήνου ρύσεως και διατηρώντας την ομοιότητα των κυττάρων του ανθρώπινου ενδομητρίου (Nishida et al., 2004).

2.7. ΕΠΙΒΙΩΣΗ - ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΕΚΤΟΠΩΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Πολλοί συγγραφείς θεωρούν ότι οι ελαττωματικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για τις υποψήφιες γυναίκες που θα αναπτύξουν ενδομητρίωση, γιατί βοηθούν την προσκόλληση, την παραμονή και την ανάπτυξη του έκτοπου ενδομητρικού ιστού. Μετά τη δημιουργία των έκτοπων ενδομητρικών βλαβών έχουμε έκκριση προφλεγμονωδών παραγόντων από αυτές τις βλάβες. Η ενεργοποίηση των μακροφάγων στην περιτοναϊκή κοιλότητα με αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών είναι γεγονός αδιαμφισβήτητο παρόλη τη μείωση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας. Το περιτοναϊκό υγρό των γυναικών με ενδομητρίωση διαθέτει υψηλές συγκεντρώσεις κυτταροκινών, αυξητικών παραγόντων, αγγειογενετικών παραγόντων, οι οποίες προέρχονται από τις ίδιες τις βλάβες, από τα μακροφάγα και από άλλα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος (Giudice and Kao, 2004). Είναι επίσης γεγονός ότι η μειωμένη δραστηριότητα των NK κυττάρων του περιτοναϊκού υγρού των γυναικών με ενδομητρίωση οδηγεί σε

μειωμένη ανοσολογική απάντηση ως προς τον έκτοπο ενδομητρικό ιστό. Ο ρόλος των κυτταροκινών IL-1 και IL-8, του TNF-α και της IFN-γ είναι σημαντικός γιατί ρυθμίζει τη δράση των χημειοτακτικών παραγόντων, τα οποία επιστρατεύουν μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα στο περιτόναιο (Giudice and Kao, 2004). Η μέτρηση των κυτταροκινών IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13 και TNF-α στον ορό και στο περιτοναϊκό υγρό θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως δείκτες που θα ήταν ικανοί να δώσουν μία μη χειρουργική πρόγνωση-διάγνωση της ενδομητρίωσης (Giudice et al., 1994).

Ο Sharpe-Timms και οι συνεργάτες του, μέσω ηλεκτροφόρησης σε gel ανακάλυψαν μία πρωτεΐνη στα επιθηλιακά κύτταρα του έκτοπου ενδομητρίου, που την ονόμασαν Endo I και η οποία δεν παρατηρήθηκε στον αυτόλογο ενδομητρικό ιστό. Παράλληλα διαπίστωσαν ότι η IL-6 προάγει τη σύνθεση αυτής της πρωτεΐνης. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την ύπαρξη ρόλου της απτοσφαιρίνης στην παθογένεση της περιορισμένης ανοσολογικής απάντησης των γυναικών με ενδομητρίωση και πρότειναν πιθανούς θεραπευτικούς στόχους για τον πόνο και τη στειρότητα με την αναστολή της δράσης της απτοσφαιρίνης (Sharpe-Timms et al., 1998, Sharpe-Timms et al., 2002, Piva et al., 2001). Την προσκόλληση των ενδομητρικών κυττάρων ακολουθεί ο πολλαπλασιασμός τους και η σταδιακή επέκταση στον περιτοναϊκό ιστό. Η περαιτέρω ανάπτυξη εξαρτάται από παράγοντες, όπως ο VEGF (vascular endothelial growth factor), που προάγει την αγγείωση των ενδομητρικών εμφυτευμάτων. Ο πολλαπλασιασμός και η νεοαγγειογένεση επιτυγχάνεται μέσω αυξητικών παραγόντων, εκ των οποίων οι πιο καλά μελετημένοι είναι ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-b (transforming growth factor-b), ο VEGF και ο αυξητικός παράγοντας της ινσουλίνης (insulin growth factor, IGF) (Donnez et al. 2002, Vinatier et al., 2000).

Άλλοι αυξητικοί παράγοντες που έχουν βρεθεί στο περιτοναϊκό υγρό συμπεριλαμβάνουν τον EGF (epidermal growth factor), τις κυτταροκίνες IL-1 και IL-6 και τον TNF- α (Fakih et al., 1987, Hill and Anderson, 1989, Buyalos et al., 1992, Taketania et al., 1992, Awadalla et al., 1987, Eisermann et al., 1988). Το σύστημα IGF είναι πολύ καλά ορισμένο με σημαντική δράση στην ανάπτυξη και στη διαφοροποίηση των υγιών και των καρκινικών κυττάρων. Τα σημαντικότερα μέλη του συστήματος IGF είναι η διαλυτή μορφή IGF (IGFs) τύπου I και τύπου II, οι υποδοχείς IGF, οι δεσμευτικές IGF πρωτεΐνες και οι IGF δεσμευτικές πρωτεάσες (IGF binding proteases, IGFBP) (Hwa et al., 1999). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι m-RNA για την παραγωγή IGF-1 και IGF-2 υπάρχει στην επιφάνεια του ανθρώπινου ενδομητρίου, όπου διαπιστώθηκε και η ύπαρξη IGFs, το οποίο προάγει τις μιτωτικές διαδικασίες των ενδομητρικών κυττάρων σε μελέτες *in vitro*. Όλοι αυτοί οι αυξητικοί παράγοντες που προαναφέρθηκαν ασκούν την δράση τους μέσω εξειδικευμένων υποδοχέων που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων χρησιμοποιώντας αυτόκρινους και/ή παράκρινους μηχανισμούς (Giudice et al., 1994). Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ο IGFs και οι IGFBPs εμπλέκονται τόσο στον πολλαπλασιασμό όσο και στη διαφοροποίηση του αυτόλογου ενδομητρικού ιστού. Σε διάφορα σημεία του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος μικρές αλλαγές των IGFBPs έχουν ως αποτέλεσμα παθολογικές καταστάσεις, όπως για παράδειγμα αποτυχημένη εμφύτευση και μη επαρκή παραγωγή τροφοβλάστη (Wang et al., 2004). Άλλη μία κυτταροκίνη που μπορεί να εμπλέκεται σε παρόμοιες διαδικασίες είναι ο αυξητικός παράγοντας των ηπατοκυττάρων (hepatocyte growth factor, HGF), ο οποίος χαρακτηρίστηκε με αυτή την ονομασία λόγω του ότι είχε την ικανότητα να προάγει *in vitro* τον πολλαπλασιασμό των ηπατοκυττάρων.

2.8. CD40, CD40L ΚΑΙ ADAM 8 ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ

Πρόσφατα οι μελέτες έχουν εστιάσει σε καινούρια βιολογικά μόρια που διαθέτουν προσκολλητικές και πρωτεολυτικές ιδιότητες, όπως για παράδειγμα τον υποπληθυσμό CD40 και CD40-Ligand των T-λευκοκυττάρων, το ADAM-8 (a disintegrin and metalloproteinase domain 8), το ALCAM (activated leukocyte cell adhesion molecule) και τις μεταλλοπρωτεϊνάσες 8 και 12 (MMP-8 και MMP-12). Η ικανότητα προσκόλλησης και η πρωτεολυτική δράση θεωρούνται αρχικά στάδια στην παθογένεση της ενδομητρίωσης, τα οποία εν συνεχεία συσχετίζονται με μία σημαντική φλεγμονώδη αντίδραση. Μία πιθανή εμπλοκή αυτών των πρωτεολυτικών, προσκολλητικών βιολογικών μορίων στη διαδικασία εγκατάστασης της ενδομητρίωσης δεν μπορεί να μη ληφθεί υπόψη για περαιτέρω διερεύνησή τους που θα μπορούσε να είναι ύψιστου ενδιαφέροντος.

Το σύστημα CD40-CD40L δείχνει να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος, τόσο ως προς την κυτταρική, όσο και προς τη χυμική ανοσία. Υπερέκφραση του CD40 παρατηρείται σε πολλές φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες παθήσεις, όπως για παράδειγμα στη σκλήρυνση κατά πλάκας (Komura et al., 2004), στις παθήσεις του συνδετικού ιστού (Jinnin M, 2003), στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (Yazdany and Davis, 2004), τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το άσθμα και την ψωρίαση (Schonbeck and Libby, 2001). Το σύστημα CD40-CD40L έχει ανιχνευθεί στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα και ως εκ τούτου ο King και η ομάδα του απέδειξαν την έκφρασή του στο ανθρώπινο ενδομήτριο, στο μυομήτριο και στον τράχηλο, τόσο σε ινοβλάστες που βρέθηκαν *in situ* όσο και σε ινοβλάστες τμημάτων ιστού που

είχαν εξαιρεθεί (King et al., 2003). Βάσει του κυτταροκινικού-ενδοκρινικού προφίλ της ενδομητρίωσης τα αυξημένα επίπεδα IL-1b στο περιτοναϊκό υγρό και η συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση σε οιστρογόνο και την ενδομητρίωση προάγουν την έκφραση του συστήματος CD40-CD40L. Η συσχέτιση του συστήματος αυτού με την ενδομητρίωση χρειάζεται περαιτέρω μελέτη (Lebovic et al., 2001, King et al., 2004, Koumas et al., 2001, Osteen et al., 2005, Rider et al., 2001).

Το ADAM-8 είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εμπλέκεται στις διαδικασίες διαφόρων αυξητικών παραγόντων, κυτταροκινών, υποδοχέων και προσκολλητικών μορίων (Moss and Bartsch, 2004, Higuchi et al., 2002, Amour et al., 2002). Η υπερέκφραση του ADAM-8 έχει αποδειχθεί στο άσθμα και στις χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις αγνώστου αιτιολογίας (King et al., 2004, Mandelin et al., 2003). Εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις διαταραχές, αλλά μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν στοιχεία για το ρόλο του στο αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας και την ενδομητρίωση. Παρόλα αυτά, υπάρχει εδραιωμένη συσχέτιση ανάμεσα στο ADAM-8, το TNF- α , το sTNF-R και το sCD23, των οποίων τα επίπεδα είναι υψηλότερα στο περιτοναϊκό υγρό των ασθενών με ενδομητρίωση (Lebovic et al., 2001, Moss and Bartsch 2004, Schlomann et al., 2000, Koga et al., 2000, Odukoya et al., 1996). Αυτές οι διαπιστώσεις δημιουργούν ερωτήματα για πιθανή εμπλοκή του ADAM-8 στην ενδομητρίωση.

Το ALCAM είναι μέρος της υπερομάδας των ανοσοσφαιρινών και συμμετέχει σε ομόφυλες και ετερόφυλες αλληλεπιδράσεις (Bowen and Aruffo, 1999, Swart, 2002). Το ALCAM ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση των T-λευκοκυττάρων. Η αυξημένη έκφραση του ALCAM σε φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες διαταραχές, όπως για παράδειγμα στην ρευματοειδή αρθρίτιδα, στην οστεοαρθρίτιδα και στο σύνδρομο του Sjögren, ενισχύει την

άποψη ότι μπορεί να εμπλέκεται στα διάφορα στάδια της φλεγμονώδους διαδικασίας (Levesque et al., 1998, Alsalameh et al., 2004, Konno et al., 2003, Gimferrer et al., 2004). Ο Fujiwara και οι συνεργάτες του απέδειξαν την παρουσία ALCAM στα κύτταρα του ενδομητρίου, τόσο κατά τη διάρκεια της παραγωγικής όσο και κατά τη διάρκεια της εκκριτικής φάσης (Fujiwara et al., 2003). Αυτό το γεγονός, καθώς και η διεγερτική δράση πάνω στα επίπεδα του ALCAM από τον TNF- α και τον M-CSF (macrophage colony stimulating factor), τα οποία υπερεκφράζονται στην ενδομητρίωση, προτείνουν μία πιθανή συσχέτιση του μορίου αυτού με την ενδομητρίωση (Lebovic et al., 2001, Levesque et al., 1998; Ikeda and Quertermous, 2004, Fukaya et al., 1994, Weinberg et al., 1991).

Η MMP-8 είναι βασικό μόριο για τη διάσπαση της εξωκυττάριας ουσίας, εμπλέκεται σε πολλές φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως για παράδειγμα την ρευματοειδή αρθρίτιδα, την οστεοαρθρίτιδα, το άσθμα, την οξεία παγκρεατίτιδα και τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Owen and Campbell, 1999, Chubinskaya et al., 1996, Tchetverikov et al., 2004, Wereszczynska-Siemiatkowska et al., 2003, Cataldo et al., 2003). Η MMP-8 παράγεται στην επιφάνεια των ενδομητρικών κυττάρων από τα πολυμορφοπύρηνα και δείχνει να είναι ύψιστης σημασίας για την διαδικασία αποδόμησης του ενδομητρικού ιστού κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως (Lathbury and Salamonsen, 2000). Η δραστηριότητα της MMP-8 στο ενδομήτριο ρυθμίζεται από τους αναστολείς της. Αυτοί οι αναστολείς είναι η ελαφίνη και η SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor) και αποτελούν μέλη της οικογένειας των αντι-λευκοπρωτεϊνών (King et al., 2003, King et al., 2000). Όσον αφορά στη συσχέτιση της MMP-8 με την ενδομητρίωση, ο Shimoya και η ομάδα του ανέφεραν ότι η έκφρασή της δεν είχε επηρεαστεί στατιστικά σημαντικά, παρόλη την αυξημένη συγκέντρωση της SLPI

(Shimoya et al., 2000). Δεδομένου ότι οι κυτταροκινικές-ενδοκρινικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά την ενδομητρίωση αυξάνουν τα επίπεδα του οιστρογόνου και τη σύνθεση IL-8, IL-1b, TNF- α και TGF- β μπορούν να επηρεάζουν την έκφραση της MMP-8, αλλά περαιτέρω έρευνες ως προς αυτή τη συσχέτιση ίσως να μπορέσουν να δώσουν φως στην παθογένεση της ενδομητρίωσης σε μοριακό επίπεδο (Lebonic et al., 2001, Osteen et al., 2005, Chubinskaya et al., 1996, Shimoya et al., 2000, Wu et al., 2004, Chiang et al., 2004, Osmers et al., 1995, Hanemaaijer et al., 1997, Stadlmann et al., 2003, Abe et al., 2001, Palosaari et al., 2000, Moilanen et al., 2002).

Η MMP-12 έχει ως χαρακτηριστικό την αποδόμηση πολλών συστατικών της κυτταρικής μεμβράνης (Schlomann et al., 2000, Chandler et al., 1996). Έχει ανακαλυφθεί ο ρόλος της στην παθογένεση του άσθματος και της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, γεγονός που επιβεβαιώνει την εμπλοκή της στην φλεγμονώδη διαδικασία (Cataldo et al., 2003, Suzuki et al., 2004). Ο Pilka και η ομάδα του εξέτασαν την έκφρασή της κατά τη διάρκεια του κύκλου και έδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα συνέπιπταν με την περιεμμηνορυσιακή περίοδο (Pilka et al., 2004). Παρόλο που δεν υπάρχουν δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας που να αποδεικνύουν το ρόλο της MMP-12 στην ενδομητρίωση, το γεγονός ότι αυτοί οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα IL-1b, TNF- α , TGF- β μπορεί να επηρεάζει την έκφραση της MMP-12 (Wu et al., 2000, Lavigne et al., 2004, Feinberg et al., 2000). Αν εξαιρέσουμε την παραπάνω πιθανή υποθετική συσχέτιση, μελέτες που θα έχουν σαν σκοπό την εξεύρεση επιπρόσθετων ενδοκρινολογικών παραγόντων που εμπλέκονται στην παθογένεση της ενδομητρίωσης θα πρέπει να συνεκτιμηθούν. Η θυμουλίνη, μία ορμόνη που παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του θύμου αδένου, αξίζει να διερευνηθεί για

το αν συσχετίζεται με την ενδομητρίωση ή όχι. Η δράση της στην ωρίμανση και τη διαφοροποίηση των T-λευκοκυττάρων, ο ρόλος της στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, όπως για παράδειγμα την ωοθυλακιορρηξία και την ωοθηκική στεροειδογένεση, καθώς και ο ρόλος της στη ρύθμιση του άλγους από φλεγμονώδεις διαδικασίες, θα μπορούσαν να θεωρήσουν μία πιθανή συσχέτισή της με την ενδομητρίωση. Η θυμουλίνη αλληλεπιδρά με αρκετές ορμόνες και κυτταροκίνες, όπως για παράδειγμα τα οιστρογόνα, την προγεστερόνη, την προλακτίνη, την GHRH, την IL-1a, την IL-1b, την IL-2, την IL-6, τον TNF-α, την PGE-2 και την β-ενδορφίνη (Bodey et al., 2000, Incefy et al., 1980, Yoshida et al., 1984, Garcia et al., 2000, Hinojosa et al., 1999, Safieh-Garabedian et al., 1999, Safieh-Garabedian et al., 2002, Savino et al., 1988, Seiki and Sakabe, 1997, Goya et al., 2004, Kanaan et al., 2002, Land and Darakhshan, 2004, Mocchegiani et al., 1999, Haddad et al., 2000, Savino et al., 1990, Osteen et al., 2002, Gregoriou et al., 1999, Cunha-Filho et al., 2002, Khorram et al., 2001, Koumadakis et al., 1994, Anaf et al., 2002, Bulun et al., 1994, Vercellini et al., 1992). Θα ήταν ενδιαφέρον να μελετηθεί αν η αυξημένη έκφραση όλων αυτών των ορμονών και των κυτταροκινών στις ασθενείς με ενδομητρίωση επηρεάζει την έκφραση των επιπέδων της θυμουλίνης και άλλων ορμονών.

3. ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ

3.1. ΣΧΕΣΗ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ

Οξειδωτικό στρες προκύπτει όταν διαταράσσεται η ισορροπία ανάμεσα στην παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και την ενεργοποίηση αντιοξειδωτικών

μηχανισμών άμυνας του οργανισμού. Ο αυξανόμενος αριθμός των παθήσεων που συσχετίζονται με το οξειδωτικό στρες δείχνει ότι η οξειδωτική ισορροπία είναι εξέχουσας σημασίας (Hippeli and Elstner, 1999).

Ως ελεύθερες ρίζες ορίζονται όλα τα στοιχεία που παρουσιάζουν ένα ή περισσότερα μη συζευγμένα ηλεκτρόνια στην εξωτερική στοιβάδα των ατόμων από τα οποία αποτελούνται (Agarwal and Allamaneni, 2005). Οι δύο τύποι ελεύθερων ριζών που έχουν μελετηθεί περισσότερο είναι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) και οι ελεύθερες ρίζες αζώτου (reactive nitrogen species, NOS). Οι κύριες ρίζες των ROS είναι αυτές του υπεροξειδίου του υδρογόνου, του υδροξυλίου και του μονοσθενούς οξυγόνου. Μία από τις σημαντικότερες ρίζες των NOS είναι το οξείδιο του αζώτου, το οποίο συμπεριλαμβάνει ρίζα οξυγόνου και ως εκ τούτου έχει προκαλεί αυξανόμενο ενδιαφέρον, τόσο στη Βιολογία, όσο και στην Ιατρική επιστήμη (Agarwal and Allamaneni, 2005). Το οξείδιο του αζώτου βρίσκεται σε λιποδιαλυτή αέρια μορφή και παράγεται κατά την ενζυματική μετατροπή της L-αργινίνης σε L-κιτρουλίνη, μέσω του ενζύμου συνθετάση που είναι και το πλέον σημαντικό για την παραγωγή του. Το οξείδιο του αζώτου είναι σημαντικός διαμεσολαβητής για παρακρινείς λειτουργίες, όπως ήδη είναι γνωστό από το αγγειακό σύστημα (Langendonck et al., 2002, Hippeli and Elstner, 1999, Cameron and Champell, 1998).

Η έκθεση του οργανισμού σε τοξικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως οι διοξίνες, μπορεί να προάγει τη δημιουργία οξειδωτικού στρες σε ασθενείς που εκδηλώνουν ενδομητρίωση. Η εισπνοή τοξινών και βαρέων μετάλλων σε μορφή σωματιδίων έχει δείξει ότι προάγει το οξειδωτικό στρες και συνδράμει στην παθογένεση διαφόρων παθήσεων. Η ύπαρξη σιδήρου και άλλων παραγόντων περιβαλλοντικής μόλυνσης, όπως τα πολυχλωρινικά διφενυλικά παράγωγα στο

περιτοναϊκό υγρό μπορεί να προάγει τη δημιουργία οξειδωτικού στρες προκαλώντας την ανάπτυξη έκτοπου ενδομητρικού ιστού και, κατ'επέκταση, εγκατάσταση της ενδομητρίωσης (Donnez et al., 2002). Για να υποστηριχθεί αυτή η υπόθεση μία πρόσφατη μελέτη συσχέτισε τα επίπεδα οξειδωτικού στρες και τις μη αποβαλλόμενες οργανικές ενώσεις στον ορό γυναικών με διαγνωσμένη λαπαροσκοπικά ενδομητρίωση (Donnez et al., 2002, Murphy and Santanam et al., 1998).

Τα κύτταρα υφίστανται τη βλαπτική δράση των ROS και ως εκ τούτου αναπτύσσουν ένα ευρύ φάσμα αντιοξειδωτικών μηχανισμών, με αποτέλεσμα να ελαχιστοποιούν την παραγωγή των ROS, να αδρανοποιούν και να διορθώνουν τις βλάβες που έχουν υποστεί. Σημαντικό ρόλο στους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς διαδραματίζουν ενζυματικοί και μη παράγοντες. Τα σημαντικότερα ένζυμα που διαθέτουν αντιοξειδωτική δράση είναι η υπεροξειδική δισμουτάση, η καταλάση και η γλουταθειονική περοξειδάση. Μη ενζυματικούς παράγοντες αποτελούν η βιταμίνη E, η βιταμίνη C, η ταυρίνη και η γλουταθειόνη (Langendonck et al., 2002). Οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί αποτελούνται από πολλούς παράγοντες και η απουσία ενός είναι ικανή να μειώσει την συνολική αντιοξειδωτική κατάσταση του κυττάρου. Η υπεροξειδική δισμουτάση και η γλουταθειονική περοξειδάση είναι τα δύο σημαντικότερα ένζυμα για την πρόληψη των ανεπιθύμητων δράσεων που μπορεί να προκαλέσει το οξειδωτικό στρες, γιατί απενεργοποιούν τις ελεύθερες ρίζες του οξυγόνου και απαγορεύουν τη δημιουργία της υψηλά τοξικής ρίζας του υδροξυλίου (Ho et al., 1997, Szczepanska et al., 2003).

Η βιταμίνη E διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία των βιολογικών μεμβρανών προλαμβάνοντας την ενεργοποίηση αναγωγικών οδών που εμπλέκονται σε ανώμαλους κυτταρικούς πολλαπλασιασμούς και φλεγμονώδεις

αντιδράσεις. Ενζυματικοί και μη ενζυματικοί μηχανισμοί προστατεύουν το κύτταρο από τις βλαπτικές ρίζες μεταλλικών στοιχείων. Η βιταμίνη E και η μελατονίνη είναι αυτές που κυρίως εμποδίζουν τις περισσότερες βλάβες που προέρχονται από μεταλλικά στοιχεία, όπως για παράδειγμα αυτές του σιδήρου, του κασσίτερου (copper) και του καδμίου, τόσο σε *in vitro* μελέτες, όσο και σε πειραματόζωα (Valko et al., 2005).

Ενεργοποίηση ενδογενών αντιοξειδωτικών μηχανισμών, αλλά και άλλων σύνθετων επανορθωτικών μηχανισμών, όπως για παράδειγμα αυτούς των πρωτεϊνών της θερμικής καταπληξίας (heat shock proteins, Hsps), είναι εμφανείς ως απάντηση σε διάφορες πηγές παραγωγής στρες. Η θερμότητα, η ακτινοβολία, η υπεροξία, η φλεγμονή, καθώς και κάθε αύξηση της μεταβολικής διαδικασίας, συμπεριλαμβανομένης της άσκησης, του τραύματος και της διαδικασίας αποκατάστασης βλάβης, αποτελούν πηγές παραγωγής στρες (Fechrenbach and Northoff, 2003). Αυτές οι πρωτεΐνες επάγονται από διάφορα ερεθίσματα, αλλά και από αυτό του οξειδωτικού στρες, γι' αυτό και θεωρούνται δείκτες μη-τυπικής απάντησης στο στρες (Vinatier et al., 2000, Langendonck et al., 2002). Σε μία μελέτη που ο Hirota και άλλοι προσπάθησαν να εκτιμήσουν τον ρόλο των Hsps στην παθοφυσιολογία ασθενών με ενδομητρίωση συμπέραναν ότι η μη ομαλά αυξημένη έκφραση αυτών των πρωτεϊνών στο αυτόλογο ενδομήτριο είναι σημαντική στην παθοφυσιολογία αυτής της νόσου (Ota et al., 1997). Οι απόψεις για τον ρόλο των αντιοξειδωτικών μηχανισμών ως προς την ενδομητρίωση είναι αμφιλεγόμενες. Κάποιοι συγγραφείς θεωρούν ότι αυτοί οι μηχανισμοί μπορούν να φανούν προστατευτικοί ως προς την ανάπτυξη ενδομητρίωσης, ενώ άλλοι δεν βρίσκουν αιτιολογική συσχέτιση με αυτή τη νόσο (Arumugam and Yip, 1995a,

Arumugam and Yip, 1995b, Szczepanska et al., 2003, Portz et al., 1991, Mutze et al., 2003).

Στα σημεία της φλεγμονής κύτταρα που παράγονται από την φλεγμονώδη αντίδραση, συμπεριλαμβανομένων των ηωσινόφιλων, ουδετερόφιλων και μακροφάγων, είναι ικανά να παράγουν ROS, τα οποία και συμβάλλουν στην ανάπτυξη διαφόρων νόσων. Το υπεροξειδίο του υδρογόνου μπορεί να ενεργοποιήσει τόσο τα ουδετερόφιλα όσο και τα ηωσινόφιλα με αυτόκρinh και παράκρinh δράση, η οποία ρυθμίζεται μέσω της β2-ιντεγκρίνης. Μορφολογικές και λειτουργικές ιδιότητες των ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να επηρεάζονται από τα ROS, όπως για παράδειγμα η διεισδυτικότητα και η έκφραση των μορίων προσκόλλησης (Nagata, 2005).

Τα φαγοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων, έχουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη αντίδραση και μόλις ενεργοποιηθούν πηγαίνουν σε οξειδωτικό burst παράγοντας μεγάλες ποσότητες υπεροξειδίου, μέσω μίας NADPH οξειδάσης, η οποία είναι προσκολλημένη στη μεμβράνη του κυττάρου και το οποίο περαιτέρω μεταβολίζεται αυτόματα ή μέσω της δισμουτάσης του υπεροξειδίου σε υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2). Το H_2O_2 μπορεί να χρησιμοποιηθεί από ένα ένζυμο της σύνθεσης του μορίου της «αίμης», την μυελοπεροξειδάση (MPO), η οποία και παράγεται από την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων. Ενεργοποιημένη η MPO, οξειδώνει το χλώριο σε υποχλωρικό οξύ (HOCL), το οποίο έχει σημαντική δράση στην καταπολέμηση των λοιμώξεων. Τα επίπεδα αυτού του οξειδωτικού μορίου συσχετίζονται με φλεγμονή, κυτταρική και ιστική βλάβη (Mutze et al., 2003). Η MPO εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία πολυάριθμων ασθενειών, όπως στην αρτηριοσκλήρωση,

στον καρκίνο, στην σκλήρυνση κατά πλάκας και τη νόσο του Alzheimer (Arnhold, 2004).

Ο Murphy και άλλοι πρότειναν μία υπόθεση που βασιζόταν στο να βρεθούν αναλογίες ανάμεσα στην ενδομητρίωση και την αρτηριοσκλήρωση και μέσω αυτών να εξηγήσουν την ύπαρξη οξειδωτικού στρες στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Υποδεικνύουν βάσει της μελέτης τους ότι και οι δύο ασθένειες παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας μακροφάγων, υψηλών επιπέδων οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών, αυξητικών παραγόντων και φλεγμονωδών κυτταροκινών, καθώς και ότι γηρασμένα ερυθροκύτταρα και ενδομητρικά κύτταρα εκ της αποπτώσεως, είναι υπεύθυνα για την ενεργοποίηση και τη μετανάστευση των φαγοκυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα (Murphy et al., 1998).

Σχεδόν όλες οι κατηγορίες των δομικών μορίων της ύλης, όπως για παράδειγμα τα λιπίδια, οι πρωτεΐνες και τα νουκλεϊκά οξέα, είναι στόχος των ROS. Η οξειδωτική καταστροφή των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι γνωστή ως υπεροξειδίωση των λιπιδίων, η οποία και είναι σημαντικά βλαπτική, λόγω του ότι αποτελεί αυτοδιαταρασσόμενη αλυσιδωτή διαδικασία που μπορεί να διαταράξει την ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης (Murphy et al., 1998). Η παρουσία υποδοχέων πάνω στην επιφάνεια των κυττάρων που παράγονται κατά την φλεγμονή είναι σημαντικά για την κάθαρση-απομάκρυνση των οξειδωμένων χαμηλού μοριακού βάρους λιποπρωτεϊνών (LDL). Η παρουσία υποδοχέων διαπιστώνεται βάσει μελετών στην επιφάνεια των προσκολλημένων μακροφάγων και δεν αποτελεί συνηθισμένο φαινόμενο των μη προσκολλημένων, τα οποία και είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία του οξειδωτικού στρες. Το περιτοναϊκό υγρό προέρχεται από το υγρό των ωοθυλακίων και από τις εκκρίσεις των κυττάρων των

ωαγωγών, της μήτρας και του περιτοναϊκού τοιχώματος και είναι πλούσιο σε λιποπρωτεΐνες και κυρίως LDL, οι οποίες παράγουν οξειδωμένα λιπαρά συστατικά όταν βρίσκονται σε ένα φλεγμονώδες περιβάλλον πλούσιο σε μακροφάγα.

Οι οξειδωτικοί παράγοντες εντείνουν την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης μέσω της παραγωγής χημειοτακτικών παραγόντων, όπως για παράδειγμα η πρωτεΐνη της χημειοταξίας των μονοκυττάρων (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) και την προαγωγή της αυξητικής δραστηριότητας των ενδομητρικών κυττάρων. Οι λιποπρωτεΐνες του περιτοναϊκού υγρού των ασθενών με ενδομητρίωση έχουν μεγαλύτερη τάση για οξείδωση σε σύγκριση με αυτές του πλάσματος και υψηλότερο τίτλο αυτοαντισωμάτων ως προς τις οξειδωμένες πρωτεΐνες. Αν η οξειδωτική προφλεγμονώδης φύση του περιτοναϊκού υγρού είναι ένα σημαντικό μέσο για την ενδομητρίωση, τότε οι αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικοί παράγοντες θα μπορούσαν να προσφέρουν προστασία από την ενδομητρίωση (Santanam et al., 2001). Ο Rong και η ομάδα του έδειξαν σε μία μελέτη *in vitro* την φλεγμονώδη δράση της οξειδωμένης LDL και του περιτοναϊκού υγρού ως προς την παραγωγή MCP-1 από τα μεσοθηλιακά κύτταρα του περιτοναίου και τα ενδομητρικά κύτταρα γυναικών με ενδομητρίωση (Rong et al., 2002). Οι λιποπρωτεΐνες από το υγρό των ωοθυλακίων είναι πολύ καλά μελετημένες και είναι πλούσιες σε πρωτεΐνες υψηλού μοριακού βάρους (high density lipoproteins, HDL), ενώ υπολείπονται ή είναι ανύπαρκτες σε LDL και VLDL πρωτεΐνες (very low density lipoproteins, VLDL). Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα στην περιτοναϊκή κοιλότητα δημιουργούν προϊόντα οξειδωτικού στρες και το αποτέλεσμα είναι να εγκαθίσταται μία άσηπτη φλεγμονώδης αντίδραση με παραγωγή αυξητικών παραγόντων, κυτταροκινών και χυμοκινών που προάγει την

αύξηση του έκτοπου ενδομητρικού ιστού, ενώ αποτελεί ένα δηλητηριώδες περιβάλλον για μία επιτυχή αναπαραγωγική διαδικασία. (Murphy et al., 1998).

Σε μία μελέτη μετρήθηκαν υψηλά επίπεδα αντισωμάτων για δείκτες οξειδωτικού στρες σε γυναίκες με ενδομητρίωση γεγονός που επιβεβαιώνει την υπόθεση του αυξημένου οξειδωτικού στρες στις γυναίκες αυτές. Αυτές οι μετρήσεις, μαζί με μετρήσεις που έχουν γίνει σε άλλες μελέτες, θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν για την ανακάλυψη δεικτών μετρήσιμων στο ορό, τόσο για την μη επεμβατική διάγνωση, όσο και για την επιτυχή παρακολούθηση και θεραπεία της νόσου. Βάσει των δεδομένων της υπάρχουσας βιβλιογραφίας δεν έχει εδραιωθεί το γεγονός αν η αναστολή της οξειδωτικής διαδικασίας μειώνει τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της ενδομητρίωσης. Αντίθετα με όλα τα προαναφερθέντα, αν η αντιοξειδωτική θεραπεία καταφέρει να μειώσει τον τίτλο των αυτοαντισωμάτων αυτό θα μπορούσε να μας δείξει την πηγή του οξειδωτικού στρες (Shanti et al., 1999).

Τα αποτελέσματα των μελετών που ερευνούν τη σχέση οξειδωτικού στρες και ενδομητρίωσης δε συμφωνούν απόλυτα μεταξύ τους. Το 1987 ο Zeller και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η παραγωγή των ελευθέρων ριζών οξυγόνου από τα μονοκύτταρα που βρίσκονται στο περιτοναϊκό υγρό ήταν αυξημένη στις περιπτώσεις όπου υπήρχε ενδομητρίωση και ότι μεγάλες ποσότητες ROS παράγονται και από τα μακροφάγα μετά από χρόνια διέγερση του περιτοναϊκού υγρού. Περαιτέρω μελέτες που βασίστηκαν σε απευθείας μέτρηση παραγωγής ROS απέτυχαν ως προς το να δείξουν μία εμφανή οξειδωτική ή αντιοξειδωτική διαταραχή στην περιτοναϊκή κοιλότητα των ασθενών με ενδομητρίωση (Agarwal et al., 2003, Zeller et al., 1987, Wang and Chard, 1999). Παρομοίως ο Wang και οι

συνεργάτες του βρήκαν παρόμοια επίπεδα ROS στο περιτοναϊκό υγρό ασθενών με ενδομητρίωση σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Wang et al., 1997).

Ο Murphy και συνεργάτες προσδιόρισαν την παρουσία λιποπρωτεϊνών στο περιτοναϊκό υγρό υγιών γυναικών και γυναικών με ενδομητρίωση και αφού βρήκαν ότι πολύ μικρή ποσότητα λιποπρωτεϊνών ανιχνευόταν στο περιτοναϊκό υγρό των υγιών γυναικών την σύγκριναν με αυτή του πλάσματος. Τα επίπεδα χοληστερόλης του περιτοναϊκού υγρού ήταν τα μισά περίπου σε σχέση με αυτά του πλάσματος και η LDL του περιτοναϊκού υγρού είχε μικρότερη περιεκτικότητα σε χοληστερόλη ανά mg πρωτεΐνης. Η περιεκτικότητα σε βιταμίνη E ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στο περιτοναϊκό υγρό των ασθενών με ενδομητρίωση σε σχέση με το πλάσμα. Όλα αυτά δείχνουν ότι υπάρχει μειωμένη αντιοξειδωτική προστατευτική δράση στο περιτοναϊκό υγρό αυτών των γυναικών. Αυτά τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να υποδεικνύουν ότι η παρουσία ενεργοποιημένων μακροφάγων και LDL λιποπρωτεϊνών είναι ικανή να προκαλέσουν έναρξη προφλεγμονώδους διαδικασίας στην περιτοναϊκή κοιλότητα με ένα μηχανισμό ανάλογο με αυτόν που προκαλούν παρόμοια φαινόμενα που παρατηρούνται στις αρτηρίες που έχουν υφίστανται αρτηριοσκλήρυνση (Murphy et al., 1998). Ο Rong και άλλοι σε μία *in vitro* μελέτη απέδειξε ότι η οξειδωμένη LDL του περιτοναϊκού υγρού των γυναικών με ενδομητρίωση προκαλεί άμεση παραγωγή MCP-1 από τα μεσοθηλιακά κύτταρα του περιτοναίου και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, υποδεικνύοντας έτσι μία άμεση φλεγμονώδη δράση του περιτοναϊκού υγρού των γυναικών με ενδομητρίωση (Rong et al., 2002).

Ο Ho και οι συνεργάτες του μέτρησαν τη συνολική αντιοξειδωτική κατάσταση με τη μέθοδο της σπεκτροφωτομετρίας και βρήκαν ότι αυτή δεν παρουσιάστηκε αυξημένη σε ασθενείς με ενδομητρίωση (Ho et al., 1997). Εν

συνεχεία ο Polak και οι συνεργάτες του επιβεβαίωσαν αυτά τα αποτελέσματα (Polak et al., 1999). Οι Agumugam και Yip μέτρησαν τα επίπεδα μαλονδυαλδεύδης στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με μετρίου και σοβαρού βαθμού ενδομητρίωση χωρίς να φτάσουν σε στατιστικά σημαντικές διαφορές (Agumugam and Yip, 1995a). Μία πιθανή εξήγηση μπορεί να θεωρηθεί το γεγονός ότι το οξειδωτικό στρες μπορεί να προκύπτει μόνο τοπικά στα σημεία που αιμορραγούν χωρίς να αυξάνεται συνολικά στο περιτοναϊκό υγρό (Langendonck et al, 2002). Αντίθετα ως προς τις προηγούμενες μελέτες ο Szczepanska και οι συνεργάτες ανέφεραν ότι οι γυναίκες με ενδομητρίωση παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά μικρότερα επίπεδα υπεροξεικής δισμουτάσης και γλουταθειονικής περοξειδάσης στο περιτοναϊκό υγρό τους σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Szczepanska et al., 2003). Επιπροσθέτως, αυτές οι γυναίκες παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αντιοξειδωτικών στοιχείων και στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα οξειδωμένων λιπιδίων (Jackson et al., 2005).

Η σύγκριση ανάμεσα στις μελέτες είναι δύσκολη εξαιτίας των διαφορών που υπάρχουν στα κριτήρια επιλογής των ασθενών, στην επιλογή των ομάδων, καθώς και στην επιλογή του τρόπου με τον οποίο γίνεται η μέτρηση του οξειδωτικού στρες. Σε μία μελέτη, για παράδειγμα, ο Portz και η ομάδα του απέδειξαν ότι εισάγοντας στην περιτοναϊκή κοιλότητα κουνελιών τα αντιοξειδωτικά ένζυμα υπεροξειδάση και καταλάση προλάμβαναν τη δημιουργία ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων σε περιοχές όπου υπήρχε ενδομητρίωση (Portz et al., 1991).

Αρκετές πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι το ενδομήτριο γυναικών με ενδομητρίωση παρουσιάζει διαταραγμένη έκφραση των ενζύμων που εμπλέκονται στην άμυνα εναντίον του οξειδωτικού στρες. Ο Ota και οι συνεργάτες του βρήκαν

ότι το αυτόλογο ενδομήτριο γυναικών με ενδομητρίωση παρουσίαζε αυξημένη έκφραση μαγγανίου, ψευδαργύρου, κασσιτέρου, υπεροξεικής δισμουτάσης και γλουταθειονικής περοξειδάσης. Αυτά τα ένζυμα παράγονται όταν έχουμε αυξημένη παραγωγή ROS και για αυτό μπορούν να θεωρηθούν δείκτες οξειδωτικού στρες. Θεωρείται ότι το αυτόλογο ενδομήτριο υφίσταται οξειδωτικό στρες στους ασθενείς που αναπτύσσουν ενδομητρίωση, αλλά σε μικρότερη έκταση (Ota et al., 2001).

Αντίθετα ως προς αυτό, δύο άλλες μελέτες δεν δείχνουν να υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά των επιπέδων ROS ασθενών με ενδομητρίωση σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες και θεωρούν ότι το οξειδωτικό στρες θα πρέπει να είναι τοπικό φαινόμενο, το οποίο προκύπτει στις περιοχές που αιμορραγούν (Agarwal et al., 2003). Η έκφραση της ξανθίνης οξειδάσης, ενός ενζύμου που παράγει ROS τόσο στο έκτοπο όσο και στο αυτόλογο ενδομήτριο, παραμένει υψηλή σε όλη τη διάρκεια του κύκλου γυναικών με ενδομητρίωση. Αντίθετα, οι υγιείς μάρτυρες παρουσίαζαν κυκλικές αλλαγές της έκφρασής της. Αυτές οι φαινομενικές αποκλίσεις ανάμεσα στα αποτελέσματα γυναικών με διαγνωσμένη ενδομητρίωση μπορεί να οφείλονται στο γεγονός ότι πρέπει να μετράμε μόνο σταθερούς δείκτες οξειδωτικού στρες, όπως για παράδειγμα ένζυμα ή σταθερά βιοπροϊόντα οξειδωτικών αντιδράσεων (Ota et al., 2001).

Ο Shanti και η ομάδα του σε μία προοπτική μελέτη μέτρησε αυτοαντισώματα που αναγνωρίζουν πρωτεΐνες που έχουν υποστεί οξειδωτική μετατροπή στον ορό 36 γυναικών με χειρουργικά διαγνωσμένη ενδομητρίωση. Το γεγονός ότι τα αυτοαντισώματα ως προς τους δείκτες του οξειδωτικού στρες ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ενισχύει την άποψη ότι οι γυναίκες με ενδομητρίωση έχουν αυξημένο οξειδωτικό στρες (Shanti et al., 1999).

3.2. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΓΥΡΩ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Η υπογονιμότητα αποτελεί μεγάλο ζήτημα που άπτεται της ενδομητρίωσης. Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε μειωμένη γονιμότητα έχουν ερμηνευτεί κατά καιρούς από πολλούς ερευνητές. Η διαφοροποιημένη εξέλιξη του ωοθηλακίου, η δυσλειτουργία της ωοθυλακιορρηξίας, η ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου, η διαφοροποιημένη μεταφορά του ωαρίου, η φαγοκυττάρωση του σπέρματος και η μειωμένη ικανότητα γονιμοποίησης αποτελούν μερικούς από τους μηχανισμούς που οδηγούν σε μειωμένη γονιμότητα (Tummon et al., 1987, Dmowski et al., 1986, Eisenberg and Abrams, 1988, Croxato et al., 1978, Soldati et al., 1989, Mahadevan et al., 1983). Πολλές από αυτές τις αιτίες εξαρτώνται από ορμονολογικούς και ανοσολογικούς παράγοντες. Οι πρόσφατες μελέτες δείχνουν σχέσεις του ανοσολογικού συστήματος με τους μηχανισμούς του αναπαραγωγικού συστήματος.

Η κορτικότροπος ορμόνη (ACTH) έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την παραγωγή αντισωμάτων σε μελέτες *in vitro*. Η ACTH μειώνει την παραγωγή ιντερφερόνης- γ (INF- γ). Ο TNF- α και η IL-1 προάγουν την παραγωγή ACTH και η IL-1 έχει βρεθεί ότι ασκεί θετική δράση στην παραγωγή του εκλυτικού παράγοντα της κορτικοτροπίνης (CRF). Η IL-1 και η IL-6 προάγουν την έκκριση των γοναδοτροφινών (FSH, LH) και της προλακτίνης (Yamagushi et al., 1990). Οι κυτταροκίνες μεσολαβούν στις αλληλεπιδράσεις του νευροενδοκρινικού με το ανοσολογικό σύστημα και ασκούν αποκρινική και παρακρινική δράση σε ωοθηκικό επίπεδο.

Στα αρχικά στάδια της ενδομητρίωσης είναι πιθανό να υπάρχει ωοθυλακιορρηκτική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να συνδυάζεται με το

σύνδρομο του άρρηκτου ωθηλακίου. Δύο πρόσφατες μελέτες σε γυναίκες που είχαν υποστεί εξωσωματική γονιμοποίηση έδειξαν ότι υπήρχαν μειωμένα ποσοστά επιτυχίας στην ομάδα των γυναικών με ελάχιστη και ήπια ενδομητρίωση. Οι κυτταροκίνες στις πιο πρόσφατες μελέτες ενοχοποιούνται για την υπογονιμότητα λόγω της αυξημένης συγκέντρωσής τους στο περιτοναϊκό υγρό, όπου πλέουν οι σάλπιγγες και οι ωθήκες. Τα μακροφάγα ενεργοποιούνται στις γυναίκες με ενδομητρίωση λόγω της τοπικής φλεγμονής, με αποτέλεσμα τη φαγοκυττάρωση των σπερματοζωαρίων (Muscato et al., 1982).

Άλλες μελέτες δείχνουν ότι το περιτοναϊκό υγρό των ενδομητριοσικών γυναικών παρουσιάζει αντίξοες συνθήκες ως προς την κινητικότητα του σπέρματος, την ακροσωματική αντίδραση, την επαφή των γαμετών και την σύλληψη του ωαρίου από τους σαλπιγγικούς κροσσούς, με αποτέλεσμα όλα αυτά να συγκλίνουν σε αρνητική επίδραση στη γονιμότητα των γυναικών αυτών.

Αυξημένα αυτοαντισώματα των κατηγοριών IgG, IgA και IgM έχουν εντοπιστεί από πολλούς ερευνητές σε γυναίκες με ενδομητρίωση και ως εκ τούτου έχει προταθεί συσχέτιση της ενδομητρίωσης με αυτοάνοσες παθήσεις, καθώς στο 40-60% των γυναικών που ελέγχθηκαν βρέθηκαν αυτοαντισώματα (Gleicher, 1994). Η αυτοάνοση ερμηνεία της ενδομητρίωσης βασίστηκε στο γεγονός ότι εμφανίζει τροποποιημένες λειτουργίες στους πληθυσμούς των λεμφοκυττάρων, όπως οι περισσότερες αυτοάνοσες ασθένειες. Οι γυναίκες με ενδομητρίωση παρουσιάζουν θετικότητα σε ποσοστό 85% στα αντιπυρηνικά, αντιθυρεοειδικά, αντιφωσfolιπιδικά και αντινουκλεοτιδικά αντισώματα. Γυναίκες με ενδομητρίωση και θετικά αντισώματα καρδιολιπίνης παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα ανοσοσφαιρινών IgG, IgA και IgM. Η ανοσολογική κατάσταση των ασθενών με ενδομητρίωση και των ασθενών με υπογονιμότητα είναι παρόμοια και

παρουσιάζει διαταραχές σε κάποιους δείκτες, όπως στα NK κύτταρα, CRP, CA-125, ANA, RF, αντιφωσφολιπιδικά (LA και ACA) και στο CD23. Έχει αναφερθεί ότι το ποσοστό ανίχνευσης αντισωμάτων αυξάνεται αναλογικά με τη βαρύτητα της ενδομητρίωσης (Gleicher et al., 1987). Σε μία μελέτη ασθενείς με ενδομητρίωση και με θετικά τα αντισώματα που προαναφέραμε παρουσίαζαν μειωμένο ποσοστό γονιμότητας σε σχέση με τις γυναίκες που δεν ήταν θετικές στα αντισώματα αυτά (Dmowski et al., 1995). Η υπογονιμότητα των γυναικών με ενδομητρίωση έχει αποδοθεί και στην αποτυχία εμφύτευσης. Στις γυναίκες αυτές σε πολλές μελέτες ανευρίσκονται μία σειρά αυτοαντισωμάτων, όπως αντιφωσφολιπιδικά, ss-DNA και ds-DNA, εναντίων των ιστονών (Gleicher et al., 1987). Σε μία μελέτη σε γυναίκες που βρίσκονταν σε πρόγραμμα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής παρατηρήθηκε μείωση των ποσοστών γονιμότητας από 45 σε 21% στις ασθενείς με θετικά αυτοαντισώματα και, δεδομένου ότι δεν υπήρχε διαφορά στον αριθμό των ωοκυττάρων και των εμβρυομεταφορών, τα χαμηλά ποσοστά γονιμότητας σχετίστηκαν με δυσκολία εμφύτευσης του εμβρύου. Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει την ύπαρξη των ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος στο ενδομήτριο και ότι αυτό αποτελεί γεγονός προδιάθεσης για την αποτυχία εμφύτευσης (Weed and Arguembourg, 1980).

Η υπογονιμότητα αποτελεί σοβαρό πρόβλημα που έχει λάβει μεγάλες διαστάσεις και έχει πολλαπλούς αιτιολογικούς παράγοντες (Agarwal et al., 2005, Suzuki et al., 2004, Jozwik et al., 1999, Ishikawa, 1993, Vega et al., 1998, Sugino et al., 2000, Agarwal and Allamaneni, 2005). Υπάρχει μία μικρή κατανόηση του ρόλου του οξειδωτικού στρες ως προς την υπογονιμότητα, όπως και των παραγόντων που μπορούν να την προκαλέσουν. Η αιτιολογία της αδιευκρίνιστης υπογονιμότητας παραμένει ασαφής και το οξειδωτικό στρες θεωρείται ότι μπορεί

να αποτελεί ένα μέρος αυτής της πολύπλοκης υπόθεσης αφού έχει αποδειχθεί βάσει πρόσφατων μελετών ότι μπορεί να επηρεάζει όλη την αναπαραγωγική περίοδο της γυναίκας, ακόμα και την εμμηνόπαυση.

Πολλές μελέτες έχουν υποδείξει ότι η φθίνουσα πορεία της γονιμότητας σε σχέση με την ηλικία επηρεάζεται από το οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες παίζει ρόλο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για τη φυσιολογική διεκπεραίωση του τοκετού και για την έναρξη πρόωρου τοκετού. Η παθολογική δράση του οξειδωτικού στρες ασκείται με διάφορους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της βλάβης των λιπιδίων, της αναστολής της πρωτεϊνσύνθεσης και της εξάντλησης του ATP (De Bruin et al., 2002, Myatt and Cui, 2004).

Στην πρόσφατη βιβλιογραφία έχουμε στοιχεία βάσει των οποίων μπορούμε να καταλάβουμε τον τρόπο με τον οποίο τα ROS επηρεάζουν μία μεγάλη ποικιλία φυσιολογικών μηχανισμών, όπως για παράδειγμα την ωρίμανση των ωοθηλακίων, την ωοθηκική στεροειδογένεση, την ωοθηλακιορρηξία, την εμφύτευση και τη δημιουργία βλαστοκύστης, την ωχρινόλυση και την διατήρηση ωχρού σωματίου κατά την εγκυμοσύνη και κατ' επέκταση στην παθοφυσιολογία της προεκκλαμψίας, της υδατιδώδους μύλης και στις καθ' έξιν αποβολές (Tranquilli et al., 2004, Takagi et al., 2004, Harma et al., 2004, Loeken, 2004, Lagod et al., 2001). Βάσει μελετών τα ROS και το NO πρέπει να παίζουν ρόλο και στην ωοθυλακιορρηξία (Agarwal et al., 2005). Η δράση του οξειδωτικού στρες στη γονιμοποίηση, στην προεμφυτευτική ανάπτυξη του εμβρύου και στην εμφύτευση είναι πολύ καλά αποδεδειγμένα (Langendonck et al., 2002).

Το οξειδωτικό στρες επηρεάζει την πορεία της φυσικής και της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και παίζει ρόλο στην αιτιοπαθογένεση διαφόρων αιτιών υπογονιμότητας, όπως για παράδειγμα αυτή της ενδομητρίωσης (Agarwal

et al., 2005). Μία πρόσφατη ανασκόπηση συγκεντρώνει τα αποτελέσματα μελετών που δείχνουν το ρόλο των ROS στην παθοφυσιολογία της ανθρώπινης αναπαραγωγής και καταλήγει στο συμπέρασμα ότι υψηλά επίπεδα ROS είναι βλαβερά για τη γονιμότητα και στη φυσική και στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (Wang et al., 1997). Υψηλά επίπεδα ROS βρίσκονται στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών που βρίσκονται σε κατάσταση αδιευκρίνιστης υπογονιμότητας σε σχέση με γόνιμες γυναίκες που ζήτησαν να κάνουν λαπαροσκοπικά απολίνωση σαλπίνγων (Lee et al., 2000). Ο Polak και οι συνεργάτες βρήκαν χαμηλότερα επίπεδα αντιοξειδωτικών στοιχείων και υψηλότερα επίπεδα οξειδωμένων λιπιδίων στο περιτοναϊκό υγρό ασθενών με ιδιοπαθή υπογονιμότητα. Αυτό αποδεικνύει τη διαταραγμένη αναγωγική κατάσταση των ασθενών με αδιευκρίνιστη υπογονιμότητα (Polak et al., 1999). Τα μακροφάγα της περιτοναϊκής κοιλότητας γυναικών με ενδομητρίωση και υπογονιμότητα εκφράζουν υψηλότερα επίπεδα του ενζύμου σύνθεσης του οξειδίου του αζώτου, καθώς και υψηλότερη ενζυματική δραστηριότητα με παραγωγή οξειδίου του αζώτου (NO) ως προς απάντηση ανοσοδιέγερσης σε μελέτες *in vitro*. Αν θεωρήσουμε ότι τα υψηλά επίπεδα του NO δρουν αρνητικά στο σπέρμα, στο έμβρυο, στην εμφύτευση και στη λειτουργία του ωαγωγού, μειώνοντας ή αναστέλλοντας την παραγωγή του στο περιτοναϊκό υγρό, ίσως να μπορούσαμε να προάγουμε την γονιμότητα των γυναικών με ενδομητρίωση (Osborn et al., 2002).

Σε αντιπαράθεση με αυτή την υπόθεση, ο Szczepanska και η ομάδα του όταν μέτρησαν το αντιοξειδωτικό δυναμικό του περιτοναϊκού υγρού, μέσω της υπεροξεικής δισμουτάσης, της γλουταθειονικής περοξειδάσης και των οξειδίων των λιπιδίων, δεν βρήκε να υπάρχει υψηλό αντιοξειδωτικό δυναμικό στις γυναίκες

με ενδομητρίωση σε σύγκριση με δύο διαφορετικές ομάδες μαρτύρων (Szczepanska et al., 2003, Noda et al., 1991).

Οξειδωτικό στρες έχουμε πει ότι προκύπτει όταν υπάρχει μία διαταραχή της ισορροπίας στην παραγωγή ROS και την ικανότητα των αντιοξειδωτικών μηχανισμών να τις εξολοθρεύσουν. Πρόσφατα τα ROS έχουν δείξει ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ομαλή λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος, στην παθογένεση της υπογονιμότητας και στην ενδομητρίωση (Agarwal et al., 2005).

Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι το οξειδωτικό στρες και οι αντιοξειδωτικοί δείκτες μπορούν να μετρηθούν τόσο στον ορό όσο και στο περιτοναϊκό υγρό και η επιλογή του βιολογικού υγρού στο οποίο θα γίνουν οι μετρήσεις είναι σημαντική για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών. Η φλεγμονώδης αντίδραση στην περιτοναϊκή κοιλότητα δημιουργεί οξειδωτικό στρες και τα πάσχοντα κύτταρα χρησιμοποιούνται ως υπόβαθρο μίας διαδικασίας, μέσω της οποίας παράγονται οξειδωμένοι μεταβολίτες που μεταφέρονται στη συστηματική κυκλοφορία και είναι ανιχνεύσιμα στον ορό και στο πλάσμα, όπως για παράδειγμα η οξειδωμένη LDL. Ο Murphy και η ομάδα του σε μία μελέτη τους βρήκαν στατιστικά σημαντικότερα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης E στο περιτοναϊκό υγρό σε σχέση με το πλάσμα, δείχνοντας ότι η περιτοναϊκή κοιλότητα έχει μικρότερη αντιοξειδωτική προστασία σε σχέση με τον ορό (Murphy et al., 1998). Τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες στον ορό μπορεί να αντιπροσωπεύουν οξειδωτικό στρες που προέρχεται και από άλλες αιτιολογίες παράλληλα με αυτή της ενδομητρίωσης, ενώ οι μετρήσεις στο περιτοναϊκό υγρό δείχνουν μία πιο επικεντρωμένη μέτρηση, η οποία σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Δεν υπάρχουν έως σήμερα μελέτες που συσχετίζουν τα επίπεδα

οξειδωτικού στρες στην περιτοναϊκή κοιλότητα και στο αίμα. Δεν είναι γνωστό το γεγονός αν το οξειδωτικό στρες διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της υπογονιμότητας των ασθενών με ενδομητρίωση, αλλά θεωρείται ότι είναι ένας από τους υπεύθυνους παράγοντες της μειωμένης γονιμότητας (Szczepanska et al., 2003, Curtis et al., 1993, Oak et al., 1985, Morcos et al., 1985).

Σε μία προοπτική μελέτη που μετρήθηκαν τα επίπεδα ROS στο περιτοναϊκό υγρό ασθενών με ενδομητρίωση, ασθενών με ιδιοπαθή στειρότητα και ασθενών με απολίνωση σαλπίνγων, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα ROS στην περιτοναϊκή κοιλότητα μπορεί να μην επηρεάζουν τη γονιμότητα άμεσα στις γυναίκες με ενδομητρίωση, αλλά ίσως να έχουν κάποιο ρόλο στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπογονιμότητα.

3.3. ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Αλλαγές στη σύσταση του περιτοναϊκού υγρού διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην υπογονιμότητα των γυναικών με ενδομητρίωση. Το περιτοναϊκό υγρό των γυναικών με ενδομητρίωση έχει αρνητική επίδραση στην κινητικότητα του σπέρματος, στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του εμβρύου και μπορεί επιπλέον να σταματήσει τη διαίρεση του γονιμοποιημένου ωαρίου και να προκαλέσει θάνατο του εμβρύου (Szczepanska et al., 2003). Η συσχέτιση ενδομητρίωσης και υπογονιμότητας σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νόσο είναι ακόμα αμφιλεγόμενη (Langendonkt et al., 2002).

Πολλές μελέτες που βασίζονται σε περιστατικά υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θεωρούν ότι είναι χαμηλότερα τα επίπεδα εγκυμοσύνης σε σχέση με τα φυσιολογικά στις γυναίκες με ενδομητρίωση. Μία μετα-ανάλυση των περισσότερων από αυτές τις μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα έδειξε ότι το

ποσοστό εγκυμοσύνης γυναικών με ενδομητρίωση είναι περίπου το μισό σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν υπογονιμότητα εξαιτίας κάποιου σαλπιγγικού παράγοντα. Αποτελέσματα μετά από θεραπεία με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή δείχνουν φτωχή ωθητική ανταπόκριση, μικρό αριθμό ωοθυλακίων και ποιότητας εμβρύων στα προχωρημένα στάδια ενδομητρίωσης (Agarwal et al., 2003). Το περιτοναϊκό υγρό των γυναικών με ενδομητρίωση διαθέτει υψηλή συγκέντρωση κυτταροκινών, αυξητικών παραγόντων και διεγερμένων μακροφάγων που σε σύνολο ασκούν αρνητική δράση για την επιβίωση του εμβρύου (Curtis et al., 1993, Arumugam, 1994).

Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι το μη φυσιολογικό αυτόλογο ενδομήτριο και η αποτυχία εμφύτευσης σε κάποιες γυναίκες με ενδομητρίωση μπορεί να είναι η υποβόσκουσα αιτία της υπογονιμότητάς τους. Διάφορα στοιχεία συσσωρεύονται ως προς την έλλειψη κάποιου γονιδίου ή έκφρασης του προϊόντος κάποιου γονιδίου στο αυτόλογο και στο ετερόλογο ενδομήτριο σε κάποιες φάσεις του κύκλου που μπορεί να εμπλέκονται, τόσο με την υπογονιμότητα όσο και με την εγκατάσταση της νόσου. Αν αυτά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα είναι απόρροια μίας ατελούς εμφυτευτικής διαδικασίας εξαιτίας της διαφορετικής αγγείωσης του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή είναι αποτέλεσμα μίας ανοσολογικής δυσλειτουργίας των γυναικών με ενδομητρίωση και υπογονιμότητα είναι κάτι που παραμένει άγνωστο έως σήμερα (Giudice and Kao, 2004).

Ο Kligman και οι συνεργάτες του μελέτησαν την έκφραση της Hsp60 στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με ενδομητρίωση και θεώρησαν ότι αυτή η πρωτεΐνη εκλύεται στο περιτοναϊκό υγρό ως αποτέλεσμα της ύπαρξης του έκτοπου ενδομητρικού οστού και πρότειναν το γεγονός ότι η ανοσολογική διέγερση που

προκαλεί ίσως να είναι ένας από τους μηχανισμούς με τον οποίο η ενδομητρίωση συσχετίζεται με την υπογονιμότητα (Kligman et al., 1996). Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη η ίδια ομάδα εξέτασε την κυτταρική ανοσοαπάντηση ως προς την Hsp60 και την σχέση ανάμεσα στις καθ' έξιν αποβολές και την ενδομητρίωση. Η κυτταρική αυτοανοσοαπάντηση συσχετίστηκε θετικά με ιστορικό καθ' έξιν αποβολών (Kligman et al., 1998). Σε μία άλλη μελέτη η έκφραση της Hsp70 μελετήθηκε σε δείγματα ενδομητρίου γυναικών με αδιευκρίνιστη υπογονιμότητα στις οποίες ή δεν συνυπήρχε ενδομητρίωση συγκρινόμενες με μία ομάδα μαρτύρων που την αποτελούσαν γόνιμες γυναίκες με αναφερόμενες διαταραχές της εμμήνου ρύσεως. Στατιστικά σημαντική έκφραση αυτής της πρωτεΐνης παρατηρήθηκε στις μη γόνιμες ομάδες θεωρώντας ότι η απάντηση στο στρες μπορεί να εμπλέκεται στην αιτιολογία της αδιευκρίνιστης υπογονιμότητας, ανεξάρτητα από την παρουσία ενδομητρίωσης (Nip et al., 1994).

3.4. ΝΕΟΤΕΡΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΜΟΡΙΑ ΩΣ ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ

Οι παραπάνω μελέτες έχουν σαν σκοπό να τεκμηριώσουν την εμπλοκή του οξειδωτικού στρες στην ενδομητρίωση. Σε αυτές τις μελέτες αναφέραμε ένα μεγάλο αριθμό βιολογικών μορίων που έχουν θεωρηθεί δείκτες οξειδωτικού στρες. Παράλληλα με αυτούς τους δείκτες, άλλα μόρια που έχουν το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό να επάγονται από καταστάσεις διαφόρων μορφών στρες, συμπεριλαμβανομένου και του οξειδωτικού και που έχουν μελετηθεί σε άλλες συστηματικές νόσους με επιτυχία, ίσως μπορέσουν να μας δώσουν κάποιες πληροφορίες για την ενδομητρίωση. Οι ουσίες στις οποίες θα αναφερθούμε είναι

οι πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας (heat shock proteins, Hsps), και κυρίως η Hsp70 και η Hsp70b', η τροποποιημένη από ισχαιμία αλβουμίνη (ischemia modified albumin, IMA) και η θειοαναγωγάση (thioredoxin, TRX).

Οι Hsps πρωτομελετήθηκαν το 1962 μετά από έκθεση των κυττάρων των σιελογόνων αδένων της δροσόφιλας στους 37°C για 30 λεπτά. Μετά την επαναφορά τους στη φυσιολογική θερμοκρασία των 25°C ένας αριθμός γονιδίων προέκυψε στα χρωμοσώματα των κυττάρων αυτών παρουσιάζοντας αυξημένη έκφραση κάποιων πρωτεϊνών που είχαν μοριακό βάρος 70 και 26 kDa. Αυτές οι πρωτεΐνες ονομάστηκαν Hsps και παρατηρήθηκαν σε κάθε τύπο κυττάρων και ιστών υπό στρες, αλλά και χωρίς στρες συνθήκες.

Τα ευκαριωτικά κύτταρα που υφίστανται υψηλές θερμοκρασίες ή άλλα είδη μεταβολικού στρες έχουν ως απάντηση την παραγωγή Hsps (Leung et al., 1990). Έχει αποδειχθεί η ύπαρξη δύο διαφορετικών πρωτεϊνών θερμικής καταπληξίας, αυτών που αποτελούν μέρος της δομής των κυττάρων και αυτών που επάγονται μέσω ποικίλων φυσικών και βιοχημικών στρεσογόνων παραγόντων, όπως για παράδειγμα τις φλεγμονές, τα φάρμακα και την υπογλυκαιμία (Todryk et al., 2003). Τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή των 7 μεγαλύτερων Hsps εκφράζονται μόνο σε υψηλές θερμοκρασίες (35°C-37°C) και είναι ουσιαστικά ανενεργά ή ασθενώς ενεργά στις φυσιολογικές θερμοκρασίες (25°C). Η επαγόμενη από τη θερμότητα έκφραση των γονιδίων αυτών ρυθμίζεται τόσο κατά τη διαδικασία μεταγραφής όσο και κατά τη διαδικασία μετάφρασής τους. Τα περισσότερα από αυτά τα γονίδια έχουν απομονωθεί και αναλυθεί πλήρως (Voellmy et al., 1985). Οι Hsps είναι αποθηκευμένες σε όλους τους οργανισμούς και διαδραματίζουν σημαντικές λειτουργίες στη συγκρότηση, στη διάσπαση, στην μετατόπιση, στη συνάθροιση και διαχωρισμό των πρωτεϊνικών συμπλεγμάτων.

Η αυξημένη σύνθεση των Hsps έχει σα βασικό στόχο να προστατεύσει τα προκαριοτικά και ευκαριοτικά κύτταρα από τις αντίξοες συνθήκες, στις οποίες βρίσκονται κατά την διάρκεια της δράσης των στρεσογόνων παραγόντων. Η αυξημένη σύνθεση των πρωτεϊνών αυτών προκύπτει και ως απάντηση πολλών περιβαλλοντικών στρεσογόνων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της έκθεσης σε οξειδωτικούς παράγοντες, σε ιόντα από βαριά μέταλλα, στην αιθανόλη και στην κατάσταση ανοξίας. Η απάντηση σε όλους αυτούς τους παράγοντες και η επαγωγική παραγωγή Hsps διαθέτει όλα τα χαρακτηριστικά μίας επείγουσας απάντησης. Είναι δηλαδή πάρα πολύ γρήγορη και έντονη, παίζοντας άμεσα ζωτικό ρόλο στη φυσιολογική κυτταρική λειτουργία, ενώ επιπλέον μπορεί να παράγεται και σε χαμηλότερα επίπεδα, για τη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας των κυττάρων. Η οικογένεια των Hsps συμπεριλαμβάνει πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους, οι οποίες είναι ικανές να προάγουν την επιβίωση των κυττάρων που έχουν εκτεθεί σε συνθήκες θερμότητας και οξειδωτικού στρες, αλλά και μίας σειράς διαφόρων άλλων συνθηκών αντίξοων ως προς την επιβίωση των κυττάρων.

Ένας μεγάλος αριθμός από μελέτες έχει θεωρήσει ότι οι Hsps είναι υπεύθυνες για την επίκτητη ανθεκτικότητα στη θερμότητα και συμμετέχουν σε βασικές φυσιολογικές διαδικασίες, όπως για παράδειγμα τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο και την απόπτωση (Romano et al., 2004). Η έκφραση των γονιδίων για την παραγωγή Hsps είναι ισχυρός δείκτης συνολικής κυτταροτοξικότητας, εξαιτίας του γεγονότος ότι η έκφρασή τους επάγεται από ένα ευρύ φάσμα ερεθισμάτων (Wada et al., 2005). Η ρύθμιση της μεταγραφής των γονιδίων αυτών γίνεται μέσω της αλληλεπίδρασης κάποιων μεταγραφικών παραγόντων (heat shock factors, HSF) με κάποια στοιχεία (heat shock elements, HSE) που βρίσκονται στον προαγωγό του γονιδίου των Hsps (Pockley et al.,

1999). Μελέτες που έχουν δείξει εκτενώς την έκφραση ενός από αυτά τα γονίδια και συγκεκριμένα αυτό που παράγει την πρωτεΐνη Hsp70 όρισαν την ύπαρξη στοιχείων του προαγωγέα (HSEs), τα οποία είναι απαραίτητα για τη ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου αυτού (Voellmy et al., 1985).

Μία από τις πιο μελετημένες οικογένειες Hsps αποτελεί η Hsp70kDa, της οποίας η δομή έχει διατηρηθεί αναλλοίωτη από τα βακτήρια έως τον άνθρωπο και έχει διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην επιβίωση των οργανισμών. Η Hsp70 έχει αποδειχθεί ότι προστατεύει τα κύτταρα από το θάνατο, την ανοξία, τα βαριά μέταλλα, το αρσένιο και την τοξικότητα από αιθανόλη. Ο κυτταροπροστατευτικός ρόλος της πρωτεΐνης αυτής έχει εκτενώς αποδειχθεί, τόσο σε *in vitro* όσο και στον άνθρωπο μελέτες, σε ποικιλία ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολικών διαταραχών, της φλεγμονής, των λοιμώξεων και της ισχαιμίας. Ο Leung και οι συνεργάτες το 1990 ανακάλυψαν την πρωτεΐνη Hsp70b', η οποία αποτέλεσε μία καινούρια πρωτεΐνη του γονιδίου Hsp70. Θεωρήθηκε ότι η έκφραση του m-RNA του γονιδίου αυτού επάγεται από καταστάσεις κυτταρικού στρες και ότι ο βασικός ρυθμός των επιπέδων παραγωγής του είναι χαμηλότερος σε σχέση με τα άλλα Hsp70 γονίδια. Αυτό το γεγονός ότι ο προαγωγέας του γονιδίου για την έκφραση της Hsp70b' ίσως να παρουσιάζει πλεονεκτήματα ως προς την υψηλή ευαισθησία προσδιορισμού της κυτταροτοξικότητας σε σύγκριση με τους προαγωγείς της έκφρασης των άλλων Hsp70 πρωτεϊνών. Δεν υπάρχουν μελέτες που να τεκμηριώνουν τον προσδιορισμό κυτταροτοξικότητας σε μετρήσεις που να έχουν χρησιμοποιήσει τον προαγωγέα της Hsp70b', ενώ είναι πολύ καλά αποδεδειγμένη η έκφραση των γονιδίων για τη Hsp70, που επιτυγχάνεται μέσω των HSFs και τους δεσμούς τους με τα HSEs (Wada et al., 2005). Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν την ύπαρξη σταθερών μορφών της

πρωτεΐνης Hsp70 και η τροποποιημένη ύπαρξη μερικών από αυτών ίσως να είναι απλό αποτέλεσμα μιας μεταφραστικής παραλλαγής της βασικής μορφής μέσω μίας μεθυλίωσης.

Οι πιο πρόσφατες μελέτες συγκλίνουν στο γεγονός ότι η Hsp70b' είναι καθαρά προϊόν ενός ξεχωριστού m-RNA που προέρχεται από ένα τελείως ξεχωριστό γονίδιο. Η C-τελική ομάδα της Hsp70b' αποκλίνει από τα άλλα προϊόντα παρόμοιων γονιδίων, τα δομικά χαρακτηριστικά του προαγωγέα του γονιδίου της και τα διαφορετικά χαρακτηριστικά της έκφρασής της σε καταστάσεις στρες αποτελούν μοναδικές ιδιότητες ώστε να μπορεί να εντάσσεται στην πολυγονιδιακή οικογένεια των Hsp πρωτεϊνών (Leung et al., 1990).

Ανοσολογική απάντηση σε συγκεκριμένες Hsps έχει παρατηρηθεί σε σχεδόν όλες τις φλεγμονώδεις παθήσεις. Σε πειραματικά μοντέλα οι Hsps μπορούν να προλαμβάνουν ή ακόμα και να σταματήσουν τη φλεγμονώδη βλάβη. Κυρίως η Hsp70 έχει δείξει ότι μπορεί να δράσει ως ανοσορυθμιστικός παράγοντας καταστέλλοντας τη νόσο σε πειραματικά μοντέλα φλεγμονωδών παθήσεων και στα πρώτα στάδια κλινικών μελετών. Ανοσολογική απάντηση ως προς τις Hsps αναπτύσσεται κυρίως στις χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως για παράδειγμα την ρευματοειδή αρθρίτιδα, το διαβήτη τύπου I και την αρτηριοσκλήρυνση. Οι Hsps αναφέρονται σε πολλές μελέτες ότι αλληλεπιδρούν με τη διαδικασία της φλεγμονής και σε μία από αυτές ο Njemini και η ομάδα του συμπεραίνουν ότι η Hsp70 εμπλέκεται στις φλεγμονώδεις παθήσεις και ότι τα επίπεδά της στον ορό είναι άμεσα συνδεδεμένα με την υπάρχουσα φλεγμονώδη κατάσταση του ασθενούς (Njemini et al., 2004). Ως φλεγμονή ορίζουμε την πολύπλοκη απάντηση του οργανισμού σε φυσικούς, χημικούς, λοιμώδεις και κάποιους ανοσολογικούς παράγοντες και για αυτό αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνών της οικογένειας Hsp70

αναφέρονται ειδικότερα σε κάποιες χρόνιες ασθένειες ή καταστάσεις του οργανισμού του ανθρώπου, όπως για παράδειγμα τις λοιμώξεις, τις παρασιτώσεις και την αμνησία (Njemini et al., 2003).

Η αρτηριοσκλήρυνση είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας και θεωρείται χρόνια φλεγμονώδης πάθηση. Διάφοροι παθογενετικοί παράγοντες, όπως για παράδειγμα οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, τα οξειδωμένα παράγωγα της χοληστερόλης, οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες, οι κυτταροκίνες και το μηχανικής αιτιολογίας στρες είναι κυτταροτοξικά και ίσως ενεργοποιούν κάποιους μηχανισμούς κυτταρικής άμυνας. Σε καταστάσεις στρες, θερμικού σοκ, ισχαιμίας, λοίμωξης, αιμοδυναμικής υπερφόρτωσης, έκθεσης σε ROS και κυτταροκίνες, καθώς και όταν οι κυτταρικές αποθήκες Hsps δεν επαρκούν στην προστασία του κυττάρου, η σύνθεση Hsps επάγεται άμεσα με σκοπό να αναπτύξει την κυτταρική άμυνα (Roma and Catapano, 1996). Πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν τον καρδιο-προστατευτικό ρόλο της Hsp70 με πολλά παραδείγματα στο οξύ ισχαιμικό επεισόδιο του μυοκαρδίου. Για παράδειγμα, μία μελέτη στο μυοκάρδιο σε επίμυες που είχαν υποστεί γονιδιακή μετάλλαξη υπερέκφρασης Hsp70 παρατήρησε αυξημένη αντίσταση στις ισχαιμικές βλάβες. Τα πειραματικά και κλινικά στοιχεία που διαθέτουν μέχρι σήμερα μας δίνουν λιγιστές πληροφορίες όσον αφορά στη δράση της Hsp70 στη αρτηριοσκλήρυνση (Zhu et al., 2003). Πολλοί παράγοντες που συμβάλλουν στην αιτιολογία της αρτηριοσκλήρυνσης μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν μία αντίδραση στο στρες, όπως για παράδειγμα η κατάσταση της χρόνιας φλεγμονής, η ανοσολογική απάντηση, καθώς και η βλάβη του ενδοθηλίου από μηχανικούς και χημικούς παράγοντες.

Πολλές πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει το ρόλο της Hsp70 στη διατήρηση της ομοιόστασης των κυττάρων, στο οξειδωτικό και στις άλλες μορφές

περιβαλλοντικού στρες, παρόλο που ο μηχανισμός με τον οποίο προσφέρεται αυτή η προστασία δεν είναι μέχρι τώρα σαφής. Ένας πιθανός μηχανισμός που έχει προταθεί θεωρεί ότι η προστασία αυτή επιτυγχάνεται μέσω της σταθεροποίησης της κυτταρικής μεμβράνης. Σε καταστάσεις αθηρωμάτωσης τα επίπεδα της Hsp70 είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερα και διάφορες μελέτες δείχνουν αυξημένη επίπτωση απόπτωσης των κυττάρων σε αθηρωματικές βλάβες. Πολλοί ερευνητές έχουν δείξει τόσο σε *in vitro* μελέτες όσο και στον άνθρωπο ότι η Hsp70 προστατεύει τα κύτταρα από τα ROS. Το οξειδωτικό στρες που προκύπτει εξαιτίας των υψηλών επιπέδων της LDL, η αύξηση παραγωγής ROS, το μηχανικό στρες εξαιτίας της ενδοθηλιακής βλάβης, καθώς και η παρουσία εξωκυττάρων και ενδοκυττάρων λιπιδίων στις αθηρωματικές πλάκες, επάγουν μία στρεσογόνο απάντηση, η οποία εκδηλώνεται με αύξηση της έκφρασης της Hsp70 στα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος (Geetanjali et al., 2002). Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στην παθογένεση της αρτηριοσκλήρυνσης είναι σημαντικός. Πρόσφατες *in vitro* μελέτες στα περιτοναϊκά μακροφάγα επίμυων απέδειξαν ότι η οξειδωμένη LDL ενεργοποιεί την έκφραση των HSP. Περαιτέρω μελέτες στα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα απέδειξαν ότι η οξειδωμένη LDL αυξάνει την παραγωγή Hsp70 από τα κύτταρα αυτά. Ο Barberian και οι συνεργάτες του ήταν οι πρώτοι που έδειξαν αυξημένη έκφραση παραγωγής Hsp70 σε αρτηρίες κουνελιών και του ανθρώπου, καθώς και την κατανομή της σε σχέση με την ύπαρξη έκφρασης και συσσώρευσης λιπιδίων στις ανθρώπινες αθηρωσκληρωτικές πλάκες (Xu, 2002).

Η τροποποιημένη από ισχαιμία αλβουμίνη (ischemia modified albumin, IMA) μπορεί να μετρηθεί μέσω ενός τεστ που ενώνει το κοβάλτιο στην αλβουμίνη (ABC) και έχει αποδειχθεί ότι είναι δείκτης ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Το ABC τεστ μετράει την ικανότητα της τελικής αμινομάδας (N-terminus) της ανθρώπινης

αλβουμίνης να ενώνεται με το εξωγενώς χορηγούμενο κοβάλτιο. Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα επαμφοτερίζοντα μέταλλα μπορούν να ενωθούν σθεναρά στην τελική αμινομάδα της αλβουμίνης. Όταν υπάρχει ισχαιμία του μυοκαρδίου συμβαίνουν κάποιες δομικές αλλαγές στην τελική αμινομάδα αυτής της πρωτεΐνης με μείωση της ικανότητάς της να ενώνεται με τα επαμφοτερίζοντα μέταλλα, εν μέρει ως αποτέλεσμα της έκθεσής της στα ROS.

Το IMA αυξάνεται στους ασθενείς που αναπτύσσουν ισχαιμία μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια στεφανιογραφίας. Η στεφανιογραφία αποτελεί επέμβαση που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κλινικό μοντέλο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου και η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση του οξειδωτικού στρες. Τα ROS παράγονται μετά από την ισχαιμία-επαναιμάτωση του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα να δημιουργούν οξείδωση σε λιπίδια και πρωτεΐνες στον περιβάλλοντα χώρο. Αυτό συμβαίνει ανεξάρτητα από το μηχανισμό που είναι υπεύθυνος για το ισχαιμικό φαινόμενο, όπως για παράδειγμα την αυξημένη ζήτηση οξυγόνου και την πρωτογενή μείωση της στεφανιαίας αιμάτωσης (Sinha et al., 2003). Η εισαγωγή της μεθόδου IMA δίνει τη δυνατότητα καθορισμού επείγουσας διάγνωσης παρουσίας ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Η μέθοδος IMA αντιπροσωπεύει έναν ακριβή ποσοτικό εργαστηριακό προσδιορισμό της ισχαιμίας του μυοκαρδίου και της στηθάγχης (Sacchetti, 2004). Το ABC τεστ είναι η πρώτη εγκεκριμένη μέθοδος από την US FDA ως προς τον προσδιορισμό της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Πολλές κλινικές μελέτες εκτίμησαν την συμπεριφορά της IMA στους καρδιολογικούς ασθενείς και έδειξαν ότι αυξάνεται γρήγορα και ότι αποτελεί ευαίσθητο δείκτη για τη διάγνωση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Η IMA στο οξύ προκάρδιο άλγος έδειξε ότι μπορεί να είναι ένας δείκτης πρόωρης αύξησης των επιπέδων της τροπονίνης (Roy et al., 2004). Σε μία πρόσφατη μελέτη ο Shina και η

ομάδα του βασιζόμενοι σε προηγούμενα δεδομένα έδειξαν ότι η IMA είναι υψηλά ευαίσθητη για την ανίχνευση οξείας στεφανιαίας νόσου και ότι σε συνδυασμό με το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και την τροπονίνη έχει υψηλή ευαισθησία συνάμα με αρνητική προγνωστική αξία (Shina et al., 2003, Roy et al., 2004). Ο Debashis και οι συνεργάτες του σε μία παρόμοια μελέτη κατέληξαν ότι η IMA πρέπει να είναι χρήσιμος δείκτης για τους ασθενείς που παρουσιάζονται με τυπικά συμπτώματα προκάρδιου άλγους σε οξεία φάση, ακόμα και με φυσιολογικό ΗΚΓ. Επιπλέον μελέτες από τον Quiles και τους συνεργάτες του θεωρούν ότι η IMA δεν είναι μόνο δείκτης επιβεβαίωσης του ισχαιμικού επεισοδίου, αλλά και δείκτης της βαρύτητας της ισχαιμίας (Quiles et al., 2003). Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IMA μετά από 24-48 ώρες μαραθώνιου δρόμου, εξαιτίας καθυστερημένης ισχαιμίας των μυϊκών ινών του γαστρεντερολογικού και του μυϊκού συστήματος που προέκυψε από την άσκηση (Apple et al., 2002). Άλλη πρόσφατη εργασία, προσπαθώντας να μελετήσει το ρόλο της IMA σε σχέση με τους κλασσικούς δείκτες σε ασθενείς με υποτιθέμενη ισχαιμία του μυοκαρδίου, η IMA απέδειξε ότι είναι υψηλά ευαίσθητη με υψηλή αρνητική προγνωστική αξία (Anwaruddin et al., 2005).

Η IMA ανιχνεύσιμη με το ABC τεστ έχει πλέον προταθεί ως καινούριος δείκτης και δείχνει να είναι ευαίσθητος για τον προσδιορισμό της καρδιακής ισχαιμίας. Έχει το πλεονέκτημα να αποτελείσει μέσο εκλογής στην οξεία στεφανιαία νόσο και ότι μπορεί να βρει χρησιμότητα στο ΑΕΕ, στα στρες τεστ και σε καταστάσεις που δεν έχουμε καρδιακή ισχαιμία και οξειδωτικό στρες (Apple et al., 2002).

Η θειοαναγωγή (thioredoxin, TRX) είναι μία μικρή πρωτεΐνη που πρωτοανακαλύφθηκε στην E.Coli και μετά παρατηρήθηκε η ύπαρξή της στους

περισσότερους προκαρυωτικούς και ευκαρυωτικούς οργανισμούς (Powis and Montfort, 2001). Διαθέτει μία ενεργή αναγωγική διθεική ρίζα, η οποία συμπεριλαμβάνει μία σταθερή σειρά αμινοξέων, -Trp-Cys-Gly-Pro-Cys-Lys-. Η TRX υπάρχει σε διάφορες μορφές, εκ των οποίων οι σημαντικότερες είναι η κυτταροπλασματική (TRX-1) και η μιτοχονδριακή (TRX-2). Μοριακές μελέτες ότι τόσο η TRX-1 όσο και η TRX-2 προστατεύουν ενάντια στο οξειδωτικό στρες και ότι η TRX-1 επάγεται ως προς απάντηση φαινομένων οξειδωτικού στρες. Η TRX-1 έχει πολυάριθμες δραστηριότητες, όπως για παράδειγμα ότι δρα ως αυξητικός παράγοντας, ως αντιοξειδωτικός παράγοντας, ως συνένζυμο και ως ρυθμιστής κάποιων μεταγραφικών παραγόντων. Τα μονοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα και πολλά άλλα φυσιολογικά και νεοπλασματικά κύτταρα μπορούν να εκκλύουν την TRX. Η TRX έχει ενδοκυττάρια αντιοξειδωτική δράση και όταν υπερεκφράζεται ασκεί προστασία ενάντια στο οξειδωτικό στρες (Watson et al., 2004).

Πρόσφατες παρατηρήσεις θεωρούν ότι μία μείωση του οξειδωτικού στρες μπορεί να αναστέλλει φλεγμονώδεις διαδικασίες και ότι η TRX στη συστηματική κυκλοφορία καταστέλλει επιτυχώς τη φλεγμονή παρεμποδίζοντας τη χημειοταξία των ουδετερόφιλων (Jekell et al., 2004). Η TRX αποτελεί συνηθισμένη οξειδοαναγωγική θειόλη, η οποία ρυθμίζει την κυτταρική αναγωγική κατάσταση. Μπορεί να προστατεύσει τα κύτταρα από τις βλάβες του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής άμεσα μέσω αντιοξειδωτικών δράσεων και έμμεσα μέσω αλληλεπιδράσεων μεταξύ πρωτεϊνών ενεργοποιώντας αποπτωτικά ένζυμα (apoptosis signal regulating kinase, ASK) (Yamawaki et al., 2005). Η TRX μπορεί να προστατεύσει από το H_2O_2 και την κυτταροτοξικότητα του παράγοντα TNF, το οποίο και αποτελεί την οδό μέσω της οποίας ο δεσμευμένος υποδοχέας TNF-R παράγει ROS. Μεγάλες ποσότητες ROS είναι κυτταροτοξικές και ενεργοποιούν

μέσα στο κυτταρόπλασμα το ένζυμο ASK-1 εκλύοντας την TRX, η οποία είναι δομικά συνδεδεμένη με το ASK-1. Μέσω της αντιοξειδωτικής δραστηριότητάς της η TRX ανάγει τα ROS και επιπροσθέτως εκλύεται και κάτω από φυσιολογικές καταστάσεις οξειδωτικού στρες, οι οποίες μπορούν να προκληθούν από μία ποικιλία ερεθισμάτων, όπως για παράδειγμα μιτωτικές ουσίες, φλεγμονώδη ερεθίσματα και λοιμώξεις από ιούς (Jekell et al., 2004).

Το 1990 έγινε εμπορικά διαθέσιμο αντιδραστήριο που με μέθοδο ELISA μας έδωσε τη δυνατότητα μέτρησης των μετατροπών της εξωκυττάριας συγκέντρωσης της TRX σε διάφορες νόσους και καταστάσεις που ήταν γενικότερα συνδεδεμένες με το οξειδωτικό στρες και την φλεγμονή. Σημαντικότερες από αυτές τις παθήσεις ήταν ο καρκίνος, οι ιογενείς λοιμώξεις, οι βλάβες ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, καρδιολογικές παθήσεις, γήρας και πρόωρος τοκετός. Ο ρόλος της TRX στις διάφορες καρδιολογικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της μυοκαρδίτιδας, της καρδιακής υπερτροφίας, της ανακοπής, των έμφρακτων επεισοδίων του μυοκαρδίου και της υπέρτασης, έχει μελετηθεί. Προστατευτικό ρόλο επιτελεί η TRX ως μέγιστο αντιοξειδωτικό μόριο στο οξειδωτικό στρες που υφίσταται η καρδιά και το οποίο συνεισφέρει στην υπερτροφία της. Η καρδιακή ανακοπή επίσης αντιπροσωπεύει με τη σειρά της κατάσταση οξειδωτικού στρες. Οι συγκεντρώσεις της TRX στον ορό αυξάνονται στην συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και συσχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου.

Μία αναγωγική διαταραχή της ισορροπίας και συγκεκριμένα μειωμένη έκφραση της TRX μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και στην παθογένεση της υπέρτασης (Burke-Gaffney et al., 2005). Ο Kunihiisa και οι συνεργάτες του μελέτησαν ασθενείς που διέθεταν διάφορους προγνωστικούς παράγοντες στεφανιαίας νόσου, όπως για παράδειγμα το κάπνισμα, την υπέρταση,

την υπερχοληστερολαιμία και βρήκαν υψηλότερα επίπεδα TRX ορού σε σχέση με τους μάρτυρες, υποδεικνύοντας αυξημένο οξειδωτικό στρες (Miwa et al., 2003, Miwa et al., 2005). Μελέτες σε αθηρωσκληρωτικά στεφανιαία αγγεία στον άνθρωπο έδειξαν ότι η έκφραση της TRX ήταν αυξημένη στην επιφάνεια του αγγειακού τοιχώματος και ότι μεγαλύτερη αύξηση παρατηρήθηκε στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα μακροφάγα των αθηρωματικών πλακών του ενδοθηλίου. Πρόκληση βλάβης στις αρτηρίες αρουραίων, μετά από καθετηριασμό με ‘μπαλονάκι’, έδειξαν αυξημένη έκφραση στα αναγεννημένα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα επίπεδα της TRX στον ορό είναι αυξημένα στις καταστάσεις που συνδέονται με οξειδωτικό στρες και φλεγμονή, όπως αποδεικνύει ο Kishimoto και η ομάδα του που βρήκαν στατιστικά υψηλότερα επίπεδα TRX σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία νόσο και σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Η TRX είναι αυξημένη, τόσο στα φλεγμονώδη κύτταρα, όσο και στα μονοκύτταρα κατά τη διάρκεια μυοκαρδίτιδας και αυτά τα αποτελέσματα ενισχύουν τη θετική συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων TRX ορού και καρδιακής ανακοπής, δείχνοντας ότι η TRX επάγεται από οξύ φλεγμονώδες ερέθισμα στην καρδιά (Yamawaki et al., 2003). Ο Takagi και η ομάδα του μελέτησαν το ρόλο της TRX στις αθηρωσκληρωτικές βλάβες και έδειξαν ότι η TRX και η μεταβολή της κυτταρικής αναγωγικής κατάστασης που μεταβάλλεται από την TRX παίζει σημαντικό ρόλο στην δημιουργία του νέου ενδοθηλίου του αρτηριακού τοιχώματος των αγγείων που είχαν υποστεί την αθηρωσκληρωτική βλάβη (Takagi et al., 1998). Ο Shioji και οι συνεργάτες του βρήκαν αυξημένη έκφραση της TRX όχι μόνο στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα στις αθηρωματικές πλάκες σε μελέτες στον άνθρωπο, αλλά και σε αρτηρίες αρουραίων, μετά από καθετηριασμό με ‘μπαλονάκι’, θεωρώντας ότι

τελικά η TRX παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική άμυνα ενάντια στο οξειδωτικό στρες σε καρδιολογικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης και της επιδείνωσης της αρτηριοσκλήρυνσης (Shioji et al., 2002).

B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

1. ΓΕΝΙΚΑ

Η ενδομητρίωση είναι μία συχνή, οιστρογόνο-εξαρτώμενη πάθηση αδιευκρίνιστης αιτιολογίας που παρατηρείται στο 5 με 15% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Είναι γνωστό από πολλές μελέτες ότι παλινδρόμηση του αίματος κατά την έμμηνο ρύση παρατηρείται σε όλες τις γυναίκες χωρίς όμως μέχρι τώρα να μπορεί να διευκρινιστεί γιατί μερικές παρουσιάζουν τελικά ενδομητρίωση. Η άποψη που επικρατεί σήμερα είναι ότι οι γυναίκες που παρουσιάζουν τελικά ενδομητρίωση έχουν διαταραγμένη ανοσολογική λειτουργία και συγκεκριμένα μειωμένη φαγοκυτταρική δραστηριότητα και περιορισμένη δράση των κυττάρων natural-killer (NK).

Η ενδοπυελική ενδομητρίωση (EE) είναι μια κοινή γυναικολογική νόσος που προσβάλλει σχεδόν το 10% των γυναικών στην αναπαραγωγική ηλικία και χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων του ενδομητρίου, με μορφή ενδοπυελικών εμφυτευμάτων, σε έκτοπες θέσεις, όπως στο περιτόναιο και στις ωοθήκες (Kats R et al., 2002). Οι γυναίκες με EE διαμαρτύρονται για δυσμηνόρροια, έντονο άλγος κατά την σεξουαλική επαφή, και χρόνια άλγος κατά τη διάρκεια του κύκλου (Matarese G et al., 2000). Η φαρμακευτική προσέγγιση με ανάλογα της γοναδοεκλυτίνης οδηγεί συχνά σε σύντομη υποτροπή της νόσου και μείωση των ελευθέρων πόνου μεσοδιαστημάτων (Soysal S et al., 2004).

Η EE αποτελεί μία σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό σύστημα, άσηπτη, χρόνια φλεγμονώδη νόσο (Matarese G et al., 2000). Η φλεγμονώδης αντίδραση θεωρείται αποτέλεσμα της κυτταρικής και χυμικής ανοσολογικής απάντησης στην υψηλή αντιγονικότητα των κυττάρων του ενδομητρίου (Vitanier D et al., 2000). Η

ΕΕ αναπτύσσεται και εξελίσσεται μόνο όταν το ενδομήτριο, για συγγενείς ή επίκτητους λόγους, εμφανίζει ανοσολογική ανοχή (Vitanier D et al., 2000).

Το περιτοναϊκό υγρό φαίνεται μέχρι σήμερα να συγκεντρώνει σχεδόν όλο το φορτίο της τοπικής ανοσολογικής και φλεγμονώδους αντίδρασης που εγείρεται στην ΕΕ (Gazvani R et al., 2002). Σειρά παρατηρήσεων στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με ΕΕ έχει αποδείξει την παρουσία αυξημένου αριθμού λεμφοκυττάρων και ενεργοποιημένων μακροφάγων καθώς και αυξημένων συγκεντρώσεων προϊόντων έκκρισης τους, όπως είναι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι αυξητικοί παράγοντες και οι πρωτεάσες (Lebovic DI et al., 2001).

Πρόσφατα δεδομένα εμπλέκουν τη συστηματική κυκλοφορία με την ενδοπεριτοναϊκή φλεγμονή της ενδομητρίωσης. Σύμφωνα με αυτά, στο αίμα γυναικών με ενδομητρίωση κυκλοφορούν παράγοντες που ευνοούν την ανάπτυξη των κυττάρων του ενδομητρίου και που πιθανότατα προέρχονται από τα λευκοκύτταρα της κυκλοφορίας (Santanam N et al. 2002). Επιπλέον, τα επίπεδα της ανοσορυθμιστικής, προφλεγμονώδους και αγγειογενετικής λεπτίνης (Matarese G et al., 2000) και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), που συνδέεται θετικά με την αύξηση της λεπτίνης κατά τη συστηματική φλεγμονή (Abrao MS et al., 1997), είναι αυξημένα σε γυναίκες με ΕΕ. Η διαρκής παρουσία συστηματικής ανοσολογικής και φλεγμονώδους αντίδρασης σε γυναίκες με ΕΕ θα αποτελούσε σοβαρό νοσογόνο παράγοντα γι' αυτές, με απώτερες συνέπειες για την υγεία τους, ιδιαίτερα από το καρδιαγγειακό σύστημα (Santanam N et al. 2002). Είναι χαρακτηριστικό ότι πρόσφατη μελέτη, για πρώτη φορά, επιχειρεί να αναδείξει ομοιότητες στην ανάπτυξη και εξέλιξη μεταξύ των φαινομενικά ασύνδετων ΕΕ και αθηρωσκλήρυνσης (Santanam N et al. 2002).

Η σύγχρονη έρευνα έχει αποδείξει ότι ο θύμος αδένας διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην χυμική και κυτταρική ανοσολογική απάντηση [9]. Η θυμουλίνη, η μοναδική ορμόνη που εκκρίνεται αποκλειστικά και ελεγχόμενα από τα επιθηλιακά κύτταρα του θύμου αδένος (Coto JA et al., 1992), χαρακτηρίζεται από ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση στην περιφέρεια (Vigano P et al., 2003, Land SC et al., 2004, Safieh-Garabedian B et al., 2003) και από αντι-αλγική δράση έναντι του φλεγμονώδους άλγους (Safieh-Garabedian B et al., 2003). Επιπλέον, η θυμουλίνη μπορεί να ασκήσει γοναδοεκλυτική δράση (Brown OA et al., 2000).

Η αλληλεπίδραση του υποδοχέα CD40 και του ειδικού διεγέρτη του CD40Ligand (CD40L) παίζει καθοριστικό ρόλο στη θυμο-εξαρτώμενη χυμική και κυτταρική ανοσοαντίδραση (Schwabe RF et al., 1999). Ο CD40L είναι μία κυτταροκίνη που εκφράζεται και εκκρίνεται από τα διηγεργμένα T-λεμφοκύτταρα και τα βασεόφιλα (Buchner K et al., 2003). Ο υποδοχέας της κυτταροκίνης αυτής, ο CD40, εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα μακροφάγα και τα λεία μυϊκά κύτταρα. Η διέγερση του CD40 από τον CD40L οδηγεί σε σειρά βιοχημικών γεγονότων (έκφραση διακυτταρικών μορίων προσκόλλησης, παραγωγή ιστικού παράγοντα και απελευθέρωση χημειοτακτικών και προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, και απελευθέρωση μεταλλοπρωτεϊνών εξωκυττάριας ουσίας) που συγκλίνουν στην ανάπτυξη και προώθηση πρώιμης αθηρωσκλήρυνσης ή στην αστάθεια και στη διάσπαση της αθηρωματικής πλάκας στην προχωρημένη αθηρωματική νόσο (Buchner K et al., 2003).

Οι ελαστάσες των πολυμορφοπύρηνων ουδετεροφίλων και των μακροφάγων είναι μεταλλοπρωτεϊνάσες εξωκυττάριας ουσίας (MMPs), η MMP-8 και η MMP-12, αντίστοιχα, που εκκρίνονται από τα διηγεργμένα ουδετερόφιλα και μακροφάγα, αντίστοιχα, και μπορούν να προκαλέσουν διάσπαση της εξωκυττάριας

ουσίας του αγγειακού τοιχώματος, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στην αγγειακή αναδιαμόρφωση που αποτελεί διαδικασία έναρξης και συμβολής στην ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου (Dollery CM et al., 2003, Kerkela E et al., 2001).

Η ADAM-8 είναι μία ενεργός πρωτεάση που εκκρίνεται από τα Β-λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα (Yoshiyama K et al., 1997) και συμβάλλει στη διάσπαση της βασικής μεμβράνης των αγγείων αλλά και στην απελευθέρωση ενεργών μορίων από τις πρόδρομες μορφές τους που εδράζονται στην κυτταρική επιφάνεια των λευκοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων (Yamamoto S et al., 1999).

Τέλος, το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης των ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων (ALCAM) εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα του θύμου αδένου καθώς και στα ενεργοποιημένα Τ- και Β-λεμφοκύτταρα και στα μονοκύτταρα και συμβάλλει στην ανάπτυξη των Τ-λεμφοκυττάρων και στη ρύθμιση της λειτουργίας τους (Kurata H et al., 1998).

Οι βιοχημικές διεργασίες που εκφράζονται από τους προαναφερθέντες δείκτες συνοψίζονται στη διέγερση των λευκοκυττάρων της κυκλοφορίας καθώς και των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων, στην επαγωγή διακυτταρικών μορίων διαμέσου των οποίων τα διηγεργμένα λευκοκύτταρα προσκολλώνται στο αγγειακό ενδοθήλιο και στην έκκριση χημειοτακτικών παραγόντων που προσανατολίζουν τη μετακίνηση των προσκολληθέντων λευκοκυττάρων στον υπενδοθηλιακό χώρο του αγγειακού τοιχώματος καθώς και στη διάσπαση της εξωκυττάριας ουσίας της βασικής μεμβράνης του αγγειακού τοιχώματος που διευκολύνει την μετακίνηση αυτή. Οι διεργασίες αυτές αποτελούν τα κυρίαρχα βιοχημικά γεγονότα έναρξης και εξέλιξης της αθηρωματικής νόσου.

Παρά τη σωρεία δεδομένων που σχετίζονται με την παρουσία διηγεμένων λευκοκυττάρων στο περιτοναϊκό υγρό, είναι αδιευκρίνιστο αν η ΕΕ μπορεί να αποτελέσει αιτία διέγερσης των λευκοκυττάρων της κυκλοφορίας καθώς και αν διαμέσου της διέγερσης αυτής μπορούν να ενεργοποιηθούν συγκεκριμένες βιοχημικές διεργασίες που θα αποτελέσουν την αρχή ανάπτυξης ή εξέλιξης μελλοντικής αθηρωματικής νόσου.

Η ενδομητρίωση είναι χρόνια γυναικολογική πάθηση και χαρακτηρίζεται από την παρουσία έκτοπου ενδομητρικού ιστού σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (Reese KA et al., 1996). Κλινικά και μοριακά δεδομένα είναι ακόμη ανεπαρκή για να καθορίσουν την έναρξη την αιτιολογία και την πρόοδο αυτής της νόσου. Οι θεωρίες που προσπάθησαν να διαφωτίσουν την αιτιοπαθογένεια αυτής της νόσου συμπεριλαμβάνουν, την θεωρία της εμφύτευσης ενδομητρικού ιστού από παλινδρόμηση του αίματος της περιόδου (Vinatier D et al., 2001), την θεωρία της μετάπλασης του επιθηλίου της κλοάκης από ορμονικά ή λοιμώδη ερεθίσματα (Fujii S et al., 1991), την θεωρία της επαγωγής από ενδογενείς βιοχημικούς ή ανοσολογικούς παράγοντες (Christodoulakos G et al., 2007), και τέλος από αιματογενείς ή λεμφογενείς μεταστάσεις και γενετική προδιάθεση (Simpson JL et al., 1980, Giudice LC et al., 2004, Vinatier D et al., 2000, Nap AW et al., 2004). Παρόλο που οι παραπάνω θεωρίες εξηγούν μόνο μερικώς την αιτιολογία αυτής της διαταραχής, η ενδομητρίωση εξακολουθεί να παραμένει «η νόσος των θεωριών».

Πρόσφατα, ένας αριθμός μελετών μελέτησε τον ρόλο των φλεγμονοδών-ανοσολογικών παραγόντων. Το περιβάλλον στην περιτοναϊκή κοιλότητα των περισσότερων γυναικών είναι ικανό να απορροφά τον ενδομητρικό ιστό που έχει παλινδρομήσει από την ενδομητρική κοιλότητα μέσω των σαλπίνγων. Μία εσωτερική ανωμαλία του ενδομητρίου ή ένα επηρεασμένο ανοσολογικό σύστημα

που δεν είναι ικανό να αμυνθεί ενάντια στο παλινδρομηθέν ενδομήτριο μπορεί να επιτρέψει σε αυτό το υλικό να εκφράσει διηθητική ικανότητα και να εγκαταστήσει ενδομητρίωση (Giudice LC et al., 2004, Vinatier D et al., 2000). Η ενδομητρίωση μπορεί να εμπλέκει φλεγμονώδη αντίδραση της περιτοναϊκής κοιλότητας με σκοπό την αποβολή του έκτοπου υλικού (Nap AW et al., 2004, Van Langendonck A et al. 2002, Sillem M et al., 2001, Mulayim N et al., 2004). Εντούτοις άπαξ και οι ενδομητριοσικές βλάβες έχουν δημιουργηθεί μπορούν να παράγουν διάφορους προφλεγμονώδεις παράγοντες όπως, κυτταροκίνες (IL-6, IL-8), χυμοκίνες (MCP-1) και αυξητικούς και αγγειογενετικούς παράγοντες (Nap AW et al. 2004, Van Langendonck A et al. 2002, Rong R et al., 2002, Murphy AA et al., 1998, Shanti A et al., 1999, Khan KN et al., 2004, Song M et al., 2003). Η παραπάνω διαδικασία θα προάγει την προσκόλληση, τον πολλαπλασιασμό και την εμφύτευση του έκτοπου ενδομητρικού ιστού. Τα δεδομένα για τον ρόλο της φλεγμονής στην δύσδυση του έκτοπου ιστού και το στάδιο της ενδομητρίωσης είναι περιορισμένα.

Το CD 40 είναι ένας τύπου I διαμεμβρανικός γλυκοπρωτεϊνικός υποδοχέας και μέλος της οικογένειας του υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF). Εκφράζεται στην επιφάνεια των αιμοποιητικών και μη αιμοποιητικών κυττάρων και η έκφρασή του μπορεί να επάγεται από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (Paulie S et al., 1985, Stamenkovic I et al., 1989, Geldart T et al., 2005, Sitati E et al., 2007). Λόγω της ευρείας έκφρασης και το νούμερο των δεσμοτών του το CD40 μπορεί να διαδραματίζει ρόλο σε διάφορες πλευρές της ανθρώπινης φυσιολογίας (Eliopoulos AG et al., 2004) και ιδιαίτερα στην έναρξη της φλεγμονώδους διεργασίας (Geldart T et al., 2005).

Ο δεσμώτης CD40 (CD40L), επίσης μέλος της οικογένειας TNF, είναι ο φυσικός δεσμώτης του CD40. Ο CD40L εκφράζεται σε διάφορα αιμοποιητικά και

μη αιμοποιητικά κύτταρα αλλά κυρίως στα ενεργοποιημένα T-cells και τα λεμφοκύτταρα (Sitati E et al., 2007, Leveille C et al., 2007, Armitage RJ et al., 1992) τα αιμοπετάλια και τα μονοκύτταρα (Stamenkovic I et al., 1989, Leveille C et al., 2007). Η έκφραση του CD40L διαφέρει ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο και τον τύπο του ερεθίσματος (Stamenkovic I et al., 1989). Ο CD40L υπάρχει σαν τύπου II διαμεμβρανικός υποδοχέας και σαν διαλυτή μορφή (sCD40L) στην οποία μεταμορφώνεται μετά από την δράση πρωτεολυτικών ενζύμων και μεταλλοπρωτεϊνών (Van Langendonck A et al. 2002, Geldart T et al., 2005, Jin Y et al., 2001, Danese S et al., 2004), ο sCD40L είναι ένα βιολογικά δραστικό μόριο και μία αύξηση των επιπέδων του στην κυκλοφορία συσχετίζεται με χρόνια φλεγμονώδη και αυτοάνοσα νοσήματα (Vishnevetsky D et al., 2004, Danese S et al., 2003, Aukrust P et al., 2004).

Το ADAM8 ή CD156a, είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην προαγωγή διαφόρων αυξητικών παραγόντων, κυτταροκινών, είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην παραγωγή διαφόρων αυξητικών παραγόντων, κυτταροκινών, υποδοχέων και προσκολλητικών μορίων (Amour A et al., 2002). Τόσο στην διαλυτή όσο και στην μη διαλυτή μορφή το ADAM8 παίζει ρόλο σε κυτταρο-κυτταρικές και κυτταρο-πλασματικές αλληλεπιδράσεις εκφράζοντας πρωτεολυτικές και συγκολλητικές δαστηριότητες. Ως αποτέλεσμα, το ADAM8 είναι σημαντικό στην μορφογένεση των ιστών (Schwettmann L et al., 2008, Luckow B et al., 2004, Kim J et al., 2006), και μπορεί να διαδραματίζει ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονώδους διεργασίας. Η εμπλοκή του ADAM8 στις φλεγμονώδεις διαταραχές έχει αποδειχθεί από την υπερέκφρασή του στο άσθμα και στις φλεγμονές λόγω ξένου σώματος (Mandelin J et al., 2003).

Η αλληλεπίδραση CD40 / CD40L έχει θεωρηθεί ότι έχει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της φυσικής ανοσιακής απάντησης στην φλεγμονώδη αντίδραση. Το ADAM8, διαμέσου των πρωτεολυτικών και των προσκολλητικών ιδιοτήτων του μπορεί να παίζει και ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονής. Τα παραπάνω μαζί με το γεγονός ότι η ενδομητρίωση μπορεί να προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση μας οδήγησε στην παρούσα μελέτη και την διερεύνηση αυτών των παραγόντων.

Η ανεύρεση δεικτών στη συστηματική κυκλοφορία και η κατανόηση του μηχανισμού αιτιοπαθογένεσης αυτής της νόσου δίνει ελπίδες για την αιτιολογική αντιμετώπισή της, καθώς και για την εύκολη μη-επεμβατική διάγνωση και την περαιτέρω παρακολούθηση των ασθενών με ενδομητρίωση.

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη στοχεύει να διευκρινίσει εάν η ενδοπυελική ενδομητρίωση προκαλεί διέγερση των λευκοκυττάρων του αίματος, γεγονός που συνιστά συστηματική ανοσολογική και φλεγμονώδη αντίδραση, και διαμέσου αυτής, έναρξη βιοχημικών διεργασιών που θα συνέβαλλαν σε μελλοντική ανάπτυξη αθηρωματικής νόσου. Τρεις δείκτες φλεγμονής μετρήθηκαν στον ορό κάθε μίας από τις 76 γυναίκες που έλαβαν χώρα στη μελέτη: CD40, ADAM8, CD40L. Πρόσφατα, μια σειρά μελετών, διερεύνησε το ρόλο των φλεγμονωδών παραγόντων καθώς και των ανοσολογικών στην πάθηση αυτή.

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η διερεύνηση του ρόλου των μορίων CD40, CD40L και ADAM8 σε ασθενείς με ενδομητρίωση.

Γ. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που υπεβλήθησαν σε λαπαροσκόπηση στη Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αρεταίειο Νοσοκομείο κατά την διάρκεια της περιόδου ανάμεσα στον Ιανουάριο-Νοέμβριο του 2006 εντοπίστηκαν και εντάχθηκαν στην μελέτη. Οι ενδείξεις της λαπαροσκόπησης ήταν η ανεξήγητη υπογονιμότητα, το πυελικό άλγος, η υπερηχογραφικά επιβεβαιωμένη εξαρτηματική μάζα και η περιίδεση σαλπίγγων. Οι γυναίκες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη δεν έπαιρναν αντιοξειδοτικά, αντιφλεγμονόδη ή ορμονολογικά σκεβάσματα για τουλάχιστον 6 μήνες πριν την λαπαροσκόπηση. Γυναίκες με αυξημένη CRP ή αυξημένα λευκά (WBC; normal value, $3,6$ to $9,6 \times 10^3/\mu\text{l}$) ή αυξημένη θερμοκρασία $> 37^\circ\text{C}$ αποκλήθηκαν από τη μελέτη.

Από τις 90 γυναίκες που εξετάστηκαν, 76 πληρούσαν τα κριτήρια και εντάχθηκαν τελικά στη μελέτη. Πληροφορίες για το ιατρικό, γυναικολογικό και μαιευτικό ιστορικό, για το κληρονομικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου καθώς και κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά συλέχθηκαν για κάθε ασθενή. Η δειγματοληψία του αίματος λάμβανε χώρα 48 ώρες πριν τη λαπαροσκόπηση, σε πρωινή λήψη μετά από ολονύχτια νηστία. Το αίμα συλέχθηκε σε αποστηρωμένα σωληνάκια και φυγοκεντρήθηκε σε 3000rpm για 20 λεπτά. Ο ορός αποθηκεύτηκε στους -80°C μέχρι να γίνουν οι αναλύσεις.

Όλες οι λαπαροσκοπικές επεμβάσεις γίνονταν από τον ίδιο λαπαροσκόπο. Στις περιπτώσεις που είχαμε διάγνωση ενδομητρίωσης, η σταδιοποίηση της νόσου βασίστηκε στα αναπροσαρμοσμένα κριτήρια της American Fertility Society. Σαράντα-επτά (47) γυναίκες, μέσης ηλικίας 33.1, (± 6.0 SD) έτη παρουσίαζαν επιβεβαιωμένη λαπαροσκοπικά ενδομητρίωση years. Είκοσι-ενιά (29) γυναίκες, μέσης ηλικίας 36.9, (± 9.2 SD) έτη δεν παρουσίαζαν λαπαροσκοπικά

ενδομητρίωση και χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Από τις γυναίκες με ενδομητρίωση, δεκαπέντε (15) ήταν σταδίου I-II και τριάντα δύο (32) σταδίου III-IV. Συναινετικό σημείωμα του νοσοκομείου συμπληρώθηκε για την συμμετοχή στη μελέτη.

2. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ

Τρεις δείκτες φλεγμονής μετρήθηκαν στον ορό κάθε μίας από τις 76 γυναίκες που έλαβαν χώρα στη μελέτη: CD40, ADAM8, CD40L. Τα δείγματα του ορού αποθηκεύτηκαν στους -80°C και αποκαταψύχθηκαν στους 4°C και μετρήθηκαν δύο φορές όπως περιγράφουμε παρακάτω. Δείγματα ορού και πλάσματος πάγωσαν και ξεπάγωσαν μόνο μία φορά.

Τα επίπεδα του CD40 στον ορό προσδιορίστηκαν με την ενζυμική μέθοδο του ανοσοφθορισμού ELISA με την χρήση ενός εμπορικού αντιδραστηρίου CD40ELISA-BMS265Kit από την εταιρία Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter 2, A-1030 Vienna, Austria, Europe. Η ευαισθησία της μεθόδου ορίστηκε στα 7.92pg/ml, ο εσωτερικός δείκτης ανάλυσης υπολογίστηκε ότι ήταν (intra assay coefficient of variation, CV) 5.5% και ο εξωτερικός δείκτης ανάλυσης (inter-assay coefficient CV) 7%.

Τα επίπεδα sCD40L ορίστηκαν με ειδικές ανοσολογικές εργαστηριακές μεθόδους χρησιμοποιώντας ειδικά αντιδραστήρια του εμπορίου Quantikine Human sCD40L Immunoassay Kit-Catalog Number DCDL40 from R&D Systems Europe, Inc, 614 McKinley Place NE, Minneapolis, MN 55413, United States of America. Η ευαισθησία ήταν 4.2pg/ml. Ο εσωτερικός δείκτης ανάλυσης και ο εξωτερικός δείκτης ανάλυσης ήταν <5.4% και κάτω από <6.4%, αντίστοιχα.

Τα επίπεδα του ADAM8 στον ορό προσδιορίστηκαν με ειδικές ανοσολογικές εργαστηριακές μεθόδους χρησιμοποιώντας ειδικά αντιδραστήρια του εμπορίου Quantikine Human ADAM8 Immunoassay Kit-Catalog Number DAD800 from R&D Systems Europe, Inc, 614 McKinley Place NE, Minneapolis, MN 55413, United States of America. Η ευαισθησία ήταν 5.27pg/ml. Ο εσωτερικός δείκτης ανάλυσης και ο εξωτερικός δείκτης ανάλυσης ήταν <5.9% και <6.8%, αντίστοιχα.

3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστικό πακέτο Statistical Package for Social Sciences, version 17.0, Chicago, Illinois. Μεταυλιτές που δεν είχαν κανονική κατανομή διορθώθηκαν μετά από λογαριθμική μετατροπή πριν υποστούν στατιστική ανάλυση. Οι μέσες τιμές των ποσοτικών μεταβλητών ανάμεσα στις ομάδες συγκρήθηκαν με τη μέθοδο Student's *t*-test and Analysis of Variances (ANOVA). Ποιοτικές μεταυλιτές ανάμεσα στις δύο ομάδες συγκρήθηκαν με τη βοήθεια της μεθόδου χ^2 test. Τελικά, η τιμή *p* θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική στο επίπεδο <0.05.

Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα I. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά στην ηλικία, ηλικία από την εμμηναρχή, τον ΔΜΣ, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή το κάπνισμα. Το 85.4% των ασθενών με ενδομητρίωση ήταν άτοκες σε σύγκριση με το 60.7% των γυναικών που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου ($p=0.02$).

Τα επίπεδα CD40 και CD40 ligand του ορού ήταν σημαντικά υψηλότερα σε μέσες τιμές ΔΜΣ>23.4 με $p=0.035$ και $p=0.043$ αντίστοιχα (Εικόνα V), (Εικόνα VI).

Δεν παρουσιάστηκαν διαφορές στα επίπεδα του CD40, ADAM 8, CD40L με $p=0,371$, $p=0,767$ και $p= 0,818$ αντίστοιχα, (Πίνακας II) ανάμεσα στις δύο ομάδες. Το στάδιο της ενδομητρίωσης δεν φάνηκε να επηρεάζει τα επίπεδα στον ορό του CD40, ADAM 8, CD40L με $p=0,588$, $p=0,953$ και $p=0,225$ αντίστοιχα (Πίνακας III).

Οι μέσες τιμές (SD,ng/ml) για τα CD40, ADAM 8, CD40L σε γυναίκες με ενομητρίωση ήταν 27,2, 265,69 και 5247,1 αντίστοιχα (Εικόνα I).

Οι μέσες τιμές (SD,ng/ml) για τα CD40, ADAM 8, CD40L σε υγιείς μάρτυρες ήταν 23,99, 273,29 και 4976,25 αντίστοιχα (Εικόνα II).

Οι μέσες τιμές (SD,ng/ml) για τα CD40, ADAM 8, CD40L στο στάδιο I-II ενδομητρίωσης ήταν 25,52, 263,49 και 7046,52 αντίστοιχα (Εικόνα III).

Οι μέσες τιμές (SD,ng/ml) για τα CD40, ADAM 8, CD40L στο στάδιο III-IV ενδομητρίωσης ήταν 27,98, 266,73 και 4.403,64 αντίστοιχα (Εικόνα IV).

Τα επίπεδα του CD40 του ορού στις ασθενείς με ενδομητρίωση ήταν υψηλότερα σε σχέση με τους μάρτυρες χωρίς όμως αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό ($p=0.371$), (Εικόνα VIII).

Τα επίπεδα ADAM8 του ορού ήταν υψηλότερα στους μάρτυρες χωρίς όμως αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό ($p=0.767$), (Εικόνα IX).

Τα επίπεδα CD40 ligand ορού στις ασθενείς με ενδομητρίωση ήταν υψηλότερα σε σχέση με τους μάρτυρες χωρίς όμως αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό ($p=0.818$), (Εικόνα X).

Τα επίπεδα CD40 του ορού ανάμεσα στις ασθενείς με ενδομητρίωση σταδίου I-II ή σταδίου III-IV και στους μάρτυρες δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.818$), (Εικόνα XI).

Τα επίπεδα ADAM8 του ορού στις ασθενείς με ενδομητρίωση σταδίου I-II ή σταδίου III-IV και στους μάρτυρες δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.953$), (Εικόνα XII).

Τα επίπεδα CD40 ligand του ορού στις ασθενείς με ενδομητρίωση σταδίου I-II ή σταδίου III-IV και στους μάρτυρες δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.225$), (Εικόνα XIII).

Τα επίπεδα CD40 του ορού ήταν σημαντικά υψηλότερα σε μέσες τιμές $\Delta\text{ΜΣ}>23.4$ με $p=0.035$ (Εικόνα V).

Τα επίπεδα CD40 ligand ορού ήταν σημαντικά υψηλότερα σε μέσες τιμές $\Delta\text{ΜΣ}>23.4$ με $p=0.043$ (Εικόνα VI).

Τα επίπεδα ADAM8 του ορού ήταν υψηλότερα σε μέσες τιμές $\Delta\text{ΜΣ}<23.4$ χωρίς όμως αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό ($p=0.548$), (Εικόνα VII).

1. ΠΙΝΑΚΕΣ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

Πίνακας I: Δημογραφικά χαρακτηριστικά 47 γυναικών με ενδομητρίωση και 29 υγείων μαρτύρων

Μεταβλητή	Ενδομητρίωση N=47	Μάρτυρες N=29	P- value
<u>Συνεχείς Μεταβλητές</u>	Μέση Τιμή (SD)	Μέση Τιμή (SD)	

Ηλικία	33.1 (6.0)	36.9 (9.2)	0.034
Ηλικία εμμηναρχής	12.1 (1.3)	12.4 (1.5)	0.399
ΔΜΣ	23.2 (4.7)	22.7 (3.3)	0.736
Ημέρα Κύκλου	11.0 (2.4)	12.5 (3.1)	0.31

<u>Κατηγοριοποιημένες</u> <u>Μεταβλητές</u>	N (%)	N (%)	
Άτοκες γυναίκες	41 (85.4%)	17 (60.7%)	0.02
Οικογενειακό ιστορικό CVD	14 (35.0%)	3 (17.6%)	0.22
Πρόσφατοι καπνιστές	11 (24.4%)	6 (28.6%)	0.24

Πίνακας II: Μέσες τιμές (SD) του CD40, ADAM 8, CD40L γυναικών με ενδομητρίωση και υγιών μαρτύρων

<i>Μεταβλητές</i>	Ενδομητρίωση	Μάρτυρες	P-value
	Μέσες τιμές (SD)	Μέσες τιμές (SD)	
CD40 (ng/ml)	27,20 (17,80)	23,99 (8,95)	0.371
ADAM8	265,69 (80,15)	273,29 (142,37)	0.767

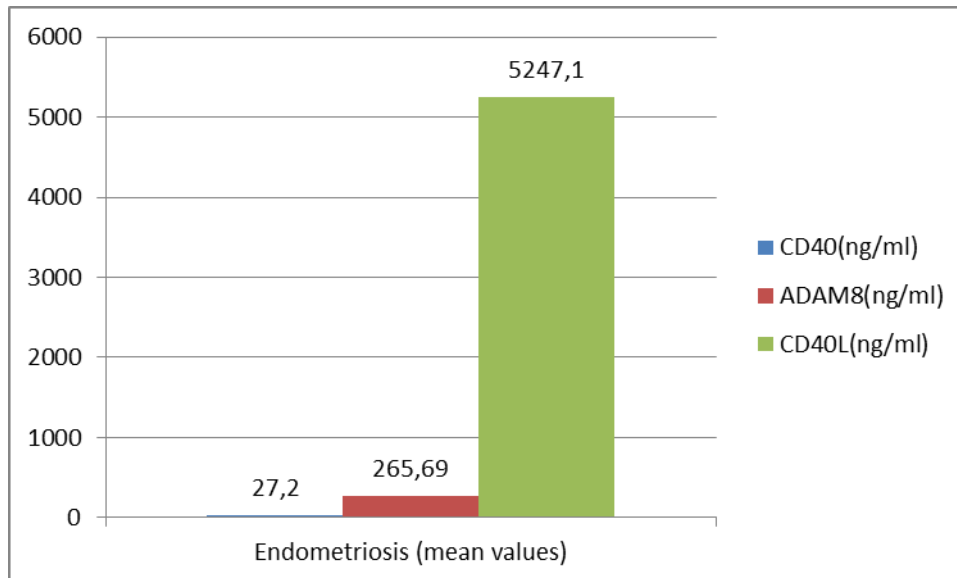
(ng/ml)			
CD40L(ng/ml)	5247,10 (5109,02)	4976,25 (4685,50)	0.818

Πίνακας III: Μέσες τιμές (SD) του CD40, ADAM 8, CD40L ανάλογα με το στάδιο της ενδομητρίωσης

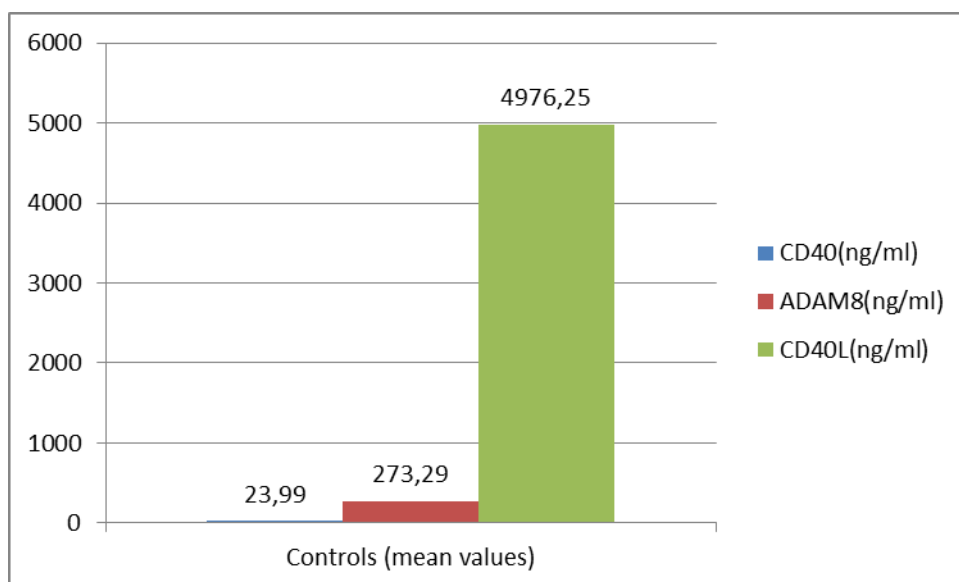
<i>Μεταβλητές</i>	Ενδομητρίωση	Ενδομητρίωση	Μάρτυρες	P- value
	Stage (I-II), N=15	Stage (III-IV), N=32	N=29	
	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)	
CD40 (ng/ml)	25,52 (6,56)	27,98 (21,18)	23,99 (8,95)	0.588
ADAM8(ng/ml)	263,49 (58,77)	266,73 (89,27)	273,29 (142,37)	0.953
CD40L(ng/ml)	7046,52(5317,70)	4403,63 (4864,18)	4976,25(4685,50)	0.225

2. ΕΙΚΟΝΕΣ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

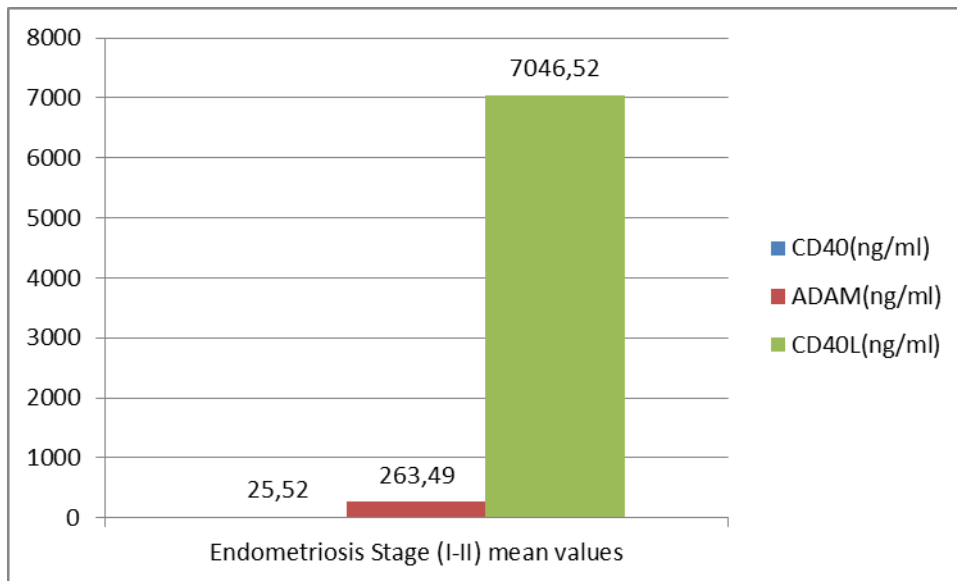
Εικόνα I: Μέσες τιμές (SD) CD40, ADAM 8, CD40L σε γυναίκες με ενομητρίωση



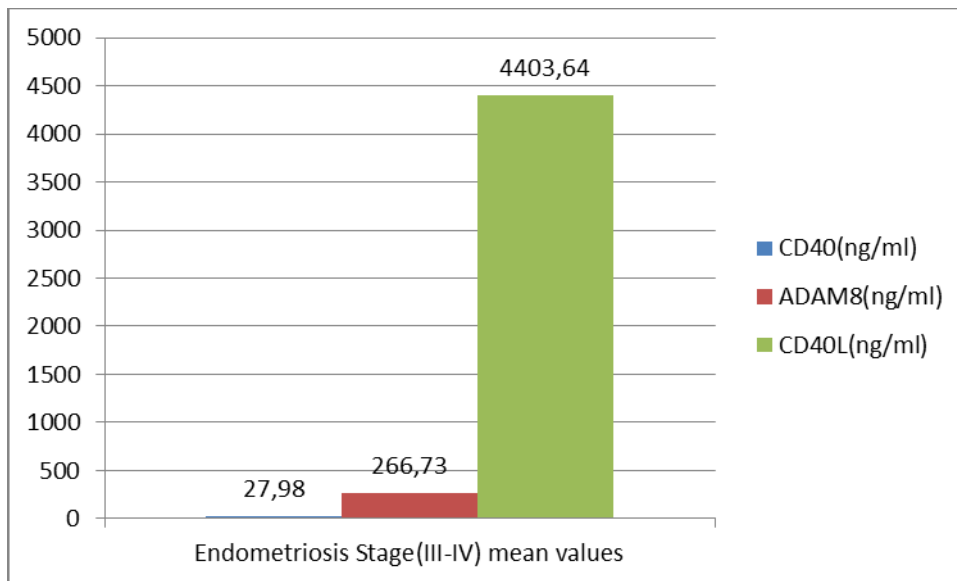
Εικόνα II: Μέσες τιμές (SD) CD40, ADAM 8, CD40L σε υγιείς μάρτυρες



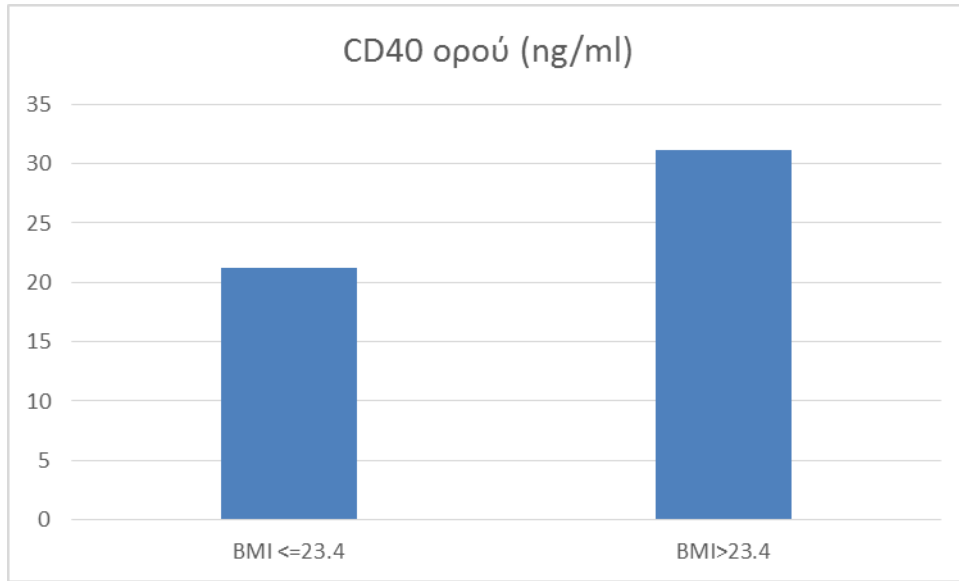
Εικόνα III: Μέσες τιμές (SD) CD40, ADAM 8, CD40L στο στάδιο I-II ενδομητρίωσης



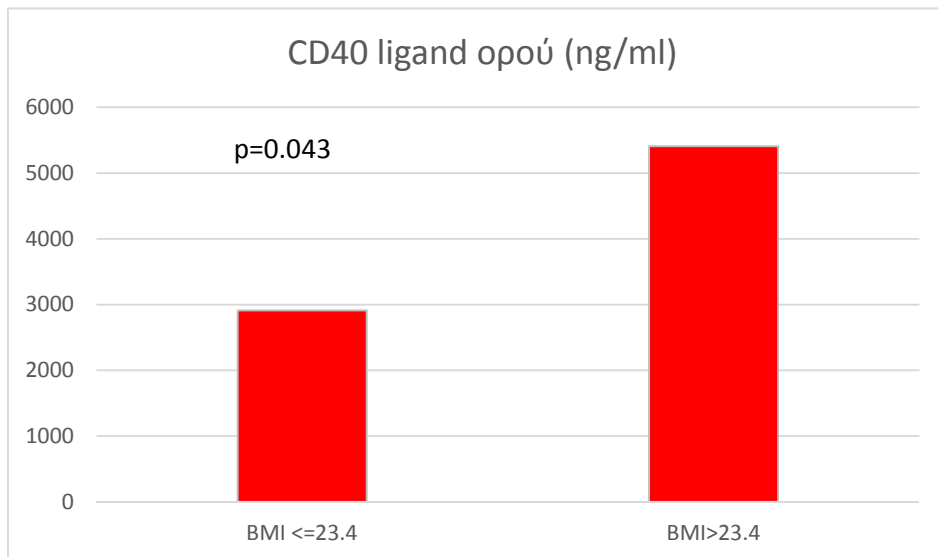
Εικόνα IV: Μέσες τιμές (SD) CD40, ADAM 8, CD40L στο στάδιο III-IV ενδομητρίωσης



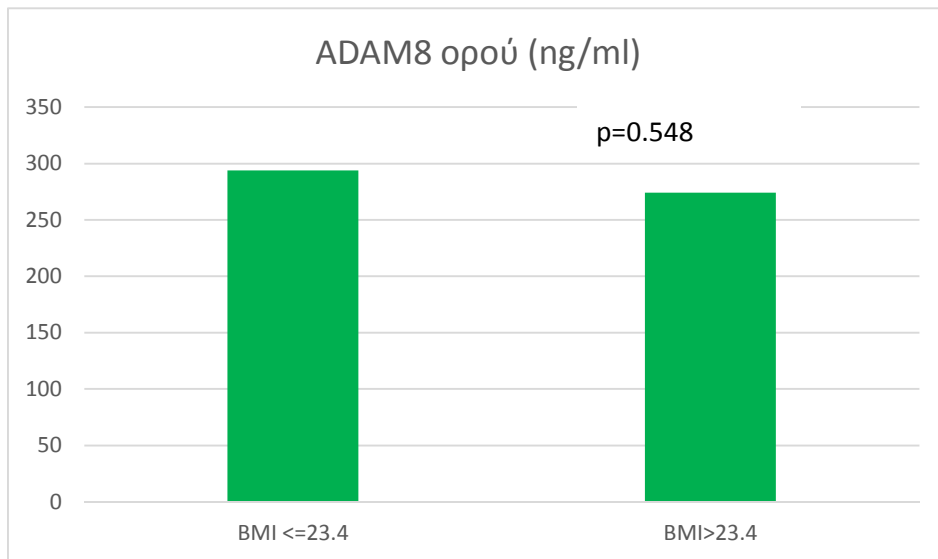
Εικόνα V: Επίπεδα CD40 ορού ανάλογα με τη διάμεσο του BMI
 $p=0.035$



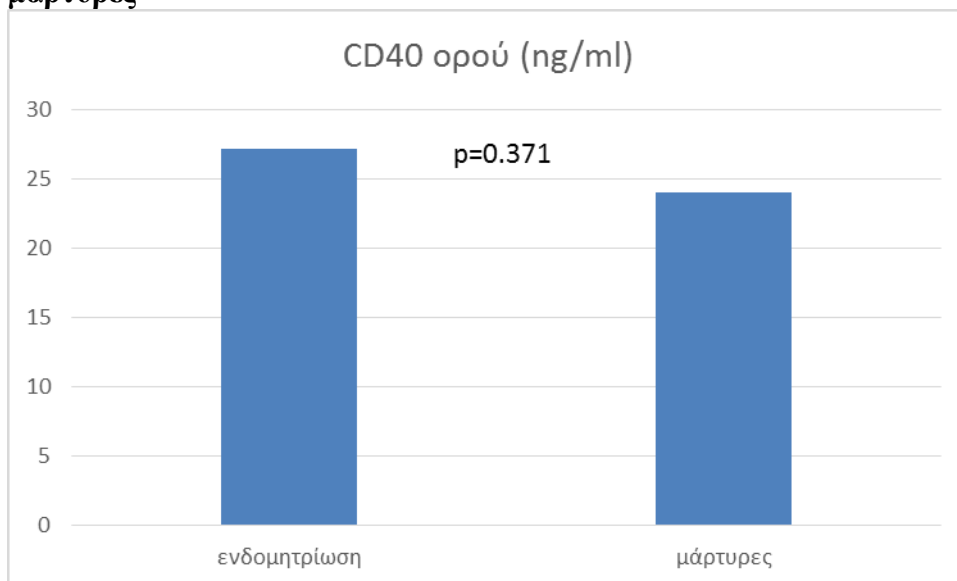
Εικόνα VI: Επίπεδα CD40 ligand ορού ανάλογα με τη διάμεσο του BMI



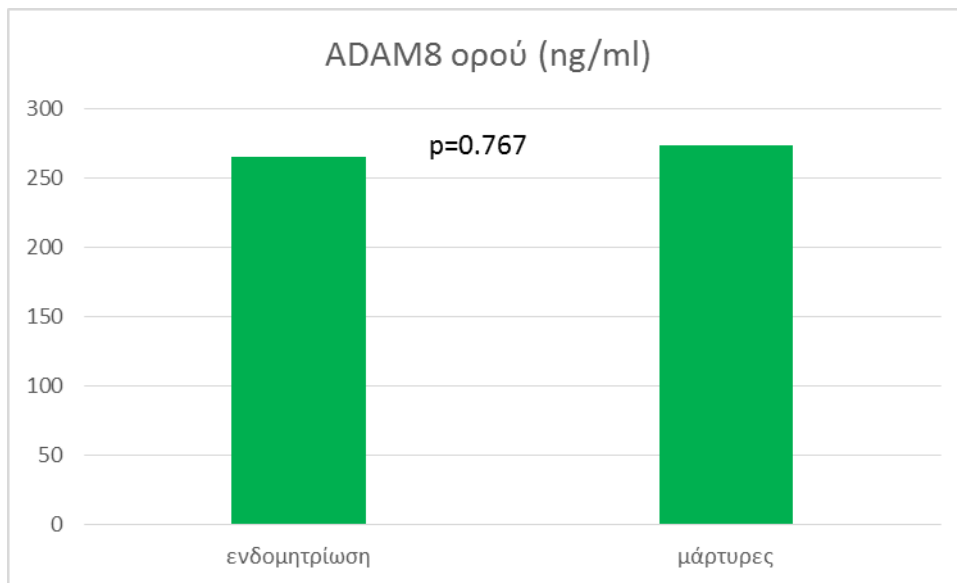
Εικόνα VII: Επίπεδα ADAM8 ορού ανάλογα με τη διάμεσο του BMI



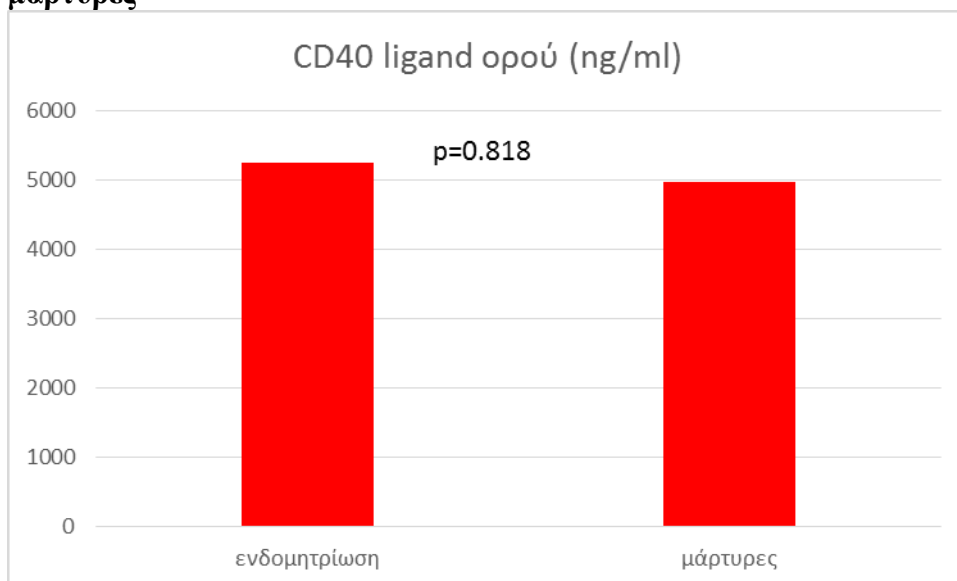
Εικόνα VIII: Επίπεδα CD40 ορού στις ασθενείς με ενδομητρίωση και στις μάρτυρες



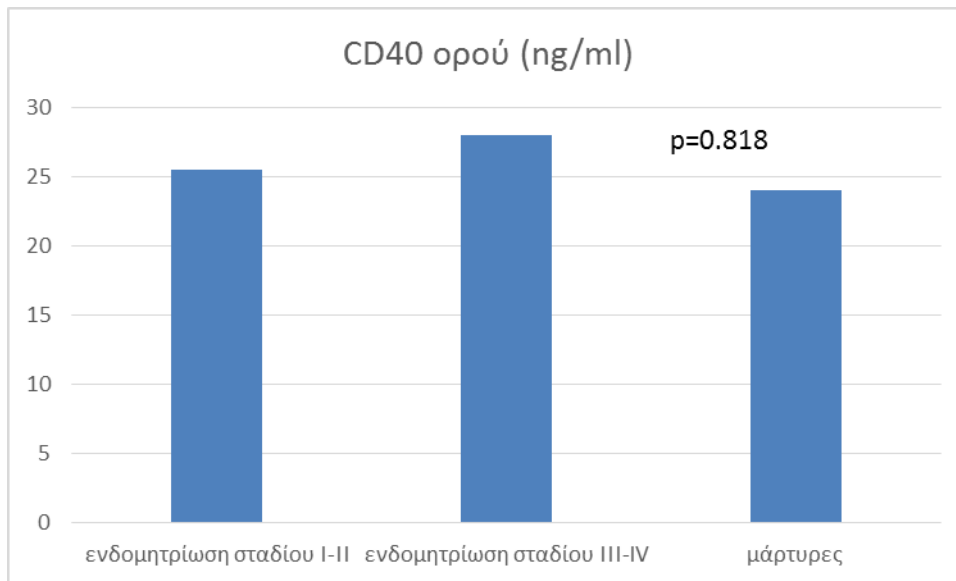
Εικόνα IX: Επίπεδα ADAM8 ορού στις ασθενείς με ενδομητρίωση και στις μάρτυρες



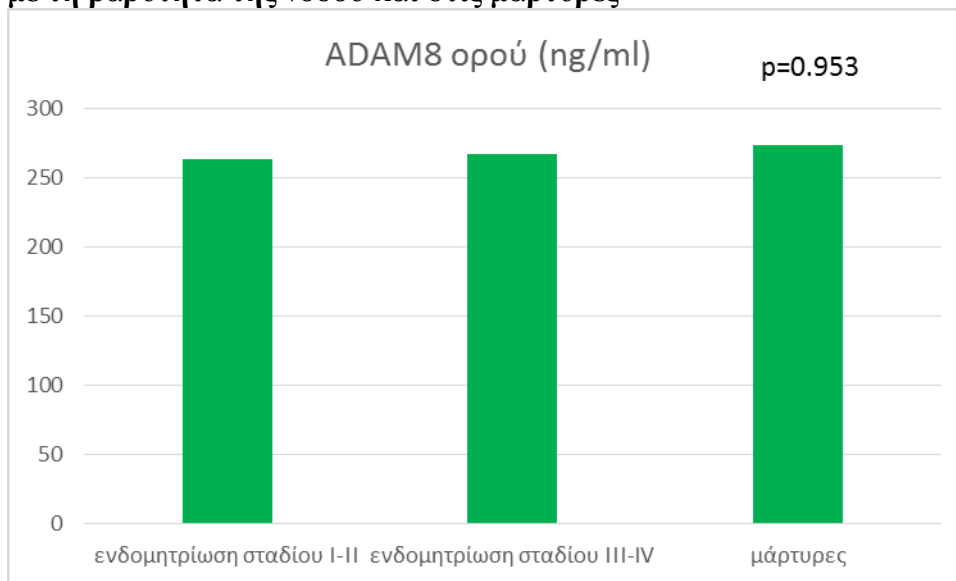
Εικόνα X: Επίπεδα CD40 ligand ορού στις ασθενείς με ενδομητρίωση και στις μάρτυρες



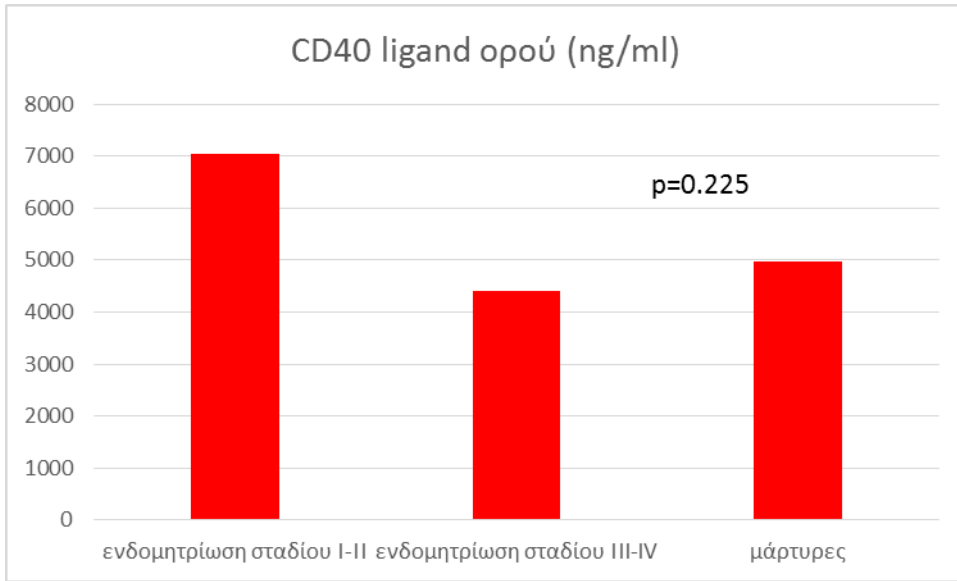
Εικόνα XI: Επίπεδα CD40 ορού στις ασθενείς με ενδομητρίωση ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και στις μάρτυρες



Εικόνα XII: Επίπεδα ADAM8 ορού στις ασθενείς με ενδομητρίωση ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και στις μάρτυρες



Εικόνα XIII: Επίπεδα CD40 ligand ορού στις ασθενείς με ενδομητρίωση ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου και στις μάρτυρες



E. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η έκφραση του CD40 σε ιστούς που δεν έχουν σχέση με την αιμοποίηση μπορεί να είναι σημαντική για την επαγωγή φλεγμονώδους αντίδρασης (Geldart T et al., 2005). Η έκφραση του CD40 είναι ευρεία και μπορεί να επάγεται από τις προφλεγμονώδης κυτταροκίνες (Sitati E et al., 2007, Geldart T et al., 2005, Paulie S et al., 1985, Stamenkovic I et al., 1989). Μία από τις υποθετικές θεωρίες παθογένειας της ενδομητρίωσης συσχετίζει τη νόσο με τη φλεγμονώδη αντίδραση και την αυξημένη έκφραση IL-6, IL-8 και MCP- 1. Παρόλα αυτά σε αυτή τη μελέτη, δεν βρήκαμε αύξηση του CD40 στον ορό στις γυναίκες με ενδομητρίωση.

Παρόλα αυτά το CD40-L είναι ο φυσικός δεσμότης του CD40, και η φλεγμονώδης αντίδραση η επαγόμενη από τον CD40L εμπλέκει τουλάχιστον άλλους δύο υποδοχείς (Leveille C et al., 2007). Ο sCD40L μπορεί να ενωθεί παράλληλα στον CD40, $\alpha 5^{\beta 1}$ και $\alpha 11\beta^{\beta 3}$ υποδοχέα όταν εκφράζεται στο ίδιο κύτταρο, συμπεριλαμβανομένων των μονοκυττάρων, των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων (Leveille C et al., 2007), και η επιβεβαιωμένη αλληλεπίδραση μπορεί να συνησφέρει στην παθογένεια μίας φλεγμονώδους-αυτοάνοσης κατάστασης (Leveille C et al., 2007, Danese S et al., 2004, Toubi E et al., 2004). Το CD40L αποθηκεύεται σε μία μεγάλη ποικιλία κυττάρων όπου μετά από ενεργοποίησή τους μετατοπίζεται στην κυτταρική μεμβράνη (Casamayor-Palleja M et al., 1995, Henn V et al., 1998). Προτεολυτικά ένζυμα δρουν στην κυτταρική μεμβράνη και το CD40L απελευθερώνεται στην κυκλοφορία ως βιολογικά δραστικό μόριο με την μορφή sCD40L. Η αυξημένη έκφραση του sCD40L έχει φανεί σε διάφορες χρόνιες φλεγμονώδης και αυτοάνοσες παθήσεις και ρόλος του στην αιτιοπαθογένεση και την συνέχιση αυτών των παθήσεων έχει περιγραφεί σε μεγάλο αριθμό ανθρώπινων μελετών (Toubi E et al., 2004, Howard

LM et al., 2004, Sidiropoulos PI et al., 2004). Σε αυτή τη μελέτη και σε όσον αφορά το CD40 βρήκαμε ότι το sCD40L δεν βρέθηκε αυξημένο στις γυναίκες με ενδομητρίωση και αυτό μπορεί να δημιουργεί ερωτήματα ως προς τον φλεγμονώδη χαρακτήρα της νόσου. Παρόλα αυτά, η κυτταρική απάντηση τόσο στο CD40L ή στο sCD40L δεν αποδίδεται μόνο στην αλληλεπίδραση με τον αντίστοιχο υποδοχέα. Οι κυτταρικές απαντήσεις πρέπει να ακολουθούν την ενεργοποίηση των εξωκυττάρια ρυθμιζόμενων κινασών (Pearson LL et al., 2001) και την αυξημένη σύνθεση των προφλεγμονοδών κυτταροκινών όπως των IL-6, IL-8, IL-12, IL-1^β και του TNFα οι οποίες παίζουν κύριο λόγο στην έναρξη της ανοσολογικής απάντησης (Pearson LL et al., 2001, Kiener PA et al., 1995, Geldart T et al., 2005). Κατά την φλεγμονή το CD40 και το TNFα αλληλεπιδρούν επηρεάζοντας το ένα το άλλο ως προς την δραστηρότητά τους ως βιολογικά μόρια: Η δέσμευση του CD40 με τον υποδοχέα του προάγει την παραγωγή του TNFα σε διάφορους κυτταρικούς τύπους (DeMali KA et al., 2003, Hostager BS et al., 2000, Reyes-Moreno C et al., 2004), ενώ ο TNFα ρυθμίζει την έκφραση του CD40 και προάγει τα σηματοδοτικά μονοπάτια CD40 (Pearson LL et al., 2001).

Η αλληλεπίδραση του sCD40L με κάθε κλασσικό CD40 υποδοχέα είναι σημαντική στην ρύθμιση της φυσικής και της φλεγμονώδους ανοσιακής απάντησης και επιτυγχάνεται μετά από την ενεργοποίηση των μακροφάγων, από την ωρίμανση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και την ενεργοποίηση των T κυττάρων (Lum HD et al., 2006, Grewal IS et al., 1998). Αυξημένη έκφραση του CD40 έχει αναφερθεί σε πολλές φλεγμονώδης και αυτοάνοσες διαταραχές (Schonbeck U et al., 2001). Επιπλέον, ο King και οι συνεργάτες του (Jinnin M et al., 2003) έδειξαν την παρουσία του συμπλέγματος CD40-CD40L στο ανθρώπινο ενδομήτριο, μιομήτριο και τον τράχηλο. Εντούτις, το περιβάλλον των προ-

φλεγμονωδών κυτταροκινών και το ενδοκρινικό υπόβαθρο της ενδομητρίωσης θα αναμέναμε να ευνοεί την έκφραση του συμπλέγματος CD40-CD40L. Μέχρι τώρα δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση ανάμεσα στην ενδομητρίωση και την έκφραση του συμπλέγματος CD40-CD40L. Όμοια, και σε αυτή τη μελέτη, το σύμπλεγμα CD40-CD40L δεν φάνηκε να είναι αυξημένο στις γυναίκες με ενδομητρίωση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Το μπλοκάρισμα της αλληλεπίδρασης των CD40 / CD40L μπορεί να επιβραδύνει τη φλεγμονώδη διαδικασία (Danesse, Sitati). Στην περίπτωση που αποδειχθεί ότι τα CD40 / sCD40L επλέκονται στην ενδομητρίωση η διακοπή της αλληλεπίδρασή τους με κάποιον τρόπο θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο. Οι ADAM πρωτείνες είναι τύπου I διαμεμβρανικές γλυκοπρωτείνες οι οποίες αποτελούνται από ένα τμήμα πλούσιο σε κυστεΐνη, ένα τμήμα με ιντεγκρίνες που έχει προσκολλητικές ιδιότητες και ένα τμήμα με μεταλλοπρωτεϊνάσες που είναι σημαντικό για τις πρωτεολιτικές του ιδιότητες και τον μεταβολισμό του εξωκυττάριου υγρού (ECM) (Dijkstra A et al., 2009, Yamamoto S et al. 1999, Gomez-Gavero M et al., 2007, White JM et al., 2003). Το ADAM8 έχει μεγάλη έκφραση στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος όπως για παράδειγμα στα μονοκύτταρα, τα κοκκυκύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα β-κύτταρα (Richens J et al., 2007, Gomez-Gavero M et al., 2007). Μετά από ενεργοποίηση το ADAM8 μετακινείται από τα κοκκία στην κυτταρική μεμβράνη και έτσι διαχέεται στον εξωκυττάριο χώρο Gomez-Gavero M et al., 2007 (Gomez-Gavero M et al., 2007). Τα επίπεδα της διαλυτής μορφής του ADAM8 είναι ανάλογα του αριθμού των φλεγμονωδών κυττάρων και του βαθμού της φλεγμονής (Gomez-Gavero M et al., 2007). Το ADAM8 έχει θεωρηθεί ότι προάγει την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα β-κύτταρα και επηρεάζει την λειτουργία των ουδετερόφιλων κατά τη φυσική ανοσία. Η αυξημένη έκφραση του

ADAM8 στα δενδριτικά κύτταρα έχει περιγραφεί μετά από διέγερση από τον TNFα (Richens J et al., 2007). Αύξηση στην έκφραση του ADAM8 μπορεί να έχουμε μετά από ενεργοποίηση προσκολλητικών μορίων της κυτταρικής επιφάνειας, μετά από έκκριση προφλεγμονοδών κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων όπως και μετά από πρωτεόλυση μέσω ενδοκυττάρων μορίων που όλα μαζί συμβάλουν στην ιστική βλάβη την ενδομητρίωσης μετά από κυτταρική δυσίδυση. Μέχρι τώρα δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για τον ρόλο του ADAM8 τόσο στο γυναικείο γεννητικό σύστημα όσο και στην ενδομητρίωση. Η εδρεωμένη άποψη ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα μόρια, ADAM8, TNFα, διαλυτό TNF-RI και διαλυτό CD23, τα επίπεδα των οποίων είναι αυξημένα στο περιτοναϊκό υγρό των γυναικών με ενδομητρίωση μπορεί να μας κάνει να θεωρήσουμε μία πιθανή εμπλοκή του ADAM8 στη γένεση μία χρόνιας νόσου όπως η ενδομητρίωση (Moss ML et al., 2004). Εντούτις στην μελέτη μας τα επίπεδα του ADAM8 στον ορό δεν φάνηκαν να είναι αυξημένα στις γυναίκες με ενδομητρίωση όταν έγινε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.

Κάναμε όλη αυτή τη μελέτη προσδοκώντας ότι μία αυξημένη έκφραση των CD40, CD40L και ADAM8 θα μπορούσε να αποδείξει τον φλεγμονώδη-αυτοάνοσο χαρακτήρα της ενδομητριοσικής νόσου. Στη μελέτη μας ούτε τα επίπεδα του CD40-CD40L ούτε τα επίπεδα του ADAM8| δεν βρέθηκαν υψηλότερα στις γυναίκες με ενδομητρίωση. Η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων μας είναι περιορισμένη λόγω του μικρού αριθμού των γυναικών με ενδομητρίωση που έλαβαν μέρος στη μελέτη. Μία επιπλέον δυσκολία της μελέτης μας ήταν η έλλειψη παρόμοιων βιβλιογραφικών δεδομένων μετα οποία θα μπορούσαμε να συγγρίνουμε τα δικά μας αποτελέσματα. Είναι φανερό ότι χρειάζονται

περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα για να φωτίσουν το μυστηριώδες προφίλ της ενδομητρίωσης.

Z. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ελληνική Περίληψη

Κλινικές και μοριακές μελέτες είναι επί του παρόντος ανεπαρκείς ως προς το να προσδιορίσουν την σαφή αιτιολογία τόσο της εγκατάστασης όσο και της εξέλιξης της ενδομητρίωσης. Πρόσφατα, μια σειρά μελετών, διερεύνησε το ρόλο των φλεγμονωδών παραγόντων καθώς και των ανοσολογικών στην πάθηση αυτή.

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η διερεύνηση του ρόλου των μορίων CD40, CD40L και ADAM8 σε ασθενείς με ενδομητρίωση. Αυτοί οι τρεις δείκτες φλεγμονής μετρήθηκαν στον ορό εβδομήντα έξι (76) γυναικών που λάμβαναν μέρος στη μελέτη μας. Είκοσι – εννέα (29) γυναίκες, μέσης ηλικίας 36.9, (± 9.2 SD) έτη δεν έπασχαν από ενδομητρίωση και χρησίμευσαν στην μελέτη μας ως ομάδα ελέγχου. Από τις γυναίκες που έπασχαν από την ενδομητρίωση, δεκαπέντε (15) ήταν σταδίου I-II και τριάντα δύο (32) σταδίου III-IV. Κάναμε την συγκεκριμένη μελέτη προσδοκώντας να αποδείξουμε ότι η αυξημένη έκφραση των CD40, CD40L και ADAM8 σε ασθενείς με ενδομητρίωση αποδεικνύει τον φλεγμονώδη-αυτοάνοσο χαρακτήρα της ενδομητρίωσης. Στην μελέτη μας, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στα επίπεδα του ορού, των CD40, ADAM 8, CD40L ανάμεσα στις δύο ομάδες. Το στάδιο της ενδομητρίωσης δεν δείχνει να επηρεάζει τα επίπεδα του ορού των CD40, ADAM 8, CD40L. Η δυσκολία στη μελέτη μας ήταν ότι η έλλειψη βιβλιογραφικών δεδομένων δεν επέτρεπε την σύγκριση των αποτελεσμάτων μας με αυτά άλλων παρόμοιων μελετών. Περεταίρω έρευνες χρειάζονται για να διαλευκανθεί ο ρόλος των παραγόντων φλεγμονώδους διεργασίας στην παθογένεια της ενδομητρίωσης

Λέξεις Κλειδί: αιτιοπαθογέννεση, ενδομητρίωση, οξειδωτικό στρες, δείκτες οξειδωτικού στρες.

H. ENGLISH SUMMARY

Αγγλική Περίληψη

Clinical and molecular research data are still insufficient to determine the onset, aetiology and progression of endometriosis. Recently, a number of studies have been investigating the role of the inflammatory-immune factor. The role of inflammation in tissue infiltration and staging of endometriosis is limited.

The aim of this study is to investigate the presence of CD40, CD40L and ADAM8 among endometriotic patients. These three markers of inflammation were measured in the serum of each of 76 women participating in the study. Twenty-nine (29) women, of mean age 36.9, (± 9.2 SD) years free of endometriosis served as the control group. Of the endometriotic women fifteen (15) had a stage I-II and thirty two (32) stage III-IV disease. We undertook the present investigation expecting that an increased expression of CD40, CD40L and ADAM8 would testify to the inflammatory-autoimmune character of endometriosis. No difference in the levels of CD40, ADAM 8, CD40L was detected between the two groups. The stage of endometriosis did not affect CD40, ADAM 8, CD40L serum concentrations. A difficulty in our study is the lack of data with which to compare our results. Further investigation is needed to elucidate the role of these inflammatory markers in endometriosis.

Key Words: oxidative stress, endometriosis, markers of oxidative stress.

Θ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abe M, Kawamoto K, Okamoto H, et al. Induction of collagenase-2 (matrix metalloproteinase-8) gene expression by interleukin-1beta in human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res* 2001, 36: 153-159.
- Agarwal A, Allamaneni SS. Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction. *Curr Med Chem* 2005, 12: 1161-1208.
- Agarwal A, Gupta S, Sharma R. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2005, 3: 1-21.
- Agarwal A, Saleh R, Bedaiwy M. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertility and Sterility* 2003, 79: 829-843.
- Agic A, Xu H, Rehbein M, Wolfler MM, Ebert AD, Hornung D. Cognate chemokine receptor 1 messenger ribonucleic acid expression in peripheral blood as diagnostic test for endometriosis. *Fertil Steril* 2007 (in press).
- Alsalameh S, Amin R, Gemba T, et al. Identification of mesenchymal progenitor cells in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Arthritis Rheum* 2004, 50: 1522-1532.
- American Fertility Society. Classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1979, 32: 633-645.
- Amour A, Knight CG, English WR, et al. The enzymatic activity of ADAM8 and ADAM9 is not regulated by TIMPs. *FEBS Letters* 2002, 524: 154-158.
- Anaf V, Simon P, El Nakadi I, et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2002, 17: 1895-1900.

- Andersson S, Moghrabi N. Physiology and molecular genetics of 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenases. *Steroids* 1997, 62: 143-147.
- Anwaruddin S, Januzzi JL, Baggish AL, Lewandrowski EL, Lewandrowski KB. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. *Am J Clin Pathol* 2005, 123: 140-145.
- Apple FS, Quist HE, Otto AP, Mathews WE, Murakami MM. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clin Chem* 2002, 48: 1097-1100.
- Arnhold J. Free radicals-friends or foes? Properties, functions, and secretions of human myeloperoxidase. *Biochemistry* 2004, 69: 4-9.
- Arumugam K. Endometriosis and infertility: raised iron concentration in the peritoneal fluid and its effect on the acrosome reaction. *Hum Reprod* 1994, 9: 1153-1157.
- Arumugam K, Yip YC. De novo formation of adhesions in endometriosis. The role of iron and free radicals reactions. *Fertil Steril* 1995a, 64: 62-64.
- Arumugam K, Yip YC. Endometriosis and infertility: the role of exogenous lipid peroxides in peritoneal fluid. *Fertil Steril* 1995b, 3: 198-199.
- Awadalla SG, Friedman CI, Haq AU, et al. Local peritoneal factors: their role in infertility associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987, 157: 1207-1214.
- Abrao MS, Podgaec S, Filho BM, Ramos LO, Pinotti JA, De Oliveira RM. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 12(11):2523-2527, 1997

- Am J Physiol 1 Lung Cell Mol Physiol 286(3):L473-L487, 2004 Leveille C, Bouillon M, Guo W, et al. CD40 ligand binds to alpha5beta1 integrin and triggers cell signaling. *J Biol Chem* 2007; **282** :5143-51.
- Amour A, Knight CG, English WR, et al. The enzymatic activity of ADAM8 and ADAM9 is not regulated by TIMPs. *FEBS Lett* 2002; **524** :154-8.
- Armitage RJ, Fanslow WC, Strockbine L, et al. Molecular and biological characterization of a murine ligand for CD40. *Nature* 1992; **357** :80-2.
- Aukrust P, Damas JK, Solum NO. Soluble CD40 ligand and platelets: self-perpetuating pathogenic loop in thrombosis and inflammation? *J Am Coll Cardiol* 2004; **43** :2326-8.
- Baranova H, Canis M, Ivaschenko T, Albuissou E, Bothorishvilli R, Baranov V, Malet P, Bruhat MA. Possible involvement of arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis. *Mol Hum Reprod* 1999, 5: 636-641.
- Bar-Or D, Curtis G, Rao N et al. Characterization of the Co²⁺ and Ni²⁺ binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. *Eur J Biochem* 2001, 268: 42-47.
- Becherini L, Gennari L, Masi L, Mansani R, Massart F, Morelli A, Falchetti A, Gonnelli S, Fiorelli G, Tanini A, Brandi ML. Evidence of a linkage disequilibrium between polymorphisms in the human estrogen receptor alpha gene and their relationship to bone mass variation in postmenopausal Italian women. *Hum Mol Gen* 2000, 9: 2043-2050.
- Becker J, Craig EA. Heat shock proteins as molecular chaperons. *Eur J Biochem* 1994, 219: 11-23.

- Bedaiwy M, Falcone T, Mascha E, Casper R. Genetic polymorphism in the Fibrinolytic System and Endometriosis. *Obstet & Gynecol* 2006, 108: 162-168.
- Beliard A, Donnez J, Nisolle M, et al. Localization of laminin, fibronectin, E-cadherin, and integrins in endometrium and endometriosis. *Fertil Steril* 1997, 67: 266-272.
- Bodey B, Bodey BJ, Siegel SE, et al. The role of the reticulo-epithelial (RE) cell network in the immuno-neuroendocrine regulation of intrathymic lymphopoiesis. *Anticancer Res* 2000, 20: 1871-1888.
- Bowen MA, Aruffo A. Adhesion molecules, their receptors, and their regulation: analysis of CD6-activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM/CD166) interactions. *Transplant Proc* 1999, 31: 795-796.
- Bulun SE, Simpson ER, Word RA. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78: 736-743.
- Burke-Gaffney A, Callister M, Nakamura H. Thioredoxin: friend or foe in human disease? *TRENDS Pharmacol Sci* 2005, 26: 398-404.
- Buyalos RP, Funari VA, Azziz R, et al. Elevated interleukin-6 levels in peritoneal fluid of patients with pelvic pathology. *Fertil Steril* 1992, 58: 302-306.
- Brown OA, Sosa YE, Dardenne M, Pleau JM, Goya RG. Studies on the gonadotropin-releasing activity of thymulin: changes with age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55(4): B170-B176, 2000
- Buchner K, Henn V, Grafe M, De Boer O, Becker AE, Kroczeck R. CD40 ligand is selectively expressed on CD4+ T cells and platelets: implications for CD40-CD40L signalling in atherosclerosis. *J Pathol* 201:288-295, 2003

- Calhaz-Jorge C, Costa AP, Santos MC, et al. Soluble intercellular adhesion molecule 1 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis correlates with the extension of peritoneal implants. *Eur J of Obst and Gyn and Repr Biol* 2003, 106: 170-174.
- Cameron IT, Campbell S. Nitric oxide in the endometrium. *Hum Reprod Update* 1998, 4: 565-569.
- Cassina PC, Hauser M, Kad G, et al. Catamenial hemoptysis: diagnosis with MRI. *Chest* 1997, 111: 1447-1450.
- Cataldo DD, Gueders MM, Rocks N, et al. Pathogenic role of matrix metalloproteases and their inhibitors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease and therapeutic relevance of matrix metalloproteases inhibitors. *Cell Mol Biol* 2003, 49: 874-884.
- Cedars M. Endometriosis. *Current Surgical Diagnosis and treatment in Way L, Doherty G editors* 2003, 42: 1095-1098.
- Cedars M. Endometriosis. In: Way LW, Doherty GM editors. *Current surgical, diagnosis and Treatment, USA*, 2003, 42: 1095-1098.
- Chandler S, Cossins J, Lury J, et al. Macrophage metalloelastase degrades matrix and myelin proteins and processes a tumour necrosis factor-alpha fusion protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1996, 228: 421-429.
- Chang CC, Hsieh YY, Tsai Fj, Tsai CH, Tsai HD, Lin CC. The proline form of p53 codon 72 polymorphism is associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2002, 77: 43-45.
- Chiang K, Parthasarathy S, Santanam N. Estrogen, neutrophils and oxidation. *Life Sci* 2004, 75: 2425-2438

- Chubinskaya S, Huch K, Mikecz K, et al. Chondrocyte matrix metalloproteinase-8: up-regulation of neutrophil collagenase by interleukin-1 beta in human cartilage from knee and ankle joints. *Lab Invest* 1996, 74: 232-240.
- Clark AH. Endometriosis in a young girl. *Jama* 1984, 136: 690.
- Craig EA, Weissman JS, Horwich AL. Heat shock proteins and molecular chaperones: mediators of protein conformation and turn over in the cell. *Cell* 1994, 78: 365-372.
- Cramer DW. Epidemiology of endometriosis in adolescents. In: Wilson EA, ed. *Endometriosis*. New York: Alan Liss 1987, 1: 5-8.
- Cramer DW, Hornstein MD, Ng WG, Barbieri RL. Endometriosis associated with the N314D mutation of galatose-1-phosphate uridyl transferase (GALT). *Mol Hum Reprod* 1996, 2: 149-152.
- Croxato HB, Ortiz ME, Guiloff E, Ibarra A, Salvatierra AM, Croxato HD. Effect of 15 (s) – 15 methyl prostaglandin F2a on human oviductal motility and ovum transport. *Fertil Steril* 1978, 30: 408.
- Cunha-Filho JS, Gross JL, Lemos NA, et al. Prolactin and growth hormone secretion after thyrotrophin-releasing hormone infusion and dopaminergic (DA2) blockade in infertile patients with minimal/mild endometriosis. *Hum Reprod* 2002, 17: 960-965.
- Curtis P, Lindsay P, Jackson AE, Shaw RW. Adverse effects on sperm movement characteristic in women with minimal and mild endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1993, 100: 165-169.
- Czaja JA, Robinson JA, Eiselle SG, Scheffer G, Goy RW. Relationship between sexual skin color of female Rhesus monkeys and mid cycle plasma levels of oestradiol and progesterone. *J Reprod Fertile* 1977, 49: 147.

- Casamayor-Palleja M, Khan M, MacLennan IC. A subset of CD4+ memory T cells contains preformed CD40 ligand that is rapidly but transiently expressed on their surface after activation through the T cell receptor complex. *J Exp Med* 1995; **181** :1293-301.
- Christodoulakos G, Augoulea A, Lambrinoudaki I, Sioulas V, Creatsas G. Pathogenesis of endometriosis: the role of defective 'immunosurveillance'. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; **12** :194-202.
- Coto JA, Hadden EM, Sauro M, Zorn N, Hadden JW. Interleukin 1 regulates secretion of zinc-thymulin by human thymic epithelial cells and its action on T- lymphocyte proliferation and nuclear protein kinase C. *Proc Natl Acad Sci USA* 89(7752-7756, 1992
- Dawson S, Hamsten A, Wiman B, Henney A, Humphries S. Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasminogen activator inhibitor activity. *Arterioscler Thromb* 1991, 11: 183-190.
- Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in Hep G2 cells. *J Biol Chem* 1993, 268: 10739-10745.
- De Bruin JP, Dorland M, Spek ER, Posthuma G, Van Haaften M, Loorman CW, Te Velde ER. Ultrastructure of the resting ovarian follicle pool in healthy young women. *Biol Reprod* 2002, 66: 1151-1160.
- De Graeff-Meeder ER, van Eden W, Rijkers GT et al. Juvenile chronic arthritis: T cell reactivity to human HSP60 in patients with a favorable course of arthritis. *J Clin Invest* 1995, 95: 934-940.

- Denny E. Women's experience of endometriosis. *J Adv Nurs* 2004, 46: 641-648.
- Di Zerega CS, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Hum Reprod Update* 2001, 7: 547-555.
- Djursing H, Petersen K, Weberg E. Symptomatic postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Scand* 1981, 60: 529.
- Dmowski WP, Gebel HM, Braun DP. Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytotoxicity of endometrial cells in endometriosis. *Human reproduction Update* 1988, 4: 696-701.
- Dmowski WP, Gebel HM, Braun DP. The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994, 159: 7-14.
- Dmowski WP, Radwanska E, Binor Z, Rana N. Mild endometriosis and ovulation dysfunction: Effect of danazol treatment on success of ovulation induction. *Fertil Steril* 1986, 46: 784.
- Dmowski WP, Rana N, Michalowska J, et al. The effect of endometriosis, in stage and activity, and of autoantibodies on in vitro fertilization and embryo transfer success rates. *Fertil Steril* 1995, 63: 555-562.
- Donnez J, Smoes P, Gillerot S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998, 13: 1686-1690.
- Donnez J, Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Van Gossum JP, Pirard C, Jadoul P, Squifflet J, Smets M. Current thinking on the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002, 54(Suppl 1): 52-58.
- Dos Reis R, De Sa M, De Moura M, et al. Familial risk among patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1999, 16: 500-503.

- Duson CK, Zelenik JS. Vulvar endometriosis. *Obstet Gynecol* 1954, 3: 76.
- Danese S, Sans M, Fiocchi C. The CD40/CD40L costimulatory pathway in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; **53** :1035-43.
- Danese S, Sans M, Fiocchi C. The CD40/CD40L costimulatory pathway in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; **53** :1035-43.
- Danese S, Katz JA, Saibeni S, et al. Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD40 ligand in the circulation of inflammatory bowel disease patients. *Gut* 2003; **52** :1435-41.
- DeMali KA, Wennerberg K, Burridge K. Integrin signaling to the actin cytoskeleton. *Curr Opin Cell Biol* 2003; **15** :572-82.
- Dollery CM, Owen CA, Sukhova GK, Krettek A, Shapiro SD, Libby P. Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaques: production by macrophages. *Circulation* 107(22):2829-2836, 2003
- Eisenberger M, Abrams J. Gonadotropin hormone-releasing hormone analogs for the treatment of prostatic cancer. *Drugs of Today* 1988, 24(4): 241-248.
- Eisermann J, Gast MG, Pineda J, et al. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 1988, 50: 573-579.
- Elfis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999, 353: 1476-1480.
- Enan E, Lasley B, Stewart D, et al. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) modulates function of human luteinizing granulosa cells via cAMP signaling and early reduction of glucose transporting activity. *Reprod Toxicol* 1996, 10: 191-198.

- Ericsson P, Kallin B, Van't Hooft FM, Bavenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92: 1851-1855.
- Fakih H, Baggett B, Holtz G, et al. Interleukin-1: a possible role in the infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1987, 47: 213-217.
- Fasciani A, Bocci G, Xu J, Bielecki R, Greenblatt E, Leyland N. Three-dimensional in vitro culture of endometrial explants mimics the early stages of endometriosis. *Fertil Steril* 2003, 80: 1137-1143.
- Feinberg MW, Jain MK, Werner F, et al. Transforming growth factor-beta 1 inhibits cytokine-mediated induction of human metalloelastase in macrophages. *J Biol Chem* 2000, 275: 25766-25773.
- Ferrari R, Ceconi C, Curelo S et al. Oxygen free radicals and myocardial damage: protective role of thiol containing agents. *Am J Med* 1991, 91: 95S-105S.
- Forsgren H, Lindhagen J, Melander S, Wagermark J. Colorectal endometriosis. *Acta Chir Scand* 1983, 149: 431.
- Foster DC, Stern JL, Buscema J, Rock JA, Woodruff JD. Pleural and parenchymal pulmonary endometriosis. *Obstet Gynecol* 1981, 58: 552.
- Fujimoto J, Hirose R, Sakaguchi H, Tamaya T. Expression of estrogen receptor – alpha and beta in ovarian endometriomata. *Mol Hum Reprod* 1999, 5: 742-747.
- Fuji S. Secondary müllerian system and endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165: 219-225.

- Fujiwara H, Tatsumi K, Kosaka K, et al. Human blastocysts and endometrial epithelial cells express activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM/CD166). *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 3437-3443.
- Fukaya T, Sugawara J, Yoshida H, et al. The role of macrophage colony stimulating factor in the peritoneal fluid in infertile patients with endometriosis. *Tohoku J Exp Med* 1994, 172: 221-226.
- Garcia L, Hinojosa L, Dominguez R, et al. Effects of infantile thymectomy on ovarian functions and gonadotrophin-induced ovulation in prepubertal mice: role of thymulin. *J Endocrinol* 2000, 166: 381-387.
- Geetanjali B, Uma S, Bansal MP. Changes in heat shock protein 70 localization and its content in rabbit aorta at various stages of experimental atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol* 2002, 11: 97-103.
- Georgiou I, Syrrou M, Bouba I, Dalkalitsis N, Paschopoulos M, Navrozoglou I, Lollis D. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with endometriosis. *Fertil Steril* 1999, 72: 164-166.
- Gibbons A. Dioxin tied to endometriosis. *Science* 1993, 262: 2.
- Gimferrer I, Calvo M, Mittelbrunn M, et al. Relevance of CD6-mediated interactions in T cell activation and proliferation. *J Immunol* 2004, 173: 2262-2270.
- Giudice C, Kao L. Endometriosis. *Lancet* 2004, 364: 1789-1799.
- Giudice LC, Dsupin BA, Gargosky SE, et al. The insulin-like growth factor system in human peritoneal fluid: Its effects on endometrial stromal cells and its potential relevance to endometriosis. *J of Clin Endocrinol and Metab* 1994, 79: 1284-1293.

- Gleicher N, El-Roeiy A, Confino E, et al. Autoantibodies in reproductive failure. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol* 1987, 70:115-122.
- Gleicher N. The role of humoral immunity in endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994, Suppl:159: 15-17.
- Golan A, Winston RML, Dargenio R. Experimental endometriosis: a microsurgical animal model in rats. *J Med Sci* 1984, 20: 1094.
- Goodman JD, Macchia RJ, Macasaet MA, Schneider M. Endometriosis of the urinary bladder. *Am J Radiol* 1980, 135: 625.
- Goodman AL, Hodgen GD. The ovarian triad of the primate menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1983, 39: 1.
- Goswami AK, Sharma SK, Tandon SP, et al. Pancreatic endometriosis presenting as a hypovascular renal mass. *J Urol* 1986, 135: 112.
- Goya RG, Brown OA, Pleau JM, et al. Thymulin and the neuroendocrine system. *Peptides* 2004, 25: 139-142.
- Gregoriou G, Bakas P, Vitoratos N, et al. Evaluation of serum prolactin levels in patients with endometriosis and infertility. *Gynecol Obstet Invest* 1999, 48: 48-51.
- Groothuis PG, Koks CA, de Goeij AF, et al. Adhesion of human endometrial fragments to peritoneum in vitro. *Fertil Steril* 1999, 71: 1119-1124.
- Gruenwald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the coelomic walls. *Am J Obstet Gynecol* 1942, 44: 470.
- Gupta SD. Endometriosis of the thumb. *J Indian M A* 1985, 83: 122.
- Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 123:217-226, 2002

- Geldart T, Illidge T. Anti-CD 40 monoclonal antibody. *Leuk Lymphoma* 2005; **46** :1105-13.
- Grewal IS, Flavell RA. CD40 and CD154 in cell-mediated immunity. *Annu Rev Immunol* 1998; **16** :111-35.
- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; **364**: 1789-99.
- Haddad JJ, Land SC, Saade NE, et al. Immunomodulatory potential of thymulin-Zn(2+) in the alveolar epithelium: amelioration of endotoxin-induced cytokine release and partial amplification of a cytoprotective IL-10-sensitive pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 274: 500-505.
- Hahn DW, Carraher R, Foldesy R, McGuire JL. Studies on the mechanism of infertility associated with endometriosis and the effect of an LHRH agonist in an animal model for endometriosis. In Labrie F, Belanger A, Dupont A, (eds): "LHRH and its analogues". Amsterdam: Elsevier science Publishers 1984, p.203.
- Hahn DW, Carraher R, Foldesy R, McGuire JL. Development of an animal model for quantitatively evaluating effects of drugs on endometriosis. *Fertile Steril* 1985, 44: 410.
- Halban J. Metastatic hysteroadenosis. *Zentralbl Gynakol* 1925, 7: 387-391.
- Halme J, Becker S, Wing R. Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984, 148: 85-90.
- Hanemaaijer R, Sorsa T, Konttinen YT, et al. Matrix metalloproteinase-8 is expressed in rheumatoid synovial fibroblasts and endothelial cells. Regulation by tumor necrosis factor-alpha and doxycycline. *J Biol Chem* 1997, 272: 31504-31509.

- Haney AF. Endometriosis: Pathogenesis and pathophysiology. In: Wilson EA, ed. Endometriosis. New York: Alan Liss 1987, 3: 23-51.
- Harna M, Kocyugit A, Demir N. Role of plasma nitric oxide in complete hydatiform mole. Eur J Gynecol Oncol 2004, 25: 333-335.
- Hartle FU. Molecular chaperones in protein folding. Nature 1996, 381: 571-580.
- Hartman CG. Studies In the reproduction of monkeys *Macacus rhesus*, with special reference to menstruation and pregnancy. Carnegie Inst. Wash., Contrib Embryol 1932, 23: 1.
- Hawthorne HR, Kimbrough RA, David HC. Concomitant endometriosis and carcinoma of the rectosigmoid. Am J Obstet Gynecol 1951, 62: 681.
- Heinig J, Von Otte, Greb R, et al. Molecular mechanisms contributing to the pathogenesis of endometriosis. Gynecol Endocrinol 2002, 16: 493-504.
- Heimler I, Rawlins RG, Owen H, et al. Dioxin perturbs, in a dose - and time - dependent fashion, steroid secretion, and induces apoptosis of human luteinized granulosa cells. Endocrinology 1998, 139: 4373-4379.
- Hellebrekers B, Emeis J, Kooistra T, Trimbos JB, Moore N, Zwinderman K, Trimbos-Kemper T. A role for the fibrinolytic system in post surgical adhesion formation. Fertil Steril 2005, 83: 122-129.
- Hertig AT, Gore H. Tumors of the female sex organs (pt 3). Tumors of the ovary and the fallopian tubes. In "Atlas of Tumor Pathology". Armed Forces Institute of pathology, 1961.
- Hibbard J, Schreiber JR. Footdrop due to sciatic nerve endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1984, 149: 800.
- Higuchi Y, Yasui A, Matsuura K, et al. CD156 transgenic mice. Different responses between inflammatory types. Pathobiology 2002, 70: 47-54.

- Hill JA, Anderson DJ. Lymphocyte activity in the presence of peritoneal fluid from fertile women and infertile women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 161: 861-864..
- Hinojosa L, Chavira R, Dominguez R, et al. Effects of thymulin on spontaneous puberty and gonadotrophin-induced ovulation in prepubertal normal and hypothyroid mice. *J Endocrinol* 1999, 163: 255-260.
- Hippeli S, Elstner EF. Transitional metal ion-catalysed oxygen activation during pathogenic processes. *FEBS Lett* 1999, 443: 1-7.
- Ho HN, Wu MY, Chen SU, Chao KH, Chen CD, Yang YS. Total antioxidant status and nitric oxide do not increase in peritoneal fluids from women with endometriosis. *Hum Reprod* 1997, 12: 2810-2815.
- Holmdahl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation. *Eur J Surg* 1977, 577: 24-31.
- Houston DE. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race, and socioeconomic status. *Epidemiol Rev* 1984, 6: 167-191.
- Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, Wu JY, Tsai CH, Tsai HD. Androgen receptor trinucleotide polymorphism in endometriosis. *Fertil Steril* 2001, 76: 412-413.
- Huffman JW. External endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1951, 62 :1243-1247.
- Husson HM. Incidence of endometriosis in diagnostic laparoscopy. *J Reprod Med* 1976, 16: 135.
- Hwa V, Oh Y, Rosenfelt R. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocrine reviews* 1999, 20: 761-787.
- Ikeda K, Quertermous T. Molecular isolation and characterization of a soluble isoform of activated leukocyte cell adhesion molecule that modulates endothelial cell function. *J Biol Chem* 2004, 279: 55315-55323.

- Incefy GS, Mertelsmann R, Yata K, et al. Induction of differentiation in human marrow T cell precursors by the synthetic serum thymic factor, FTS. *Clin Exp Immunol* 1980, 40: 396-406.
- Inoue M, Ogawa H, Miyata M, et al. Expression of E-cadherin in normal, benign, and malignant tissues of female genital organs. *Am J Clin Pathol* 1992, 98: 76-80.
- Ishikawa M. Oxygen radicals-superoxide dismutase system and reproduction medicine. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1993, 45: 842-848.
- Jackson L, Schisterman E, Day-Rao R, Browne R, Armstrong D. Oxidative stress and endometriosis. *Hum. Reprod* 2005, 1-7.
- Jacobson VC. The autotransplantation of endometrial tissue in the rabbit. *Arch Surg* 1922, 5: 281.
- Jacobson VC. The intraperitoneal transplantation of endometrial tissue: an experimental study. *Arch Pathol Lab Med* 1926, 1: 169.
- Javert CT. Spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1952, 64: 780.
- Jayle J. Le Solenome du ventre de la femme. *Rev Franc de Gyn Obstet* 1926, 21: 285.
- Jekell A, Hossain A, Alehagen U, Dahlstrom U, Rosen A. Elevated circulating levels of thioredoxin and stress in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004, 6: 883-890.
- Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986, 67: 335.

- Jinnin M, Ihn H, Yazawa N, et al. Elevated circulating soluble CD40 ligand in patients with mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 2003, 22: 37-39.
- Jirasek JE, Henzl MR, Uher J. Periovarian peritoneal adhesions in women with endometriosis: structural patterns. *J Reprod Med* 1998, 43: 276-280.
- Jones RC. The effect of a luteinizing hormone releasing (LRH) agonist (Wy-40,972), levonorgestrel, danazol and ovariectomy on experimental endometriosis in the rat. *Acta Endocrinol* 1984, 106: 282.
- Jozwik M, Wolkczyński S, Szamatowicz M. Oxidative stress markers in preovulatory follicular fluid in humans. *Mol Hum Reprod* 1999, 5: 409-413.
- Kado N, Kitawaki J, Obayashi H, Ishihara H, Koshiba H, Kusuki I, Tsukamoto K, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Honjo H. Association of the CYP17 gene and CYP19 gene polymorphisms with risk of endometriosis in Japanese women. *Hum Reprod* 2002, 17: 897-902.
- Kanaan SA, Safieh-Garabedian B, Karam M, et al. Thymulin reduces the hyperalgesia and cytokine upregulation induced by cutaneous leishmaniasis in mice. *Brain Behav Immun* 2002, 16: 450-460.
- Karpel P, Appel D, Merav A. Pulmonary endometriosis. *Lung* 1985, 163: 151.
- Kaupilla A, Poulakka J, Ylikorkala O. Prostaglandin biosynthesis inhibitors and endometriosis. *Prostaglandins*.1979, 18: 655.
- Kempers RD, Dockerty MB, Hunt AB, Symmonds RE: Significant postmenopausal endometriosis surgery. *Surg Gyn Obstet* 1960, 11: 348.
- Kennedy S, Hadfield R, Mardon H, et al. Age of onset of pain symptoms in non-twin sisters concordant for endometriosis. *Hum Reprod* 1996, 11: 403-405.

- Kennedy S, Mardon H, Barlow D. Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1995, 12: 32-34.
- Kerr WS. Endometriosis involving the urinary tract. *Clin Obstet Gynecol* 1966, 9: 331.
- Khorram O, Garthwaite M, Grosen E, et al. Human uterine and ovarian expression of growth hormone-releasing hormone messenger RNA in benign and malignant gynecologic conditions. *Fertil Steril* 2001, 75: 174-179.
- Kim JG, Moon SY. Estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism is associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005, 84: 774-777.
- King AE, Critchley HO, Kelly RW, et al. Presence of secretory leukocyte protease inhibitor in human endometrium and first trimester decidua suggests an antibacterial protective role. *Mol Hum Reprod* 2000, 6: 191-196.
- King AE, Critchley HO, Sallenave JM, et al. Elafin in human endometrium: an antiprotease and antimicrobial molecule expressed during menstruation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 4426-4431.
- King NE, Zimmermann N, Pope SM, et al. Expression and regulation of a disintegrin and metalloproteinase (ADAM) 8 in experimental asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004, 31: 257-265.
- Kitawaki J, Obayashi H, Ishihara H, Koshiba H, Kusuki I, Kado N, Tsukamoto K, Hasegawa G, Nakamura N, Honjo H. Oestrogen receptor – alpha gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata. *Human Reproduction* 2001, 16: 51-55.

- Kligman I, Grifo JA, Witkin SS. Expression of the 60 kDa HSP in peritoneal fluids from women with endometriosis: implication for endometriosis-associated infertility. *Hum Reprod* 1996, 11: 2736-2738.
- Kligman I, Jeremias J, Resenwaks Z, Witkin SS, Cell-mediated immunity to human and Escherichia coli 60Kda HSP in women: association with history of spontaneous abortion and endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1998, 40(1): 32-36.
- Koga K, Osuga Y, Tsutsumi O, et al. Increased concentrations of soluble tumour necrosis factor receptor (sTNFR) I and II in peritoneal fluid from women with endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2000, 6: 929-933.
- Komura K, Sato S, Hasegawa M, et al. Elevated circulating CD40L concentrations in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2004, 31: 514-519.
- Konno A, Takada K, Saegusa J, et al. Presence of B7-2+ dendritic cells and expression of Thy1 cytokines in the early development of sialodacryadenitis in the IqI/Jic mouse model of primary Sjogren's syndrome. *Autoimmunity* 2003, 36: 247-254.
- Koumantakis E, Matalliotakis I, Neonaki M, et al. Soluble serum interleukin-2 receptor, interleukin-6 and interleukin-1a in patients with endometriosis and in controls. *Arch Gynecol Obstset* 1994, 255: 107-112.
- Koumas L, King AE, Critchley HO, et al. Fibroblast heterogeneity: existence of functionally distinct Thy 1(+) and Thy 1(-) human female reproductive tract fibroblasts. *Am J Pathol* 2001, 159: 925-935.
- Kruithof EK. Plasminogen activator inhibitors-a review. *Enzyme* 1988, 40: 113-121.
- Kats R, Collette T, Metz C, Akoum A. Marked elevation of macrophage migration

- inhibitory factor in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 78(1):69-76, 2002
- Kiener PA, Moran-Davis P, Rankin BM, Wahl AF, Aruffo A, Hollenbaugh D. Stimulation of CD40 with purified soluble gp39 induces proinflammatory responses in human monocytes. *J Immunol* 1995; **155** :4917-25.
- Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Sekine I, Ishimaru T. Differential macrophage infiltration in early and advanced endometriosis and adjacent peritoneum. *Fertil Steril* 2004; **81** :652-61.
- Kerkela E, Bohling T, Herva R, Una JA, Saarialho-Kere U. Human macrophage metalloelastase (MMP-12) expression is induced in chondrocytes during fetal development and malignant transformation. *Bone* 29(5):487-493, 2001
- Kim J, Kang SG, Kim JI, et al. Implication of ADAM-8, -9, -10, -12, -15, -17, and ADAMTS-1 in implantational remodeling of a mouse uterus. *Yonsei Med J* 2006; **47** :558-67.
- Kurata H, Matsumoto A, Fujiwara Y, Kondo K, Itakura H, Mitchell A, Fidge N. A candidate high density lipoprotein (HDL) receptor, HB2, with possible multiple functions shows sequence homology with adhesion molecules. *J Atheroscler Thromb* 4(3):1121-117, 1998.
- Land SC, Darakhshan F. Thymulin evokes IL-6-C/EBPbeta regenerative repair and TNF-alpha silencing during endotoxin exposure in fetal lung explants. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004, 286: 473-487.
- Lagod L, Paszkowski T, Sikorski R, Rola R. The antioxidant prooxidant balance in pregnancy complicated by spontaneous abortion. *Ginekol Pol* 2001, 72: 1073-1078.

- Lane RE. Endometriosis of the vermiform appendix. *J Obstet Gynecol* 1960, 79: 372.
- Langendonck AV, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002, 77: 861-870.
- Lathbury LJ, Salamonsen LA. In-vitro studies of the potential role of neutrophils in the process of menstruation. *Mol Hum Reprod* 2000, 6: 899-906.
- Lavigne MC, Thakker P, Gunn J, et al. Human bronchial epithelial cells express and secrete MMP-12. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 324: 534-546.
- Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001, 75: 1-10.
- Lee KS, Joo BS, Na YJ, Yoon MS, Choi OH, Kim WW. Relationships between concentrations of tumor necrosis factor- α and nitric oxide in follicular fluid and oocyte quality. *J Assist Reprod Genet* 2000, 17: 222-228.
- Leung TK, Rajendran MY, Monfries C, Hall C, Lim L. The human heat-shock protein family. Expression of a novel heat-inducible HSP70 (HSP70B') and isolation of its Cdna and genomic DNA. *Biochem J* 1990, 267: 125-132.
- Levesque MC, Heinly CS, Whichard LP, et al. Cytokine-regulated expression of activated leukocyte cell adhesion molecule (CD166) on monocyte-lineage cells and in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum* 1998, 41: 2221-2229.
- Loeken MR. Free radicals and birth defects. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004, 15: 6-14.
- Luisi S, Galleri L, Marini F, Ambrosini G, Brandi ML, Petraglia F. Estrogen receptor gene polymorphisms are associated with recurrence of endometriosis. *Fertil Steril* 2006, 85: 764-766.

- Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 75:1-10, 2001
- Lum HD, Buhtoiarov IN, Schmidt BE, et al. In vivo CD40 ligation can induce T-cell-independent antitumor effects that involve macrophages. *J Leukoc Biol* 2006; **79** :1181-92.
- Land SC, Dara khshan F. Thymulin evokes IL-6-C/EBPbeta regenerative repair and TNF-a silencing during endotoxin exposure in fetal lung explants.
- MacKenzie WF, Splitter GA, Valerio MG. Endometriosis in primates. *Med Primatol* 1972, 1: 288.
- Mahadevan MM, Trounson AO, Leron IF. The relationship of tubal blockade, infertility of unknown cause, suspected male infertility and endometriosis to success of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1983, 40: 755.
- Mandelin J, Li TF, Hukkanen MV, et al. Increased expression of a novel osteoclast-stimulating factor, ADAM8, in interface tissue around loosened hip prostheses. *J Rheumatol* 2003, 30: 2033-2038.
- Marchevsky AM, Zimmerman MJ, Aufses AH, Weiss H. Endometrial cyst of the pancreas. *Gastroenterology* 1984, 86: 1589.
- Marshall VE. Endometrial tissue in the kidney. *J Urol* 1943, 50: 652.
- Maslow LA, Learer A. Endometriosis of the kidney. *J Urol* 1950, 64: 564.
- Meyer R. Uber den staude der frage der adenomyosites adenomyoma in allgemeinen und adenomyonetitis sarcomastosa. *Zentralbl Gynakol* 1919, 36: 745.
- Meyer R. Uber endometrium in der tube, sowie uber die hierausentstehenden wirklichen und vetmantlichen folgen. *Zentralbl Gynakol* 1927, 51: 1482.

- Michowitz M, Baratz M, Stavorovsky M. Endometriosis of the umbilicus. *Dermatologica* 1983, 167: 326.
- Miwa K, Kishimoto C, Nakamura H, Makita T, Ishii K, Okuda N, Taniguchi A, Shioji K, Yodoi J, Sasayama S. Increased oxidative stress with elevated serum thioredoxin level in patients with coronary spastic angina. *Clin Cardiol* 2003, 26: 177-181.
- Miwa K, Kishimoto C, Nakamura H, Makita T, Ishii K, Okuda N, Yodoi J, Sasayama S. Serum thioredoxin and a-tocopherol concentrations in patients with major risk factors. *Circ J* 2005, 69: 291-294.
- Mocchegiani E, Ciavattini A, Santarelli L, et al. Role of zinc and alpha2 macroglobulin on thymic endocrine activity and on peripheral immune efficiency (natural killer activity and interleukin 2) in cervical carcinoma. *Br J Cancer* 1999, 79: 244-250.
- Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994, 73: 59-62.
- Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993, 72: 560-564.
- Moilanen M, Pirila E, Grenman R, et al. Expression and regulation of collagenase-2 (MMP-8) in head and neck squamous cell carcinomas. *J Pathol* 2002, 197: 72-81.
- Morcos RN, Gibbons WE, Findley WE. Effect of peritoneal fluid on in vitro cleavage of 2-cell mouse embryos: possible role in infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1985, 44: 678-683.
- Moss ML, Bartsch JW. Therapeutic benefits from targeting of ADAM family members. *Biochemistry* 2004, 43: 7227-7235.

- Mulayim N, Savlu A, Guzeloglu-Kayisli O, et al. Regulation of endometrial stromal cell matrix metalloproteinase activity and invasiveness by interleukin-8. *Fertil Steril* 2004, 81: 904-911.
- Murphy A, Palinski W, Rankin S, Morales A, Parthasarathy S. Evidence for oxidatively modified lipid-protein complexes in endometrium and endometriosis. *Fertility and Sterility* 1998, 69(6): 1092-1094.
- Murphy AA, Santanam M, Parthasarathy S. Endometriosis: a disease of oxidative stress? *Semin Reprod Endocrinol* 1998, 16: 263-273.
- Muscatto JJ, Haney AF, Weinberg JB. Sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages: a possible cause of infertility in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1982, 144(5): 503-510.
- Mutze S, Hebling U, Stremmel W, Wang J, Stremmel W, Wang J, Arnold J, Pantopoulos K, Mueller S. Myeloperoxidase-derived hypochlorous acid antagonizes the oxidative stress mediated activation of iron regulatory protein. *J Biol Chem* 2003, 278(42): 40542-40549.
- Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2004, 122: 369-382.
- Mandelin J, Li TF, Hukkanen MV, et al. Increased expression of a novel osteoclast-stimulating factor, ADAM8, in interface tissue around loosened hip prostheses. *J Rheumatol* 2003; **30** :2033-8.
- Matarese G, Alviggi C, Sanna V, Howard JK, Lord GM, Carranetta C, Fontana S, Lechler RI, Bloom SR, De Placido G. Increased leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 85(7):2483-2487, 2000
- Moss ML, Bartsch JW. Therapeutic benefits from targeting of ADAM family

- members. *Biochemistry* 2004; **43** :7227-35.
- Mulayim N, Savlu A, Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA, Arici A. Regulation of endometrial stromal cell matrix metalloproteinase activity and invasiveness by interleukin-8. *Fertil Steril* 2004; **81** Suppl 1 :904-11.
- Murphy AA, Palinski W, Rankin S, Morales AJ, Parthasarathy S. Evidence for oxidatively modified lipid-protein complexes in endometrium and endometriosis. *Fertil Steril* 1998; **69** :1092-4.
- Nagata M. Inflammatory cells and oxygen radicals. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005, 4(4): 503-504.
- Nap A, Groothuis P, Demir A, et al. Pathogenesis of endometriosis. *Best Pract and Research Clin Obstet and Gynec* 2004, 18: 233-244.
- Nip MM, Miller D, Taylor PV, Gannon MJ, Hancock KW. Expression of HSP 70Kda in human endometrium of normal and infertile women. *Hum Reprod* 1994, 9(7): 1253-1256.
- Nishida M, Nasu K, Ueda T, et al. Endometriotic cells are resistant to interferon- γ -induced cell growth inhibition and apoptosis: a possible mechanism involved in the pathogenesis of endometriosis. *Molec Hum Repr* 2004, 11: 29-34.
- Nisolle M, Casanas-Roux F, Donnez J. Immunohistochemical analysis of proliferative activity and steroid receptor expression in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 1997, 68: 912-919.
- Njemini R, Lambert M, Demanet C, Mets T. Elevated serum heat-shock protein 70 levels in patients with acute infection: use of an optimized enzyme-linked immunosorbent assay. *Scand J Immunol* 2003, 58: 664-669.
- Njemini R, Demanet C, Mets T. Inflammatory status as an important determinant of heat shock protein 70 serum concentrations during aging. *Biogerontology*

- 2004, 5: 31-38.
- Noble LS, Simpson ER, Johns A, et al. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 174-179.
- Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 600-606.
- Noda Y, Matsumoto H, Umaoka Y, Tatsumi K, Kishi J, Mori T. Involvement of superoxide radicals in the mouse two-cell block. *Mol Reprod Dev* 1991, 28: 356-60.
- Novak Er, Jones GS, Jones HW. Endometriosis. In Novak ER, Jones GS, Jones HW Jr, (eds): "Novak's Textbook of Gynecology", 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, pp. 474-494, 1970.
- Oak MK, Chantler EN, Williams CA, Elstein M. Sperm survival studies in peritoneal fluid from infertile women with endometriosis and unexplained infertility. *Clin Reprod Fertil* 1985, 3: 297-303.
- Odukoya OA, Bansal A, Wilson P, et al. Soluble CD23 protein in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Hum Reprod* 1996, 11: 2018-2021.
- Oliker AJ, Harris AE. Endometriosis of the bladder in a male patient. *J Urol* 1971, 106: 858-859.
- Osborn B, Haney AF, Misukonis M, Weinberg JB. Inducible nitric oxide synthase expression by peritoneal macrophages in endometriosis-associated infertility. *Fertility and Sterility* 2002, 77(1): 46-51.
- Osmers RG, Blaser J, Kuhn W, et al. Interleukin-8 synthesis and the onset of labor. *Obstet Gynecol* 1995, 86: 223-229.

- Osteen KG, Bruner-Tran KL, Eisenberg E. Reduced progesterone action during endometrial maturation: a potential risk factor for the development of endometriosis. *Fertil Steril* 2005, 83: 529-537.
- Osteen KG, Bruner-Tran KL, Ong D, et al. Paracrine mediators of endometrial matrix metalloproteinase expression: potential targets for progestin-based treatment of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002, 955: 139-146.
- Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Distribution of heat shock proteins in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 1997, 68(1): 12-15.
- Ota H, Igarashi S, Tanaka T. Xanthine oxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 2001, 75: 785-790.
- Owen CA, Campbell EJ. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. *J Leukoc Biol* 1999, 65: 137-150.
- Palosaari H, Wahlgren J, Larmas M, et al. The expression of MMP-8 in human odontoblasts and dental pulp cells is down-regulated by TGF-beta1. *J Dent Res* 2000, 79: 77-84.
- Pilka R, Kudela M, Hansson S, et al. Novel matrix metalloproteinases in cycling endometrium. *Ceska Gynekol* 2004, 69: 262-266.
- Piva M, Horowitz GM, Sharpe-Timms KL. Interleukin 6 differentially stimulates haptoglobin production by peritoneal and endometriotic cells in vitro: a model for endometrium-peritoneum interaction in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 2553-2561.
- Pizzo A, Salmeri FM, Ardita FV, Sofo V, Tripepi M, Marsico S. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002, 54: 82-87.

- Pockley AG, Bulmer J, Hanks BM, Wright BH. Identification of human heat shock protein 60 (HSP 60) and anti-Hsp60 antibodies in the peripheral circulation of normal individuals. *Cell stress chaperones* 1999, 4: 29-35.
- Pockley AG, Wu R, Lemne C, Kiessling R, de Faire U, Frostegard J. Circulating heat shock protein 60 is associated with early cardiovascular disease. *Hypertension* 2000, 36: 303-307.
- Polak G, Rola R, Gogacz M, Koziol-Montewka M, Kotarski J. Malonyldialdehyde and total antioxidant status in the peritoneal fluid of infertile women. *Ginecol PII* 1999, 135-140.
- Poncelet C, Leblanc M, Walker-Combrouze F, et al. Expression of cadherins and CD44 isoforms in human endometrium and peritoneal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002, 81: 195-203.
- Porina M, Vespasiani G, Vergilli G, Mearini E, Micali F. Ureteral endometriosis: an endoscopic diagnosis. *Urology* 1985, 26: 566.
- Portz DM, Elkins TE, White R, Warren J, Adadevoh S, Randolph J. Oxygen free radicals and pelvic adhesion formation: blocking oxygen radical toxicity to prevent adhesion formation in an endometriosis model. *Int J Fertil* 1991, 36: 39-42.
- Powis G and Montfort WR. Properties and biological activities of thioredoxins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001, 41: 261-295.
- Quiles J, Roy D, Gaze D, Garrido IP, Avanzas P, Sinha M, Kaski JC. Relation of ischemia-modified albumin (IMA) levels following elective angioplasty for stable angina pectoris to duration of balloon-induced myocardial ischemia. *Amer J Card* 2003, 92: 322-324.

- Renner SP, Strick R, Oppelt P, Fasching PA, Engel S, Baumann R, Beckmann MW, Strissel PL. Evaluation of clinical parameters and estrogen receptor alpha gene polymorphisms for patients with endometriosis. *Reproduction* 2006,131: 153-161.
- Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of endometriosis: 1996. American Society for Reproductive Medicine Birmingham Alabama. *Fertility and Sterility* 1997, 67(5): 815-821.
- Rider V, Jones S, Evans M, et al. Estrogen increases CD40 ligand expression in T cells from women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001, 28: 2644-2649.
- Ridley JH. The histogenesis of endometriosis: a review of facts and fancies. *Obstet Gynecol Surv* 1938, 23: 1.
- Rier SE, Martin DC, Bowman RE, et al. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1993, 21: 433-441.
- Romano CC, Benedetto N, Catania MR, Rizzo A, Galle F, Losi E, Hasty DL, Rossano F. Commonly used antibiotics induce expression of Hsp 27 and Hsp 60 and protect human lymphocytes from apoptosis. *Int Immunopharmacol* 2004, 4: 1067-1073.
- Roma P, Catapano AL. Stress proteins and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996, 20(127): 147-154.
- Rong R, Ramachandran S, Santanam N, Murphy A, Parthasarathy S. Induction of monocyte chemotactic protein-1 in peritoneal mesothelial and endometrial cells by oxidized low-density lipoprotein and peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 2002, 78(4): 443-448.

- Roy D, Quiles J, Aldama G, Sinha M et al. Ischemia modified albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Intern J of Card* 2004, 97: 297-301.
- Reese KA, Reddy S, Rock JA. Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1996; **9** :125-8.
- Richens J, Fairclough L, Ghaemmaghami AM, Mahdavi J, Shakib F, Sewell HF. The detection of ADAM8 protein on cells of the human immune system and the demonstration of its expression on peripheral blood B cells, dendritic cells and monocyte subsets. *Immunobiology* 2007; **212** :29-38.
- Rong R, Ramachandran S, Santanam N, Murphy AA, Parthasarathy S. Induction of monocyte chemotactic protein-1 in peritoneal mesothelial and endometrial cells by oxidized low-density lipoprotein and peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; **78** : 843-8.
- Reyes-Moreno C, Girouard J, Lapointe R, Darveau A, Mourad W. CD40/CD40 homodimers are required for CD40-induced phosphatidylinositol 3-kinase-dependent expression of B7.2 by human B lymphocytes. *J Biol Chem* 2004; **279** :7799-806.
- Sacchetti A. Ischemia modified albumin: a new biochemical marker of myocardial ischaemia. *Emerg Med J* 2004, 21: 3-4.
- Safieh-Garabedian B, Dardenne M, Pleau JM, et al. Potent analgesic and anti-inflammatory actions of a novel thymulin-related peptide in the rat. *Br J Pharmacol* 2002, 136: 947-955.

- Safieh-Garabedian B, Kanaan SA, Jabbur SJ, et al. Cytokine-mediated or direct effects of thymulin on the nervous system as assessed by pain-related behavior. *Neuroimmunomodulation* 1999, 6: 39-44.
- Saleh N, Daw E. Endometriosis in non-gynecological sites. *Practitioner* 1980, 224: 1189.
- Sampson JA. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1925, 10: 649-664.
- Sampson JA. Intestinal adenomas of the endometrial type. *Arch Surg* 1920, 5: 217.
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927, 14: 422-469.
- Santanam N, Murphy AA, Parthasarathy S. Macrophages, oxidation, and endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2001, 955: 183-200.
- Savino W, Bartoccioni E, Homo-Delarche F, et al. Thymic hormone containing cells—IX. Steroids in vitro modulate thymulin secretion by human and murine thymic epithelial cells. *J Steroid Biochem* 1988, 30: 479-484.
- Savino W, Gagnerault MC, Bach JF, et al. Neuroendocrine control of thymic hormonal production. II. Stimulatory effects of endogenous opioids on thymulin production by cultured human and murine thymic epithelial cells. *Life Sci* 1990, 46: 1687-1697.
- Schenken RS, Asch RH. Surgical induction of endometriosis in the rabbit: effect on fertility and concentration of peritoneal fluid prostaglandins. *Fertil Steril* 1980, 34: 581.
- Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase

- defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1984, 41:122.
- Schlomann U, Rathke-Hartlieb S, Yamamoto S, et al. Tumor necrosis factor alpha induces a metalloprotease-disintegrin, ADAM8 (CD 156): implications for neuron-glia interactions during neurodegeneration. *J Neurosci* 2000, 20: 7964-7971.
- Schonbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci* 2001, 58: 4-43.
- Schrodt GR, Alcorn MO, Ibanez J. Endometriosis of the male urinary system: a case report. *J Urol* 1980, 124: 722-723.
- Scott RB, Novak RJ, Tindale RM. Umbilical endometriosis and Cullen's sign: study of lymphatic transport from pelvis to umbilicus in monkeys. *Obstet Gynecol* 1958, 11: 556.
- Seiki K, Sakabe K. Sex hormones and the thymus in relation to thymocyte proliferation and maturation. *Arch Histol Cytol* 1997, 60: 29-38.
- Seli E, Arici A. Endometriosis: Interaction of immune and endocrine systems. *Semin Reprod Med* 2003, 21: 135-144.
- Seli E, Berkkanoglu M, Aydin A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2003, 30: 41-61.
- Shanti A, Santanam N, Morales A, Pathasarathy S, Murphy A. Auto antibodies to markers of oxidative stress are elevated in women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 1999, 71(6): 1115-1118.
- Sharpe-Timms KL, Piva M, Ricke EA, et al. Endometriosis synthesizes and secretes a haptoglobin-like protein. *Biol Reprod* 1998, 58: 988-994.

- Sharpe-Timms KL, Zimmer RL, Ricke EA, et al. Endometriotic haptoglobin binds to peritoneal macrophages and alters their function in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002, 78: 810-819.
- Shimoya K, Moriyama A, Ogata I, et al. Increased concentrations of secretory leukocyte protease inhibitor in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2000, 6: 829-834.
- Shioji K, Matsuura Y, Iwase T, Kitaguchi S, Nakamura H Yodoi J. Successful immunoglobulin treatment for fulminant myocarditis and serial analysis of serum thioredoxin: A case report. *Circ J* 2002, 66: 977-980.
- Sillem M, Prifti S, Koch A, et al. Regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors in uterine endometrial cells of patients with and without endometriosis. *Europ J of Obst and Gynec and Repr Biol* 2001, 95: 167-174.
- Simpson JL, Elias S, Malinak LR, et al. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980, 137: 327-331.
- Singh EJ, Baccarini IM, Zuspan FP. Levels of prostaglandins F2 and E2 in human endometrium during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1975, 121: 1003.
- Sinha M, Gaze D, Tippins J, Collinson P, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003, 107: 2403-2405.
- Snesky TE, Liu DT. Endometriosis: associations with menorrhagia, infertility, and oral contraceptives. *Int J Gynaecol Obstet* 1980, 17: 573-576.
- Soldati G, Piffaretti-Yanez A, Campana A, Vlarchini N, Luerti M, Balema M. Effect of peritoneal fluid on sperm motility and velocity distribution using objective measurements. *Fertil Steril* 1989, 52: 113.

- Stadlmann S, Pollheimer J, Moser PL, et al. Cytokine-regulated expression of collagenase-2 (MMP-8) is involved in the progression of ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2003, 39: 2499-2505.
- Starzinski-Powitz A, Gaetje R, Zeitvogel A, et al. Tracing cellular and molecular mechanisms involved in endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998, 4: 724-729.
- Stilling D. Die entwicklung transplantierter Gewebsteile. *Verh dtsh Ges Pathol* 1903, 6: 122.
- Stokstad E. Pollution gets personal. *Science* 2004, 304: 1892-1894.
- Strasser EJ, Davis EM. Extraperitoneal inguinal endometriosis. *Am Surg* 1977, 43: 421.
- Sugino N, Takiguchi S, Kashida S, Karube A, Nakamura Y, Kato H. Superoxide dismutase expression in the human corpus luteum during the menstrual cycle and in early pregnancy. *Mol Hum Reprod* 2000, 6: 19-25.
- Sugioka K, Shimosegawa Y, Nakano M. Estrogens as natural anti-oxidants of membrane phospholipids peroxidation. *FEBS Lett* 1987, 210: 37-39.
- Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, Nakajima Y, Ishikawa H, Mitsuyoshi H. Serum thiredoxin levels as an indicator of oxidative stress in patients with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2000, 33: 616-622.
- Suzuki R, Miyazaki Y, Takagi K, et al. Matrix metalloproteinases in the pathogenesis of asthma and COPD: implications for therapy. *Treat Respir Med* 2004, 3: 17-27.
- Swart GW. Activated leukocyte cell adhesion molecule (CD166/ALCAM): Developmental and mechanistic aspects of cell clustering and cell migration. *Eur J Cell Biol* 2002, 81: 313-321.

- Szczepanska M, Kozlik J, Skrzypczak J, Mikolajczyk M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle. *Fertility and Sterility* 2003, 79(6): 1288-1293.
- Shanti A, Santanam N, Morales AJ, Parthasarathy S, Murphy AA. Autoantibodies to markers of oxidative stress are elevated in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1999; **71** :1115-8.
- Safieh-Garabedian B, Ochoa-Chaar CI, Poole S, Massad CA, Atweh SF, Jabbur SJ, Saade NE. Thymulin reverses inflammatory hyperalgesia and modulates the increased concentration of proinflammatory cytokines induced by i.c.v. endotoxin injection. *Neuroscience* 121(4):865-873, 2003
- Santanam N, Song M, Rong R, Murphy AA, Parthasarathy S. Atherosclerosis, oxidation and endometriosis. *Free Radical Research* 36(12):1315-1321, 2002
- Schwabe RF, Engelmann H, Hess S, Fricke H. Soluble CD40 in the serum of healthy donors, patients with chronic renal failure, haemodialysis and chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. *Clin Exp Immunol* 117(1):153-158, 1999
- Sitati E, McCandless EE, Klein RS, Diamond MS. CD40-CD40 ligand interactions promote trafficking of CD8⁺ T cells into the brain and protection against West Nile virus encephalitis. *J Virol* 2007; **81** :9801-11.
- Sillem M, Prifti S, Koch A, Neher M, Jauckus J, Runnebaum B. Regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors in uterine endometrial cells of patients with and without endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; **95** :167-74.
- Schonbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci* 2001; **58** :4-43.

- Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC, Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; **137** :327-31.
- Song M, Karabina SA, Kavtaradze N, Murphy AA, Parthasarathy S. Presence of endometrial epithelial cells in the peritoneal cavity and the mesothelial inflammatory response. *Fertil Steril* 2003; **79** Suppl 1 :789-94.
- Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 19(1): 160-167, 2004
- Stamenkovic I, Clark EA, Seed B. A B-lymphocyte activation molecule related to the nerve growth factor receptor and induced by cytokines in carcinomas. *EMBO J* 1989; **8** :1403-10.
- Schwettmann L, Wehmeier M, Jokovic D, et al. Hepatic expression of A disintegrin and metalloproteinase (ADAM) and ADAMs with thrombospondin motives (ADAM-TS) enzymes in patients with chronic liver diseases. *J Hepatol* 2008; **49** :243-50.
- Sidiropoulos PI, Boumpas DT. Lessons learned from anti-CD40L treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2004; **13** :391-7.
- Takagi Y, Gon Y, Todaka T, Nozaki K, Nishiyama A, Sono, Hashimoto N, Kikuchi H, Yodoi J. Expression of thioredoxin is enhanced in atherosclerotic plaques and during neointima formation in rats artery. *Lab Invest.* 1998, **78**: 957-966.
- Takagi Y, Nikaido T, Toki T, Kita N, Kanai M, Ashida T, Ohira S, Konis HI I. Levels of oxidative stress and redox-related molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction. *Virchows Arch* 2004, **444**: 49-55.

- Taketania Y, Kui T-M, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167: 265-270.
- Tavoria M, Gabriele T, Kola I, Anderson RL. A hitchhiker's guide to the human Hsp 70 family. *Cell stress chaperones* 1996, 1: 23-28.
- Tchetverikov I, Roday HK, Van El B, et al. MMP profile in paired serum and synovial fluid samples of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004, 63: 881-883.
- Teunen A, Ooms ECM, Tytgat GNJ. Endometriosis of the umbilicus. *Dermatologica* 1983, 167: 326.
- Todryk SM, Gough MJ, Pockley AG. Facets of heat shock protein 70 show immunotherapeutic potential. *Immunology*. 2003, 110: 1-9.
- Tranquilli LL, Bezzeccheri V, Giannubilo SR, Scagnoli C, Mazzani L, Garzetti GG. Amniotic vascular endothelial growth factor (VEGF) and nitric oxide (NO) in women with subsequent preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod* 2004, 113: 7-20.
- Trimbos-Kemper TCM, Trimbos JB, Van Hall EV. Adhesion formation in tubal surgery: results of the eight day laparoscopy in 18 patients. *Fertil Steril* 1985, 43: 395-400.
- Tummon IS, Gottshall PE, Dahl RR, Arimura A. Occult ovulatory dysfunction in women with minimal endometriosis or unexplained infertility. *Fertil Steril* 1987, 50: 716.
- Valerio DA, Miller RL, Innes JRM, Courtney KD, Pallotta AJ, Guttmacher RM: "Macaca Mulatta, Management of a Laboratory Colony". New York Landon: Academic Press, 1969.

- Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem.*2005, 12(10): 1161-1208.
- Valle RF. Endometriosis: current concepts and therapy. *Int J Gyn & Obst* 2002, 78: 107-119.
- Van der Linden PJ, de Goeij AF, Dunselman GA, et al. Endometrial cell adhesion in an in vitro model using intact amniotic membranes. *Fertil Steril* 1996, 65: 76-80.
- Van Schil PE, Vercauteren SR, Vetmeire PA, et al. Catamenial pneumothorax caused by thoracic endometriosis. *Ann Thorac Surg* 1996, 62: 585-586.
- Vega M, Johnson MC, Diaz HA, Urrutia LR, Troncoso JL, Devote L. Regulation of human luteal steroidogenesis in vitro by nitric oxide. *Endocrine* 1998, 8: 185-191.
- Vercellini P, Sacerdote P, Panerai AE, et al. Mononuclear cell beta-endorphin concentration in women with and without endometriosis. *Obstet Gynecol* 1992, 79: 743-746.
- Vernon MW, Graves K, Jawad MJ, Wilson EA. The surgical induction of endometriosis in the rat. Thirtieth meeting of the society for Gynecologic Investigation, Washington, DC, 1983.
- Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in rat. *Fertil Steril* 1985, 44: 684.
- Vinatier D, Cosson M, Dufour P. Is endometriosis an endometrial disease? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000, 91: 113-125.
- Vinatier D, Orazi G, Cosson M, et al. Theories of endometriosis. *Eur J of Obstet and Gynec and Reprod Biol* 2001, 96: 21-34.

- Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002; **77** :861-70.
- Vigano P. Perspectives: new treatment and novel etiopathogenic concepts. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 32(8): S28-S31, 2003
- Voellmy R, Aftab A, Schiller P, Bromley P, Rungger D. Isolation and functional analysis of a human 70,000-dalton heat shock protein gene segment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1985, 82 : 4949-4953.
- Wada K, Taniguchi A, Xu L, Okano T. rapid and highly sensitive detection of cadmium chloride induced cytotoxicity using the HSP 70B' promoter in live cells. *Biotechnol Bioeng* 2005, 92: 419-415.
- Wang HS, Chard T. IGFs and IGF-binding proteins in the regulation of human ovarian endometrial function. *J of Endocrinology* 1999, 161: 1-13.
- Wang Y, Sharma RK, Falcone T, Goldberg J, Agarwal A. Importance of reactive oxygen species in the peritoneal fluid of women with endometriosis or idiopathic infertility. *Fertil Steril* 1997, 68: 826-830.
- Wang Z, Yoshida S, Negoro K, Kennedy S, Barlow D, Mauro T. Polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene affect the risk of developing endometriosis in a Japanese population. *Fertil Steril* 2004, 81: 1650-1656
- Watson W, Yang X, Choi Y, Jones D, Kehrer J. Thioredoxin and its role in toxicology. *Toxicological Sciences* 2004, 78: 3-14.
- Weed JC, Arguembourg PC. Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility? *Clin Obstet Gynecol* 1980, 23: 885-893.

- Weinberg JB, Haney AF, Xu FJ, et al. Peritoneal fluid and plasma levels of human macrophage colony-stimulating factor in relation to peritoneal fluid macrophage content. *Blood* 1991, 78: 513-516.
- Weinstein BB, Weed JC, Collins CG, Lock FR, Schlosser JV. The effect of diethylstilbestrol dipropionate on endometrial transplants. *Endocrinology* 1940, 27: 903.
- Wereszczynska-Siemiakowska U, Dabrowski A, Siemiakowski A, et al. Serum profiles of E-selectin, interleukin-10, and interleukin-6 and oxidative stress parameters in patients with acute pancreatitis and non pancreatic acute abdominal pain. *Pancreas* 2003, 26: 144-152.
- Wicks MJ, Larson CP. Histologic criteria for evaluating endometriosis. *Northwest Med* 1949, 48: 611-614.
- Wieser F, Fabjani G, Tempfer C, Schneeberger C, Sator M, Huber J, Wenzl R. Analysis of an interleukin-6 gene promoter polymorphism in women with endometriosis by pyrosequencing. *Journal of the society for gynecological investigation* 2003, 10: 32-36.
- Williams JF, Richardson AC. Endometriosis of cervix uteri. *Obstet Gynecol* 1955, 6: 309.
- Williams TJ. Endometriosis. In Mattingly RF, Thompson JD (eds): "TeLinde's Operative Gynecology, 6th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, pp 257-286, 1985.
- Williams TJ, Pratt JH: Endometriosis in 1.000 consecutive celiotomies: incidence and management. *Am J Obstet Gynecol* 1977, 129: 245.
- Wilson E, Rock J, Stanford M. Extra Pelvic Endometriosis. In: Wilson EA, ed. *Endometriosis*. New York: Alan Liss 1987, 2: 185-206.

- Witz CA, Cho S, Montoya-Rodriguez IA, et al. The alpha-2/beta-1 and alpha-3/beta-1 integrins do not mediate attachment of endometrial cells to peritoneal mesothelium. *J Soc Gynecol Invest* 2001, 8: 222A.
- Wright BH, Corton JM, El-Nahas AM, Wood RF, PockleyAG. Elevated levels of circulating heat shock protein 70 (Hsp 70) in peripheral and renal vascular disease. *Heart Vessels* 2000, 15: 18-22.
- Wu L, Fan J, Matsumoto SI, et al. Induction and regulation of matrix metalloproteinase-12 by cytokines and CD40 signaling in monocyte/macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 269: 808-815.
- Wu MH, Chang YB, Lee YC, et al. The differential expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and regulation by interferon-gamma during the pathogenesis of endometriosis. *Am J of Reprod Immun* 2004, 51: 373-380.
- Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002, 22: 1547-1559.
- Yaich L, Dupont WD, Cavener DR, Parl FF. Analyzis of the PvuII restriction fragment-length polymorphism and exon structure of the estrogen receptor gene in breast cancer and paripheral blood. *Cancer Research* 1992, 52: 77-83.
- Yamada Y, Ando F, Niino N, Ohta S, Shimokata H. Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with bone mineral density of the femoral neck in elderly Japanese women. *J Mol Med* 2002, 80: 452-460.
- Yamagushi M, Matsusaki N, Hirota K, Miyake A, Tanizawa O. Interleukin- 6 possibly induced by interleukin-1 β in the pituitary gland stimulates the

- release of gonadotropins and prolactin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990, 122: 201-209.
- Yamawaki H, Pan S, Lee RT, Berk BC. Fluid shear stress inhibits vascular inflammation by decreasing thioredoxin-interacting protein in endothelial cells. *J Clin Invest* 2005, 115: 733-738.
- Yang WCV, Chen HW, Au HK, Chang CW, Huang CT, Yen YH, Tzeng CR. Serum and endometrial markers. *Best Pract & Res Clin Obstet Gynaecol* 2004, 18: 305-318.
- Yazdany J, Davis J. The role of CD40 ligand in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004, 13: 377-380.
- Yoshida T, Takaoki M, Kato K, et al. The activity of synthetic analogs of serum thymic factor (FTS) to convert mouse pre-T cells into Thy-1 positive cells. *Int J Immunopharmacol* 1984, 6: 141-146.
- Yoshiyama K, Higuchi Y, Kataoka M, Matsuura K, Yamamoto S. CD 156 (human ADAM8): expression, primary amino acid sequence, and gene location. *Genomics* 41(1):56-62, 1997
- Yamamoto S, Higuchi Y, Yoshiyama K, Shimizu E, Kataoka M, Hijiya N, Matsuura K. ADAM family proteins in the immune system. *Immunol Today* 20(6):278-284, 1999
- Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, et al. Deficient 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolise 17-beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 4474-4480.
- Zeitvogel A, Baumann R, Starzinski-Powitz A. Identification of an invasive, N-Cadherin-expressing epithelial cell type in endometriosis using a new cell culture model. *Am J of Pathology* 2001, 159: 1839-1852.

- Zeller JM, Henig I, Radwanska E, Dmowski WP. Enhancement of human monocyte and peritoneal macrophage chemiluminescence activities in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1987, 13: 78-82.
- Zhu J, et al. Increased serum levels of heat shock protein 70 are associated with low risk of coronary artery disease. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2003, 23: 1055-1059.