

## Ανασκόπηση

## Η μοριακή βάση της αιτιοπαθογένειας των λειομυώματων - Νεότερες εξελίξεις

**Κ. Πανταζής**  
**Κ. Λίνας**  
**Λ. Ζεπειρίδης**  
**Θ. Θεοδορίδης**  
**Θ. Αγοραστός**  
**Ι.Ν. Μπόντης**

### Περίληψη

Τα λειομύωματα της μήτρας είναι συχνοί καλοήθεις όγκοι του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, τα οποία, σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, σπάνια εξαλλάσσονται σε κακοήθειες. Ωστόσο, προκαλούν σοβαρή νοσηρότητα και αποτελούν συχνή ένδειξη χειρουργικής επέμβασης. Η αιτιοπαθογένειά τους είναι εξαιρετικά πολύπλοκη. Παρόλο που μέχρι σήμερα έχουν εντοπιστεί πολλοί μοριακοί παράγοντες που εμπλέκονται τόσο στην έναρξη των αλλαγών που οδηγούν από το φυσιολογικό μυομήτριο στο λειομύωμα, όσο και στη ρύθμιση της αύξησης του όγκου, δεν κατέστη ακόμη δυνατό να δημιουργηθεί ένα ενιαίο παθογενετικό μοντέλο. Χρωμοσωμικές βλάβες ανιχνεύονται στο 40-50% των λειομυώματων της μήτρας. Συχνότερη είναι η μετάθεση t(12;14)(q15;q23-q24), η έλλειψη del(7)(q22q32), καθώς και οι εσωτερικές μεταθέσεις στο ίδιο χρωμόσωμα, εσωτερικές μεταθέσεις των χρωμοσωμάτων 1,5, και 8, βλάβες στο 6p21 και βλάβες του χρωμοσώματος X (ιδιαίτερα με τη μορφή κυκλικού χρωμοσώματος), ενώ ο πλήρης κατάλογος των γνωστών χρωμοσωμικών βλαβών είναι ιδιαίτερα μακρύς. Από τις γονιδιακές βλάβες ιδιαίτερη σημασία φαίνεται να έχει η υπερέκφραση των πρωτεϊνών της ομάδας HMGI που κωδικοποιούνται από το γονίδιο HMGA2 (HMGAC) και δευτερευόντως από το γονίδιο HMGA1 (HMGIY). Ενοχοποιούνται ακόμη τα γονίδια RAD51L1, COX6C, ALDH2, HEI10 και RTVL-H3, ενώ παρατηρείται και μεγάλη υπερέκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τους υποδοχείς των οιστρογόνων, της προγεστερόνης και του αγγειογενετικού παράγοντα bFGF. Αντίθετα, παρατηρείται υποέκφραση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων EGR1, WT1, και του C-FOS, καθώς και των ευδοτωτικών γονιδίων της αγγειογένεσης CTGF και CYR61. Τα τελευταία χρόνια η τεχνολογία microarray επέτρεψε την ανίχνευση πολλών γονιδίων που εμφανίζουν διαφορετική έκφραση στα λειομύωματα συγκριτικά με το γειτονικό υγιές μυομήτριο.

**Όροι ευρετηρίου:** Λειομύωμα μήτρας, ινομύωμα, αιτιοπαθογένεια λειομυώματων, μοριακή αιτιοπαθογένεια λειομυώματων, γονιδιακά αίτια λειομυώματων.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα λειομύωματα της μήτρας είναι συχνοί καλοήθεις όγκοι που παρατηρούνται σε συχνότητα έως και 77%.<sup>(1)</sup> Αν και η εξαλλαγή τους προς κακοήθεις όγκους είναι αμφίβολη και σπάνια, με συχνότητα που δεν ξεπερνά το 0,1%, η σημασία τους για τη γυναίκα είναι μεγάλη, αφού σχετίζονται με

Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ.  
 Αλληλογραφία:  
 Κ. Πανταζής  
 Β. Ολγας 199,  
 546 46, Θεσσαλονίκη  
 Τηλ.: 2310 453801, 6944 817588  
 E-mail: koppan@otenet.gr  
 Κατατέθηκε: 15/01/2006  
 Εγκρίθηκε: 29/03/2006

πληθώρα επιπλοκών, από πρόωγο τοκετό και δυστοκία έως υπερμηνόρροια, δυσπαραινία, δυσχέρεια κένωσης της ουροδόχου κύστης και δυσκοιλιότητα.<sup>(2-5)</sup> Η σημασία τους γίνεται πρόδηλη λαμβάνοντας υπόψη πως σήμερα υπολογίζεται ότι αποτελούν την κύρια χειρουργική ένδειξη για το 30% των υστερεκτομών στις ΗΠΑ.

Η αιτιοπαθογένεια των λειομυμάτων είναι εξαιρετικά περίπλοκη και παρόλο που μέχρι σήμερα έχουν εντοπισθεί πολλοί εμπλεκόμενοι μοριακοί παράγοντες τόσο στην έναρξη των αλλαγών που οδηγούν από το φυσιολογικό μυομήτριο στο λειομύωμα, όσο και στη ρύθμιση της αύξησης του όγκου, δεν κατέστη ακόμη δυνατό να δημιουργηθεί ένα ενιαίο παθογενετικό μοντέλο. Μάλιστα παρατηρείται ότι διαφέρουν σημαντικά από τους περισσότερους άλλους όγκους, καθώς δεν χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερες διαταραχές του κυτταρικού κύκλου και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αλλά αποτελούν κλώνους φυσιολογικά πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων με διαταραχές διαφοροποίησης, οι οποίες επικεντρώνονται κυρίως στην ευαισθησία τους στις γεννητικές ορμόνες.<sup>(6)</sup>

Είναι αποδεκτό ότι τα λειομύματα αποτελούν ετερογενή ομάδα καλοήθων όγκων, με κριτήριο τα βιοχημικά τους χαρακτηριστικά, τη βιολογική τους συμπεριφορά και την επιδημιολογία τους. Σημαντικός αριθμός χρωμοσωμικών και γονιδιακών βλαβών έχουν συσχετισθεί με την αιτιοπαθογένεια των λειομυμάτων.<sup>(7)</sup> Επίσης, έχει εντοπισθεί μεγάλος αριθμός διαταραχών της έκφρασης των γονιδίων και της δραστηριότητας των ενζύμων, ενώ δεν λείπουν και οι ενδείξεις για τη συμμετοχή των ιογενών λοιμώξεων ως ενδιάμεσα συμβάματα που ενεργοποιούν τους προδιαθεσιακούς παράγοντες.<sup>(8)</sup>

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι, αν και κάθε λειομύωμα είναι μονοκλωνικό, δηλαδή αποτελείται από κύτταρα με ταυτόσημο γενετικό υλικό, διαφορετικά λειομύματα στην ίδια γυναίκα αποτελούν διαφορετικές κλωνικές σειρές κυττάρων, οι οποίες όμως ενδέχεται να φέρουν κάποιες κοινές βλάβες γενετικού υλικού.<sup>(9-13)</sup> Αυτό δείχνει ότι πιθανώς διαφορετικά λειομύματα στην ίδια μήτρα μοιράζονται γενετικά αίτια που αφορούν αρχικά και όχι μεταγενέστερα στάδια της αιτιοπαθογένειας, επιβεβαιώνοντας έτσι τη θεωρία των πολλαπλών βλαβών (multiple hits). Παραδόξως, δεν έχει επιβεβαιωθεί αν οι χρωμοσωμικές βλάβες συμβαίνουν πάντα στα αρχικά στάδια της αιτιοπαθογένειας ή αν μπορεί να συμβαίνουν μετά τη βλαπτική επίδραση άλλων παραγόντων που συμμετέχουν σε αυτήν.<sup>(11,14)</sup>

### ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Υπολογίζεται ότι στο 40-50% των λειομυμάτων της μήτρας ανιχνεύονται χρωμοσωμικές βλάβες.<sup>(15)</sup> Παρατηρήθηκε ότι εκείνα τα λειομύματα που φέρουν χρωμοσωμικές βλάβες είναι περισσότερο κυτταροβριθή και με μεγαλύτερο αριθμό μτώσεων, αλλά δεν έχει αποσα-

φηνισθεί ποια προγνωστική σημασία έχει το γνώρισμα αυτό για τη βιολογική τους συμπεριφορά.<sup>(16)</sup> Επίσης, έχει βρεθεί ότι τα υπορρογόνια και τα διατοιχωματικά λειομύματα είναι πιθανότερο να φέρουν χρωμοσωμικές βλάβες από ό,τι τα υποβλεννογόνια, ενώ το είδος της χρωμοσωμικής βλάβης συνδέεται με το μέγεθος των λειομυμάτων.<sup>(17,18)</sup>

Από τον ιδιαίτερα μακρύ κατάλογο των χρωμοσωμικών ανωμαλιών που έχουν βρεθεί σε λειομύματα μήτρας, η πιο συχνή είναι η μετάθεση t(12;14)(q15;q23~q24), η οποία αποτελεί το 20% των περιπτώσεων με χρωμοσωμική ανωμαλία και ενίοτε συνοδεύεται από εσωτερικές μεταθέσεις των χρωμοσωμάτων 1,5,8 και 10.<sup>(15,19)</sup> Η περιοχή 12q14~q15 είναι ιδιαίτερα σημαντική και ενέχεται στην παθογένεια και άλλων καλοήθων όγκων, όπως αγγειομύξωμα, ιναδένωμα του μαστού, ενδομήτριοι πολύποδες, λιπώματα κ.ά.

Η έλλειψη del(7)(q22q32) είναι μια άλλη συχνή βλάβη, η οποία αποτελεί το 17% των περιπτώσεων με χρωμοσωμική ανωμαλία.<sup>(20)</sup> Παρόμοιο αποτέλεσμα έχουν και οι εσωτερικές μεταθέσεις στο χρωμόσωμα 7. Πιστεύεται ότι οι βλάβες στο χρωμόσωμα 7 αποτελούν πρώιμο παθογενετικό στάδιο των λειομυμάτων της μήτρας.

Βλάβες στο 6p21, όπως π.χ. t(1;6)(q23;p21), t(6;14)(p21;q24), και t(6;10)(p21;q22), παρατηρούνται σε ποσοστό μικρότερο από το 5% των περιπτώσεων με χρωμοσωμική ανωμαλία,<sup>(21)</sup> ενώ βλάβες του χρωμοσώματος X, όπως del(X)(p11.2), t(X;12)(p22.3;q15), -X, der(5)t(X;5)(p11;p15), del(X)(q12), der(X)t(X;3)(p22.3;q11.2), και inv(X)(p22q13), με προτίμηση όπως φαίνεται στην περιοχή Xp11~p22, παρατηρούνται σπανιότερα.<sup>(22)</sup>

Διαταραχές του χρωμοσώματος 1, ιδιαίτερα με τη μορφή του κυκλικού χρωμοσώματος, παρατηρούνται σε συνδυασμό με άλλες βλάβες, και θεωρείται πως αποτελούν δευτερεύουσες και μεταγενέστερες παθογενετικά βλάβες.<sup>(23)</sup>

Σπανιότερα εμφανίζεται μονοσωμία 10 ή βλάβες του χρωμοσώματος 10, όπως del(10)(q22), του χρωμοσώματος 3, όπως ins(2;3)(q31;p12p25), del(3)(p14), del(3)(q24), και t(3;7)(p11;p11) και του χρωμοσώματος 13, όπως del(13q).<sup>(24-26)</sup>

Βλάβες στα χρωμοσώματα 6,2,21,5,11,8,4,18 έχουν, επίσης, αναφερθεί.<sup>(27-29)</sup>

### ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η ομάδα πρωτεϊνών HMGI (high-mobility group I proteins) έχει συσχετιστεί με διάφορους καλοήθεις όγκους, περιλαμβανομένων των λειομυμάτων, των λιπωμάτων και των ενδομήτριων πολυπόδων.<sup>(30)</sup> Οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από τα γονίδια HMGA2 και HMGA1 είναι μικρού μοριακού βάρους μόρια που συμμετέχουν στην αρχιτεκτονική της έλικας του DNA και τη μεταγραφική διαδικασία, εμφανίζουν δε δρα-

στηριότητα σχεδόν αποκλειστικά κατά την ενδομήτρια ζωή, ενώ στους ιστούς των ενηλίκων κατά κανόνα είναι αδρανής.<sup>(31,32)</sup> Παρατηρήθηκε ότι στα λειομύωματα εμφανίζονται ιδιαίτερα αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των πρωτεϊνών, ενώ στο γειτονικό υγιές μυομήτριο από την ίδια γυναίκα απουσιάζουν, και μάλιστα αυτή η δραστηριοποίηση των γονιδίων συνοδεύεται σε αρκετές περιπτώσεις από μεταλλάξεις.<sup>(33)</sup> Το γονίδιο HMGA2 (HMGIC), το οποίο πιθανολογείται πως εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 12 (12q15), στους ενηλίκους εμφανίζεται ενεργό μόνο στους πνεύμονες και στους νεφρούς.<sup>(34)</sup> Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι μεταλλάξεις ή άλλες βλάβες που προκαλούν δραστηριοποίηση του HMGA2 στο μυομήτριο συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια των λειομυωμάτων.<sup>(35)</sup> Η άποψη αυτή ενισχύεται και από in vitro έρευνες που έδειξαν ότι η καταστολή της έκφρασης του γονιδίου οδηγεί στη διακοπή της ογκογένεσης ή και στην υποστράφη.<sup>(36)</sup> Το γονίδιο HMGA1 (HMGIY), που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6 (6q21), έχει συσχετιστεί με αρκετούς καλοήθεις αλλά και κακοήθεις όγκους.<sup>(37-40)</sup> Το HMGA1 εκφράζεται σε μεγάλο ποσοστό λειομυωμάτων.<sup>(41)</sup>

Το γονίδιο RAD51L1, το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 14 (14q23~q24), συμμετέχει στην επανασύνδεση του DNA, μετά από τη διακοπή της συνέχειας των ελίκων και πιθανολογείται ότι είναι απαραίτητο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.<sup>(42,43)</sup> Πιστεύεται ότι έχει συνεργικό ρόλο με το HMGA2 στην αιτιοπαθογένεια των λειομυωμάτων, όπως επίσης και το γονίδιο COX6C, που εντοπίζεται στο 8q22~q23, το ALDH2 στο 12q24.1, το HEI10 στο 14q11 και το RTVL-H 3' στο χρωμόσωμα 12.<sup>(44-48)</sup>

Ο σημαντικός ρόλος των οιστρογόνων και της προγεστερόνης στην εξέλιξη των λειομυωμάτων είναι γνωστός. Στα λειομύωματα παρατηρείται μεγάλη υπερέκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τους υποδοχείς των οιστρογόνων (6q25.1 και 14q) και της προγεστερόνης (11q22), κάτι που θυμίζει έντονα την κύηση.<sup>(6,49)</sup> Στη συνέχεια η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων προκαλεί με τη σειρά της ενεργοποίηση διαφόρων γονιδίων και ενζύμων, όπως οι insulin-like growth factors I (12q22~q24.1) and II (11q25) (IGF-I, IGF-II), ο epidermal growth factor (4q25) (EGF) και ο υποδοχέας του, τα γονίδια του parathyroid hormone-related peptide (3p22~p21.1 και 2q33), το κολλαγόνο τύπου I και II και διάφοροι άλλοι παράγοντες, όπως ο υποδοχέας της ενδοθηλίνης-1, ο δεσμευτικός παράγοντας της ρηλαξίνης, πρωτεΐνες της κονεξίνης 43, οι διάλυτοι καλίου και άλλα.<sup>(50-55)</sup>

Τα τελευταία χρόνια η τεχνολογία microarray επέτρεψε την ανίχνευση πολλών γονιδίων με διαφορετική έκφραση στα λειομύωματα, συγκριτικά με το γειτονικό υγιές μυομήτριο. Στα λειομύωματα υπερεκφράζονται ιδιαίτερα τα γονίδια της doublecortin (Xq22.3~q23),

το CALPAINI-6, η IL17B, και η proteolipid protein-1. Επίσης, τα TGFβ3, IGF1, IGFII, cyclin-D1 (11q13 ή 5q32~q34), το MMPII, μερικά γονίδια του κολλαγόνου και εκείνα της ποπεΐνης 2 (χρωμόσωμα 3). Αντίθετα υποεκφράζονται τα C-FOS, C-JUN, TURA (3p21.1) και η νευριτίνη.<sup>(57,58)</sup>

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μειωμένη έκφραση του EGR1 (early growth response), το οποίο είναι ένα γονίδιο που σχετίζεται με το ογκοκατασταλτικό γονίδιο WT1. Παρατηρήθηκε ότι το EGR1 εμφανίζει μειωμένη έκφραση στα λειομύωματα και όταν η λειτουργία του αποκαθίσταται, τότε προκαλείται αναστολή της ανάπτυξης των μυομητρικών κυττάρων in vitro.<sup>(59)</sup> Παρόμοια φαίνεται να είναι και η μείωση δραστηριότητας του πρωτοογκογονιδίου C-FOS και άλλων, που έχουν συσχετιστεί με την παθογένεια των λειομυωμάτων.<sup>(59,60)</sup>

Δύο ευοδωτικά γονίδια της αγγειογένεσης, τα CTGF και CYR61, βρέθηκε πως υπερεκφράζονται στα λειομύωματα, ενώ αντίθετα το γονίδιο COL4A2, το οποίο κωδικοποιεί το πρόδρομο μόριο της ανασταλτικής ουσίας της αγγειογένεσης κανστατίνης, υπερεκφράζεται.<sup>(61)</sup> Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι στα λειομύωματα επικρατούν συνθήκες αναστολής της αγγειογένεσης, κάτι που εξηγεί τη μειωμένη μικροαγγείωση που παρατηρείται σε αυτά έναντι του φυσιολογικού μυομητρίου. Επιπρόσθετα η ηπαρίνη αναστέλλει in vitro την ανάπτυξη και την κινητικότητα των κυττάρων που προέρχονται τόσο από το υγιές μυομήτριο, όσο και από τα λειομύωματα, και αυτό ίσως χρησιμεύσει σε θεραπευτικές προσεγγίσεις στο μέλλον.<sup>(62)</sup>

Η μελέτη του bFGF (basic fibroblast growth factor), ενός αγγειογενετικού παράγοντα που υπερεκφράζεται στα λειομύωματα, έδωσε ενδιαφέρουσες πληροφορίες για μία από τις σημαντικότερες επιπλοκές των λειομυωμάτων, τη μηνορραγία.<sup>(63)</sup> Βρέθηκε ότι ο παράγοντας αυτός στο φυσιολογικό μυομήτριο καταστέλλεται από την πρόωμη ωχρινική φάση του κύκλου, ενώ στα λειομύωματα συνεχίζει να υπερεκφράζεται. Αυτή η διαταραχή μπορεί να συμμετέχει στην παθογένεια τόσο της μηνορραγίας όσο και της υπογονιμότητας, προκαλώντας δυσχέρεια εμφύτευσης.

## ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΙ ΤΥΠΟΙ ΛΕΙΟΜΥΩΜΑΤΩΝ

Το γονίδιο MCUL1 στο χρωμόσωμα 1 συσχετίζεται με την πολλαπλή λειομυωμάτωση, μια νόσο που εκδηλώνεται με την ανάπτυξη καλοήθων όγκων από τους ορθωτήρες μυς των τριχών στο δέρμα και με τα λειομύωματα της μήτρας.<sup>(64-68)</sup> Αν και η νόσος μεταβιβάζεται κατά τον επικρατούντα αυτοσωματικό τρόπο, ερευνάται αν παραλλαγές της νόσου με ελαττωμένη διεισδυτικότητα εκδηλώνονται ως συνήθη λειομύωματα της μήτρας. Μεταλλάξεις στο γονίδιο της υδρατάσης του φουμαρικού οξέος (1q42.3~q43), που προκαλούν μεγάλη λειτουργική έκπτωση του ενζύμου, θεωρείται ότι

σχετίζονται με την οικογενή λειομυώματωση, μια νόσο που κληρονομείται επίσης κατά τον επικρατούντα αυτοσωματικό τρόπο και στην οποία, επιπρόσθετα, εμφανίζεται καρκίνος του νεφρού και μάλιστα συγγεκριμένου τύπου (θηλώδες τύπου II ή των αθροιστικών σωληναρίων).

Η διάσπαρτη λειομυώματωση του περιτοναίου είναι μια σπάνια καλοήθης πάθηση, στην οποία ανευρίσκονται παθογενετικές ομοιότητες με τα λειομύματα της μήτρας.<sup>(69)</sup> Παρατηρήθηκαν βλάβες στο 12q, που πιθανώς διαταράσσουν το γονίδιο HMGA2, μετάθεση t(7;18)(q22;p11.3), βλάβες στο 7q22 και το 18p.<sup>(70)</sup>

Το καλοήθες μεταστατικό λειομύωμα είναι μια σπάνια και ιδιαίτερη πάθηση, στην οποία παρατηρούνται πολλαπλές εστίες λειομυώματων κυρίως στους πνεύμονες, τους λεμφαδένες και την περιτοναϊκή κοιλότητα και ιδιαίτερα σε γυναίκες με ιστορικό υστερεκτομίας.<sup>(71)</sup> Καθώς οι διάφορες εστίες αποδεικνύεται ότι προέρχονται από τον ίδιο κλώνο κυττάρων, πιστεύεται ότι πρόκειται για αιματογενείς μεταστάσεις.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με τη βοήθεια των σύγχρονων μεθόδων μοριακής βιολογίας έχουν ανιχνευθεί πολλά γεγονότα που συμμετέχουν στην παθογένεια των λειομυώματων. Το πλήθος αυτών των πληροφοριών επιβεβαιώνει ότι τα λειομύματα προκαλούνται από μια σύνθετη διαδικασία με πολλά ενδιάμεσα στάδια, τα οποία μπορεί να διαφέρουν σημαντικά κατά περίπτωση. Ακόμη φαίνεται ότι και το τελικό αποτέλεσμα μπορεί να διαφέρει, αφού λειομύματα με διαφορετική μοριακή αιτιοπαθογένεια μπορεί να εμφανίζουν διαφορετικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα.

Περαιτέρω έρευνα θα επιτρέψει τη δημιουργία αφενός μεν ενιαίων παθογενετικών μοντέλων, αφετέρου δε μοντέλων πρόληψης, πρόωμης διάγνωσης και αιτιολογικής θεραπείας.

## Summary

**Pantazis K, Dinas K, Zepiridis L, Theodoridis T, Agorastos T, Bontis I.**

**Updates on the molecular genetics of uterine leiomyomas**

**Hellen Obstet Gynecol 18(2):98-104, 2006**

Uterine leiomyomata are common benign tumours of the female reproductive system, which very rarely, if ever at all, become malignant. Despite, however, of their benign nature, they are the cause of significant morbidity and, as a result, represent a frequent indication for surgery. The pathogenesis of uterine leiomyomata is complex and although many intermediate events, with regards to initial cause, as well as, growth regulation, have been demonstrated during the last years, a unified pathogenetic

model is yet to be produced. Chromosomal abnormalities can be detected in 40-50% of uterine leiomyomata. Most frequent of the aforementioned are translocation t(12;14)(q15;q23-24), deletion del(7)(q22;q32), along with rearrangements within this chromosome, rearrangements in chromosomes 1,5,6 and 8 and abnormalities in chromosome X (particularly of the type of ring chromosome); the full list of this abnormalities is very long and continuous feeling with new findings. Amongst molecular changes detected in uterine leiomyomata, a key role appears to be played by the overproduction of the HMGA family proteins, which are coded by HMGA2 (HMGC) and HMGA1 (HMGIY) genes. The RAD51L1, COX6C, ALDH2, HEI10 and RTVL-H3 genes were also found to play a role in the pathogenesis. The genes coding for the oestrogen and progesterone receptors, as well as, the angiogenesis promoter bFGF appear to be overexpressed, while the tumour – suppressor genes EGR1 and WT1, as well as, C-FOS and the angiogenesis promoters CTGF and CYR61 are underexpressed. The microarray technology has allowed for the comparative study of the expression of a large number of genes in the leiomyoma and the adjacent normal myometrial tissue. However, the complete pathogenetic path has not been clarified until now.

**Key words:** Uterine leiomyomata, uterine fibroids, pathogenesis of leiomyomata, molecular basis of leiomyomata, genetics causes of leiomyomata.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:435-438.
2. Levy B, Mukherjee T, Hirschhorn K. Molecular Cytogenetic Analysis of Uterine Leiomyoma and Leiomyosarcoma by Comparative Genomic Hybridization *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 121:1-8.
3. Hall KL, Teneriello MG, Taylor RR, et al. Analysis of Ki-ras, p53, and MDM2 Genes in Uterine Leiomyomas and Leiomyosarcomas. *Gynecol Oncol* 1997; 65:330-335.
4. Lippman S, Warner M, Samuels S, et al. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertil Steril* 2003; 80(6):1488-1494.
5. Αγοραστός Θ. Παθήσεις της μήτρας και των σαλπγγων. Στο: Μπόντης ΙΝ, Βασικές Γνώσεις Μαιευτικής και Γυναικολογίας. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2002.
6. Andersen J, Barbieri RL. Abnormal gene expression in uterine leiomyomas. *J Soc Gynecol Invest* 1995; 2:633-672.
7. Sandberg A. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: leiomyoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2005; 158:1-26.

8. Bullerdiek J. Leiomyoma-Do Viruses Play the Main Role? *Gene Chromosome Canc* 1999; 26:181-183.
9. Linder D, Gartler SM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization as a cell marker in the study of leiomyomas. *Science* 1965; 150:67-69.
10. Townsend DE, Sparkes RS, Baluda MC, et al. Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107:1168-1173.
11. Mashal RD, Schoenberg Fejzo ML, et al. Analysis of androgen receptor DNA reveals the independent clonal origins of uterine leiomyomata and the secondary nature of cytogenetic aberrations in the development of leiomyomata. *Gene Chromosome Canc* 1994; 11:1-6.
12. Hashimoto K, Azuma C, Kamiura S, et al. Clonal determination of uterine leiomyomas by analyzing differential inactivation of the X-chromosome-linked phosphoglycerokinase gene. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 40:204-208.
13. Nilbert M, Stroembeck B. Independent origin of uterine leiomyomas with karyotypically identical alterations. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 33:246-248.
14. Andersen J, Barbieri RL. Abnormal gene expression in uterine leiomyomas. *J Soc Gynecol Invest* 1995; 2:633-672.
15. Meloni AM, Surti U, Contento AM, Davar J, Sandberg AA. Uterine leiomyomas: cytogenetic and histologic profile. *Obstet Gynecol* 1992; 80:209-217.
16. Pandis N, Heim S, Wille 'n H, et al. Histologic-cytogenetic correlations in uterine leiomyomas. *Int J Gynecol Cancer* 1991; 1:163-168.
17. Brosens I, Deprest J, Dal Cin P, Van den Berghe H. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in uterine myomas. *Fertil Steril* 1998; 69:232-235.
18. Rein MS, Powell WL, Walters FC, et al. Cytogenetic abnormalities in uterine myomas are associated with myoma size. *Mol Hum Reprod* 1998; 4:83-86.
19. Quade BJ, Weremowicz S, Neskey DM, et al. Fusion transcripts involving HMGA2 are not a common molecular mechanism in uterine leiomyomata with rearrangements in 12q15. *Cancer Res* 2003; 63:1351-1358.
20. Ozisik YY, Meloni AM, Surti U, Sandberg AA. Deletion 7q22 in uterine leiomyoma. A cytogenetic review. *Cancer Genet Cytogenet* 1993; 71:1-6.
21. Sornberger KS, Weremowicz S, Williams AJ, et al. Expression of HMGIY in three uterine leiomyomata with complex rearrangements of chromosome 6. *Cancer Genet Cytogenet* 1999; 114:9-16.
22. Mark J, Havel G, Grepp C, et al. Chromosomal patterns in human benign uterine leiomyomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1990; 44:1-13.
23. Nilbert M, Heim S, Mandahl N, et al. Ring formation and structural rearrangements of chromosome 1 as secondary changes in uterine leiomyomas with t(12;14)(q14-15;q23-24). *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 36:183-190.
24. Ozisik YY, Meloni AM, Surti U, Sandberg AA. Involvement of 10q22 in leiomyoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1993; 69:132-135.
25. Dal Cin P, Moerman P, Deprest J, et al. A new cytogenetic subgroup is uterine leiomyoma is characterized by a deletion of the long arm of chromosome 3. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 13:219-220.
26. Meloni AM, Surti U, Sandberg AA. Deletion of chromosome 13 in leiomyomas of the uterus. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 53:199-203.
27. Kiechle-Schwarz M, Sreekantaiah C, Berger CS, et al. Nonrandom cytogenetic changes in leiomyomas of the female genitourinary tract. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 53:125-136.
28. Mark J, Havel G, Dahlenfors R, Wedell B. Cytogenetic of multiple uterine leiomyomas, parametrial leiomyoma and disseminated peritoneal leiomyomatosis. *Anticancer Res* 1991; 11:33-40.
29. Stern C, Deichert U, Thode B, et al. Cytogenetic subtyping of 139 uterine leiomyoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1992; 52:767-772.
30. Gattas GJF, Quade BJ, Nowak RA, Morton CC. HMGIC expression in human adult and fetal tissues and in uterine leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 25:316-322.
31. Hess JL, Kossev P. Molecular genetics of benign tumors. *Cancer Invest* 2002; 20:362-372.
32. Reeves R. Molecular biology of HMGA proteins: hubs of nuclear function. *Gene* 2001; 277:63-81.
33. Klotzbuecher M, Wasserfall A, Fuhrmann U. Misexpression of wildtype and truncated isoforms of the high-mobility group I proteins HMGI-C and HMGI(Y) in uterine leiomyomas. *Am J Pathol* 1999; 155:1535-1542.
34. Rogalla P, Drechsler K, Frey G, et al. HMGI-C expression patterns in human tissues: implications for the genesis of frequent mesenchymal tumors. *Am J Pathol* 1996; 149:775-779.
35. Hennig Y, Wanschura S, Deichert U, et al. Rearrangements of the high mobility group protein family genes and the molecular genetic origin of uterine leiomyomas and endometrial polyps. *Mol Hum Reprod* 1996; 2:277-283.
36. Berlingen MT, Manfioletti G, Santoro M. Inhibition of HMGI-C protein synthesis suppresses retrovirally induced neoplastic transformation of rat thyroid cells. *Mol Cell Biol* 1995; 15:1545-1553.
37. Chiappetta G, Tallini G, De Biasio MC, et al. Detection of high mobility group I HMGI(Y) protein in the diagnosis of thyroid tumors: HMGI(Y) expression

- represents a potential diagnostic indicator of carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58:4193-4198.
38. Abe N, Watanabe T, Sugiyama M, et al. Determination of high mobility group I(Y) expression level in colorectal neoplasias: a potential diagnostic marker. *Cancer Res* 1999; 59:1169-1174.
  39. Tallini G, Dal Cin P. HMGI(Y) and HMGI-C dysregulation: A common occurrence in human tumors. *Adv Anat Pathol* 1999; 6:237-246.
  40. Chiappetta G, Avantaggiato V, Visconti R, et al. High level expression of the HMGI(Y) gene during embryonic development. *Oncogene* 1996; 13:2439-2446.
  41. Morton CC. Many tumors and many genes. Genetics of uterine leiomyomata. *Am J Pathol* 1998; 153:1015-1020.
  42. Takahashi T, Nagai N, Oda H, et al. Evidence for RAD51L1/HMGIC fusion in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2001; 30:196-201.
  43. Shu Z, Smith S, Wang L, Rice MC, Kmiec EB. Disruption of muREC2/RAD51L1 in mice results in early embryonic lethality which can be partially rescued in a p53+ background. *Mol Cell Biol* 1999; 19:8686-8693.
  44. Schoenmakers EFPM, Huysmans C, Van de Ven WJM. Allelic knockout of novel splice variants of human recombination repair gene RAD51B in t(12;14) uterine leiomyomas. *Cancer Res* 1999; 59:19-23.
  45. Kurose K, Mine N, Doi D, Ota Y, Yoneyama K, Konishi H, et al. Novel gene fusion of COX6C at 8q22-23 to HMGIC at 12q15 in uterine leiomyoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 27:303-307.
  46. Kazmierczak B, Hennig Y, Wanschura S, Rogalla P, Bartnitzke S, Van de Ven W, et al. Description of a novel fusion transcript between HMGI-C, a gene encoding for a member of the high mobility group proteins, and the mitochondrial aldehyde dehydrogenase gene. *Cancer Res* 1995; 55:6038-6039.
  47. Mine N, Kurose K, Konishi H, Araki T, Nagai H, Emi M. Fusion of a sequence from HE110 (14q11) to the HMGIC gene at 12q15 in a uterine leiomyoma. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92:135-139.
  48. Kazmierczak B, Pohnke Y, Bullerdiek J. Fusion transcripts between the HMGIC gene and RTVL-H-related sequences in mesenchymal tumors without cytogenetic aberrations. *Genomics* 1996; 38:223-226.
  49. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, Novy MJ, Bury KA, Harrington MS, et al. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are over expressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:78-85.
  50. Hoepfener JWM, Mosselman S, Roholl PJM, et al. Expression of insulin-like growth factor I and -II genes in human smooth muscle tumors. *EMBO J* 1988; 7:1379-1385.
  51. Yeh J, Rein M, Nowak R. Presence of messenger ribonucleic acid for epidermal growth factor (EGF) and EGF receptor demonstrable in monolayer cell cultures of myometria and leiomyomata. *Fertil Steril* 1991; 56:997-1000.
  52. Weir EC, Goad DI, Daifotis AG, Burtis WJ, Dreyer BE, Nowak RA. Relative overexpression of the parathyroid hormone-related peptide gene in human leiomyomas. *Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:784-789.
  53. Stewart A, Friedman AJ, Peck K, Nowak RA. Relative overexpression of collagen type I and collagen type III messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:900-906.
  54. Andersen J, Grine E, Eng CLY, Zhao K, Barbieri RL, Chumas JC, et al. Expression of connexin-43 in human myometrium and leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1266-1276.
  55. Erulkar SD, Ludmir J, Ger B, Nori RD. Expression of different potassium channels in cells isolated from human myometrium and leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1628-1639.
  56. Hoffman P, Milliken D, Gregg L, et al. Molecular characterization of uterine fibroids and its implication for underlying mechanisms of pathogenesis. *Fertil Steril* 2004; 83(3):639-649.
  57. Lee E-J, Kong G, Lee S-H, et al. Profiling of differentially expressed genes in human uterine leiomyomas. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:146-154.
  58. Shozu M, Murakami K, Segawa T, Kasai T, Ishikawa H, Shinohara K, et al. Decreased expression of early growth response-1 and its role in uterine leiomyoma growth. *Cancer Res* 2004; 64:4677-4684.
  59. Lessl M, Klotzbuecher M, Shoen S, et al. Comparative Messenger Ribonucleic Acid Analysis of Immediate Early Genes and Sex Steroid Receptors in Human Leiomyoma and Healthy Myometrium. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82:2596-2600.
  60. Weston G, Trajstman AC, Gargett CE, Manuelpillai U, Vollenhoven BJ, Rogers PA. Fibroids display an anti-angiogenic gene expression profile when compared with adjacent myometrium. *Mol Hum Reprod* 2003; 9:541-549.
  61. Mason HR, Nowak RA, Morton CC, Castellet JJ Jr. Heparin inhibits the motility and proliferation of human myometrial and leiomyoma smooth muscle cells. *Am J Pathol* 2003; 162:1895-1904.
  62. Anania CA, Stewart EA, Quade BJ. Expression of the fibroblast growth factor receptor in women with leiomyomas and abnormal uterine bleeding. *Molecular Human Reproduction* 1997; 3(8):685-691.
  63. Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell

- cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98(6):3387-3392.
64. Alam NA, Bevan S, Churchman M, et al. Localization of a Gene (MCUL1) for Multiple Cutaneous Leiomyomata and Uterine Fibroids to Chromosome 1q42.3-q43. Am J Hum Genet 2001; 68:1264-1269.
65. Kiuru M, Launonen V, Hietala M, et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. Am J Pathol 2001; 159:825-829.
66. Alam NA, Olpin S, Leigh IM. Fumarate hydratase mutations and predisposition to cutaneous leiomyomas, uterine leiomyomas and renal cancer. Br J Dermatol 2005; 153(1):11-17.
67. Tomlinson IPM, Alam NA, Rowan AJ, et al. Germline mutations in the fumarate hydratase gene predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and renal cell cancer. Nat Genet 2002; 30:406-410.
68. Quade BJ, McLachlin CM, Soto-Wright V, et al. Disseminated peritoneal leiomyomatosis. Clonality analysis by X chromosome inactivation and cytogenetics of a clinically benign smooth muscle proliferation. Am J Pathol 1997; 150:2153-2166.
69. Fryns JP, Haspeslagh M, de Muelenaere A, Van den Berghe H. 9p trisomy/18p distal monosomy and multiple cutaneous leiomyomata: another specific chromosomal site (18pter) in dominantly inherited multiple tumors? Hum Genet 1985; 70:284-286.
70. Tietze L, Guenther K, Hoerbe A, et al. Benign metastasizing leiomyoma: A cytogenetically balanced but clonal disease. Hum Pathol 2000; 31:126-128.