

Ανασκόπηση

Παθογένεια της ενδομητρίωσης: Ποιο ρόλο παίζουν τα ένζυμα της εξωκυττάριας ουσίας;

Κ. Κοτρώνης¹
Μ. Ζαφράκας¹
Γ. Γκριμπίζης¹
Δ. Μηλιαράς²
Β. Ταρλατζής¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αιτιοπαθογένεια της ενδομητρίωσης εξακολουθεί να παραμένει σήμερα σε μεγάλο βαθμό αινιγματική. Ο ρόλος διαφόρων ενζύμων της εξωκυττάριας ουσίας μελετήθηκε πρόσφατα από μεγάλο αριθμό ερευνητών παγκοσμίως. Διάφορα ένζυμα της εξωκυττάριας ουσίας φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς εξέλιξης της ενδομητρίωσης, καθώς και στον καθορισμό της βαρύτητας της νόσου και της βιολογικής της συμπεριφοράς. Η βαθύτερη γνώση στο πεδίο αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων διαγνωστικών μεθόδων ή ακόμη να βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση του βιολογικού υποστρώματος της νόσου και στην ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών μεθόδων θεραπείας.

Όροι ευρετηρίου: ενδομητρίωση, παθογένεια, εξωκυττάρια ουσία, μεταλλοπρωτεάσες, μεταλλοπρωτεϊνάσες, MMPs, ιστικοί αναστολείς των μεταλλοπρωτεασών, TIMPs, πλασμινογόνο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όπως είναι γνωστό, ενδομητρίωση είναι η παρουσία λειτουργικού ενδομητρίου, συμπεριλαμβανομένων ενδομητρίων αδένων και κυττάρων στρώματος, έξω από τη μήτρα. Η ενδομητρίωση συνήθως περιορίζεται στην περιοχή της πυέλου, όπου μπορεί να συσχετίζεται με χρόνια πυελικό άλγος ή και υπογονιμότητα. Σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να βρεθεί και σε απομακρυσμένα σημεία του σώματος, όπως ο θώρακας και το δέρμα^{1,2}. Υπολογίζεται ότι η ενδομητρίωση επηρεάζει το 5-15% των «φυσιολογικών» και μέχρι και το 60-80% των γυναικών με πυελικό άλγος ή και υπογονιμότητα³.

Η πιο ευρέως αποδεκτή θεωρία για την αιτιοπαθογένεια της ενδομητρίωσης είναι η θεωρία της έκτοπης εμφύτευσης ενδομητρίου, μέσω παλίνδρομης εμμηνορροσίας⁴. Κατά παρόμοιο τρόπο, η ενδομητρίωση σε απομακρυσμένα σημεία του σώματος μπορεί να εξηγηθεί από τη μετανάστευση κυττάρων του ενδομητρίου μέσω λεμφικών και αιμοφόρων αγγείων⁵. Έτσι, η ενδομητρίωση αποτελεί ένα μοναδικό παράδειγμα καλοήθους διασποράς και μετάστασης. Στο κυτταρικό επίπεδο, η ενδομητρίωση χαρακτηρίζεται από μονοκλωνική ανάπτυξη και μπορεί να έχει χαρακτηριστικά κακοήθους συμπεριφοράς, συμπεριλαμβανομένης της τοπικής διήθησης και της μετάστασης⁶. Για αυτό και η ενδομητρίωση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μοντέλο για τη μελέτη των μοριακών και γενετικών προϋποθέσεων που χρειάζονται για τη διασπορά κακοήθων ή μη κυττάρων.

¹Α΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
²Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Αλληλογραφία:
Γ. Γκριμπίζης
Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Γ.Ν. Παπαγεωργίου Περιφερειακή οδός Θεσσαλονίκης 56403
Τηλ.: 2310693131
E-mail: grimbi@med.auth.gr
Κατατέθηκε: 10/6/08
Εγκρίθηκε: 10/9/08

Γενικά, η συσχέτιση της ενδομητρίωσης με τον καρκίνο είναι ασαφής. Παρόλο που η ενδομητρίωση είναι μη-νεοπλασματική νόσος και δεν οδηγεί σε καταβολικό σύνδρομο και καχεξία, ορισμένες διαδικασίες που χαρακτηρίζουν τη μετάσταση και την καρκινογένεση είναι επίσης παρούσες στην ενδομητρίωση. Σε αυτές περιλαμβάνονται η κυτταρική κινητικότητα, η κυτταρική προσκόλληση και διήθηση, ανοσολογικοί παράγοντες, η διατήρηση της αρχικής δομής και της αρχιτεκτονικής των ιστών σε έκτοπα σημεία, η αγγειογένεση και η μεταπλασία⁶. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι εστίες ενδομητρίωσης παρουσιάζουν γενετικές μεταβολές παρόμοιες με ορισμένες κακοήθειες^{7,8}, ενώ μία άμεση συσχέτιση μεταξύ καρκίνου των ωοθηκών και ενδομητρίωσης έχει περιγραφεί στο παρελθόν σε ορισμένες αναφορές και σειρές περιστατικών⁹⁻¹². Όπως και κάθε άλλος ιστός, έτσι και ο ενδομητρικός ιστός μπορεί να υποστεί κακοήθη εξαλλαγή. Σε αντίθεση, μεγάλες αναδρομικές επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι οι γυναίκες με ενδομητρίωση έχουν αυξημένο κίνδυνο ωοθηκικού και μερικών άλλων μορφών καρκίνου συγγενόμενες με το γενικό πληθυσμό¹³⁻¹⁵.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ ΤΗΣ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΑΣ ΟΥΣΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ

Μία σειρά από μελέτες έχει δείξει ότι διάφορα ένζυμα της εξωκυττάριας ουσίας δρουν σε εστίες ενδομητρίωσης ή και στο φυσιολογικό ενδομήτριο γυναικών με ενδομητρίωση, οδηγώντας σε αυτοκαταστροφή της εξωκυττάριας ουσίας. Με τον τρόπο αυτό, διευκολύνεται η διείσδυση των επιθηλιακών κυττάρων του ενδομητρίου σε βαθύτερες στιβάδες, γεγονός απαραίτητο είτε για την τοπική ανάπτυξη των ενδομητριοεικών εστιών είτε για τη διασπορά της νόσου. Από τα διάφορα ένζυμα της εξωκυττάριας ουσίας που δρουν κατά αυτό τον τρόπο, έχουν μελετηθεί κυρίως το σύστημα των μεταλλοπρωτεασών και το σύστημα του πλασμινογόνου.

Το σύστημα των μεταλλοπρωτεασών ή μεταλλοπρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας (MMP–matrix metalloproteases or metalloproteinases) αποτελείται από ένα ενζυματικό στοιχείο, τις MMPs, και από ένα ανασταλτικό στοιχείο των ενζύμων, τους ιστικούς αναστολείς των μεταλλοπρωτεασών τους TIMPs (tissue inhibitor of metalloproteases)¹⁶. Είναι καλά τεκμηριωμένο το ότι το σύστημα των MMPs παίζει καθοριστικό ρόλο στη φυσιολογική εξέλιξη και ανάπτυξη του ενδομητρίου, καθώς και σε πολλές άλλες φυσιολογικές διαδικασίες σε άλλους ιστούς. Εξαιτίας της αναγκαιότητας για ισορροπία ανάμεσα σε MMPs και TIMPs, δεν είναι παράξενο που μία διαφορική έκφραση των MMPs και TIMPs σχετίζεται με την παθοφυσιολογία της ενδομητρίωσης. Τόσο το έκτοπο όσο και το φυσιολογικό ενδομήτριο γυναικών με ενδομητρίωση παρουσιάζουν

διαφοροποιημένη έκφραση των MMPs και TIMPs, κάτι που ευνοεί την ιστική διεισδυτικότητα και την αλλαγή της δομής στον ενδομητριοεικό ιστό. Ως εκ τούτου, έχει προταθεί ότι μία επιτυχής θεραπευτική παρέμβαση στο σύστημα των MMPs θα μπορούσε να περιορίσει ή να προλάβει τα βήματα που είναι απαραίτητα για την πρόκληση ή και την εξέλιξη της ενδομητρίωσης, διανοίγοντας νέους δρόμους στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης.

Οι Paul και συνεργάτες¹⁷ μελέτησαν το ρόλο της μελατονίνης στη ρύθμιση της MMP-9 μέσω του ιστικού αναστολέα της μεταλλοπρωτεάσης-1 (TIMP-1), με τελικό αποτέλεσμα την προστασία από την ανάπτυξη ενδομητρίωσης. Στη μελέτη αυτή, άνθρωποι ενδομητριοεικοί ιστοί, διαφορετικού σταδίου, εξετάστηκαν για την έκφραση της proMMP-9 και του TIMP-1. Η έκφραση της proMMP-9 βρέθηκε αυξημένη, ενώ η έκφραση του TIMP-1 ακολουθούσε αντίστροφη τάση. Η δράση της μελατονίνης, ενός σημαντικού εκκριτικού παραγώγου της επίφυσης, εξετάστηκε σε πειραματικά μοντέλα σε ποντίκια. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μελατονίνη ανέστειλε την υπεροξειδωση των λιπιδίων και την οξειδωση των πρωτεϊνών και ελάττωσε τη δραστηριότητα και την έκφραση της proMMP-9 με ένα δόσο-εξαρτώμενο τρόπο, ενώ λειτούργησε προστατευτικά προκαλώντας ύφεση εστιών περιτοναϊκής ενδομητρίωσης. Επιπρόσθετα, η ελαττωμένη δραστηριότητα και έκφραση της proMMP-9 συχετίστηκε με επακόλουθη αύξηση της έκφρασης του TIMP-1. Συμπερασματικά, ο λόγος της έκφρασης του proMMP-9 προς την έκφραση του TIMP-1 αναγνωρίστηκε ως παράγοντας για την εκτίμηση της βαρύτητας και της εξέλιξης της ενδομητρίωσης.

Σε μία άλλη μελέτη, οι Collette και συνεργάτες¹⁸ μελέτησαν την έκφραση της MMP-9 στο φυσιολογικό ενδομήτριο γυναικών με ενδομητρίωση. Τα ευρήματά τους έδειξαν ότι η διαταραχή της ισορροπίας MMP-9/TIMP-1 συμβάλλει στην αύξηση της διεισδυτικότητας του ενδομητριοεικού ιστού σε ασθενείς με ενδομητρίωση και στην έκτοπη ανάπτυξη ενδομητρίου. Η ίδια ερευνητική ομάδα¹⁹ εργάστηκε περαιτέρω πάνω στη διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στις MMPs και το φυσικό τους αναστολέα, τον TIMP-1, και διαπίστωσε μία αυξημένη πρωτεολυτική δράση στο φυσιολογικό ενδομήτριο γυναικών με ενδομητρίωση και έναν ιδιαίτερο ρόλο της MMP-9. Με τη χρήση ζυμογραφίας και western blotting, οι MMP-9 και MMP-2 ανιχνεύθηκαν στο καλλιεργητικό μέσο σε κυτταροκαλλιέργειες ενδομητρίωσης. Επιπρόσθετα, με τη χρήση ζυμογραφίας και ELISA, βρέθηκε ότι η έκκριση MMP-9 ήταν αυξημένη σε γυναίκες με ενδομητρίωση σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες. Το συμπέρασμα που προέκυψε ήταν ότι η αύξηση της πρωτε-

όλωσης και η ανισορροπία ανάμεσα στην έκκριση της MMP-9 και του φυσικού της αναστολέα TIMP-1 στο καλλιεργητικό μέσο του ενδομητριοειδούς ιστού πιθανόν να αντανακλά την αυξημένη ικανότητα του ιστού αυτού να διασπά *in vivo* την εξωκυττάρια ουσία, διευκολύνοντας έτσι την έκτοπη εμφύτευση και ανάπτυξη του ενδομητρίου.

Ο πιθανός ρόλος της MMP-9 και του TIMP-1 στην παθογένεια της ενδομητρίωσης μελετήθηκε επίσης στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με ενδομητρίωση, από τους Stamatowicz και συνεργάτες²⁰. Τα ευρήματα αυτής της εργασίας συμφωνούν επίσης με την υπόθεση ότι η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ MMP-9 και TIMP-1 μπορεί να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου.

Οι Gaetje και συνεργάτες²¹ μελέτησαν την έκφραση της MMP-5-μεμβρανικού τύπου με *microarrays* και *real time PCR*. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι στο ενδομήτριο, και αυτό το μέλος του συστήματος των μεταλλοπρωτεασών της εξωκυττάριας ουσίας συμβάλλει σε μία αυξημένη ιστική αναδιαμόρφωση (*tissue remodeling*) και επιτρέπει την κυτταρική μετανάστευση σε ασθενείς με ενδομητρίωση.

Οι Gillibert-Estelles και συνεργάτες²² μελέτησαν την έκφραση αγγειογενετικών παραγόντων στην ενδομητρίωση και τη σχέση τους με το σύστημα των μεταλλοπρωτεασών. Στη μελέτη αυτή, παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξηση, στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με ενδομητρίωση, των επιπέδων του αγγειακού-ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (*Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF*), του ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (*urokinase-type Plasminogen Activator-uPA*) και των επιπέδων της MMP-3 σε σύγκριση με γυναίκες-μάρτυρες, χωρίς ενδομητρίωση.

Οι MMP-3 και uPA μελετήθηκαν επίσης από τους Ramon και συνεργάτες²³ με τη χρήση ποσοτικής *real-time RT-PCR*. Στη μελέτη αυτή, παρατηρήθηκε μία αύξηση στα επίπεδα του uPA και της MMP-3 στο ενδομήτριο γυναικών με ενδομητρίωση, κάτι που μπορεί να διευκολύνει την προσκόλληση του ενδομητριοειδούς ιστού στο περιτόναιο και στην επιφάνεια της ωοθήκης, καθώς και τη διείσδυση στην εξωκυττάρια ουσία, με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό πρώιμων ενδομητριοειδών εστιών. Μία άλλη μελέτη, από τους Gillibert-Estelles και συνεργάτες²⁴, κατέληξε σε παρόμοια συμπεράσματα. Στην εργασία αυτή, αναλύθηκε η έκφραση διαφορετικών μελών των συστημάτων του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και των MMPs στην ενδομητρίωση και βρέθηκε ότι οι ωοθηκικοί ενδομητριοειδείς ιστοί εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-PAI-1*) και του TIMP-1, σε σύγκριση με το φυσιολογικό ενδομήτριο. Το συνολικό συμπέρασμα

είναι ότι η αύξηση των uPA και MMP-3 στο ενδομήτριο γυναικών με ενδομητρίωση οδηγεί σε αύξηση της διεισδυτικής ικανότητας των ενδομητριοειδών κυττάρων. Από τη στιγμή που δημιουργηθεί μία ενδομητριοειδική εστία, ανιχνεύεται μία αύξηση των PAI-1 και TIMP-1, με αποτέλεσμα την παύση περαιτέρω πρωτεολυτικής δραστηριότητας. Η αύξηση των αναστολέων και η μείωση της πρωτεολυτικής δραστηριότητας θα μπορούσε επίσης να εξηγήσει το συχνό κλινικό εύρημα απομονωμένων ενδομητριοειδών κύστεων χωρίς διήθηση του γύρω ωοθηκικού ιστού.

Σε μία άλλη μελέτη, οι Chung και συνεργάτες²⁵ ανέλυσαν την έκφραση της MMP-9 και του TIMP-3 σε έκτοπο και φυσιολογικό ενδομήτριο γυναικών με ενδομητρίωση. Τα ευρήματά τους δείχνουν ότι, τόσο το έκτοπο όσο και το φυσιολογικό ενδομήτριο ασθενών με ενδομητρίωση, μπορεί να είναι περισσότερο διεισδυτικά και περισσότερο ικανά για να εμφυτευτούν στο περιτόναιο, λόγω της αυξημένης έκφρασης MMP και της ελαττωμένης έκφρασης TIMP-3 σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς ενδομητρίωση.

Η έκφραση ενός άλλου μέλους της οικογένειας των MMPs, της MMP-2, αναλύθηκε από τους Kim και συνεργάτες²⁶ μαζί με την έκφραση των CD44s, του VEGF και του Ki-67 σε περιτοναϊκή, ορθοκολπική και ωοθηκική ενδομητρίωση. Σε ερυθρές και λευκές εστίες ενδομητρίωσης, παρατηρήθηκε υψηλότερη έκφραση MMP-2 στο στρώμα, από ό,τι σε μελανές εστίες. Επίσης, η έκφραση της MMP-2 ήταν σημαντικά υψηλή σε προχωρημένη ενδομητρίωση (στα στάδια III και IV σύμφωνα με την αναθεωρημένη ταξινόμηση της Αμερικανικής Εταιρίας Γονιμότητας), κάτι που δείχνει ότι η MMP-2 μπορεί να είναι υπεύθυνη για την εξέλιξη της ενδομητρίωσης. Παραπλήσια ευρήματα σε ό,τι αφορά την MMP-2 και τον VEGF είχαν και οι Lu και συνεργάτες²⁷ σε ένα πειραματικό μοντέλο σε ποντικούς.

Όπως και τα άλλα μέλη της οικογένειας των MMPs, έτσι και η MMP-1 φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στους μηχανισμούς της τοπικής διήθησης. Οι Hudelist και συνεργάτες²⁸ παρατήρησαν ότι η ιντερλευκίνη-1α και η MMP-1 είναι αυξημένες σε έκτοπο ενδομήτριο ασθενών με ενδομητρίωση, κάτι που υποδηλώνει την ανάμειξή τους στους παθογενετικούς μηχανισμούς που οδηγούν σε τοπική διήθηση και ιστική καταστροφή.

Συνοψίζοντας τα ευρήματα από τη βιβλιογραφία, γίνεται σαφές ότι η οικογένεια των μεταλλοπρωτεασών της εξωκυττάριας ουσίας (MMPs) και οι φυσικοί ανταγωνιστές τους, οι αναστολείς των μεταλλοπρωτεασών (TIMPs), καθώς και το σύστημα του πλασμινογόνου παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της ενδομητρίωσης. Χρειάζεται πάντως, ακόμα σημαντική ερευνητική προσπάθεια για να αναγνωριστεί ποια μόρια είναι πιο σημαντικά στο μηχανισμό της δημιουργίας και της εξέλιξης της ενδομητρίωσης, καθώς και για να

ανακαλύφτει ποια μόρια θα ήταν πιο κατάλληλα ως δείκτες της νόσου και ποια ως στόχοι σε θεραπευτικά μοντέλα.

Summary

Kotronis K, Zafrakas M, Grimbizis G, Miliaras D, Tarlatzis BC

Pathogenesis of Endometriosis: What is the role of the extracellular matrix enzymes?

Helen Obstet Gynecol 20(4):351-355, 2008

The etiopathogenesis of endometriosis still remains enigmatic. The role of different extracellular matrix enzymes has been studied recently by a large number of researchers world-wide. Various extracellular matrix enzymes seem to play a crucial role in the mechanisms of endometriosis progression, as well as in determining the severity of disease and the underlying biological behaviour. Deeper knowledge in this field could possibly lead to development of novel diagnostic methods or even provide a better understanding of the biological background of endometriosis and development of more efficient treatment modalities.

Key words: *endometriosis, pathogenesis, extracellular matrix, metalloproteases, metalloproteinases, MMPs, Tissue Inhibitors of Metalloproteases, TIMPs, Plasminogen.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Cassina PC, Hauser M, Kacl G, Imthurn B, Schroder S, Weder W. Catamenial hemoptysis. Diagnosis with MRI. *Chest* 1997; 111: 1447-1450.
- Dragoumis K, Mikos T, Zafrakas M, Assimakopoulos E, Stamatopoulos P, Bontis J. Endometriotic Uterocutaneous Fistula after cesarean section-A case Report. *Gynecol Obstet Investigation* 2004; 57: 90-92.
- Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000; 96: 21-34.
- Ueki M. Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 201-209.
- 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: 52-62.
- Starzinski-Powitz A, Handrow-Metzmacher H, Kotzian S. The putative role of cell adhesion molecules in endometriosis: can we learn from tumour metastasis? *Mol Med Today* 1999; 5: 304-309.
- Obata K, Hoshiai H. Common genetic changes between endometriosis and ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50 Suppl 1: 39-43.
- Thomas EJ, Campbell IG. Molecular genetic defects in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50 Suppl 1: 44-50.
- Oral E, Ilvan S, Tustas E, Korbeyli B, Bese T, Demirkiran F, Arvas M, Kosebay D. Prevalence of endometriosis in malignant epithelial ovary tumours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109: 97-101.
- Modesitt SC, Tortolero-Luna G, Robinson JB, Gershenson DM, Wolf JK. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet Gynecol.* 2002; 100: 788-795.
- Somigliana E, Viganò P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 331-341.
- Vercellini P, Scarfone G, Bolis G, Stellato G, Carinelli S, Crosignani PG. Site of origin of epithelial ovarian cancer: the endometriosis connection. *BJOG* 2000; 107: 1155-1157.
- Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 83: 395-400.
- Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 572-579.
- Zafrakas M, Tarlatzis BC, Streichert T, Pournaropoulos F, Wöfle U, Smeets SJ, Wittek B, Grimbizis G, Brakenhoff RH, Pantel K, Bontis J, Günes C. Genome-wide microarray gene expression, array-CGH analysis and telomerase activity in advanced ovarian endometriosis: High degree of differentiation rather than malignant potential. *Int J Mol Med* 2008; 21: 335-344.
- Zhou HE, Nothnick WB. The relevancy of the matrix metalloproteinase system to the pathophysiology of endometriosis. *Front Biosc* 2005; 10: 569-575.
- Paul S, Sharma AV, Mahapatra PD, Bhattacharya P, Reiter RJ, Swarnakar S. Role of melatonin in regulating matrix metalloproteinase-9 via tissue inhibitors of metalloproteinases during protection against endometriosis. *J Pineal Res* 2008; 44: 439-449.
- Collette T, Maheux R, Mailloux J, Akoum A. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in the eutopic endometrial tissue of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2006; 21: 3059-3067.
- Collette T, Bellehumeur C, Kats R, Maheux R, Mailloux J, Villeneuve M, Akoum A. Evidence for

- an increased release of proteolytic activity by the eutopic endometrial tissue in women with endometriosis and for involvement of matrix metalloproteinase-9. *Hum Reprod* 2004; 19: 1257-1264.
20. Szamatowicz J, Ludański P, Tomaszewska I. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1: a possible role in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod* 2002; 17: 284-288.
 21. Gaetje R, Holtrich U, Engels K, Kourtis K, Cikrit E, Kissler S, Rody A, Karn T, Kaufmann M. Expression of membrane-type 5 matrix metalloproteinase in human endometrium and endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 567-573.
 22. Gilabert-Estellés J, Ramón LA, España F, Gilabert J, Vila V, Réganon E, Castelló R, Chirivella M, Estellés A. Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems. *Hum Reprod* 2007; 2: 2120-2127.
 23. Ramón L, Gilabert-Estellés J, Castelló R, Gilabert J, España F, Romeu A, Chirivella M, Aznar J, Estellés A. mRNA analysis of several components of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in endometriosis using a real-time quantitative RT-PCR assay. *Hum Reprod* 2005; 20: 272-278.
 24. Gilabert-Estellés J, Estellés A, Gilabert J, Castelló R, España F, Falcó C, Romeu A, Chirivella M, Zorio E, Aznar J. Expression of several components of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in endometriosis. *Hum Reprod* 2003; 18: 1516-1522.
 25. Chung HW, Wen Y, Chun SH, Nezhat C, Woo BH, Lake Polan M. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 mRNA expression in ectopic and eutopic endometrium in women with endometriosis: a rationale for endometriotic invasiveness. *Fertil Steril* 2001; 75: 152-159.
 26. Kim HO, Yang KM, Kang IS, Koong MK, Kim HS, Zhang X, Kim I. Expression of CD44s, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-2 and Ki-67 in peritoneal, rectovaginal and ovarian endometriosis. *J Reprod Med* 2007; 52: 207-213.
 27. Lu XE, Ning WX, Dong MY, Liu AX, Jin F, Huang HF. Vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-2 expedite formation of endometriosis in the early stage ICR mouse model. *Fertil Steril* 2006; 86 (4 Suppl): 1175-1181.
 28. Hudelist G, Lass H, Keckstein J, Walter I, Wieser F, Wenzl R, Mueller R, Czerwenka K, Kubista E, Singer CF. Interleukin 1alpha and tissue-lytic matrix metalloproteinase-1 are elevated in ectopic endometrium of patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1695-701.