

Ανασκοπήσεις

## Σύγχρονα δεδομένα για τον ρόλο των ενζύμων της εξωκυττάριας ουσίας στην παθογένεια της αδеноμύωσης

Ι. Κολιούλης  
Μ. Ζαφράκας  
Γ. Γκριμπίτζης  
Ι.Ν. Μπόντης  
Β. Ταρλατζής

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της αδеноμύωσης παραμένουν σήμερα σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστοι. Στοιχεία από μελέτες υποδεικνύουν ότι αλλαγές στην αγγειογένεση και στην έκφραση ενζύμων που διασπούν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, ίσως αποτελούν το υπόβαθρο για την παθογένεια, εξέλιξη και βαρύτητα της αδеноμύωσης. Περιορισμένος αριθμός μελετών εστιάζει στην ολοένα και περισσότερο αναδεικνυόμενη συμμετοχή των συστημάτων της αγγειογένεσης, ινωδολύσης και των μεταλλοπρωτεασών στη νόσο αυτή. Η αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας που προκαλούν τα συστήματα αυτά, αποτελεί προϋπόθεση για την εμφύτευση του αδеноμυωσικού ιστού στο μυομήτριο. Η τροποποίηση αυτών των συστημάτων μπορεί να θεωρηθεί ως σημαντική μελλοντική θεραπευτική στρατηγική για την αντιμετώπιση της αδеноμύωσης.

**Όροι ευρητηρίου:** Αδеноμύωση, εξωκυττάρια ουσία, μεταλλοπρωτεάσες, μεταλλοπρωτεϊνάσες, MMPs.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως αδеноμύωση ορίζεται η έκτοπη παρουσία ενδομητρίου ανάμεσα στις ίνες του μυομητρίου. Η αδеноμύωση έχει ως επακόλουθο τη διάχυτη αύξηση του μεγέθους της μήτρας, που μπορεί να φτάσει να αντιστοιχεί στο μέγεθος εγκύμονος μήτρας έως 12 εβδομάδων κύησης. Μικροσκοπικά, οι εστίες αδеноμύωσης εμφανίζονται ως έκτοποι μη-νεοπλασματικοί αδένες μαζί με κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου, που περιβάλλονται από υπερτροφικό και υπερπλαστικό μυομήτριο<sup>1</sup>.

Υπολογίζεται, ότι το 80% των ασθενών με αδеноμύωση είναι γυναίκες ηλικίας 40-50 ετών και ότι το 90% είναι πολυτόκες<sup>2</sup>. Περίπου το ένα τρίτο των γυναικών με αδеноμύωση παρουσιάζουν συμπτώματα, των οποίων η βαρύτητα σχετίζεται με τον αριθμό των παθολογικών εστιών και την έκταση της διείσδυσης του ενδομητρίου στο μυομήτριο. Από τα συμπτώματα αυτά τα πιο συχνά είναι η μηνορραγία και η δυσμηνόρροια<sup>3-5</sup>. Περίπου 10% των γυναικών αιτιώνται δυσπαρεύνεια<sup>6</sup>. Η υπογονιμότητα φαίνεται ότι αποτελεί λιγότερα συχνό πρόβλημα, λόγω της συχνότερης εμφάνισης της νόσου σε μεγαλύτερες ηλικίες<sup>7</sup>. Δεν είναι ωστόσο ακόμη ξεκάθαρο αν η αδеноμύωση είναι σχετικά συχνή και σε μικρότερες ηλικίες, αφού έως πρόσφατα η διάγνωσή της στηριζόταν κυρίως σε ιστολογικά παρασκευάσματα υστερεκτομής<sup>1,8</sup> ενώ σήμερα στη διαγνωστική προστέθηκαν σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι<sup>9,10</sup> και η υστεροσκόπηση<sup>11</sup>. Αξίζει επίσης να σημειωθεί, ότι δεν έχουν ακόμη καθιερωθεί γενικώς αποδεκτά κριτή-

Α΄ Μαιευτική - Γυναικολογική  
Κλινική, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Αλληλογραφία:  
Γ. Γκριμπίτζης  
Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική  
Κλινική  
Γ.Ν. Παπαγεωργίου, Περιφερειακή  
οδός Θεσσαλονίκης 56403  
Τηλ.: 2310693131  
E-mail: grimbi@med.auth.gr  
Κατατέθηκε: 16/11/09  
Εγκρίθηκε: 02/12/09

ρια, σε ό,τι αφορά στο ελάχιστο βάθος διείσδυσης του ενδομήτριου στο μυομήτριο, ώστε να τεθεί ιστολογικά η διάγνωση της αδενομύωσης<sup>12</sup>.

Η αιτιοπαθογένεια της αδενομύωσης παραμένει ακόμη ασαφής. Πρόσφατες μελέτες καταλήγουν στην υπόθεση ότι προκαλείται από διαταραχή της συνέχειας μεταξύ βασικής στιβάδας του ενδομήτριου και του υποκείμενου μυομητρίου. Η κοινή επιφάνεια ενδομητρίου-μυομητρίου (endometrial-myometrial interface - EMI) έχει μια μοναδική αρχιτεκτονική και λειτουργία: δεν υπάρχει υποβλεννογόσιος χιτώνας και έτσι το μυομήτριο καθίσταται ευάλωτο στη διείσδυση ενδομητρίων αδένων και κυττάρων του στρώματος<sup>13,14</sup>. Στο μηχανισμό αυτής της διαταραχής της συνέχειας μπορεί να ενέχονται η προηγηθείσα κύηση, ο μηχανικός χειρουργικός τραυματισμός, η γενετική προδιάθεση, η διαταραγμένη τοπική ανοσολογική απάντηση με την εμφάνιση χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας και τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη, δεδομένου ότι η νόσος εμφανίζεται σε αναπαραγωγική ηλικία και υποστρέφεται στην εμμηνόπαυση<sup>3,15,16,17</sup>. Μια άλλη θεωρία υποστηρίζει ότι η αδενομύωση μπορεί να αναπτυχθεί από τη διαφοροποίηση αρχέγονου πολυδύναμου μυλλεριανού ιστού προς λάθος κατεύθυνση<sup>18</sup>.

Τα κύτταρα της αδενομύωσης χαρακτηρίζονται από αυξημένη έκφραση επιφανειακών αντιγόνων, μορίων προσκόλλησης, αυξητικών παραγόντων και αυξημένα επίπεδα κυκλοοξυγενάσης/υπεροξειδικής δισμουτάσης/ξανθινοξειδάσης<sup>19-22</sup>. Έχει επίσης βρεθεί, όπως θα αναλυθεί και παρακάτω, ότι από κύτταρα του στρώματος, καθώς και από λευκοκύτταρα, παράγονται μεταλλοπρωτεϊνάσες (matrix metalloproteinases - MMPs), οι οποίες φαίνεται ότι προκαλούν αποσταθεροποίηση των κυτταρικών δομών και των αιμοφόρων αγγείων του ενδομητρίου με συνέπεια τη δυσλειτουργική αιμορραγία της μήτρας σε περίπτωση υποκείμενης αδενομύωσης. Έτσι, η αδενομύωση αποτελεί μοναδικό παράδειγμα καλοήθους τοπικής διήθησης και κατά συνέπεια θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως μοντέλο για τη μελέτη των μοριακών και γενετικών προϋποθέσεων που ενέχονται στην τοπική κυτταρική διείσδυση, που κατεξοχήν λαμβάνει χώρα στον καρκίνο.

### Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ENZYMΩΝ ΤΗΣ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΑΣ ΟΥΣΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΔΕΝΟΜΥΩΣΗ

Μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη διεισδυτικότητα των κυττάρων του στρώματος στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία σχετίζεται με την ανάπτυξη της αδενομύωσης<sup>23</sup>. Σπουδαίο ρόλο φαίνεται να παίζουν οι μεταλλοπρωτεάσες ή μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (MMPs - matrix metalloproteinases or metalloproteinases), οι οποίες συμβάλλουν στη διείσδυση του ενδομήτριου ιστού στο υποκείμενο μυομήτριο

και στη νεοαγγειογένεση στις αδενομυωσικές εστίες<sup>24</sup>. Επίσης, κάποιο ρόλο ενδεχομένως να παίζει και το σύστημα του πλασμινογόνου<sup>35</sup>.

Το σύστημα των MMPs αποτελείται από ένα ενζυματικό στοιχείο, τις MMPs, και από ένα ανασταλτικό στοιχείο των ενζύμων, τους ιστιικούς αναστολέις των μεταλλοπρωτεασών, τους TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases)<sup>25</sup>. Είναι μια ομάδα πρωτεολυτικών ενζύμων που μπορούν να διασπάσουν τα συστατικά στοιχεία της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και συμμετέχουν στην αναδιαμόρφωση του συνδετικού ιστού, που λαμβάνει χώρα κατά τη διείσδυση και μετάσταση καρκινικών κυττάρων<sup>26</sup>. Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι το σύστημα των MMPs παίζει καθοριστικό ρόλο στη φυσιολογική εξέλιξη και ανάπτυξη του ενδομητρίου μέσω μιας κυκλικής έκφρασης<sup>27</sup>, η οποία κορυφώνεται με την εμμηνουρσία<sup>28</sup>, κατά την οποία το ενδομήτριο αποπίπτει<sup>29</sup>.

Εξαιτίας της αναγκαιότητας για ισορροπία ανάμεσα σε MMPs και TIMPs, δεν είναι παράξενο που μια διαταραγμένη έκφραση των MMPs και TIMPs σχετίζεται με την παθοφυσιολογία πολλών νοσημάτων συμπεριλαμβανομένης ενδεχομένως και της αδενομύωσης. Έτσι έχει προταθεί πως μία παρέμβαση στο σύστημα των MMPs ικανή να περιορίσει ή να προλάβει τις διαδικασίες διείσδυσης που απαιτούνται για την ανάπτυξη ή και την εξέλιξη τέτοιων νοσημάτων, ίσως να άνοιγε νέους δρόμους στη φαρμακευτική αντιμετώπισή τους<sup>25</sup>. Επίσης, περιγράφεται ότι το σύστημα του πλασμινογόνου διασπά πρωτεολυτικά την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και ρυθμίζει την ενεργοποίηση των MMPs και αυξητικών παραγόντων, συμμετέχοντας έτσι σε φυσιολογικές διαδικασίες αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις όπως η θρόμβωση, η αρτηριοσκλήρωση, η ενδομητρίωση, ο καρκίνος και ίσως και η αδενομύωση<sup>30</sup>.

Οι Matsuda και συνεργάτες<sup>23</sup> μελέτησαν τη διεισδυτικότητα των κυττάρων του στρώματος στα διάφορα συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, εξετάζοντας διαφορές στην έκφραση των MMPs σε επίπεδο mRNA μεταξύ αδενομυωσικού και φυσιολογικού μυομητρίου ιστού επίμυων in vitro, και την επίδραση ενός αναστολέα των MMPs στη διεισδυτικότητα αυτή. Η αδενομύωση προκλήθηκε πειραματικώς με αυτόλογη μεταμόσχευση και η έκφραση των MMPs μετρήθηκε με τη βοήθεια αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης, dot blot υβριδισμού και ζυμογραφίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα κύτταρα του στρώματος σε αδενομυωσικό ιστό είχαν σαφώς μεγαλύτερη διεισδυτικότητα στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία από αυτά του φυσιολογικού μυομητρίου, και ο αναστολέας των MMPs εμπόδιζε το φαινόμενο αυτό. Η έκφραση της MMP-14 σε επίπεδο mRNA βρέθηκε αυξημένη στους αδενομυωσικούς ιστούς<sup>23</sup>.

Σε παρόμοια μελέτη οι Mori και συνεργάτες<sup>31</sup>, διαπίστωσαν καταστολή της περαιτέρω διεύθυνσης-επέκτασης του αδενομυωσικού ιστού σε επίμυες με αδενομύωση που σιτίζονταν με τροφή περιεκτική σε ONO-4817, έναν αναστολέα των MMPs. Επίσης, παρατηρήθηκαν μικρότερα ποσοστά εμφάνισης αδενομύωσης στην ομάδα που είχε υποστεί αυτόλογη μεταμόσχευση και τρέφονταν με τροφή περιεκτικότητας 0,1 έως 1,0% σε ONO-4817, συγκριτικά με την ομάδα που μετά τη μεταμόσχευση σιτιζόταν με κανονική τροφή. Τα αποτελέσματα αυτά αποτελούν ένδειξη ότι ο αναστολέας ONO-4817, ίσως αναστέλλει και την ανάπτυξη της αδενομύωσης<sup>31</sup>.

Οι Li και συνεργάτες<sup>24</sup> μελέτησαν τη σχέση της έκφρασης των MMP-2 και MMP-9 με την αγγειογένεση που παρατηρείται στην αδενομύωση. Η μελέτη έγινε σε ιστολογικά παρασκευάσματα υστερεκτομών από γυναίκες με και χωρίς αδενομύωση. Με ανοσοϊστοχημική ανάλυση αξιολογήθηκαν η έκφραση των MMP-2 και MMP-9, ο αυξητικός παράγων του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF – vascular endothelial growth factor), και η πυκνότητα σε μικρά αγγεία (MVD – microvessel density). Η έκφραση των MMP-2, MMP-9 και VEGF βρέθηκε αυξημένη σε ασθενείς με αδενομύωση, τόσο στο φυσιολογικό ενδομήτριο όσο και στις αδενομυωσικές εστίες, σε σύγκριση με το ενδομήτριο φυσιολογικών γυναικών. Η MVD ήταν αυξημένη στο έκτοπο ενδομήτριο συγκριτικά με το «εύτοπο» – αδενομυωσικό ή μη. Ακόμη, στην αδενομύωση διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ VEGF και MMP-2, VEGF και MMP-9 καθώς και μεταξύ MVD και MMP-2 και MVD και MMP-9. Συμπερασματικά φαίνεται ότι η αυξημένη έκφραση των MMP-2 και MMP-9 συσχετίζεται πιθανόν με την ανάπτυξη αδενομύωσης, επάγοντας τη διεύθυνση του ενδομητρίου στο μυομήτριο και την αγγειογένεση στις αδενομυωσικές εστίες<sup>24</sup>.

Οι Inagaki και συνεργάτες<sup>34</sup> διαπίστωσαν αυξημένα επίπεδα MMPs και κυτοκινών (ιντερλευκίνης-1β, TNF-α, γ-ιντεροφερόνης και TGF-β1) στη μητριαία κοιλότητα ασθενών με αδενομύωση, ινομύωματα ή ενδομήτριο πολύποδα. Τα δείγματα ελήφθησαν με έκπλυση της ενδομητρίου κοιλότητας γυναικών με μία από τις ανωτέρω νοσολογικές οντότητες και έγινε σύγκριση με δείγματα από υγιείς γυναίκες. Τα επίπεδα των MMPs ανιχνεύθηκαν με ζυμογραφία, και για τις κυτοκίνες χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ELISA. Διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων των MMP-2 και -9 σε γυναίκες με αδενομύωση, ινομύωματα και ενδομήτριο πολύποδα συγκριτικά με τις γυναίκες-μάρτυρες, ενώ τα επίπεδα των κυτοκινών βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα μόνο στις γυναίκες που έπασχαν από αδενομύωση<sup>34</sup>.

Σε μία άλλη μελέτη, ο Kobayashi<sup>35</sup> μελέτησε την έκφραση του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου

ουροκινάσης (urokinase-type plasminogen activator – uPA) και του υποδοχέα αυτού (uPA receptor – uPAR) σε κύτταρα του στρώματος και του επιθηλίου αντίστοιχα, από εύτοπο και έκτοπο ενδομήτριο γυναικών με αδενομύωση. Με χρήση Western blot και ζυμογραφίας διαπιστώθηκε ότι τα έκτοπα κύτταρα εμφάνιζαν δωδεκαπλάσια έκκριση uPA-αντιγόνου και τετραπλάσια έκφραση uPAR-υποδοχέων, σε σύγκριση με τα κύτταρα που διατηρούσαν τη θέση τους στο ενδομήτριο. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν μια πιθανή συσχέτιση της υπερέκφρασης uPAR-υποδοχέων από επιθηλιακά κύτταρα και της υπερέκκρισης uPA-αντιγόνου από κύτταρα του στρώματος με τη διευδυτική τάση που έχει το έκτοπο ενδομήτριο στην αδενομύωση<sup>35</sup>.

Οι Kang και συνεργάτες<sup>32</sup> διερεύνησαν τη σχέση ανάπτυξης της αδενομύωσης με τον πολυμορφισμό της περιοχής του προαγωγέα γονιδίων των MMP-2 και TIMP-2 με τη βοήθεια PCR-RFLP (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism). Χρησιμοποιήθηκαν δείγματα από γυναίκες με αδενομύωση και χωρίς αδενομύωση. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο πολυμορφισμός MMP-2 -1306C/T σχετίζεται με την ανάπτυξη αδενομύωσης<sup>32</sup>. Στην ίδια διαπίστωση οδηγήθηκαν οι Shan και συνεργάτες<sup>33</sup> μελετώντας αυτή τη φορά τον πολυμορφισμό MMP-7 -181A/G.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Λαμβάνοντας υπόψη τα έως τώρα δεδομένα μελετών από την παγκόσμια βιβλιογραφία, υπάρχουν ενδείξεις για τη συμμετοχή του συστήματος των μεταλλοπρωτεασών (MMPs) και των φυσικών ανταγωνιστών τους (TIMPs), καθώς και των συστημάτων της αγγειογένεσης και του πλασμινογόνου, στην παθογένεια της αδενομύωσης. Η έρευνα βρίσκεται ακόμη σε πρώιμα στάδια, όμως διαφαίνεται ότι στο μέλλον είναι πιθανό να χρησιμοποιηθούν ως στόχοι-κλειδιά για τη διάγνωση, για τον καθορισμό της πρόγνωσης και για θεραπευτική αντιμετώπιση της αδενομύωσης.

### Summary

**Kolioulis I, Zafrakas M, Grimbizis G,**

**Bontis JN, Tarlatzis B**

**Current evidence on the role of the extracellular matrix enzymes in the pathogenesis of adenomyosis**

**Hellen Obstet Gynecol 22(4):179-182, 2010**

The pathogenetic mechanisms involved in adenomyosis still remain unclear. Research data suggest that changes in angiogenesis and expression of extracellular matrix-degrading enzymes may be involved in the pathogenesis, progression and severity of adenomyosis. A limited number of studies have focused on the emerging role of the angiogenic, fibrinolytic and

metalloproteinase systems in this disease. Remodelling of the extracellular matrix, mediated by these systems, is a prerequisite for the implantation of adenomyotic tissue in the myometrium. Modulation of these systems may be viewed as an important future therapeutic strategy for the treatment of adenomyosis.

**Key words:** *Adenomyosis, extracellular matrix, metalloproteases, metalloproteinases, MMPs.*

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112:83–593.
- Lee NC, Dicker RC, Rubin GL, Ory HW. Confirmation of the preoperative diagnoses for hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:283–287.
- Levgur M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstet Gynecol* 2000; 95:688–691.
- Nishida M. Relationship between the onset of dysmenorrhea and histologic findings in adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:229–231.
- Sammour A, Pirwany I, Usbutun A, Arseneau J, Tulandi T. Correlations between extent and spread of adenomyosis and clinical symptoms. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54:213–216.
- Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Rectovaginal septum adenomyotic nodules: a series of 500 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:1014–1018.
- Nikkanen V, Punnonen R. Clinical significance of adenomyosis. *Ann Chir Gynaecol* 1980; 69:278–280.
- Parazzini F, Vercellini P, Panazza S, Chatenoud L, Oldani S, Crosignani PG. Risk factors for adenomyosis. *Hum Reprod* 1997; 12:1275–1279.
- Reinhold C, Tafazol F, Wang L. Imaging features of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4:337–349.
- Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, Mehio A, Atri M, Zakarian R, Glaude Y, Liang L, Seymour RJ. Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology* 1996; 199:151–158.
- Ota H. Evaluation of hysteroscopy in the diagnosis of adenomyosis. *Jap J Fertil Steril* 1992; 37:49–55.
- Kang S, Turner DA, Foster GS, Rapoport MI, Spencer SA, Wang JZ. Adenomyosis: specificity of 5 mm as the maximum normal uterine junctional zone thickness in MR images. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166:1145–1150.
- Brosens JJ, De Souza NM, Barker FG. Uterine junctional zone: function and disease. *Lancet* 1995; 346:558–560.
- Uduwela AS, Perera MA, Aiqing L, Fraser IS. Endometrial–myometrial interface: relationship to adenomyosis and changes in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55:390–400.
- Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Is adenomyosis an immune disease? *Hum Reprod Update* 1998; 4:360–367.
- Furuhashi M, Miyabe Y, Katsumata Y, Oda H, Imai N. Comparison of complications of vaginal hysterectomy in patients with leiomyomas and in patients with adenomyosis. *Arch Gynecol Obstet* 1998; 262:69–73.
- Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4:312–322.
- Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F, Bassil S, Anaf V. Rectovaginal septum, endometriosis or adenomyosis: laparoscopic management in a series of 231 patients. *Human Reproduction* 1995; 10:630–635.
- Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Endothelial nitric oxide synthase in the endometrium during the menstrual cycle in patients with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 1998; 69:303–308.
- Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Immunohistochemical assessment of superoxide dismutase expression in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 1999; 72:129–134.
- Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in adenomyosis and endometriosis. *Hum Reprod* 2001; 16:561–566.
- Ota H, Igarashi S, Tanaka T. Xanthine oxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 2001; 75:785–790.
- Matsuda M, Sasabe H, Adachi Y, Suzuki T, Mori T. Increased invasion activity of endometrial stromal cells and elevated expression of matrix metalloproteinase messenger RNA in the uterine tissues of mice with experimentally induced adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1374–1380.
- Li T, Li YG, Pu DM. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression correlated with angiogenesis in human adenomyosis. *Gynecol Obstet Invest* 2006; 62:229–235.
- Zhou HE, Nothnick WB. The relevancy of the matrix metalloproteinase system to the pathophysiology of endometriosis. *Front Biosci* 2005; 10:569–575.
- Ferrari MM, Biondi ML, Rossi G, Grijuela B, Gaita S, Perugino G, Viganò P. Analysis of two polymorphisms in the promoter region of matrix

- metalloproteinase 1 and 3 genes in women with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:212-217.
27. Bruner-Tran KL, Zhang Z, Eisenberg E, Winneker RC, Osteen KG. Down-regulation of endometrial matrix metalloproteinase-3 and -7 expression in vitro and therapeutic regression of experimental endometriosis in vivo by a novel nonsteroidal progesterone receptor agonist, tanaproget. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1554-1560.
28. Braundmeier AG, Nowak RA. Cytokines regulate matrix metalloproteinases in human uterine endometrial fibroblast cells through a mechanism that does not involve increases in extracellular matrix metalloproteinase inducer. *Am J Reprod Immunol* 2006; 56:201-214.
29. Hudelist G, Singer CF, Keckstein J. Matrix metalloproteinases and their role in menstruation and endometriosis. *Zentralbl Gynakol.* 2005; 127:320-324.
30. Zorio E, Gilabert-Estellis J, Espaga F, Ramon LA, Cosvn R, Estellis A. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms. *Curr Med Chem.* 2008; 15:923-929.
31. Mori T, Nakahashi K, Kyokuwa M, Yamasaki S, Nagasawa H. A matrix metalloproteinase inhibitor, ONO-4817, retards the development of mammary tumor and the progression of uterine adenomyosis in mice. *Anticancer Res* 2002; 22:3985-3988.
32. Kang S, Zhao X, Xing H, Wang N, Zhou R, Chen S, Li W, Zhao J, Duan Y, Sun D, Li Y. Polymorphisms in the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and the risk of human adenomyosis. *Environ Mol Mutagen.* 2008; 49:226-231.
33. Shan K, Lian-Fu Z, Hui D, Wei G, Na W, Xia J, Yan L. Polymorphisms in the promoter regions of the matrix metalloproteinases-7, -9 and the risk of endometriosis and adenomyosis in China. *Mol Hum Reprod* 2006; 12:35-39.
34. Inagaki N, Ung L, Otani T, Wilkinson D, Lopata A. Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111:197-203.
35. Kobayashi H. Invasive capacity of heterotopic endometrium. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50 Suppl 1:26-32.