

Bölüm 5

ENDOMETRİOZİSTE ÖTOPIK ENDOMETRİAL DEĞİŞİKLİKLER

Doç. Dr. Rukset ATTAR
Uzm. Dr. C. Yılmaz TORUN
Prof. Dr. Erkut ATTAR

ÜNİTE 1

Ötopik endometrium gerek implantasyon genleri, gerekse implantasyon için gerekli fizyolojik inflamasyon markırları açısından normal endometriumlardan farklıdır. Yüzeysel endometriozis veya endometrioma cerrahisi sonrası klinik gebelik oranlarında artış ötopik endometrium ile endometriozis odakları arasındaki indirekt ilişkinin bir göstergesidir. Ötopik endometriumda normal endometriuma göre daha fazla saptanan sinir lifleri, HLA-G pozitifliği ve HOXA gen değişiklikleri endometriozisle ilişkili subfertilitenin etyolojisinde endometriumun rolünü destekleyen diğer bulgulardır. Endometriomalı hastalarda ötopik endometriumda aktivasyonu artan NF-kB fizyolojik inflamasyonu bozarak implantasyon defektine yol açabilmektedir. Bölüm yazarlarının konuyla ilgili tecrübeleri de göz önüne alındığında akademisyenler için faydalı bilgiler sunan bir bölümdür. **Editorial**

Giriş

Endometriozis üreme çağındaki kadınların sağlığını ve üreme fonksiyonlarını etkileyen bir hastalıktır. Endometriozisin gelişimi ile ilgili birçok teori öne sürülmüştür. Bu teoriler arasında üzerinde en çok durulan Sampsonun retrograt menstruasyon teorisidir (1). Bu teori, menstruasyon sırasında Fallop tüplerinden geriye doğru akan kanın lokal immün savunma mekanizmalarının üstesinden gele-

rek implante olduğunu ve daha sonra proliferasyon gösterdiğini öne sürer. Ancak bu teori, retrograt menstruasyonun kadınların %70'inde görülmesine rağmen hastalığın sadece kadınların %7-10'unda görülmesinin nedenini açıklamamaktadır.

Yapılan çalışmalarda peritoneal reflunun endometriozisin gelişiminde gerekli olan ancak tek başına yeterli olmayan bir aşama olduğu gösterilmiştir (2). Menstruasyon sırasında endometrial hücrelerin periton içerisine yayılması gerçekleştiikten sonra yapışma, proteoliz, proliferasyon, angiogenez ve nedbe dokusu oluşumu aşamalarından geçilerek endometriozis oluşur (1,3-7).

Bazı kadınlarda doğal koruma mekanizmaları bu aşamalarda etki ederek endometriozisin oluşumunu engeller. Kadınların çoğunda peritoneal çevre, menstruasyon sonrasında geriye akan kanı rezorbe eder. Endometriozisli kadınlarda bu temizleme mekanizmaları etkili değildir ya da yetersizdir. Bu yetersizlik endometriumun kendisinden veya peritondaki bir veya daha fazla faktördeki bozukluktan kaynaklanabilir (2). Birçok çalışma endometriozisi olan ve olmayan kadınların ötopik endometriyumlarının histolojik olarak benzer olmasına rağmen aralarında temel farklılıklar olduğunu gösterilmiştir (8-11). Bu farklılıkların başlıcaları yapısal değişiklikler, proliferasyon, gen ekspresyonu ve protein üretimi, immün komponentler, adezyon

molekülleri, proteolitik enzimler ve inhibitörleri, steroid ve sitokin üretimindeki değişikliklerdir.

Endometriozisli kadınların ötopik endometriyumlari invazyon gösterirler, apoptozis azalmıştır, spesifik genlerin ve proteinlerin ekspresyonlarında değişiklik vardır, steroid ve sitokin üretimlerinde de farklılık mevcuttur. Ayrıca ektopik ve ötopik endometriyumlar arasında biokimyasal olarak anlamlı derecede farklılıklar vardır (12). Ötopik endometriyumun ektopik dokularda görülen ancak sağlıklı kadınların normal endometriyumlarında mevcut olmayan değişiklikleri gösterdiği gerçeği endometrioziste defektin esasen ötopik endometriyum veya uterus kaynaklı olduğu görüşünü ortaya atmıştır. Bu şekilde değişikliğe uğrayan endometriyumdan periton kavitesine dökülen hücre ve doku elemanları periton yüzeylerine daha fazla implante olma, büyüme ve dolayısıyla endometriozis oluşturma potansiyeline sahiptirler (13–17). Biz bu bölümde bu değişikliklere değineceğiz.

Ötopik Endometriyum ve Steroidogenez

Steroid üretiminden sorumlu genleri düzenleyen transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonlarında ve DNA'ya bağlanmasındaki değişiklikler endometriozis etiopatogenezinde önemli rol oynamaktadır.

Endometriozis östrojen bağımlı bir hastalıktır ve ektopik olarak yerleşen endometriyotik hücreler östrojen hormonuna yanıt verirler. Düzenli adet kanamaları ile birlikte bu hücrelerde de döngüsel değişiklikler olmaktadır.

Biyolojik olarak aktif östrojen overlerde kolesterolde üretilmektedir. Sentezin hızını belirleyen iki aşamadan ilki steroidojenik akut yanıt proteini (StAR) tarafından kolesterolün mitokondri içerisine alınmasıdır. İkinci aşama ise androstendionun aromataz enzimi aracılığıyla östrona dönüştürülmesidir. Steroid sentezinde STAR ve aromataz enzimleri çok önemli bir yer tutmaktadır. Endometriyotik dokularda bulunan bu enzimler yerel olarak kendiliğinden östrojen sentezlenmesini sağlar (18,19). Endometriozis hastalarının endometriyumunda ve endometriyotik odaklarda stromal hücrelerde StAR ve aromataz aktivitesi, protein ve mRNA seviyelerinde artışlar görülmektedir (15,16,19-22). Normal endometriyumda ise StAR ve aromataz enzimlerine rastlanmaz. İnsan aromataz gen transkripsiyonu değişik dokularda en az 10 farklı promotör tarafından sağlanırken endometriyotik dokularda ve overlerde

bundan PE2/cAMP bağımlı proksimal promotör II sorumludur (15,16,22). Endometriyotik dokularda p300/CBP (CREB-binding protein) aktivatörü olarak çalışmaktadır. Normal ötopik endometriyumda bu promotörü inhibe eden tavuk ovalbumin upstream transkripsiyon faktörü (COUP-TF), X kromozomu üzerindeki dozaja-hassas cinsiyet değiştiren, adrenal hipoplazi kritik bölge geni 1 (DAX-1) ve Wilms' Tumor-1 (WT-1) gibi çeşitli transkripsiyonel faktörler bulunmaktadır (20). COUP-TF hem normal endometriyumda hem de endometriyotik dokularda da bulunur. Ancak SF-1 sadece endometriyotik dokularda bulunur. COUP-TF normal endometriyumda SF-1 etkisini ortadan kaldırmaya çalışmaktadır. Endometriyotik dokularda ise SF-1 bu konuda üstünlük sağlamakta ve COUP-TF'ın etkisinden kurtulmaktadır (22).

Endometriyotik dokuda aromataz aktivitesi artarken 17 β -hydroxysteroiddehydrogenase (17 β -HSD) type 2 aktivitesi de azalmıştır. (23). Aromataz aktivitesi artarken 17 β -hydroxysteroiddehydrogenase (17 β -HSD) type 2 aktivitesi de azalması sonucunda lokal olarak biyolojik aktif E₂ seviyesi düşer. E₂ PGE₂ yapımını artırır. Prostaglandin E₂ de endometrioziste östrojen biyosentezinde steroid sentezinden sorumlu genleri uyarır (16,19,21,22,24). Böylece ektopik endometrial hücreler aberan enzimlerini kullanarak kendi östrojenlerini yapabilirler.

Östrojene bağımlı bir hastalık olmasının yanı sıra endometrioziste progesterone (P) rezistansı olduğuna dair bulgular mevcuttur (25). Endometriyotik lezyonlarda P reseptör ekspresyonu ötopik endometriyuma göre daha azdır ve bu lezyonlarda P reseptör -B ekspresyonu yoktur (26). Ayrıca endometrial ekspresyon profilleri luteal fazda P-cevap genlerinde disregülasyon olduğunu göstermiştir (27). Endometriyumun proliferatif fazdan sekretuar faza tam olmayan geçişi menstruasyon sırasında geriye akan endometrial hücrelerin yaşaması ve implante olmasını kolaylaştırır.

Ötopik Endometriyum ve İnflamasyon

Endometriozisin pelvik inflamatuvar bir hastalık olduğuna dair bulgular mevcuttur. Endometriozisi olan kadınların periton sıvılarında aktif makrofaj sayısı artmıştır (28). Endometriozisli kadınlardaki peritoneal makrofajlar sağlıklı kadınlardaki makrofajlara göre daha fazla miktarda COX-2 ekspresyon ederler ve anlamlı derecede daha fazla prostaglan-

din (PG) sentezlerler(29). Endometrioziste peritoneal mikroçevredeki PG miktarındaki bu artış hastalığın oluşumunda, ağrı ve infertilite sekellerinde temel rol oynarlar.

Bu hastalarda periton sıvısında sitokin/kemokin profilinde de değişiklik mevcuttur. Bunlardan başlıca miktarı artan sitokin/kemokinler; makrofaj inhibe edici faktör, TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8, normal ekprese olan T aktivasyonu sonucunda aktive olan ve salgılanan (RANTES), ve monosit kemotaktik protein-1 dir (MCP-1) (30-33).

Inflamasyon sadece peritoneal mikroçevrede değil aynı zamanda endometriozisli kadınların ötopik endometriumlarında da mevcuttur. Endometriozisli kadınlarda menstrual siklus boyunca makrofaj sayısında ve bazal IL-6 üretiminde artış söz konusudur (34,35). IL-6 makrofajlar tarafından salgılanır ve kronik inflamatuvar olaylarda rol oynar. IL-6 hücre kültürlerinde endometriotik stromal hücrelerde aromataz aktivitesini artırır (36).

PGE₂ sentezinde önemli rol oynayan siklooksijenaz-2 enziminin (COX-2) üretimi endometriozisli hastalarda hem ötopik hem de ektopik dokularda artış göstermektedir (37,38). COX-2 arasıdonik asidin (AA) Prostoglandin G₂ (PGG₂)' ye dönüşmesinden sorumludur; PGG₂ daha sonra PGE₂ ye dönüşmektedir. IL-1 ve PGE₂ pozitif geri bildirim etkisiyle endometriotik ve endometrial stroma hücrelerinde COX-2 üretimini uyarılmaktadır (39-41). VEGF ve E₂ ise uterus endotel hücrelerinde COX-2 sentezini düşürür (37,42,43). Endometriyotik lezyonlarda TNF-a endometrial hücrelerin PGF2a ve PGE₂ salgılamasını artırır (44). Artan PGE2 östrojen biyosentezinden sorumlu genleri uyarır ve lokal E₂ miktarını artırır. Bu yol endometrioziste östrojen bağımlılığı ile inflamasyon arasındaki bağlantıyı göstermektedir (18).

Ötopik Endometriyum ve Apoptozis

Retrograt menstruasyonun endometriozis gelişiminde temel basamak olduğu görüşü bu hücrelerin periton içerisinde sağ kalmasını sağlayan mekanizmaların araştırılmasına neden olmuştur. İlk olarak Gebel ve ark ları ile Dmowski ve ark ları endometriozisli kadınların ötopik endometriumlarında apoptozun sağlıklı kontrollere göre daha az olduğunu göstermişlerdir (45, 46). Ancak apoptozis ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir (47-49). Menstruasyon sırasında apoptozisi başlatan ve yönlendiren primer sinyalin TNFα olduğu

düşünülmektedir (49). Apoptozis birçok gen tarafından kontrol edilmektedir. Bu genlerin bir kısmı apoptozisi stimuli ederken (p53; Bax; c-myc) diğerleri inhibe etmektedirler (Bcl-2; Bcl-xL; sentrin) (50). Bcl-2 ekspresyonu ile apoptozis arasında ters bağlantı mevcuttur (51). Bcl-2ekspresyonu endometrial siklus boyunca değişiklik gösterir. Maksimum ekspresyonu proliferatif fazdadır (52). Sağlıklı kadınlarda menstruasyon sırasında geriye dökülen endometrial hücreler apoptozise uğrarlar (53). Endometriozisli kadınlarda ise bu hücrelerin apoptozisi azalmış olabilir. Peritoneal endometriotik dokulardaki stromal hücrelerde apoptozisin olmadığı gösterilmiştir (54). Over lezyonlarında da apoptoz görülmemiştir (55). Ektopik dokulardan elde edilen stromal hücrelerde bcl-2 nin ekspresyonunu arttığı ve bu ekspresyon artışının ektopik stromadak östrojen reseptörlerinin sayısındaki artışla uyumlu olduğu gösterilmiştir (54).

Endometriozisli kadınların endometriumlarında apoptozisi regüle eden faktörlerden biri olan kalpain 5 ve aktive kaspaz 3ün azaldığı gösterilmiştir (56). Kaspaz 1 ve p53 seviyesinde de azalma gösterilmiştir (57). Ancak bir başka çalışmada endometriozisli kadınlarda proliferatif fazda p53 miktarının artabileceği öne sürülmüştür (58). Ayrıca bu çalışmada endometriozisli kadınlarda pro-apoptotik BCL-xS mRNA miktarında da artış olduğu gösterilmiştir. Endometriozisli kadınların sekretuar endometriumlarında MCL-1 seviyesi ile MCL -1:Bax, Bcl-2:Bax, Bcl-2:Bak and Bcl-xL: Bax oranlarında artış ve Bax ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (59). Bu bulgular endometrioziste antiapoptotik bir çevre olduğu görüşünü desteklemektedir. Literatürde Bax ekspresyonu ile ilgili çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalar Bax ekspresyonunda azalma olduğunu bildirirken bazı çalışmalar değişiklik olmadığını öne sürmektedirler (58-68). Benzer şekilde Ki67 ve telomerase aktiviteleri ile ilgili çalışmaların sonuçları da çelişkilidir. Ayrıca literatürde Pak-1 (p21 activated kinase-1), ERK1/2 ve c-myc seviyelerinde de artış bildirilmiştir (60,69-71). Bir çalışmada c-fos seviyesinde artış olduğu bildirilmiş olmakla birlikte başka bir çalışmada bu artış gösterilememiştir (72,73).

Apoptozisi regüle eden bir protein olan Survivin'in endometriozisli kadınların proliferatif endometriumlarında arttığını bildirilmiştir (74).

Ötopik Endometrium ve Adezyon Molekülleri

Endometriotik lezyonların oluşabilmesi dökülen endometrial hücrelerin periton mezoteline yapışması ve invazyon göstermesiyle mümkündür. Bu hücreler ekstrasellüler matriksi parçalayan ve sonrasında onaran proteinleri ekprese ederek adezyon ve invazyon gösterebilirler. Bu konuyla ilgili üzerinde en çok çalışılan protein matrix metalloproteinaz (MMP) ailesidir. Yapılan çalışmalarda endometriozisli kadınlarda MMP-2 mRNA ekspresyonunun ve MMP-2 protein seviyelerinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (75-78). Literatürde MMP-2 nin aktivasyonundan sorumlu membranöz tip 1 MMP seviyesi ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur (75,77,79,80). Literatürde MMP-3 ekspresyonunun ve protein seviyesinin arttığı gösterilmekle birlikte 2009da yapılan bir çalışmada seviyesinin değişmediği gösterilmiştir (76,80-83). 2010 yılında Matzuka ve ark yaptıkları bir çalışmada MMP-7 seviyesinde artış gösterilmiştir (84). MMP-9 ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur (72,77,85,86).

Aktivinler ve inhibitörler TGF-beta ailesine ait dimerik glikoproteinlerdir. Aktivin A ve B endometrium tarafından üretilirler (87,88) Aktivin A MMP aktivitesini ve ekspresyonunu artırır, ekstrasellüler matriksin bileşenlerinin depolanmasında, neovaskularizasyonda, inflamasyon durumunda bazal membranın makrofajlar tarafından infiltrasyonunda ve desidualizasyonda rol oynar rol oynar (89-95). Aktivin A implante olan embryo için uterus reseptivitesini sağlar (96), Tekrarlayan gebelik kayıplarında, anovulatuvar kanamalarda ve endometrioziste aktivin Anın ekspresyonunda değişiklik olduğu gösterilmiştir (97-99).

Aktivinler biyolojik etkilerini spesifik reseptörleri aracılığıyla yaparlar. Bu reseptörler ActRI and ActRII olup insan endometriumunda bulunurlar (100-102). Nodal ve kripto ActR modulatörleridir. Nodal erken embryo gelişimi sırasında formasyon ve diferansiyasyon işlevlerini regüle eder (103). Bir çok insan kanserinde nodal yolunun aktivitesi artmıştır (104). ActR bağlanabilmesi için kriptonun koreseptör olarak ortamda olması gerekir (105). Kripto aynı zamanda aktivin için de bir koreseptör olarak fonksiyon görür. Kripto aktivin reseptörü ile kompleks oluşturarak onun etkilerini antagonize ederler (106). Kripto tumor progresyonunda rol oynar (107). Follistatin ve inhibitörler aktivinlerin doğal antagonistleridir. İnhibitörler ActRII, nodal ve

kriptoya bağlanarak yarışmalı olarak aktivin etkilerini antagonize ederler (105, 106). Follistatin ise aktivine yüksek afinite ile bağlanarak onun reseptörüne bağlanmasını önleyen ve böylece aktivini etkilerini düzenleyen bir aktivin bağlayıcı proteindir (108).

Endometriotik dokunun aktivin A, ActRII, nodal, kripto ve follistatin ekprese ettiği (109-111) ve aktivin Anın in vitro olarak endometrial hücrelerin invazyonunu arttırdığı gösterilmiştir (112). Endometriozisli hastalarda sekretuar fazda endometrial follistatin mRNA ekspresyonunun artmaktadır. Sekretuar fazda follistatin mRNA arasındaki bu artış endometrioziste aktivin endometrial fonksiyonlar üzerindeki etkisinin azalmasına neden olabilir. Follistatin aynı zamanda angiogenezi indükler. Endotelial hücre proliferasyonu ve migrasyonu sırasında Follistatin upregüle edilerek endometriotik hücrelerin invazyon ve proliferasyonunu artırır (113).

Rocha ve ark. endometrioziste sekretuar fazda ötopik endometriumun azalmış inhibitör A, artmış follistatin mRNA ekspresyonu ve bozulmuş aktivin A ekspresyonu ile karakterize olduğunu bildirmişlerdir (114). Bu değişiklikler endometrioziste desidualizasyon ve embryo implantasyonundaki bozuklukları kısmen açıklayabilir (115-117). Endometrioziste endometriumda görülen değişikliklerin azalmış gebelik oranları ile ilgili olduğuna düşünülmektedir (118). Torres ve ark da yaptıkları çalışmada endometriozisli hastalarda ötopik endometriumda aktivin mRNA ekspresyonu artarken ötopik ve ektopik endometriumda kriptonun ekspresyonunun azaldığını göstermişlerdir (111). Menstruel siklus boyunca aktivin A ve kriptonun ekspresyonunda görülen bu değişiklikler aktivin sisteminin endometriozisli kadınlardaki endometrial değişikliklerle ilgili olduğunu desteklemektedir.

MMP inhibitörleri (TIMP) ile ilgili çalışmalarda TIMP-1 ekspresyonunda değişiklik olmadığını göstermiştir (76,81,82,86). Bir çalışmada sekretuar fazda TIMP-1 proteinin miktarında artış bulunmuş ancak mRNA seviyesinde farklılık tesbit edilemiştir (119). TIMP-2 ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir (75,76,78,85). Endometrioziste TIMP-3 seviyelerinde ise azalma tesbit edilmiştir (75,85)

Relaxin insan endometriumu tarafından lokal olarak sentezlenir (120) ve desidualizasyon dahil bir çok olayda etkilidir (121). İnsanlarda ve Resus maymunlarında relaksin güçlü bir MMP inhibitörüdür (120,122,123). Bu özelliği nedeniyle endometrioziste invazyonda önemli rol oynar (124,

125). Hedef dokuda relaxin lösinden zengin G proteine bağlı reseptör 7ye (LGR7) bağlanarak etkisini gösterir. Hem relaxin hemde LGR7 insan endometriumunda ve desiduada ekprese edilirler (120, 126-129). Petraglia ve ark ları endometriotik odaklarda relaxin ve LGR7 mRNA seviyeleinde azalma olduğunu göstermişler ve relaxinin endometriozise karşı koruyucu olabileceğini öne sürmüşlerdir. İnsanlarda ve primatlarda relaxin MMP inhibe eder (120, 122). Ektopik endometriumda relaxin etkisinin azalması MMP relaxin tarafından inhibisyonunda azalmaya ve dolayısıyla edometrioziste görülen MMP aktivitesinde artışa neden olur.

Ektopik endometriumda görülen bu değişikliklerin aksine endometriozisi olan ve olmayan kadınların ötopik endometriumlarında relaxin ve LGR7 seviyeleri aynıdır. Benzer şekilde endometriozisi olan ve olmayan kadınlarda ötopik endometriumda MMP-1 seviyeleri benzerken, ektopik endometriumda artmıştır (130). Endometrioziste ektopik endometriumun bu özellikleri etraftaki dokulara invazyon yapmasını sağlayabilir (131).

Latent proenzimlerin aktivasyonu ve gen ekspresyonu MMP aktivitesini düzenlemektedir. Gen seviyesinde indüksiyon büyüme faktörleri, hormonlar ve IL-1, IL-6, TNF-a, EGF, PDGF, bFGF de içinde yer aldığı inflamatuvar sitokinler aracılığıyla olmaktadır (132,133). Progesteronun MMP ekspresyonunu inhibe ve aktive etme mekanizması açık değildir. Ancak progesteronun plasminojen aktivatör yolağını kontrol ederek dolaylı yolla MMP ekspresyonunu düzenlediği düşünülmektedir. Progesteron plasminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1)seviyesini artırır ve böylece latent MMPların plasmin aracılı aktivasyonunu azaltır (134). Lokal olarak üretilen retinoik asit ve TGF- β in progesteron aracılı MMP baskılanmasında ve TIMPlerin ekspresyonunun artmasında mediatör olarak görev yaptıkları gösterilmiştir (135). Ayrıca 2012 yılında yayınlanan bir hayvan çalışmasında retinoik asitin endometriotik implantların gelişimini önlediğini, peritoneal sitokin sekresyonunu inhibe ettiği ve makrofajların farklılaşmasını sağladığı gösterilmiştir (136).

Literatürde malign hastalıklarda ve endometrioziste glikodelin ekspresyonu inceleyen çalışmalar mevcuttur (137). Glikodelin insan lipkalin ailesinin bir üyesi olup esasen üreme dokularında ekprese edilirler (138). Kromozom 9q34te yer alan PAEP (progestogen associated endometrial protein) isimli bir gen tarafından kodlanır(139). Bu geninin 7 eksonu ve promotor bölgesinin ilerisinde 4 tane

glikokortikoit/progesteron cevap elemanı mevcuttur. Bu nedenle glikodelin sentezi progesteron tarafından regüle edilir (140). Ayrıca endometrium ve endometriotik hücre proliferasyonunu baskılayan histon deasetilaz inhibitörlerinin direkt olarak glikodelin upregülasyonunu uyararak malign hücrelerin normal hücrelere diferansiyasyonunu sağladıkları gösterilmiştir (141, 142).

Glikodelin A progesteron uyarımı ile endometrial hücrelerde sentezlendikten sonra uterus kavitesi-ne geçer ve az miktarda periferik kanda tesbit edilebilir. GdA luteal fazın ortasında en yüksek düzeyine ulaşır. Endometriozisli kadınların periferik kanlarında seviyesinin yüksek bulunması GdAnın endometrioziste ve endometrial implantların neovaskülarizasyonunu ve hücre proliferasyonunu artırarak menstruel ağrının şiddetinde önemli rol oynadığını göstermektedir (143). Meola ve ark yaptıkları çalışmada glikodelinin ektopik dokuda daha az ekprese olduğunu ve glikodelinin hücre homeostazisin kaybında rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (144). Endometrioziste hücreler arası bağlantılarla ilgili olarak üzerinde en çok durulan konulardan biri de integrinlerdir. İntegrinlerin alt ünitelerinin endometrioziste hatalı ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir (145). Sağlıklı kontrollere kıyaslandığında endometriozisli kadınların endometriumlarında implantasyon penceresi döneminde b3 ekspresyonunun ve avb3 integrin seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (146). Başka bir grup ise menstruasyon sırasında av integrin seviyesinin endometriozisli hastalarda arttığı bulmuşlar ve siklusun fazlarının sonuçları yorumlanmasında önemli olduğunu vurgulamışlardır (147). Ekspresyonlardaki farklılık hücre tiplerine göre değişebilmektedir. Örneğin Szymanowski ve ark. endometrioziste epitelyal hücrelerde a3b1 integrin seviyesinde artış olurken stromal hücrelerde b1 integrin ekspresyonunda azalma olduğunu göstermişlerdir (148). Benzer şekilde endometriumda damar endotel hücrelerinde de avb3 seviyelerinde artış bildirilmiştir (149). Ayrıca endometrioziste integrin alt ünitelerinin depolarize ekspresyonu söz konusudur (150). Literatürde e-kadherin ve vimentin ile de çelişkili sonuçlar mevcuttur (147, 151-153). Endometrioziste avb3 integrini bağlayan bir glikoprotein olan Osteopontin sekretuar fazda down regüle olduğu bildirilmiştir (27). Endometriozisli kadınların ötopik endometriumlarında ICAM-1 (CD54) ekspresyonunda azalma ve midsektuar fazda b-katenin protein seviyesinde artma olduğu gösterilmiştir.(152,154).

Bir başka çalışmada ise endometrioziste sekretuar fazda ötopik endometriumda integrin alt üniteleriyle etkileşerek ekstrasellüler matriksten sitoskletona sinyallerin iletilmesini sağlayan bir hücre reseptörü olan fokal adezyon kinazın (FAK) mRNA ve protein ekspresyonunda artma olduğunu bildirilmiştir (155).

Hücre büyümesinde ve bazal membranı ve ekstrasellüler matriksi yıkararak invazyonu sağlayan bir asit proteaz olan katepsin D ötopik endometriuma kıyasla ektopik dokuda daha fazla miktarda bulunmaktadır (156). Literatürde endometrioziste endometrial ürokinaz aktivitesinin arttığına dair çalışmalar mevcuttur (81,82,119). Bütün bu çalışmalar endometriozisli kadınlarda dokunun yeniden şekillenmesinde rol oynayan faktörlerde değişiklik olduğunu göstermektedir Ancak bu değişikliklerin klinikte kullanımı henüz belli değildir.

Ötopik Endometrium, Ürokortin ve CRH

Kortiotropin hormon (CRH), Ürokortin 2 ve 3 (Ucn-2 ve Ucn-3) esasen santral sinir sisteminde tanımlanmış olan nöropeptitlerdir. İmmun ve vazoaktif etkileri mevcuttur (157,158).2 ayrı gen tarafından kodlanan kendilerine özgü reseptörleri vardır. Bu reseptörler CRH-1 ve CRH-2 dir. Bu nöropeptitler ve reseptörleri İnsan endometrial epitelial, stromal ve damar endotel hücreleri tarafından da eksprese edilirler (159-163) CRH ve ürokortinlerin desidualizasyonda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (158,164,165). Bu nöropeptit yolağının embryo implantasyonunda kritik önemi olabileceği bildirilmiştir (158).CRH ve ürokortinlerin endometriotik dokularda da ekprese edildikleri bildirilmiştir (166,167). B nöropeptitlerin endometriozis gelişiminde rol oynayabilecekleri öne sürülmüştür (168). Ürokortin 2 ve 3 inflamasyon, vaskülarizasyon ve apoptoziste rol oynar. Endometriozisli kadınların ötopik endometriumlarında siklustan bağımsız olarak ekprese edildikleri ve endometriozis gelişiminde rol oynayabilecekleri öne sürülmüştür

Ötopik Endometriyum ve HLA-G

Bir çalışmada endometrioziste HLA-g ekspresyonu incelenmiştir. Endometriozisli kadınlarda endometrial glandüler hücre yüzeylerinde HLA-DR antijenlerinin ekspresyonu arttığı gösterilmiştir(169). Bir başka çalışmada endometriozisli kadınların ötopik endometriumlarının gland ve stromalarının

da sekretuar fazda HLA klas 1 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (170). *HLA-G klasik olmayan bir MHC klas Ib antijeni olup sadece timik epitelium hücrelerinde, plasental koryonik endotelde ve trofoblast alt gruplarında devamlı ekprese olur (171,172).* HLA-G inflamatuvar değişiklikler sırasında diğer dokularda da eksprese olabilir (173-175) , HLA-G immün toleransın sağlanmasında ve otoimmünitenin önlenmesinde önemli rol oynar. HLA-G T hücre aracılı ve NK hücre aracılı sitolizi inhibe eder (176) . HLA-Gnin in vitro alloreaktif CD4+ T hücre proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (177,178). HLA-G nin kendisini ekprese eden dokuları immünojenik olarak tanınmaktan ve yıkımdan koruduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada endometriozisi olan ve olmayan kadınlarda immün hücre fenotiplerinde farklılık olduğu bildirilmiştir (179-182). HLA-G'nin hücre aracılı sitolize karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. HLA-G proteini ve RNA'sı endometriotik lezyonların glandüler epitelinde bulunurlar; ancak ötopik endometriumda bulunmazlar. HLA-G aracılığıyla NK sitotoksitesinin bozulması periton yüzeylerine dökülen endometrial hücrelerin sağ kalmasını ve implantasyonunu sağlar (183).

Ötopik Endometriyum ve Genomik

Endometriozisin gelişiminde hücre siklusunun kontrolü ve hücre proliferasyonundaki değişiklikler önemli rol oynayabilir Endometriozis etyopogenezinde rol oynayabilecek birçok genle ilgili çalışma yapılmıştır. Endometriozisli kadınların ötopik endometriumları sağlıklı kadınların endometriumlarında bulunmayan ektopik lezyonlarda görülen bazı farklılıklara sahiptir. Endometriozisli kadınlarda ötopik ve ektopik lezyonlarda antiapoptotik bir gen olan BCL-2'nin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (184). Azalmış apoptozla birlikte proliferasyon artması endometriozise yakınlıkta rol oynayabilir (185). Peritona dökülen hcrelerin implante olma yeteneklerinin kalıtsal olabilir. Ağır endometriozisi olan kadınların birinci derece akrabalarında endometriozis gelişme riski sağlıklı kadınların akrabalarına göre 6 kat daha fazladır (186). Monozigotik ikizlerde yapılan çalışmalarda histolojik olarak teyit edilmiş endometriozis oranları yüksek tesbit edilmiştir (187). Başlantı analizleri sonucunda endometriozise yakınlık genleri bulunmuştur. Bunlarda en fazla görüleni kromozom 10q26 ve 7p15 te görülen endometriozise yakınlık lokuslarıdır (188, 189).

Kalıtımsal olanların yanı sıra edinsel genomik değişiklikler de dökülen endometrium hücrelerinin sağ kalarak endometrial implantları oluşturmada rol oynarlar. Endometrium olağandışı hücre döngüsüne sahiptir. Ötopik endometriumda genomik bozukluklar olduğu tesbit edilmiştir. Bu bozukluklar epigenetik faktörlere veya oksidatif strese bağlı olabilir (190). Endometriomalarda bir tumor baskılayıcı gen olan PTEN'de somatik mutasyonlar veya heterozigote kaybı olduğu bildirilmiştir (191). Endometriumda steroid hormon etkisinin epigenetic modifikasyonu ve endometrioziste bunun düzenlenmesindeki bozukluklar ile ilgili bulgular mevcuttur (192,193). Endometrioziste ve endometriozisle ilgili hayvan çalışmalarında endometrial P cevabı için kritik öneme sahip olan genlerin promotör bölgelerinin aberan DNA metilasyonu nun ve buna bağlı olarak P direncinin olduğu gösterilmiştir (194). Mikro-RNA'lar (miRNA) kodlamayan kısa RNA'lar olup mRNA degradasyonu yoluyla gen ekspresyonunu baskırlar. Endometriozisi olan ve olmayan kişilerde ötopik endometriumda miRNA'ların ovaryan steroidlerine bağımlı ekspresyonu bildirilmiştir (195).

Matsuzaki ve ark endometrioziste midsekretuar fazda endometrial stromada WT-1'in baskılandığını göstermişlerdir (196). Burney ve ark. gen ekspresyonundaki değişikliklerin siklusa bağımlı olabileceklerini bulmuşlardır (27). Bu çalışmada sekretuar fazda mitoz ve proliferasyonla ilgili genlerin ekspresyonlarının arttığını göstermişlerdir. Chand ve ark ekspresyonu artan 22 tane ve ekspresyonu azalan 11 kemokin geni bildirmişlerdir (197). Bunlardan CCL16 ve CCL12'nin ekspresyonu endometrioziste artmaktadır. Endometriozisli kadınlarla infertil kadınlarda homeobox geninin (HOXA10) ekspresyonu azaldığı bildirilmiştir (198).

HOX genleri embryonun gelişimi sırasında önemli rol oynayan transkripsiyon faktörleridir (199). Müllerien sistemin gelişiminden sorumludurlar ve erişkin uterusunda eksprese olurlar (200). HOX genleri insanda implantasyonun düzenleyen ana faktörlerdir (199). Taylor ve ark ları endometrioziste HOXA 10 ve HOXA 11 ekspresyonunu incelediklerinde endometriozisli kadınlarda HOX gen ekspresyonunda sağlıklı kontrollerde görülen midluteal artışın olmadığını gözlemlemişlerdir (201). Aberan HOX gen ekspresyonunun endometrioziste infertilite etyolojisine moleküler düzeyde katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir. Wu ve ark larını yaptıkları bir endometrioziste anormal

HOXA gen ekspresyonunun hipermetilasyona bağı olduğu öne sürülmüştür. Alışmada (202). Ancak aynı grubun daha sonra bu konuyla ilgili olarak yaptıkları çalışmada DNA meriltarnsferaz ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (203).

EMX2 üreme oranlarının gelişimi ve HOXA10 için gerekli olan bir transkripsiyon faktörü olup seks steroidleri tarafından düzenlenir (204). Daf-tary ve Taylor endometriozisli ve sağlıklı kadınlarda ötopik endometriumda EMX2'in menstrual siklusa bağımlı ekspresyonunu tanımlamışlardır. Preimplantasyon döneminde sağlıklı kadınların endometriumlarında EMX2 seviyesinde proliferatif faza oranla %50 oranında azalma olurken endometriozisli kadınların ötopik endometriumlarında bu azalmanın olmadığını gözlemlemişlerdir (204). Bu bulguların dayanarak endometrioziste ötopik endometriumda HOXA aracılı aberan EMX2 ekspresyonu olduğu öne sürmüşlerdir.

Literatürde endometrioziste tümör baskılayıcı genlerle ilgili çalışmalar mevcuttur. Whilst endometriozisli kadınların endometriumlarında 4EPB1 and AKT1 ekspresyonunun arttığını bulmuşlardır. Ponce ve ark ise RT-PCR ile geç sekretuar dönemde NFkB1A seviyelerinde azalma tesbit ederken western blot ile protein seviyelerinde benzer azalma tesbit edememişlerdir (205). Yine aynı çalışmada geç sekretuar fazda western blot ile CHUK seviyelerinde azalma olduğunu bulmuşlardır, ancak mRNA seviyelerinde değişiklik gözlemlememişlerdir. 2010 yılında yayınlanan bir yayınlımızda biz de endometrioziste DNA tamir genlerinin rolünü araştırdık. DNA tamir genlerinden XRCC1 Arg399Gln, XRCC3 Thr241Met, XPD Lys751Gln, XPG Asp1104His, APE1 Asp148Glu, and HOGG1 Ser326Cys inceledik. Bu çalışmamızda Türk kadınlarında DNA tamir genlerinden XRCC3 geninin Thr/Thr genotipinin endometriozisle ilgili olduğunu tesbit ettik (206). Yine 2010 yılında yayınladığımız bir başka çalışmamızda da endometrioziste VEGF geninin -460 C/T and +405 G/C polimorfizmlerini inceledik. Bu çalışmamızda VEGF +405CC genotipi ile 460T/405C haplotiplerinin endometriozisle ilgili olabileceğini gösterdik (207).

Ötopik Endometriyum ve Proteomik

Son yıllarda hastalıkların oluşum sürecinde protein üretiminin ve regülasyonunun önemli olduğunu dair bulguların artmasına bağı olarak proteomik analizler önem kazanmıştır. Yapılan son çalışma-

larda endometrial dokularda biyolojik belirteçleri incelemek için proteomic teknikler kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan protein tayin yöntemleri ve kütle spektrometrisi kullanılarak yapılan ilk çalışmada endometriozisli kadınlarda bazı peptitlerin ve proteinlerin anlamlı derecede yüksek miktarda eksprese oldukları gösterilmiştir (208). Zhang ve ark.ları ile Wang ve ark larının da yapıkları çalışmalarda endometriozisli kadınlarla sağlıklı kadınlar arasında protein ekspresyonları arasında farklılık olduğu bildirilmiştir (209,210). Endometrioziste mitokondrial proteome belirlenmiştir (211). Endometriozisli kadınları tesbit edebilmek için 3 protein zirvesini kullanan bir model geliştirilmiştir.

Bazı çalışmalarda 2D jel elektroforezi kullanılarak endometrioziste artan veya azalan proteinler tayin edilmiştir (212-215). Bazı sonuçlar immunohistokimya veya western blot ile teyit edilmiştir. ancak sonuçlar her zaman uyumlu çıkmamıştır. Örneğin peroksiredoksin 6 2DE'de artmış olarak tayin edilirken western blot ile miktarının azalmış olarak bulunmuştur. Ektopik ve ötopik enometriyumun incelendiği proteomik bir çalışmada endometrioziste ötopik enometriyumda haptoglobin ekspresyonunda artış bildirilmiştir (214).

Sharpe Timms ve ark'ları haptoglobin eksprese eden hücrelerin fagositoza uğramadıklarını öne sürmüşlerdir. Bu hücreler makrofajları uyararak ektopik hücrelerde daha fazla haptoglobin yapılmasını sağlarlar. Bu da hücrelerin fagositozdan korunarak peritonkavitesi içerisinde implante olarak büyümesini sağlar (216). Endometriozis protein-I (ENDO-I) haptoglobine benzer bir protein olup esasen ektopik endometrial doku tarafından sentezlenir ve eksprese edilir (119). Bu protein ektopik endometriyumda ötopik endometriyumdan daha fazla eksprese edilir. Bu proteinin anjiogenez ve endometrioziste görülen immün sistem değişiklikleriyle ilgili olduğuna inanılmaktadır (217).

LIF and IL-11 IL-6 sitokin ailesinin üyeleri olup etkilerini IL-11 reseptörü (IL-11-R) ve LIF reseptörü (LIF-R) aracılığıyla gösterirler (218,219). Hayvan çalışmalarında IL-11 ve LIFin implantasyonun erken dönemlerinde gerekli olduğunu gösterilmiştir (220-221). Endometriozisli kadınlarda IL-11 ve IL-11-R'nün ötopik endometriyumda eksprese olmadıkları ve endometriozisli infertil olgularda ötopik endometriyumun glanduler epitelinde LIF ekspresyonunun fertile kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (222). IL-11

ve LIF ekspresyonundaki bu değişiklikler endometriozisli kadınlarda infertilite etyolojisinde rol oynayabilir.

Insulin-benzeri büyüme faktörleri (IGF) doku büyümesi ve gelişmesinde önemli rol oynar. IGF-bağlayıcı proteinler (IGF-BPler) IGFlerin taşınmasında rol oynarlar, Aynı zamanda hücre büyümesinde etkilidirler (223). Endometriozisli kadınlarda IGF-BP3 ekspresyonunda artış gösterilmiştir (224). Hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve reseptörü c-Met endometriozisli kadınların ötopik endometriyumlarında daha fazla miktarda eksprese edilirler (225). HGF endometriyumun her yerinde eksprese olurken c-Metin sadece epitelde yüksek miktarda eksprese edildiği bulunmuştur.

CA 125 yüksek molekül ağırlıklı bir hücre yüzey glikoproteinidir.embryonik çöлом epitelinden köken alan dokularda eksprese olur. Bu dokular endometriu, endoserviks, fallop tüpleri, periton, plevra ve perikarttır. Ayrıca başta epitelyal over kanserleri olmak üzere epitelyal kanserlerde ekspresyonları artar. Endometrioziste de CA 125 seviyesi artar. Bu artışın kaynağının ötopik endometriyum olduğu bildirilmiştir (226,227).

Sonuç

Endometriozisin etyopatogeneziyle ilgili birçok teori ve mekanizma öne sürülmüş olmakla birlikte oluşumuyla ilgili kesin mekanizma hala belirlenmemiştir. Endometriozis bir teoriler hastalığı olup en çok kabul gören teori Sampson'un retrograd menstruasyon teorisi. Ancak bu teori retrograd menstruasyon kadınların çoğunda görülürken bunların sadece %7-10'unda endometriozis görülmesinin nedenini açıklamamaktadır. Yapılan çalışmalarda endometrioziste ötopik endometriyumla ektopik dokunun benzer değişiklikler gösterdiği bulunmuştur. Lokal olarak hormon üretimi, steroid reseptör içeriğindeki değişiklikler, farklı proteolitik enzim aktivitesine sahip olmaları, azalmış apoptozis, immün sistemden ve fagositozdan kaçabilmeleri, progesteron rezistansı, adezyon moleküllerindeki değişiklikler, spesifik proteinlerin,aromataz, sitokin ve büyüme faktörlerinin üretimindeki farklılıklar, gen ekspresyonundaki değişiklikler endometriozisli kadınlarda ötopik endometriyumun başlıca özellikleridir. Bu özellikleri nedeni ile endometrioziste ötopik endometriyumun hastalığın patogeneziinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination: a pathologic course follows the observed decrease in VEGF production of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422–69.
2. Vinatier D, Cosson M., Dufour P. Is endometriosis an endometrial disease? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2000; 113–125
3. Kruitwagen RPFM, Poels LG, Willemsen WNP et al. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril* 1991;55:297–303.
4. Koninckx PR, De Moor P, Brossens IA. Diagnosis of the luteinized unruptured follicle syndrome by steroid hormone assays on peritoneal fluid. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:929–34.
5. Hoshiai H, Ishikawa M, Sawatari Y, Noda K, Fukaya T. Laparoscopic evaluation of the onset and progression of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:714–9.
6. Vercellini P, Aimi G, De Giorgio O, Maddalena S, Carinelli S, Crossignani PG. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1018–21.
7. Keettel WC, Stein RJ. The viability of the cast-off menstrual endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1951;61:440.
8. Sharpe-Timms KL. Endometrial anomalies in women with endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001;934:131–47.
9. Eyster KM, Boles AL, Brannian JD, Hansen KA. DNA microarray analysis of gene expression markers of endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:38–42.
10. Giudice LC, Telles TL, Lobo S, Kao L. The molecular basis for implantation failure in endometriosis: on the road to discovery [Review]. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:252–65, 396–406.
11. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Taylor RN, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinol* 2003;144:2870–81.
12. Ulukus M, Cakmak H, Arici A. The role of endometrium in endometriosis. *J Soc Gynecol Investig*. 2006 Oct;13(7):467–76. Review
13. Jolicoeur C, Boutouil M, Drouin R, Paradis I, Lemay A, Akoum A. Increased expression of monocyte chemoattractant protein-1 in endometrium of women with endometriosis. *Am J Pathol* 1998;152:125–33.
14. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herbertz M, Mall G. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update* 1998;4:752–62.
15. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:174–9.
16. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM, Johns DA, al. Hinshelwood MM et al. Prostaglandins E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:600–6.
17. Wingfield M, Macpherson A, Healy DL, Rogers PAW. Cell proliferation is increased in the endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:340–6.
18. Bulun SE et al. Role of aromatase in endometrial disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 2001. 79: p. 19-25.
19. Tsai, S.J., et al., Regulation of steroidogenic acute regulatory protein expression and progesterone production in endometriotic stromal cells. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001. 86: p. 5765-5773.
20. Gurates, B., et al., WT1 and DAX-1 inhibit aromatase P450 expression in human endometrial and endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87: p. 4369-4377.
21. Sun, H.S., et al., Transactivation of steroidogenic acute regulatory protein in human endometriotic stromal cells is mediated by the prostaglandin EP2 receptor. *Endocrinology*, 2003. 144: p. 3934-3942.
22. Zeitoun K, et al., Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of SF-1 and COUP-TF to the same cis-acting element. *Molecular Endocrinology*, 1999. 13: p. 239-253.
23. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, Suzuki T, Moghrabi N, Andersson S, et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4474–80.
24. Attar E, et al., Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(2): p. 623-31.
25. Bulun SE, Cheng YH, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, Attar E, et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol* 2006;248:94–103.
26. Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2897–902.

27. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology* 2007;148:3814–26
28. Rana N, Braun DP, House R, Gebel H, Rotman C, Dmowski WP. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1996;65:925–30.
29. WuMH, Sun HS, Lin CC, Hsiao KY, Chuang PC, Pan HA, et al. Distinct mechanisms regulate cyclooxygenase-1 and -2 in peritoneal macrophages of women with and without endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2002;8:1103–10.
30. Kats R, Collette T, Metz CN, Akoum A. Marked elevation of macrophage migration inhibitory factor in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:69–76.
31. Eisermann J, Gast MJ, Pineda J, Odem RR, Collins JL. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 1988;50:573–9.
32. Harada T, Yoshioka H, Yoshida S, Iwabe T, Onohara Y, Tanikawa M, et al. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:593–7.
33. Akoum A, Lemay A, McColl S, Turcot-Lemay L, Maheux R. Elevated concentration and biologic activity of monocyte chemoattractant protein-1 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1996;66:17–23.
34. Berbic M, Schulke L, Markham R, Tokushige N, Russell P, Fraser IS. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:325–32.
35. Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, Murai JT, Schriock ED, Landers DV, et al. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1118–22.
36. Velasco I, Rueda J, Acien P. Aromatase expression in endometriotic tissues and cell cultures of patients with endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2006; 12:377–81.
37. Wu M, et al., Distinct Regulation of Cyclooxygenase-2 by Interleukin-1 {beta} in Normal and Endometriotic Stromal Cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89.
38. Ota, H, et al., Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Human Reproduction*, 2001. 16: p. 561-566.
39. Tamura M, et al., Vascular endothelial growth factor upregulates cyclooxygenase-2 expression in human endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87: p. 3504-3507.
40. Tamura M, et al., Interleukin-1beta elevates cyclooxygenase-2 protein level and enzyme activity via increasing its mRNA stability in human endometrial stromal cells: an effect mediated by extracellularly regulated kinase 1 and 2. *J. Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87: p. 3263-3273.
41. Tamura M, et al., Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin synthesis in endometrial stromal cells by malignant endometrial epithelial cells: a paracrine mechanism mediated by PGE2 and nuclear factor-KB. *J Biol Chem*, 2002. 277: p. 26208-26216.
42. Tamura M, et al., Estrogen up-regulates cyclooxygenase-2 via estrogen receptor in human uterine microvascular endothelial cells. *Fertil Steril*, 2004. 81: p. 1351-1356.
43. Tamura, M, et al., Induction of cyclooxygenase-2 in human endometrial stromal cells by malignant endometrial epithelial cells: evidence for the involvement of extracellularly regulated kinases and CCAAT/enhancer binding proteins. *J Mol Endocrinol*, 2003. 31: p. 95-104.
44. Chen DB, Yang ZM, Hilsenrath R, Le SP, Harper MJ. Stimulation of prostaglandin (PG) F2 alpha and PGE2 release by tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 alpha in cultured human luteal phase endometrial cells. *Hum Reprod* 1995;10:2773–80.
45. Gebel H, Braun D, Tambur A, Frame D, Rana N, Dmowski W. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1998;69:1042–7.
46. Dmowski WP, Gebel H, Braun DP. Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytotoxicity of endometrial cells in endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998;4:696–701.
47. Kokawa K, Shikone T, Nakano R. Apoptosis in the human uterine endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4144–7.
48. Yasuda M, Umemura S, Osamura RY et al. Apoptotic cells in the human endometrium and placental villi: pitfalls in applying the TUNEL method. *Arch Histol Cytol* 1995;58:185–90.
49. Tabibzadeh S, Kong QF, Satyaswaroop PG, Babaknia A. Heat shock proteins in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Hum Reprod* 1996;11:633–40.
50. Sattler M, Liang H, Nettesheim D, Meadows RP, Harlan JE, Eberstadt M et al. Structure of Bcl-xL-BaK peptide complex: recognition between regulators of apoptosis. *Science* 1997;275:983–6.
51. Matsumoto Y, Iwasaka T, Ymasaki F, Sugimori H. Apoptosis and Ki-67 expression in adenomyotic lesions and in the corresponding eutopic endometrium. *Obstet Gynecol* 1999;94:71–7.
52. Tabibzadeh S, Zupi E, Babaknia A, Liu R, Marconi D, Romanini C. Site and menstrual cycle-dependent

- expression of proteins of the tumour necrosis factor (TNF) receptor family, and BCL-2 oncoprotein and phase-specific production of TNF α in human endometrium. *Hum Reprod* 1995;10:277–86.
53. Otsuki Y, Misaki O, Sugimoto O, Ito Y, Tsujimoto Y, Akao Y. Cyclic bcl-2 gene expression in human uterine endometrium during J Clin menstrual cycle. *Lancet* 1994;344:28–9.
 54. Jones RK, Bulmer JN, Searle RF. Phenotypic and functional studies of leucocytes in human endometrium and endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998;4:702–9.
 55. Suganuma N, Harada M, Furuhashi M, Nawa A, Kikawa F. Apoptosis in human and endometriotic tissues. *Horm Res* 1997;48:42–7.
 56. Penna I, Du H, Ferriani R, Taylor HS. Calpain5 expression is decreased in endometriosis and regulated by HOXA10 in human endometrial cells. *Mol Hum Reprod* 2008;14:613–618.
 57. Braun DP, Ding J, Shaheen F, Willey JC, Rana N, Dmowski WP. Quantitative expression of apoptosis-regulating genes in endometrium from women with and without endometriosis. *Fertil Steril* 2007;87:263–268.
 58. Zubor P, Hatok J, Galo S, Dokus K, Klobusiakova D, Danko J, Racay P. Anti-apoptotic and pro-apoptotic gene expression evaluated from eutopic endometrium in the proliferative phase of the menstrual cycle among women with endometriosis and healthy controls. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145:172–176.
 59. Burlev VA, Pavlovich SV, Il'yasova NA. Apoptosis and proliferative activity in endometrium during peritoneal endometriosis. *Bull Exp Biol Med* 2006;141:204–207.
 60. Johnson MC, Torres M, Alves A, Bacallao K, Fuentes A, Vega M, Boric MA. Augmented cell survival in eutopic endometrium from women with endometriosis: expression of c myc, TGF-beta1 and bax genes. *Reprod Biol Endocrinol* 2005;3:45.
 61. Meresman GF, Vighi S, Buquet RA, Contreras-Ortiz O, Tesone M, Rumi LS. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000;74:760–766.
 62. Meresman GF, Auge L, Baranao RI, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:1141–1147.
 63. Hassa H, Tanir HM, Tekin B, Artan S, Dundar E, Kirilmaz SD, Sahin Mutlu F. Apoptosis patterns in eutopic and ectopic endometrium, adhesions and normal-looking peritoneum from women with or without endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:195–199.
 64. Jurgensen A, Mettler L, Volkov NI, Parwaresch R. Proliferative activity of the endometrium throughout the menstrual cycle in infertile women with and without endometriosis. *Fertil Steril* 1996;66:369–375.
 65. Mettler L, Jurgensen A, Volkov NI, Kulakov V, Parwaresch MR. Immunohistochemical Profile of Endometrium in Patients With Genital Endometriosis. *Diagn Ther Endosc* 1997;3:127–145.
 66. Burlev VA, Il'yasova NA, Dubinskaya ED. Proliferative activity of microvessels and angiogenesis in eutopic endometrium in patients with peritoneal endometriosis. *Bull Exp Biol Med* 2005;139:727–731.
 67. Park JS, Lee JH, Kim M, Chang HJ, Hwang KJ, Chang KH. Endometrium from women with endometriosis shows increased proliferation activity. *Fertil Steril* 2009; 92:1246–1249.
 68. Kim CM, Oh YJ, Cho SH, Chung DJ, Hwang JY, Park KH, Cho DJ, Choi YM, Lee BS. Increased telomerase activity and human telomerase reverse transcriptase mRNA expression in the endometrium of patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2007; 22:843–849.
 69. Kim SH, Lee HW, Kim YH, Koo YH, Chae HD, Kim CH, Lee PR, Kang BM. Down-regulation of p21-activated kinase 1 by progestin and its increased expression in the eutopic endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:1133–1141.
 70. Murk W, Atabekoglu CS, Cakmak H, Heper A, Ensari A, Kayisli UA, Arici A. Extracellularly signal-regulated kinase activity in the human endometrium: possible roles in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3532–3540.
 71. Velarde MC, Aghajanova L, Nezhat CR, Giudice LC. Increased mitogen-activated protein kinase/extracellularly regulated kinase activity in human endometrial stromal fibroblasts of women with endometriosis reduces 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate inhibition of cyclin D1. *Endocrinology* 2009;150:4701–4712.
 72. Pan H, Sheng JZ, Tang L, Zhu R, Zhou TH, Huang HF. Increased expression of c-fos protein associated with increased matrix metalloproteinase-9 protein expression in the endometrium of endometriotic patients. *Fertil Steril* 2008; 90:1000–1000.
 73. Morsch DM, Carneiro MM, Lecke SB, Araujo FC, Camargos AF, Reis FM, Spritzer PM. c-fos gene and protein expression in pelvic endometriosis: a local marker of estrogen action. *J Mol Histol* 2009;40:53–58.
 74. Zhang H, Li M, Zheng X, Sun Y, Wen Z, Zhao X. Endometriotic stromal cells lose the ability to regulate cell-survival signaling in endometrial epithelial cells in vitro. *Mol Hum Reprod* 2009;15:653–663.

75. Chung HW, Lee JY, Moon HS, Hur SE, Park MH, Wen Y, Polan ML. Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. *Fertil Steril* 2002;78:787–795.
76. Uzan C, Cortez A, Dufournet C, Fauvet R, Siffroi JP, Darai E. Eutopic endometrium and peritoneal, ovarian and bowel endometriotic tissues express a different profile of matrix metalloproteinases-2, -3 and -11, and of tissue inhibitor metalloproteinases-1 and -2. *Virchows Arch* 2004;445:603–609.
77. Di Carlo C, Bonifacio M, Tommaselli GA, Bifulco G, Guerra G, Nappi C. Metalloproteinases, vascular endothelial growth factor, and angiopoietin 1 and 2 in eutopic and ectopic endometrium. *Fertil Steril* 2009;91:2315–2323.
78. Sotnikova NY, Antsiferova YS, Posiseeva LV, Shishkov DN, Posiseev DV, Filippova ES. Mechanisms regulating invasiveness and growth of endometriosis lesions in rat experimental model and in humans. *Fertil Steril* 2010;93:2701–2705.
79. Hudelist G, Keckstein J, Czerwenka K, Lass H, Walter I, Auer M, Wieser F, Wenzl R, Kubista E, Singer CF. Estrogen receptor beta and matrix metalloproteinase 1 are coexpressed in uterine endometrium and endometriotic lesions of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2005;84(2):1249–1256.
80. Kyama CM, Overbergh L, Debrock S, Valecx D, Vander Perre S, Meuleman C, Mihalyi A, Mwenda JM, Mathieu C, D'Hooghe TM. Increased peritoneal and endometrial gene expression of biologically relevant cytokines and growth factors during the menstrual phase in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2006;85:1667–1675.
81. Gilabert-Estelles J, Estelles A, Gilabert J, Castello R, Espana F, Falco 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.
82. Ramon L, Gilabert-Estelles J, Castello R, Gilabert J, Espana F, Romeu A, Chirivella M, Aznar J, Estelles 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.
83. Meola J, Rosa e Silva JC, Dentillo DB, da Silva WA Jr., Veiga-Castelli LC, Bernardes LA, Ferriani RA, de Paz CC, Giuliani S, Martelli L. Differentially expressed genes in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2009;93:1750–1773.
84. Matsuzaki S, Maleysson E, Darcha C. Analysis of matrix metalloproteinase-7 expression in eutopic and ectopic endometrium samples from patients with different forms of endometriosis. *Hum Reprod* 2010;25:742–750.
85. Chung HW, Wen Y, Chun SH, Nezhat C, Woo BH, Lake PM. 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.
86. 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.
87. Leung PH, Salamonsen LA, Findlay JK. Immunolocalization of inhibin and activin subunits in human endometrium across the menstrual cycle. *Hum Reprod* 1998;13:3469–77.
88. Jones RL, Salamonsen LA, Critchley HO, Rogers PA, Affandi B, Findlay JK. Inhibin and activin subunits are differentially expressed in endometrial cells and leukocytes during the menstrual cycle, in early pregnancy and in women using progestin-only contraception. *Mol Hum Reprod* 2000;6:1107–17.
89. Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β family. In: Derynck R, Miyazono K, editors. *The TGF- β family*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2008. p. 29–43.
90. Poulaki V, Mitsiades N, Kruse FE, Radetzky S, Iliaki E, Kirchhof B, et al. Activin A in the regulation of corneal neovascularization and vascular endothelia growth factor expression. *Am J Pathol* 2004;164:1293–302.
91. Yoshinaga K, Mimori K, Inoue H, Kamohara Y, Yamashita K, Tanaka F, et al. Activin A enhances MMP-7 activity via the transcriptional factor AP-1 in an esophageal squamous cell carcinoma cell line. *Int J Oncol* 2008;33:453–9.
92. Ogawa K, Funaba M, Mathews LS, Mizutani T. Activin A stimulates type IV collagenase (matrix metalloproteinase-2) production in mouse peritoneal macrophages. *J Immunol* 2000;165:2997–3003.
93. Jones RL, Salamonsen LA, Findlay JK. Activin A promotes human endometrial stromal cell decidualization in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4001–4.
94. Tierney EP, Giudice LC. Role of activin A as a mediator of in vitro endometrial stromal cell decidualization via the cyclic adenosine monophosphate pathway. *Fertil Steril* 2004;81:899–903.
95. Jones RL, Findlay JK, Farnworth PG, Robertson DM, Wallace E, Salamonsen LA. Activin A and inhibin A differentially regulate human uterine matrix metalloproteinases: potential interactions during decidualization and trophoblast invasion. *Endocrinology* 2006; 147: 724–732.

96. Florio P, Severi FM, Luisi S, Ciarmela P, Calonaci G, Cobellis L, Petraglia F. Endometrial expression and secretion of activin A, but not follistatin, increase in the secretory phase of the menstrual cycle. *J Soc Gynecol Investig* 2003;10:237–243.
97. Prakash A, Li TC, Tuckerman E, Laird S, Wells M, Ledger WL. A study of luteal phase expression of inhibin, activin, and follistatin subunits in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2006;86:1723–1730.
98. Reis FM, Nascimento LL, Tsigkou A, Ferreira MC, Luisi S, Petraglia F. ActivinA and follistatin in menstrual blood: low concentrations in women with dysfunctional uterine bleeding. *Reprod Sci* 2007;14:383–389.
99. Rombauts L, Donoghue J, Cann L, Jones RL, Healy DL. Activin-A secretion is increased in the eutopic endometrium from women with endometriosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:148–153
100. Mathews LS, Vale WW. Expression cloning of an activin receptor, a predicted transmembrane serine kinase. *Cell* 1991;65:973–82.
101. Mathews LS, Vale WW. Characterization of type II activin receptors: binding, processing and phosphorylation. *J Biol Chem* 1993;268:1903–18.
102. Jones RL, Salamonsen LA, Zhao YC, Ethier JF, Drummond AE, Findlay JK. Expression of activin receptors, follistatin and betaglycan by human endometrial stromal cells; consistent with a role for activins during decidualization. *Mol Hum Reprod* 2002;8:363–74.
103. Shen MM. Nodal signaling: developmental roles and regulation. *Development* 2007;134:1023–34.
104. Topczewska JM, Postovit LM, Margaryan NV, Sam A, Hess AR, Wheaton WW, et al. Embryonic and tumorigenic pathways converge via nodal signaling: role in melanoma aggressiveness. *Nat Med* 2006;12:925–32.
105. Kumar A, Novoselov V, Celeste AJ, Wolfman NM, Dijke P, Kuehn MR. Nodal signaling uses activin and transforming growth factor-beta receptorregulated Smads. *J Biol Chem* 2001;276:656–61.
106. Kelber JA, Shani G, Booker EC, Vale WW, Gray PC. Cripto is a noncompetitive activin antagonists that forms analogous signaling complexes with activin and nodal. *J Biol Chem* 2008;283: 4490–500.
107. Shani G, Fischer WH, Justice NJ, Kelber JA, Vale W, Gray PC. GRP78 and cripto form a complex at the cell surface and collaborate to inhibit transforming growth factor beta signaling and enhance cell growth. *Mol Cell Biol* 2008;28:666–77.
108. Harrison CA, Gray PC, Vale WW, Robertson DM. Antagonists of activin signaling: mechanisms and potential biological applications. *Trends Endocrinol Metabol* 2005;16:73–8.
109. Reis FM, Di Blasio AM, Florio P, Ambrosini G, Di Loreto C, Petraglia F. Evidence for local production of inhibin A and activin A in patients with ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:367–73.
110. Torres PB, Florio P, Galleri L, Reis FM, Borges LE, Petraglia F. Activin A, activin receptor type II, nodal, and cripto mRNA are expressed by eutopic and ectopic endometrium in women with ovarian endometriosis. *Reprod Sci* 2009;16:727–33.
111. Torres PB, Florio P, Ferreira MC, Torricelli M, Reis FM, Petraglia F. Deranged expression of follistatin and follistatin-like protein in women with ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 2007;88:200–5.
112. Ferreira MC, Witz CA, Hammes LS, Kirma N, Petraglia F, Schenken RS, et al. Activin A increases invasiveness of endometrial cells in a in vitro model of human peritoneum. *Mol Hum Reprod* 2008;14: 301–7.
113. Kozian DH, Ziche M, Augustin HG. The activin-binding protein follistatin regulates autocrine endothelial cell activity and induces angiogenesis. *Lab Invest* 1997;76:267–76.
114. Rocha AL, Carrarelli P, Novembri R, Sabbioni L, Luisi S, Reis FM, Petraglia F. Altered expression of activin, cripto, and follistatin in the endometrium of women with endometrioma. *Fertil Steril*. 2011 Jun;95 (7):2241-6. Epub 2011 Apr 15.
115. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:643–9.
116. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006;86(Suppl 4):S156–60.
117. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1–10.
118. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Taylor RN, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003;144:2870–81.
119. Gilabert-Estelles J, Ramon LA, Espana F, Gilabert J, Vila V, Reganon E, Castello R, Chirivella M, Estelles A. Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems. *Hum Reprod* 2007; 22:2120–2127.
120. Palejwala S, Tseng L, Wojtczuk A, Weiss G, Goldsmith LT. Relaxin gene and protein expression and its regulation of procollagenase and vascular endothelial growth factor in human endometrial cells. *Biol Reprod* 2002;66:1743–8.
121. Tseng L, Lane B. Role of relaxin in the decidualization of human endometrial cells. In: MacLennan AH, Tregear GW, Bryant- Greenwood GD, eds. *Progress in relaxin research*. Singapore: World Scientific Publishing, 1995: 325–38.

122. Goldsmith LT, Weiss G, Palejwala S, Plant TM, Wojtczuk A, Lambert WC, et al. Relaxin regulation of endometrial structure and function in the rhesus monkey. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4685–9.
123. Goldsmith LT, Weiss G. Relaxin regulates endometrial structure and function in the rhesus monkey. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1041:110–7.
124. Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:155–64.
125. Zhou HE, Nothnick WB. The relevancy of the matrix metalloproteinase system to the pathophysiology of endometriosis. *Front Biosci* 2005;10:569–75.
126. Bond CP, Parry LJ, Samuel CS, Gehring HM, Lederman FL, Rogers PA, et al. Increased expression of the relaxin receptor (LGR7) in human endometrium during the secretory phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3477–85.
127. Mazella J, Tang M, Tseng L. Disparate effects of relaxin and TGF β -1: relaxin increases, but TGF β -1 inhibits, the relaxin receptor and the production of IGFBP-1 in human endometrial stromal/decidual cells. *Hum Reprod* 2004;19: 1513–8.
128. Bogic LV, Yamamoto SY, Millar LK, Bryant-Greenwood GD. Developmental regulation of the human relaxin genes in the decidua and placenta: overexpression in the preterm premature rupture of the fetal membranes. *Biol Reprod* 1997;57: 908–20.
129. Lowndes K, Amano A, Yamamoto SY, Bryant-Greenwood GD. The human relaxin receptor (LGR7): expression in the fetal membranes and placenta. *Placenta* 2006;27:610–8.
130. Hudelist G, Lass H, Keckstein J, Walter I, Wieser F, Wenzl R, et al. Interleukin 1 alpha and tissue-lytic matrix metalloproteinase-1 are elevated in ectopic endometrium of patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:1695–701
131. Morelli SS, Petraglia F, Weiss G, Luisi S, Florio P, Wojtczuk A, Goldsmith LA, Endometrial expression of relaxin and relaxin receptor in endometriosis. *Fertility and Sterility* 2010;94(7):2885-7
132. Malik N, Greenfield BW, Wahl AF, Kiener PA. Activation of human monocytes through CD40 induces matrix metalloproteinases. *J Immunol* 1996;156:3952-60.
133. Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth muscle cells by T lymphocytes: A role for C140 signaling in plaque rupture? *Circ Res* 1997;81:448-54.
134. Nap AW, Groothuis PG, Demir AY, Evers JL, Dunselman GA. Pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:233- 44.
135. Osteen KG, Bruner-Tran KL, Ong D, Eisenberg E. Paracrine mediators of endometrial matrix metalloproteinase expression: Potential targets for progestin-based treatment of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:139-46.
136. Wieser F, Wu J, Shen Z, Taylor RN, Sidell N. Retinoic acid suppresses growth of lesions, inhibits peritoneal cytokine secretion, and promotes macrophage differentiation in an immunocompetent mouse model of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012 Jun;97(6):1430-7.
137. Horowitz IR, Cho C, Song M, Flowers LC, Santanam N, Parthasarathy S, et al. Increased glycodelin levels in gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:173–9.
138. Seppälä M, Taylor RN, Koistinen H, Koistinen R, Milgrom E. Glycodelin: a major lipocalin protein of the reproductive axis with diverse actions in cell recognition and differentiation. *Endocr Rev* 2002;23:401–30.
139. Van Cong N, Vaisse C, Gross MS, Slim R, Milgrom E, Bernheim A. The human placental protein 14 (PP14) gene is localized on chromosome 9q34. *Hum Genet* 1991;86:515–8.
140. Vaisse C, Atger M, Potier B, Milgrom E. Human placental protein 14 gene: sequence and characterization of a short duplication. *DNA Cell Biol* 1990;9:401–13.
141. Wu Y, Guo SW. Inhibition of proliferation of endometrial stromal cells by trichostatin A, RU486, CDB-2914, N-acetylcysteine, and ICI 182780. *Gynecol Obstet Invest* 2006;62:193–205.
142. Uchida H, Maruyama T, Nagashima T, Asada H, Yoshimura Y. Histone deacetylase inhibitors induce differentiation of human endometrial adenocarcinoma cells through up regulation of glycodelin. *Endocrinology* 2005;146:5365–73.
143. Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V. Selected cytokines and glycodelin A levels in serum and peritoneal fluid in girls with endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2012;38,(10): 1245–1253
144. Meola J, Dentillo DB, Rosa e Silva JC, Ferriani RA, Veiga LC, Paro de Paz CC, Giuliani S, Martelli L. Glycodelin expression in the endometrium of healthy women and in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1676-80
145. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, Strom BL. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:643–649.
146. Khorram O, Lessey BA. Alterations in expression of endometrial endothelial nitric oxide synthase and α (v) β (3) integrin in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:860–864.

147. Kyama CM, Overbergh L, Mihalyi A, Meuleman C, Mwenda JM, Mathieu C, D'Hooghe TM. Endometrial and peritoneal expression of aromatase, cytokines, and adhesion factors in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2008;89:301–310
148. Szymanowski K, Skrzypczak J, Mikolajczyk M. Integrin pattern in human endometrium new diagnostic tool in pelvic endometriosis? *Ginekol Pol* 2003; 74:257–261.
149. Hii LL, Rogers PA. Endometrial vascular and glandular expression of integrin alpha(v)beta3 in women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13:1030–1035.
150. Vernet-Tomas MdM, Perez-Ares CT, Verdu N, Fernandez-Figueras MT, Molinero JL, Carreras R. The depolarized expression of the alpha-6 integrin subunit in the endometria of women with endometriosis. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13:292–296.
151. Van der Linden PJ, de Goeij AF, Dunselman GA, van der Linden EP, Ramaekers FC, Evers JL. Expression of integrins and E-cadherin in cells from menstrual effluent, endometrium, peritoneal fluid, peritoneum, and endometriosis. *Fertil Steril* 1994;61:85–90.
152. Matsuzaki S, Darcha C, Maleysson E, Canis M, Mage G. Impaired down-regulation of E-cadherin and beta-catenin protein expression in endometrial epithelial cells in the mid-secretory endometrium of infertile patients with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3437–3445.
153. Stephens AN, Hannan NJ, Rainczuk A, Meehan KL, Chen J, Nicholls PK, Rombauts LJ, Stanton PG, Robertson DM, Salamonsen LA. Post-Translational Modifications and Protein-Specific Isoforms in Endometriosis Revealed by 2D DIGE. *J Proteome Res* 2010;9:2438–2449.
154. Prefumo F, Semino C, Melioli G, Venturini PL. A defective expression of ICAM-1 (CD54) on secretory endometrial cells is associated with endometriosis. *Immunol Lett* 2002;80:49–53.
155. Mu L, Zheng W, Wang L, Chen XJ, Zhang X, Yang JH. Alteration of focal adhesion kinase expression in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2008;89:529–537.
156. Bergqvist A, Ferno M, Mattson S. A comparison of cathepsin D levels in endometriotic tissue and in uterine endometrium. *Fertil Steril* 1996;65:1130–4.
157. Zoumakis E, Kalantaridou SN, Makriganakis A. CRH-like peptides in human reproduction. *Curr Med Chem* 2009;16:4230–4235.
158. Kalantaridou SN, Zoumakis E, Makriganakis A, Lavasidis LG, Vrekoussisa T, Chrousos GP. Corticotropin-releasing hormone, stress and human reproduction: an update. *J Reprod Immunol* 2010; 85:33–39.
159. Mastorakos G, Scopa CD, Kao LC, Vryonidou A, Friedman TC, Kattis D, Phenekos C, Rabin D, Chrousos GP. Presence of immunoreactive corticotrophin releasing hormone in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1046–10450.
160. Florio P, Arcuri F, Ciarmela P, Runci Y, Romagnoli R, Cintonino M, Di Blasio AM, Petraglia F. Identification of urocortin mRNA and peptide in the human endometrium. *J Endocrinol* 2002;173:9–14.
161. Florio P, Torres PB, Torricelli M, Toti P, Vale W, Petraglia F. Human endometrium expresses urocortin II and III messenger RNA and peptides. *Fertil Steril* 2006;86:1766–1770.
162. Di Blasio AM, Pecori Giraldo F, Vigano P, Petraglia F, Vignali M, Cavagnini F. Expression of corticotropin-releasing hormone and its R1 receptor in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1594–1597.
163. Karteris E, Papadopoulou N, Grammatopoulos DK, Hillhouse EW. Expression and signalling characteristics of the corticotrophin-releasing hormone receptors during the implantation phase in the human endometrium. *J Mol Endocrinol* 2004;32:21–32.
164. Ferrari A, Petraglia F, Gurbide E. Corticotropin releasing factor decidualizes human endometrial stromal cells in vitro. Interaction with progestins. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;54:251–255.
165. Torricelli M, Novembri R, Bloise E, De Bonis M, Challis JR, Petraglia F. Changes in placental CRH, urocortins and CRH-receptor mRNA expression associated with preterm delivery and chorioamnionitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:534–540.
166. Kempuraj D, Papadopoulou N, Stanford EJ, Christodoulou S, Madhappan B, Sant GR, Solage K, Adams T, Theoharides TC. Increased numbers of activated mast cells in endometriosis lesions positive for corticotropin-releasing hormone and urocortin. *Am J Reprod Immunol* 2004;52:267–275.
167. Florio P, Reis FM, Torres PB, Calonaci F, Toti P, Bocchi C, Linton EA, Petraglia F. Plasma urocortin levels in the diagnosis of ovarian endometriosis. *Obstet Gynecol* 2007;110:594–600.
168. Novembri R, Borges LE, Carrarelli P, Lunardi Rocha AL, De Pascalis F, Florio P, Petraglia F. Impaired CRH and Urocortin expression and function in eutopic endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1145–1150.
169. Liu Y, Luo L, Zhao H. Immunohistochemical study of HLA-DR antigen in endometrial tissue of patients with endometriosis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2002;22:60–61.
170. Vernet-Tomas MdM, Perez-Ares CT, Verdu N, Molinero JL, Fernandez-Figueras MT, Carreras R. The endometria of patients with endometriosis show higher expression of class I human leukocyte an-

- tigen than the endometria of healthy women. *Fertil Steril* 2006a;85:78–83.
171. Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ and DeMars R A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science* 1990;248,220–223.
 172. Crisa L, McMaster MT, Ishii JK, Fisher SJ and Salomon DR. Identification of a thymic epithelial cell subset sharing expression of the class Ib HLA-G molecule with fetal trophoblasts. *J Exp Med* 1997;186,289–298.
 173. Yang Y, Chu W, Geraghty DE and Hunt JS. Expression of HLA-G in human mononuclear phagocytes and selective induction by IFN-gamma. *J Immunol* 1996;156,4224–4231.
 174. Singer G, Kurman RJ, McMaster MT and Shih IeM. HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2002;26,914–920.
 175. Ibrahim EC, Morange M, Dausset J, Carosella ED and Paul P. Heat shock and arsenite induce expression of the nonclassical class I histocompatibility HLA-G gene in tumor cell lines. *Cell Stress Chaperones* 2000; 5,207–218.
 176. Wiendl H, Mitsdoerffer M, Hofmeister V, Wischhusen J, Bornemann A, Meyermann R, Weiss EH, Melms A and Weller M. A functional role of HLA-G expression in human gliomas: an alternative strategy of immune escape. *J Immunol* 2002;168,4772–4780.
 177. Bainbridge DR, Ellis SA and Sargent IL. HLA-G suppresses proliferation of CD4(+) T-lymphocytes. *J Reprod Immunol* 2000;48,17–26.
 178. Lila N, Rouas-Freiss N, Dausset J, Carpentier A and Carosella ED Soluble HLA G protein secreted by allo-specific CD4+ T cells suppresses the allo-proliferative response: a CD4+ T cell regulatory mechanism. *Proc Natl Acad Sci* 2001;12150 -12155.
 179. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M and Koninckx PR Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting from a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991;56,45–51.
 180. Kanzaki H, Wang HS, Kariya M and Mori T. Suppression of natural killer cell activity by sera from patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;82,206–212.
 181. Ho HN, Wu MY and Yang YS Peritoneal cellular immunity and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1997;38,400–412.
 182. Szylo K, Tchorzewski H, Banasik M, Glowacka E, Lewkowicz P and Kamer-Bartosinska A The involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of endometriotic tissues overgrowth in women with endometriosis. *Mediators Inflamm* 2003;12,131–138.
 183. Maeda N, Izumiya C, Taniguchi K, Matsushima S, Fukaya T. Role of NK cells and HLA-G in endometriosis. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2012 Jun 1;4:1568-81
 184. Jones RK, Searle RF, Bulmer JN. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 1998;13:3496–502.
 185. Wingfield M, Macpherson A, Healy DL, Rogers PA. Cell proliferation is increased in the endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:340–6.
 186. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:327–31.
 187. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril* 1997;68:941–2.
 188. Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, Montgomery GW, Bahlo M, Smith V, et al. Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005;77:365–76.
 189. Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, Macgregor S, Lin J, Lee SH, et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet* 2011;43:51–4.
 190. Guo SW, Wu Y, Strawn E, Basir Z, Wang Y, Halverson G, et al. Genomic alterations in the endometrium may be a proximate cause for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116:89–99.
 191. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res* 2000;60:7052–6.
 192. Zhang X, Ho SM. Epigenetics meets endocrinology. *J Mol Endocrinol* 2011; 46:R11–32.
 193. Houshdaran S, Zelenko Z, Tamaresis JS, Irwin JC, Giudice LC. Abnormal epigenetic signature in eutopic endometrium of subjects with severe endometriosis. *Reprod Sci* 2011;18:191A.
 194. Guo SW. Epigenetics of endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2009;15:587–607.
 195. Pan Q, Luo X, Toloubeydokhti T, Chegini N. The expression profile of micro-RNA in endometrium and endometriosis and the influence of ovarian steroids on their expression. *Mol Hum Reprod* 2007;13:797–806

196. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, Dechelotte PJ, Pouly JL, Mage G. Expression of WT1 is down-regulated in eutopic endometrium obtained during the midsecretory phase from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2006b; 86:554–558.
197. Chand AL, Murray AS, Jones RL, Hannan NJ, Salamonsen LA, Rombauts L. Laser capture microdissection and cDNA array analysis of endometrium identify CCL16 and CCL21 as epithelial-derived inflammatory mediators associated with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2007;5:18.
198. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, Pouly JL, Mage G. HOXA-10 expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility. *Hum Reprod* 2009;24:3180–3187.
199. Taylor H-IS. The role of HOX genes in human implantation. *Hum Reprod Update* 2000;6:75-9.
200. Taylor HS, Vanden Heuvel GB, Igarashi P. A conserved Hox axis in the mouse and human female reproductive system: Late establishment and persistent adult expression of the Hoxa cluster genes. *Biol Reprod* 1997;57:1338-45.
201. Taylor HS, Bagot C, Kardana A, Olive ID, Anici A. HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1999;14:1328-31.
202. Wu Y, Halverson G, Basir Z, Strawn E, Yan P, Guo SW. Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:371–380.
203. Wu Y, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Guo SW. Aberrant expression of deoxyribonucleic acid methyltransferases DNMT1, DNMT3A, and DNMT3B in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2007;87:24–32.
204. Daftary GS, Taylor HS. EMX2 gene expression in the female reproductive tract and aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2390-6.
205. Ponce C, Torres M, Galleguillos C, Sovino H, Boric MA, Fuentes A, Johnson MC. Nuclear factor kappaB pathway and interleukin-6 are affected in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Reproduction* 2009;137:727–737
206. Attar R, Cacina C, Sozen S, Attar E, Agachan B. DNA repair genes in endometriosis. *Genet Mol Res*. 2010 Apr 6;9(2):629-36.
207. R, Agachan B, Kuran SB, Toptas B, Eraltan IY, Attar E, Isbir T. Genetic variants of vascular endothelial growth factor and risk for the development of endometriosis. *In Vivo*. 2010 May-Jun;24(3):297-301
208. Kyama CM, T'Jampens D, Mihalyi A, Simsa P, Debrock S, Waelkens E, Landuyt B, Meuleman C, Fuijlop V, Mwenda JM et al. ProteinChip technology is a useful method in the pathogenesis and diagnosis of endometriosis: a preliminary study. *Fertil Steril* 2006a;86:203–209.
209. Zhang H, Niu Y, Feng J, Guo H, Ye X, Cui H. Use of proteomic analysis of endometriosis to identify different protein expression in patients with endometriosis versus normal controls. *Fertil Steril* 2006;86:274–282.
210. Ding X, Wang L, Ren Y, Zheng W. Detection of mitochondrial biomarkers in eutopic endometria of endometriosis using surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Fertil Steril* 2010;94:2528–2530.
211. Zheng W, Ding XY, Yu JK, Jiang WZ, Zhang SZ. Identification biomarkers of eutopic endometrium in endometriosis using artificial neural networks and protein fingerprinting. *Fertil Steril* 2010a;93:2460–2462
212. Fowler PA, Tattum J, Bhattacharya S, Klonisch T, Hombach-Klonisch S, Gazvani R, Lea RG, Miller I, Simpson WG, Cash P. An investigation of the effects of endometriosis on the proteome of human eutopic endometrium: a heterogeneous tissue with a complex disease. *Proteomics* 2007;7:130–142.
213. Ten Have S, Fraser I, Markham R, Lam A, Matsu-moto I. Proteomic analysis of protein expression in the eutopic endometrium of women with endometriosis. *Proteomics-Clin Appl* 2007;1:1243–1251.
214. Chehna-Patel N, Sachdeva G, Gajbhiye R, Warty N, Khole V. 'Spot'-ting differences between the ectopic and eutopic endometrium of endometriosis patients. *Fertil Steril* 2010;94:1964–1971.
215. Stephens AN, Hannan NJ, Rainczuk A, Meehan KL, Chen J, Nicholls PK, Rombauts LJ, Stanton PG, Robertson DM, Salamonsen LA. Post-Translational Modifications and Protein-Specific Isoforms in Endometriosis Revealed by 2D DIGE. *J Proteome Res* 2010;9:2438–2449.
216. Sharpe-Timms KL. Endometrial anomalies in women with endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001;943:131-47.
217. Sharpe-Timms KL, Piva M, Ricke EA, Surexvicz K, Zhang YL, Zimmer RL. Endometriotic lesions synthesize and secrete a haptoglobin-like protein. *Biol Reprod* 1998;58:988-94
218. Cakmak H, Schatz F, Huang ST, et al. Progesterin suppresses thrombin- and interleukin-1 β -induced interleukin-1 α production in term decidua cells: Implications for preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5279 -86.
219. Seli E, Kayisli UA, Cakmak H, et al. Removal of hydrosalpinges increases endometrial leukemia inhibitory factor (LIF) expression at the time of the implantation window. *Hum Reprod* 2005;20:3012-7.

220. Bilinski P, Roopenian 11, Gossler A. Maternal IL-11 α function is required for normal decidua and fetoplacental development in mice. *Genes Dev* 1998;12:2234-43.
221. Robb L, Li R, Hartley L, Nandurkar HH, Koentgen F, Begley CG. Infertility in female mice lacking the receptor for interleukin 11 is due to a defective uterine response to implantation. *Nat Med* 1998;4:303-8.
222. inmtriadis E, Stoikos C, Stafford-Bell M, et al. Interleukin-11, IL-11 receptor α and leukemia inhibitory factor are dysregulated in endometrium of infertile women with endometriosis during the implantation window. *J Reprod Immunol* 2006;69:5364.
224. Cohen P, Lamson G, Okajima T, Rosenfeld R. Transfection of the human insulin-like growth factor binding protein-3 gene into Balb/c fibroblasts inhibits cellular growth. *Mol Endocrinol* 1993;7:380-386.
225. Akoum A, Lemay A, Lajeunesse Y, Marois M, Koutsilieris M. Immunohistochemical localization of insulin-like growth factor-binding protein-3 in eutopic and ectopic endometrial tissues. *Fertil Steril* 1999;72:1085-1092.
226. Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Sekine I, Ishimaru T. Immunoexpression of hepatocyte growth factor and c-Met receptor in the eutopic endometrium predicts the activity of ectopic endometrium. *Fertil Steril* 2003;79:173-181.
226. McBean JH, Brumsted JR. In vitro CA-125 secretion by endometrium from women with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:89-92.
227. Toki T, Kubota J, Lu X, Nakayama K. Immunohistochemical analysis of CA125, CA19-9, and Ki-67 in stage III or IV endometriosis: Positive correlation between serum CA125 level and endometriotic epithelial cell proliferation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:771-6.