

Endometrioosin patogeneesistä

Endometrioosi on yksi yleisimmistä gynekologisista sairauksista. On arvioitu, että 6–10 % hedelmällisessä iässä olevista naisista sairastaa tätä tautia. Kohdun limakalvon kaltaisen kudoksen kasvu kohtuontelon ulkopuolella aiheuttaa usein potilaille vaikeita kuukautiskipuja, kroonisia lantion alueen kipuja ja lapsettomuutta. Endometrioosiin ei tunneta pysyvää parannuskeinoa, ja se uusiutuukin usein hoitokeinona käytetyn pesäkkeiden kirurgisen poiston jälkeen. Sairauden syntymekanismista on useita eri teorioita, ja onkin mahdollista, että erityyppiset pesäkkeet voivat saada alkunsa eri tavoin. Endometrioosissa keskeisiä muutoksia ovat vatsaontelon krooninen tulehdustila ja häiriöt sukupuolihormonien vaikutuksissa sekä syövillekin tyypilliset solujen kiinnittymiseen, leviämiseen, verisuonitukseen ja solukuolemaan liittyvät muutokset. Endometriosipotilaiden kohdun limakalvon muutokset sekä heikentävät potilaiden hedelmällisyyttä että lisäävät kudoksen elinkykyä vatsaontelossa.

Endometrioosissa kohdun limakalvon eli endometriumien kaltaista kudosta kasvaa kohtuontelon ulkopuolella, useimmiten vatsakalvolla, munasarjoissa, emättimen ja peräsuolen välisessä seinämässä ja kohdun kannatinsiteissä (Giudice 2010). Vatsakalvon ja munasarjan endometriosipesäkkeet kasvavat ja vuotavat verta kohdun limakalvon tapaan kuukautiskierron mukaan, mutta samalla eroavat terveestä kudoksesta olennaisilta osin. Endometriosipesäkkeet ja niistä vuotava veri ylläpitävät vatsaontelossa kroonista tulehdustilaa. Tämä ruokkii endometriosikudoksen selviytymistä ja kasvua sekä osallistuu kipusignaalien syntymiseen.

Kroonisen tulehdustilan ohella endometriosikudoksen vaste sukupuolihormoneille on muuttunut. Endometriosipesäkkeiden autonominen estrogeenisynteesi lisää kudoksen kasvua samaan aikaan kun progesteronin solujen jakaantumista hillitsevä ja solujen erilaistumista lisäävä vaikutus on vähentynyt kohdun terveeseen limakalvoon verrattuna. Endometrioosia pidetäänkin kroonisena tulehduksellisenä sairautena, jonka kasvu on estrogeeneista riippuvaista (Bulun 2010).

Endometriosipesäkkeiden alkuperästä

Riskitekijät. Endometrioosiin sairastumisen riskiä suurentavat tekijät on esitetty **TAULUKKO 1**. Lisäksi riskitekijöitä ovat kuukautisvuodon poistumisen estyminen (mm. Müllerin tiehyiden anomaliaissa), raskaudenaikainen altistuminen dietyyli-17β-estradiolille sekä pieni syntymäpaino (Giudice 2010). Toisaalta pitkä imetysaika ja raskaudet suojaavat endometrioosilta. Myös ravintotekijöiden on arveltu vaikuttavan endometrioositaudin esiintyvyyteen (Giudice 2010). Erilaisia autoimmuunitauteja sairastavilla potilailla on todettu esiin-

TAULUKKO 1. Endometrioosin riskitekijät.

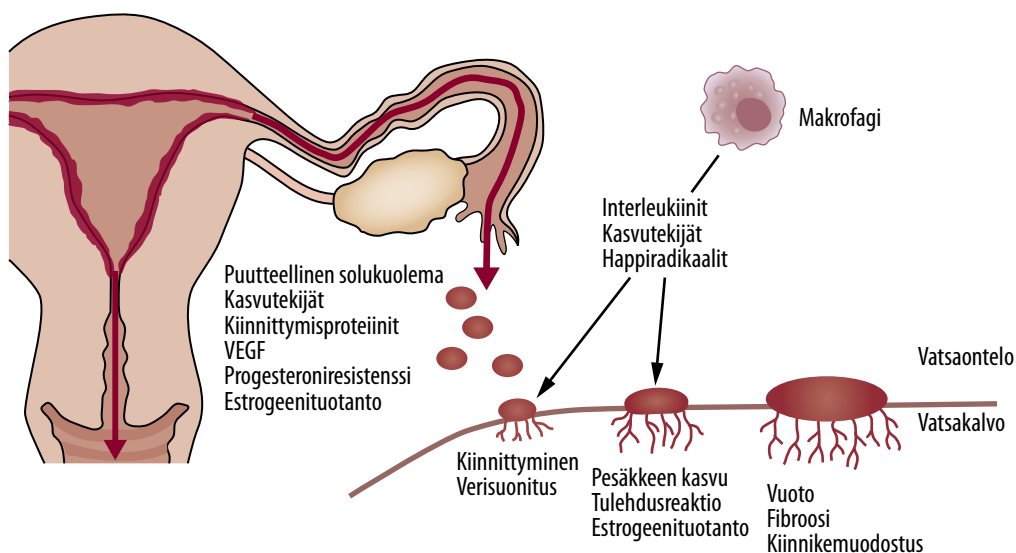
Lisääntynyt estrogeenialtistus
Aikainen puberteetti
Myöhäinen menopaussi
Lihavuus
Lyhyet kuukautiskierrot
Runsas kuukautisvuoto
Synnyttämättömyys
Autoimmuunisairaudet
Endokriinistä järjestelmää häiritsevät kemikaalit
Lähisukulaisten endometrioosi
Genitaalisanomaliat

tyvän enemmän endometrioosia kuin muulla väestöllä, mutta autovasta-aineiden merkitystä endometrioositaudin synnyssä ei ole toistaiseksi kyetty luotettavasti osoittamaan (Barrier 2010). On myös arveltu, että endometrioosiin liittyy lisääntynyt riski sairastua joihinkin syöpiin (Giudice 2010). Koska munasarjan pintaepiteelin syöpää esiintyy joskus yhdessä munasarjan hyvänlaatuisten endometrioosikystien kanssa, pidetään endometrioosin pahanlaatuistumista yhtenä mahdollisena syntymekanismina erityisesti kirkassolu- ja endometrioidityypin munasarjasyövissä (Mandai ym. 2009, Wiegand ym. 2010).

Peritoneaalinen endometrioosi. Endometrioosin alkuperästä on esitetty useita teorioita ja erilaiset endometrioosipesäkkeet saattavatkin syntyä eri mekanismeilla (Nisolle ja Donnez 1997). Perinteisin endometrioosin syntyteoria on Sampsonin implantaatioteoria vuodelta 1927 (Benagiano ja Brosens 2011). Sen mukaan endometrioosipesäkkeiden, erityisesti pinnallisten pesäkkeiden, on katsottu saavan alkunsa kuukautisvuodosta, joka pääsee munanjohtimia pitkin vatsaonteloon (ns. retrogradinen menstuaatio) (KUVA 1). Kuukautisveren mukana vatsaonteloon kulkeutuvat kohdun limakalvon kappaleet kiinnittyvät ja muodostavat pesäkkeitä vatsakalvolle tai

vatsaontelon kudosten pinnalle (Nisolle ja Donnez 1997). Tätä niin sanottua retrogradista vuotoa on arvioitu tapahtuvan noin 90 %:lla hedelmällisessä iässä olevista naisista (Halme ym. 1984), kun taas endometrioosin esiintyvyydeksi on arvioitu noin 6–10 % (Giudice 2010). Retrogradinen vuoto ei siis yksinään selitä pesäkkeiden esiintymistä. Endometrioosipotilaiden kohdun limakalvon onkin osoitettu poikkeavan verrokkien endometriumista siten, että muutokset edistävät kudoksen selviytymistä ja pesäkkeiden syntymistä vatsaontelossa (KUVA 1) (Donnez ym. 2002). On myös esitetty, että potilaiden puolustusjärjestelmä ei kykene poistamaan endometriumkudosta vatsaontelosta ja tämä mahdollistaisi sen kiinnittymisen ja kasvun pesäkkeiksi (Lebovic ym. 2001). Kaikkien endometrioosipesäkkeiden syntyä ei kuitenkaan voida selittää Sampsonin teorian avulla.

Syvät pesäkkeet. Syville endometrioosipesäkkeille, jotka määritelmän mukaan infiltroivat yli 5 mm vatsakalvon alaiseen kudokseen, on tyypillistä solunulkoisen väliaineen ja sidekudoksen suuri osuus verrattuna kohdun limakalvon kaltaiseen epiteeli- ja stroomasolukokoon. Osa syvistä pesäkkeistä saa todennäköisesti alkunsa pinnallisten pesäkkeiden tunkeutuessa syvemmälle kudokseen (Nap ym.



1828 KUVA 1. Implantaatioteoria endometrioosin syntymekanismista.

2004), mutta syvällä emättimen ja peräsuolen väliseinässä sijaitsevien (rektovaginaalisten) pesäkkeiden osalta tämä syntymekanismi ei kuitenkaan ole todennäköinen. Nämä pesäkkeet esiintyvät usein kaukana vatsakalvolta, eikä tutkimuksissa ole havaittu merkkejä pinnallisen pesäkkeen tunkeutumisesta kohdun ja peräsuolen välisestä tilasta (fossa Douglasista) syvälle seinämään. Näiden pesäkkeiden solukon puutteellinen erilaistuminen ja vähäinen riippuvuus munasarjan hormoneista viittaavat ennemmin alkionkehityksen aikaiseen, mahdollisesti Müllerin tiehyiden jäänteiden, metaplasiaan samoin kuin adenomyoosin kohdalla on esitetty (Donnez ym. 2002). Sikiöaikaisen muutosten mahdollisuuteen viittaa myös sikiöissä havaittu endometrioosikudos (Signorile ja Baldi 2010), joskin näiden löydösten merkitys on selvittämättä.

Munasarjan endometrioosi. Munasarjan endometrioosikystien eli endometrioosien on esitetty saavan alkunsa 1) munasarjan pinnallisista pesäkkeistä, joista vuotavan veren kertyminen aiheuttaa munasarjan kuorikerroksen kiertymisen munasarjan sisään, 2) keltarauhasesta tai 3) munasarjan pintaepiteelin muuntumisesta endometrioosikudokseksi (metaplasia) (Nisolle ja Donnez 1997, Viganò ym. 2004). Tuoreet tutkimukset viittaavat ovulaation keskeiseen merkitykseen munasarjan endometrioosikystien synnyssä. Juuri ovulaation pois jääminen saattaakin olla yksi mekanismi, jolla yhdistelmäehkäisytablettien käyttö suojaa endometriooman uusiutumiselta (Vercellini ym. 2011).

Kantasolut. Kohdun limakalvon kantasoluilla on todennäköisesti keskeinen rooli kohdun limakalvon jaksottaisessa uusiutumisessa (Gargett ja Masuda 2010). Ne sijaitsevat kohdun limakalvon tyvikerroksessa lähellä veri- ja imusuonia ja tuottavat strooma-, epiteeli- ja endoteelisoluja kuukautisvuodon jälkeen syntyvään limakalvon ylempään toiminnalliseen kerrokseen. Kantasolut pystyvät erilaistumaan erilaisiksi soluiksi ympäristössä vaikuttavien viestimolekyylien mukaan. Viime vuosina on esitetty, että verenkiertoon tai imusuoniin pääsevä kuukautisveri, kohdun limakalvon kantasolut tai muut mesenkymaa-

liset kantasolut voivat erilaistua endometrioosikudokseksi eri puolilla kehoa (Sasson ja Taylor 2008). Endometrioosin kaltaista solukkoa onkin havaittu lantion imusolmukkeissa (Mechsner ym. 2009). Tällä mekanismilla kyetään selittämään muun muassa vatsaontelon ulkopuolella, kuten keuhkoissa, aivoissa ja imusolmukkeissa, havaitut harvinaiset endometrioosipesäkkeet (Signorile ja Baldi 2010). Kohdun limakalvon kantasoluja ja niiden muutoksia tutkitaan parhaillaan useiden kohdun limakalvon epänormaaliin kasvuun liittyvien sairauksien taustalla.

Patofysiologiset mekanismit endometrioosin taustalla

Kiinnittyminen, leviäminen, verisuonituksen synty ja ohjelmoitunut solukuolema. Sampsonin implantaatioteorian mukaan kuukautisvuodon mukana vatsaonteloon kulkeutunut endometriumisolukko tunkeutuu alla olevaan kudokseen ja aktivoi verisuonituksen syntymisen, angiogeenesisin. Kohdun terveessä limakalvossa solun kiinnittymisproteiinit ovat tärkeitä epiteeli- ja stroomasolujen vuorovaikutuksessa ja välttämättömiä alkion implantaatiolle (**TAULUKKO 2**) (Viganò ym. 2004). Endometrioosipesäkkeen synnyssä erilaiset kiinnittymisproteiinit, kuten integriinit, sekä niiden ja tyvikalvon laminiinien välinen vuorovaikutus mahdollistavat pesäkkeen kiinnittymisen (Nap ym. 2004).

Kohdun terveessä limakalvossa ohjelmoitunut solukuolema eli apoptoosi tukee solukon dynaamista tasapainoa kierron vaiheiden mukaisesti. Endometrioosipotilaiden limakalvon apoptoottisten solujen osuus on vähentynyt kuukautisvuodon aikana verrattuna terveisiin verrokkeihin, mikä viittaa lisääntyneeseen määrään elinkykyisiä soluja myös retrogradisessa vuodossa (Agic ym. 2009). Ohjelmoituneen solukuoleman häiriön merkitystä endometrioosin patogeenisille tukee myös lisääntynyt antiapoptoottisten ja vähentynyt proapoptoottisten tekijöiden määrä endometrioosikudoksessa (Agic ym. 2009).

Endometrioosisolujen tunkeutuminen alla olevaan kudokseen edellyttää solun ulkoisen

TAULUKKO 2. Molekyyli- ja solutaso muutoksia endometrioosipotilaan kohdun limakalvolla ja endometrioosikudoksessa.

	Terve kohdun limakalvo	Endometrioosipotilaan kohdun limakalvo	Endometrioosi
MMP:t	++ Vuodon ja proliferaation aikana	++ Jatkuvasti	+++ Jatkuvasti
TIMP:t	++ vuodon aikana	+	–
VEGF	+	++	+++ (pinnalliset pesäkkeet)
IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , RANTES, MCP-1	++ Sekreetiovaiheessa	+++ Sekreetiovaiheessa	+++ Jatkuvasti
Tappaja-T-lymfosyyttien aktiivisuus	++	+	–
CYP19A1 (aromataasi)	–	+	+++
HSD17B1	–	+	+
HSD17B2	++ Sekreetiovaiheessa	++ Sekreetiovaiheessa	Sekreetiovaiheen nousu puuttuu
PR-B	kierron mukainen säätely	kiertosäätely puuttuu	–
COX-2, PGE2	+	++	+++

Lyhenteet: COX-2 = syklo-oksigenaasi, CYP19A1 = syklo-oksigenaasi 2, IL = interleukiini, MCP-1 = monosyyttien kemotaktinen proteiini 1, MMP = matriksin metalloproteiinasi, PGE-2 = prostaglandiini E2, PR-B = progesteronireseptori B, RANTES = RANTES-proteiini, TIMP = MMP:n estäjäproteiini, TNF- α = tuumorinekroositekijä alfa, VEGF = verisuonten endoteelikasvutekijä, HSD17B = 17- β -hydroksisteroididehydrogenaasi

väliaineen hajottamista matriksin metalloproteiinaaseilla (MMP). Normaalisti MMP-entsyymeillä on tärkeä rooli kohdun limakalvon hajoamisessa ja kuukautisvuodossa. Niiden tuotto ja aktivaatio lisääntyvätkin kuukautiskierron lopulla. Endometrioosikudoksessa MMP:iden on havaittu ilmentyvän riippumatta kierron vaiheesta (Nap ym. 2004), mikä lisää endometrioosisolukon kykyä hajottaa kudosta, johon se on kiinnittynyt. Erityisesti on tutkittu entsyymien MMP-2, -3, -7 ja -9 merkitystä taudin patogeneesissä sekä niiden käyttöä biomarkkereina. Vastaavasti MMP:n estäjäproteiinien (TIMP) pitoisuudet endometrioosikudoksessa ovat vähentyneet, mikä edistää MMP:n vaikutusta ympäröivässä kudoksessa (Nap ym. 2004). MMP-järjestelmän estäjä doksisykliini estääkin endometrioosin kehittymistä koe-eläinmallissa (Akkaya ym. 2009).

Verisuonituksen kehittyminen eli angiogeneesi on tuoreen endometrioosipesäkkeen selviytymisen ja kasvun edellytys. Verisuoni-

tuksen syntyä edistäviä kasvutekijöitä, kuten verisuonten endoteelin kasvutekijöitä (VEGF) ja fibroblastien kasvutekijöitä (FGF), on havaittu suuria pitoisuuksia endometrioosipotilaan vatsaontelon nesteessä. Tämän arvellaan edistävän pesäkkeiden verisuonituksen muodostumista. VEGF:ää tuottavat endometrioosikudoksen lisäksi vatsaontelon makrofagit ja kohdun limakalvon jäänteet (Viganò ym. 2004). Verisuonituksen kehittymiseen vaikuttavia tekijöitä tutkitaan laajalti sekä endometrioosin diagnostiikan että uusien hoitomuotojen kehittämiseksi, mutta mahdolliset haittavaikutukset verisuonitukseen muualla elimistössä on tarkoin huomioitava näitä hoitoja kehitettäessä.

Inflammaatio ja immuunivaste

Endometrioositautiin liittyy tyypillisesti vatsaontelon krooninen tulehdustila, joka vaikuttaa muun muassa verisuonituksen syntyyn, estrogeenien aineenvaihduntaan ja happiradi-

kaalien aiheuttamaan solustressiin (Giudice ja Kao 2004). Elimistön puolustussolut ja niiden erittämät sytokiinit ovat normaalin endometriumien syklisen toiminnan tärkeitä säätelijöitä. Endometrioosipotilaiden vatsaontelosta on mitattu suurentuneita pitoisuuksia tulehdusreaktioita välittäviä sytokiineja, jotka ovat todennäköisesti peräisin sekä endometrioosikudoksesta että lisääntyneestä määrästä aktiivisia makrofageja ja lymfosyytteja (Lebovic ym. 2001).

Sytokiinit lisäävät endometrioosikudoksen kasvua ja vatsaontelon tulehdistilaa: proinflammatoristen sytokiinien, MMP:iden sekä kemokiinien ja niiden reseptoreiden suurentuneet pitoisuudet vaikuttavat solujen kiinnittymiseen ja leviämiseen, verisuonituksen syntyyn sekä solunjakautumiseen. Tulehdusreaktioita välittävistä sytokiineista ja kemokiineista ainakin interleukiinit (IL) 1 β , 6 ja 8 sekä IL-8-reseptori α (IL8RA), TNF- α , RANTES ja MCP-1 on liitetty endometrioosin patogeneesiin (Lebovic ym. 2001). Anti-inflammatoristen lääkeaineiden, kuten PPAR γ -agonistien ja TNF- α -sitojaproteiinin, on siten arveltu sopivan endometrioositaudin hoitoon (Vercellini ym. 2009). Satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa leikkausta edeltävä hoito TNF- α -vastavaikuttaja infliksimabilla ei kuitenkaan vaikuttanut endometrioosin oireisiin (Koninckx ym. 2008). Syklo-oksigenaasi 2:n estäjiä puolestaan käytetään laajalti endometrioosikivun hoidossa, mutta ne saattavat myös estää taudin etenemistä.

Vieraiden solujen tunnistamiseen ja tuhoamiseen osallistuvien luonnollisten tappaja-T-lymfosyyttien aktiivisuus on heikentynyt endometrioosipotilaiden kohdun limakalvolla (Viganò ym. 2004). Tämä saattaa lisätä solujen selviytymistä vatsaontelossa. Endometrioosipotilailla on havaittu myös kohdun limakalvon autovasta-aineita, minkä perusteella endometrioosia on arveltu autoimmuunitaudiksi (Lebovic ym. 2001). Vastaavasti autoimmuunisairauksista kärsivillä potilailla endometrioosi näyttää olevan yleisempää kuin verrokeilla (Viganò ym. 2004). Siten autovasta-aineiden ja lisääntyneiden tulehdistekijöiden pitoisuuksia on tutkittu mahdollisina merkkiaineina taudin diagnostiikassa (Barrier 2010).

Happiradikaalien aiheuttama solustressi

Erityisesti pinnalliseen endometrioosiin liittyy vatsaontelon solujen stressitila (Ngô ym. 2009), joka johtuu happiradikaalien tuotannon ja happiradikaaleja neutraloivien antioksidanttien epätasapainosta. Oksidatiivisen stressin katsotaan aiheutuvan makrofagien lisääntyneestä happiradikaalituotannosta ja vuotaneen veren hemoglobiinista vapautuvista rautaioneista (Kajihara ym. 2011). Lisääntynyttä happiradikaalien tuotantoa ja niiden vähentynyttä hajoamista on havaittu myös endometrioosikudoksessa. Tämän ajatellaan lisäävän sisäsyntyistä oksidatiivista stressiä (Ngô ym. 2009). Happiradikaalien on esitetty kiihdyttävän endometrioosissa solunjakautumista (Ngô ym. 2009), tulehdusreaktioita välittävien sytokiinien tuotantoa makrofageissa (Kajihara ym. 2011) sekä vatsaontelon kiinnikkeiden syntymistä (Alpay ym. 2006). Happiradikaalien aiheuttama stressi voi siis yhdessä muiden tekijöiden kanssa vaikuttaa endometrioosin patogeneesiin sekä tautiin liittyvien oireiden ja komplikaatioiden syntyn.

Sukupuolihormonien paikallinen aineenvaihdunta ja vaikutus endometrioosissa

Munasarjan erittämät hormonit säätelevät kohdun limakalvon kasvua ja solujen erilaistumista. Solunjakautuminen lisääntyy estrogenien vaikutuksesta kuukautiskierron alkupuolella. Ovulaation jälkeen progesteroni ja estradioli yhdessä aiheuttavat endometriumien stroomasolujen erilaistumisen (desidualisaation), mikä hillitsee solunjakautumista. Tämä on välttämätöntä, jotta alkio voi kiinnittyä kohdun limakalvolle. Endometrioosikudokseen vaikuttavat munasarjan hormonien lisäksi kudoksessa paikallisesti tuotetut estrogenit sekä kudoksen puutteellinen vaste progesteronille. Näiden mekanismien taustalla puolestaan vaikuttavat epigeneettisen säätelyn muutokset, progesteroniresistenssi ja vatsaontelon tulehdistila (Bulun 2009).

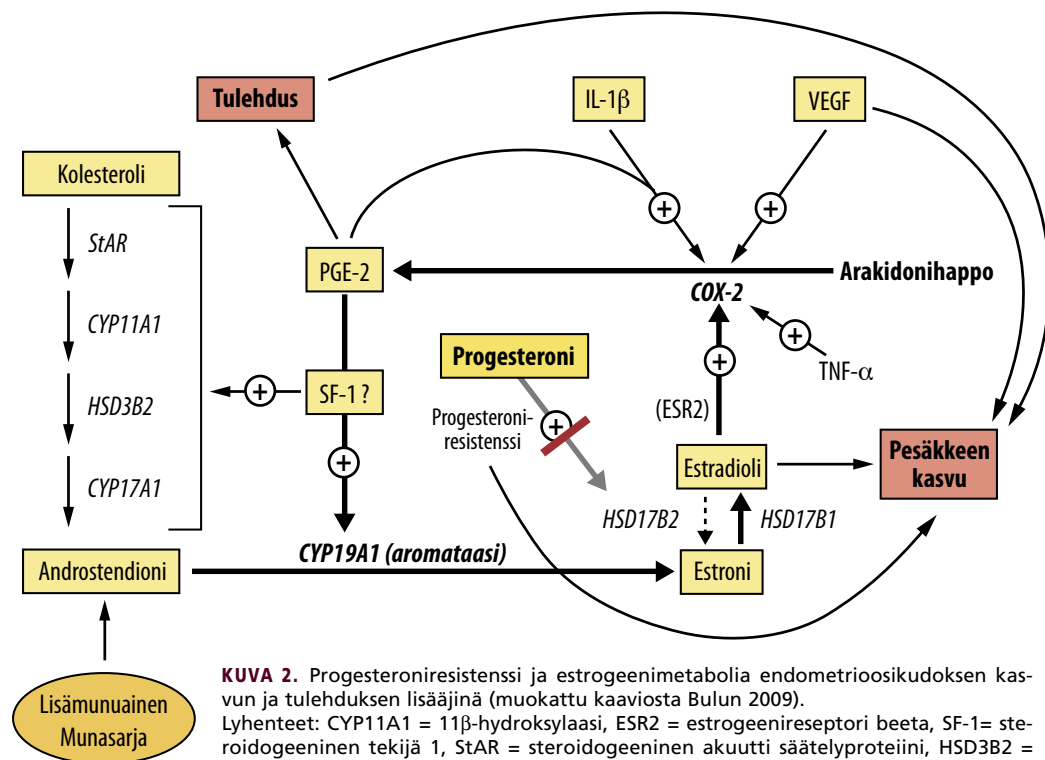
Progesteroniresistenssi. Endometrioosissa progesteronireseptorien (PR), erityisesti PR-B:n, määrä on vähentynyt, joten progesteroni ei kykene vaikuttamaan reseptorinsa kautta normaalisti solun säätelymekanismeihin. Mahdollinen mekanismi PR-B:n vähenemiselle on sen geenin promoottorialueen hypermetylaatio, mikä vaimentaa geenin ilmentymisen. Reseptorin puutteen ja heikentyneen proteiininikaasi A -signaalipolun vasteen vuoksi useiden progesteronisäädelyjen geenien ilmentyminen on muuttunut endometrioosissa. Tämä vaikuttaa muun muassa kudoksen erilaistumiseen, kasvun hillitsemiseen ja estrogeenimetaboliaan (Bulun 2009, Aghajanova ym. 2011).

Mihin perustuu progestiinihoidon tehokkuus endometrioosin hoidossa, jos progesteronireseptorien välittämä vaste soluissa on puutteellinen? Oletettavasti vaikutus syntyy ainakin osin munasarjan hormonituotannon jarrutuksen kautta. Progestiini estää munasarjan follikkelien kypsymisen ja estrogeenituotannon ja vähentää näin endometrioosi-

kudokseen kohdistuvaa estrogeenirasitusta. Toisaalta hoito farmakologisilla progestiiniannoksilla kyllästää endometrioosikudoksen progesteronireseptorit, jotka vähentyneestä määrästäan huolimatta välittävät suoran progesteronivaikutuksen endometrioosikudoksessa.

Endometrioosikudoksen lisäksi myös kohdun limakalvon progesteronivaste ja stroomasolujen kyky erilaistua ovat häiriintyneet endometrioosipotilailla. Tämä saattaa johtua viivästyneestä PR:n säätelystä (Aghajanova ym. 2011), mikä osittain selittää endometrioosipotilaiden implantaatiohäiriöitä. Progesteroniresistenssi saattaa siis vaikuttaa sekä taudin kehittymiseen että endometrioosiin liittyvään hedelmättömyyteen.

Estrogeenien inaktivaatio. Progesteroni säätelee kohdun terveessä limakalvossa estradiolia hajottavan kakkostyyppin 17- β -hydroksisteroididehydrogenaasin (HSD17B2) pitoisuutta, joka lisääntyy progesteronin vaikutuksesta ovulaation jälkeen. Entsyymi muuttaa



estradiolia heikkovaikutteiseksi estroniksi, jolloin kudoksen estrogeenivaikutus vähenee. Endometrioositaudissa progesteronin vaste puuttuu ja HSD17B2:n pitoisuus pysyy pienenä kierron vaiheesta riippumatta, mikä johtaa pysyvästi suureen estradiolipitoisuuteen kudoksessa (Bulun 2009).

Paikallinen estrogeenituotanto. Endometrioosikudokseen vaikuttavat estrogeenit ovat pääosin peräisin munasarjasta, mutta endometrioosikudos tuottaa estradiolia myös itse paikallisesti lisämunuaisesta tai rasvakudoksesta peräisin olevista esiasteista. Lisäksi endometrioosikudoksen on osoitettu tuottavan kaikkia niitä entsyymejä, joita tarvitaan tuottaessa estradiolia kolesterolista (Bulun 2009). Endometrioosikudoksen oma estrogeenituotanto on gonadotropiineista riippumatonta. Paikallisessa estrogeenituotannossa tärkeimpiä tekijöitä ovat kolesterolin käyttöönottoa säätelevä StAR (steroidogenic acute regulatory protein) sekä synteessin loppuvaiheita rajoittavien aromataasin (CYP19A1) ja mahdollisesti ykköstyypin 17- β -hydroksisteroididehydrogenaasin (HSD17B1) ilmentyminen (**KUVA 2**). Estrogeenituotannon häiriintymiseen saattavat vaikuttaa myös epigeneettisen säätelyn häiriöt: CYP19A1:n, estrogeenireseptori β :n ja transkriptiotekijä SF-1:n promootorialueiden metylaation muutosten on esitetty muuttavan näiden geenien ilmentymistä endometrioosikudoksessa (Bulun 2009). Paikallisen estrogeenituotannon lisääntyessä endometrioosikudoksen estrogeenialtistus lisääntyy, mikä aiheuttaa hoitoresistenssiä tavanomaisille GnRH:n kautta vaikuttaville hoitomuodoille.

Aromataasi kiihdyttää heikon androgeenin, androstendionin, muuttamista heikoksi estrogeeniksi, estroniksi. Useissa tutkimuksissa on todettu aromataasin ilmentymisen lisääntyneen endometrioosissa, mutta ristiriitaisiakin havaintoja on tehty (Colette ym. 2009). Esitetyn hypoteesin (Attar ym. 2009) mukaan aromataasin, estradiolin ja prostaglandiinien ristiinsäätelyt ruokkivat positiivista takaisinkytkentää ja jatkuvaa estradiolituotantoa (**KUVA 2**). Vatsaontelon sytokiineista erityisesti TNF- α ja IL-6 kiihdyttävät aromataasin aktiivisuutta endometrioosin stroomasoluissa.

YDINASIAAT

- » Endometrioosin alkuperä on vielä osin epäselvä, ja erilaiset endometrioosipesäkkeet saattavat syntyä eri mekanismien seurauksena.
- » Keskeisiä tautimekanismeja ovat tulehdus, kudoksen oman estrogeeniaineenvaihdunnan häiriöistä johtuva krooninen estrogeenialtistus ja progesteroniresistenssi.
- » Epigeneettisen säätelyn ja kantasolujen merkitys taudin synnyssä on nykyisin endometrioositutkimuksen etulinjassa.
- » Taudin eri muotojen parempi ymmärtäminen luo pohjaa yksilöllisille ja tehokkaammille hoidoille tulevaisuudessa.

Aromataasi lisää estradiolin tuotantoa, mikä puolestaan aktivoi suoraan COX-2-entsyymin tuottamaan prostaglandiini E2:ta (PGE-2). PGE-2 edelleen stimuloi SF-1-välitteisesti estrogeenituotannon ensimmäisen vaiheen StAR:ää ja aromataasia, mikä taas lisää kudoksen paikallista estrogeenituotantoa. Toisaalta prostaglandiinit ja sytokiinit osallistuvat myös kivun, tulehduksen ja hedelmällisyyden mekanismeihin (Bulun 2009). Endometrioosin hoitoa estrogeenin synteesiä estävillä aromataasiestäjäillä tutkitaankin aktiivisesti (Nawathe ym. 2008).

Keskeinen entsyymi aktivoitaessa heikkoa estronia estradioliksi on HSD17B1. Sen merkitystä estrogeeniriippuvaisissa sairauksissa kuten endometrioosissa ja rintasyövässä on tutkittu laajalti (Rizner 2009). Endometrioosikudoksessa estronin muuttuminen estradioliksi on lisääntynyt (Delvoux ym. 2009), ja useat tutkimukset ovat osoittaneet HSD17B1:n ilmentymisen lisääntyneen tai olevan mitattavissa endometrioosikudoksessa (Rizner 2009). Endometrioosikudoksen paikalliseen estradiolipitoisuuteen vaikuttaa mahdollisesti myös suuri steroidisulfataasiaktiivisuus, joka vapauttaa estrogeeneja endometrioosikudokseen sulfaattijohdannaisista (Rizner 2009).

Endometrioosin lääkehoito on tähän asti perustunut pääasiassa progestiinien suoraan vaikutukseen, joka hillitsee kohdun limakalvon ja endometrioosikudoksen kasvua, ja toisaalta munasarjan estrogeenierityksen estoon progestiinien, hormonaalisen yhdistelmäehkäisyn ja gonadotropiineja suppressoivien GnRH-analogien avulla. COX-2-entsyymin estäjillä on pyritty vähentämään kohdun limakalvon ja endometrioosin prostaglandiineritystä ja sen aiheuttamaa kipua. Uusissa aromataasinestäjähoidoissa pyritään pysäyttämään myös paikallinen estrogeenituotanto (Härkki ym. tässä numerossa). Tutkimuksen myötä muun muassa endometrioosikudoksen hormonituotannon ja siihen merkittävästi osallistuvien entsyymien tuntemus lisääntyy ja uusia nykyistä tehokkaampia hoitomuotoja on mahdollista kehittää. Periaatteessa myös haittavaikutuksia voidaan vähentää.

Lopuksi

Endometrioosin syntyyn liittyvät mekanismit kuten taudin kliininen kuvakin ovat hyvin moninaiset. Viime vuosina on saatu paljon uutta tietoa näistä mekanismeista, niiden välisistä yhteyksistä sekä suhteesta taudin etenemiseen ja oireisiin. Tunnumme silti endometrioosia edelleen huonosti.

Endometrioosi on yleinen ja krooninen sairaus, ja sille etsitään kiivaasti parempia hoitomuotoja sekä taudin tunnistamista ja seurantaan helpottavia merkkiaineita. Viime vuosina

lääketeollisuus ja diagnostiikkayritykset ovatkin ottaneet endometrioosin yhdeksi terapia-alueistaan. Endometrioosin syntymekanismien ymmärtäminen on keskeistä kehitettäessä menetelmiä taudin hoitoon ja sen uusiutumisen ehkäisemiseen. Selvittämällä eri tautimuotojen välisiä molekyyli-tason eroja voidaan tulevaisuudessa kenties kehittää yksilöllisiä ja tehokkaampia hoitoja. ■

KAISA HUHTINEN, FT, tutkija

Turun yliopisto, biolääketieteen laitos, fysiologia ja TYKS:n naistenklinikka
Kiinamyllynkatu 10
20014 Turun yliopisto

ANTTI PERHEENTUPA, dosentti, ma. hallinnollinen osastonylilääkäri
TYKS:n naistenklinikka

MATTI POUTANEN, professori
Turun yliopisto, biolääketieteen laitos, fysiologia

OSKARI HEIKINHEIMO, dosentti, osastonylilääkäri
Kätilöopiston sairaala, HYKS

SIDONNAISUUDET

Kaisa Huhtinen: Ei sidonnaisuuksia

Antti Perheentupa: Apuraha (Bayer Schering Pharma), asiantuntijapalkkio (Bayer), luentopalkkio (Abbott, Abbott Diagnostics, Bayer Schering Pharma, Ferring Lääkkeet Oy, Fujirebio Diagnostics, MSD Finland Oy, Professio Finland Oy, Roche Diagnostics), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (BSP, MSD, Abbott), muu palkkio (MSD advisory board member)

Matti Poutanen: Apuraha (BioTop, Hormos Medical, Perkin Elmer, Tekes)

Oskari Heikinheimo: Luentopalkkio (Algol-Pharma, Bayer-Schering Pharma, Novo Nordisk, MSD), muu palkkio (Bayer-Schering advisory board member), Lääkäríasema Femedan hallituksen jäsen

Summary

Pathogenesis of endometriosis

Of women of reproductive age, 6 to 10% are estimated to be affected by endometriosis. Growth of tissue resembling the uterine mucosa outside the uterine cavity often causes severe menstrual pain, chronic pelvic pain and infertility for the patients. No permanent cure is known for endometriosis, and in fact it often recurs. There are several theories of the pathogenetic mechanisms of the disease, and it is possible that different types of foci may originate in various ways.

KIRJALLISUUTTA

- Agic A, Djalali S, Diedrich K, Hornung D. Apoptosis in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68:217–23.
- Aghajanova L, Tatsumi K, Horcajadas JA, ym. Unique transcriptome, pathways, and networks in the human endometrial fibroblast response to progesterone in endometriosis. *Biol Reprod* 2011;84: 801–15.
- Akkaya P, Onalan G, Haberal N, Bayraktar N, Mülâyim B, Zeyneloglu H. Doxycycline causes regression of endometriotic implants: a rat model. *Hum Reprod* 2009; 24:1900–8.
- Alpay Z, Saed G, Diamond M. Female infertility and free radicals: potential role in adhesions and endometriosis. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13:390–8.
- Attar E, Tokunaga H, Imir G, ym. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:623–31.
- Barrier BF. Immunology of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:397–402.
- Benagiano G, Brosens I. Who identified endometriosis? *Fertil Steril* 2011;95:13–6.
- Bulun S. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009;360:268–79.
- Colette S, Lousse J, Defrère S, ym. Absence of aromatase protein and mRNA expression in endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:2133–41.
- Delvoux B, Groothuis P, D’Hooghe T, Kyama C, Dunselman G, Romano A. Increased production of 17beta-estradiol in endometriosis lesions is the result of impaired metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:876–83.
- Donnez J, Van Langendonck A, Casan-Roux F, ym. Current thinking on the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54 Suppl 1:52–8.
- Gargett CE, Masuda H. Adult stem cells in the endometrium. *Mol Hum Reprod* 2010;16:818–34.
- Giudice L. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010;362:2389–98.
- Giudice L, Kao L. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789–99.
- Kajihara H, Yamada Y, Kanayama S, ym. New insights into the pathophysiology of endometriosis: from chronic inflammation to danger signal. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:73–9.
- Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2008;23:2017–23.
- Lebovic D, Mueller M, Taylor R. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:1–10.
- Mandai M, Yamaguchi K, Matsumura N, Baba T, Konishi I. Ovarian cancer in endometriosis: molecular biology, pathology, and clinical management. *Int J Clin Oncol* 2009;14:383–91.
- Mechsner S, Weichbrodt M, Riedlinger W, Kaufmann A, Schneider A, Köhler C. Immunohistochemical evaluation of endometriotic lesions and disseminated endometriosis-like cells in incidental lymph nodes of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2009;94:457–63.
- Nap A, Groothuis P, Demir A, Evers J, Dunselman G. Pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:233–44.
- Nawathe A, Patwardhan S, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG* 2008;115:818–22.
- Ngô C, Chéreau C, Nicco C, Weill B, Chapron C, Batteux F. Reactive oxygen species controls endometriosis progression. *Am J Pathol* 2009;175:225–34.
- Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68:585–96.
- Rizner T. Estrogen metabolism and action in endometriosis. *Mol Cell Endocrinol* 2009;307:8–18.
- Sasson I, Taylor H. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1127:106–15.
- Signorile PG, Baldi A. Endometriosis: new concepts in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42:778–80.
- Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, ym. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:159–70.
- Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani P. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs* 2009;69:649–75.
- Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:177–200.
- Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, ym. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010;363:1532–43.