

# OCENA WPLYWU DYSFUNKCJI ENDOMETRIUM NA ZABURZENIE PROCESU IMPLANTACJI U KOBIET Z NIEPŁODNOŚCIĄ I ENDOMETRIOZĄ

ASSESSMENT OF IMPACT OF ENDOMETRIAL DYSFUNCTION  
ON DISTURBANCE OF IMPLANTATION PROCESS  
IN WOMEN WITH INFERTILITY AND ENDOMETRIOSIS

Magdalena ADAMCZYK, Marcin RAJEWSKI, Małgorzata KĘDZIA,  
Ewa WENDER-OŻEGOWSKA

Klinika Rozrodczości, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii  
Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

*Streszczenie:* Endometrioza to złożony zespół kliniczny, który powoduje ból i niepłodność. Pato-mechanizm trudności z zajściem w ciążę u niepłodnych kobiet z endometriozą w wielu przypadkach pozostaje niejasny.

Implantacja blastocysty jest możliwa w środkowej fazie lutealnej, w krótkim okresie czasu zwanym oknem implantacyjnym. Wadliwa implantacja jest głównym czynnikiem ograniczającym rozród u człowieka.

Wiele badań wykazało, że sukces implantacji zależy od funkcjonalności blastocysty, receptywności endometrium i zsynchronizowanej komunikacji między tkankami embrionalnymi i maczynymi.

W procesie implantacji zaangażowane są określone czynniki wzrostu, cytokiny, mediatory lipidowe, cząsteczki adhezyjne, białka macierzy zewnątrzkomórkowej i czynniki transkrypcyjne. Jednymi z najlepiej scharakteryzowanych biomarkerów receptywności endometrium są integryny, należące do białek adhezyjnych. Produkty białkowe genów HOXA są jednymi z najważniejszych czynników transkrypcyjnych, które regulują szereg molekularnych i morfologicznych zmian endometrium w czasie okna implantacyjnego.

Odmienność w budowie i funkcji endometrium u kobiet z endometriozą może przyczyniać się u nich do obniżenia potencjału rozrodczego.

Badania wykazały, że prawidłowa funkcja eutopowego endometrium u pacjentek z endometriozą jest upośledzona na skutek zaburzonej dystrybucji receptorów steroidowych w tkance eutopowej oraz na lokalnej dominacji estrogenu i oporności na progesteron. Wskazano wiele białek, których ekspresja w eutopowym endometrium u kobiet z endometriozą istotnie różni się w stosunku do pacjentek bez

endometriozy. Są to substancje pełniące funkcję w proliferacji komórkowej, receptywności endometrium, przemianie doczesnowej, angiogenezie, szlakach sygnałowych i in.

Wykazano zaburzenia mechanizmów epigenetycznych w endometrium pacjentek z endometriozą warunkujących wadliwą ekspresję genów odpowiedzialnych za uzyskanie odpowiedniej receptywności endometrium w tej grupie kobiet.

Istnieje potrzeba dalszych badań nad epigenetycznym podłożem wadliwej receptywności endometrium u pacjentek z endometriozą celem zaproponowania celowanych metod terapeutycznych niepłodności u kobiet z tym schorzeniem.

*Słowa kluczowe:* receptywność endometrium, endometrioza, epigenetyka, eutopowe endometrium, implantacja, niepłodność

*Summary:* Endometriosis is a compound clinical syndrome resulting in pain and infertility. The pathomechanism of infertility in women with endometriosis remains unclear.

Blastocyst implantation is possible in the middle luteal phase over a short period of time known as the implantation window. Faulty implantation is the main limiting factor in human reproduction.

Many studies have shown that implantation success depends on blastocyst functionality, endometrial receptivity and synchronized communication between embryonic and maternal tissue.

Specific growth factors, cytokines, lipid mediators, adhesive molecules, extracellular matrix proteins, and transcription factors are involved in the implantation process. Integrins belonging to the adhesive proteins are one of the best-characterized biomarkers of endometrial receptivity. The protein products of the HOXA genes are one of the most important transcription factors responsible for morphological and molecular changes in the endometrium during the implantation window.

The differences in the structure and function of the endometrium in women with endometriosis may contribute to a reduction in their reproductive potential.

Studies have shown that the normal function of the eutopic endometrium in women with endometriosis is impaired due to abnormal distribution of steroid receptors in the eutopic tissue and local estrogen dominance and progesterone resistance. Many proteins have been indicated, the expression of which in eutopic endometrium in women with endometriosis is significantly different compared to patients without endometriosis. These are substances that play a role in cell proliferation, endometrial receptivity, decidual changes, angiogenesis, signaling pathways, etc.

It has been shown that the epigenetic mechanisms in the endometrium of women with endometriosis are disturbed, which condition the defective expression of genes responsible for obtaining appropriate endometrial receptivity.

There is a need for further research on the epigenetic background of the endometrial receptivity in women with endometriosis in order to propose targeted therapeutic methods of infertility in women with this disease.

*Keywords:* endometrial receptivity, endometriosis, epigenetics, eutopic endometrium, implantation, infertility

## WPROWADZENIE

Endometriozą nazywano wcześniej występowanie tkanki podobnej do endometrium poza jamą macicy. W nowym ujęciu endometrioza to złożony zespół kliniczny, charakteryzujący się estrogenozależnym, przewlekłym procesem za-

palnym, który atakuje głównie tkanki miednicy [6]. Klasyfikacja morfologiczna schorzenia obejmuje: powierzchowną endometriozę otrzewnową (ang. *superficial peritoneal endometriosis*, SUP), torbiele endometrialne jajników (ang. *ovarian endometriom*, OMA) i endometriozę głęboko naciekającą (ang. *deeply infiltrating endometriosis*, DIE).

Endometrioza powoduje niepłodność i jest najczęstszą przyczyną przewlekłego bólu miednicy u kobiet w wieku reprodukcyjnym. Częstość występowania endometriozy oszacowano na 0,8%-6,0% [1, 36]. U grupie niepłodnych kobiet odsetek ten wzrasta do 20-50% [16]. Standardem w rozpoznawaniu endometriozy według ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) jest stwierdzenie zmian patologicznych, typowych dla endometriozy, podczas laparoskopii.

Etiopatogeneza endometriozy pozostaje niejasna. Hipoteza wstecznego miesiączkowania, zaproponowana przez Sampsona, pozwala upatrywać w endometrium eutopowym kluczowej tkanki w badaniach nad patofizjologią endometriozy [44]. Uważa się, że odmienność w budowie i funkcji w endometrium kobiet z endometriozą predysponuje do zaburzenia jego receptywności. Wykazano korelację niepowodzeń implantacji z współwystępowaniem endometriozy [12, 42].

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO), definiuje niepłodność jako niemożność uzyskania ciąży przez okres 12. miesięcy, mimo regularnych stosunków płciowych (2-4 razy w tygodniu), bez stosowania metod antykoncepcyjnych. Problem niemożności zajścia w ciążę dotyczy 8-12% par w wieku rozrodczym [35].

Niezależna niepłodność żeńska i niepłodność męska odpowiadają odpowiednio za 30% i 20-30% wszystkich przyczyn niemożności zajścia w ciążę [32]. U około 15% par nie udaje się wskazać powodu niepłodności [41].

Ciąża jest skomplikowanym procesem, który obejmuje następujące po sobie etapy: implantację, przemianę doczesnową, placentację i poród [11].

Uważa się, że u człowieka nawet 75% utraconych, niepotwierdzonych klinicznie ciąż, związana jest z wadliwą implantacją zarodka [40, 52]. Nieudana implantacja jest głównym czynnikiem ograniczającym efekty rozrodu wspomaganego [12].

Sukces implantacji zależy od funkcjonalności blastocysty, receptywności endometrium i zsynchronizowanej komunikacji między tkankami embrionalnymi i maczynymi [47].

Implantacja zarodka stanowi kluczowy moment procesu reprodukcji i jest unikalnym zjawiskiem biologicznym. Składa się z trzech etapów: apozycji, adhezji i penetracji. Apozycja jest etapem niestabilnego wiązania blastocysty do powierzchni endometrium. Adhezja to proces trwałego kontaktu trofoblastu z nabłonkiem gruczołowym macicy [46]. Penetracja, będąca ostatnim etapem implantacji, polega na inwazji zarodka w głąb zrębu przez światło gruczołów endometrium.

## RECEPTYWNOŚĆ ENDOMETRIUM

Macica składa się z trzech głównych przedziałów tkankowych: nabłonka, podścieliska i mięśniówki. Indywidualny bądź zbiorowy udział poszczególnych typów komórek w uzyskaniu optymalnej receptywności endometrium jest jeszcze słabo poznany. Wydaje się, że wiążący blastocystę nabłonek, pełni rolę głównego mediatora receptywności macicy i przekazuje informację dalej do pozostałych jej przedziałów. Jednocześnie wykazano, że elementy podścieliska kierują funkcjami nabłonka [10]. Dwukierunkowa komunikacja między komórkami nabłonka i zrębu, angażująca ewolucyjnie konserwatywne szlaki patofizjologiczne, jest konieczna dla prawidłowego przebiegu procesu implantacji zarodka.

Endometrium to dynamiczna tkanka wrażliwa na stymulację hormonalną. Około 14 dnia cyklu gwałtowne zwiększenie poziomu FSH i LH indukuje owulację. Pęknięty pęcherzyk jajnikowy przekształca się w ciało żółte i rozpoczyna produkcję progesteronu. We wczesnej fazie wydzielniczej następują dalsze przemiany endometrium. Gruczoły podlegają przemianie sekrecyjnej, komórki podścieliska różnicują się przed przemianą doczesną, a miejscowy obrzęk błony śluzowej przygotowuje endometrium do implantacji zarodka.

Wzrastający poziom estrogenu zbiega się ze wzmożoną sekrecją progesteronu w środkowej fazie lutealnej (20-24 dzień cyklu). W tym bardzo krótkim okresie czasu, zwanym oknem implantacyjnym tj. 7-9 dni po owulacji jest możliwa implantacja blastocysty [48].

Sukces implantacji zależy od receptywności endometrium, funkcjonalności blastocysty i zsynchronizowanej komunikacji między tkankami maczynymi i embrionalnymi [47]. Implantacja zarodka stanowi kluczowy moment procesu reprodukcji i jest unikalnym zjawiskiem biologicznym. Składa się z trzech etapów: apozycji, adhezji i penetracji. Apozycja jest etapem niestabilnego wiązania blastocysty do powierzchni endometrium. Adhezja to proces trwałego kontaktu trofoblastu z nabłonkiem gruczołowym macicy. Etapom tym towarzyszy wzrost przepuszczalności naczyń podścieliska, zwłaszcza w miejscu wiązania blastocysty [46]. Penetracja, będąca ostatnim etapem implantacji, polega na inwazji zarodka w głąb zrębu przez światło gruczołów endometrium. Inwazja blastocysty w krążenie maczyne jest konieczna dla rozwoju ciąży. Zapewnia rosnącemu zarodkowi składniki odżywcze, tlen i możliwość gospodarowania odpadami komórkowymi. Etap ten jest kontrolowany głównie przez trofoblast, jednak możliwości ograniczenia zasięgu inwazji posiada również doczesna [47].

W macicy ekspresji podlegają wszystkie rodzaje receptorów dla wymienionych wyżej hormonów: receptory progesteronowe PR-A i PR-B oraz estrogenowe ER $\alpha$  i ER $\beta$ . W badaniach na modelach mysich wykazano, że kluczowe znaczenie dla receptywności endometrium i prawidłowej implantacji mają receptory PR-A oraz ER $\alpha$  [33, 34]. Uważa się, że receptory estrogenowe ER $\alpha$  i ER $\beta$  działają

jako czynniki transkrypcyjne i regulują wzrost endometrium. Dodatkowo w ostatnich badaniach zidentyfikowano inne czynniki transkrypcyjne, zaangażowane w uzyskanie odpowiedniej receptywności i implantację, których ekspresja nie jest modulowana przez estrogeny i progesteron [10].

Badania ekspresji genów w ludzkim endometrium i badania na genetycznie zmodyfikowanych modelach myszy dostarczyły cennych informacji na temat udziału w procesie implantacji określonych czynników wzrostu, cytokin, mediatorów lipidowych, cząsteczek adhezyjnych i czynników transkrypcyjnych. W ostatnim czasie dokonano przeglądu wybranych cząsteczek adhezji komórkowej, czynników wzrostu, białek macierzy zewnątrzkomórkowej i zaproponowano kilka biomarkerów oceny receptywności endometrium [14].

Wykazano, że integryny są najlepiej scharakteryzowanymi markerami receptywnego endometrium. Białka te należą do cząsteczek adhezyjnych. Trzy z nich ulegają koekspresji w środkowej fazie sekrecyjnej [29]. Integryna  $\alpha V\beta 3$  jest obecna na wierzchołkowym biegunie nabłonka endometrium w czasie okna implantacyjnego. Jej ekspresja jest regulowana przez naskórkowy czynnik wzrostu (EGF) oraz przez gen homeobox HOXA10.

Jednymi z dobrze poznanych czynników transkrypcyjnych biorących udział w procesie implantacji zarodka są produkty białkowe genów z podklasy homeobox. Ekspresja genów HOXA jest niezbędna do proliferacji, różnicowania i uzyskania optymalnej receptywności endometrium [50]. Transkrypty genów HOXA10 i HOXA11 stwierdza się w komórkach nabłonkowych i komórkach podścieliska endometrium. Zwiększona ekspresja tych genów w środkowej i późnej fazie sekrecyjnej koreluje z wysokim poziomem estradiolu i progesteronu w czasie okna implantacyjnego. Estradiol i progesteron zwiększają ekspresję genów HOXA w endometrium, wskutek wiązania się z pokrewnymi receptorami ich regionów regulatorowych. Produkty białkowe genów HOXA regulują szereg molekularnych i morfologicznych zmian endometrium, w tym ekspresję integryny  $\alpha V\beta 3$  i białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGFBP-1) [15]. Nie opisano mutacji genów HOXA10 i HOXA11 u ludzi, prawdopodobnie ze względu na powszechną funkcję tych genów w rozwoju i reprodukcji.

Badacze zajmujący się implantacją poszukują od dawna kluczowej cząsteczki – receptora dla zarodka, która pośredniczy w przyłączeniu blastocysty do endometrium [9]. Wykazano, że niektóre molekuły adhezyjne takie jak integryny, selektyny, ligandy dla L-selektyny są zaangażowane w wiązanie blastocysty do nabłonka endometrium i późniejszą placentację u ludzi [20, 31]. Ostatnie dowody wskazują, że krytyczne znaczenie dla wczesnej interakcji zarodek a endometrium ma L-selektyna. Niepłodność lub utrata ciąży może być wynikiem braku pokrewnego ligandu dla tej cząsteczki.

Uważa się, że proces implantacji posiada cechy charakterystyczne dla reakcji prozapalnej. W jego wczesnym stadium dochodzi do wzrostu przepuszczalności

naczyń w miejscu przyłączenia blastocysty. W przemianach tych pośredniczą prostaglandyny wytwarzane przez cyklooksygenazę. Czynniki hamujące białaczkę (ang. *leukaemia inhibitory factor*, LIF) jest wielofunkcyjną cytokiną, wpływającą na różnicowanie i proliferację wielu typów komórek. Wykazano, że jest konieczny do uzyskania odpowiedniej receptywności endometrium, a jego brak u myszy odpowiada za wadliwą implantację. LIF jest głównym mediatorem czynności estrogenu na poziomie endometrium. Poprzez wiązanie z koreceptorem przekazuje sygnał w kierunku podścieliska i aktywuje transkrypcję innych genów. Wykazano, że ekspresja LIF w czasie okna implantacyjnego u płodnych kobiet jest wyższa niż w grupie pacjentek z niepłodnością [28, 37]. Prawidłowa receptywność endometrium, będąca wynikiem prawidłowego współdziałania sieci szlaków sygnalizacyjnych jest koniecznym elementem skutecznej implantacji.

## NIEPŁODNOŚĆ I ENDOMETRIOZA

Patomechanizm trudności z zajściem w ciążę u niepłodnych kobiet z endometriozą w wielu przypadkach pozostaje niejasny. Prawdopodobnie stanowi sumę nieprawidłowości różnych etapów procesu zapłodnienia: od zaburzeń owulacji, niskiej jakości oocytów, nieefektywnego transportu jajowodowego do wadliwego przebiegu implantacji. Ostatnie badania potwierdziły istotne zaburzenia receptywności endometrium u pacjentek z endometriozą [17].

## RECEPTYWNOŚĆ ENDOMETRIUM U KOBIET Z ENDOMETRIOZĄ

Badania oparte na analizie wyników nowoczesnych metod molekularnych, wskazały wiele białek, których ekspresja w eutopowym endometrium u kobiet z endometriozą istotnie różni się w stosunku do pacjentek bez endometriozy. Są to substancje pełniące funkcję w proliferacji komórkowej, receptywności endometrium, przemianie doczesnowej, angiogenezie, szlakach sygnałowych i in. [22, 31].

Prawidłowa funkcja eutopowego endometrium u pacjentek z endometriozą jest upośledzona, na skutek lokalnej dominacji estrogenu i oporności na progesteron [23]. Dokładna przyczyna tej oporności nie jest do końca znana. Wysoka ekspresja ER $\beta$  i niższe stężenie ER $\alpha$  mogą być odpowiedzialne za supresję receptorów progesteronowych [4]. Zmniejszona ekspresja receptorów progesteronowych (PR) w endometrium oraz nieprawidłowy stosunek ilości receptora progesteronowego A i B (PR-A: PR-B) mogą odpowiadać za oporność na progesteron [5, 27]. Sytuacja ta sprzyja zwiększonej bioaktywności estrogenów w endometrium wskutek braku zależnej od progesteronu ekspresji enzymu konwertującego estra-

diol do słabszych biologicznie estrogenów (dehydrogenazy 17 $\beta$ -hydroksysteroidowej typu 2; HSD17 $\beta$ 2) [31]. Badania potwierdzają, że nieosiągnięcie optymalnego, stymulowanego estrogenem, endometrium w fazie proliferacyjnej, może potencjalnie prowadzić do nieprawidłowej dystrybucji receptorów steroidowych i przyczyniać się do oporności na progesteron w endometriozie.

W endometrium pacjentek z endometriozą wykazano zwiększoną aktywność aromatazy P450, która metabolizuje androgeny do estrogenów [39]. W prawidłowej błonie śluzowej macicy progesteron działa jak czynnik przeciwzapalny. Oporność na progesteron u pacjentek z endometriozą prowadzi do indukcji patologicznej reakcji zapalnej, produkcji prostaglandyny E2, jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B regulującego odpowiedź immunologiczną, cyklooksygenazy 2 (COX-2), IL-8 i IL-17. Wykazano, że wymienione czynniki immunologiczne wtórnie aktywują ekspresję aromatazy P450 [3].

W endometrium kobiet z endometriozą wykazano obecność przeciwciał IgG i IgA, limfocytów oraz autoprzeciwciał do antygenów komórek błony śluzowej macicy. Obecność tych immunologicznych molekuł w endometrium eutopowym może zaburzać właściwą receptywność endometrium i implantację zarodka [26]. W surowicy pacjentek z endometriozą wykryto obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom endometrium, co może dodatkowo przyczynić się do niepowodzeń implantacji [45].

U kobiet z endometriozą stwierdzono zaburzenie ekspresji wielu markerów implantacyjnych w endometrium eutopowym, które może przyczyniać się u nich do obniżenia potencjału rozrodczego. Wykazano, że kobiety z endometriozą osiągają istotnie niższe wskaźniki implantacji w wyniku zmniejszonej ekspresji jednego lub obu genów HOXA podczas fazy sekrecyjnej [49, 51]. W prospektywnym, podwójnie ślepych badaniu wykazano, że pacjentki z endometriozą I i II st. prezentują zmniejszoną ekspresję komórkowej molekuly adhezyjnej integryny  $\alpha\beta$ 3 w czasie okna implantacyjnego [30]. Udowodniono niską ekspresję czynnika hamującego białaczkę (ang. *leukemia inhibitory factor*, LIF), interleukiny 11 (IL-11), receptora dla interleukiny 11 (IL-11R) oraz obniżony poziom enzymu zaangażowanego w syntezę endometrialnego ligandu dla L-selektyny w eutopowym endometrium w grupie niepłodnych kobiet z endometriozą w porównaniu do płodnej grupy kontrolnej [7, 8, 13, 18, 21].

## **CZYNNIKI EPIGENETYCZNE W ENDOMETRIUM Kobiet z ENDOMETRIOZĄ**

Przyczyną różnic między endometrium kobiet zdrowych a chorujących na endometriozę jest odmienna ekspresja genów, regulacja potranskrypcyjna i poziom produktów translacji. Odkrycie to skłoniło naukowców do badań epigenomicznych w endometriozie.

Metylacja DNA stanowi jedną z najważniejszych modyfikacji epigenetycznych w biologii endometrium. Liczne badania wykazały bezpośrednią korelację stopnia metylacji DNA z ekspresją genów związanych z implantacją [19, 24]. Ekspresja genów związanych z płodnością u kobiet z endometriozą jest zmieniona przez zmianę wzoru metylacji ich regionów promotorowych [53].

Wyniki ostatnich badań wskazują na istotny udział wzoru histonowego w modulowaniu ekspresji genów w tkance eutopowego endometrium u pacjentek z endometriozą. Nieprawidłowe wzorce modyfikacji histonowych odgrywają prawdopodobną rolę w etiopatogenezie choroby i związanej z nią niepłodności [38, 43].

U pacjentek z endometriozą zidentyfikowano stałe wzorce ekspresji miRNA w porównaniu do pacjentek bez endometriozy [25].

Obecnie wydaje się, że wyjaśnienie roli mechanizmów epigenetycznych, roli komórek macierzystych endometrium oraz wzajemnej ich interakcji jest kluczem do wyjaśnienia patofizjologii endometriozy i związanej z nią niepłodności.

## PODSUMOWANIE

Endometrioza wśród innych łagodnych zaburzeń ginekologicznych takich jak wodniaki jajowodów, mięśniaki macicy czy PCOS jest chorobą, w której zmniejszony potencjał rozrodczy jest wynikiem nieodpowiedniej receptywności endometrium [14]. Potwierdzają to obserwacje efektywności metod zapłodnienia pozaustrojowego (IVF). Aktualne techniki wspomaganego rozrodu (ang. *assisted reproductive technology*, ART) umożliwiają selekcję wysokiej jakości zarodków. Mimo tych możliwości, wskaźniki implantacji są nadal stosunkowo niskie i nie wzrosły istotnie w ostatniej dekadzie [2]. Receptywność endometrium jest zatem kluczowa dla udanej implantacji, a jej zaburzenia ograniczają sukces ART.

Odmienność w budowie i funkcji endometrium u kobiet z endometriozą może przyczyniać się u nich do obniżenia potencjału rozrodczego.

U kobiet z endometriozą stwierdzono zaburzenie ekspresji wielu markerów implantacyjnych w endometrium eutopowym co predysponuje do zaburzenia jego receptywności.

Zaburzone mechanizmy epigenetyczne w endometrium u pacjentek z endometriozą mogą być przyczyną niepłodności w tej grupie kobiet.

Istnieje potrzeba dalszych badań nad epigenetycznym podłożem wadliwej receptywności endometrium u pacjentek z endometriozą celem zaproponowania celowanych metod terapeutycznych niepłodności u kobiet z tym schorzeniem.

## PODZIĘKOWANIA

Praca została sfinansowana z projektu Statutory Research Fund For Division of Reproduction.

## LITERATURA

- [1] ABBAS S, IHLE P, KÖSTER I, SCHUBERT I. Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012 Jan; **160**(1): 79-83.
- [2] ANDERSEN AN, GIANAROLI L, FELBERBAUM R, DE MOUZON J, NYGREN KG; European IVF monitoring programme (EIM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2005 May; **20**: 1158-76.
- [3] ATTAR E, TOKUNAGA H, IMIR G, YILMAZ MB, REDWINE D, PUTMAN M, 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**: 623-31.
- [4] BERGMAN MD, SCHACHTER BS, KARELUS K, COMBATSIARIS EP, GARCIA T, NELSON JF. UP regulation of the uterine estrogen receptor and its messenger ribonucleic acid during the mouse estrous cycle: the role of estradiol. *Endocrinology*. 1992 Apr; **130**: 1923-30.
- [5] BULUN SE, CHENG Y-H, YIN P, IMIR G, UTSUNOMIYA H, ATTAR E, et al. Progesterone resistance in endometriosis: Link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol* 2006 Mar 27; **248**: 94-103.
- [6] BULUN SE, YILMAZ BD, SISON C, MIYAZAKI K, BERNARDI L, LIU S, et al. Endometriosis. *Endocr Rev* 2019 Aug 1; **40**(4): 1048-79.
- [7] BURNEY RO, TALBI S, HAMILTON AE, KIM CV, 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.
- [8] CAKMAK H, TAYLOR H. Molecular mechanisms of treatment resistance in endometriosis: the role of progesterone-hox gene interactions. *Reprod Med* 2010 Jan; **28**: 69-74.
- [9] CARSON DD, BAGCHI I, DEY SK, ENDERS AC, FAZLEBAS AT, LESSEY BA, et al. Embryo implantation. *Dev Biol* 2000 Jul 15; **223**: 217-37.
- [10] DAIKOKU T, CHA J, SUN X, TRANGUCH S, XIE H, FUJITA T, et al. Conditional deletion of MSX homeobox genes in the uterus inhibits blastocyst implantation by altering uterine receptivity. *Dev Cell* 2011; **21**: 1014-25.
- [11] DEY SK, LIM H, DAS SK, REESE J, PARIA BC, DAIKOKU T, et al. Molecular cues to implantation. *Endocr Rev* 2004; **25**: 341-73.
- [12] DIAZ I, NAVARRO J, BLASCO L, SIMON C, PELLICER A, et al. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril* 2000; **74**: 31-4.
- [13] DIMITRIADIS E, STOIKOS C, STAFFORD-BELL M, CLARK I, PAIVA P, KOVACS G, et al. Interleukin-11, IL-11 receptors and leukemia inhibitory factor are dysregulated in endometrium of infertile women with endometriosis during the implantation window. *J Reprod Immunol* 2006 Feb; **69**: 53-64.

- [14] DONAGHAY M, LESSEY B. Uterine Receptivity: Alterations associated with benign gynecological disease. *Semin Reprod Med* 2007 Nov; **25**: 461-75. 111
- [15] FOUCHER I, VOLOVITCH M, FRAIN M, KIM JJ, SOUBERBIELLE J-C, GAN L, et al. Hoxa5 overexpression correlates with IGFBP 1 upregulation and postnatal dwarfism: evidence for an interaction between Hoxa5 and Forkhead box transcription factors. *Development* 2002 Sep; **129**: 4065-74.
- [16] FULDEORE MJ, SOLIMAN AM. Prevalence and symptomatic burden of diagnosed endometriosis in the United States: national estimates from a cross-sectional survey of 59,411 women. *Gynecol Obstet Invest* 2017; **82**: 453-61.
- [17] GARRIDO N, NAVARRO J, GARCIA-VELASCO J, REMOHI J, PELLICER A, SIMON C. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update* 110 2002; **8**: 95-103.
- [18] GENBACEV OD, PRAKOBPHOL A, FOULK RA, KRTOLICA AR, ILIC D, SINGER MS, et al. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science* 2003 Jan 17; **299**: 405-8.
- [19] GUO S-W. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update* 2009; **15**: 441-61.
- [20] HAMBARTSOUMIAN E. Endometrial leukemia inhibitory factor (LIF) as a possible cause of unexplained infertility and multiple failures of implantation. *Am J Reprod Immunol* 1998 Feb; **39**: 137-43.
- [21] 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.
- [22] KAO LC, TULAC S, LOBO S, IMANI B, YANG JP, GERMEYER A, et al. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology* 2002; **143**: 2119- 38.
- [23] KIM JJ, KURITA T, BULUN SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev* 2013 Feb 1; **34**: 130-62.
- [24] KOUKOURA O, SIFAKIS S, SPANDIDOS DA. DNA methylation in endometriosis (Review). *Mol Med Rep* 2016; **13**: 2939-48.
- [25] LA FERLITA A, BATTAGLIA R, ANDRONICO F, CARUSO S, CIANCI A, PURRELLO M, et al. Non-coding RNAs in endometrial physiopathology. *Int J Mol Sci* 2018; **19**: 1-25.
- [26] LEBOVIC DI, MUELLER MD, TAYLOR RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001 Jan; **75**: 1-10.
- [27] LEE B, DU H, TAYLOR HS. Experimental murine endometriosis induces DNA methylation and altered gene expression in eutopic endometrium. *Biol Reprod* 2009; **80**: 79-85.
- [28] LESSEY BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2011 Sep; **96**: 522-9.
- [29] LESSEY BA, CASTELBAUM AJ, BUCK CA, LEI Y, YOWELL CW, SUN J. Further characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy. *Fertil Steril* 1994 Sep; **62**: 497-506.
- [30] 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 Aug; **79**: 643-9.
- [31] LESSEY BA, LEBOVIC DI, TAYLOR RN. Eutopic endometrium in women with endometriosis: Ground zero for the study of implantation defects. *Semin Reprod Med* 2013; **31**: 109-24.
- [32] LINDSAY TJ, VITRIKAS KR. Evaluation and treatment of infertility. *Am Fam Physician* 2015 Mar 1; **91**: 308-14.
- [33] LUBAHN DB, MOYER JS, GOLDING TS, COUSE JF, KORACH KS, SMITHIES O. Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; **90**: 11162-6.

- [34] LYDON JP, DEMAYO FJ, FUNK CR, MANI SK, HUGHES AR, MONTGOMERY CA, et al. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. *Genes Dev* 1995; **9**: 2266-78.
- [35] MASCARENHAS MN, FLAXMAN SR, BOERMA T, VANDERPOEL S, STEVENS GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012; **9**: 1-12.
- [36] MEULEMAN C, VANDENABEELE B, FIEUWS S, SPIESSENS C, TIMMERMAN D, D'HOOGHE T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 2009 Jul; **92**: 68-74.
- [37] MIKOŁAJCZYK M, SKRZYPCZAK J, SZYMANOWSKI K, WITSTLEIN P. The assessment of LIF in uterine flushing--a possible new diagnostic tool in states of impaired fertility. *Reprod Biol* 2003 Nov; **3**: 259-70.
- [38] MONTEIRO JB, COLON-DIAZ M, GARCIA M, GUTIERREZ S, COLON M, SETO E, et al. Endometriosis is characterized by a distinct pattern of histone 3 and histone 4 lysine modifications. *Reprod Sci* 2014; **21**: 305-18.
- [39] NOBLE LS, SIMPSON ER, JOHNS A, BULUN SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Jan; **81**: 174-9.
- [40] NORWITZ ER, SCHUST DJ, FISHER SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med* 2001 Nov 8; **345**: 1400-8.
- [41] PRACTISE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2006 Nov; **86**: S111-4.
- [42] PRAPAS Y, GOUDAKOU M, MATALLIOTAKIS I, KALOGERAKI A, MATALLIOTAKI C, PANAGIOTIDIS Y, et al. History of endometriosis may adversely affect the outcome in menopausal recipients of sibling oocytes. *Reprod Biomed Online* 2012; **25**: 543-8.
- [43] SAMARTZIS EP, NOSKE A, SAMARTZIS N, FINK D, IMESCH P. The expression of histone deacetylase 1, but not other class I histone deacetylases, is significantly increased in endometriosis. *Reprod Sci* 2013; **20**: 1416-22.
- [44] SAMPSON JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *AJOG* 1927; **14**: 422-69.
- [45] SARAPIK A, HALLER-KIKKATALO K, UTT M, TEESALU K, SALUMETS A, UIBO R. Serum anti endometrial antibodies in infertile women – potential risk factor for implantation failure. *Am J Reprod Immunol* 2010 May; **63**: 349-57.
- [46] SHARKEY AM, SMITH SK. The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003 Apr; **17**: 289-307.
- [47] SIMON C, MARTIN JC, PELICER A. Paracrine regulators of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000 Oct; **14**: 815-26.
- [48] STROWITZKI T, GERMEYER A, POPOVICI R, VON WOLFF M. The human endometrium as a fertility determining factor. *Hum Reprod Update* 2006; **12**: 617-30.
- [49] SZCZEPAŃSKA M, WIRSTLEIN P, LUCZAK M, JAGODZINSKI PP, SKRZYPCZAK J. Expression of HOXA-10 and HOXA-11 in the endometria of women with idiopathic infertility. *Folia Histochem Cytobiol* 2011; **49**: 111-8.
- [50] TAYLOR HS, ARICI A, OLIVE D, IGARASHI P. HOXA10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. *J Clin Invest* 1998; **101**: 1379-84.
- [51] TAYLOR HS, BAGOT C, KARDANA A, OLIVE D, ARICI A. HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1999; **14**: 1328-31.
- [52] WILCOX AJ, WEINBERG CR, O'CONNOR JF, BAIRD DD, SCHLATTERER JP, CANFIELD RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988 Jul 28; **319**: 189-94.

- [53] WU Y, HALVERSON G, BASIR Z, STRAWN E, YAN P, Guo S-W. Aberrant methylation at HOXA 10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**: 371-80.

*Redaktor prowadzący – Maciej Zabel*

*Otrzymano: 18.11.2021*

*Przyjęto: 06.12.2021*

*Marcin Rajewski*

*Klinika Rozrodczości, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej*

*Uniwersytet Medyczny w Poznaniu*

*60-535 Poznań, ul. Polna 33*

*tel.: +48 61 8419302; fax: +48 61 8419625*

*e-mail: rajewskim@wp.pl*