

# Udział metabolizmu żelaza oraz stresu oksydacyjnego w patogenezie endometriozy

The role of iron metabolism and oxidative stress in the pathogenesis of endometriosis

Polak Grzegorz<sup>1</sup>, Wertel Iwona<sup>1</sup>, Kwaśniewski Wojciech<sup>1</sup>,  
Derewianka-Polak Magdalena<sup>2</sup>, Kotarski Jan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii UM w Lublinie, Lublin, Polska

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Psychiatrii UM w Lublinie, Lublin, Polska

## Streszczenie

*Pomimo powszechnego występowania, patogeneza endometriozy pozostaje niewyjaśniona, a przyczyny jej rozwoju próbują tłumaczyć liczne teorie. Hipotezą, która mogłaby stanowić ich uniwersalny element, jest przypuszczenie, że zaburzony metabolizm żelaza indukuje zjawisko stresu oksydacyjnego w jamie otrzewnowej kobiet z endometriozą..*

Słowa kluczowe: **metabolizm żelaza / patogeneza / endometrioza /**

## Abstract

*Despite many years of extensive investigations and increasing number of studies, the pathogenesis of endometriosis remains unclear. Accumulated data suggests that disrupted iron metabolism may induce oxidative stress in the peritoneal cavity of endometriosis patients.*

Key words: **iron metabolism/pathogenesis / endometriosis /**

## Adres do korespondencji:

Grzegorz Polak  
I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii UM w Lublinie  
Polska, 20-081 Lublin, ul. Staszica 16  
tel.: 81 5327847  
e-mail: polakg@yahoo.com

Otrzymano: **25.03.2012**  
Zaakceptowano do druku: **20.11.2012**

Polak G, et al. *Udział metabolizmu żelaza oraz stresu oksydacyjnego w patogenezie endometriozy.*

Endometriozę charakteryzuje cykliczne krwawienie w jamie otrzewnowej, którego źródłem jest zarówno zjawisko „wstecznego miesiączkowania”, jak i implanty endometrialne. W płynie otrzewnowym pobranym od kobiet z endometriozą wykazano zwiększone stężenie krwinek czerwonych [1]. Eryocyty obecne w wydzielinie miesiączkowej, po ich podaniu do otrzewnowym myszom, indukują rozwój implantów endometrialnych [2]. Już po jednym dniu po podaniu erytrocytów kolor płynu otrzewnowego zmienia się z czerwonego na surowiczy, co sugeruje, że krwinki te są szybko metabolizowane [3]. Ulegające lizie erytrocyty uwalniają hemoglobinę, która jest degradowana do jej białkowej części oraz do hemu, którego przemiany prowadzą do uwolnienia żelaza.

W płynie otrzewnowym pacjentek z endometriozą odnotowano wyższą koncentrację hemoglobiny [3]. Stężenia żelaza w płynie otrzewnowym pacjentek z endometriozą są zwiększone, jak również korelują dodatnio ze stopniem zaawansowania choroby. Nie różnią się one jednak pomiędzy kobietami ze zmianami czarnymi, białymi oraz czerwonymi [4]. Koncentracja żelaza jest wyższa także w zawartości torbieli endometrialnych w porównaniu do płynu uzyskanego z innych zmian jajnika, jak również koreluje ze stężeniem 8-hydrokso-2-deoksyguanozyny, co wskazuje na udział tego pierwiastka w patogenezie oksydacyjnych uszkodzeń DNA w obrębie torbieli czekoladowych [5]. Obecność złogów hemosyderyny, jako wynik „wstecznego miesiączkowania”, jest stwierdzana w biopatach prawidłowo wyglądającej otrzewnej zarówno u kobiet z endometriozą jak i zdrowych. Wykazano, że złogi ferrytyny i hemosyderyny występują w 100% zmian czerwonych, 62% białych i 57% czarnych w porównaniu do 25% w prawidłowo wyglądającej otrzewnej [4]. Stężenia ferrytyny, głównego białka magazynującego żelazo, oraz transferyny, odpowiedzialnej za jego transport, są zwiększone w płynie otrzewnowym kobiet z endometriozą [6, 7]. Stężenie przeciwciał skierowanych przeciw transferynie jest wyższe zarówno w surowicy krwi jak i w płynie otrzewnowym pacjentek z endometriozą [8]. Przeciwciała te wywierają niekorzystny wpływ na ruchliwość oraz przeżywalność plemników [9].

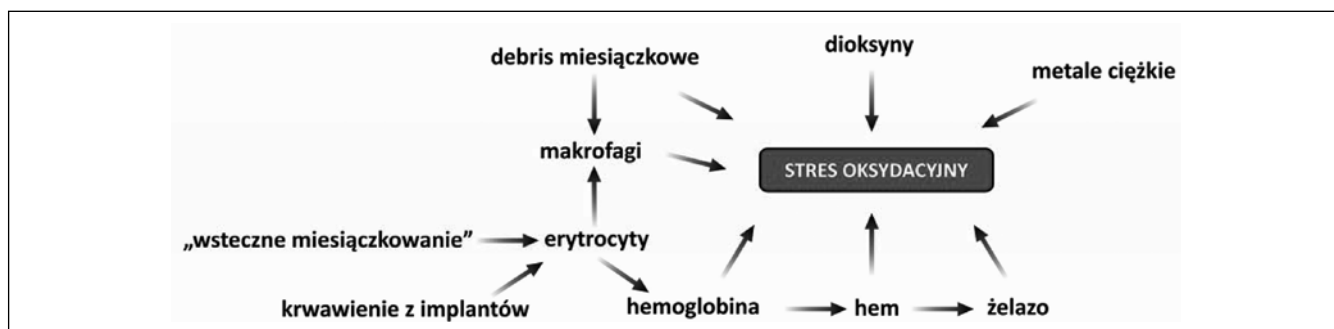
Na przestrzeni ostatnich lat podjęto próby sprecyzowania roli, jaką w rozwoju endometriozy mogą odgrywać wolne rodniki. W przypadku tego schorzenia, źródło zaburzenia równowagi oksydoredukcyjnej mogą stanowić erytrocyty, obecne w jamie otrzewnowej komórki endometrium oraz makrofagi płynu otrzewnowego. Także czynniki środowiskowe, w tym dioksyny oraz metale ciężkie, mogą indukować zjawisko stresu oksydacyjnego. (Rycina 1).

W roku 1987 wykazano, że komórki jednojądrzaste płynu otrzewnowego kobiet z endometriozą wydzielają zwiększone ilości reaktywnych form tlenu [10]. W późniejszych badaniach nie stwierdzono jednak różnic w stężeniu wolnych rodników w płynie otrzewnowym pomiędzy pacjentkami z endometriozą a kobietami zdrowymi. Pomimo faktu odnotowania zwiększonej ekspresji syntazy tlenu azotu w endometrium oraz w otrzewnowych makrofagach pacjentek z endometriozą, nie wykazano różnic w stężeniu produktów metabolizmu tlenu azotu w płynie otrzewnowym pomiędzy kobietami z endometriozą a zdrowymi [11, 12, 13].

Sugeruje się więc, że zwiększona koncentracja wolnych rodników jest zjawiskiem występującym jedynie w pobliżu implantów a nie w całej jamie otrzewnowej. W płynie otrzewnowym pacjentek cierpiących na endometriozę odnotowano zwiększoną koncentrację produktów peroksydacji lipidów, w tym dialdehydu malonowego (MDA), 8-izoprostanu, 25-hydroksycholesterolu oraz utlenionego cholesterolu LDL [14, 15]. Wyższe stężenia produktów lipoperoksydacji wykazano także w surowicy krwi kobiet z endometriozą [16]. Jednakże w innych pracach stężenie cholest-3,5-dien-7, MDA oraz kompleksów MDA-Cu w płynie otrzewnowym nie różniło się pomiędzy pacjentkami z endometriozą a kobietami bez schorzenia [17, 18].

Na modelu zwierzęcym wykazano, że podanie dysmutazy ponadtlenukowej (SOD) oraz katalazy do jamy otrzewnowej zapobiega tworzeniu się zrostów związanych z endometriozą [19]. W płynie otrzewnowym kobiet z endometriozą odnotowano niższe stężenie i aktywność SOD [20]. Wykazano również, że aktywność peroksydazy glutationu jest niższa w płynie otrzewnowym pacjentek z endometriozą, lecz w naszych badaniach nie stwierdziliśmy różnic w stężeniu tego enzymu pomiędzy kobietami z endometriozą oraz bez schorzenia [21, 22].

W płynie otrzewnowym pacjentek z endometriozą odnotowano niższą koncentrację witamin C i E [14, 23]. Szczepańska i wsp. [21] wykazali obniżenie całkowitego potencjału antyoksydacyjnego płynu otrzewnowego chorych kobiet. Jednakże wyniki innych badań nie potwierdziły tych rezultatów [24, 25]. Zaburzenia mechanizmów obrony antyoksydacyjnej stwierdzono także w krwi pacjentek z endometriozą. Wykazano bowiem niższą aktywnością paraoksonazy-1, która ujemnie koreluje ze stopniem zaawansowania schorzenia. Enzym ten hamuje peroksydację lipidów LDL i HDL [16].



Rycina 1. Potencjalne źródła stresu oksydacyjnego w jamie otrzewnowej kobiet z endometriozą.

Stres oksydacyjny, powstały na skutek zaburzonego metabolizmu żelaza w jamie otrzewnowej, może prowadzić do uszkodzenia nabłonka otrzewnej. Uszkodzone mezotelium staje się w ten sposób miejscem implantacji wszczepów endometrialnych, jak również tworzenia się zrostów [4]. Nadmierna aktywność procesów wolnorodnikowych może upośledzać czynność komórek poprzez uszkodzenia białek. Udowodniono, że stres oksydacyjny aktywuje czynnik transkrypcyjny NF- $\kappa$ B, który po przemieszczeniu do jądra komórkowego, łączy się z odpowiednimi sekwencjami genowymi. Do cząstek, których geny zawierają sekwencje, z którymi wiąże się NF- $\kappa$ B należą TNF $\alpha$ , IL-1, MCP-1, RANTES oraz cząstki adhezyjne [26]. Zwiększone stężenia tych związków w płynie otrzewnowym kobiet z endometriozą promują adhezję, inwazję, proliferację i angiogenezę stymulując rozwój schorzenia.

Obecność endometriozy wiąże się z zaburzeniami rozrodu, których przyczyny w niższych stadiach choroby stanowią przedmiot dyskusji. Procesy wolnorodnikowe biorą udział w dojrzewaniu oocytów, owulacji, formowaniu oraz implantacji blastocysty. Nadmierna aktywność wolnych rodników prowadzi do uszkodzenia błon komórkowych plemników [27]. W płynie otrzewnowym pacjentek z endometriozą odnotowano ujemną korelację pomiędzy stężeniem żelaza a reakcją akrosomalną inkubowanych w nim plemników. Proces ten jest prawdopodobnie związany z nasiloną lipoperoksydacją błon komórkowych. Stres oksydacyjny może być odpowiedzialny za przedimplantacyjne uszkodzenia zarodków [27]. Dlatego też, zaburzenie homeostazy żelaza indukujące nadmierną aktywność wolnych rodników może mieć związek ze stwierdzonym niekorzystnym wpływem płynu otrzewnowego kobiet z endometriozą na parametry nasienia oraz rozwój zarodków [28].

Dalsze badania mogą przynieść odpowiedź na pytanie czy zastosowanie substancji wiążących żelazo oraz antyoksydantów miałyby uzasadnienie w terapii endometriozy. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że deferoksamina obniża stężenie żelaza w powstających implantach, jak również zmniejsza ich aktywność proliferacyjną [29]. Deferoksamina znalazła zastosowanie w terapii chorób związanych z zaburzeniem metabolizmu żelaza, takich jak  $\beta$  talasemia oraz rodzinna hemochromatoza. Można jedynie spekulować, że podanie jej kobietom cierpiącym na endometriozę powodowałoby regresję choroby. Badając populację meksykańską stwierdzono, że pacjentki z endometriozą spożywają mniej antyoksydantów w odniesieniu do kobiet bez schorzenia [30]. Suplementacja witaminami C i E po operacjach endometriozy zmniejsza stężenie produktów lipoperoksydacji w krwi [31]. Duże randomizowane badania mogłyby przynieść odpowiedź na pytanie czy zastosowanie antyoksydantów zapobiega rozwojowi endometriozy lub wywiera efekt terapeutyczny w przypadku jej wystąpienia.

**Praca finansowana ze środków na naukę w latach 2008-2011 jako projekt badawczy N N407 180834.**

## Piśmiennictwo

- D'Hooghe T, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update.* 2002, 8, 84-88.
- Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Eggermont J, Donnez J. Characterisation of iron deposition in endometriotic lesions induced in the nude mouse model. *Hum Reprod.* 2004, 19, 1265-1271.
- Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Dolmans M, Donnez J. Potential involvement of hemoglobin and heme in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 2002, 77, 561-570.
- Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Eggermont J, Donnez J. Characterisation of iron deposition in endometriotic lesions induced in the nude mouse model. *Hum Reprod.* 2004, 19, 1265-1271.
- Yamaguchi K, Mandai M, Toyokuni S, [et al.]. Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress. *Clin Cancer Res.* 2008, 14, 32-40.
- Polak G, Wertel I, Tarkowski R, [i wsp.]. Poziom ferrytyny wpłynie otrzewnowym-nowy marker endometriozy? *Ginekol Pol.* 2006, 77, 389-393.
- Mathur S, Holt V, Lee J, [et al.]. Levels of transferrin and alpha 2-HS glycoprotein in women with and without endometriosis. *Autoimmunity.* 1999, 29, 121-127.
- Mathur S, Holt V, Lee J, [et al.]. Levels of antibodies to transferrin and alpha 2-HS glycoprotein in women with and without endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1998, 40, 69-73.
- Pillai S, Rust P, Howard L. Effects of antibodies to transferrin and alpha 2-HS glycoprotein on in vitro sperm motion: implications in infertile associated with endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1998, 39, 235-242.
- Zeller J, Henig I, Radwanska E, Dmowski W. Enhancement of human monocytes and peritoneal macrophage chemiluminescence activities in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol Microbiol.* 1987, 13, 78-82.
- Ho H, Wu M, Chen S, [et al.]. Total antioxidant status and nitric oxide do not increase in peritoneal fluids from women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1997, 12, 2810-2815.
- Osborn B, Haney A, Misukonis M, Weinberg S. Inducible nitric oxide synthase expression by peritoneal macrophages in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 2002, 77, 46-51.
- Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaha T. Endothelial nitric oxide synthase in the endometrium during the menstrual cycle in patients with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril.* 1998, 69, 303-308.
- Mier-Cabrera J, Jiménez-Zamudio L, Garcia-Latorre E, [et al.]. Quantitative and qualitative peritoneal immune profiles, T-cell apoptosis and oxidative stress-associated characteristics in women with minimal and mild endometriosis. *BJOG.* 2011, 118, 6-16.
- Murphy A, Palinski W, Rankin S, [et al.]. Evidence for oxidatively modified lipid-protein complexes in endometrium and endometriosis. *Fertil Steril.* 1998, 69, 1092-1094.
- Verit F, Erel O, Celik N. Serum paraoxonase-1 activity in women with endometriosis and its relationship with the stage of the disease. *Hum Reprod.* 2008, 23, 100-104.
- Campos Petean C, Ferriani R, dos Reis R, [et al.]. Lipid peroxidation and vitamin E in serum and follicular fluid of infertile women with peritoneal endometriosis submitted to controlled ovarian hyperstimulation: a pilot study. *Fertil Steril.* 2008, 90, 2080-2085.
- Do Amaral V, Bydowski S, Peranovich T, [et al.]. Lipid peroxidation in the peritoneal fluid of infertile women with peritoneal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005, 119, 72-75.
- Portz D, Elkins T, White R, [et al.]. Oxygen free radicals and pelvic adhesion formation. I Blocking oxygen free radicals toxicity to prevent adhesion formation in an endometriosis model. *Int J Fertil.* 1991, 36, 39-42.
- Liu Y, Luo L, Zhao H. Levels of lipid peroxides and superoxide dismutase in peritoneal fluid of patients with endometriosis. *J Tongji Med Univ.* 2001, 21, 166-167.
- Szczepańska M, Koźlik J, Skrzypczak J, Mikołajczyk M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle. *Fertil Steril.* 2003, 79, 1288-1293.
- Polak G, Koziol-Montewka M, Tarkowski R, [i wsp.]. Stężenie peroksydazy glutationowej w płynie otrzewnowym nieplodnych kobiet. *Ginekol Pol.* 2001, 71, 1017-1021.
- Murphy A, Santanam N, Parthasarathy S. Endometriosis: a disease of oxidative stress? *Semin Reprod Endocrinol.* 1998, 16, 263-273.
- Ho H, Wu M, Chen S, [et al.]. Total antioxidant status and nitric oxide do not increase in peritoneal fluids from women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1997, 12, 2810-2815.
- Polak G, Koziol-Montewka M, Gogacz M, [et al.]. Total antioxidant status of peritoneal fluid in infertile women. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001, 94, 261-263.
- Morgan M, Liu Z. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- $\kappa$ B signaling. *Cell Res.* 2011, 21, 103-115.
- Augoulea A, Mastorakos G, Lambrinoudaki I, [et al.]. The role of the oxidative-stress in the endometriosis-related infertility. *Gynecol Endocrinol.* 2009, 25, 75-81.
- Oak M, Chantler E, Williams C, Elstein M. Sperm survival in peritoneal fluid from infertile women with endometriosis and unexplained infertility. *Clin Reprod Fertil.* 1985, 3, 297-303.
- Defrère S, Van Langendonck A, Vaesen S, [et al.]. Iron overload enhances epithelial cell proliferation in endometriotic lesions induced in a murine model. *Hum Reprod.* 2006, 21, 2810-2816.
- Mier-Cabrera J, Jiménez-Zamudio L, Garcia-Latorre E, [et al.]. Quantitative and qualitative peritoneal immune profiles, T-cell apoptosis and oxidative stress-associated characteristics in women with minimal and mild endometriosis. *BJOG.* 2011, 118, 6-16.
- Mier-Cabrera J, Genera-Garcia M, De la Jara-Diaz J, [et al.]. Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008, 100, 252-256.