

Genetikai tényezők a jóindulatú méhizomdaganatok kórereditében

JOÓ JÓZSEF GÁBOR DR., MÁTÉ SZABOLCS DR., LAKY MARCELLA DR., RIGÓ JÁNOS JR. DR.

Semmelweis Egyetem, I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

E-posta: joogabor@hotmail.com

■ ÖSSZEFOGLALÁS

A méhizomzat leiomyomája a fogamzóképes korú nők egyik leggyakoribb jóindulatú daganata. Számos tünet társulhat hozzá, és jelentősen befolyásolhatja a termékenységet is. A leiomyoma kórereditéről egyelőre viszonylag kevés ismeret áll rendelkezésre; számos tényező kóroki szerepe valószínűsíthető. Bizonyos gének is részt vesznek a kórkép kialakításában, és ezek működésváltozása meghatározó lehet a leiomyoma patogenezisében. Összefoglalónk célja, hogy áttekintsük a kórereditet különböző genetikai jellegzetességeit, klinikai jelentőségét, illetve ezek kapcsán a kezelés jövőbeni perspektíváit is számba vegyük.

Kulcsszavak: myoma, insulin-like growth factor, apoptotikus gének, alkohol-dehidrogenáz enzim, epigenetikai folyamatok

■ SUMMARY

Uterine fibroids are benign tumors of the uterus with a high prevalence among the reproductive aged women. They are associated with gynecologic morbidity and they may influence the fertility. The etiology of leiomyomas is poorly understood; several factors may play an important role in the development of fibroids. Numerous genes are supposed to play a determinant etiological role in the pathogenesis of this condition. The purpose of this paper is to review the known genetic and molecular contributions to the etiologies of leiomyomas, to describe their clinical impact and the eventual future directions in their management.

Keywords: uterine fibroid, insulin-like growth factors, apoptotic genes, alcohol dehydrogenase enzyme, epigenetic mechanisms

■ BEVEZETÉS

A leiomyoma, magyarul a méhizomdaganat, a méh simaizom-eredetű jóindulatú daganata, amely fogamzóképes korú nőkben gyakran fordul elő; az esetek egy részében nem okoz tüneteket, máskor alhasi fájdalomhoz, vérzészavarhoz, esetleg meddőséghez és más panaszokhoz vezethet. A kórkép előfordulási gyakoriságát csak megbecsülni

lehet, hiszen a tünetmentes esetek az esedékes nőgyógyászati vizsgálatig rejtve maradnak. *Cramer* és *Patel* (1) vizsgálatai szerint a méhizomdaganatok előfordulási gyakorisága a nőgyógyászati vizsgálatok alapján 33%, az ultrahangvizsgálatok szerint 50%, míg a méheltávolítások utáni szövettani vizsgálatok alapján 77%-ra tehető. Ennek megfelelően gyakoriságát 30–70% között szokták említeni (2). Az életkor növekedésével előfordulása gyakoribb. Genetikai szempontból figyelemre méltó, hogy az Egyesült Államokban a kórkép gyakorisága a fehér nőknél 43%, míg az afroamerikai közösségben 59% (3). Feltételezhető, hogy a kórkép afroamerikai nők körében tapasztalható magasabb előfordulási aránya a simaizomsejtek ösztrogén-alfa receptorainak a polimorfizmusára vezethető vissza (4).

Három olyan betegség ismert, amelynek részjelenségeként méhizomdaganat előfordulhat; a hereditár leiomyomatosis, a veserák egyik formája, az ún. „renal cell” carcinoma, illetve a Reed-szindróma (MCUL1; multiple cutaneous and uterine leiomyomata) (5, 6). Az első kettő autoszomális domináns öröklésmentű kórkép, amelyben a bőr elváltozásai mellett a méh izomdaganata a jellegzetes. Ugyancsak mindkét esetben nagyobb eséllyel kell számítani a szemölcsös veserák (papillaris carcinoma) kialakulására. Abban mindhárom kórkép közös, hogy kialakulásuk legfontosabb genetikai oka a fumarát-hidratáz enzim génjének (1q42.1) a hibája (7), amely a Szent-Györgyi–Krebs-ciklus működését érinti (8).

Az izomdaganatsejtek kétharmada ép kariotípusú, míg a fennmaradó rész kóros kromoszómaszerkezettel rendelkezik [12-triszómia; t(12;14), del7q, del3q, del6p]. A kórkép kórellettana teljességében nem ismert; a genetikai hajlam mellett az ösztrogénszint emelkedése fontos a daganat kialakulásában és növekedésében, míg bizonyos növekedési tényezők kötőszövetes átalakuláshoz, illetve fokozott érépződéshez vezetnek.

Tanulmányunkban a méhizomdaganatok kórereditében fontos gének szerepét tekintettük át. Irodalmi adatok alapján kívántuk összefoglalni az egyre nagyobb figyelmet keltő epigenetikai folyamatok kóroki szerepét (9–16).

■ IGF2 (INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 2)

Az IGF2 olyan összetett szerepű fehérje, amelynek génje a 11. kromoszómán (11p15.5), közvetlenül az inzulin (INS) és a tirozin-hidroxiláz (TH) génjeinek a szomszédságában helyezkedik el (9). Az IGF2 az egyik legfontosabb növekedési tényező, amely a sejt differenciáció endokrin, autokrin és parakrin serkentő hatásával fokozza a méhizomdaganatok növekedését (10).

Korábbi vizsgálatok felvetették az IGF2 fokozott képződésének kóroki szerepét a méhizomdaganatok keletkezésében, de ezt élettanilag és klinikailag sem bizonyították egyértelműen (17–18). Ugyanakkor nagy esetszámú mintán vizsgálva a friss kutatási eredmények az IGF2-gén kifejeződését méhmiómából nyert szöveti mintákon szignifikánsan emelkedettnek találták a kontrollcsoportba tartozó betegek méhszövetmintáiból nyert génkifejeződési értékekhez viszonyítva (19).

■ APOPTOTIKUS GÉNEK (BCL2 ÉS BAX)

Miként a daganatok növekedését általában, a miómák növekedését is a sejtyarapodás és az apoptózis (sejthalál) közötti egyensúly határozza meg. A daganatnövekedés a fokozott sejtosztódás és/vagy a csökkent apoptotikus aktivitás következtében indul meg. A sejthalál szabályozásában számos gén vesz részt; ezek egy része proapoptotikus (a sejthalált elősegítő), míg mások antiapoptotikus (a sejthalált gátló) hatásúak (20). Az utóbbiak közé tartozik a Bcl2-, a BclxL- (Bcl-extra long), az A1-, a Bclw- és a Boogén; ezek a négyféle homológ domén (BH14) bármelyikét tartalmazhatják (21–23). A sejthalált elősegítő gének alcsoportjába tartozó gének (Bax, Bak, Box stb.) csak BH3 homológ doménnel rendelkezhetnek (22–24). Az előbbi csoportból a Bcl2, míg az utóbbiból a Bax bír a legjellegzetesebb biológiai hatással; a sejthalál létrejötte – erőteljesen leegyszerűsítve – e két gén működésének egyensúlyától függ. Korábbi vizsgálatok már feltételezték, hogy a méhizomdaganat szövetében Bcl2- és Bax-gén kifejeződése az ép méhizomszövetben mérhetőhöz képest eltér (25–28), bár ezt nagy betegszámú vizsgálatban ez idáig nem bizonyították. A méhizomdaganatokban végzett genetikai vizsgálatok a sejthalál kóroki szerepének a vizsgálatára is irányultak, különös tekintettel a Bcl2- és a Bax-gén működésére.

Friss irodalmi adatok szerint a méhizomdaganat sejteiben a Bcl2-gén működését emelkedettnek találták a kontrollokhoz képest, ráadásul a génkifejeződés fokozódása a méhizomgöbök számával összefüggött (29).

A jó- és rosszindulatú daganatok növekedése egyaránt a sejtyarapodás és a sejtpusztulás közötti egyensúly felborulásából adódik, ez pedig a génműködés megváltozásának a következménye. Noha az irodalmi adatok a BCL2-gén fokozott kifejeződését igazolták leiomyomából nyert szövetmintákon, más források Bax-gének kifejeződésének fokozódásáról számoltak be (30), továbbiak pedig sem a Bax-, sem a BCL2-gén működésében nem igazoltak eltérést (31).

Az ellentmondó irodalmi adatok alapján valószínűsíthető, hogy a méhizomdaganatok családi halmozódása elsősorban nem a Bcl2- és a Bax-gének működésével függ össze (32, 33).

■ ALKOHOL-DEHIDROGENÁZ-1 (ADH1)

A myometriumsejtek myofibroblastsejtté történő átalakulásában és így a leiomyoma uteri kifejlődésében az extracelluláris mátrix szerkezetének átrendeződése lényeges tényező (34, 35). Az A-vitamin biológiailag aktív származékai, a retinoidok számos szövet extracelluláris mátrixának a szintézisében, illetve a sejtek közötti adhéziós kapcsolatok kialakításában vesznek részt. Igazolták, hogy a retinol jelzési rendszer bizonyos géneinek működése megváltozik a méhizomdaganat sejteiben, és ezt összefüggésbe hozták a kórkép kialakulásával (36, 37, 38).

A retinoidok a táplálékkal jutnak az emberi szervezetbe, ahol retinolészter formájában a májsejtekben raktározódnak. A plazmában retinol formájában egy specifikus transzportfehérjéhez (retinol-binding protein; retinol-kötőfehérje) kötődve szállítható. A sejtekbe egy citoplazmatikus fehérje, az ún. cellular retinol binding protein (CRBP) révén jutnak be (39). A sejten belül a retinol biológiailag aktív retinsavvá az alkohol-dehidrogenáz-1 (ADH1) és az aldehid-dehidrogenáz-1 (ALDH1) enzimek segítségével alakul át. A retinsav biológiai hatásainak érvényesülését a retinsavreceptorok (retinoic acid receptor; RAR), valamint a retinoid-X-receptorok (RXR) szabályozzák; mindkettőnek három altípusa (alfa, béta, gamma) létezik (40). Valószínű, hogy a myometriumsejtek daganatos elfajulásának megindulásában az RAR- és az RXR-receptorok (41, 42), illetve a retinol-retinsav átalakulást katalizáló enzimek (ADH1; ALDH1) szerkezetváltozása fontos szerepet játszik; vagyis a retinoidszignalizációs rendszer a leiomyoma uteri kialakulásában is részt vesz (43, 44). A leiomyoma uteri eseteiben az ADH1-gén expressziója a kontrollgénekhöz viszonyítva alulműködést mutatott.

Korábbi vizsgálatokban kimutattuk, hogy a leiomyoma uteri eseteiben az ADH1-gén kifejeződése egészségesekhez viszonyítva csekélyebb, és az alulműködés mértéke összefügg a miómagöbök számával (45).

A myometrialis sejteken belül a retinol biológiailag aktív retinsavvá az alkohol-dehidrogenáz-1 (ADH1) és az aldehid-dehidrogenáz-1 (ALDH1) enzimek segítségével alakul. Vizsgálatok igazolták, hogy a miómasejteken belül az ADH1-gén expressziója a méhizomsejtek génextpressziós értékeihez képest csökken. Az enzim aktivitásának csökkenése a sejtek biológiailag aktív retinsavtartalmának mérséklődéséhez vezet, ez a miómasejtek extracelluláris mátrixának átalakulásában érvényesíti hatását (46, 47). Ismert, hogy a retinoidok daganatgátló-hatású anyagok, amelyek a klinikai onkológia kezelési eszköztárának a részét képezik; elég, ha csak a szájjüregi, vérképzőszervi vagy emlődaganatokat említjük példaként (48, 49, 50). Az ADH1-gén kifejeződésének a csökkenése következtében az alacsonyabb sejten belüli retinsavszintnek szerepe

van a méh simaizom-eredetű daganatának a kialakulásában, és ez a retinoidok esetleges terápiás alkalmazásának az ígértes lehetőségét is felvetheti.

■ EPIGENETIKAI FOLYAMATOK

Számos fejlődési rendellenesség, illetve krónikus betegség kórérdete több tényezőtől függ, vagyis a hajlam környezeti kiváltó hatások révén jut érvényre. Az epigenetikai történések az élőlények alapvető életfolyamatainak a szabályozásában részt vevő gének működésének a megváltoztatásával fejtik ki hatásukat. Ezekből kiemelendő az ún. transzgenerációs hatás, amely az adott egyén geno- és fenotípusára (egészségi állapota) gyakorolt hatás mellett az esetleges utód(ok) egészségi állapotát is befolyásolja.

A kromatin DNS-ből, hisztonokból és ún. nemhisztonfehérjékből épül fel. A kromatin alapvető építőköve az ún. nukleoszóma, amelyben 146 bázispárnyi DNS kapcsolódik a hisztonoktamerhez. A hisztonoktamer nyolc részből, két-két H2A- és H2B-egységből, valamint két-két H3- és H4-egységből áll. A hisztonok a kromoszomaképződést, illetve a DNS-ről történő átíródást szabályozzák. A hiszton metiláltsági foka általában csökkenti, míg acetiláltsági szintje serkenti a DNS átíródását. Nemcsak a hiszton, hanem a DNS is metilálódhat; az erősen metilált DNS-szakaszok átíró tevékenysége csekély (51, 52, 53). A hiszton és a DNS közötti kapcsolat a kromatinállapot meghatározásán keresztül befolyásolja a genetikai jel leolvadásának a mértékét. Mind a hisztonok, mind a DNS kémiai módosítását enzimek (metilázok, acetilázok stb.) végzik, ezek géneinek kifejeződését egyéb fehérjék és nem kódoló RNS-ek (micro-RNS; mi-RNS) szabályozzák (54).

A környezet génaktivitásra gyakorolt, örökölhető fenotípusváltozásokat eredményező hatásai a kromatinban ún. epigenetikus jelzéseket hoznak létre, amelyek a DNS kémiai módosulását okozzák. Az epigenetikus jelzések nem a DNS bázissorozatát érintik, pusztán megjelölik a genom egy adott területét, és ez a kromatint szervező és működtető fehérjék számára azt jelzi, hogy az adott gén átírandó, tiltott vagy készenlétben tartandó. E megengedő (*permisszív*), tiltó (*represszív*), illetve készenléti (*bivalens*) állapotokhoz tartozó kémiai jelzések többfélék lehetnek.

A DNS-metiláció a legjelentősebb az epigenetikai jelzések közül. Lényege az, hogy a citozinbázis metilációja a pirimidingyűrű ötödik szénatomján következik be, és ez a DNS gyakori sejtosztódást követő megváltozását eredményezi. Ha citozinmetilációk a promotor környéki, ún. CpG-szigeteken történnek, akkor általában a génátíródást felfüggesztik. A DNS-metiláció folyamatának kórossá válása a DNS-metiltranszferáz- (DNMT; DNA-methyltransferase) enzimek (DNMT1: DNA-methyltransferase 1; 19p13.2, DNMT3A: DNA-methyltransferase 3A; 2p23.3, DNMT3B: DNA-methyltransferase 3B; 20q11.2) megváltozott működésére vezethető vissza. Az emberi gének kb. 60%-a ilyen módon szabályozódik. A szabályostól eltérő DNS-metilációnak bizonyos rosszindulatú nőgyógyászati daganatok kialakulásában is van szerepe.

A hisztonfehérjék N-terminálisának közelében lévő lizin-aminosavakon apró jelzések – poszttranszlációs elváltozások – találhatóak, amelyek gátló, serkentő vagy kettős hatású jelekként értelmezhetők a génátíródást szabályozó enzimrendszer számára (55, 56).

A nem kódoló RNS-ek a DNS-hez fizikailag kötődve képesek megváltoztatni az adott szakasz konformációját és kölcsönhatásait. Ebbe a csoportba tartoznak a rövid, nem kódoló RNS-molekulák, az ún. mikro-RNS-ek (miRNS), amelyek a translációt megakadályozva az átíródást követően mérsékelik a célgének hatását (57). Az miRNS-ek a teljes genom 2–3%-át teszik ki, ugyanakkor az összes gén csaknem 30%-ának működését képesek befolyásolni. Hatásukra akár a fehérjeszintézis is leállhat, illetve a messenger-RNS leépülését is eredményezhetik. Sejt-szinten a mikro-RNS-ek a sejtek vándorlásának, növekedésének és inváziójának szabályozásában is fontos szerepet játszanak. Az egyes mi-RNS-ek szövettípusos előfordulásuk (57).

Navarro és munkatársai (58) 2012-ben napvilágot látott közleménye összesen 36 olyan gént említ, amelyeknek hipermetiláció révén létrejövő funkció csökkenése/gátlása a miómaszövetben egyértelműen igazolható. Ezek közül a gének közül a *KRT19* (keratin 19; 17q21.2), a *KLF11* (Kruppel-like factor 11; 2p25), a *DLEC1* (deleted in lung and esophageal cancer 1; 3p21.3), a *HOXA5* (homeobox 5; 7p15.2), illetve a *CLDN5* (claudin 5; 22q11.2) érdemes a kiemelésre. Ugyanakkor 10 másik gén esetében a hipometilációt serkentve vezet a miómaképződéshez (pl. *PLP1*, proteolipid1; Xq22, *IL17B*, interleukin 17B; 5q33.1). Az irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy a miómaszöveti mintákban leggyakrabban a promoterrégió hipermetilációja vezet a daganatgátlógén átíródásának a gátlásához és ezzel a daganatképződéshez. Ugyancsak meghatározó patobiokémiai folyamat a DNS-hipometiláció és a génaktivitás-fokozódás közötti kapcsolat, amely szintén jelentős szerepe lehet a méhizomdaganat képződésében (58).

A kromatin térbeli szerkezetében az összes környezetből származó epigenetikai tényező hatása összegződik. A nukleoszóma elhelyezkedését és szerkezetét, illetve a DNS hozzáférhetőségét számos fehérjekomplex (chromatin-remodeling complex) szabályozza. Jelenleg négy ilyen proteincsoport ismert: az SWI/SNF (Switch/Sucrose Non Fermentable), az ISWI (Imitation SWI), a NURD/mi-2/CFD és az INO80/SWR1 (57).

A leiomyoma uteri kialakulásában feltehetően kóros szerepű gének sajátossága az, hogy kisebb-nagyobb mértékű működés-változásuk a sejt differenciáció és -bújás folyamatát ugyanúgy befolyásolják, mint az apoptosist vagy az extracelluláris mátrix leépülését (57). Ugyanakkor tisztázásra vár az, hogy ezek a gének végrehajtóként vagy segítőként vesznek-e részt az izomdaganatok keletkezésében és növekedésében. *Li* (59) 2003-ban közölt eredményei szerint a DNS-metiltranszferáz-enzim génjének hipometilációja és kiegyensúlyozatlan működése kulcsfontosságú a leiomyoma képződésének a folyamatában.

2008-ban *Asada és munkatársai* (60) a miómaszövetben található alfa-ösztrógenreceptorok génjének (*estrogene receptor alpha*; ER- α ; 6q25.1) kóros DNS-metilációs mintázatát észlelték, és ezzel kórkifejlődési szerepe is valószínűvé vált.

A leiomyoma kóreredete egyelőre kevésbé ismert. Számos kóros tényező szerepe valószínűsíthető a kórkép kialakulásában, ám ezek közül a legkevésbé ismert a genetikai tényezőkről tudunk. Összefoglalónk ezek jelentőségére igyekezett rávilágítani és jelezni, hogy a méhizomzat jóindulatú daganatának kialakulásában résztvevő genetikai folyamatok tisztázásához további vizsgálatok szükségesek, amelyek a kezelés és a megelőzés lehetőségeinek bővüléséhez is vezethetnek.

IRODALOM

1. *Okolo S*. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Ob Gyn* 2008;22:571–588.
2. *Cramer SF, Patel A*. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94:435–8.
3. *Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL et al*. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997;90:967–73.
4. *Al Hendy A, Salama SA*. Ethnic distribution of estrogen receptor-alpha polymorphism is associated with a higher prevalence of uterine leiomyomas in black Americans. *Fertil Steril* 2006;86:686–93.
5. *Kiuru M, Launonen V, Hietala M et al*. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol* 2001;159:825–9.
6. *Reed WB, Walker R, Horowitz R et al*. Cutaneous leiomyomata with uterine leiomyomata. *Acta Derm Venerol* 1973;53:409–16.
7. *Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC et al*. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer and fumarate hydratase deficiency. *Hum Mol Genet* 2003;12:1241–52.
8. *Gross KL, Panhuysen CI, Kleinman MS et al*. Involvement of fumarate hydratase in nonsyndromic uterine leiomyomas: genetic linkage analysis and FISH studies. *Genes Chrom Canc* 2004;41:183–90.
9. *Pahlman S, Meyerson G, Lindgren E et al*. Insulin-like growth factor I shifts from promoting cell division to potentiating maturation during neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:9994–8.
10. *Jones JI, Clemmons DR*. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16:3–34.
11. *Dixon D, He H, Haseman JK*. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium. *Environ Health Perspect* 2000;108,Suppl 5:795–802.
12. *Peng L, Wen Y, Han Y, Wei A, Wei JJ et al*. Expression of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF signaling: molecular complexity in uterine leiomyomas. *Fertil Steril*. 2009;91:2664–75.
13. *Tsibris JC, Segars J, Coppola D et al*. Insights from gene arrays on the development and growth regulation of uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 2002;78:114–21.
14. *Catherino WH, Segars JH*. Microarray analysis in fibroids: which gene list is the correct list? *Fertil Steril*. 2003;80:293–4.
15. *Hoffman PJ, Milliken DB, Gregg LC et al*. Molecular characterization of uterine fibroids and its implication for underlying mechanisms of pathogenesis. *Fertil Steril*. 2004;82:639–49.
16. *Skubitz KM, Skubitz AP*. Differential gene expression in uterine leiomyoma. *J Lab Clin Med*. 2003;141:297–308.
17. *Rainho CA, Pontes A, Rogatto SR*. Expression and imprinting of insulin-like growth factor II (IGF2) and H19 genes in uterine leiomyomas. *Gynecol Oncol*. 1999;74:375–80.
18. *De Leo V, la Marca A, Morgante G, Severi FM, Petraglia F*. Administration of somatostatin analogue reduces uterine and myoma volume in women with uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 2001;75:632–3.
19. *Csatlós E, Rigó J Jr, Laky M, Joó JG*. Gene expression patterns of insulin-like growth factor 2 in human uterine fibroid tissues: a genetic study with clinical correlations. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;75:185–90.
20. *Ola MS, Nawaz M, Ahsan H*. Role of Bcl-2 family proteins and caspases in the regulation of apoptosis. *Mol Cell Biochem* 2011;351:41–58.
21. *Ray J, Jurisicova A, Caniggia I*. IFPA Trophoblast Research Award Lecture: the dynamic role of Bcl-2 family members in trophoblast cell fate. *Placenta*. 2009;30,Suppl A:S96–100.
22. *Petros AM, Olejniczak ET, Fesik SW*. Structural biology of the Bcl-2-family proteins. *Biochim Biophys Acta* 2004;1644:83–94.
23. *Germain M, Shore GC*. Cellular distribution of Bcl-2 family proteins. *Sci STKE* 2003;173:pe10.
24. *Budd R*. Activation induced cell death. *Curr Opin Immunol*. 2001;13:356–62.
25. *Dixon D, He K, Haseman K*. Immunohistochemical localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium. *Environ Health Perspect* 2000;108,Suppl5:705–802.
26. *Matsuo T, Maruo T, Samoto T*. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocr Metab* 1997; 2:293–9.
27. *Wu X, Blanck M, Olovsson R et al*. Expression of Bcl-2, Bcl-x, Mcl-1, Bax and Bak in human uterine leiomyomas and myometrium during the menstrual cycle and after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;80:77–83.
28. *Leiser LA, Anderson SE, Nonaka D et al*. Apoptotic and cell regulatory markers in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006;101:86–91.
29. *Csatlós É, Máté Sz, Laky M, Rigó J Jr, Joó JG*. Role of Apoptosis in the Development of Uterine Leiomyoma: Analysis of Expression Patterns of Bcl-2 and Bax in Human Leiomyoma Tissue with Clinical Correlations Int J Gyn Pathol (megjelenés alatt).
30. *Khurana KK, Singh SB, Tatum AH et al*. Maintenance of increased Bcl-2 expression in uterine leiomyomas after GnRH agonist therapy. *J Reprod Med*. 1999;44:487–92.
31. *Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR 3rd, Parris EB*. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health*. 1996;86:858–62.
32. *Dixon D, Flake GP, Moore AB et al*. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria. *Virchows Arch*. 2002;441:53–62.
33. *Parazzini F, Negri E, La Vecchia C et al*. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology*. 1996;7:440–2.
34. *Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR 3rd, Parris EB*. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health*. 1996;86:858–62.
35. *Axel DI, Frigge A, Dittmann J et al*. All-trans retinoic acid regulates proliferation, migration, differentiation and extracellular matrix turnover of human arterial smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 2001;49:851–62.
36. *Ara C, Devirgiliis LC, Massimi M*. Influence of retinoic acid on adhesion complexes in human hepatoma cells: a clue to its antiproliferative effects. *Cell Commun Adhes*. 2004;11:13–23.
37. *Catherino W, Salama A, Potlog-Nahari C et al*. Gene expression studies in leiomyomata: new directions for research. *Semin Reprod Med*. 2004;22:83–90.

38. Wu X, Blanck A, Norstedt G et al. Identification of genes with higher expression in human uterine leiomyomas than in the corresponding myometrium. *Mol Hum Reprod.* 2002;8:246–54.
39. Arslan AA, Gold LI, Mittal K et al. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review. *Hum Reprod.* 2005;20:852–63.
40. Catherino WH, Malik M. Uterine leiomyomas express a molecular pattern that lowers retinoic acid exposure. *Fertil Steril.* 2007;87:1388–98.
41. Chambon P. The nuclear receptor superfamily: a personal retrospect on the first two decades. *Mol Endocrinol.* 2005;19:1418–28.
42. Chang YS, Chung JH, Shin DH et al. Retinoic acid receptor-beta expression in stage I non-small cell lung cancer and adjacent normal appearing bronchial epithelium. *Yonsei Med J.* 2004;45:435–442.
43. Widschwendter M, Berger J, Müller HM et al. Epigenetic downregulation of the retinoic acid receptor-beta2 gene in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2001;6:193–201.
44. Zaitseva M, Vollenhoven BJ, Rogers PA. Retinoic acid pathway genes show significantly altered expression in uterine fibroids when compared with normal myometrium. *Mol Hum Reprod.* 2007;13:577–85.
45. Csatlós E, Rigó J, Laky M, Brubel R, Joó GJ. The role of the alcohol dehydrogenase-1 (ADH1) gene in the pathomechanism of uterine leiomyoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170:492–6.
46. Molotkov A, Duester G, Foglio MH et al. Distinct retinoid metabolic functions for alcohol dehydrogenase genes Adh1 and Adh4 in protection against vitamin A toxicity or deficiency revealed in double null mutant mice. *J Biol Chem* 2002;277:13804–11.
47. Molotkov A, Duester G. Genetic evidence that retinaldehyde dehydrogenase Raldh1 functions downstream of alcohol dehydrogenase Adh1 in metabolism of retinol to retinoic acid. *J Biol Chem* 2003;278:36085–90.
48. Winkler VDH, Hoffmann W. Regarding the question of inheritance of uterine myoma. *Deutsch Med Wochenschrift* 1938;68:235–57.
49. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C et al. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology.* 1996;7:440–2.
50. Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR 3rd, Parris EB. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health.* 1996;86:858–62.
51. Halusková J. Epigenetic studies in human diseases. *Folia Biol (Praha).* 2010;56:83–96.
52. Jin B, Robertson KD. DNA methyltransferases, DNA damage repair, and cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2013;754:3–29.
53. Li L, Choi JY, Lee KM et al. DNA methylation in peripheral blood: a potential biomarker for cancer molecular epidemiology. *J Epidemiol.* 2012;22:384–94.
54. Wu H, Tao J, Sun YE. Regulation and function of mammalian DNA methylation patterns: a genomic perspective. *Brief Funct Genomics.* 2012;11:240–50.
55. Zentner GE, Henikoff S. Regulation of nucleosome dynamics by histone modifications. *Nat Struct Mol Biol.* 2013;20:259–66.
56. Huang C, Xu M, Zhu B. Epigenetic inheritance mediated by histone lysine methylation: maintaining transcriptional states without the precise restoration of marks? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013;368:20110332.
57. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell.* 2004;116:281–97.
58. Alvarez-Garcia I, Miska EA. MicroRNA functions in animal development and human disease. *Development.* 2005;132:4653–562.
59. Hargreaves DC, Crabtree GR. ATP-dependent chromatin remodeling: genetics, genomics and mechanisms. *Cell Res.* 2011;21:396–420.
60. Zavadil J, Ye H, Liu Z et al. Profiling and functional analyses of microRNAs and their target gene products in human uterine leiomyomas. *PLoS One.* 2010;5:e12362.
61. Navarro A, Yin P, Monsivais D et al. Genome-wide DNA methylation indicates silencing of tumor suppressor genes in uterine leiomyoma. *PLoS One.* 2012;7:e33284
62. Li S, Chiang TC, Richard-Davis G et al. DNA hypomethylation and imbalanced expression of DNA methyltransferases (DNMT1, 3A, and 3B) in human uterine leiomyoma. *Gynecol Oncol.* 2003;90:123–30.
63. Asada H, Yamagata Y, Taketani T et al. Potential link between estrogen receptor-alpha gene hypomethylation and uterine fibroid formation. *Mol Hum Reprod.* 2008;14:539–45.

A SZAKÍRÁSSAL KAPCSOLATOS FOGALMAK

Bősze Péter

- A magyar írásmód a magyar szóhasználat, a magyar mondat- és szövegszerkesztés szerinti írásmód magyar helyesírással.
- A magyarosítás valamely idegen szónak magyar írásmódúvá alakítása: az idegen szó szokásos kiejtésének a magyar hangjelölés szabályai szerinti tükröztetése az írásban. Az idegen szó megmarad, csupán magyar formájúvá alakul. Nagyrítván mégis előfordul, hogy egy-egy idegen elem megőrződik (*millió* – kiejtése: [milió]).
- A magyarítás általánosságban valamely idegen szó magyarra fordítása, magyar megfelelőjének a megtalálása, az orvosi szaknyelvben valamely idegen szakszó, szakfogalom magyar változatának a megalkotása.
- A magyaros (fonetikus) írás az idegen szavak magyar írásmód szerinti írása. Az idegen szavak eredeti nyelvnek megfelelő írását *idegenes, forrásnyelv szerinti* írásnak vagy *idegen (forrásnyelv szerinti)* írásmódnak nevezzük. A magyarosan írt idegen szavak és a magyar szavak írásmódjának, toldalékolásának és az elő-, utótagok csatlakoztatásának helyesírási szabályai megegyeznek.