

PROCESUL DE TRANZIȚIE EPITELIO-MEZENCHIMALĂ ÎN ENDOMETRIOZA EXTRAGENITALĂ

Eugeniu CAZACU¹, Eremai ZOTA¹,
Claudiu MĂRGĂRITESCU²,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu;
Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova, România

Rezumat

Tranziția epitelio-mezenchimală (TEM) oferă celule cu proprietăți migratoare și invazive – o condiție prealabilă pentru stabilirea leziunilor endometriotice. Pentru o perioadă de cinci ani (2012–2017) am analizat 45 de cazuri de endometrioză extragenitală: apendice (1 caz), colon (5 cazuri), ileon (1 caz), endometrioza peretelui abdominal anterior după operație cezariană (24) și hernie inghinală (10 cazuri). Materialul a fost prelucrat conform tehnicii histologice și imunohistochemic folosind anticorpii monoclonal E-caderina și cel policlonal vimentina pentru aprecierea invazității locale. Rezultatele scontate vor consta în investigarea imunohistochemică a potențialului de invazitate al acestora, cu stabilirea celor mai agresive forme de endometrioză extragenitală. Rezultatele studiului nostru au confirmat implicarea procesului de tranziție epitelio-mezenchimală în patogeniza leziunilor endometriozei extragenitale, pe de o parte, iar pe de altă parte, certifică potențialul lor invaziv în aceste localizări.

Cuvinte-cheie: endometrioză, tranziție epitelio-mezenchimală

Summary

Epithelial-mesenchymal transition process inextragenital endometriosis

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) endows cells with migratory and invasive properties, a prerequisite for the establishment of endometriotic lesions. During a period of five years (2012–2017) we analyzed 41 cases of extragenital endometriosis: appendix (1 case), colon (5 cases), ileum (1 case), abdominal scar endometriosis after caesarean section (24 cases), and inguinal hernia (10 cases). The material was processed according to histological and immunohistochemical technique using monoclonal E-cadherin and polyclonal Vimentin antibodies to assess local invasiveness. The expected results will consist of investigating the immunohistochemical potential of their invasiveness with the establishment of the most aggressive forms of extragenital endometriosis. The results of our study confirmed involvement of the epithelial-mesenchymal transition process in the pathogenesis of extragenital endometriosis lesions, on the one hand, and they certify their invasive potential in these localizations, on the other hand.

Keywords: endometriosis, epithelial to mesenchymal transition process

Резюме

Эпителио-мезенхимальный переход при экстрагенитальном эндометриозе

Эпителио-мезенхимальный переход (ЭМП) обеспечивает клетки миграционными и инвазивными свойствами, что является необходимым условием для создания эндометриотических поражений. В течение пяти лет

(2012–2017 гг.) мы проанализировали 45 случаев экстрагенитального эндометриоза следующей локализации: аппендикс (1 случай), ободочная кишка (5 случаев), илеон (1 случай), передняя брюшная стенка после кесарева сечения (24) и паховая грыжа (10 случаев). Материал обрабатывали в соответствии с гистологическим и иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных E-кадгерина антител и поликлональных виментин для оценки локальной инвазивности. Ожидаемые результаты будут состоять из изучения иммуногистохимического потенциала их инвазивности с установлением наиболее агрессивных форм экстрагенитального эндометриоза. Результаты нашего исследования подтвердили участие процесса эпителио-мезенхимального перехода в патогенезе экстрагенитальных поражений эндометриоза, с одной стороны, и с другой стороны, подтверждают их инвазивный потенциал в этих локализациях.

Ключевые слова: эндометриоз, эпителио-мезенхимальный переход

Introducere

Endometrioza este o patologie ginecologică hormonal dependentă, care se definește prin implantarea glandelor și a stromei endometriale funcționale în afara uterului. Sunt afectate, de obicei, femeile tinere reproductive și în 50-60% cazuri patologia cauzează infertilitate. Deși au fost propuse diferite teorii pentru a explica dezvoltarea endometriozei, originea ei rămâne neclară.

Tranziția epitelio-mezenchimală (engl. – Epithelial Mesenchymal Transition) este un proces biologic de schimbare fenotipică a celulei de tip epitelial într-o celulă de tip mezenchimal. Fenomenul respectiv a fost descris pentru prima dată de Elizabeth Hay [1], care l-a denumit „transformare epitelio-mezenchimală” și care a presupus că în cadrul dezvoltării embrionare timpurii celulele epiteliale pot să se „transforme” în celule cu fenotip mezenchimal. În perioadacare a urmat, termenul „transformare epitelio-mezenchimală” a fost înlocuit cu termenul „tranziție epitelio-mezenchimală” (TEM), prin care se subînțelege reversibilitatea procesului și nu conduce la vreo confundare cu transformarea neoplazică [2]. La embrion, datorită TEM, celulele cu fenotip epitelial dobândesc proprietăți locomotorii și colonizează noi teritorii [3].

Particularități distinctive ale fenotipului epitelial și celui mezenchimal

Este bine cunoscut faptul că celulele epiteliale aderă strâns una la alta prin formarea joncțiunilor

intercelulare specializate: desmozomilornexusurilor, zonelor aderente și ocludente [3]. Grație joncțiunilor trainice, țesutul epitelial este constituit din celule imobile dens asamblate, situate pe o membrană bazală, care separă epiteliul de țesutul conjunctiv. Acesta din urmă este format de celule cu fenotip mezenchimal care sunt lipsite de joncțiuni specializate, detașate una de alta și capabile de a se deplasa prin matricele extracelulare, de care sunt înconjurate (figura 1).

Celulele epiteliale pierd treptat joncțiuni celule cu celulă și degradează matricea extracelulară, transformându-se în final în celule mezenchimale. Fenotipul și markerii funcționali ai EMT includ: pierderea markerilor epiteliali cum ar fi E-caderina, desmoplakina, Mucina1, ocludina și claudina, în schimb câștigă markeri mezenchimali cum ar fi N-caderina, actina mușchiului neted (SMA), vimentina, fibronectina și altele; în urma acestui proces crește invazitatea.

Celulele epiteliale aderă strâns una la alta, grație zonulelor ocludente, zonulelor aderente, desmozomilor și nexusurilor. Zonulele ocludente (tight junctions) încercuiesc celulele la nivelul trecerii suprafeței apicale în cea laterală, obturează spațiul intercelular, protejându-le de substanțele mediului exterior. La formarea acestor joncțiuni participă proteinele membranale: ocludina și claudinele [5]. În asamblarea zonulelor aderente un rol important îl joacă caderinele – proteine transmembranale ce realizează adeziunea intercelulară calciu-dependantă [6]. În adeziunea celulelor epiteliale participă E-caderina [7].

Desmozomii se prezintă ca joncțiuni trainice, constituite din plăci citoplasmice submembranale, acestea având formă de disc („nasture”). Proteinele majore ale plăcilor desmozomale sunt desmoplakina, plakofolilina și plakoglobina [8]. Suprafața sub-

membranală a plăcilor interacționează cu caderinele desmozomale, desmogleina și desmocolina [6], iar suprafața citoplasmatică a plăcilor – cu filamentele intermediare keratinice ale citoscheletului [8, 9].

Celulele mezenchimale embrionare și fibroblastele din perioada postnatală sunt celule fusiforme cu apofize citoplasmice (pseudopodii, filopodii), cu polarizare anterioposterioară („cap – coadă”), fiind apte de a se deplasa prin matricea extracelulară [4,10]. Aceste celule nu formează joncțiunile intercelulare sus-menționate pentru epitelii și diferă de celulele acestuia prin alt tip de filamente intermediare citoscheletice, care sunt constituite din proteina denumită „vimentină” [11]. De asemenea, celulele mezenchimale conțin la suprafață un alt tip de proteină transmembranală – N-caderina [12].

Mecanismele tranziției epitelio-mezenchimale (TEM)

Fenomenul de TEM poate să se desfășoare în câteva etape, unele fiind simultane. Celulele epiteliale care devin susceptibile la semnalele ce induc TEM pierd joncțiunile specializate și polaritatea apical-bazală [3]. Concomitent sau ulterior, în scheletul celulelor epiteliale se produc restructurări esențiale, filamentele keratinice fiind înlocuite cu cele vimentinice [8, 27]. Are loc degradarea membranei bazale subepiteliale de metaloproteinaze și migrarea celulelor restructurate în profunzime [13]. Mecanismele moleculare implicate în TEM nu sunt încă bine înțelese, însă există suficiente date ce denotă că declanșarea expresiei vimentinei este suficientă pentru schimbarea formei și a proprietăților adezive ale celulelor epiteliale, pentru a dobândi abilitatea de locomotie [11, 28].

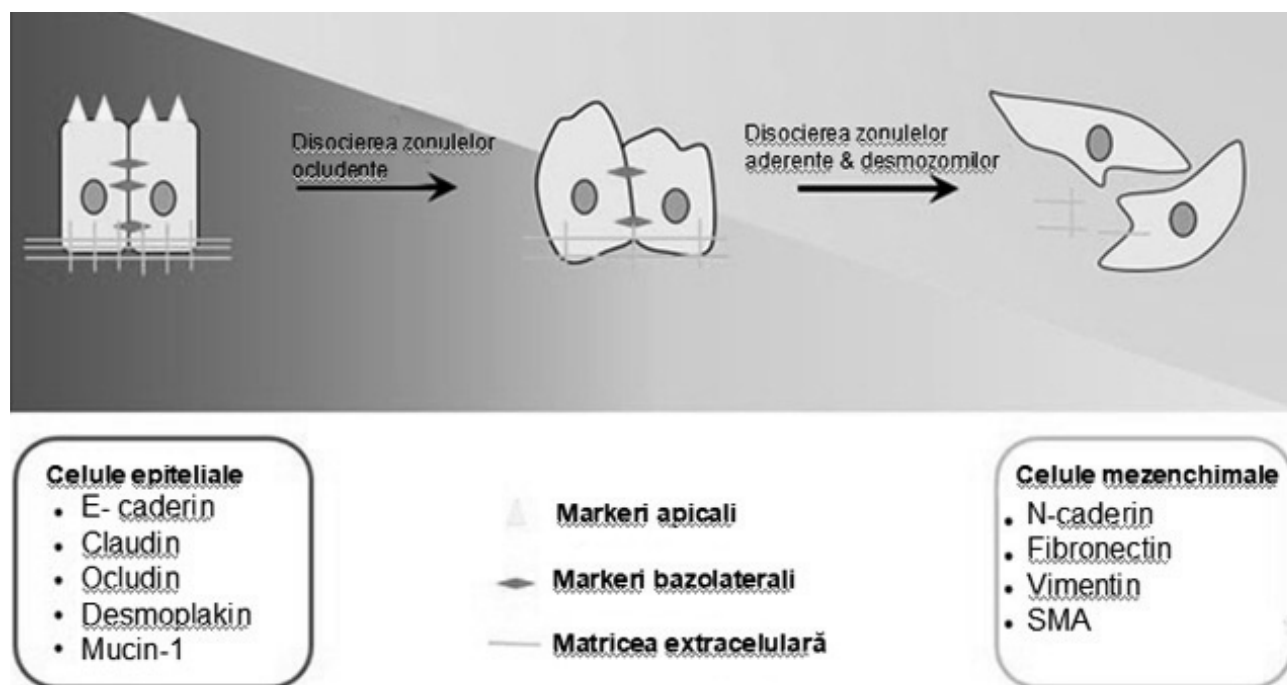


Figura 1. Mecanismul de bază al tranziției epitelio-mezenchimale [36]

Schimbările celulare fenotipice în cadrul TEM se produc prin reprogramarea expresiei diferitor gene, în această reprogramare fiind implicați diverși factori transcripționali – proteine celulare, ce recepționează semnalele moleculare din micromediu, după care stimulează sau inhibă activitatea genelor [14]. De exemplu, semnalele estrogenice activează receptorii estrogenici, care au funcția de factor transcripțional [16].

Numeroși factori din micromediu, implicați în reglarea proliferării și diferențierii celulare, pot induce TEM [3, 21]. TGF- β , Wnt, Fgf activează factorii de transcripție a genei *Snail*, care la rândul său inhibă expresia genelor E-caderinei [9, 18] și inițiază expresia vimentinei [19].

Trei tipuri diferite de tranziție epitelio-mezenchimală

Semnificația biologică a TEM este diferită, din care motive s-a propus clasificarea acestui fenomen în trei tipuri distincte, clasificarea fiind acceptată în urma discuțiilor desfășurate în cadrul simpozionelor consacrate TEM, desfășurate în Polonia (2007) și SUA (2008) [10, 20].

Tipul I de TEM este caracteristic pentru implantarea și dezvoltarea embrionului, formarea țesuturilor și a organelor, manifestându-se prin generarea diferitor celule cu un fenotip mezenchimal comun, însă a celulelor care nu declanșează fibroza și nu se diseminează la mari distanțe prin intravazare. Tipul II de TEM este asociat cu regenerarea țesuturilor maturizate și fibrozarea organelor în inflamațiile cronice. Tipul III de TEM se constată la celulele epiteliale neoplazice din carcinoamele primare invazive, în care celule epiteliale dobândesc proprietăți fenotipice mezenchimale, devin apte pentru invazie, intravazare și metastazare [15, 17].

Aspectul invaziv, demonstrat la investigația microscopică a endometriozei, se datorează modificării fenotipului epitelial prin TEM [23, 30], în cadrul căruia celulele epiteliale pierd joncțiunile intercelulare, își modifică citoscheletul și devin mobile. Procesul de invazie este facilitat de metaloproteine, care dereglează colagenul și au capacitatea de a induce TEM [24, 33]. Astfel, semnificația TEM în endometrioza extragenitală rămâne discutabilă. Necesitatea noilor cercetări în acest domeniu este dictată de eterogenitatea mare a endometriozei cu diferită localizare, legată de o variabilitate mare morfologică și evolutivă. Explorarea în continuare a fenomenului de TEM este dictată de scepticismul existent privind semnificația acestuia în endometrioza.

Ținând cont de valoarea enormă a TEM în diferite evenimente de dezvoltare și procese patologice, de controversele vizând valoarea acestui fenomen în endometrioza, am decis să începem propriile cercetări cu scopul de a evidenția prezența semnelor de TEM în diferite tipuri de endometrioza [26, 27, 28].

Material și metode

Studiul se referă la stabilirea diagnosticului de endometrioza extragenitală la pacientele internate și operate în spitalele din municipiul Chișinău, Re-

publica Moldova, și din Craiova, România, în secțiile de chirurgie, obstetrică și ginecologie pe parcursul anilor de studiu 2012-2017.

Pentru diagnosticul histopatologic al leziunilor au fost folosite blocurile de parafină corespundente pieselor de exereză. Din acestea s-au obținut secțiuni cu grosimi de 3-5 μ m prin tăiere la microtom, apoi a fost folosită colorația uzuală hematoxină-eozină. Lamele astfel colorate au fost examinate la un microscop optic de către doi medici-anatomopatologi pentru stabilirea diagnosticului de endometrioza extragenitală.

Pentru confirmarea originii leziunilor endometriale s-a folosit tehnica *imunohistochimică cu detecție enzimatică*.

Pentru prelucrarea imunohistochimică, din blocurile de parafină selectate la investigația histopatologică s-au efectuat secțiuni seriate cu grosimea de 4 μ m. Ulterior, secțiunile au fost supuse deparafinării, introducându-le inițial într-o baie de benzen, la termostat la 58°C, timp de o oră, după care au fost trecute succesiv prin două băi de benzen timp de 10 minute per baie. Următorul pas a fost operația de rehidratare prin trecerea succesivă a secțiunilor prin patru băi de alcool cu concentrație descrescândă – alcool absolut, alcool 96%, alcool 80% și alcool 70%, unde sunt ținute circa 10 minute per fiecare baie, iar din ultima sunt plasate pe 10 minute într-o baie cu apă distilată.

Studiul imunohistochimic a fost unul cu detecție enzimatică, folosind ca metodă de lucru tehnica *MACH 4 MICRO-POLYMER-HRP* (Biocare Medical; M4U534).

În cazul evaluării procesului de tranziție epitelio-mezenchimală, respectiv a expresiei markerilor E-caderină și vimentină, am utilizat reacții imunohistochimice duble: în prima parte a acestui proces, respectiv vizualizarea markerului E-caderină (clone NCH-38; Dako), și în cea de-a doua parte – pentru vizualizarea țintei citoplasmice vimentină (PA1-16759; ThermoFisher). Rezultatul acestor reacții a constat în vizualizarea țințelor vizate cu culoarea brună (DAB), respectiv roșie (Vulcan Fast Red).

Rezultate obținute

Investigarea semicantitativă a numărului de celule pozitive la marcajul cu E-caderină a evidențiat predominanța scorului 2 pe cazuistica investigată, neremarcându-se cazuri complet negative pentru acest marker.

Deoarece reactivitatea a fost prezentă atât la nivel membranal, cât și citoplasmatic, am evaluat separat cazurile de endometrioza și am încercat să corelăm aceste valori cu unii din parametrii morfologici.

Potrivit datelor, a avut loc o scădere a marcajului membranal E-caderinic în cazurile de endometrioza după operație cezariană, în schimb marcajul citoplasmatic a fost foarte pronunțat. Astfel, reacția membranală a fost cea mai evidentă în formele de endometrioza intestinală (*figura 2 a*). Vimentina a fost pozitivă în toate speciemenle investigate, reactivitatea citoplasmatică fiind prezentă îndeosebi

în cazurile de endometrioză după hernie inghinală (figura 2 b).

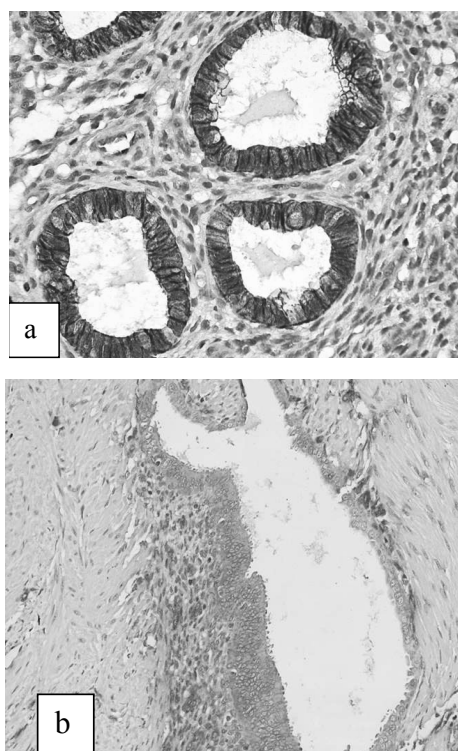


Figura 2. Expresia imunohistochimică (E-caderina/vimentina), X 40

Prin analiza efectuată nu am detectat o diferență semnificativă în nivelurile de expresie a markerilor mezenchimali la pacientele cu endometrioză. În urma analizei rezultatelor s-a înregistrat o pozitivitate mai înaltă a markerului E-caderina în cazurile de endometrioză a tractului gastrointestinal și o reactivitate intens pozitivă a vimentinei în cazurile de endometrioză a peretelui abdominal anterior după operație cezariană și hernie inghinală.

Imaginea din figura 2 a demonstrează ca marcajul E-caderinei scade spre interfața cu stroma organului unde este prezentă leziunea. Imaginea din figura 2 b – reactivitatea pozitivă citoplasmatică la vimentină arată un marcaj al glandelor aflate în contact direct cu stroma țesutului unde este localizată leziunea.

Reactivitatea markerului E-caderină este prezentă atât la nivel membranar, cât și la nivel citoplasmatic în 85,6% din cazurile de endometrioză. Potrivit datelor prezentate în imagini, a avut loc o scădere a marcajului membranar E-caderinic în cazurile de asociere a procesului inflamator, hemoragiilor și necrozei.

Vimentina a fost pozitivă în toate speciimenele investigate, reactivitatea citoplasmatică fiind prezentă îndeosebi la nivel stromal în cazurile de endometrioză a peretelui abdominal anterior. Marea majoritatea a reactivității parenchimatoase s-a încadrat la scorul semicantitativ 2 (85% din cazuri) și

doar în 8 cazuri scorul a fost 3. Cascor, în reactivitate există variații și în funcție de topografia lezională, cu o pozitivitate mai mare în leziunile endometriale profunde, comparativ cu cele superficiale.

Semnificativ statistic, marcajul E-caderinic și, respectiv, la vimentină s-a corelat în felul următor: intensitatea marcajului a fost mai mare la E-caderină și scăzută la vimentină în formele de endometrioză intestinală. În cazurile de endometrioză de cicatrici după operație cezariană și hernie inghinală, reactivitatea la E-caderină a fost mai scăzută, în schimb pentru vimentină marcajul a predominat, demonstrând un potențial evident de invazie.

Discuții

Constatările actuale sugerează că endometrioza peritoneală poate avea o natură mai invazivă (Gaetje et al., 1997; Zeitvogel et al., 2001), împreună cu creșterea expresiei markerilor mezenchimali, comparativ cu leziunile intestinale [25, 35].

Deși diferențele detaliate care demonstrează cele trei tipuri TEM nu sunt încă clare, distincțiile lor funcționale sunt evidente. Având în vedere că endometrioza este o afecțiune ginecologică cronică și are un risc relativ de tumoră, se presupune că TEM de tip II și de tip III ar putea fi implicate în acest proces.

După cum s-a menționat anterior, endometrioza este un proces de reparare și regenerare a țesuturilor și este caracterizată histologic de un țesut fibros dens, care înconjoară leziunile. Acesta este mai distinct în endometrioza profundă infiltrativă și aproximativ 10-15% din cazurile de endometrioză au format cicatrici dense. Pe baza acestor dovezi, putem deduce că TEM de tip II ar putea fi implicat în fibroza endometriozei prin participarea la reacții inflamatorii cronice. Totodată, una dintre cele mai specifice teorii care îndepărtează endometrioza de alte patologii este capacitatea metastazelor induse de malignitate prin tipul III al TEM [22, 30].

Deoarece nu este suficient să ne concentrăm asupra unei părți a caracteristicilor de endometrioză pentru o tactică terapeutică eficientă, în continuare studiile trebuie să acorde atenție variatelor tipuri de TEM în diferite faze ale endometriozei [34].

Concluzii

În marea majoritate a cazurilor de endometrioză, dar mai ales în cele difuz infiltrative ca după operație cezariană, fenotipul leziunilor este: E-caderină scăzută și vimentină cu valoare înaltă. Un astfel de fenotip dovedește implicarea patogenică a procesului de tranziție epitelio-mezenchimală.

Există diferențe de reactivitate între leziunile profunde și cele superficiale, cele profunde fiind mult mai invazive, fapt explicat tocmai prin scorurile imunohistochemice mult mai rare de la nivelul acestora.

Rezultatele studiului nostru au confirmat implicarea procesului de tranziție epitelio-mezenchimală în patogeneza leziunilor endometrioze iextragenitale și certifică potențialul lor invaziv în aceste localizări.

Bibliografie

- Hay E.B. Organization and fine structure of epithelium and mesenchyme in the developing chick embryo. In: *Epithelial-mesenchymal interactions*. R.Fleischmajer and R.E. Billingham, editors. Baltimore: Williams and Wilkins, Maryland, USA, 1968, pp. 31-55.
- Kalluri R., Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications in fibrosis. In: *J. Clin. Invest.*, 2003, nr. 112(12), pp. 1776-1784.
- Acloque H., Adams M., Fishwick K. et al. Epithelial-mesenchymal interaction: the importance of changing cell state in development and disease. In: *J. Clin. Invest.*, 2009, nr. 119(6), pp. 1438-1449.
- Micalizzi D.S., Farabaugh S.M., Ford H.L. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. In: *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 2010, nr. 15(2), pp. 117-134.
- Forster C. Tight junctions and the modulation of barrier function in disease. In: *Histochem. Cell. Biol.*, 2008, nr. 130(1), pp. 55-70.
- Hulpiau P., van Roy F. Molecular evolution of the cadherin superfamily. In: *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2009, nr. 41(2), pp. 349-369.
- Walker J.L., Menko A., Khalil S. et al. Diverse roles of E-cadherin in the morphogenesis of submandibular gland. In: *Dev. Dyn.*, 2008, nr. 237(11), pp. 3126-3141.
- Al-Amoudi A., Castano-Diez D., Devos D.P. et al. The three-dimensional molecular structure of the desmosomal plaque. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, nr. 108(16), pp. 6480-6485.
- Acepan D., Petzold C., Gumper I. et al. Plakoglobin is required for effective intermediate filament anchorage to desmosomes. In: *J. Invest. Dermatol.*, 2008, nr. 128(11), pp. 2665-2675.
- Zeisberg M., Neilson E.G. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transition. In: *J. Clin. Invest.*, 2009, nr. 119(6), pp. 1429-1437.
- Mendez M.G., Kojima S.-I., Goldman R.D. Vimentin induces changes in cell, motility, and adhesion, during the epithelial to mesenchymal transition. In: *FASEB J.*, 2010, nr. 24(6), pp. 1838-1851.
- Turley E.A., Veisheh M., Radisky D.C., Bissell M.J. Mechanisms of disease: epithelial-mesenchymal transition does cellular plasticity fuel neoplastic progression? In: *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, 2008, nr. 5(5), pp. 280-290.
- Haraguchi M., Okubo T., Miyashita Y. et al. Regulates cell-matrix adhesion by regulation of the expression of integrins and basement membrane proteins. In: *J. Biol. Chem.*, 2008, nr. 283(35), pp. 23514-23523.
- Pawson T. Signal transduction – a conserved pathway from the membrane to the nucleus. In: *Developmental genetics*, 1993, nr. 14(5), pp. 333-338.
- De Wever O., Pauwels P., De Craene B. et al. Molecular and pathological signatures of epithelial-mesenchymal transition at the cancer invasion front. In: *Histochem. Cell. Biol.*, 2008, nr. 130(3), pp. 481-494.
- Osborne C.K., Scchiff R., Fuqua S.A., Shou J. Estrogen receptor: current understanding of its activation and modulation. In: *Clin. Cancer. Res.*, 2001, nr. 7 (suppl. 12), pp. 43388-43421.
- Huang Y., Fernandez S.V., Goodwin S. et al. Epithelial to mesenchymal transition in human breast epithelial cells transformed by 17 beta-estradiol. In: *Cancer. Res.*, 2007, nr. 67(23), pp. 11147-11157.
- Carver E.A., Jiang R., Lan Y. et al. The mouse snail gene codes a key regulator of epithelial-mesenchymal transition. In: *Mol. Cell. Biol.*, 2001, nr. 26(13), pp. 8148-8148.
- Olmeda D., Jorda M., Peinado H. et al. Snail silencing effectively suppresses tumor growth and invasiveness. In: *Oncogene*, 2007, nr. 26(13), pp. 1862-1874.
- Moreno-Bueno G., Cubillo E., Sarrio D. et al. Genetic profiling of epithelial cells expressing E-cadherin repressors reveals a distinct role for Snail and E47 factors in epithelial-mesenchymal transition. In: *Cancer Res.*, 2006, nr. 66(19), pp. 9543-9556.
- Bartley J., Jülicher A., Hotz B., et al. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) seems to be regulated differently in endometriosis and the endometrium. In: *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2014, nr. 289(4), pp. 871-881.
- Kalluri R., Weinberg R.A. The basics of epithelial-mesenchymal transition. In: *J. Clin. Invest.*, 2009, nr. 119(6), pp. 1420-1428.
- Vicovac L., Aplin J.D. Epithelial-mesenchymal transition during trophoblast differentiation. In: *Acta Anat. (Basel)*, 1996, nr. 156(3), pp. 202-216.
- Thiery J.P., Sleeman J.P. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transition. In: *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2006, nr. 7(2), pp. 131-142.
- Proestling K., Birner P., Gamperl S., et al. Enhanced epithelial to mesenchymal transition (EMT) and upregulated MYC in ectopic lesions contribute independently to endometriosis. In: *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2015, nr. 13, p. 75.
- Xiong Y., Liu Y., Xiong W., et al. Hypoxia-inducible factor 1 α -induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells may contribute to the development of endometriosis. In: *Hum. Reprod.*, 2016, nr. 31(6), pp. 1327-1338.
- Lee J., Dedhar S., Kalluri R., Thompson E. W. The epithelial-mesenchymal transition: new insights signaling, development and disease. In: *J. Cell. Biol.*, 2006, nr. 172(7), pp. 973-981.
- Hugo H., Ackland M.L., Blick T., et al. Epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions in carcinoma progression. In: *J. Cell. Physiol.*, 2007, nr. 213, pp. 374-383.
- Cano A., Perez-Moreno M.A., Rodrigo I., et al. The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. In: *Nat. Cell. Biol.*, 2000, nr. 2, pp. 76-83. doi: 10.1038/35000025
- Conacci-Sorrell M., Simcha I., Ben-Yedidia T., et al. Autoregulation of E-cadherin expression by cadherin-cadherin interactions: the roles of beta-catenin signaling Slug and MAPK. In: *J. Cell. Biol.*, 2003, nr. 163, pp. 847-857. doi: 10.1083/jcb.200308162
- Garino M., Rubino B., Ballabio G. The role of epithelial-mesenchymal transition in cancer pathology. In: *Pathology*, 2007, nr. 39(3), pp. 305-318.
- Radisky E.S., Radisky G.C. Matrix metal-proteinase-induced epithelial-mesenchymal transition in breast. In: *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 2010, nr. 15(2), pp. 201-212.
- Sachiko M., Darcha C.I. Epithelial to mesenchymal transition like and mesenchymal to epithelial transition-like processes might be involved in the pathogenesis of pelvic endometriosis. In: *Hum. Reprod.*, 2012, nr. 27(3), pp. 712-721.
- Yan-Meng Y., Wan-Xi Yang. Epithelial-to-mesenchymal transition in the development of endometriosis. In: *Oncotarget*, 2017, nr. 8(25), pp. 41679-41689.

Eugeniu Cazacu, asistent universitar,
Catedra de morfopatologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 069795695, e-mail: eugeniu.cazacu@usmf.md