

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.23.048

DNA 甲基化对子宫内膜异位症(EMs)的作用及其调控机制

徐安利 张素芹 陈 琪 杨 瑛 侯建青[△]

(青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院 山东 烟台 264000)

摘要:表观遗传通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、以及 microRNA 等调控方式来实现对基因表达、DNA 复制和基因组稳定性的控制。DNA 甲基化是目前研究的最为广泛的表观遗传修饰方式之一,可调控真核生物的基因表达。DNA 甲基化在哺乳动物发育、肿瘤发生发展及人类其他疾病中均发挥着至关重要的作用。DNA 甲基化状态的改变已被视为人类肿瘤细胞的生物标志之一。EMs 虽是一种良性妇科疾病,但伴有细胞增殖、侵袭性及远处种植转移等肿瘤的特点。最新研究发现,DNA 甲基化可能与子宫内膜异位症(EMs)的发生存在密切的关系并认为 EMs 从根本上是一种表观遗传学疾病。由于表观遗传修饰都是可逆的过程,这就为 EMs 的治疗提供了一种新的途径。本文就 DNA 甲基化在 EMs 中的发生发展中的作用及其调控的分子机制,以及在诊断治疗中作用的最新研究进展做一综述。

关键词: DNA 甲基化;子宫内膜异位症;表观遗传修饰

中图分类号: R711.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)23-4574-04

The Roles and Regulatory Mechanism of DNA Methylation in Endometriosis

XU An-li, ZHANG Su-qin, CHEN Qi, YANG Ying, HOU Jian-qing[△]

(Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University Medical College, Yantai, Shandong, 264000, China)

ABSTRACT: Epigenetics regulate gene expression, DNA replication, and maintain the genome stability through DNA methylation, histone modification, chromatin remodeling, as well as miRNA regulation. DNA methylation is one of the most well-studied epigenetic modifications, involving in eukaryotic genes expression regulation. DNA methylation play crucial roles in Mammalian development, tumorigenesis and other human diseases. The changes of DNA methylation states have been identified as a common hall-mark of human cancer cells. Although EMs is a benign gynecological disorder, it always shows the characteristics of the tumor, including cell proliferation, invasion and distance metastases. Recent studies suggest that aberrant DNA methylation states may be associated with the occurrence of endometriosis (EMs) and consider that EMs is fundamentally an epigenetic disease. Since the epigenetic modifications are reversible process, the associations between DNA methylation states and EMs will provide a new therapy way for EMs. This review summarizes the recent research progress about the roles and molecular mechanism of DNA methylation in the onset and development of EMs, as well as the roles in diagnosis and treatment for EMs.

Key words: DNA methylation; Endometriosis; Epigenetic modifications

Chinese Library Classification: R711.71 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)23-4574-04

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)以在子宫腔以外存在和生长有功能的子宫内膜样组织为特点,主要侵犯腹膜、卵巢、和直肠阴道等部位,是一种常见的雌激素依赖性妇科疾病,影响着 5%-10% 育龄妇女,临床症状以慢性盆腔痛、痛经和不孕多见^[1]。目前我们对其病因、具体的发病机理及病理生理学过程知之甚少,认为 EMs 的发生与激素及免疫失调,基因突变和环境毒物等因素相关。EMs 的临床治疗方法包括药物治疗和手术治疗。由于手术治疗效果不理想,术后复发率较高,故药物治疗占有重要地位。目前药物治疗的目的集中于通过降低体内雌激素的水平而抑制异位内膜的生长,从而缩小病灶减轻 EMs 相关的疼痛^[2],但因其副作用仅适用于短期治疗^[3]。由此可见 EMs 仍存在具体的发病机制不清、治疗效果较差等重要问题,已成

为 EMs 临床和基础研究的焦点和难点。

表观遗传学(epigenetics)是指不伴有基因组序列或数量变化的基础上,通过基因修饰及蛋白质修饰而影响基因的表型并可稳定遗传^[4,5]。表观遗传通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、以及 microRNA 等调控方式来实现对基因表达、DNA 复制和基因组稳定性的控制^[6]。DNA 甲基化的研究在表观遗传学研究领域中最为广泛,在调控个体发育和复杂性疾病相关基因的表达中起着至关重要的关键作用^[7]。DNA 甲基化状态的改变已被视为人类肿瘤细胞的生物标志之一^[8]。EMs 虽是一种良性妇科疾病,但伴有细胞增殖、侵袭性及远处种植转移等肿瘤的特点。目前的大量研究结果显示,EMs 存在多种表观修饰异常,尤其是 DNA 甲基化改变,并发现其参与 EMs 相关的激素和炎症的改变,因此认为 EMs 从根本上是一种表观遗传学疾病^[9,10]。与基因突变等遗传改变不同,表观遗传修饰都是可逆的过程,因此这对疾病的治疗也是一种新的途径。本文就 DNA 甲基化与子宫内膜异位症发生、发展的关系作一综述,阐述

作者简介:徐安利(1984-),男,硕士,医师,主要研究方向:妇科肿瘤,电话:13583521082, E-mail: amway86@163.com

[△]通讯作者:侯建青, E-mail: hjq63@163.com

(收稿日期:2013-07-29 接受日期:2013-08-25)

EMs 发生的表观遗传学分子机制。

1 DNA 甲基化及其生物学功能

DNA 甲基化是目前研究的最为清楚的一种表观遗传修饰方式。DNA 甲基化是指基因组的 CpG 二核苷酸胞嘧啶处于甲基化状态^[11,12],主要有两种分布方式:一种是分布在基因 5' 端启动子区的 CpG 岛(富含 CpG 区域),在正常细胞中通常处于非甲基化状态,参与基因的组织特异性表达;另一种为散在基因组中的 CpG 二核苷酸,大部分发生甲基化,其甲基化状态对维持染色体的结构和调节基因的表达具有重要的意义。DNA 的甲基化修饰受 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferases, DNMTs)和未知的去甲基化酶(demethylases)活性的共同调节。在哺乳动物中, DNMTs 又包括永久性甲基化酶 DNMT1 和重新甲基化酶 DNMT3A、DNMT3B^[13]。DNMT1 是哺乳动物细胞中含量最多的甲基转移酶,主要涉及发育过程甲基化的维持,与复制后形成的半甲基化 DNA 子链反应,获得与亲本 DNA 完全相同的甲基化形式^[13]。另外, DNMT3A 和 3B 也涉及胚胎发育中 DNA 甲基化模式的建立^[14]。基因启动子区的 CpG 岛发生甲基化后,可募集甲基化 CpG 结合蛋白(MBDs)与其结合,并促使其与转录抑制因子的结合,基因表达发生沉默。

2 DNA 甲基化参与 EMs 的发生、发展

2.1 雌激素相关基因的 DNA 甲基化改变

EMs 作为一种激素依赖性疾病,体内的雌激素水平升高可促进 EMs 的发生和发展。大量的研究显示,对雌激素合成及发挥生物学功能具有促进作用的关键因子在 EMs 存在过度表达,并与相关基因启动子区的低甲基化状态相关。

雌激素受体 ER α 和 ER β 作为转录因子,在正常的子宫内膜和异位内膜的生长调节中起着重要的作用^[15]。研究发现在大鼠异位内膜组织中, ER β 表达水平较正常内膜组织显著升高,而 ER α 表达降低^[16]。为了解 ER β 表达上调的机制, Xue 等^[17]研究发现 ER β 基因的启动子区域内含有一个 CpG 岛,并进一步检测了异位内膜基质细胞和正常内膜基质细胞中 ER β 启动子区的甲基化状态,结果发现 ER β 基因启动子区域 CPG 岛在异位内膜基质细胞中处于低甲基化状态,而在正常内膜细胞中是高甲基化的。认为低甲基化导致了其在异位内膜细胞中的高表达,而高甲基化使其在正常内膜基质细胞中的表达发生沉默。另外, Xue 对异位内膜基质细胞进行脱甲基处理后,大大提高了 ER β mRNA 的水平。由此认为 ER β 基因启动子区域的 CpG 岛低甲基化可能是 ER β 在正常和异位内膜中差异表达的重要机制。

1 型类固醇生成因子(Steroidogenic factor-1, SF-1)是调节雌激素合成的关键酶,作为转录因子可激活多个参与雌激素合成的关键基因,如类固醇合成调节蛋白(StAR)和芳香化酶。在正常内膜基质细胞中 SF-1 通常不表达, Xue 等^[17]鉴定出了 SF-1 基因启动子区和外显子 I 的 CpG 岛,并分别检测了正常内膜和异位内膜基质细胞中 SF-1 蛋白和 mRNA 的表达水平以及 SF-1 基因 CpG 岛甲基化水平,发现在异位内膜基质细胞

中 SF-1 基因 CpG 岛呈低甲基化,且 SF-1 mRNA 和蛋白水平在异位内膜基质细胞中表达是显著升高的。而 SF-1 启动子在正常内膜基质细胞中是高甲基化的。Xue 还对 SF-1 在正常内膜和异位内膜中表达不同的机制进行了研究,发现 MBD2 被募集到甲基化的 SF-1 启动子处,阻止了转录激活因子的结合,从而导致了正常内膜 SF-1 基因沉默。对于 SF-1 在异位内膜细胞中的高表达, Utsunomiya 等证实了上游的 SF-2(stimulatory factor-2)可结合在未甲基化的 SF-1 启动子上并且激活其在异位内膜细胞中的转录^[19]。认为 SF-1 基因启动子区低甲基化引起其表达升高,从而可进一步激活 StAR、芳香化酶和其它雌激素合成关键基因的表达,共同促成了 EMs 患者体内的高雌激素水平状态。

异位内膜组织中雌激素水平主要受芳香化酶活性的调节^[20],芳香化酶的生物学功能是催化雄激素合成雌激素,由此产生的雌激素可促进子宫内膜异位的发生。Dassen 之前报道在 EMs 患者的在位内膜中芳香化酶的 mRNA 水平相对于正常内膜是显著升高的^[21]。而 Izawa 最近发现在异位内膜中芳香化酶 mRNA 表达是上调的,并评估异位内膜中芳香化酶基因 CPG 位点,发现其处于低甲基化状态^[22]。Zeitoun 等人发现了 SF-1 和一个抑制因子 COUP-TF 可竞争性结合芳香化酶启动子 II 的结合位点,后者在正常内膜和异位内膜中都表达,而 SF-1 只在异位内膜中表达^[23]。认为 SF-1 在内异症中与启动子 II 结合促进芳香化酶基因的异常表达。Yang 等人调查发现了芳香化酶与 SF-1 在异位内膜组织的表达呈正相关^[24]。5-氮杂胞苷是一种脱甲基剂,它可显著提高在子宫内质细胞中处于临界值水平的芳香化酶基因的表达^[25]。

2.2 炎症相关基因的 DNA 甲基化

环氧合酶 2 (Cyclooxygenase-2, COX-2) 是促进前列腺素 PGs 合成的关键酶,主要参与炎症反应^[26]。越来越多的研究发现 COX-2 在 EMs 患者的在位内膜中是过度表达的,其在 EMs 的发病机制中起至关重要的作用^[27-29]。COX-2 过度表达可使 PGE2 增多,不仅可参与细胞的增殖、迁移、侵袭及血管生成,还可增加芳香化酶的活性,促进雌激素的合成^[30,31]。另外, PGE2 还与疼痛和炎症相关。COX-2 过度表达导致 PGs 增加可能是引起 EMs 相关的痛经和炎症的关键机制。COX-2 的表达主要受三个转录因子的调控,包括核转录因子 -kB (nuclear factor-kB, NF-kB)、NF-IL6 和 cAMP 应答元件(CPE)。Song 等研究发现在胃癌组织中 Cox-2 基因 CpG 岛高甲基化可阻断 NF-IL6 和 CPE 诱导的 COX-2 的转录激活,用去甲基化药物可有效地恢复 COX-2 的表达。这提示在 CpG 岛区域可能存在关键位点的异常甲基化,并参与 COX-2 的转录调控^[32]。随后 Tamura 等报道转录因子 NF-IL6 参与子宫内膜细胞中 COX-2 基因的转录激活^[33]。Wang 等对 60 例 EMs 的在位内膜组织和 20 例正常子宫内膜中 COX-2 基因的甲基化状态进行了检测,发现 EMs 组 COX-2 基因启动子内的 NF-IL6 位点的高甲基化发生率明显低于对照组,而在所有 EMs 的在位内膜中未甲基化的 COX-2 的 mRNA 水平是发生甲基化 COX-2 的 2.39 倍。这表明 COX-2 启动子区内的 NF-IL6 位点的低甲基引起了 COX-2

在在位内膜中表达增高^[34]。这一结果提示 DNA 甲基化异常参与 EMs 相关的炎症反应。

2.3 其它 EMs 相关基因的异常甲基化

HOXA10 是同源框基因家族中的一员。EMs 患者的在位内膜中 HOXA10 基因表达下调,并认为 HOX 基因的异常表达可能是造成 EMs 妇女不孕的原因^[35]。Wu 等研究发现,EMs 患者的在位内膜中 HOXA10 启动子区域 CpG 岛呈高甲基化状态,认为这种异常的甲基化状态是 HOXA10 基因在 EMs 中表达下降的原因^[36]。EMs 普遍存在由孕激素受体(PR)表达下降而造成的孕激素抵抗,Wu 最近发现 PR-B 的启动子区域在 EMs 异位内膜中是高甲基化的,这可能导致了 PR-B 的下调,影响了孕激素的活性,从而出现了孕激素抵抗^[37]。Wu 用 TNF- α 长时间刺激 EMs 异位内膜上皮细胞株,发现其可诱导 PR-B 启动子位点的甲基化并伴随 PR-B 表达的下调^[38],表明 DNA 的异常甲基化对 PR-B 在 EMs 异位内膜中的表达下降起关键作用。钙粘蛋白是钙粘素家族中的一员,是细胞间粘附的关键分子,其表达和功能的抑制可引起胞间连接的损坏,导致细胞侵袭和转移。研究发现异位内膜细胞存在 E 钙粘蛋白的缺失,可能与异位内膜细胞的侵袭性相关。最新研究证实,EMs 异位内膜细胞中的钙粘蛋白基因启动子区处于高甲基化状态,给予曲古霉素 A 处理后可使恢复其表达并伴随侵袭性降低^[39]。

3 DNA 甲基化在 EMs 诊断和治疗中的应用

由于 EMs 的异位内膜难以检测,这就给 EMs 的诊断和治疗造成了困难。DNA 甲基化异常是与 EMs 发生发展相关基因在表观遗传改变上的一个共同特征。DNA 甲基化异常可作为一种生物标志用于 EMs 的诊断,并为研究 EMs 的发病机理提供一条线索。寻找 EMs 高度特异性、灵敏性的 DNA 甲基化生物标志物将有助于我们找到用于 EMs 早期检测、预后评估,治疗效果的评价及复发风险的测定的方法。对于检测 DNA 甲基化的改变,月经血是一种有效的、无创而且方便的材料。最近利用月经血初步研究已发现 EMs 患者 ER β 高甲基化发生率明显低于正常女性水平,这与 Xue 等的研究结果是一致的,证实 ER β 在 EMs 中是低甲基化的^[40]。

可逆性是表观遗传改变的重要特征,这样就为我们寻找合适的药物治疗提供了新的线索。目前针对恢复表观遗传学畸变的表观遗传学疗法正在开发,这些方法旨在逆转靶细胞中存在的 DNA 甲基化和组蛋白修饰异常。表观药物中的目标酶包括 DNMTs,组蛋白去乙酰酶,组蛋白乙酰转移酶,组蛋白甲基转移酶和组蛋白脱甲基酶^[41]。这些药物中,DNMTs 抑制剂作为表观遗传药物其研究最为广泛。目前主要包括两类:核苷类 DNMT 抑制剂和非核苷类 DNMT 抑制剂。这类药物都可有效地抑制 S 期细胞中的 DNMTs 活性并降低靶细胞中 DNA 甲基化的整体水平,使基因表达重新活化^[42]。5-氮杂胞苷(5-Aza-CdR)和 5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-aza-2'-cytidine)是胞苷类似物,它们通过在 DNA 复制过程中与胞嘧啶结合,使 DNMTs 无法发挥甲基化作用,从而抑制 DNA 甲基化修饰。许多药物经过严密的体外实验研究,目前正进入临床试验阶段,其中某些药物已用

于肿瘤的临床治疗。最近的研究证据表明 EMs 是一种表观遗传病,其本身是可以药物治疗的。用于治疗 EMs 的表观遗传药物包括 DNA 去甲基化药物和组蛋白去乙酰化酶抑制剂,其长期的安全性和副作用仍是未知的,尚需作进一步评估。

4 总结与展望

近几年随着表观遗传学与人类疾病发生发展关系的深入研究,表观遗传学与子宫内膜异位症发病机理的关系及其调控机制的研究越来越受到临床与基础研究人员的关注。除了 DNA 甲基化,组蛋白修饰、microRNA 等表观遗传修饰在 EMs 的发病机理中也发挥着重要作用。EMs 中 DNA 甲基化异常并不是孤立的事件,它受到更为复杂的表观遗传调控。这些修饰方式并不是孤立存在的,它们之间存在着复杂的相互影响、相互协调的关系。目前只是发现 EMs 存在表观修饰异常,但这种变化是如何发生的还未知,还需要对 DNA 甲基化和其它表观修饰在 EMs 发生发展中的具体调节机制作进一步研究。寻找 EMs 特异性的表观遗传生物标志,为 EMs 的发病机理、诊断、治疗及预防提供一种新的思路。

参考文献(References)

- [1] Nasu K, Tsuno A, Yuge A, et al. Combined oral contraceptives for the medical treatment of endometriosis-associated pain [J]. Recent Adv Endocrinol Metab, 2009, 1: 1-14
- [2] Lessey BA. Medical management of endometriosis and infertility[J]. Fertil Steril, 2000, 73: 1089-1096
- [3] Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals [J]. Nat Genet, 2003, 33(Suppl): 245-254
- [4] Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: A land-scape takes shape[J]. Cell, 2007, 128: 635-638
- [5] Robertson KD, Wolffe AP. DNA methylation in health and disease[J]. Nat Rev Genet, 2000, 1: 11-19
- [6] Feinberg AP. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease[J]. Nature, 2007, 447: 433-440
- [7] Gaudet F, Hodgson JG, Eden A, et al. Induction of tumors in mice by genomic hypomethylation[J]. Science, 2003, 300: 489-492
- [8] Wu Y, Strawn E, Basir Z, et al. Aberrant expression of deoxyribonucleic acid methyltransferases DNMT1, DNMT3A, and DNMT3B in women with endometriosis[J]. Fertil Steril, 2007, b(87): 24-32
- [9] Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression:How the genome integrates intrinsic and environmental signals [J]. Nat Genet, 2003, 33: 245-254
- [10] Ehrlich M. Expression of various genes is controlled by DNA methylation during mammalian development[J]. Cell Biochem, 2003, 88: 899-910
- [11] Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development[J]. Science, 2001, 293: 1089-1093
- [12] Ting AH, Jair KW, Suzuki H, et al. Mammalian DNA methyltransferase 1: Inspiration for new directions[J]. Cell Cycle, 2004, 3: 1024-1026

- [13] Hermann A, Goyal R, Jeltsch A. The Dnmt1 DNA- (cytosine-C5)-methyltransferase methylates DNA processively with high preference for hemimethylated target sites[J]. *Biol Chem*, 2004, 279: 48350-48359
- [14] Okano M, Bell DW, Haber DA, et al. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development[J]. *Cell*, 1999, 99: 247-257
- [15] Brandenberger AW, Lebovic DI, Tee MK, et al. Oestrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta isoforms in normal endometrial and endometriosis-derived stromal cells[J]. *Mol Hum Reprod*, 1999, 5: 651-655
- [16] Fujimoto J, Hirose R, Sakaguchi H, et al. Expression of oestrogen receptor-alpha and -beta in ovarian endometrioma [J]. *Mol Hum Reprod*, 1999, 5: 742-747
- [17] Xue Q, Lin Z, Cheng YH, et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis[J]. *Biol Reprod*, 2007, 77: 681-687
- [18] Xue Q, Lin Z, Yin P, et al. Transcriptional activation of steroidogenic factor-1 by hypomethylation of the 5'CpG island in endometriosis[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 3261-3267
- [19] Utsunomiya H, Cheng YH, Lin Z, et al. Upstream stimulatory factor-2 regulates steroidogenic factor-1 expression in endometriosis [J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22: 904-914
- [20] Noble LS, Simpson ER, Johns A, et al. Aromatase expression in endometriosis[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81: 174-179
- [21] Dassen H, Punyadeera C, Kamps R, et al. Estrogen metabolizing enzymes in endometrium and endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22: 3148-3158
- [22] Izawa M, Taniguchi F, Uegaki T, et al. Demethylation of a nonpromoter cytosine-phosphate-guanine island in the aromatase gene may cause the aberrant up-regulation in endometriotic tissues[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95: 33-39
- [23] Zeitoun K, Takayama K, Michael MD, et al. Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of steroidogenic factor-1 and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor to the same cis-acting element[J]. *Mol Endocrinol*, 1999, 13: 239-253
- [24] Yang HJ, Shozu M, Murakami K, et al. Spatially heterogeneous expression of aromatase P450 through promoter II is closely correlated with the level of steroidogenic factor-1 transcript in endometriosis tissues[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 3745-3753
- [25] Izawa M, Harada T, Taniguchi F, et al. An epigenetic disorder may cause aberrant expression of aromatase gene in endometriotic stromal cells[J]. *Fertil Steril*, 2008, 89: 1390-1396
- [26] Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease[J]. *FASEB*, 1998, 12: 1063-1073
- [27] Chen Q, Zhang ChiYuan, Chen YingHan, et al. Identification of endometriosis-related genes by representational difference analysis of cDNA[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2012, 52: 140-145
- [28] Cho S, Park SH, Choi YS, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in eutopic endometrium and ovarian endometriotic tissue in women with severe endometriosis[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2010, 69: 93-100
- [29] Ota H, Igarashi S, Sasaki M, et al. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis[J]. *Hum Reprod*, 2001, 16: 561-566
- [30] Ebert AD, Bartley J, David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions-old answers[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 122: 144-150
- [31] Banu SK, Lee J, Speights VO Jr, et al. Cyclooxygenase-2 regulates survival, migration, and invasion of human endometriotic cells through multiple mechanisms[J]. *Endocrinology*, 2008, 149: 1180-1189
- [32] Song SH, Jong HS, Choi HH, et al. Transcriptional silencing of Cyclooxygenase-2 by hyper-methylation of the 5' CpG island in human gastric carcinoma cells[J]. *Cancer Res*, 2001, 61: 4628-4635
- [33] Tamura M, Sebastian S, Yang S, et al. Interleukin-1beta elevates cyclooxygenase-2 protein level and enzyme activity via increasing its mRNA stability in human endometrial stromal cells: an effect mediated by extracellularly regulated kinases 1 and 2 [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 3263-3273
- [34] Wang D, Chen Q, Zhang C, et al. DNA hypomethylation of the COX-2 gene promoter is associated with up-regulation of its mRNA expression in eutopic endometrium of endometriosis [J]. *European Journal of Medical Research*, 2012, 17: 12
- [35] Taylor HS, Bagot C, Kardana A, et al. HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis [J]. *Hum Reprod*, 1999, 14(5): 1328-1331
- [36] Wu Y, Halverson G, Basir Z, et al. Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 93(2): 371-380
- [37] Wu Y, Strawn E, Basir Z, et al. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis [J]. *Epigenetics*, 2006, 1: 106-111
- [38] Wu Y, Starzinski-Powitz A, Guo SW. Prolonged stimulation with tumor necrosis factor-alpha induced partial methylation at PR-B promoter in immortalized epithelial-like endometriotic cells[J]. *Fertil Steril*, 2008, 90: 234-237
- [39] Wu Y, Starzinski-Powitz A, Guo S-W. Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, attenuates invasiveness and reactivates E-cadherin expression in immortalized endometriotic cells[J]. *Reprod Sci*, 2007, 14: 374-382
- [40] Guo SW. Epigenetics of endometriosis [J]. *Mol Hum Reprod*, 2009, 15: 587-607
- [41] Egger G, Liang G, Aparicio A, et al. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy[J]. *Nature*, 2004, 429: 457-463