

Roles of Local Estrogen and Progesterone Mediated Receptors in the Regulation of Endometrial Inflammation

Gyesik Min*

Department of Nursing, College of Nursing, Gyeongsang National University, Jinju 52725, Korea

Received January 16, 2023 / Revised January 26, 2023 / Accepted January 26, 2023

This review discusses the cellular and molecular mechanisms by which the endometrial estrogen and progesterone receptors regulate local estrogen production, expression of the specific estrogen receptors, progesterone resistance, inflammatory responses and the differentiation and survival of endometriotic cells in endometrial inflammation. The epigenetic aberrations of endometrial stromal cells play an important role in the pathogenesis and progression of endometriosis. In particular, differential methylation of the estrogen receptor genes changes in the stromal cells the dominancy of estrogen receptor from ER α into ER β , and results in the abnormal estrogen responses including inflammation, progesterone resistance and the disturbance of retinoid synthesis. These stromal cells also stimulate local estrogen production in response to PGE2 and the SF-1 mediated induction of steroidogenic enzyme expression, and the increased estradiol then feeds back into the ER β to repeat the vicious inflammatory cycle through the activation of COX-2. In addition, high levels of ER β expression may also change the chromatin structure of endometrial mesenchymal stem cells, and together with the repeated menstrual cycles can induce formation of the endometriotic tissue. The cascade of these serial events then leads to cell adhesion, angiogenesis and survival of the differentiation-disregulated stromal cells through the action of inflammatory factors such as ER β -mediated estrogen, TNF- α and TGF- β 1. Therefore, understanding of the dynamic hormonal changes during the menstrual cycle and the corresponding signal transduction mechanisms of the related nuclear receptors in endometrium would provide new insights for treating inflammatory diseases such as the endometriosis.

Key words : Endometrial inflammation, estrogen, estrogen receptors, orphan nuclear receptors, progesterone receptors

서론

자궁의 대표적 염증질환인 자궁내막증은 일반적으로 난소와 같은 자궁강 외부의 골반강 또는 복강 내부에 비정상적으로 형성되는 자궁내막 조직으로 인식되어 왔으나, 정확한 병소부위의 식별이 쉽지 않을 뿐만 아니라 이 골반염증 질환의 심각성과 병소범위가 항상 만성통증 또는 불임과 같은 특이적인 증상과 일치하지 않으며, 정상적인 자궁의 내강에 위치한 자궁내막 조직에서도 발생할 수 있음이 확인되고 있다[52, 88]. 따라서, 골반 자궁내막증에 대한 지금까지 밝혀진 분자생물학적 기전과 임상적 증거들에 기초하여 이제는 하나의 에스트로겐-의존성 염

증질환으로 정의되고 있다[9, 26].

생리주기 동안 반복적인 난소의 난포기, 배란 및 황체에 따른 자궁내막의 증식과 분비 및 탈락화 과정이 자궁내막의 염증발생 위험성을 높이는 중요한 인자들 중의 하나로 여겨지고 있으며, 이러한 생리출혈의 방해는 자궁내막증의 증상을 완화하는데 도움을 주는 것으로 보고되고 있다[23, 78, 79]. 특히, 방향화효소 억제제를 활용한 지엽적인 에스트로겐 생성의 억제가 자궁내막증의 증상 완화에 더욱 더 효과를 발휘할 수 있다는 보고는 에스트로겐이 자궁내막증 발병에 중요한 역할을 함을 제시한다[71]. 즉, 에스트로겐은 자궁내막증 조직세포의 성장과 생존, 염증 및 병소의 진행을 촉진하는 것으로 보고되고 있다[10, 54].

자궁내막증 조직세포는 에스트로겐 의존성 이외에도 자체적으로 에스트라디올을 합성할 수 있는 스테로이드 호르몬 합성경로의 모든 효소들을 가용할 수 있다[5, 9]. 또한, 황화에스트론은 자궁내막 조직에서 지엽적인 에스트라디올의 형성을 위한 하나의 저장고 역할을 할 수 있음이 제시되었다[70]. 비록 오늘날 일반적으로 행해지고

*Corresponding author

Tel : +82-55-772-3651, Fax : +82-55-772-3659

E-mail : g-min@gnu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

있는 자궁내막증에 대한 치료요법은 호르몬 길항제제를 활용한 에스트로겐 신호전달 경로의 완전 차단 또는 배란 억제에 중점을 두고 있으나, 보다 진보된 치료접근법은 정상적인 생리와 생식기능에 대한 부정적인 영향을 최소화하면서 염증질환을 억제할 수 있는 특이적인 표적인자를 정밀하게 조정함으로써 에스트로겐 및 타 관련 스테로이드 호르몬의 지엽적인 생성 또는 작용을 조절하는 것이다[34]. 에스트로겐 및 프로게스테론과 같은 스테로이드 호르몬은 주로 그들 각각의 특이적인 핵수용체에 결합하여 생물학적 기능을 수행한다[88]. 따라서, 자궁내막증의 발병과 진행과정에 관여하는 이들 핵수용체의 특이적 역할과 세포 및 분자적인 작용기전을 이해하는 것은 치료와 예방을 위한 새로운 접근법 모색에 구체적인 도움이 될 수 있다.

핵수용체는 특히 DNA 결합부위 아미노산 서열이 보존된 다수의 전사인자 단백질들로 구성된 하나의 큰 집단을 형성하며, 대부분 작은 지용성 리간드와 세포 신호전달 경로에 의해 조절된다[25]. 인간에게는 이 집단에 소속된 48 종류의 핵수용체가 알려져 있으며, 이들은 단량체와 동질 또는 이질 이량체로 작용하여 각 호르몬에 의해 유도되는 표적유전자들의 전사를 직접 조절한다[25, 89]. 특히, 에스트로겐 수용체 알파(ER α)와 베타(ER β) 그리고 프로게스테론 수용체(PR)는 자궁내막증의 병태생리에 관여하는 중요한 스테로이드 수용체들이다[6, 53]. 자궁내막 조직에서 에스트로겐은 프로게스테론 수용체의 발현을 촉진하는 반면, 프로게스테론은 에스트로겐 수용체의 발현과 에스트로겐의 작용을 억제한다[88]. 프로게스테론은 또한 기질세포 내 레티노이드산의 생성과 작용을 조절한다[64]. 레티노이드는 또한 다양한 핵수용체들을 통하여 작용하며, 정상적인 자궁내막의 기능과 자궁내막증에 관여한다[63]. 그리고, 알려진 리간드가 없는 고아 핵수용체인 steroidogenic factor-1 (SF-1)과 chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II (COUP-TFII)는 자궁내막 조직과 자궁내막증에서 지엽적인 에스트로겐의 농도조절을 위한 스테로이드 합성경로에 관여하는 효소 유전자들의 발현조절에 핵심적인 역할을 한다[5, 8].

지난 수년 동안 자궁내막 염증질환의 하나인 자궁내막증에 관여하는 것으로 알려진 핵수용체들에 관하여 다수의 새로운 작용기전들이 보고되었다[1, 12, 16, 17, 21, 22, 27-31, 35, 38, 44, 46, 47, 53, 54, 65, 75, 82, 83, 85-88, 91, 92]. 본 총설에서는 이러한 연구결과들을 바탕으로, 관련된 주요 핵수용체들이 특히, 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체를 중심으로, 자궁내막증의 발병과 진행에 관여하는 기전들, 즉, 지엽적 에스트로겐의 합성과 특이적 에스트로겐 수용체의 활성화, 스테로이드 호르몬의 작용과 염증반응, 프로게스테론 저항성과 세포분화 장애 그리고 스테로이드 호르몬의 가용성과 세포의 생존 등에 관한 세포

및 분자적 기전들에 대하여 고찰하고자 한다.

본 론

에스트로겐 및 에스트로겐 수용체

ER α -매개 에스트로겐의 기능

에스트로겐은 난소의 난포기동인 발달중인 난포의 과립세포와 자궁의 분비기 및 착상이후의 자궁내막 세포들로부터 합성 분비되어 지엽적인 자가분비작용과 주변분비작용, 그리고 혈류를 통한 타 표적조직에 대한 내분비적 생리작용을 수행한다. 특히, 에스트로겐은 유선과 자궁내막의 발달과 증식을 유도하여 해당조직의 성장과 생리주기 단계별 세포의 기능에 필요한 다양한 유전자의 발현을 조절함으로써 수정란의 착상과 태아의 발달을 위한 기초적인 환경적 기반조성에 중요한 역할을 수행한다[32, 48, 88]. 17 β -에스트라디올은 다양한 에스트로겐들 중 생리적으로 활성을 갖는 대표적인 내인성 에스트로겐으로서 에스트로겐 수용체에 결합하여 세포내 신호전달과 표적유전자의 estrogen response element (ERE) 결합을 통한 발현조절로 자궁내막의 성장을 유도한다[32]. 에스트로겐 핵수용체는 estrogen receptor α (ER α) 및 estrogen receptor β (ER β)의 두 가지 유형으로 존재하며, 각각은 서로 다른 유전자 산물이지만 약 96%의 DNA 결합부위 아미노산 서열 homology를 포함한다[56]. 자궁내막에서, ER α 와 ER β 모두 발현되지만, ER α 가 주류를 이루고 있어 에스트로겐에 의해 유도되는 자궁내막 조직의 증식은 대부분 ER α 에 의해 매개되는 것으로 여겨진다[50, 68]. 에스트로겐이 결합된 ER α 는 활성화되어 핵으로 이동한 다음 progesterone receptor (PR)와 같은 표적유전자의 프로모터에 결합하여 하나의 전사조절인자로 작용함으로써 유전자의 발현을 조절한다[48].

자궁내막 염증의 ER α 및 ER β 발현조절

다수의 연구들에 의하면, 자궁내막증과 난소낭종으로부터 유래한 자궁내막 기질세포 배양에서 ER α 의 발현이 정상적인 자궁내막 기질세포에 비해 현저히 낮은 것으로 보고되었다[24, 70, 84]. 이러한 현상에 대한 가능한 2가지 기전을 들 수 있는데, 첫째는 ER β 에 의한 ER α 의 직접적인 발현억제로서, ER β 가 에스트라디올 존재하에서 ER α 유전자의 특정 대체사용 프로모터에 결합하여 ER α 유전자의 발현을 억제하는 것으로 보고되었다(Fig. 1) [19, 75]. 이러한 현상은 난소의 자궁내막종으로부터 유래된 기질세포에서 ER β 가 ER α 의 발현을 하향조절함을 통해 확인되었다[75]. ER α 발현의 하향조절에 대한 다른 가능한 기전은 과메틸화로서, 자궁내막증의 기질세포내 ER α 유전자의 3' 프로모터 과메틸화가 ER α 유전자의 발현감소와 관련됨을 보고한 바 있다[22]. 이러한 기전은 다양한 암세

포 유형들에서 ER α 의 발현억제가 ER α 유전자의 프로모터 부위내 CpG 염기서열 영역들에서의 메틸화와 관련되어 있다는 보고와도 일치한다(Fig. 1) [33, 62].

자궁내막 내 ER α 의 낮은 발현과 ER β 의 높은 발현은 자궁내막증의 발생 가능성을 높여주는 것으로 사료된다 [29, 53]. 즉, 자궁내막증의 조직에서 ER의 발현양상이 ER α 의 주도적 발현으로부터 ER β 의 주도적 발현으로 변화한다. ER β 의 발현은 자궁내막증이 없는 여성에 비해 자궁내막증을 가진 여성의 자궁내막에서 더 높았을 뿐만 아니라, 난소 자궁내막증으로부터 유래한 기질세포 내 ER β 의 mRNA 발현 또한 건강한 자궁내막의 기질세포에서보다 약 100배 가량 높은 것으로 보고되었다[70, 84, 85]. 이러한 자궁내막증 기질세포 내 비정상적으로 높은 ER α 대비 ER β 의 mRNA 발현비율은 정상적인 자궁내막의 기질세포와 비교하여 약 수백배에 달할 뿐만 아니라, ER α 대비 ER β 의 단백질 발현비율에 있어서도 정상적인 자궁내막의 기질세포에서보다 자궁내막증의 기질세포에서 더 높은 것으로 보고되었다[84].

자궁내막증 기질세포에서의 이러한 ER β 의 발현증가는 이 유전자의 프로모터 염기서열에 대한 차별적 DNA 메틸화에 기인한 것으로 사료된다. ER β 유전자 프로모터 내 CpG 염기서열 특정 영역이 자궁내막증 기질세포에서는 저메틸화된 반면, 정상적인 자궁내막 기질세포의 ER β 유전자 동일부위 염기서열은 과메틸화됨으로써 유전자 발현이 억제되는 것으로 보고되었다(Fig. 1) [84]. 또한, 자궁내막 기질세포에 대한 탈메틸화 제제인 5-aza-2-deoxycytidine의 처리가 ER β mRNA의 발현수준을 크게 증가시킴으로써, DNA 메틸화 조절이 자궁내막증에서의 ER β 발현증가에 대한 하나의 중요한 기전으로 제시되고 있다 [84]. DNA 메틸화를 조절하는 기전에는 최소한 2가지 유형의 DNA 메틸전달효소가 관여하는 것으로 제시되고 있다. DNA methyltransferase 1 (DNMT1)과 DNA methyltransferase 3B (DNMT3B)의 mRNA 및 단백질 수준이 정상적인 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막증 병소 세포에서 차별적으로 발현됨이 보고되었다(Fig. 1) [21, 31, 76]. 또한, 정상적인 자궁내막 기질세포와 자궁내막증 기질세포 내 ER β 와 SF-1 유전자 프로모터에 대한 DNMT3B의 차별적 결합력은 이 DNA 메틸전달효소가 자궁내막증에서의 비정상적인 유전자 발현에 관여함을 제시하는 것으로 보고되었다[21]. ER α 및 ER β 의 발현조절을 위한 자궁내막증 조직세포 내 DNA 메틸전달효소의 역할과 각 효소유형의 발현조절, 활성 및 프로모터 결합력 등에 대한 구체적인 작용기전은 추가적인 연구를 통해 규명되어야 할 것으로 사료된다.

ER β 에 의한 자궁내막증 기능조절

비정상적으로 높은 수준의 ER β 는 세포증식, 세포사멸

억제, 염증 및 통증전달 등과 같은 자궁내막증 조직 내 다양한 병리적 과정들을 조절한다[30, 53]. 유전체 전반에 대한 염색질 면역침강법 연구를 통하여 ER β 에 대한 결합 부위를 가질 뿐만 아니라 정상적인 자궁내막과 자궁내막증에서 차별적으로 발현되는 다수의 유전자들이 확인되었다[30, 53]. 특히, 에스트라디올은 Ras-유사 에스트로겐-조절 성장억제인자(RERG) 유전자의 프로모터 부위에 대한 ER β 의 결합을 유도하고, prostaglandin E2 (PGE2)는 단백질 인산화효소A를 통하여 RERG를 인산화하여 핵이동을 촉진함으로써 제1차 자궁내막증 세포주의 증식을 유도한다(Fig. 1) [53]. 에스트로겐에 의해 조절되는 ER β 의 또 다른 표적유전자인 혈청 및 당질코르티코이드-조절 인산화효소-1(SGK-1) 또한 PGE2에 의해 유도되며, 세포사멸의 억제를 통한 자궁내막증 세포의 생존에 기여하는 것으로 보고되고 있다(Fig. 1) [54]. 이러한 자궁내막증 세포의 생존과 증식에 대한 ER β 의 핵심적인 역할은 자궁내막

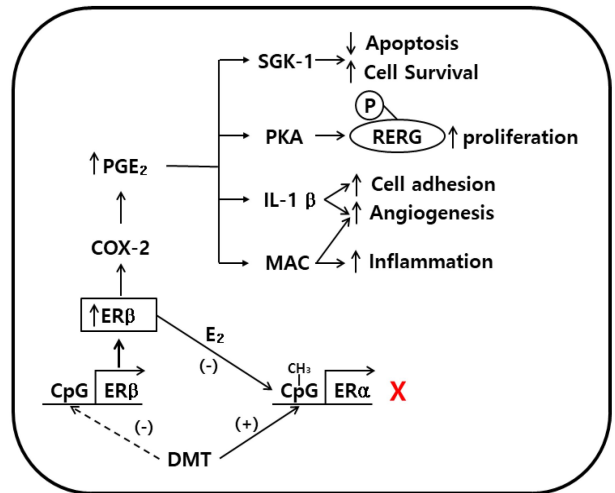


Fig. 1. Mechanisms in the regulation of gene expression for different isoforms of estrogen receptor and the ER β -mediated pathological responses in endometrial inflammation. In endometriotic stromal cells, expression of ER β gene is upregulated by hypomethylation in its promoter, whereas both estrogen-activated ER β and DNA methyltransferase-mediated hypermethylation lead to the inhibition of ER α gene expression. High levels of ER β stimulate COX-2 to increase production of PGE2 which then triggers induction of genes and several different cellular signaling pathways involved in cell adhesion, anti-apoptosis, proliferation, angiogenesis and inflammation. Abbreviation: ER, estrogen receptor; DNMT, DNA methyltransferase; E2, 17 β -estradiol; COX-2, cyclooxygenase-2; PGE2, prostaglandin E2; SGK-1, serum and glucocorticoid-regulated kinase-1; PKA, protein kinase A; RERG, Ras-like and estrogen-regulated growth inhibitor; IL-1, interleukin-1; MAC, macrophage.

증 병소 내 높은 수준의 ERβ를 발현하는 자궁내막증 생쥐 모델을 활용한 연구에서도 확인되었다. 즉, ERβ-선택적 길항제 처리에 의한 ERβ 활성의 억제는 이 생쥐모델의 병소 성장을 억제한 반면, ERβ 기능의 회복은 자궁내막증의 진행을 촉진하였다[30]. 이 연구는 또한 이러한 결과에 대한 가능한 작용기전으로서, ERβ가 세포질 내 염증조절복합체의 구성성분과 상호작용하여 IL-1β를 증가시킴으로써 세포부착과 증식을 유도하는 것으로 제시하였다[30].

ERβ의 활성과 관련 신호전달 경로는 염증반응과 통증 전달경로에도 관여한다. ERβ를 발현하는 대식세포는 생쥐모델의 신경성장 매개를 통하여 염증을 유발하고, 에스트라디올 처리는 자궁내막증 내 대식세포의 침투를 촉진한다(Fig. 1) [28]. ERβ는 자궁내막증 내 cyclooxygenase (COX)-2의 발현조절에 중요한 역할을 할 가능성이 제시되고 있는데, 이는 자궁내막 혈관 내피세포가 ERα가 아닌 ERβ를 발현할 뿐만 아니라 에스트라디올이 자궁 혈관 내피세포의 ERβ를 통한 COX-2의 발현을 촉진한다는 연구들에 의해 확인되었다[18, 73]. 한편, ERβ-선택적 에스트로겐 작용제인 diarylpropionitrile은 감각신경의 캡사이신 수용체 발현을 촉진시켰으며, 이는 자궁내막증의 염증관련 통증인지에 기여할 수 있음을 제시하였다[14, 27].

ERβ의 자궁내막증 내 생물학적 역할에 기초하여, 최근 ERβ에 특이적으로 작용하여 활성을 조절함으로써 생식 기능에 대한 부정적인 영향을 최소화하면서 자궁내막증 치료를 위한 새로운 표적약물 개발이 진행되고 있다. 한 예로, 최근 개발된 ERβ 리간드의 하나인 chloroindazole은 생쥐모델에서 생식기능의 방해없이 혈관신생, 신경생성 및 염증을 억제하는 자궁내막증 병소의 정착을 차단하

였다[91]. 또한, ERβ 단백질의 분해를 유도하는 steroid receptor coactivator (SRC)-1 억제제는 자궁내막증 조직 내 상피세포의 사멸을 유도하고 기질세포의 증식을 억제하는 것으로 보고되었다[17].

에스트로겐 수용체에 의한 PGE2-SF-1/COUP-TFII 매개 에스트로겐 조절

자궁내막 조직에서 지엽적으로 합성될 수 있는 생물학적 활성을 지닌 에스트로겐은 에스트로겐 수용체의 특이적 아형인 ERα 및 ERβ의 발현과 함께 정교하게 조절되어야 하며, 만일 이러한 정상적인 조절이 변화될 경우, 자궁내막증과 같은 염증성 반응이 촉진될 수 있다. 염증반응의 조절은 염증촉진자와 억제인자들의 상대적 균형에 의해 정교하게 진행되며, 특히 에스트로겐과 tumor necrosis factor (TNF)-α 및 transforming growth factor (TGF)-β 1과 같은 염증유발 사이토카인은 염증신호전달 경로를 활성화시켜 스테로이드 합성효소 유전자들의 발현유도를 통한 에스트로겐의 생성을 촉진한다(Table 1).

고아핵수용체의 하나인 SF-1은 염증반응에 관여하는 PGE2의 신호전달 경로에서 핵심적인 하위조절 매개인으로 작용한다[69]. 조직의 염증 자극에 의해 생성된 에스트로겐과 사이토카인은 세포내 COX-2의 자극을 유도하며, 이는 아라키돈산으로부터 PGE2의 생성을 촉진하고, PGE2는 자궁내막증 조직의 기질세포내 PGE2 수용체에 결합하여 세포내 cAMP의 농도를 증가시킨다(Table 1) [61, 72-74, 81]. 자궁내막증 기질세포는 원형질막 결합 특이적 에스트로겐 수용체인 GPCR30을 자극하여 SF-1 단백질의 인산화를 유도함으로써 SF-1의 전사활성을 촉진한다(Table

Table 1. Comparison in the production and activity of different inflammatory regulators between normal endometrium and endometriotic tissues

Regulatory factors	Normal endometrium	Endometriosis
ERβ / ERα	Decrease	Increase
Local Estrogen Production	Low	High
Expression of Steroidogenic Enzymes	Low	High
Pro-inflammatory Factors: 17β-estradiol		
TNF-α		
TGF-β1	Low	High
IL-1		
COX-2 Activity	Low	High
PGE2 and cAMP Production	Low	High
SF-1 Transcription Activity	Repressed	Stimulated
COUP-TFII Binding Affinity	Strong	Weak
Expression of Genes Involved in Cell Adhesion, Angiogenesis and survival	Repressed	Stimulated

Abbreviation: ER, estrogen receptor; TNF-α, tumor necrosis factor-α; TGF-β1, transforming growth factor-β1; IL-1, interleukin-1; COX-2, cyclooxygenase-2; PGE2, prostaglandin E2; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; SF-1, steroidogenic factor-1; COUP-TFII, chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II.

1) [46]. 이러한 PGE2-cAMP 신호전달 경로의 하부에서, 활성화된 SF-1 단백질은 steroidogenic acute response protein (StAR) 및 방향화효소를 포함한 다수의 스테로이드 합성효소 유전자들의 프로모터에 결합하여 결국 자궁내막증 조직의 기질세포 내 생물학적 활성이 높은 에스트라디올의 생성을 증가시킨다(Table 1) [5, 11].

정상적인 건강한 자궁내막 조직에서는 또 다른 고아 핵 수용체인 COUP-TFII를 포함하는 다양한 전사억제인자들에 의해서 에스트로겐의 합성이 차단된다[90]. COUP-TFII는 자궁내막증의 진행에 중요한 역할을 하며 세포부착, 혈관생성 및 염증반응에 관여하는 일부 유전자들의 발현을 조절한다[44]. 생쥐 자궁유래 세포주에서의 COUP-TFII 활성억제는 자궁내막의 탈막화를 억제하였으며, 인간 자궁내막 기질세포의 COUP-TFII 결핍은 세포부착과 염증에 관여하는 유전자들의 발현을 선택적으로 촉진하였다 [42, 44]. 또한, 정상적인 자궁내막과 비교하여, 이소성 자궁내막증 병소는 높은 SF-1 수준과는 달리, 낮은 수준의 COUP-TFII mRNA 및 단백질을 유지하였다(Table 1) [44, 47]. 이러한 COUP-TFII의 하향조절은 염증유발 사이토카인과 인터류킨에 기인한 것으로 여겨지는데, 이는 TNF- α , TGF- β 1 및 IL-1 등이 COUP-TFII의 전사체와 단백질 수준을 모두 감소시킨 연구결과에 근거한다[47].

따라서, 정상적인 자궁내막 조직세포에서는 SF-1의 발현수준은 낮은 반면 COUP-TFII의 수준이 높게 유지되며, 이들의 표적 스테로이드 합성효소 유전자들의 프로모터는 SF-1이 아닌 COUP-TFII에 의해 결합되어 이 유전자들의 발현을 억제함으로써, 에스트로겐 합성을 차단하고 정상적인 자궁내막 기질세포의 기능을 유지한다(Table 1) [9]. 그러나, 자궁내막증 조직의 기질세포에서는 SF-1이 지배적으로 발현되며, SF-1은 높은 친화력으로 스테로이드 합성효소 유전자들의 프로모터 염색질에 강하게 결합하여, COUP-TFII에 의한 발현억제 작용을 무력화시키고 스테로이드 합성경로의 활성화를 통한 많은 양의 에스트로겐을 생성하게 된다[90].

프로게스테론 및 프로게스테론 수용체

PR-매개 프로게스테론의 기능

자궁내막에서 프로게스테론은 세포내 수용체인 progesterone receptor (PR)-A 및 PR-B를 통해 생물학적 기능을 일으키며, 이 두가지 수용체들은 모두 하나의 단일 유전자에 의해 암호화 된다[37]. PR-A는 절단된 짧은 94 kd 단백질인 반면, PR-B는 아미노기 말단부위에 추가적인 164개의 아미노산을 가진 114 kd 단백질이다[2]. PR-A와 PR-B의 생리적 기능과 작용기전은 종과 조직세포 및 표적 유전자에 따라 다르게 나타난다. 생쥐에서는 PR-A가 난소와 자궁내막의 기능에 충분하지만, 인간에서 PR-A와 PR-B의 역할은 보다 복잡한 양상을 나타낸다[57]. 생쥐에

서, PR-A의 선택적 제거는 난소와 자궁의 기능이상과 암컷의 불임을 초래한 반면, PR-B의 제거는 단지 유선의 발달만을 억제하였다[58, 59]. 각각의 PR 아형들의 전사활성은 세포유형과 프로모터에 따라 다른데, 예로, 자궁내막에서는 PR-A만이 ER α 에 대한 발현억제 작용을 발휘한다[77]. 프로게스테론은 PR-A를 통하여 에스트로겐에 의해 유도되는 자궁내막 상피세포의 성장과 증식을 억제한다[38, 87]. 이러한 ER α 에 대한 PR-A의 억제작용은 자궁내막 기질세포를 통한 주변작용 방식에 의해 매개되는 것으로 여겨진다(Fig. 2). 이에 대한 증거는 PR가 제거된 자궁내막 재조합 조직에서 프로게스테론이 에스트로겐에 의해 유도되는 자궁내막 상피세포의 증식을 억제하기 위해서는 기질세포 내 PR이 필수적임을 보고한 연구결과에 의해 제시되었다[43]. 프로게스테론은 또한 자궁내막 기질세포로 하여금 레티놀의 흡수를 통한 레티노산 생성을 촉진하며, 이 레티노산은 주변작용 방식으로 자궁내막 상피세포를 자극하여 17 β -히드록시스테로이드 탈수소효소 유형2(HSD17 β 2)의 발현을 유도한다(Fig. 2) [16]. 따라서, 프로게스테론은 자궁내막의 상피세포에 대하여 에스트로겐의 세포증식 작용을 억제할 뿐만 아니라, HSD17 β 2의 발현유도를 통하여 에스트라디올을 활성이 낮은 에스트론으로 전환하여 에스트로겐의 활성형 농도를 감소 시킴으로써 수정란의 착상과 임신에 위한 자궁내막의 정상적인 분비기능 단계를 확립하는 것으로 사료된다[87].

자궁내막증의 프로게스테론 저항성

정상적인 자궁내막 조직에서, 난소주기의 난포기에 해당하는 자궁의 증식기 동안 프로게스테론 수용체의 두 아형인 PR-A와 PR-B는 모두 점진적인 발현의 증가를 나타내며 배란 직전에 최대치에 도달하게 되는데, 이러한 현상은 난포세포로부터 합성 분비되는 에스트로겐의 증가에 기인한 것으로 알려져 있다[88]. 한편, 자궁내막증 조직에서는, 프로게스테론 수용체의 발현이 현저히 낮아 프로게스테론에 대한 생리적 저항성을 나타냄으로써, 자궁주기의 정상적인 분비기 기능을 수행하지 못하고 착상과 임신에 위한 조직의 분화와 적응변화에 부정적인 영향을 초래하여 결국 자궁내막의 염증반응을 촉진하는 것으로 여겨진다[88]. 비록 자궁내막증 조직세포가 지엽적으로 발현되는 스테로이드 합성효소들에 의해 많은 양의 프로게스테론을 생성하지만, 자궁내막증을 앓고 있는 복강 손상부위의 조직세포에서는 매우 적은 양의 PR-A 및 PR-B의 발현산물이 존재함이 보고되었다[6]. 이러한 자궁내막증 조직내 낮은 수준의 PR-A 및 PR-B는 자궁내막 기질세포에서 비정상적으로 발현되는 낮은 농도의 ER α 와 높은 농도의 ER β 에 기인한 것으로 제시되고 있다(Fig. 2) [12]. 정상적인 자궁내막과 자궁내막증 조직세포에서 생리주기의 각 단계별 유전자 발현양상을 비교 분석한

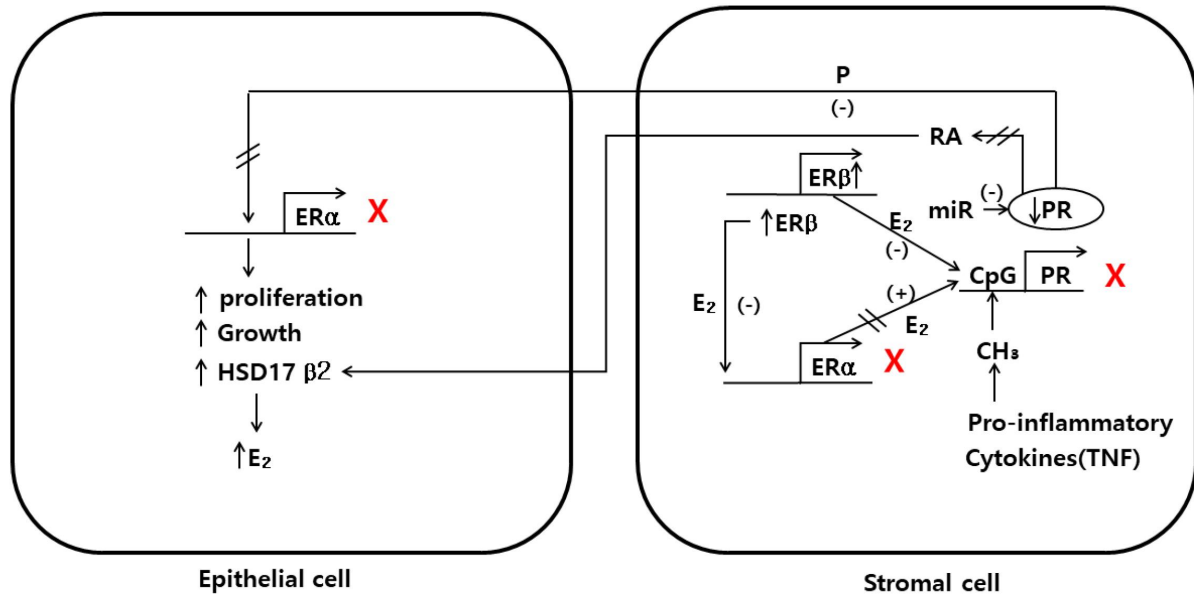


Fig. 2. Cellular mechanisms of progesterone resistance in the endometriotic tissue. In endometriotic stromal cells, expression of progesterone receptors is downregulated by 1) ERβ-mediated blockade of ERα gene expression, 2) direct inhibition of PR gene expression acting as a transcriptional repressor, 3) hypermethylation in the PR gene promoter by pro-inflammatory cytokines and 4) micro RNAs. Decreased levels of PR fail to conduct in a paracrine fashion the progesterone-mediated PR inhibition of ERα gene expression in epithelial cells, resulting in cellular growth and proliferation. Lower PR levels also suppress production of retinoic acid in stromal cells capable of stimulating the expression of 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type II enzyme by acting on the epithelial cells in a paracrine manner, resulting in increased levels of the biologically active 17β-estradiol. Abbreviation: ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; TNF, tumor necrosis factor; RA, retinoic acid; E₂, 17β-estradiol; P, progesterone; miR, micro RNA; HSD17β2, 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type II.

연구결과, 자궁내막증 조직에서, 특히 난소의 이른 황체기에 해당하는 자궁의 분비기 초기 동안 유전자 발현의 조절장애가 발생하며, 조직세포의 유사분열과 생존율의 증가가 유도되는 것으로 나타났다[13]. 이에 대한 한 예로, 착상시기의 유전자 발현양상 분석결과, 정상적인 자궁내막 세포와 비교하여 자궁내막증을 앓고 있는 여성으로부터 추출된 자궁내막 세포에서 글리코텔린을 포함한 프로게스테론의 다양한 표적 유전자들의 발현이 감소되는 것으로 보고되었다[36]. 이러한 프로게스테론에 대한 반응감소는 최소한 자궁내막증 세포 내 프로게스테론 수용체의 감소에 기인한 것으로 여겨진다[6, 12].

프로게스테론 수용체의 발현조절

프로게스테론에 대한 반응감소와 저항성을 초래하는 자궁염증질환인 자궁내막증 조직세포 내 프로게스테론 수용체의 발현감소에 대한 조절은 다양한 기전들에 의해 유도될 수 있음이 제시되고 있다(Fig. 2). 먼저, 에스트로젠 수용체 아형들의 비정상적인 발현변화로 인한 에스트로젠-매개에 의해 유도되는 프로게스테론 수용체 유전자의 직간접적인 전사억제 조절을 들 수 있다. 에스트로젠-매개 ERα의 활성은 정상적인 자궁내막 세포에서 프로게

스테론 수용체의 발현을 촉진한다. 그러나, 자궁내막증 조직세포에서는 높은 수준의 ERβ가 발현되며, ERβ는 자궁내막 기질세포 내 ERα의 대체사용 프로모터에 결합하여 이의 발현을 억제함으로써, 에스트라디올/ERα-매개에 의해 유도되는 프로게스테론 수용체의 발현을 방해하는 것으로 보고되었다[75]. 그리고, 자궁내막증 조직세포에서는 ERα의 발현이 감소되는 반면 ERβ의 발현이 증가됨에 따라, 에스트로젠에 의해 활성화된 ERβ가 직접 프로게스테론 수용체의 프로모터에 결합하여 하나의 억제전사인자로 작용함으로써 PR 유전자 발현을 감소시킬 수 있는 가능성도 배제할 수 없으며, 이에 대한 추가적인 연구가 요구된다. 프로게스테론 수용체에 대한 자궁내막증 조직내 발현조절의 두 번째 기전은 염증반응과 그에 따른 후성유전체적 재프로그래밍이다. PR-B의 프로모터가 이소성 자궁내막 상피세포에서 과메틸화되었으며, 이는 자궁내막증 조직내에서의 발현감소를 야기할 수 있음이 보고되었다[83]. 또한, 불멸화된 자궁내막증 상피세포주에 대한 하나의 염증유발 사이토카인인 TNF의 처리에서도 PR-B의 프로모터에 대한 과메틸화가 유도되는 것으로 나타났다[82]. 추가로, 개코원숭이 자궁내막증 모델에 대한 유전자 발현양상을 분석한 결과, 이 염증질환이 진행될수

록 이소성 병소뿐만 아니라 정상적인 자궁내막부위에서도 프로게스테론 저항성 표현형이 나타났다[1]. 이러한 결과들은 염증반응 자체가 DNA 메틸화를 포함하는 후성유전체적 재프로그래밍을 통하여 프로게스테론 수용체의 발현을 억제하고, 그에 따른 프로게스테론에 대한 저항성을 유도할 수 있음을 제시한다. 따라서, 자궁내막증 병소의 외과적 제거를 통하여 염증환경을 완화시킴으로써, 프로게스테론에 대한 저항성을 감소시키는데 도움이 될 수 있음을 제시하고 있다[35]. 마지막으로, 자궁내막증에서 프로게스테론 수용체의 발현을 억제하는 세 번째 조절기전은 다양한 마이크로 RNA들에 의해 유도되는 것으로 보고되었으며, 각각의 특이적 마이크로 RNA는 프로게스테론 수용체의 직접적인 발현억제, ERK/MEK 신호전달 경로를 통한 프로게스테론 수용체의 발현 하향조절 및 FK506-결합단백질4의 수준감소에 의한 프로게스테론 수용체의 발현 하향조절 등을 유도하고, 이들 마이크로 RNA는 자궁내막증 조직세포에서 대체로 높은 발현양상을 나타내며, 자궁내막증 기질세포의 탈락막화 방해와 프로게스테론 저항성을 초래하는 것으로 제시되었다[35, 65, 86, 88, 92].

결론

비록 자궁내막증이 유전적 질환일 가능성이 있다는 보고가 있지만, 어떠한 생식계열 세포나 체세포에서의 원인이 되는 돌연변이는 아직까지 발견되고 있지 않다[55, 66]. 또한, 뉴클레오티드 이형이나 돌연변이들이 난소 자궁내막증 또는 심부-침윤성 자궁내막증의 상피세포 부위에서 산발적으로 확인되었지만, 기질세포는 최소한 어떠한 체세포 돌연변이도 갖지 않음이 일관성 있게 나타나고 있다[4]. 지금까지 보고된 연구결과들에 비추어 볼때, 자궁내막증 조직의 기질세포에서 발생하는 비정상적인 후성유전체적 일탈현상들이 자궁내막증의 발병과 진행에 대한 최소한의 주요한 요인으로 여겨지고 있다[22, 39, 40]. 이러한 후성유전체적 이상들 가운데 ER β 프로모터의 차별적 메틸화가 자궁내막증에 대한 하나의 중요한 영향력을 미치는 것으로 여겨진다. 이로 인한 ER α 로부터 ER β 로의 우세도 전환은 기질세포에서 에스트라디올에 대한 반응의 변화를 초래하여, 에스트라디올에 의한 염증반응과 프로스타글란딘 생성, 프로게스테론 수용체의 발현감소와 그에 따른 프로게스테론 저항성 및 레티노이드 합성장애 등을 유도한다. 낮은 ER α 와 높은 ER β 는 아마도 자궁내막 중간엽 줄기세포의 염색질 구조를 변화시켜 하나의 획득된 유전성 프로게스테론 저항성을 유발할 가능성도 배제할 수 없다[7]. 특히, 생리주기의 반복적 역류성 월경을 통하여 발생될 수 있는 후성유전체적으로 결함을 지닌 자궁내막 중간엽 줄기세포들의 지속적 복장 노출은 자궁

내막증 병소들의 형성을 촉발시킬 수 있으며, 이러한 병변의 형성 이후에는 ER β -매개 에스트로겐과 TNF- α 및 TGF- β 1을 포함한 염증 유발 인자들이 작용하여 염증을 더욱 심화시키고 병소 내 자궁내막증 세포들의 세포부착, 혈관생성, 세포사멸 억제 및 생존을 촉진시키게 된다[88].

자궁내막증 조직의 기질세포는 스테로이드 합성 대사 경로에 관여하는 각 단계별 모든 효소들을 총체적으로 발현할 수 있는 능력을 보유하고 있으며, 이는 생리주기의 난소 황체기에 해당하는 자궁의 분비기 동안에도 난소와는 별도로 자궁내막 조직 내에서 상당한 양의 지엽적인 에스트라디올을 생성할 수 있음을 의미한다[67]. 염증과 증가된 PGE₂는 COUP-TFII와 경쟁하여 결합하는 SF-1을 스테로이드 합성효소 유전자들의 프로모터 부위로 이동시켜 방향화효소를 포함한 스테로이드 합성효소들의 발현을 유도한다. 이러한 일련의 연속적인 반응들의 활성화는 증가된 지엽적 에스트라디올을 통하여 다시 ER β 에게 피드백 해줌으로써, ER β 는 에스트라디올의 자극으로 더 많은 양의 COX-2 생성을 촉진하게 되어 염증반응이 더욱 강화되는 악순환을 만들게 된다[88]. 따라서, 스테로이드 호르몬과 수용체 유형들 사이의 상호작용 뿐만 아니라, 생리주기 동안 각 호르몬의 발현수준 변화 또한 이러한 자궁내막증을 일으키는 핵심적인 인자들 중의 하나임을 제시한다. 또한, 선택적 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체에 대한 특이적 조절인자들이 에스트로겐과 프로게스테론의 농도에 영향을 주지 않으면서 자궁내막증의 일부 증상들을 완화하는 효과를 나타내는 것은 스테로이드 호르몬에 대한 지속적 단순노출보다 에스트로겐 수용체 아형의 비정상적인 발현변화로 인한 프로게스테론 수용체 발현감소 및 프로게스테론 저항성 증가와 그로 인한 프로게스테론 수용체-매개 에스트로겐 수용체의 발현억제 조절 감소 그리고, 반복적인 생리주기로 인한 자궁내막 탈피와 배란 등이 자궁내막의 염증환경 조성에 더 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다[3, 15, 20, 41, 45, 49, 51, 60, 80, 88, 91]. 이러한 자궁내막의 염증환경을 완화시킴으로써, 장기적으로 기질내 줄기세포들이 후성유전체적으로 정상적인 재프로그래밍을 할 수 있도록 유도하고 프로게스테론 저항성을 극복하는데 도움이 될 수 있을 것으로 제시되었다[88]. 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 레티노이드산 수용체 및 고아 핵수용체 SF-1과 COUP-TFII 등을 표적으로 하는 선택적이고 특이적인 다양한 합성리간드의 개발은 자궁내막증의 치료를 위한 새로운 대체 접근법으로 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

결론적으로, 자궁내 및 자궁외 자궁내막조직에서 발생하는 자궁내막증은 비정상적인 후성유전체적 변화, 과잉의 에스트로겐 생성과 ER β 의 과발현으로 활성화되는 염증반응, 프로게스테론 저항성과 그에 따른 레티노이드 합

성결핍으로 인한 지엽적인 활성화형 에스트로겐의 가용성 증대 그리고 자궁내막 기질 중간엽 줄기세포의 발현조절 장애 등에 기인한 것으로 사료된다. 이러한 비정상적인 현상들은 결국 기질세포의 분화조절 장애, 세포부착, 혈관생성, 염증심화 및 세포사멸 억제에 따른 생존증가 등의 생물학적 결과를 초래한다. 그러므로, 생리주기의 역동적인 호르몬 변화와 이에 따르는 자궁내막 조직의 핵수용체 신호전달 조절기전에 대한 구체적인 이해는 정상적인 생식기능을 유지하면서 자궁내막증과 같은 비정상적 염증질환을 치료하기 위한 새로운 안목을 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글

이 논문은 2023년도 경상국립대학교 대학회계 연구비 지원에 의하여 연구되었으며, 이에 감사드립니다.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

1. Afshar, Y., Hastings, J., Roqueiro, D., Jeong, J. W., Giudice, L. C. and Fazleabas, A. T. 2013. Changes in eutopic endometrial gene expression during the progression of experimental endometriosis in the baboon, *Papio anubis*. *Biol. Reprod.* **88**, 44.
2. Alexander, I. E., Clarke, C. L., Shine, J. and Sutherland, R. L. 1989. Progesterone inhibition of progesterone receptor gene expression in human breast cancer cells. *Mol. Endocrinol.* **3**, 1377-1386.
3. Altintas, D., Kokcu, A., Kandemir, B., Tosun, M. and Cetinkaya, M. B. 2010. Comparison of the effects of raloxifene and anastrozole on experimental endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **150**, 84-87.
4. Anglesio, M. S., Papadopoulos, N., Ayhan, A., Nazeran, T. M., Noë, M., Horlings, H. M., Lum, A., Jones, S., Senz, J., Seckin, T., Ho, J., Wu, R-C., Lac, V., Ogawa, H., Tessier-Cloutier, B., Alhassan, R., Wang, A., Wang, Y., Cohen, J. D., Wong, F., Hasanovic, A., Orr, N., Zhang, M., Popoli, M., McMahon, W., Wood, L. D., Mattox, A., Allaire, C., Segars, J., Williams, C., Tomasetti, C., Boyd, N., Kinzler, K. W., Gilks, C. B., Diaz, L., Wang, T-L., Vogelstein, B., Yong, P. J., Huntsman, D. G. and Shih, I-M. 2017. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1835-1848.
5. Attar, E., Tokunaga, H., Imir, G., Yilmaz, M. B., Redwine, D., Putman, M., Gurates, B., Attar, R., Yaegashi, N., Hales, D. B. and Bulun, S. E. 2009. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 623-631.
6. Attia, G. R., Zeitoun, K., Edwards, D., Johns, A., Carr, B. R. and Bulun, S. E. 2000. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **85**, 2897-2902.
7. Barragan, F., Irwin, J. C., Balayan, S., Erikson, D. W., Chen, J. C., Houshdaran, S., Piltonen, T. T., Spitzer, T. L. B., George, A., Rabban, J. T., Nezhat, C. and Giudice, L. C. 2016. Human endometrial fibroblasts derived from mesenchymal progenitors inherit progesterone resistance and acquire an inflammatory phenotype in the endometrial niche in endometriosis. *Biol. Reprod.* **94**, 118.
8. Bernardi, L. A., Dyson, M. T., Tokunaga, H., Sison, C., Oral, M., Robins, J. C. and Bulun, S. E. 2019. The essential role of GATA6 in the activation of estrogen synthesis in endometriosis. *Reprod. Sci.* **26**, 60-69.
9. Bulun, S. E. 2009. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* **360**, 268-279.
10. Bulun, S. E., Cheng, Y. H., Pavone, M. E., Xue, Q., Attar, E., Trukhacheva, E., Tokunaga, H., Utsunomiya, H., Yin, P., Luo, X., Lin, Z., Imir, G., Thung, S., Su, E. J. and Kim, J. J. 2010. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis. *Semin. Reprod. Med.* **28**, 36-43.
11. Bulun, S. E., Lin, Z., Imir, G., Amin, S., Demura, M., Yilmaz, B., Martin, R., Utsunomiya, H., Thung, S., Gurates, B., Tamura, M., Langoi, D. and Deb, S. 2005. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment. *Pharmacol. Rev.* **57**, 359-383.
12. Bulun, S. E., Monsavais, D., Pavone, M. E., Dyson, M., Xue, Q., Attar, E., Tokunaga, H. and Su, E. J. 2012. Role of estrogen receptor-beta in endometriosis. *Semin. Reprod. Med.* **30**, 39-45.
13. Burney, R. O., Talbi, S., Hamilton, A. E., Vo, K. C., Nyegaard, M., Nezhat, C. R., Lessey, B. A. and Giudice, L. C. 2007. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology* **148**, 3814-3826.
14. Caterina, M. J., Leffler, A., Malmberg, A. B., Martin, W. J., Trafton, J., Petersen-Zeit, K. R., Koltzenburg, M., Basbaum, A. I. and Julius, D. 2000. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* **288**, 306-313.
15. Chabbert-Buffet, N., Meduri, G., Bouchard, P. and Spitz, I. M. 2005. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Hum. Reprod. Update* **11**, 293-307.
16. Cheng, Y. H., Yin, P., Xue, Q., Yilmaz, B., Dawson, M. I. and Bulun, S. E. 2008. Retinoic acid (RA) regulates 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometrium: interaction of RA receptors with specificity protein (SP) 1/SP3 for estradiol metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93**, 1915-1923.

17. Cho, Y. J., Lee, J. E., Park, M. J., O'Malley, B. W. and Han, S. J. 2018. Bufalin suppresses endometriosis progression by inducing pyroptosis and apoptosis. *J. Endocrinol.* **237**, 255-269.
18. Critchley, H. O., Brenner, R. M., Henderson, T. A., Williams, K., Nayak, N. R., Slayden, O. D., Millar, M. R. and Saunders, P. T. 2001. Estrogen receptor beta, but not estrogen receptor alpha, is present in the vascular endothelium of the human and nonhuman primate endometrium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86**, 1370-1378.
19. Donaghy, C., Westley, B. R. and May, F. E. 1999. Selective promoter usage of the human estrogen receptor-alpha gene and its regulation by estrogen. *Mol. Endocrinol.* **13**, 1934-1950.
20. Donnez, J., Hudecek, R., Donnez, O., Matule, D., Arhndt, H. J., Zatik, J., Kasilovskiene, Z., Dumitrascu, M. C., Fernandez, H., Barlow, D. H., Bouchard, P., Fauser, B. C. J. M., Bestel, E., Terrill, P., Osterloh, I. and Loumave, E. 2015. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil. Steril.* **103**, 519-527.
21. Dyson, M. T., Kakinuma, T., Pavone, M. E., Monsivais, D., Navarro, A., Malpani, S. S., Ono, M. and Bulun, S. E. 2015. Aberrant expression and localization of deoxyribonucleic acid methyltransferase 3B in endometriotic stromal cells. *Fertil. Steril.* **104**, 953-963.
22. Dyson, M. T., Roqueiro, D., Monsivais, D., Ercan, C. M., Pavone, M. E., Brooks, D. C., Kakinuma, T., Ono, M., Jafari, N., Dai, Y. and Bulun, S. E. 2014. Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. *PLoS Genet.* **10**, e1004158.
23. Fang, Z., Yang, S., Gurates, B., Tamura, M., Simpson, E., Evans, D. and Bulun, S. E. 2002. Genetic or enzymatic disruption of aromatase inhibits the growth of ectopic uterine tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87**, 3460-3466.
24. Fujimoto, J., Hirose, R., Sakaguchi, H. and Tamaya, T. 1999. Expression of oestrogen receptor-alpha and -beta in ovarian endometriomata. *Mol. Hum. Reprod.* **5**, 742-747.
25. Germain, P., Staels, B., Dacquet, C., Spedding, M. and Laudet, V. 2006. Overview of nomenclature of nuclear receptors. *Pharmacol. Rev.* **58**, 685-704.
26. Giudice, L. C. and Kao, L. C. 2004. Endometriosis. *Lancet* **364**, 1789-1799.
27. Greaves, E., Grieve, K., Horne, A. W. and Saunders, P. T. K. 2014. Elevated peritoneal expression and estrogen regulation of nociceptive ion channels in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99**, e1738-e1743.
28. Greaves, E., Temp, J., Esnal-Zufiurre, A., Mechsner, S., Horne, A. W. and Saunders, P. T. 2015. Estradiol is a critical mediator of macrophage-nerve cross talk in peritoneal endometriosis. *Am. J. Pathol.* **185**, 2286-2297.
29. Han, S. J., Hawkins, S. M., Begum, K., Jung, S. Y., Kovanci, E., Qin, J., Lydon, J. P., DeMayo, F. J. and O'Malley, B. W. 2012. A new isoform of steroid receptor coactivator-1 is crucial for pathogenic progression of endometriosis. *Nat. Med.* **18**, 1102-1111.
30. Han, S. J., Jung, S. Y., Wu, S. P., Hawkins, S. M., Park, M. J., Kyo, S., Qin, J., Lydon, J. P., Tsai, S. Y., Tsai, M. J., DeMavo, F. J. and O'Malley, B. W. 2015. Estrogen receptor beta modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis. *Cell* **163**, 960-974.
31. Hsiao, K. Y., Wu, M. H., Chang, N., Yang, S. H., Wu, C. W., Sun, H. S. and Tsai, S. J. 2015. Coordination of AUF1 and miR-148a destabilizes DNA methyltransferase 1 mRNA under hypoxia in endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* **21**, 894-904.
32. Huhtinen, K., Stahle, M., Perheentupa, A. and Poutanen, M. 2012. Estrogen biosynthesis and signaling in endometriosis. *Mol. Cell. Endocrinol.* **358**, 146-154.
33. Issa, J. P., Ottaviano, Y. L., Celano, P., Hamilton, S. R., Davidson, N. E. and Baylin, S. B. 1994. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat. Genet.* **7**, 536-540.
34. Johnson, N. P. and Hummelshoj, L. 2013. Consensus on current management of endometriosis. *Hum. Reprod.* **28**, 1552-1568.
35. Joshi, N. R., Miyadahira, E. H., Afshar, Y., Jeong, J. W., Young, S. L., Lessey, B. A., Serafini, P. C. and Fazleabas, A. T. 2017. Progesterone resistance in endometriosis is modulated by the altered expression of MicroRNA-29c and FKBP4. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **102**, 141-149.
36. Kao, L. C., Germeyer, A., Tulac, S., Lobo, S., Yang, J. P., Taylor, R. N., Osteen, K., Lessey, B. A. and Giudice, L. C. 2003. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* **144**, 2870-2881.
37. Kastner, P., Krust, A., Turcotte, B., Stropp, U., Tora, L., Gronemeyer, H. and Chambon, P. 1990. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J.* **9**, 1603-1614.
38. Kim, J. J., Kurita, T. and Bulun, S. E. 2013. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr. Rev.* **34**, 130-162.
39. Kokcu, A. 2016. A current view of the role of epigenetic changes in the aetiopathogenesis of endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol.* **36**, 153-159.
40. Koukoura, O., Sifakis, S. and Spandidos, D. A. 2016. DNA methylation in endometriosis (Review). *Mol. Med. Rep.* **13**, 2939-2948.
41. Kulak, J. Jr., Fischer, C., Komm, B. and Taylor, H. S. 2011. Treatment with bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, causes regression of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology* **152**, 3226-3232.
42. Kurihara, I., Lee, D. K., Petit, F. G., Jeong, J., Lee, K., Lydon, J. P., DeMayo, F. J., Tsai, M. J. and Tsai, S. Y. 2007. COUP-TFII mediates progesterone regulation of uterine implantation by controlling ER activity. *PLoS Genet.* **3**, e102.
43. Kurita, T., Lee, K. J., Cooke, P. S., Lydon, J. P. and

- Cunha, G. R. 2000. Paracrine regulation of epithelial progesterone receptor and lactoferrin by progesterone in the mouse uterus. *Biol. Reprod.* **62**, 831-838.
44. Li, X., Large, M. J., Creighton, C. J., Lanz, R. B., Jeong, J. W., Young, S. L., Lessey, B. A., Palomino, W. A., Tsai, S. Y. and Demayo, F. J. 2013. COUP-TFII regulates human endometrial stromal genes involved in inflammation. *Mol. Endocrinol.* **27**, 2041-2054.
 45. Liang, B., Wu, L., Xu, H., Cheung, C. W., Fung, W. Y., Wong, S. W. and Wang, C. C. 2018. Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis: a comparison study in mice. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **16**, 32.
 46. Lin, B. C., Suzawa, M., Blind, R. D., Tobias, S. C., Bulun, S. E., Scanlan, T. S. and Ingraham, H. A. 2009. Stimulating the GPR30 estrogen receptor with a novel tamoxifen analogue activates SF-1 and promotes endometrial cell proliferation. *Cancer Res.* **69**, 5415-5423.
 47. Lin, S. C., Li, Y. H., Wu, M. H., Chang, Y. F., Lee, D. K., Tsai, S. Y., Tsai, M. J. and Tsai, S. J. 2014. Suppression of COUP-TFII by proinflammatory cytokines contributes to the pathogenesis of endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99**, e427-e437.
 48. Lin, Z., Reierstad, S., Huang, C. C. and Bulun, S. E. 2007. Novel estrogen receptor-alpha binding sites and estradiol target genes identified by chromatin immunoprecipitation cloning in breast cancer. *Cancer Res.* **67**, 5017-5024.
 49. Madauss, K. P., Stewart, E. L. and Williams, S. P. 2007. The evolution of progesterone receptor ligands. *Med. Res. Rev.* **27**, 374-400.
 50. Matsuzaki, S., Murakami, T., Uehara, S., Canis, M., Sasano, H. and Okamura, K. 2001. Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil. Steril.* **75**, 1198-1205.
 51. Mei, L., Bao, J., Tang, L., Zhang, C., Wang, H., Sun, L., Ma, G., Huang, L., Yang, J., Zhang, L., Liu, K., Song, C. and Sun, H. 2010. A novel mifepristone-loaded implant for long-term treatment of endometriosis: in vitro and in vivo studies. *Eur. J. Pharm. Sci.* **39**, 421-427.
 52. Milingos, S., Protopapas, A., Drakakis, P., Liapi, A., Loutradis, D., Kallipolitis, G., Milingos, D. and Michalas, S. 2003. Laparoscopic management of patients with endometriosis and chronic pelvic pain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **997**, 269-273.
 53. Monsivais, D., Dyson, M. T., Yin, P., Coon, J. S., Navarro, A., Feng, G., Malpani, S. S., Ono, M., Ercan, C. M., Wei, J. J., Pavone, M. E., Su, E. and Bulun, S. E. 2014. ERbeta and prostaglandin E2-regulated pathways integrate cell proliferation via Ras-like and estrogen-regulated growth inhibitor in endometriosis. *Mol. Endocrinol.* **28**, 1304-1315.
 54. Monsivais, D., Dyson, M. T., Yin, P., Navarro, A., Coon, J. S. T., Pavone, M. E. and Bulun, S. E. 2016. Estrogen receptor beta regulates endometriotic cell survival through serum and glucocorticoid-regulated kinase activation. *Fertil. Steril.* **105**, 1266-1273.
 55. Montgomery, G. W., Nyholt, D. R., Zhao, Z. Z., Treloar, S. A., Painter, J. N., Missmer, S. A., Kennedy, S. H. and Zondervan, K. T. 2008. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum. Reprod. Update* **14**, 447-457.
 56. Mosselman, S., Polman, J. and Dijkema, R. 1996. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett.* **392**, 49-53.
 57. Mote, P. A., Balleine, R. L., McGowan, E. M. and Clarke, C. L. 1999. Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84**, 2963-2971.
 58. Mulac-Jericevic, B., Lydon, J. P., DeMayo, F. J. and Conneely, O. M. 2003. Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **100**, 9744-9749.
 59. Mulac-Jericevic, B., Mullinax, R. A., DeMayo, F. J., Lydon, J. P. and Conneely, O. M. 2000. Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science* **289**, 1751-1754.
 60. Naqvi, H., Sakr, S., Presti, T., Krikun, G., Komm, B. and Taylor, H. S. 2014. Treatment with bazedoxifene and conjugated estrogens results in regression of endometriosis in a murine model. *Biol. Reprod.* **90**, 121.
 61. Noble, L. S., Takayama, K., Zeitoun, K. M., Putman, J. M., Johns, D. A., Hinshelwood, M. M., Agarwal, V. R., Zhao, Y., Carr, B. R. and Bulun, S. E. 1997. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **82**, 600-606.
 62. Ottaviano, Y. L., Issa, J. P., Parl, F. F., Smith, H. S., Baylin, S. B. and Davidson, N. E. 1994. Methylation of the estrogen receptor gene CpG island marks loss of estrogen receptor expression in human breast cancer cells. *Cancer Res.* **54**, 2552-2555.
 63. Pavone, M. E., Dyson, M., Reirstad, S., Pearson, E., Ishikawa, H., Cheng, Y. H. and Bulun, S. E. 2011. Endometriosis expresses a molecular pattern consistent with decreased retinoid uptake, metabolism and action. *Hum. Reprod.* **26**, 2157-2164.
 64. Pavone, M. E., Reierstad, S., Sun, H., Milad, M., Bulun, S. E. and Cheng, Y. H. 2010. Altered retinoid uptake and action contributes to cell survival in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, e300-e309.
 65. Pei, T., Liu, C., Liu, T., Xiao, L., Luo, B., Tan, J., Li, X., Zhou, G., Duan, C. and Huang, W. 2018. miR-194-3p represses the progesterone receptor and decidualization in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Endocrinology* **159**, 2554-2562.
 66. Rahmioglu, N., Missmer, S. A., Montgomery, G. W. and Zondervan, K. T. 2012. Insights into assessing the genetics of endometriosis. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* **1**, 124-137.
 67. Rizner, T. L. 2016. The important roles of steroid sulfatase and sulfotransferases in gynecological diseases. *Front. Pharmacol.* **7**, 30.
 68. Shang, Y. 2006. Molecular mechanisms of oestrogen and

- SERMs in endometrial carcinogenesis. *Nat. Rev. Cancer* **6**, 360-368.
69. Sirianni, R., Chimento, A., De Luca, A., Zolea, F., Carpino, A., Rago, V., Maggiolini, M., Ando, S. and Pezzi, V. 2009. Inhibition of cyclooxygenase-2 down-regulates aromatase activity and decreases proliferation of Leydig tumor cells. *J. Biol. Chem.* **284**, 28905-28916.
 70. Smuc, T., Pucelj, M. R., Sinkovec, J., Husen, B., Thole, H. and Lanisnik Rizner, T. 2007. Expression analysis of the genes involved in estradiol and progesterone action in human ovarian endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* **23**, 105-111.
 71. Soysal, S., Soysal, M. E., Ozer, S., Gul, N. and Gezgin, T. 2004. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum. Reprod.* **19**, 160-167.
 72. Sun, H. S., Hsiao, K. Y., Hsu, C. C., Wu, M. H. and Tsai, S. J. 2003. Transactivation of steroidogenic acute regulatory protein in human endometriotic stromal cells is mediated by the prostaglandin EP2 receptor. *Endocrinology* **144**, 3934-3942.
 73. Tamura, M., Deb, S., Sebastian, S., Okamura, K. and Bulun, S. E. 2004. Estrogen up-regulates cyclooxygenase-2 via estrogen receptor in human uterine microvascular endothelial cells. *Fertil. Steril.* **81**, 1351-1356.
 74. Tamura, M., Sebastian, S., Yang, S., Gurates, B., Fang, Z. and Bulun, S. E. 2002. 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.* **87**, 3263-3273.
 75. Trukhacheva, E., Lin, Z., Reierstad, S., Cheng, Y. H., Milad, M. and Bulun, S. E. 2009. Estrogen receptor (ER) beta regulates ERalpha expression in stromal cells derived from ovarian endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 615-622.
 76. van Kaam, K. J. A. F., Delvoux, B., Romano, A., D'Hooghe, T., Dunselman, G. A. and Groothuis, P. G. 2011. Deoxyribonucleic acid methyltransferases and methyl-CpG-binding domain proteins in human endometrium and endometriosis. *Fertil. Steril.* **95**, 1421-1427.
 77. Vegeto, E., Shahbaz, M. M., Wen, D. X., Goldman, M. E., O'Malley, B. W. and McDonnell, D. P. 1993. Human progesterone receptor A form is a cell- and promoter-specific repressor of human progesterone receptor B function. *Mol. Endocrinol.* **7**, 1244-1255.
 78. Vercellini, P., Eskenazi, B., Consonni, D., Somigliana, E., Parazzini, F., Abbiati, A. and Fedele, L. 2011. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* **17**, 159-170.
 79. Vercellini, P., Vigano, P., Somigliana, E. and Fedele, L. 2014. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* **10**, 261-275.
 80. Whitaker, L. H. R., Williams, A. R. W. and Critchley, H. O. D. 2014. Selective progesterone receptor modulators. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* **26**, 237-242.
 81. Wu, M. H., Wang, C. A., Lin, C. C., Chen, L. C., Chang, W. C. and Tsai, S. J. 2005. Distinct regulation of cyclooxygenase-2 by interleukin-1beta in normal and endometriotic stromal cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 286-295.
 82. Wu, Y., Starzinski-Powitz, A. and Guo, S. W. 2008. Prolonged stimulation with tumor necrosis factor-alpha induced partial methylation at PR-B promoter in immortalized epithelial-like endometriotic cells. *Fertil. Steril.* **90**, 234-237.
 83. Wu, Y., Strawn, E., Basir, Z., Halverson, G. and Guo, S. W. 2006. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. *Epigenetics* **1**, 106-111.
 84. Xue, Q., Lin, Z., Cheng, Y-H., Huang, C-C., Marsh, E., Yin, P., Milad, M. P., Confino, E., Reierstad, S., Innes, J. and Bulun, S. E. 2007. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biol. Reprod.* **77**, 681-687.
 85. Yang, H., Kang, K., Cheng, C., Mamillapalli, R. and Taylor, H. S. 2015. Integrative analysis reveals regulatory programs in endometriosis. *Reprod. Sci.* **22**, 1060-1072.
 86. Yang, H., Zhou, Y., Edelhain, B., Schatz, F., Lockwood, C. J. and Taylor, H. S. 2012. FKBP4 is regulated by HOXA10 during decidualization and in endometriosis. *Reproduction* **143**, 531-538.
 87. Yang, S., Thiel, K. W. and Leslie, K. K. 2011. Progesterone: the ultimate endometrial tumor suppressor. *Trends Endocrinol. Metab.* **22**, 145-152.
 88. Yilmaz, B. D. and Bulun, S. E. 2019. Endometriosis and nuclear receptors. *Hum. Reprod. Update* **25**, 473-485.
 89. Yin, H., Lo, J. H., Kim, J. Y., Marsh, E. E., Kim, J. J., Ghosh, A. K., Bulun, S. and Chakravarti, D. 2013. Expression profiling of nuclear receptors identifies key roles of NR4A subfamily in uterine fibroids. *Mol. Endocrinol.* **27**, 726-740.
 90. Zeitoun, K., Takayama, K., Michael, M. D. and Bulun, S. E. 1999. 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. *Mol. Endocrinol.* **13**, 239-253.
 91. Zhao, Y., Gong, P., Chen, Y., Nwachukwu, J. C., Srinivasan, S., Ko, C., Bagchi, M. K., Taylor, R. N., Korach, K. S., Nettles, K. W., Katzenellenbogen, J. A. and Katzenellenbogen, B. S. 2015. Dual suppression of estrogenic and inflammatory activities for targeting of endometriosis. *Sci. Transl. Med.* **7**, 271-279.
 92. Zhou, M., Fu, J., Xiao, L., Yang, S., Song, Y., Zhang, X., Feng, X., Sun, H., Xu, W. and Huang, W. 2016. miR-196a overexpression activates the MEK/ERK signal and represses the progesterone receptor and decidualization in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Hum. Reprod.* **31**, 2598-2608.

초록 : 자궁내막 염증에 대한 지엽적 에스트로겐 및 프로게스테론 매개 수용체의 역할

민계식*

(경상국립대학교 간호대학 간호학과)

본 총설에서는 지난 수년 동안 자궁내막 염증 관련 새롭게 밝혀진 에스트로겐과 프로게스테론 수용체의 기능 중 지엽적 에스트로겐의 합성, 특이적 에스트로겐 수용체의 조절, 프로게스테론 저항성 그리고 스테로이드 호르몬의 작용에 의한 자궁내막 조직세포의 염증반응, 분화 및 생존에 대한 세포 및 분자적 조절기전들을 고찰한다. 자궁내막 조직 기질세포의 비정상적인 후성유전체적 변화는 자궁내막증의 발병과 진행에 중요한 요인으로 작용한다. 특히, 에스트로겐 수용체 유전자들의 차별적 메틸화는 기질세포내 ER α 로부터 ER β 로의 발현 우세도 전환을 유도하여, ER β -매개 염증반응, 프로게스테론 저항성 및 레티노이드 합성장애 등의 비정상적인 에스트로겐 반응을 초래한다. 이 기질세포는 또한 PGE2 및 SF-1 매개에 의한 스테로이드 합성효소의 발현유도를 통하여 지엽적 에스트로겐의 생성을 촉진하며, 증가된 에스트라디올은 다시 ER β 에 피드백으로 작용하여 COX-2 촉진을 통한 염증반응의 악순환을 야기한다. 높은 ER β 의 발현은 중간엽 줄기세포의 염색질 구조변화를 야기하여 프로게스테론 저항성을 획득하고, 이는 반복적 생리에 따른 지속적 노출로 자궁내막 조직의 염증을 형성하며, 이후에는 ER β -매개 에스트로겐과 TNF- α 및 TGF- β 1을 포함한 염증 유발 인자들이 작용하여 염증 조직세포의 부착, 혈관생성 및 생존과 기질세포의 분화조절 장애를 유도한다. 따라서, 생리주기의 역동적인 호르몬 변화와 이에 따르는 자궁내막 조직의 핵수용체 신호전달 조절기전에 대한 구체적인 이해는 정상적인 생식기능을 유지하면서 자궁내막증과 같은 비정상적 염증질환을 치료하기 위한 새로운 안목을 제공할 수 있을 것으로 기대된다.