

Daganatszerű, felülregulált jelátviteli és metabolikus útvonalak endometriózisban – Tartalomjegyzék

1. Bevezetés

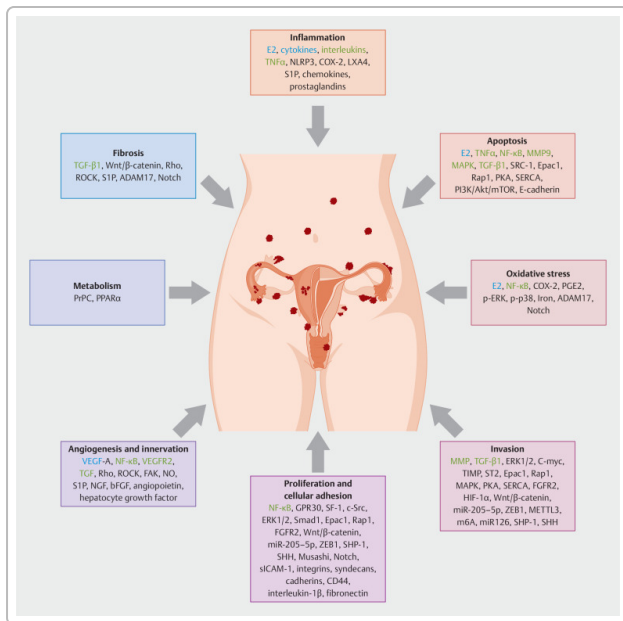
- **Endometriózis rövid áttekintése:** Krónikus, ösztrogén-függő nőgyógyászati betegség, melyben a méhnyálkahártyához hasonló szövet jelenik meg a méhen kívül. Gyakori tünetek: krónikus kismencedencei fájdalom, dysmenorrhea, dyspareunia és infertilitás ¹ ². Jelenleg nincs végleges gyógyítás; a kezelések (hormonális terápia, műtét) főként tüneti jellegűek ³.
- **Párhuzam a daganatokkal:** Az endometriózis jóindulatú, de összetett, több tényezős kórkép, amely számos vonásában a daganatokhoz hasonlóan viselkedik ⁴. A léziók „*benignus metastasis*”-ként terjedhetnek (mélyen infiltrálnak, távoli szervekben is kialakulhatnak), hajlamosak a kiújulásra, és képesek a környezetüket átformálni (gyulladás, ereződés) ⁴ ⁵.
- **Kihívások és új utak:** A daganatszerű tulajdonságok felismerése új terápiai megközelítéseket indokol. Felmerül, hogy a daganatokban hatásos célzott vagy újrapozicionált szerek az endometriózisban is eredményesek lehetnek, mivel közös molekuláris útvonalakat érintenek.

2. Daganatszerű tulajdonságok endometriózisban

- **Invazív növekedés és terjedés:** Az endometriotikus léziók agresszíven behatolhatnak a környező szövetekbe (pl. bélfal, hólyag), és a vér- vagy nyirokkeringés révén távolabbi helyeken is megjelenhetnek (pl. rekeszizom, köldök), hasonlóan a malignus metastasis folyamatához ⁴. Ez magyarázza, miért tekinthető az endometriózis „*jóindulatú daganatnak*”.
- **Krónikus gyulladás és immunelkerülés:** Az endometriózisra jellemző a perzisztáló gyulladás: a peritoneális folyadékban és léziókban magas a gyulladásos citokinek (pl. IL-1 β , IL-6, TNF- α) szintje ⁶. Az **NF- κ B** jelátviteli út állandóan aktív lehet, folyamatosan indukálva a gyulladást okozó géneket és a COX-2 enzimet ⁷ ⁸. Ez a gyulladás hozzájárul a fájdalomhoz, és segíti a léziók túlélését azáltal, hogy az immunrendszer nem ismeri fel/el őket (immuntolerancia).
- **Fokozott proliferáció és apoptózis-rezisztencia:** A normál endometrium ciklusos módon lebomlik (menstruáció), míg az endometriotikus sejtek **elkerülik a programozott sejthalált (apoptózist)**. Kimutatták, hogy az endometriózisban szenvedő nők endometrium-sejtjeiben csökkent az apoptózis aránya, ami hozzájárul a sejtek kóros túléléséhez ⁹ ¹⁰. Emellett a sejtek fokozottan osztódnak (hiperplázia), ami a léziók növekedését eredményezi ⁴.
- **Angiogenezis és vaskularizáció:** Az endometriotikus szigetek saját vérellátást alakítanak ki új erek növesztésével. A léziók magas **VEGF**-szintje elősegíti a hajszálerek kialakulását, ami a szövet túléléséhez szükséges ⁷. A COX-2 túlzott expressziója is hozzájárul az érújdonképződéshez és az invázióhoz ¹¹. (Pl. a COX-2 által termelt prosztaglandin E₂ serkenti az angiogénikus folyamatokat és a sejtadhéziót az endometriózisban ¹¹.)
- **Hormondependencia és progeszteron-rezisztencia:** Az endometriózis **ösztrogén által hajtott** betegség – az ösztrogén fokozza a sejtek proliferációját és a gyulladást. Ugyanakkor a léziók

rezisztensek lehetnek a progeszteronra, ami normálisan gátolná az endometrium növekedését ¹² . A progeszteron-rezisztencia miatt a hagyományos progesztin terápia sokszor kevésbé hatékonyak. (Ez analóg a daganatok hormonterápiával szembeni rezisztenciájával.)

- **Genetikai és epigenetikai eltérések:** Bár az endometriózis nem rák, bizonyos **mutációk** előfordulhatnak a léziókban. Kutatások találtak somaticus mutációkat (pl. ARID1A, PIK3CA, KRAS) különösen az ovarialis endometriómákban, ami kapcsolatot jelez endometriózis és az abból ritkán kialakuló daganatok között ¹³ . Emellett epigenetikai változások (DNS metiláció, hiszton-módosulások) is hozzájárulnak a sejtek kóros viselkedéséhez ⁷ . Ezek a változások a daganatokban is gyakoriak, így további párhuzamot jelentenek.



Ábra: Az endometriózis legfőbb kóros folyamatai jelentős átfedést mutatnak a daganatok hallmark jellegzetességeivel. A diagram szemlélteti a betegség több kulcsmechanizmusát – krónikus gyulladás (inflamáció), invazív terjedés és adhézió, fokozott érújdonképződés és beidegzés (angiogenezis, neurogenézis), oxidatív stressz, apoptózis elkerülése, hormonális egyensúlyzavarok (ösztrogén-dominancia, progeszteron-rezisztencia) és metabolikus átalakulás. Ezek mind terápiás támadáspontokként is szolgálhatnak – számos jelenlegi kutatás és kísérleti kezelés célozza ezeket az útvonalakat az endometriózis hatékonyabb kezelése érdekében ⁴ ⁵ .

3. Felülregulált jelátviteli útvonalak endometriózisban

A felsorolt daganatszerű tulajdonságok hátterében konkrét molekuláris útvonalak állnak. Az endometriózisban több jelátviteli kaskád is kórosan túlaktivált (felülregulált), hasonlóan a malignus sejtekben megfigyeltekhez ⁷ . Ezek az útvonalak egymással hálózatot alkotva járulnak hozzá a betegség fenntartásához.

- **Krónikus gyulladás – NF- κ B útvonal és COX-2:** A **NF- κ B** transzkripciós faktor az endometriotikus léziókban folyamatosan aktív lehet, fenntartva a gyulladásos környezetet. Ez fokozza a citokinek termelődését és a **COX-2** (ciklooxygenáz-2) enzim expresszióját ⁸ . A COX-2 enzim révén túlzott prosztaglandin (PGE₂) képződik, ami egyrészt fokozza a fájdalmat és gyulladást, másrészt elősegíti a

sejtek invázióját és az angiogenezist ¹¹. (Megjegyzés: a COX-2 **felülregulált** az endometriózisos endometriumokban, ami hozzájárul a kóros adhézióhoz és érnövekedéshez ¹¹.)

- **MAPK/ERK és JNK útvonalak:** A **MAPK (mitogén-aktivált protein kináz)** útvonal – beleértve az ERK1/2 kinázokat – kulcsszereplő a sejtosztódás és differenciáció szabályozásában. Endometriózissban az **EGF, IGF** és egyéb növekedési faktorok túlzott aktivációja miatt a MAPK/ERK jelátvitel állandóan „bekapcsolt” állapotban lehet, elősegítve a sejtek kontrollálatlan szaporodását. Hasonlóképpen az **JNK** és p38 útvonalak a gyulladásos ingerek hatására aktiválódnak, tovább erősítve a gyulladásos/proliferációs hajlamot.
- **PI3K/AKT/mTOR útvonal:** Az endometriotikus sejtek növekedését és túlélését a **PI3K/AKT/mTOR** jelút is támogatja. Kimutatták, hogy ez az útvonal hiperaktív az endometriózissban ⁷. A túlzott **AKT** aktivitás fokozza a sejtek proliferációját és gátolja az apoptózist, míg az **mTOR** serkenti a fehérje- és lipid-szintézist, biztosítva a sejtnövekedés anyagi háttérét ¹⁴ ¹⁵. (Ezen útvonal aberráns működése a daganatokban is központi – pl. mutációk aktiválhatják –, és endometriózissban is terápiás célt jelenthet.)
- **Wnt/ β -katenin útvonal:** A **Wnt** jelátvitel (és a β -katenin felhalmozódása a sejtmagban) számos daganatban a sejtnövekedés motorja. Endometriózissban is találtak fokozott β -katenin aktivitást némely lézióban, ami hozzájárulhat a sejtek *transzformált* jellegéhez (fokozott proliferáció, EMT – epiteliális-mezenchimális átmenet – elősegítése). Bár nem minden esetben mutatható ki, a Wnt útvonal gátlása egy lehetséges terápiás stratégia lehet a kóros endometrium-sejtek visszaszorítására.
- **TGF- β /SMAD útvonal és fibrózis:** A **TGF- β** (transzformáló növekedési faktor béta) túlzott termelődése a peritoneális mikro-környezetben az endometriózissra jellemző. A TGF- β aktiválja a **SMAD** fehérjéket, melyek fibrotikus génexpressziós programot indítanak el. Ennek következménye a hegesedés, összenövések képződése és a petefészkek, petevezetők morfológiai torzulása. Ez a folyamat fenntartja és súlyosbítja a betegséget (pl. a **szöveti remodeling** révén a léziók „befészkelik” magukat a környezetbe) ¹².
- **Angiogenezis és érrellátás szabályozása:** A léziók vérellátásának növelésében több jelút is részt vesz. Az **HIF-1 α** (hipoxia-indukálta faktor) stabilizálódik a léziók hipoxiás magjában, és fokozza az **VEGF** termelést, ami érnövekedést indukál ¹⁴. Emellett a **STAT3, MAPK** és **PI3K** útvonalak is közreműködnek a pro-angiogén gének aktiválásában. Az eredmény: sűrű kapilláris hálózat alakul ki a léziók körül, hasonlóan a daganatok neovascularizációjához.
- **Idegi beáramlás (neurogenézis):** Érdekes daganatszerű jelenség, hogy az endometriotikus csomók idegeket vonzanak magukhoz (és akár növekedési faktorok hatására idegsejtnyúlványok nőnek beléjük). Magas **NGF (idegnövekedési faktor)** és egyéb neurotrop faktor szintet mértek endometriózissban, ami magyarázza a léziók környezetében kialakuló új idegrostokat ¹³. Ez a folyamat felelős lehet a fokozott fájdalomérzetért, és egyben párhuzamba állítható a daganatokban megfigyelt idegi invázióval (tumorok is képesek beidegződni, bár ott más következményekkel).

4. Metabolikus útvonalak és Warburg-hatás endometriózissban

A malignus sejtek egyik ismert jellemzője a metabolikus újraprogramozás (Warburg-effektus), melyben a sejtek az energiatermelés és bioszintézis érdekében átalakítják anyagcseréjüket. Egyre több bizonyíték utal arra, hogy az endometriózissban hasonló metabolikus eltérések zajlanak, amelyek a léziók fennmaradását segítik elő ¹⁶ ¹⁵.

- **Hipoxia és HIF-1 α aktiváció:** Az endometriotikus léziók gyakran hipoxiás mikro-környezetben vannak – a menstruációs eredetű vér lerakódása, a rossz vérellátás miatt oxigénhiány alakul ki bennük. A hipoxia stabilizálja a **HIF-1 α** transzkripciósfaktort, ami „átkapcsolja” a sejteket anaerob

anyagcserére: fokozza a glükózfelvételt (GLUT1, GLUT4 transzporterek) és a glikolízis enzimeinek (HK2, PFK, LDH) kifejeződését ¹⁷ ¹⁸. Ennek eredményeként a sejtek oxigén nélkül is képesek ATP-t nyerni glükózból, bár kevésbé hatékony módon – ez a *Warburg-hatás*.

- **Warburg-szerű glikolízis az endometriózisban:** Normál körülmények között a sejtek oxigén jelenlétében elsősorban mitokondriális oxidatív foszforilációval termelnek energiát, de a daganatok – és endometriotikus sejtek – inkább a glikolízist preferálják akkor is, ha lenne elég oxigén ¹⁹ ²⁰. Endometriózis léziókban kimutatták az **aerob glikolízis** jeleit: fokozott glükózfelvétel PET vizsgálatokban, emelkedett tejsavszint a peritoneális folyadékban, és a glikolízis kulcsenzimeinek túlzott aktivitása ¹⁶ ¹⁵. Ez a metabolikus átrendeződés biztosítja a sejtek számára az energiát és a bioszintézis alapanyagait (pl. nukleotidok, aminosavak) a túléléshez és proliferációhoz.
- **Mitokondriális diszfunkció:** Az endometriotikus sejtek mitokondriumai gyakran nem működnek optimálisan – a hipoxia, oxidatív stressz és esetleges genetikai eltérések miatt. Ennek következtében csökken az oxidatív foszforiláció hatékonysága, és a sejtek még inkább a glikolízisre szorúlnak. Az endometriózis szövetek proteomikai vizsgálatai csökkent mitokondriális enzimaktivitást és sérült légzési láncot mutattak ki ²¹ ²². A mitokondriális energiahiányt a sejtek fokozott glükózhasznosítással kompenzálják.
- **Laktát és mikro-környezet:** A Warburg-hatás melléktermékeként sok **laktát** keletkezik, ami kiválasztódik a léziók környezetébe. A laktát nem csupán „hulladék”: savas, immunmoduláns közeget teremt, ami gátolja a T-sejteket és makrofágokat, elősegítve az immunelkerülést. Ráadásul a laktát önmagában serkenti a **VEGF** termelést és az angiogenezist ²² ²³. Tehát a fokozott glikolízis hozzájárul egy önmagát erősítő körhöz: laktát → angiogenezis → jobb tápanyagellátás a lézióknak.
- **Ösztrogén-anyagcsere kapcsolat:** Az ösztrogén nemcsak hormonálisan hat, de befolyásolja az anyagcserét is. Endometriózisban a léziók helyileg ösztrogént termelnek (magas aromatáz aktivitás), ami autokrin módon serkenti a sejteket. Az ösztrogén fokozza a glikolízis enzimeinek expresszióját és a *Warburg-hatást*, valamint csökkenti a sejtmagban a peroxiszóma-proliferátor aktivált receptor gamma (PPAR- γ) aktivitását, ami normálisan lassítaná az anyagcserét. Az eredmény egy „*hiper-anyagcserejű*” sejtállapot.
- **Oxidatív stressz és vas lerakódás:** Az endometriózis léziók környezetében gyakori a magas **ROS** (reaktív oxigén gyök) szint és oxidatív stressz. Ennek egyik oka, hogy a menstruációs vérből származó **vas** lerakódik a szövetekben (pl. petefészek csokoládécisztákban), és a vas által generált szabadgyökök károsítják a sejteket. Paradox módon a krónikus oxidatív stressz szelektálhat olyan sejteket, melyek képesek túlélni e károsító környezetben – hasonlóan ahhoz, ahogy daganatokban is az oxidatív stressz túlélő populáció előnyt nyer. Az ilyen sejtekben gyakran aktiválódik az **Nrf2** antioxidáns útvonal, amely növeli a glutation és más védőenzimek szintjét, tovább segítve a túlélést.
- **Következmények:** A fenti metabolikus adaptációk révén az endometriotikus sejtek *energiaéhes, túlélésre optimalizált* fenotípust öltenek. A Warburg-szerű anyagcsere nem hatékony ATP-termelés szempontjából, de előnyt jelent a gyors növekedéshez és szélsőséges körülmények (hipoxia, savas pH, immunválasz) elviseléséhez ¹⁴ ¹⁵. Ez a metabolikus sérülékenység azonban lehetőséget is kínál: **terápiás beavatkozásokkal** (pl. glikolízis gátlása) célba vehető az endometriózis ezen „üzemanyaga”, ami új kezelési stratégiát jelent (lásd később a DCA példáját).

5. Terápiás lehetőségek újrapozicionált szerekkel

A daganatszerű molekuláris eltérések ismeretében felmerül a kérdés: kihasználhatjuk-e ezeket a gyenge pontokat az endometriózis kezelésében? A gyógyszer-újrapozicionálás lényege, hogy meglévő, más betegségekre (pl. daganatokra, parazitózisokra) engedélyezett szereket próbálunk ki új indikációban – jelen esetben endometriózisban. Ezek a szerek gyakran olcsók, jól ismert a biztonságosságuk, és a célpontjaik egybeesnek az

endometriózis kóros útvonalaival. **Az alábbiakban** áttekintjük a legígéretesebb újrapozicionált szereket és kiegészítőket, melyek potenciálisan gátolhatják az endometriózis progresszióját.

- **Ivermectin (antiparazitikum):** Eredetileg széles spektrumú féregghajtó, de az utóbbi években kiderült, hogy *számos tumorelles hatással* is bír. Preklinikai kutatások szerint az ivermectin gátolja a **Wnt/ β -katenin** jelátvitelt daganatokban, ezzel csökkentve a ráksejtek proliferációját és össejszerű tulajdonságait ²⁴. Endometriózisban külön figyelemre méltó az ivermectin **anti-angiogén potenciálja**: egy in silico gyógyszervizsgálat azt találta, hogy az ivermectin erősen kötődik az **ISL2** (ISL LIM homeobox 2) fehérjéhez, amely egy angiogenezist serkentő faktor ²⁵. Ez stabil komplexet képezve gátolhatja az ISL2 működését, így mérsékelheti a kóros érnövekedést a léziókban. A tanulmány következtetése szerint az ivermectin a vizsgált ~2500 engedélyezett hatóanyag közül a legígéretesebb jelölt volt az ISL2 gátlására, és ezáltal az endometriózis modulálására ²⁶ ²⁷. **Egyéb hatások:** Az ivermectin immunmoduláló hatású (befolyásolja a makrofágok polarizációját), továbbá bizonyos tumorsejtekben az **AKT/mTOR** útvonalat is gátolhatja – ezek mind relevánsak lehetnek endometriózisban is. (Megjegyzés: az ivermectin alkalmazását emberben endometriózisra még nem tesztelték klinikai vizsgálatban, de a laboratóriumi eredmények alapján indokolt lenne a kipróbálása.)
- **Mebendazol és fenbendazol (benzimidazol típusú szerek):** Mindkettő a benzimidazol csoportba tartozó féregghajtó. A **mebendazol** humán orvosi (pl. cérnagiliszta ellen), míg a **fenbendazol** állatorvosi használatú (pl. kutyák daganatos betegek körében is ismertté vált alternatív szer). **Hatásmechanizmus:** Ezek a szerek a **tubulin polimerizációt gátolják**, megakadályozva a mikrotubulusok kialakulását a sejtosztódáshoz szükséges orsófonálban ²⁸. Ráksejtekben ez apoptózist indukál: pl. mebendazol hatására a Bcl-2 fehérje (anti-apoptotikus faktor) inaktíválódik foszforiláció útján, megnő a pro-apoptotikus *Bax*, és kaspázok (-8, -9, -3) aktiválódnak, ami programozott sejthalálhoz vezet ²⁹ ³⁰. Fontos, hogy a mebendazol **p53-tól függetlenül is** képes sejtlő hatást kiváltani, tehát olyan sejtekben is hat, ahol a normál apoptózisútvonalak hibásak ³⁰.
 - **Anti-angiogén és immunhatások:** A mebendazolról kimutatták, hogy gátolhatja a **VEGFR-2** receptort (érnövekedési faktor receptor), amivel közvetlenül is akadályozhatja az angiogenezist ³¹.(Albendazol nevű rokon szerrel in vivo is igazoltak érgátló hatást petefészek-daganat modellben ³¹.) Továbbá, a mikrotubulus-gátlás **immunstimuláló** hatású is lehet: daganatos vizsgálatok utalnak rá, hogy a metronómikus dózisú tubulinszerek javítják az immunrendszer daganatellenes aktivitását ³². Feltételezhető, hogy hasonló módon a mebendazol/fenbendazol segítheti az immunrendszert az endometriózis szövetek felszámolásában is.
 - **Relevancia endometriózisban:** Bár konkrét klinikai adat nincs, **elméletileg** a benzimidazolok több fronton is támadhatják az endometriózist: (1) lassítják a léziók **proliferációját** a sejtosztódás gátlásával, (2) elősegítik a kóros sejtek **pusztulását** (apoptózis), (3) csökkenthetik az **angiogenezist**, így a léziók vérellátását, (4) **gyulladáscsökkentő** hatásuk is lehetnek. Egy Reddit-közösségben idézett összefoglaló szerint a fenbendazol gátolja a glükózfelvételt és indukálja a daganatsejtek apoptózist (p53 aktivációval), továbbá visszszorítja az erek képződését a daganatokban – hasonló mechanizmusok révén *elméletileg* az endometriózis túlélését és terjedését is akadályozhatná ³³ ³⁴. A mebendazol humán alkalmazása könnyebb (jó tolerálhatóság, OTC hozzáférhetőség sok országban), így ha hatásosnak bizonyulna, kézenfekvő választás lehetne endometriózis off-label terápiájára is ³⁵ ³⁶. **Fontos azonban kiemelni:** jelenleg nincsenek publikált klinikai vizsgálatok e szerekkel endometriózisban – használatuk egyelőre kísérleti jellegű, bár onkológiai sikerek és állatkísérletes eredmények alapján indokolt a további kutatás. (Érdekesség: egy állatkísérletes megfigyelés szerint endometriózisos páviánoknál a fenbendazol féregghajtó kezelés mellékhatásként javította a termékenységet, ami szintén a potenciális pozitív hatásra utal ³⁷ ³⁸.)

- **Aspirin (acetilszalicilsav):** A jól ismert „*fájdalomcsillapító*” valójában sokrétű hatású szer, mely irreverzibilisen gátolja a **COX-1** és **COX-2** enzimeket. Endometriózisban – amint korábban tárgyaltuk – a COX-2 túlaktivált, és ez fokozza a prosztaglandin-termelést, az inváziót és az angiogenezist ¹¹. Az **aszpirin** gátolja a COX-2-t, így csökkenti a gyulladást és a fájdalmat. Állatkísérletekben az aszpirin adása mérsékelte az endometriotikus léziók fibrotikus átépülését a **TGF-β1/Smad** útvonal gátlása révén ³⁹. Emberben végzett retrospektív vizsgálatok utalnak rá, hogy a rendszeres aszpirin-használat összefügghet az endometriózis okozta meddőség enyhébb formájával: pl. egy tanulmány szerint endometriózisban szenvedő nők *IVF kezelésének sikerességét* javíthatja a kis dózisú aszpirin ⁴⁰. (Az aszpirin javította az endometrium vastagságát és a petefészek véráramlását, így a beágyazódás esélyét – ezt más meddőségi populációkban is leírták.) Ugyanakkor a szisztematikus elemzések óvatosságra intenek: a rendelkezésre álló adatok még nem elegendőek az aszpirin rutinszerű ajánlásához endometriózisban, további kutatások szükségesek a hatásosság és biztonság tisztázására ⁴¹ ⁴². Ennek ellenére, figyelembe véve olcsóságát és elérhetőségét, az aszpirin *kiegészítő kezelésként* szóba jöhet – különösen gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító előnyei miatt – az orvosi javaslat alapján.
- **Epigallokatekin-gallát (EGCG, zöld tea kivonat):** A zöld tea fő polifenolja, erős **antioxidáns és gyulladáscsökkentő** hatásáról ismert. Az endometriózis terápiájában az EGCG az egyik legtanulmányozottabb természetes anyag. **Állatkísérletes bizonyítékok:** Több egér/kísérletes modellben az EGCG kezelés **jelentősen csökkentette** az endometriotikus léziók számát és méretét, valamint gátolta a léziók érellátását ⁴³ ⁴⁴. Az EGCG *anti-angiogén* hatása részben a VEGF útvonal gátlásából fakad: kimutatták, hogy EGCG adása mellett a léziókban kevesebb működő ér képződik és csökken a VEGF-A és VEGF-C szintje ⁴⁴. Emellett **pro-apoptotikus** hatású is: fokozza a kóros endometriális sejtek pusztulását (apoptózist) és gátolja a tovaerjedésüket ⁴⁵ ⁴⁶.
Mechanizmusok: Molekulárisan az EGCG több ponton hat: semlegesíti a szabadgyököket (csökkentve az oxidatív stresszt), csökkenti a gyulladást okozó citokineket (TNF-α, IL-1β, IL-6) és gátolja a kulcsfontosságú jelátviteli útvonalakat, pl. a **RTK/ERK** és **NF-κB** útvonalakat ⁶ ⁴⁷. Továbbá epigenetikai hatásai is vannak: módosíthatja bizonyos gének metilációját és hiszton-acetilációját, ami hosszabb távú változásokat idézhet elő a sejtviselkedésben ⁴⁸. **Klinikai státusz:** Az ígéretes preklinikai adatok nyomán már zajlanak humán vizsgálatok is. Egy randomizált fázis II klinikai vizsgálat értékeli az EGCG hatását endometriózisban szenvedő nők körében ⁴⁹. A cél a fájdalom és a léziók méretének csökkenése non-hormonális kezelésként. Ezen túl az EGCG biztonságosnak tűnik (élelmiszer-eredetű anyag lévén), bár nagy dózisban májterhelő lehet, ezért orvosi kontroll javasolt alkalmazásakor.
- **Kurkumin (Curcuma longa kivonat):** A kurkumából származó sárga pigment tradicionálisan gyulladáscsökkentő szerként ismert, napjainkban pedig intenzíven kutatják krónikus betegségekben betöltött szerepét. **Endometriózisban** a kurkumin több fronton kedvező hatást mutatott:
 - *Gyulladás és NF-κB gátlás:* A kurkumin erőteljesen **gátolja az NF-κB** útvonalat – megakadályozza, hogy a p65 egység a sejtmagba transzlokálódjon, így csökkenti a gyulladást okozó gének (pl. COX-2, IL-8) kifejeződését ⁵⁰ ⁵¹. Ezzel párhuzamosan növeli az IκBα (az NF-κB inhibitor fehérje) szintjét, tovább fékezve a gyulladást ⁵⁰. Ennek köszönhetően a kurkumin *mérsékli a peritoneális gyulladást*, ami az endometriózis egyik motorja.
 - *Sejtsztódás és invázió gátlása:* Kísérletes endometriózis modellekben a kurkumin **kisebbsé tette a léziókat**, valószínűleg azért, mert gátolta a sejtek invázióját és osztódását. Részben a mátrix metalloproteinázok (pl. **MMP-3**) szintjének csökkentése révén nehezítette meg a sejtek környezetbe történő benövését ⁵⁰.
 - *Apoptózis indukálása:* A kurkumin elősegíti a kóros sejtek elhalását: növeli a **pro-apoptotikus** fehérjék arányát (pl. emeli a Bax/Bcl-2 arányt, citokróm-c kiáramlást vált ki a mitokondriumból, aktiválja a kaszpáz-9-et) ⁵² ⁵³. Ezen kívül fokozza a kaszpáz-8 aktivitást is, ami a *külső apoptotikus*

útvonalat erősíti ⁵³. Összességében a kurkumin hatására az endometriózisos sejtek kevésbé képesek elkerülni a sejthalált.

– *Anti-angiogén hatás*: A kurkumin csökkenti a **VEGF** és **VEGFR2** expresszióját is az endometriózisban, továbbá gátolja a fibroblaszt növekedési faktorok jelátvitelét. Így a léziók érújdonképződése mérséklődik, ami hátráltatja a növekedésüket.

Fejlesztési státusz: Jelenleg is folyamatban van egy klinikai vizsgálat, amely a kurkumin hatását méri fel endometriózisos nők tüneteire és a betegség markereire ⁵⁴. A kurkumin szájon át adva biztonságosnak tűnik (évek óta étrend-kiegészítőként használják), bár felszívódása korlátozott – ezért gyakran piperinnel (feketebors-kivonat) kombinálják a jobb biohasznosulás érdekében.

- **Kvercetin**: Egy természetes flavonoid antioxidáns (pl. hagymában, almában, bogyós gyümölcsökben található). *Lehetséges szerepe endometriózisban*: A kvercetin széles körű **sejtvédő és gyulladáscsökkentő** hatású, és az utóbbi években vizsgálni kezdték endometriózis ellen is. In vitro kísérletekben a kvercetin **gátolta az endometriózisos stromasejtek proliferációját, és növelte az apoptózisukat** (DNS-fragmentációt indukált a sejtekben) ⁵⁵. Ugyancsak akadályozta a sejtek migrációját és invázióját a laboratóriumi modellekben ⁵⁶ ⁵⁷. A hatás mechanizmusában az **AKT és ERK** jelút modulációja, valamint a **cyclin D1** szint csökkenése szerepel ⁵⁵ ⁵⁸. Állatkísérletekben is biztató eredményeket láttak: egér endometriózis modellekben a kvercetin kezeléssel **kisebb és kevésbé érzett léziók** alakultak ki, továbbá javult az **endometriális decidualizáció** (a méhnyálkahártya átalakulási képessége), ami a termékenység szempontjából fontos ⁵⁸ ⁵⁹. Sőt, a kvercetinről kiderült, hogy **NR4A1** nukleáris receptort gátló hatása van, ami a gyulladásos és növekedési folyamatokat szabályozza – ennek gátlása hozzájárulhatott a léziók zsugorodásához egérben ⁵⁷. Jelenleg egy klinikai trial is fut a kvercetin kiegészítő adásának hatásáról endometriózisban (elsődleges eredmények még nem ismertek) ⁶⁰. Mivel a kvercetin természetes és viszonylag ártalmatlan anyag, a jövőben akár *terápiás kiegészítőként* is alkalmazható lehet az endometriózis kezelésében – különös tekintettel gyulladáscsökkentő hatására és esetleges fájdalomcsillapító szerepére.

- **Egyéb ígéretes újrapozicionált szerek:**

- **Melatonin**: A tobozmirigy hormonja erős antioxidáns és enyhe antiösztrogén hatással is bír. Egy kisméretű RCT-ben a melatonin (napi 10 mg) jelentősen csökkentette az endometriózis okozta fájdalmat és javította az alvást a betegekénél ⁶¹. Hatásmechanizmusa: semlegesíti a szabadgyököket, csökkenti az ösztrogénszintet és elősegítheti az apoptózist a léziókban. További előnye, hogy segít normalizálni a cirkadián ritmust, ami krónikus fájdalom szindrómában gyakran felborul.
- **Resveratrol**: A vörösborban is megtalálható polifenol már bizonyította endometriózis-ellenes hatását állatkísérletben: patkányokban a resveratrol csökkentette a léziók méretét és a gyulladásos citokinek szintjét. Emberben egyes pilot vizsgálatokban a resveratrol kiegészítés *az hormonkezelés melletti* adjuvánsként javította a tüneteket. Jelenleg is fut klinikai vizsgálat resveratrol + kombinált terápiával endometriózisban ⁶².
- **Dichloroacetát (DCA)**: Nem hagyományos gyógyszer, de a metabolikus célpontú terápia úttörő példája. A DCA a **PDK1** enzim gátlásával újraaktiválja a mitokondriális oxidatív foszforilációt, ezzel **visszaszorítja a Warburg-hatást**. Egy állatkísérletben DCA adásával csökkent a peritoneális folyadék laktátszintje és **összezsugorodtak a léziók** ⁶³. Egy 2019-es pilot humán kutatásban pedig a DCA-t kapó endometriózisos nők fájdalomszintje és léziómérete is tendenciálisan csökkent, bár a minta kicsi volt ⁶⁴. A DCA mellékhatása lehet enyhe neuropátia, ezért óvatos dózis-titrálás kell. Mindenesetre a DCA jól példázza, hogy a **metabolikus terápia** (a kóros glikolízis gátlása) működőképes stratégia lehet endometriózisban is.

Megjegyzés: Az említett szerek többsége **kísérleti fázisban** van endometriózis indikációban. Alkalmazásuk előtt alapos klinikai vizsgálatok szükségesek a hatásosság és biztonság igazolására ⁴¹. Ugyanakkor a jelenlegi eredmények biztatóak, és rámutatnak, hogy a hagyományos hormonterápián túl is vannak lehetőségek – különösen a súlyos, terápia-rezisztens esetekben. Az „off-label” használat mindig egyedi mérlegelést igényel orvosi részről, de a betegek informálása ezekről a kutatásokról fontos része a közös döntéshozatalnak.

6. Összefoglalás és konklúziók

- **Összegzés:** Az endometriózis számos *daganatszerű* biológiai tulajdonsággal rendelkezik: invazív növekedés, krónikus gyulladás, apoptózis elkerülése, fokozott angiogenezis és anyagcsere-újraprogramozás jellemzi. E közös jellemzők felismerése paradigmaváltást hozhat a betegség megértésében – eszerint az endometriózis nem pusztán hormonális diszfunkció, hanem egy komplex, több rendszerre kiterjedő kórkép ⁴ ⁵. Ez magyarázza a magas kiújulási rátát és a terápiás nehézségeket, ugyanakkor új *targeteket* kínál a kezelés számára.
- **Terápiás perspektíva:** A jelenlegi standard kezelések (hormonális supresszió, műtét) mellé felzárkózóban vannak az *innovatív, célzott* megközelítések. A daganatokban sikerrel alkalmazott vagy vizsgált szerek – mint az mTOR-gátlók, angiogenezis-gátlók, immunterápiák – közül többet érdemes megfontolni endometriózisban is. Az általunk tárgyalt újrapozicionált szerek (ivermectin, mebendazol/fenbendazol, EGCG, kurkumin, kvercetin, stb.) mind azt demonstrálják, hogy **nem-hormonális úton is modulálható** a betegség. Ezek a szerek a kóros jelátviteli és metabolikus útvonalakra hatva a betegség *gyökerét* célozzák meg, nem csupán a tüneteket ⁴⁹ ⁵⁴.
- **Klinikai gyakorlatba ültetés:** A következő előadó (Anna, a LifeUp társalapítója) személyes tapasztalatain keresztül fogja bemutatni, miként alkalmazhatók egyes említett *újrapozicionált szerek* a gyakorlatban, akár kombinációban a konvencionális terápiákkal. Külön ki fog térni rá, hogyan segítette a mellrák elleni küzdelmét pl. a mebendazol, ivermectin vagy a kurkumin – e példák rávilágítanak a *transzlációs orvoslás* jelentőségére, azaz arra, hogyan vihetők át a laboratóriumi felismerések a betegágy mellé. Az ő története azt is hangsúlyozza, hogy az egyéni orvosi döntésekben, a *betegközpontú megközelítésben* már most megjelennek ezek az alternatív lehetőségek, természetesen kontrollált keretek között.
- **Záró gondolat:** Az endometriózis kezelésének jövője valószínűleg a *kombinált megközelítés* lesz – a hagyományos hormonális kezelés, sebészet és életmódbeli változtatások mellé integrálódhatnak a célzott molekuláris terápiák és újrapozicionált gyógyszerek. A mostani kutatások alapján reményre ad okot, hogy e komplex betegség **„motorját” lelassíthatjuk** a kritikus útvonalak gátlásával. További jól megtervezett klinikai vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, mely szer kinek és mikor javasolható ⁴¹, de az irány ígéretes. Az endometriózisban szenvedők milliói számára a tudományos előrehaladás és a holisztikus szemlélet jobb életminőséget, kevesebb fájdalmat és talán idővel magasabb gyógyulási esélyt jelenthet. A mai konferencia is hozzájárul ahhoz, hogy ez a vízió valóra váljon.

Források: Az előadás során elhangzott állításokat szakirodalmi adatok támasztják alá – a hivatkozások között szerepelnek friss nemzetközi kutatási eredmények (pl. *Hallmarks of Endometriosis* áttekintés ⁴ ⁵, *Warburg-like metabolic reprogramming in endometriosis* tanulmány ¹⁶ ¹⁵, valamint klinikai kísérletek regiszterei és *in vitro* kísérletek adatai). Ezen publikációk részletes listája a kiadott anyagban megtalálható lesz. Az újrapozicionált szerekre vonatkozó információk egy része előzetes adatokon, kis mintaszámú vizsgálatokon vagy más indikációkból való extrapoláción alapul – ezeket külön jelöltük, és *óvatossággal, de*

bizakodással kezeljük. A tudomány folyamatosan fejlődik, és bízunk benne, hogy a következő években még több bizonyíték áll majd rendelkezésre az endometriózis innovatív kezeléséhez.

-
- 1 2 3 9 14 15 16 17 18 21 22 23 63 64 Warburg-like Metabolic Reprogramming in Endometriosis: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Approaches - PMC
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12195805/>
- 4 5 7 8 12 13 49 54 61 62 The Hallmarks of Endometriosis - PMC
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11175833/>
- 6 43 45 46 47 48 Frontiers | Therapeutic potential of epigallocatechin gallate in gynecologic cancer, endometriosis, polycystic ovary syndrome: a mechanistic and translational perspective
<https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2025.1746959/full>
- 10 51 52 53 Curcumin and Endometriosis
<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2440>
- 11 40 41 42 Endometriosis and aspirin: a systematic review - PMC
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11384985/>
- 19 20 33 34 35 36 Mebendazole : r/endometriosis
<https://www.reddit.com/r/endometriosis/comments/1hzp1gc/mebendazole/>
- 24 Ivermectin found to suppresses tumour development
<https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/67444/ivermectin-anti-cancer-effect/>
- 25 26 27 Drug Repurposing for Targeting ISL LIM Homeobox 2 in Treatment of Endometriosis: A Computational Study - PMC
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12207329/>
- 28 29 30 31 32 Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)—mebendazole as an anti-cancer agent - PMC
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4096024/>
- 37 38 (PDF) Fenbendazole treatment is associated with increased cycle fecundity rate in subfertile baboons
https://www.researchgate.net/publication/315347589_Fenbendazole_treatment_is_associated_with_increased_cycle_fecundity_rate_in_subfertile_baboons
- 39 Aspirin inhibits endometrial fibrosis by suppressing the TGF-β1 ...
<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2020.4506>
- 44 Green tea epigallocatechin-3-gallate inhibits angiogenesis and ...
[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(11\)01103-4/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(11)01103-4/fulltext)
- 50 Curcumin as anti-endometriotic agent: Implication of MMP-3 and ...
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295211009464>
- 55 Quercetin inhibits proliferation of endometriosis regulating cyclin D1 ...
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286318306284>
- 56 Therapeutic effects and molecular mechanisms of quercetin in ...
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332224003020>
- 57 Quercetin, a senolytic, enhances endometrial stromal cell ... - medRxiv
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.08.30.23294800v1>

58 59 Quercetin enhances decidualization through AKT-ERK-p53 ...

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39118090/>

60 Effect of Quercetin Supplementation on Endometriosis Outcomes

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05983224>