



Endometriosis: ¿por qué no la elimina el sistema inmunológico?

RESUMEN

La endometriosis es una afección inflamatoria dependiente de estrógenos que se caracteriza por la coexistencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Los síntomas más comunes de la endometriosis son el dolor pélvico y la infertilidad. El dolor intenso puede afectar la calidad de vida de la mujer. Aproximadamente 10% de las mujeres en edad reproductiva tienen endometriosis. El principal objetivo de este trabajo es exponer las alteraciones del sistema inmunológico en pacientes con endometriosis que impiden la eliminación del tejido endometrial ectópico. Se describen algunas de las alteraciones en los distintos tipos de leucocitos, citocinas y factores reguladores de la respuesta inmunológica coexistentes en pacientes con endometriosis y los mecanismos por los que estas alteraciones no sólo favorecen la "tolerancia inmunológica" hacia los implantes endometriósicos sino que, por el contrario, favorecen la progresión de la enfermedad al estimular la proliferación y angiogénesis e inhibir la apoptosis del tejido endometrial ectópico.

Palabras clave: endometriosis, ambiente peritoneal, leucocitos, citocinas, estrógenos.

Endometriosis. Why is not removed by the immune system?

ABSTRACT

Endometriosis is a gynecological inflammatory and estrogen dependent pathology, defined as the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. The two most common symptoms of endometriosis are pelvic pain and infertility. This pain can be so intense that it affects the quality of life of women, from their relationships to their daily activities. Approximately 10% of women of reproductive age suffer from this disease. The main objective of this work was to investigate which immune system abnormalities present in patients with endometriosis that prevents ectopic endometrial tissue removal. Here we describe a series of changes in the different types of leukocytes, cytokines and factors that regulate the immune response seen in patients with endometriosis and the mechanisms by which these changes, not only favor "immunological tolerance" to the endometrial implants but at the same time stimulate the development of the disease by increasing cell proliferation and angiogenesis and inhibition of apoptosis ectopic endometrial tissue.

Key words: Endometriosis, peritoneal environment, leukocytes, cytokines, estrogens

Rosa Inés Barañao

Laboratorio de Inmunología de la Reproducción, Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Fundación Instituto de Biología y Medicina Experimental (FIBYME), Buenos Aires, Argentina.

Recibido: junio 2014

Aceptado: agosto 2014

Correspondencia:

Dra. Rosa Inés Barañao
Directora del Laboratorio de Inmunología de la Reproducción IBYME-CONICET
Vuelta de Obligado 2490 (C1428ADN). Buenos Aires, Argentina.
inesbaranao@ibyme.conicet.gov.ar

Este artículo debe citarse como

Barañao RI. Endometriosis: ¿por qué no la elimina el sistema inmunológico? Ginecol Obstet Mex 2014;82:755-763.

ANTECEDENTES

La endometriosis es la existencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Es una afección benigna, inflamatoria y estrógeno-dependiente. Sus principales síntomas son: dolor pélvico agudo, previo o durante la menstruación o dolor crónico e infertilidad. Es una enfermedad que afecta de 10 a 15% de las mujeres en edad reproductiva y 50 a 80% de estas pacientes son infértiles.¹

La teoría que hoy más se acepta para explicar su origen es la propuesta por Sampson, que sugiere el paso de fluido menstrual retrógrado a través de las trompas de Falopio y su posterior implantación en la cavidad peritoneal, adjudicándole un origen eutópico a las lesiones endometriósicas. Sin embargo, en la mayoría de las mujeres en edad reproductiva es frecuente la menstruación retrógrada, de ahí que se piense que en el mínimo porcentaje de mujeres que evidencian clínicamente esta afección existen otros factores que favorecen la adherencia y crecimiento de estos implantes.²

Un mecanismo posible es que el tejido endometrial de las mujeres con endometriosis tenga características diferentes al tejido de las mujeres sin esta afectación. Con base en esta hipótesis, distintos autores han demostrado que el endometrio de estas pacientes tiene mayor capacidad de proliferación y supervivencia, características que favorecen su persistencia y crecimiento en sitios ectópicos.³ Sin embargo, hasta el momento existen interrogantes sin responder acerca de esta enigmática enfermedad: ¿porqué el sistema inmunológico no elimina el tejido endometrial ectópico de la cavidad peritoneal? ¿qué alteraciones del sistema inmunológico tienen las pacientes con endometriosis?

En un intento por responder estas preguntas, esta revisión se concentrará en las alteraciones inmunológicas en el ambiente peritoneal de las

pacientes con endometriosis y su posible participación en el inicio.

Alteraciones en las poblaciones leucocitarias

Células dendríticas. La escasa bibliografía al respecto indica que en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis la concentración de células dendríticas inmaduras es menor que en quienes no tienen esta afección. Las células dendríticas participan en la vigilancia inmunológica y en la captura del antígeno de tejidos periféricos; sin embargo, en el tejido endometrial ectópico hay mayor cantidad de estas células que están ahí para estimular la angiogénesis.^{4,5} Está demostrado que el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis estimula la diferenciación de monocitos hacia macrófagos y no hacia las células dendríticas.⁶

Hace poco aparecieron dos artículos en donde se reporta el empleo de un modelo de endometriosis murina en ratones transgénicos que expresan el receptor para la toxina de la difteria y que pueden depletarse de células dendríticas mediante la inyección de esa toxina; sin embargo, los resultados obtenidos fueron contradictorios. En uno de ellos⁷ se sugiere que el inicio de la endometriosis depende de la coexistencia de células dendríticas endógenas que mantienen al tejido ectópico y favorecen la neoangiogénesis. También sugieren un nuevo enfoque terapéutico para la endometriosis que apunta al bloqueo de la función de las células dendríticas o a interferir su migración a las lesiones. Otro autor⁸ propone que las células dendríticas activadas dentro lesiones activan las células T y disminuyen el inicio de las lesiones. Asimismo, la modificación del subconjunto de células dendríticas en el ambiente peritoneal puede reducir el crecimiento de las lesiones; además, proporciona las bases para futura investigación de objetivos inmunes selectivos, como opciones terapéuticas médicas más eficaces para esta enfermedad.



Macrófagos. Las pacientes con endometriosis tienen un significativo aumento de macrófagos peritoneales con respecto de las mujeres controles; esto es más evidente al inicio de la enfermedad; sin embargo, los porcentajes de macrófagos peritoneales que expresan antígenos HLA-DR, es decir los que son capaces de realizar una presentación antigénica, están significativamente disminuidos.⁹ Otros autores han corroborado esta disminución macrófagos HLA-DR+ y han sugerido que este efecto es mediado por el aumento de interleucina-10 (IL-10).¹⁰ Los macrófagos peritoneales de pacientes con endometriosis producen cantidades significativamente más elevadas de IL-1.⁹

Con base en estudios previos del efecto de las hormonas sexuales esteroideas en la funcionalidad de macrófagos peritoneales murinos^{11,12} y en el conocimiento de que la endometriosis es una enfermedad estrógeno dependiente, se evaluaron las concentraciones de estradiol en el líquido peritoneal de estas pacientes y se encontró que la concentración peritoneal de estradiol (E_2) en pacientes con endometriosis leve duplica la encontrada en mujeres controles y en pacientes con endometriosis avanzada esas concentraciones centuplicaban las normales. Si bien en estas pacientes las concentraciones de estrógenos no están alteradas en sangre periférica, el ambiente peritoneal hiperestrogénico es un factor coadyuvante para la enfermedad. Las altas concentraciones de estrógenos podrían deberse a la producción de estradiol por parte del tejido endometrial ectópico y, también, por los macrófagos peritoneales, puesto que se ha comprobado que ambos poseen la enzima aromatasa P450.¹³ También se ha demostrado que los macrófagos peritoneales de pacientes con endometriosis tienen mayor expresión de receptores para estrógeno (ER α ER β)^{14,15} y que son activados por el 17- β E_2 , no sólo con una modificación en su morfología sino en su funcionalidad.

Existe una amplia evidencia que apoya el concepto de que la endometriosis es una enfermedad inflamatoria pélvica. El ambiente peritoneal en estas pacientes es especialmente rico en prostaglandinas producidas sobre todo por los macrófagos. Los macrófagos peritoneales de las mujeres con endometriosis expresan concentraciones más altas de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2).¹⁶ Además la IL-1 β promueve la activación de la COX-2 y aumenta la producción de PGE₂ que activa la enzima aromatasa.¹⁷ Estas últimas aumentan la producción de estradiol y éste estimula la síntesis de PGE₂, completándose la retroalimentación positiva que promueve el aumento de la disponibilidad local de estradiol (Figura 1) Esta vía destaca la interacción de la dependencia de estrógeno y la inflamación en la endometriosis.

Otro de los factores solubles producidos por los macrófagos que influyen en el crecimiento de las lesiones endometriósicas es el de creci-

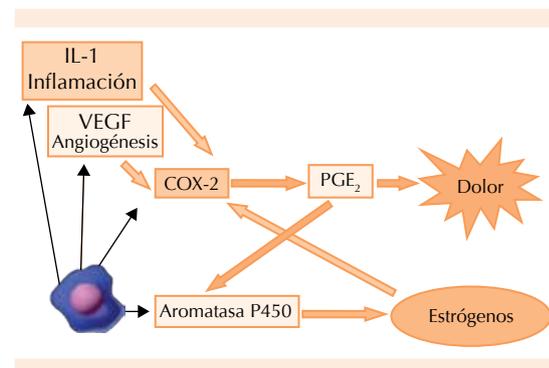


Figura 1. Los macrófagos peritoneales producen IL-1 (citocina proinflamatoria) y VEGF (factor de crecimiento de endotelio vascular), ambos factores estimulan la actividad de la enzima COX-2. Esta incrementa la producción de PGE₂ que, al mismo tiempo, provocará aumento del dolor y estimulará la actividad de la aromatasa P450 (que se encuentra en macrófagos y en endometrio ectópico). Estos factores contribuyen al aumento de las concentraciones de estrógenos intraperitoneales para crear un ciclo de retroalimentación positiva en la producción de COX-2 y un estado inflamatorio persistente.

miento de endotelio vascular (VEGF) porque éste facilita la neoangiogénesis necesaria para el mantenimiento de los implantes de tejido ectópico. Diversos autores coinciden en que los macrófagos peritoneales son los principales productores de factores pro-angiogénicos y el grupo de Mc Laren demostró que la producción de VEGF es regulada por las hormonas.¹⁸

Hoy se sabe que existen, al menos, dos poblaciones distintas de macrófagos, los M1 que son los que se activan de manera clásica. Son células efectoras capaces de matar a microorganismos intracelulares y células tumorales y de producir grandes cantidades de citocinas proinflamatorias. También existen macrófagos M2 que producen un tipo de respuesta antiinflamatoria que favorece el desarrollo de la inmunidad adaptativa Th2, promueven la angiogénesis y la reparación y remodelación tisular. Con base en estos datos es posible pensar que durante el crecimiento de la endometriosis el perfil de poblaciones macrofágicas peritoneales se va modificando conforme disminuye el estado inflamatorio y la enfermedad se hace crónica.^{19,20}

Células "Natural Killer (NK)". En una respuesta inmunológica normal, por la actividad de las células NK, las células endometriales ectópicas deben eliminarse de la cavidad peritoneal. Está comprobado que las células NK de mujeres sanas son capaces de lisar los implantes endometriósicos.²¹ Entonces ¿existe una deficiencia numérica o funcional de las células NK en las pacientes con endometriosis?

Algunos autores han descrito disminución, otros aumento y algunos más no observaron diferencias de estas células con respecto a las mujeres sanas; no obstante, existe una amplia concordancia en que hay una disminución de la actividad citotóxica de las células NK tanto hacia el endometrio autólogo como hacia el heterólogo, por parte de las NK periféricas y peritoneales.²¹

Además, se ha demostrado que las células NK de mujeres sanas disminuyen su citotoxicidad con el agregado *in vitro* de suero de pacientes con endometriosis o con medio condicionado de células de estroma endometrial.^{21,22} De acuerdo con Sikora y sus coautores²² la disminución de la citotoxicidad de las células NK en pacientes con endometriosis podría deberse a una serie de factores inmunorregulatorios que incluyen: incremento de los receptores inhibitorios (KIR), desequilibrio de citocinas Th1/Th2, coexistencia de antígenos HLA-G y HLA-E en el tejido endometrial ectópico y solubles, aumento de las concentraciones de IL-12p40, que actúa como un receptor soluble para la IL-12 e inhibe su acción estimuladora de la citotoxicidad, y el aumento de la forma soluble de la molécula de adhesión intracelular-1 (sICAM-1).

Linfocitos T. Diversos autores han publicado que en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis existe un aumento de LT;²³ sin embargo, la respuesta linfoproliferativa y la actividad citotóxica está disminuida, con diferencias según los estadios de la enfermedad.²³ Al igual que ocurre con la disminución de la citotoxicidad de las células NK, existen varios factores que podrían estar interviniendo para inhibir esta respuesta y a ellos se suma el posible aumento de la apoptosis inducida por el sistema Fas/FasL.²⁴

En las poblaciones de células LT "helper" o colaboradoras (Th), los Th17 rápidamente inician una respuesta inflamatoria mediante la producción de IL-17, que favorece el reclutamiento y activación de los leucocitos neutrófilos.²³ En el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis, Hirata y su grupo²⁵ han demostrado el aumento de Th17 e IL-17 que estimula la proliferación de células de estroma endometrial.

Otra de las poblaciones de células LT que merece especial atención en estas pacientes es la de las LT reguladores (LTreg), que suprimen la



activación del sistema inmunológico y favorecen los mecanismos de homeostasia y tolerancia inmunológica. De acuerdo con las observaciones de Berbic y colaboradores,²⁶ en estas pacientes hay menor cantidad de estas células en la sangre periférica, pero con significativo aumento en el líquido peritoneal.²⁶ Además, mientras que en el endometrio eutópico de mujeres sanas estas células disminuyen durante la fase secretoria, en las pacientes con endometriosis no se observa esa disminución. Estas dos últimas alteraciones favorecen los mecanismos de tolerancia y el no rechazo hacia el tejido endometrial ectópico.²⁷

Sin embargo, más recientemente Slabe y colaboradores²⁸ observaron un significativo aumento de células Treg en sangre periférica de pacientes con endometriosis en fase lútea que se correlaciona con el aumento de las concentraciones de cortisol observadas en esas pacientes.

Linfocitos B. Las pacientes con endometriosis tienen mayor cantidad de LB1 (productores de IgM) en el líquido peritoneal. Asimismo, el tejido endometrial ectópico comparado con el eutópico tiene mayor cantidad de células plasmáticas, que derivarían de estos LB1.²⁹ Algunos autores han descrito aumento de la población de LB2.³⁰

Alteraciones en las citocinas

Las citocinas son proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares. Son factores solubles que median la comunicación intercelular, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de anticuerpos. Su acción fundamental es en la regulación del mecanismo de la inflamación. Hay citocinas pro-inflamatorias o Th1 y otras antiinflamatorias-tolerogénicas o Th2/Th3.³¹ Dependiendo del tipo de antígeno que produzca la estimulación del sistema inmunológico se

incrementa uno u otro tipo de citocinas. Las Th1 inhiben la producción de Th2/Th3 y viceversa; sin embargo, para recuperar la homeostasis ambos tipos de respuesta tienden a equilibrarse.

Entre estas citocinas, algunas de las más estudiadas en relación con la endometriosis son:

IL-1. En nuestras evaluaciones observamos que las concentraciones de esta citocina en los cultivos de macrófagos y en el líquido peritoneal están aumentadas en pacientes con endometriosis leve, con respecto a los controles y a la endometriosis severa.⁹ Estos datos sustentan los hallazgos de otros autores que, aunque no agruparon a las pacientes según el grado de la enfermedad, encontraron elevadas las concentraciones de IL-1b en líquido peritoneal de estas pacientes, con respecto a las mujeres sin esta afectación.³²

IL-6. En comparación con las controles libres de endometriosis, el endometrio eutópico de las mujeres con esta enfermedad mostró mayor producción basal de IL-6.³³ También se demostró que la IL-6 estimula, significativamente, la expresión de aromatasa en cultivos de células de estroma endometrial.³⁴

IL-8. Esta citocina se produce en el tejido endometrial normal, y se observa aumento en su producción en la fase secretora tardía y en la proliferativa temprana.³⁵ En pacientes con endometriosis la concentración de IL-8 en el líquido peritoneal está significativamente aumentada, sobre todo en estadios avanzados de la enfermedad. Éste es un hecho relevante puesto que la IL-8 es un factor angiogénico y, de este modo, favorece la neovascularización del tejido ectópico. Al mismo tiempo, esta citocina puede facilitar el anclaje inicial de las células endometriales en la superficie peritoneal porque estimula la adhesión de las células de estroma endometrial a la fibronectina y la actividad de

metaloproteasas.³⁶ El tejido endometriósico produce grandes cantidades de IL-8 y también se ha descrito un incremento en la producción de IL-8 por monocitos de sangre periférica.

IL-4 e IL-10. Nuestras evaluaciones preliminares revelaron que en el líquido peritoneal de mujeres sin endometriosis las concentraciones de ambas citocinas son indetectables; en cambio, sí pudieron cuantificarse en pacientes con endometriosis. Se encontró que las concentraciones de IL-4 eran mayores en los estadios leves que en los severos de la enfermedad, mientras que la IL-10 sólo pudo cuantificarse en las pacientes con endometriosis severa.³⁷ La IL-4 y la IL-10 se han implicado en el crecimiento *in vitro* de las células endometriales y, por otro lado, inhiben la producción de citocinas proinflamatorias, como la IL-1, IL-6 e TNF- α . Las concentraciones de IL-10 encontradas en nuestro estudio, coincidieron con los valorados por Hsu y su grupo,³⁸ quienes también encontraron concentraciones elevadas de IL-4 en pacientes con endometriosis y le atribuyeron a una acción supresora de la citotoxicidad mediada por células T.

En la actualidad se dice que la endometriosis es una enfermedad "inflamatoria", pero con un perfil de citocinas Th2 (antiinflamatorias).³⁹

IL-12. Esta citocina la producen los macrófagos y monocitos y se encarga de regular la proliferación y citotoxicidad de las células NK. Su existencia se ha demostrado en el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis y sin ésta. En particular, se ha observado que la concentración de la subunidad p40 de la IL-12, que inhibe la actividad de las células NK y disminuye los receptores de IL-12 en estas células, se encuentra muy aumentada en las pacientes con endometriosis.⁴⁰

VEGF. Está demostrado que los implantes endometriósicos tienen un mecanismo de

neovascularización mediado por el VEGF; se han encontrado altas concentraciones de esta citocina en el líquido peritoneal de pacientes con esta enfermedad.^{3,41} Tanto el tejido endometriósico como los macrófagos peritoneales producen VEGF en estas pacientes. Además, el VEGF lo estimulan IL-1 y, ambas citocinas, son promitogénicas y antiapoptóticas, por lo que favorecen el crecimiento, vascularización y supervivencia del tejido endometrial ectópico.³

Estrógenos y respuesta inmunológica

Los esteroides sexuales actúan en el sistema inmunológico. Está demostrado que los estrógenos y andrógenos inhiben la proliferación y aumentan la apoptosis de LT de manera dosis y tiempo dependiente. También se ha visto que durante la fase lútea (días 6-9 post pico de LH) en mujeres con endometriosis aumenta la respuesta de tipo Th2.⁴² La endometriosis es una enfermedad estrógeno dependiente y, en nuestras evaluaciones, se corroboraron las altas concentraciones de estradiol en el líquido peritoneal de estas pacientes. El aumento de estradiol contribuye no sólo a la proliferación del tejido endometrial sino que inhibiría el ataque por parte del sistema inmunológico. En una sección previa se ha comentado el efecto de los estrógenos en los macrófagos peritoneales. Además, existe una relación inversa entre concentraciones de estradiol y disminución de la actividad de las células NK. Luego del tratamiento con agonistas de GnRH aumenta el número y la actividad de células NK pero no se sabe si por acción directa o por la disminución de estradiol.⁴³ Hace poco, una recopilación realizada por Straub⁴⁴ mostró cómo los estrógenos actúan en las distintas subpoblaciones de linfocitos T y, particularmente, cómo su acción en los LTh17 y LTreg favorece la inflamación crónica. En la Figura 2 se esquematiza el efecto en distintas células inmunocompetentes con altas concentraciones de estradiol (semejantes a los

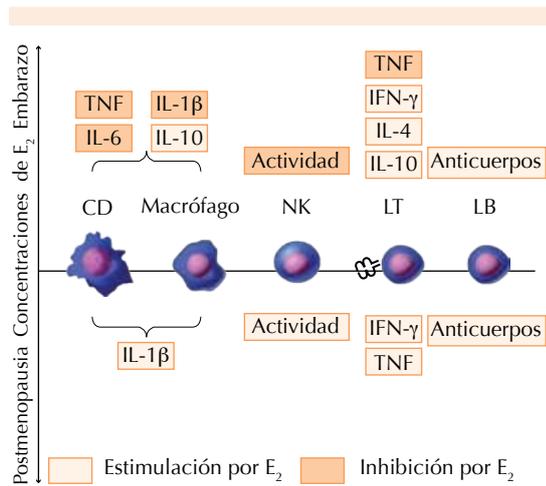


Figura 2. Efecto de los estrógenos en las distintas subpoblaciones leucocitarias y sus productos. Dependiendo de la concentración de oxígeno (eje y) los recuadros claros significan estimulación y los oscuros inhibición por estrógenos. (Basado en el esquema publicado por Straub, 2007).

observados en el embarazo) y las bajas (semejantes a las encontradas en la postmenopausia).

CONCLUSIONES

En las pacientes con endometriosis existen evidentes alteraciones inmunológicas que podrían ser causa o consecuencia de tejido endometrial ectópico y del incremento de las concentraciones de estrógenos en la cavidad peritoneal. Las células dendríticas y la presentación antigénica a cargo de estas células están disminuidas. La población de macrófagos peritoneales está aumentada con respecto de las mujeres sin endometriosis, al mismo tiempo que existe un incremento en la producción de IL-1, VEGF, PGE₂ y liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que favorece la proliferación y angiogénesis de los implantes endometriósicos y el establecimiento de una inflamación crónica. Estas células también tienen disminuida su capacidad de presentar antígenos a los LT. Además, los propios macrófagos poseen aromatasa P450,

por lo que podrían tener una producción autócrina de estrógenos. Asimismo, los estrógenos y otros factores solubles, como PP14, HLA-Gs y citocinas de tipo Th2, inducen una marcada disminución de la actividad de células NK y LT citotóxicas. El incremento de LTreg, junto con la expresión galectina-1 y HLA de tipo I no clásicos, por parte del tejido endometrial ectópico son otros factores inhibitorios de la citotoxicidad. Si bien se trata de una enfermedad inflamatoria, en el líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis predominan las citocinas de tipo Th2 que favorecen la tolerancia inmunológica hacia los implantes. Existe aumento de la población de LB1 que es responsable del incremento de anticuerpos de tipo IgM observado en muchas pacientes con endometriosis. Todas estas alteraciones están resumidas y esquematizadas en la Figura 3.

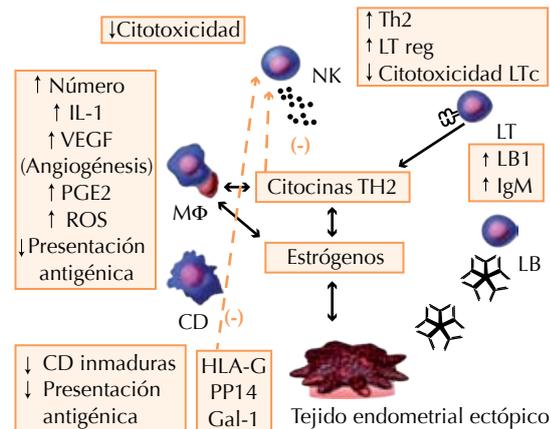


Figura 3. Esquema de las alteraciones inmunológicas en la cavidad peritoneal de pacientes con endometriosis.

REFERENCIAS

1. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, D'Hooghe T, de Cicco NF, de Cicco NC, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011;96:366-373.

2. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:21-34.
3. Bilotas M, Meresman G, Buquet R, Sueldo C, Barañao RI. Effect of vascular endothelial growth factor and interleukin-1 beta on apoptosis in endometrial cell cultures from patients with endometriosis and controls. *J Reprod Immunol* 2010;84:193-198.
4. Tariverdian N, Siedentopf F, Rucke M, Blois SM, Klapp BF, Kentenich H, et al. Intraperitoneal immune cell status in infertile women with and without endometriosis. *J Reprod Immunol* 2009;80:80-90.
5. Schulke L, Berbic M, Manconi F, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:1695-1703.
6. Na YJ, Jin JO, Lee MS, Song MG, Lee KS, Kwak JY. Peritoneal fluid from endometriosis patients switches differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *J Reprod Immunol* 2007;3-5:63-74.
7. Pencovich N, Luk J, Hantisteanu S, Hornstein MD, Fainaru O. The development of endometriosis in a murine model is dependent on the presence of dendritic cells. *Reprod Biomed Online* 2014;28:515-521.
8. Stanic AK, Kim M, Styer AK, Rueda BR. Dendritic Cells Attenuate the Early Establishment of Endometriosis-Like Lesions in a Murine Model. *Reprod Sci* 2014;4:3.
9. Raiter-Tenenbaum A, Barañao RI, Etchepareborda JJ, Meresman GF, Rumi LS. Functional and phenotypic alterations in peritoneal macrophages from patients with early and advanced endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 1998;261:147-157.
10. Lee KS, Baek DW, Kim KH, Shin BS, Lee DH, Kim JW, et al. IL-10-dependent down-regulation of MHC class II expression level on monocytes by peritoneal fluid from endometriosis patients. *Int Immunopharmacol* 2005;5:1699-1712.
11. Barañao RI, Tenenbaum A, Rumi LS. Effects of sexual steroid hormones on the functionality of murine peritoneal macrophages. *Steroids* 1991;56:481-485.
12. Barañao RI, Tenenbaum A, Sales ME, Rumi LS. Functional alterations of murine peritoneal macrophages during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1992;27:82-86.
13. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86:225-230.
14. Montagna P, Capellino S, Villaggio B, Remorgida V, Ragni N, Cutolo M, et al. Peritoneal fluid macrophages in endometriosis: correlation between the expression of estrogen receptors and inflammation. *Fertil Steril* 2008;90:156-164.
15. Capellino S, Montagna P, Villaggio B, Sulli A, Soldano S, Ferrero S, et al. Role of estrogens in inflammatory response: expression of estrogen receptors in peritoneal fluid macrophages from endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2006;1069:263-267.
16. Wu MH, Sun HS, Lin CC, Hsiao KY, Chuang PC, Pan HA, et al. Distinct mechanisms regulate cyclooxygenase-1 and -2 in peritoneal macrophages of women with and without endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2002;8:1103-1110.
17. Attar E, Tokunaga H, Imir G, Yilmaz MB, Redwine D, Putman M, et al. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:623-631.
18. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1996;11:220-223.
19. Bacci M, Capobianco A, Monno A, Cottone L, Di Puppo F, Camisa B, et al. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. *Am J Pathol* 2009;175:547-556.
20. Capobianco A, Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front Immunol* 2013;4:1-14.
21. Dmowski WP, Braun DP. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004;18:245-263.
22. Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Role of natural killer cell activity in the pathogenesis of endometriosis. *Curr Med Chem* 2011;18:200-208.
23. Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Taketani Y. Lymphocytes in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2011;65:1-10.
24. Selam B, Kayisli UA, Akbas GE, Basar M, Arici A. Regulation of FAS ligand expression by chemokine ligand 2 in human endometrial cells. *Biol Reprod* 2006;75:203-209.
25. Hirata T, Osuga Y, Hamasaki K, Yoshino O, Ito M, Hasegawa A, et al. Interleukin (IL)-17A stimulates IL-8 secretion, cyclooxygenase-2 expression, and cell proliferation of endometrial stromal cells. *Endocrinology* 2008;149:1260-1267.
26. Berbic M, Hey-Cunningham AJ, Ng C, Tokushige N, Ganewatta S, Markham R, et al. The role of Foxp3+ regulatory T-cells in endometriosis: a potential controlling mechanism for a complex, chronic immunological condition. *Hum Reprod* 2010;25:900-907.
27. Berbic M, Fraser IS. Regulatory T cells and other leukocytes in the pathogenesis of endometriosis. *J Reprod Immunol* 2011;88:149-155.
28. Slabe N, Meden-Vrtovec H, Verdenik I, Kosir-Pogacnik R, Ihan A. Cytotoxic T-Cells in Peripheral Blood in Women with Endometriosis. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013;73:1042-1048.
29. Hever A, Roth RB, Hevezi P, Marin ME, Acosta JA, Acosta H, et al. Human endometriosis is associated with plasma cells and overexpression of B lymphocyte stimulator. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:12451-12456.
30. Gagne D, Rivard M, Page M, Shazand K, Hugo P, Gosselin D. Blood leukocyte subsets are modulated in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2003;80:43-53.
31. Poncin S, Lengele B, Colin IM, Gerard AC. Differential interactions between Th1/Th2, Th1/Th3, and Th2/Th3



- cytokines in the regulation of thyroperoxidase and dual oxidase expression, and of thyroglobulin secretion in thyrocytes in vitro. *Endocrinology* 2008;149: 1534-1542.
32. Cheong YC, Shelton JB, Laird SM, Richmond M, Kudesia G, Li TC, et al. IL-1, IL-6 and TNF-alpha concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions. *Hum Reprod* 2002;17:69-75.
 33. Tsudo T, Harada T, Iwabe T, Tanikawa M, Nagano Y, Ito M, et al. Altered gene expression and secretion of interleukin-6 in stromal cells derived from endometriotic tissues. *Fertil Steril* 2000;73:205-211.
 34. Velasco I, Acien P, Campos A, Acien MI, Ruiz-Macia E. Interleukin-6 and other soluble factors in peritoneal fluid and endometriomas and their relation to pain and aromatase expression. *J Reprod Immunol* 2010;84:199-205.
 35. Arici A. Local cytokines in endometrial tissue: the role of interleukin-8 in the pathogenesis of endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002;955:101-109.
 36. Mulayim N, Savlu A, Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA, Arici A. Regulation of endometrial stromal cell matrix metalloproteinase activity and invasiveness by interleukin-8. *Fertil Steril* 2004;81 Suppl 1:904-911.
 37. Baraño RI. Anormalidades inmunológicas en pacientes con endometriosis. Dres. Luis Auge and Felipe Jofré. *Endometriosis. Fundamentos etiopatogénicos: diagnóstico y tratamiento*. Buenos Aires; Corpus, 2006; 185-210.
 38. Hsu CC, Yang BC, Wu MH, Huang KE. Enhanced interleukin-4 expression in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67:1059-1064.
 39. Podgaec S, Abrao MS, Dias JA, Jr., Rizzo LV, de Oliveira RM, Baracat EC. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Hum Reprod* 2007;22: 1373-1379.
 40. Mazzeo D, Viganò P, Di Blasio AM, Sinigaglia F, Vignali M, Panina-Bordignon P. Interleukin-12 and its free p40 subunit regulate immune recognition of endometrial cells: potential role in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:911-916.
 41. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod Update* 2000;6:45-55.
 42. Baraño RI. Hormonas sexuales y respuesta inmunológica. *Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva* 2009;XVI:20-30.
 43. Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M, Muzzioli M, Di Stefano G, Fabris N. Natural cytotoxicity and GnRH agonist administration in advanced endometriosis: positive modulation on natural killer activity. *Obstet Gynecol* 1996;88:234-240.
 44. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* 2007;28:521-574.