

# Aspecte imunologice în endometrioză

## Immunological aspects of endometriosis

Cristina Cezar\*, C. Șerbănoiu\*\*, Mirela Grigoraș\*, P. Vârtej\*

\*Spitalul Universitar de Urgență București,  
Clinica de Obstetrică Ginecologie

\*\* Spitalului Județean Buzău, Secția de Ginecologie

Correspondence author:

Dr. Cristina Cezar

e-mail: cristina.cezar@msn.com

### Abstract

*Endometriosis represents an enigmatic disease, characterized by the presence of functional endometrial tissue outside the uterine cavity, which causes pelvic pain and in some cases infertility. Its etiology is still not fully understood, several hypotheses trying to explain the development of the ectopic endometrial tissue. An important concept is that the endometriosis would represent a local inflammatory pelvic process, with altered cellular immune response in the peritoneal environment. The immune peri-*

*toneal system is a complex system, which includes different types of cells and its products (cytokines), which may interact autocrine, paracrine and some times endocrine. The present article offers a comprehensive overview of immunological factors involved in the genesis, development and progression of the disease, with emphasis on inflammatory cytokines, growth and adhesion factors.*

**Keywords:** endometriosis, cytokine, growth factor, adhesion factor

### Introducere

Endometrioza reprezintă o afecțiune progresivă, asociată cu dismenoree, durere pelvină cronică și infertilitate. În ciuda experienței clinice îndelungate și a multiplelor studii experimentale, rămâne și la ora actuală o afecțiune misterioasă, a cărei etiopatogeneză este mai mult decât controversată. În privința dezvoltării și persistenței endometriozei, două aspecte importante rămân încă sub semnul întrebării:

1. supraviețuirea implanturilor endometrioze, în ciuda mecanismelor normale de protecție imunologică, orientate împotriva oricărui agent străin din organism;
2. mecanismele prin care călătorii endometriali reușesc să-și dezvolte vase de neoformație și să se implanteze în situsuri ectopice.

Cea mai citată teorie, cea de implantare, susține faptul că fenomenul fiziologic al refluxului endometrial depășește

mecanismele locale de apărare, cu implantarea și proliferarea ulterioară a țesutului endometrial.

Un important concept general este acela că endometrioza ar reprezenta un proces inflamator local pelvin cu alterarea răspunsului imun celular în mediul peritoneal<sup>(1)</sup>. Sistemul imun de la nivelul cavității peritoneale este reprezentat de o rețea complexă, incluzând diferite tipuri celulare și produșii lor de secreție (citokine), ce pot interacționa autocrin sau paracrin și uneori endocrin.

Citokinele reprezintă molecule polipeptidice sau glicoproteice, secretate în compartimentul extracelular, în principal de către leucocite. Constituie mediatori importanți implicați în hematopoieză, imunitate, afecțiuni infecțioase, genază tumorală, homeostazie, reparații tisulare, precum și în dezvoltarea și creșterea celulară.

Procesele întâlnite în endometrioza, răspunsul inflamator, repararea tisulară

și neovascularizația sunt dependente de macrofagele existente în fluidul peritoneal și de produșii lor de secreție/citokine. Din acest motiv, aceste celule pot avea un rol major în reglarea unor procese ca proliferare celulară, activare, motilitate, adeziune, chemotaxie și morfogenază. Citokine descrise ca fiind implicate în patogeneză sunt: IL - 1, 2, 6, 10, TNF  $\alpha$  (factor de necroză tumorală), IFN  $\gamma$  (interferon), celulele T<sup>(2)</sup>.

#### 1. Surse de citokine

Creșterea nivelului de citokine în lichidul peritoneal la pacientele cu endometrioză poate reflecta creșterea sintezei de citokine la nivelul macrofagelor peritoneale, a limfocitelor, la nivelul implanturilor endometrioze sau a celulelor mezoteliale peritoneale (tabelul 1).

##### 1.1. Macrofagele

Macrofagele peritoneale reprezintă principalele celule rezidente ale cavității peritoneale. Ele asigură fagocitoza ce-

Tabelul 1. Modificări ale citokinelor peritoneale în endometrioză

Nivel crescut	Nivel scăzut	Nemodificat
IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$	IL-2	IL-8
IL-4	IL-5	IL-13
IL-5	IL-13	Antioxidanți
IL-6	IFN $\gamma$	IFN $\gamma$
IL-8		ROS
IL-10		TNF- $\alpha$
Antioxidanți		
Bcl-2		
ROS		
sICAM		
TGF- $\beta$		
TNF- $\alpha$		
VEGF		

IL - interleukină, IFN - interferon, ROS - reactive oxygen species, sICAM - soluble intercellular adhesion molecule, TGF - tumoral growth factor, TNF - tumor necrosis factor, VEGF - vascular endothelial growth factor

lulelor endometriale ajunse la nivel peritoneal prin menstruație retrogradă. Prezența macrofagelor este frecvent asociată unui proces inflamator. Multiple studii au evidențiat creșterea numărului și activității macrofagelor în cazul endometriozei. Creșterea numerică a macrofagelor poate indica faptul că, din anumite motive, prezența țesutului endometrial în cavitatea peritoneală reprezintă o entitate străină ce trebuie îndepărtată. Macrofagele activate pot sintetiza și secreta în lichidul peritoneal diferite citokine:

- a) IL-1
- b) IL-6
- c) IL-8
- d) IL-10
- e) TNF- $\alpha$
- f) TGF- $\beta$
- g) VEGF

a) **Interleukina 1 (IL-1)** reprezintă o citokină esențială, ce reglează mecanisme de bază implicate în inflamație și răspunsul imun. Este implicată în activarea limfocitelor T și diferențierea limfocitelor B. Există 2 receptori pentru IL-1, codificați de gene diferite, dar cu funcții biologice similare.

Mai multe studii au identificat un nivel peritoneal crescut al IL-1 $\beta$ <sup>(3)</sup>. Această citokină joacă un rol important în neovascularizația ce caracterizează leziunile endometriozei, prin creșterea IL-6 și a VEGF<sup>(4)</sup>.

S-a observat că implantația la șoareci a fost blocată prin administrarea antagoniștilor exogeni ai receptorilor pentru IL-1. Această constatare subliniază ro-

lul său important în implantarea endometrului ectopic<sup>(5)</sup>.

b) **Interleukina 6 (IL-6)** este un important reglator al inflamației și răspunsului imun. Modulează secreția altor citokine, promovează activarea celulelor T, precum și diferențierea celulelor B și inhibă creșterea mai multor tipuri de celule<sup>(5)</sup>.

IL-6 este secretată de limfocite, monocite, fibroblaști, celule endoteliale, keratinocite, macrofage, celule epiteliale endometriale, stromale, dar și glande endocrine cum ar fi glanda pituitară și pancreasul. IL-6 acționează asupra unei varietăți largi de celule și modulează răspunsul imun, faza reactivă acută hepatică, hematopoieza, funcția neurală și osteoclastogeneza.

Mai mult decât atât, are un rol critic în reproducere, fiind implicată în foliculogeneză, producția hormonilor steroidici, implantație și reprezintă un factor reglator important al creșterii celulelor endometriale.

c) **Interleukina 8 (IL-8)** este o moleculă polipeptidică, produsă de macrofage și alte tipuri de celule, cum sunt celulele epiteliale.

IL-8 poate induce chemotaxia neutrofilelor, servind ca un potențial agent angiogenic. S-a observat că aceasta stimulează proliferarea unor celule variate, cum ar fi celulele epidermale, melanomice și celule musculare netede. Creșterea IL-8 peritoneale în endometrioză este semnalată de multiple raportări<sup>(6)</sup>, iar macrofagele peritoneale și celulele endometriale în sine reprezintă potențiale surse ale

acestei citokine<sup>(7)</sup>. IL-8 prezintă un nivel mai ridicat în faza luteală și poate avea un rol în creșterea și menținerea țesutului endometrial ectopic, prin stimularea directă a proliferării, adeziunii și creșterii celulelor endometriale. Se întreține astfel un cerc vicios prin care celulele endometriale vor induce mai departe secreția citokinei.

#### d) Interleukina 10 (IL-10)

IL-10 prezintă de asemenea un nivel crescut în lichidul peritoneal și poate intervine în direcționarea celulelor Th (helper) către dominanța Th1 sau Th2<sup>(8)</sup>. Celulele Th2 prezintă de asemenea secreție de IL-10<sup>(9)</sup>. Kitawaki și colab. au demonstrat recent faptul că polimorfismul IL-10 este asociat cu producția anticorpilor anti-CAII (anticarbonic anhidrază II) la pacientele cu endometrioză, sugerând un posibil rol în susceptibilitatea genetică<sup>(10)</sup>.

e) **TNF- $\alpha$** , citokină cu rol esențial în inflamație, este secretată de macrofagele activate, limfocite, celulele NK și alte celule non-hematopoietice. Prezintă proprietăți citotoxice și angiogenice.

f) **TGF- $\beta$** : mai multe studii in vitro au demonstrat efectul stimulator al TGF- $\beta$  asupra celulelor endometriozei<sup>(1,3)</sup>.

g) **VEGF** este prezent în endometrul uman și reprezintă un factor cheie în angiogeneza atât fiziologică, cât și patologică<sup>(11)</sup>.

#### 1.1. Limfocitele T

Citokinele secretate de celulele T pot afecta celulele B, macrofagele, celulele NK (natural killer) și celulele T.

Celulele Th1, care necesită IL-12 pentru diferențiere, produc în mod caracteristic IL-2 și IFN- $\gamma$  și facilitează răspunsul imun celular, prin inducerea reacțiilor inflamatorii și prin activarea funcției fagocitare a macrofagelor. Celulele Th1 facilitează de asemenea producția la nivelul celulelor B a anticorpilor fixatori de complement și opsonizanți.

Celulele Th2 necesită pentru diferențiere IL-4 și produc IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 și IL-13<sup>(12)</sup>.

Endometrioză se caracterizează prin modificarea funcției celulelor T<sup>(1)</sup>, în special a celulelor Th1. Hsu și colab.<sup>(13)</sup> au emis ipoteza conform căreia înclinarea balanței Th1/Th2 către Th2 ar contribui la afectarea mecanismelor imunologice de apărare în endometrioză. Creșterea citokinelor Th2 specifice, IL-4<sup>(13)</sup> și

IL-5 favorizează funcția dominantă a celulelor Th2.

### 1.2. Celulele NK (natural killer)

IFN- $\gamma$  reprezintă principala citokină secretată de celulele NK. A fost sugerat faptul că efectul antiproliferativ al celulelor NK poate fi corelat cu scăderea activității proliferative, identificată în stratul bazal al endometriului eutopic. Există studii care demonstrează reducerea nivelului peritoneal al IFN- $\gamma$  la pacientele cu endometrioza<sup>(1,13)</sup>, însă alți autori raportează un nivel normal al citokinei<sup>(14)</sup>.

### 1.3. Țesuturile endometrioze

Țesutul endometrial ectopic poate prezenta o sursă importantă de citokine, în special de IL-6<sup>(15)</sup>. Numeroase citokine se află atât în partea stromală, cât și cea intrapitelială a endometriului ectopic normal. În endometrioza, limfocitele prezintă niveluri mult crescute atât în endometrial ectopic, cât și în cel ectopic. Din acest motiv, pot contribui la producția mărită de citokine peritoneale, implicând astfel creșterea celulară și reacția inflamatorie.

Celulele endometriale stromale pot produce mai mult ICAM (intracellular adhesion molecule) în formă solubilă (sICAM) la pacientele cu endometrioza. Producția în exces de sICAM la nivelul celulelor endometriale, urmată de delegarea sICAM de receptorul LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen), poate preveni interacțiunea limfocitelor cu ICAM-1 la nivel membranar. Astfel, sICAM va preveni liza celulară și celulele endometriale retrograde pot scăpa mecanismelor imune de supraveghere și se pot implanta în situsuri ectopice<sup>(16)</sup>.

## Rolul citokinelor și al factorilor de creștere în patogeneza endometriozei

Rolul citokinelor peritoneale și al factorilor de creștere în fiziopatologia endometriozei a fost intens studiată în ultimul deceniu. Principalele mecanisme patogenice importante, mediate de citokine și factori de creștere sunt reprezentate de: implantarea și proliferarea celulelor endometriale, remodelarea țesutului endometrial, angiogeneza și neovascularizația.

Factorii imunologici sunt probabil responsabili pentru proliferarea și implantarea celulelor endometriale. Mai

mult decât atât, citokinele induc remodelare tisulară, prin intermediul metalloproteinazelor matriceale. Stimularea angiogenezei endometriului ectopic și neovascularizația reprezintă probabil cele mai importante efecte ale acestor citokine în patogeneza.

### 1. Menstruația retrogradă

Mai multe studii susțin implicarea menstruației retrograde în patogeneza endometriozei<sup>(17)</sup>. La pacientele cu endometrioza, ciclurile menstruale sunt mai scurte, iar fluxul menstrual este mai lung și mai abundent. Teoria implantației nu explică de ce doar 10-15% din paciente dezvoltă endometrioza, atâta timp cât refluxul țesutului endometrial via trompele uterine este un fenomen frecvent întâlnit. Anomaliile uterine obstructive sunt asociate unei incidențe crescute a endometriozei. Atrezia congenitală a colului uterin, asociată frecvent cu endometrioza severă, reprezintă un exemplu elocvent. Sângerarea de la nivelul leziunilor endometrioze poate determina creșterea numărului de eritrocite. Potențiali inductori ai stresului oxidativ sunt, pe de o parte, macrofagele, iar, pe de altă parte, eritrocitele, țesutul endometrial apoptotic și țesuturile debridate, transferate în lichidul peritoneal. Producția excesivă a speciilor reactive de oxigen poate fi rezultată și din expunerea la diverși agenți toxici și metale grele din mediul înconjurător, care afectează balanța între efectul pro și anti-oxidant<sup>(18)</sup>. Mai multe studii recente sugerează faptul că la pacientele cu endometrioza, endometrial prezintă o expresie modificată a enzimelor implicate în mecanismele de apărare împotriva stresului oxidativ<sup>(18)</sup>. De obicei, enzimele antioxidante (superoxid dismutaza, glutathion peroxidaza) sunt activate pe măsura eliberării ROS.

Matrix metalloproteinazele (MMPs) și inhibitorii lor (TIMPs - tissue inhibitors of matrix metalloproteinase) reprezintă reglatori fiziologici ai remodelării matrixului extracelular, în timpul ciclului endometrial. MMP-1 este o metalloproteinază esențială în fiziologia menstruației, exprimată în stratul funcțional al endometriului. MMP-2 a fost considerată un posibil marker al invaziei tumorilor epiteliale și prezintă niveluri crescute în endometrioza. TIMP-1 (cunoscută anterior sub denumirea de ENDO-II, proteina II endometriozeică)

este secretată la nivelul endometriului ectopic. Lichidul peritoneal și serul pacientelor cu endometrioza poate prezenta niveluri reduse de TIMP-1. Totuși, un țesut endometrial ectopic în exces sau dezechilibrul dintre MMPs și TIMPs pot sta la baza invazivității. Studii imunohistochimice au demonstrat creșterea TIMP-1 și a MMP-2 în țesutul endometrial eutopic și ectopic în endometrioza.

În plus, față de capacitatea redusă de citoliză de la nivelul lichidului peritoneal<sup>(1,19)</sup>, se adaugă și un mecanism de rezistență crescută la apoptoză a celulelor endometriale ectopice. Se pare că TNF- $\alpha$  constituie un semnal local primar, ce inițiază și reglează apoptoză în timpul menstruației. Macrofagele peritoneale în endometrioza sunt rezistente la apoptoză, datorită creșterii expresiei proteinelor antiapoptotice, Bcl-2 și Bax. Nazhat și colab. au raportat faptul că 23% din chisturile endometrioze benigne prezintă creșterea Bcl-2, dar 42 și 73% din leziunile benigne sunt adiacente unui cancer endometrioid, cu celule clare. Proteina p53 nu a fost identificată în cazurile de endometrioza benignă<sup>(20)</sup>. În endometrial ectopic, majoritatea celulelor Bcl-2+ sunt leucocite CD45+ CD68-, însă endometrial ectopic conține numeroase leucocite Bcl-2+ și o considerabilă populație de celule stromale Bcl-2+, neidentificate în endometrial eutopic. Astfel, supraviețuirea crescută a celulelor stromale Bcl-2+ poate justifica creșterea leziunilor, precum și secreția citokinelor și factorilor de creștere, ce reglează funcția leucocitelor în dezvoltarea leziunilor endometrioze.

### 2. Adeziunea și implantația

Pentru implantație și creștere, celulele endometriale trebuie să stabilească cu celulele existente la nivel peritoneal, interacțiuni de tip celulă-celulă, celulă-matrix extracelular. Din acest motiv, moleculele de adeziune sunt de o importanță majoră, iar adeziunea celulară în sine va stimula mai departe expresia citokinelor. ICAM-1 (CD54), una din cele mai importante molecule de adeziune intercelulară, este supraexprimată în constituenții endometriali umani. Forma sa membranară mICAM-1 prezintă un rol crucial pentru interacțiunea cu sistemul imun și funcțiile sale sunt mediate prin legarea la LFA-1 a celulelor limfoide.

Mai recent, a fost identificată o altă formă a acestei molecule de adeziune, sICAM-1, existentă în ser, dar exprimată și pe diferite tipuri de celule<sup>(21)</sup>. Legarea sICAM-1 la receptorul LFA-1 poate preveni interacțiunea limfocitelor cu mICAM-1, prevenind astfel liza celulară. În endometrioză, există niveluri serice și peritoneale mărite ale sICAM-1<sup>(22)</sup>. S-a sugerat faptul că producția în exces de sICAM-1 la nivelul celulelor endometriale poate reprezenta unul din mecanismele prin care celulele refluente în cavitatea peritoneală scapă proceselor imunologice de apărare de la nivel peritoneal și se implantează în situsuri ectopice.

De asemenea, studiile existente în literatură de specialitate sugerează faptul că o serie de citokine proinflamatorii, ca IL-1, TNF- $\alpha$  și IFN- $\gamma$  pot induce activarea celulelor și creșterea expresiei ICAM-1 pe suprafața mai multor celule, inclusiv cele vasculare endometriale. Creșterea legării ICAM-1 la receptorul LFA-1 poate induce liza celulară. Dimpotrivă, sICAM este privit ca un posibil parametru pentru diagnosticul și monitorizarea variatelor afecțiuni inflamatorii, neoplazice sau imune. Mai multe studii relevă creșterea nivelului seric al sICAM-1 la paciente cu stadii avansate de endometrioză<sup>(23)</sup>. Explicația ar fi aceea că angiogeneza exagerată de la nivelul leziunilor facilitează trecerea moleculelor eliberate din aceste celule în circulația sistemică. Totuși, alți autori au raportat creșterea nivelului de sICAM-1 doar în stadii incipiente de endometrioză<sup>(24)</sup>.

### 3. Angiogeneza

În patogeneza endometriozii, angiogeneza joacă un rol deosebit de important. În prezent, se cunosc mulți factori angiogenetici cu aport crescut în patogeneza: IL-1, IL-6, IL-8, EGF (epidermal growth factor), FGF-1, 2, 4, 7 (fibroblast growth factor), IGF-I, II (insulin-like growth factor), PDGF-A, B (platelet-derived growth factor), PD-ECGF (platelet-derived endothelial cell growth factors), TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  (transforming growth factor), TNF- $\alpha$ , VEGF-A, -B, -C, -D, -E și PIGF (placental growth factor).

În plus, ENDO-1 poate fi asociată cu angiogeneza și poate fi răspunzătoare de modificările imunologice din endometrioză. De asemenea, au fost descrise și efecte angiogenice indirecte ale estro-

genului și progesteronului la nivelul endometrului.

Din toate cele enumerate mai sus, se pare că familia VEGF este cea mai importantă. VEGF, cunoscut și sub denumirea de factor de permeabilitate vasculară, este o glicoproteină cu posibilă activitate angiogenică, mitogenică specifică a celulelor endoteliale și de permeabilitate vasculară. Studiile recente au demonstrat o expresie anormală a VEGF în sindromul de hiperstimulare ovariană. Prezența VEGF a fost demonstrată și la nivelul endometrului uman, putând juca un rol important în angiogeneza atât fiziologică, cât și patologică. Concentrațiile peritoneale ale VEGF sunt corelate semnificativ cu stadiul endometriozii. Celulele endometriale activează macrofagele peritoneale, cu sinteză și secreție ulterioară de VEGF. În endometrioză, secreția de VEGF este mai mare în epiteliul glandular eutopic în timpul fazei secretorii tardive, sugerând o posibilă tendință spre implantare a acestor celule. Leziunile roșii conțin mai mult VEGF decât cele negre.

IL-8 este produsă ca răspuns la o varietate largă de stimuli proinflamatori (IL-1 și TNF- $\alpha$ ). Aceasta poate induce chemotaxia neutrofilelor și poate servi ca un potențial agent angiogenic sau ca un factor de creștere pentru celulele endometriale. Creșterea nivelului peritoneal al IL-8 este demonstrată de mai multe studii. IL-8 poate promova neovascularizația implanturilor endometriale ectopice.

IL-6, citokină multifuncțională, prezintă și activitate angiogenică, mediată în parte via VEGF.

TNF- $\alpha$  este un produs secretor al macrofagelor peritoneale, reprezentând un posibil inductor al creșterii vaselor de neoformație. Pe de altă parte, poate promova proliferarea celulelor endometriale stromale, prin inducerea expresiei IL-8<sup>(25)</sup>. Toate aceste constatări susțin asocierea imunologică între macrofagele activate și creșterea vascularizației, observate în endometrioză.

### 4. Progresia și infiltrația

În 1997, Nisolle și Donnez au descris ipoteza evoluției progresive a endometriozii peritoneale<sup>(26)</sup>. Rezultatele morfologice obținute au stat la baza asocierii leziunilor roșii cu endometrioză incipientă și a celor negre cu boala avansată. Leziunile albe sunt considerate a fi fie rezultatul vindecării bolii, fie leziuni latente silen-

țioase. Studiul imunohistochimic al leziunilor<sup>(27)</sup> a evidențiat că majoritatea vaselor mici sunt mature în leziunile negre și mai puțin mature în cele roșii, ceea ce sugerează o posibilă evoluție progresivă a leziunilor roșii în negre, pe parcursul avansării bolii.

Celulele endometriale ectopice eliberează un important factor mitogenic al celulelor endoteliale, precum și un factor de inhibiție al macrofagelor (MIF), acestea reprezentând molecule bioactive implicate în proliferarea celulelor endoteliale. Producția locală de MIF este crescută mai ales la nivelul implanturilor endometriozice bine vascularizate, acestea reprezentând stadiile incipiente, dar și cele mai active forme de boală. Se explică astfel implicarea MIF în procesul imun inflamator observat în endometrioză, reprezentând stadiul inițial al creșterii și dezvoltării țesutului endometrial ectopic.

Eritropoietina (Epo), important reglator al eritropoezei, stimulează proliferarea precursorilor eritrocitari timpurii și diferențierea celor maturi. Concentrațiile peritoneale ale eritropoietinei la pacientele cu endometrioză sunt semnificativ mai mari decât cele ale grupului de control<sup>(27)</sup>. Mai mult decât atât, concentrațiile peritoneale ale eritropoietinei din stadiul I le depășesc cu mult pe cele observate în stadiile II, III, IV de endometrioză. Aceste informații sugerează faptul că eritropoietina ar putea avea un rol în patogeneza endometriozii, mai ales în stadiile incipiente de boală.

Mai multe citokine ca IL-8, TGF- $\beta$ 1 și TNF- $\alpha$  promovează creșterea celulelor endometriozice<sup>(6)</sup>. Astfel, IL-8 poate juca un rol în creșterea și menținerea țesutului endometrial ectopic, nu numai prin chemotaxia și stimularea leucocitelor, dar și prin influențarea directă a proliferării celulelor endometriozice. Tratatamentul celulelor cu anticorpi anti-IL-8 inhibă parțial adeziunea celulară. Astfel că IL-8 stimulează adeziunea implanturilor endometriozice. În plus, aderența celulelor endometriale va induce mai departe expresia IL-8 printr-un mecanism integrin-dependent.

TGF- $\beta$ 1 poate inhiba activitatea celulelor NK, cu inducerea angiogenezei și proliferării celulelor endometriale stromale. În plus, poate avea un important rol în menținerea și propagarea afecțiunii.

TNF- $\alpha$  poate crește expresia IL-8 în țesuturile endometrioze. TNF- $\alpha$  poate reprezenta nu numai un factor de inițiere a adeziunii celulelor endometriale la peritoneu, dar contribuie în plus și la dezvoltarea și progresiunea endometriozei. S-a sugerat faptul că TNF- $\alpha$  și VEGF stimulează creșterea celulelor endometriale și activitatea angiogenică în endometrioză.

IL-6, împreună cu IL-8 și TNF- $\alpha$ , sunt crescute la nivel peritoneal în en-

dometrioză. IL-6 este o citokină produsă de o mare varietate de celule și mediază numeroase procese fiziologice și patologice. Poate avea importante funcții în fiziologia reproducerii, incluzând reglarea producției ovariene steroidale, foliculogeneza și evenimentele incipiente ale implantării. Mai mult decât atât, se pare că IL-6 reprezintă un stimulator important al aromatazei în celulele adipoase stromale. Totuși, mai multe studii

au demonstrat că IL-6 inhibă proliferarea celulelor endometriale stromale în faza luteală<sup>(28)</sup>. Rier și colab. au conchis faptul că implanturile endometrioze sunt rezistente la inhibiția creșterii IL-6 induse, întrucât expresia receptorului pentru IL-6 la suprafața celulară este redusă. Din acest motiv, caracteristicile biologice ale celulelor endometrioze diferă de cele ale celulelor endometrului eutopic<sup>(29)</sup>. ■

## Bibliografie

1. Ho HN, Wu MY, Yang YS: Peritoneal cellular immunity and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38:400-412.
2. Hornung D, Bentzien F, Wallwiener D, Kiesel L, Taylor RN: Chemokine bioactivity of RANTES in endometriotic and normal endometrial stromal cells and peritoneal fluid. *Mol Hum Reprod* 2001; 7:163-168.
3. Taketani Y, Kuo TM, Mizuno M: Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:265-270.
4. Lebovic DI, Bentzien F, Chao VA, Garrett EN, Meng YG, Taylor RN: Induction of an angiogenic phenotype in endometriotic stromal cell cultures by interleukin-1beta. *Mol Hum Reprod* 2000; 6:269-275.
5. Charalambos Siristatidis, Christos Nissotakis, Charalambos Chrelias, Helen Iacovidou, Emmanuel Salamalekis: Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 32, No. 2: 162-170, 2006
6. Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Tanikawa M, Onohara Y, Terakawa N: Pathogenetic significance of increased levels of interleukin-8 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69:924-930.
7. Arici A, Tazuke SI, Attar E, Kliman HJ, Olive DL: Interleukin-8 concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis and modulation of interleukin-8 expression in human mesothelial cells. *MolHum Reprod* 1996; 2:40-45.
8. Kennedy MK, Picha KS, Shanebeck KD, Anderson DM, Grabstein KH: Interleukin-12 regulates the proliferation of Th1, but not Th2 or Th0, clones. *Eur J Immunol* 1994; 24:2271-2278.
9. Rainsford E, Reen DJ: Interleukin 10, produced in abundance by human newborn T cells, may be the regulator of increased tolerance associated with cord blood stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2002; 116:702-709.
10. Kitawaki J, Obayashi H, Ohta M, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kusuki I, Tsukamoto K, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Honjo H: Genetic contribution of the interleukin-10 promoter polymorphism in endometriosis susceptibility. *Am J Reprod Immunol* 2002; 47:12-18.
11. Smith SK: Vascular endothelial growth factor and the endometrium. *Hum Reprod* 1996; 11 (Suppl. 2):56-61.
12. Skinnider BF, Mak TW: The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2002; 99:4283-4297.
13. Hsu CC, Yang BC, Wu MH, Huang KE: Enhanced interleukin-4 expression in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67:1059-1064.
14. Keenan JA, Chen TT, Chadwell NL, Torry DS, Caudle MR: Interferon-gamma (IFN-gamma) and interleukin-6 (IL-6) in peritoneal fluid and macrophage conditioned media of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32:180-183.
15. Tsudo T, Harada T, Iwabe T, Tanikawa M, Nagano Y, Ito M, Taniguchi F, Terakawa N: Altered gene expression and secretion of interleukin-6 in stromal cells derived from endometriotic tissues. *Fertil Steril* 2000; 73:205-211.
16. Witz CA, Montoya-Rodriguez IA, Miller DM, Schneider BG, Schenken RS: Mesothelium expression of integrins in vivo and in vitro. *J Soc Gynecol Invest* 1998; 5:87-93.
17. Vinatier D, Cosson M, Dufour P: Is endometriosis an endometrial disease? *Eur J Obstet Gynecol Reprodol* 2000; 91:113-125.
18. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J: Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77:861-870.
19. Wu MY, Yang JH, Chao KH, Hwang JL, Yang YS, Ho HN: Increase in the expression of killer cell inhibitory receptors on peritoneal natural killer cells in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 74: 1187-1191.
20. Nezhad F, Cohen C, Rahaman J, Gretz H, Cole P, Kalir T: Comparative immunohistochemical studies of bcl-2 and p53 proteins in benign and malignant ovarian endometriotic cysts. *Cancer* 2002; 94:2935-2940.
21. Vigano P, Somigliana E, Gaffuri B, Santorsola R, Busacca M, Vignali M: Endometrial release of soluble intercellular adhesion molecule 1 and endometriosis: relationship to the extent of the disease. *Obstet Gynecol* 2000; 95:115-118.
22. Maeda N, Izumiya C, Oguri H, Kusume T, Yamamoto Y, Fukaya T: Aberrant expression of intercellular adhesion molecule-1 and killer inhibitory receptors induces immune tolerance in women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77:679-683.
23. Somigliana E, Vigano P, Candiani M, Felicetta I, Di Blasio AM, Vignali M: Use of serum-soluble intercellular adhesion molecule-1 as a new marker of endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77:1028-1031.
24. De Placido G, Alviggi C, Di Palma G, Carravetta C, Matarese G, Landino G, Racioppi L: Serum concentrations of soluble human leukocyte class I antigens and of the soluble intercellular adhesion molecule-1 in endometriosis: relationship with stage and nonpigmented peritoneal lesions. *Hum Reprod* 1998; 13:3206-3210.
25. Taylor RN, Lebovic DI, Mueller MD: Angiogenic factors in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955:89-100.
26. Nisolle M and Donnez J (1997) Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 68:585-596.
27. Matsuzaki S, Canis M, Murakami T, Dechelotte P, Bruhat MA, Okamura K: Immunohistochemical analysis of the role of angiogenic status in the vasculature of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76:712-716.
28. Yoshioka H, Harada T, Iwabe T, Nagano Y, Taniguchi F, Tanikawa M, Terakawa N: Menstrual cycle-specific inhibition of the proliferation of endometrial stromal cells by interleukin 6 and its soluble receptor. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1088-1094.
29. Harada T, Iwabe T, Terakawa N: Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76:1-10.