

Recibido: 28 agosto 2025

Aceptado: 16 septiembre 2025

Publicación en línea: 27 octubre 2025

Correspondencia:

Dr. Alfredo Celis López

✉ joxiva@hotmail.com

Citar como:

Etiotopatogenia de la endometriosis

Etiotopatogenia de la endometriosis

Dr. Alfredo Celis López¹

DOI:

La endometriosis es una enfermedad crónica compleja caracterizada por un proceso inflamatorio crónico dependiente de estrógenos que compromete principalmente a los tejidos pélvicos, incluidos los ovarios y que afecta a un número significativo de mujeres en todo el mundo. La controversia ha sido y sigue siendo el común denominador en diferentes aspectos relacionados con esta enfermedad, dentro de ellos la etiotopatogenia.

Es evidente que la patogénesis de la endometriosis es compleja e involucra numerosos factores y procesos que ocurren de manera simultánea. Existen múltiples interacciones entre el sistema inmunitario, las hormonas, los genes, las células madre y las células locales; todo ello influye en el desarrollo de la endometriosis y su posterior progresión.

La patogenia exacta de la endometriosis continúa siendo desconocida. Desde que J. Sampson en el año de 1927 planteó la teoría de la menstruación retrógrada como causa de la endometriosis⁽¹⁾, numerosas teorías se han estudiado, pero ninguna ha podido explicar todos los aspectos de la endometriosis.

TEORÍAS RELACIONADAS A LA ETIOPATOGENIA DE LA ENDOMETRIOSIS:

El origen exacto y la patogenia de la endometriosis es desconocida. Entre las teorías más destacadas se encuentran: la teoría de la metaplasia celómica (epitelio que recubre los órganos abdominales); remanente embrionario mülleriano anormal; metástasis linfática y vascular; implantación de células madre endometriales; y menstruación retrógrada.

El viaje de las células endometriósicas para dar origen a los diferentes tipos de endometriosis es muy debatido y sigue siendo incierto; así, en este camino nuevas teorías han ido apareciendo. Peng-Hui Wang et al.⁽²⁾ muestran en una gráfica con la sigla DIGIT (Fig. 2) un ilustrativo resumen con las diferentes teorías del origen de la endometriosis. Así tenemos: la teoría de implantación directa (D) con la menstruación retrógrada (un autotrasplante de tejido endometrial normal en una ubicación ectópica); la teoría de implantación indirecta (I) como teoría de propagación circulatoria (teoría de propagación hematógena o linfática, en la que el tejido endometrial migra al sistema circulatorio y se extravasa a sitios ectópicos para crecer de manera similar al cáncer); la teoría basada en la genética (G) como origen extrauterino (médula ósea como ejemplo) o de origen endometrial, células madre y teoría de interacción genético-epigenética; y la teoría de la transformación in situ (TI) como metaplasia celómica y teoría embriogénica con inducción del reposo mülleriano con persistencia de células embrionarias residuales de los conductos de Wolff o de Müller).

Sin embargo, se debe tener presente que no existe una única teoría o combinación de ellas, que puedan explicar las diferentes formas de presentaciones clínicas de la endometriosis⁽³⁾. Por otro lado, se debe tener en cuenta que se requieren otros factores para promover la supervi-

vencia celular, la proliferación, la formación y el mantenimiento de lesiones, como la inmunidad alterada o deteriorada, los factores que promueven la angiogénesis, las influencias hormonales complejas localizadas y los factores genéticos y epigenéticos.

Lo más probable es que diferentes subtipos de endometriosis se desarrollen a través de mecanismos distintos o que pueden diferir o tal vez superponerse parcialmente. De igual manera, no es muy clara la evolución de los implantes endometriales iniciales, es probable que factores micro ambientales influyan en la regresión o progresión de la enfermedad.

TEORÍA DE LA MENSTRUACIÓN RETRÓGRADA:

La teoría de la menstruación retrógrada, conocida como la teoría de Sampson, sigue vigente desde 1925 en que fue descrita por primera vez. Esta sostiene que a medida que el tejido endometrial se va desprendiendo durante la mens-

FIG.1 TOMADO DE MOLECULES 2022, 27, 4034. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27134034>

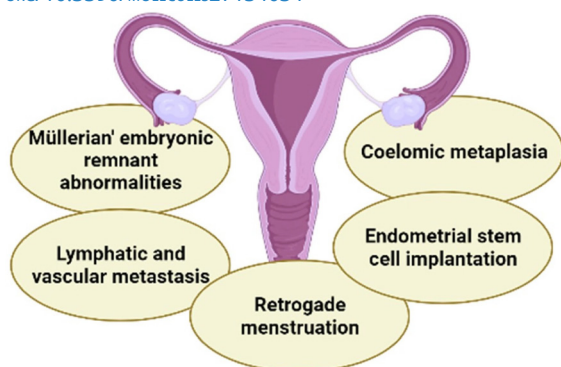
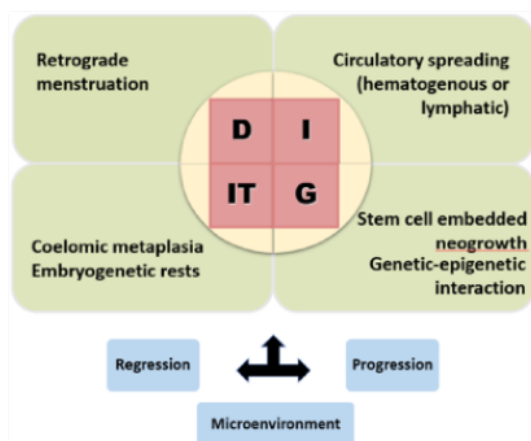


FIG 2. TEORÍAS DEL ORIGEN DE LA ENDOMETRIOSIS (DIGIT: TEORÍA DE IMPLANTACIÓN DIRECTA; TEORÍA DE IMPLANTACIÓN INDIRECTA; INTERACCIÓN GENÉTICO-EPIGENÉTICA; TRANSFORMACIÓN IN SITU). TOMADO DE PENG-HUI WANG ET AL. ⁽²⁾



truación, los fragmentos endometriales que tienen glándulas endometriales viables y estroma no solo salen por vía vaginal sino que ascienden hacia las trompas de Falopio haciendo que las células endometriales que contienen regurgiten de manera retrógrada hacia la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio permeables, posiblemente debido a un gradiente de presión originado por contracciones uterinas disínergicas^(4,5). Una vez que alcanzan la cavidad peritoneal, se adhieren al mesotelio subyacente y pueden implantarse, crecer e invadir las diferentes estructuras pélvicas.

Luego de la implantación, el desarrollo y el crecimiento de la lesión se ven favorecidos por la angiogénesis⁽⁶⁾, lo cual es posible gracias a la activación de los macrófagos peritoneales, que producen factores angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)⁽⁷⁾.

Esta hipótesis está respaldada por la evidencia epidemiológica que muestra un mayor riesgo de endometriosis relacionada con una mayor exposición a la menstruación (mayor sangrado menstrual, menor duración del ciclo y mayor número de menstruaciones, así como una mayor prevalencia en mujeres con obstrucción del flujo de salida del tracto de Müller⁽⁸⁾) y por la asimetría en la ubicación anatómica de las lesiones. De hecho, las características anatómicas del abdomen superior y la propagación de los fragmentos endometriales generados por el flujo peritoneal en sentido horario pueden explicar la mayor prevalencia de lesiones en el lado izquierdo⁽⁹⁾.

El problema con la teoría de la menstruación retrógrada radica en que esta podría explicar la endometriosis ovárica y peritoneal superficial, pero no la endometriosis infiltrativa profunda ni las lesiones fuera de la cavidad peritoneal⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, varios estudios han demostrado que el reflujo menstrual durante la menstruación es fisiológico en mujeres con trompas de Falopio permeables, y la mayoría de ellas (76-90%) experimentan menstruación retrógrada sin que se llegue a desarrollar endometriosis⁽¹¹⁾. Los casos de endometriosis en aquellas mujeres con menstruación retrógrada que desatollan la enfermedad, pudieran explicarse mediante estudios en que se evalúen los factores de riesgo de la endometriosis como: ciclo menstrual corto, flujo menstrual más prolongado y obstruc-



ción del flujo uterino. Estos factores aumentan la cantidad de reflujo menstrual y células que se regurgitan retrógradamente⁽¹²⁾.

En la investigación de esta teoría, el modelo del babuino se ha utilizado, realizándose laparoscopías diagnósticas seriadas para evaluar la cantidad y composición de la sangre menstrual en la cavidad peritoneal en diferentes fases del ciclo menstrual. Los resultados muestran la correlación entre la menstruación retrógrada y el desarrollo de la endometriosis, pero los investigadores admiten que es muy probable que esta no sea la única causa patogénica de la enfermedad⁽¹²⁾.

Comprender cómo las células regurgitadas dan lugar a la endometriosis, requiere entender la expresión y regulación génica, y cómo estas funciones dependen de la presencia de células en sitios ectópicos. Sin embargo, las interacciones entre las células endometriales y la superficie peritoneal continúan siendo controvertidas. Un estudio sugirió que las células epiteliales y estromales endometriales pueden penetrar el mesotelio intacto, pero al mismo tiempo planteó que la adhesión de los fragmentos menstruales solo ocurre cuando la matriz extracelular mesotelial subyacente queda expuesta por una lesión previa local⁽¹³⁾.

En particular, se considera que el endometrio eutópico es el origen de la mayoría de las lesiones endometrióticas⁽¹⁴⁾. Una gran cantidad de estudios específicos han evaluado las diferencias en la expresión genética y las modificaciones epigenéticas entre los endometrios eutópicos y ectópicos que involucran genes específicos o su regulación por micro ARN.

El proceso de implantación de las células endometriales menstruales en el peritoneo comprende la adhesión, la proliferación y la invasión, reconociéndose diferentes genes relacionados con este proceso. Así, se informa con frecuencia que los genes implicados en la adhesión como ITGB2 y ITGB7 codifican la integrina $\beta 2$ y la integrina $\beta 7$ respectivamente, los genes implicados en la proliferación como PDGFRA codifica el receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas y el gen PRKCB codifica la proteína quinasa C- β . Entre los genes implicados en la invasión, tenemos los genes que codifican las metaloproteinasas de matriz y la relaxina.

Además hay otros genes implicados en otros procesos como el reconocimiento inmunitario (con el DEFB4A que codifica la defensina- $\beta 4A$), la respuesta inflamatoria (con el TNF e IL1B que codifican IL-1 β), la biosíntesis de esteroides, la respuesta de biosíntesis y la angiogénesis (con el VEGF que codifica el factor de crecimiento endotelial vascular) y los genes ANGPT1 y ANGPT2 (que codifican la angiopoyetina 1 y 2, respectivamente), todos estos genes se expresan de manera aberrante en los endometrios ectópicos⁽¹⁵⁾. A pesar de que muchas de estas diferencias representan cambios en el endometrio ectópico como consecuencia de su ubicación extrauterina, las cuales serían relevantes para comprender las características biológicas y los marcadores de la endometriosis, aún no está claro en qué medida la expresión aberrante de estos genes contribuye a su desarrollo⁽¹⁶⁾.

La teoría de Sampson es un mecanismo bastante difundido, pero no explica por qué la endometriosis se desarrolla en algunas mujeres, pero no en todas. En la mayoría ocurre la menstruación retrograda, pero la endometriosis ocurre solo en el 5 al 10 % de ellas. Uno de dos mecanismos podrían explicar el porque de la implantación exitosa del endometrio refluído en el peritoneo: defectos moleculares, anomalías inmunológicas o ambas⁽¹⁷⁾. En la endometriosis, el endometrio eutópico exhibe múltiples anomalías moleculares sutiles pero biológicamente importantes, que favorecen el aumento de la producción de estrógenos, citocinas, prostaglandinas y metaloproteinasas.

Cuando el endometrio eutópico, tejido biológicamente distinto al peritoneo, se une a las células mesoteliales, la magnitud de las anomalías moleculares aumentan drásticamente, mejorando la supervivencia del implante⁽¹⁸⁾. Un posible segundo mecanismo de supervivencia del implante implica una falla del sistema inmunológico para eliminar los implantes de la superficie peritoneal⁽¹⁹⁾. Ambos mecanismos pueden contribuir al desarrollo de la endometriosis.

Es importante, tener presente que hay diferencias moleculares claras entre el implante endometrial y el endometrio, como la sobreproducción de estrógeno, prostaglandinas y citocinas en el tejido endometriótico⁽²⁰⁾.



Las formas sutiles de estas anormalidades también ocurren en el endometrio de una mujer con endometriosis en comparación con el endometrio de una mujer sin la enfermedad (Fig. 3). Además, el perfil de expresión genética del endometrio de mujeres con endometriosis en comparación con el endometrio de mujeres libres de la enfermedad ha revelado genes candidatos relacionados con el fallo de implantación, la infertilidad y la resistencia a la progesterona⁽²²⁾.

En pacientes con endometriosis, las respuestas inflamatorias e inmunitarias, la angiogénesis y la apoptosis se alteran en beneficio de la supervivencia y la reposición del tejido endometriósico⁽²³⁾. Estos procesos patológicos dependen en parte del estrógeno o la progesterona ya que, la formación excesiva de estrógeno y prostaglandina y el desarrollo de resistencia a la progesterona se han convertido en puntos de estudio clínicamente útiles, ya que la acción terapéutica dirigida a la aromatasa en la vía biosintética del estrógeno, la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en la vía de las prostaglandinas o el receptor de progesterona reduce el dolor pélvico, la endometriosis visible por laparoscopia o ambos⁽²⁴⁾.

TEORÍA DE LA METAPLASIA CELÓMICA

El doctor Robert Meyer en 1924, sugirió por primera vez que la endometriosis podría originarse a partir de metaplasia celómica (24). Esta teoría que es anterior a la teoría de Sampson, planteó por primera vez la hipótesis de que la endometriosis podría originarse a partir de células madre mesenquimales multipotentes, derivadas de la metaplasia celómica. Esto sugiere que las células que recubren la cavidad abdominal (celómicas) pueden transformarse en células endometriales, creando focos de endometriosis fuera del útero.

Esta teoría apoya la hipótesis de que las células madre mesenquimales multipotentes derivadas de la médula ósea o de un nicho dentro del endometrio mismo, experimentan un proceso de reprogramación celular, debido a lo cual estas células multipotentes pueden diferenciarse en un nicho de células endometriales ectópicas⁽²⁵⁾. Se cree que pueden diferenciarse en sitios ectópicos mediante disruptores endocrinos y factores hormonales o inmunológicos del epitelio estromal, los disruptores endocrinos desempeñarían un papel importante en esta transformación⁽²⁶⁾.

Esta teoría también, puede explicar el origen de la endometriosis cuando se presenta en sitios externos y alejados a la cavidad pélvica, incluyendo ganglios linfáticos abdominales, pulmones, cerebro, riñones. Esta teoría incluye casos de agenesia mülleriana en los que no se desarrollan los conductos de Müller⁽²⁷⁾.

Esta es la explicación más adecuada para casos de pacientes con síndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser que carecen de tejido endometrial funcional debido a la ausencia congénita del útero y la parte superior de la vagina⁽²⁸⁾, donde la endometriosis no puede explicarse mediante la teoría de implantación de Sampson debido a la ausencia de endometrio eutópico.

La forma más común de endometriosis que podría explicarse mediante esta teoría es el endometrioma ovárico. El mesotelio, que deriva del epitelio celómico que recubre el ovario, tiene un gran potencial metaplásico y puede invaginarse en la corteza ovárica. Estas inclusiones mesoteliales podrían transformarse en endometriosis por metaplasia⁽²⁹⁾.

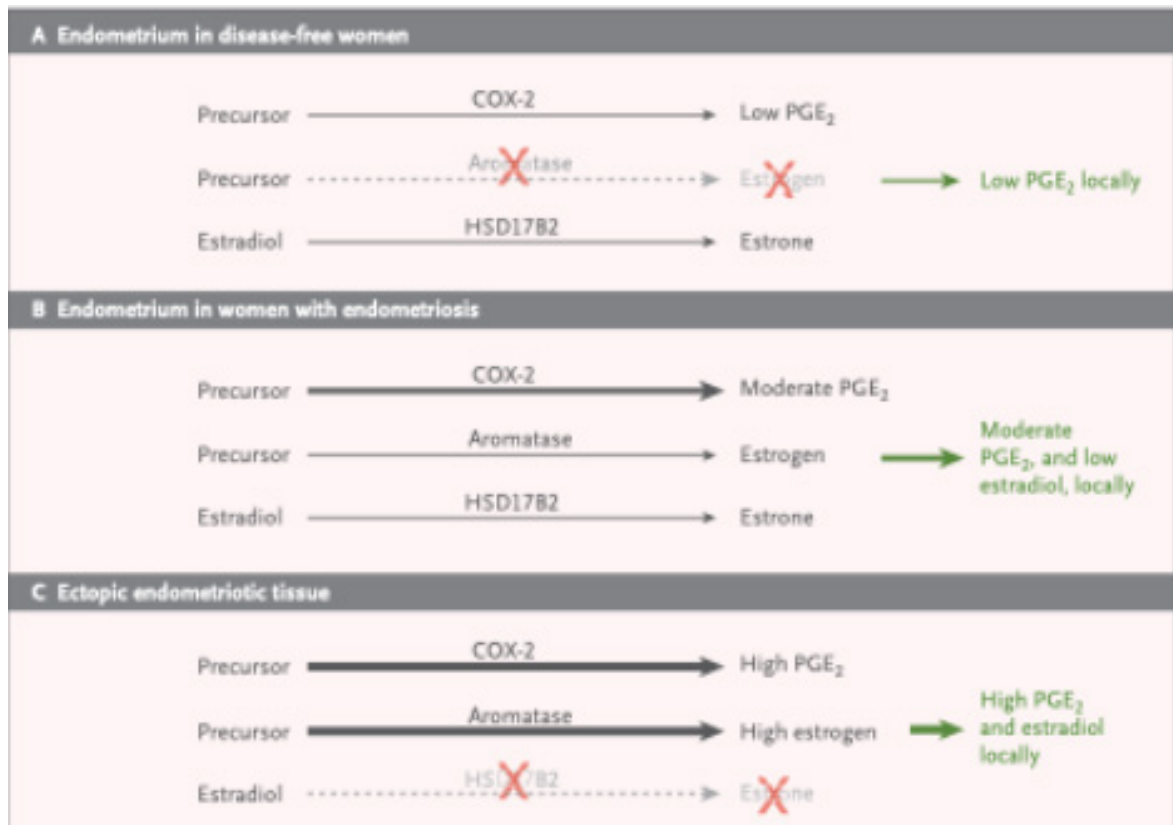
TEORÍA DE LAS ANOMALÍAS DE LOS REMANENTES EMBRIONARIOS MÜLLERIANO*

Durante la vida fetal, los conductos de Müller son estructuras embriológicas primordiales a partir de los cuales se forma el sistema reproductivo (útero, trompas de Falopio, y los dos tercios superiores de la vagina), estos conductos constan de epitelio superficial y mesénquima, capaces de diferenciarse en epitelio endometrial y estroma⁽³⁰⁾. Esta teoría postula que, durante la organogénesis, las células del conducto de Müller experimentan un proceso de diferenciación desordenada o proliferación⁽³¹⁾, provocando que se diseminen a sitios localizados fuera del área esperada del desarrollo del conducto de Müller⁽³²⁾. De esta manera, las células residuales que surgen de la migración embriológica del conducto de Müller, mantienen la capacidad de convertirse en lesiones endometriósicas bajo la influencia del estrógeno, comenzando en la pubertad o quizás en respuesta al estrógeno⁽³³⁾. Generalmente, estas células se ubican en la parte posterior del suelo pélvico y permanecen inactivas hasta la pubertad, momento en el que se inicia el proceso de formación de lesiones endometriósicas con la estimulación estrogénica.



FIG. 3 ENDOMETRIO NORMAL Y ENDOMETRIOSIS

EN EL ENDOMETRIO NORMAL (PANEL A), LA ACTIVIDAD DE LA COX-2, Y LA PRODUCCIÓN DE PGE₂, ES BAJA. EL ESTRÓGENO NO SE PRODUCE, POR AUSENCIA DE AROMATASA. DURANTE LA FASE LÚTEA, LA ENZIMA 17 β -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA 2 (HSD17B2) CATALIZA LA CONVERSIÓN DEL ESTRADIOL A ESTRONE QUE ES MENOS ESTROGÉNICA. EN EL ENDOMETRIO DE MUJERES CON ENDOMETRIOSIS (PANEL B), HAY UN AUMENTO SUTIL EN LA ACTIVIDAD DE LA COX-2 Y UNA ACTIVIDAD DETECTABLE DE LA AROMATASA. EN EL TEJIDO ENDOMETRIÓTICO ECTÓPICO (PANEL C), HAY ALTOS NIVELES DE COX-2 Y AROMATASA. EL AUMENTO DE PGE₂ EN LOS IMPLANTES ENDOMETRIÓTICOS PUEDE CAUSAR DOLOR PÉLVICO CRÓNICO. LOS NIVELES DE ESTRADIOL DEBEN SER ALTOS, YA QUE LA AROMATASA PRODUCE UN EXCESO DE ESTRADIOL Y NO SE METABOLIZA DEBIDO A LA ACTIVIDAD DEFICIENTE DE HSD17B2. TOMADO DE BULUM ET AL. ⁽²¹⁾



Recientemente, a favor de esta teoría, Signorile et al. publicaron sus resultados en autopsias de fetos femeninos, donde encontraron la presencia de endometrio ectópico en las estructuras posteriores del suelo pélvico: bolsa de Douglas, tabique rectovaginal, trompa rectal y pared posterior del útero⁽³⁴⁾. Estos lugares son bastante comunes para los casos de endometriosis diagnosticados

La teoría del remanente embrionario es una especie de teoría de la metaplasia, establece que los restos de las células embrionarias del conducto mülleriano pueden diferenciarse en lesiones endometriósicas. En la teoría de la metaplasia celómica, la transformación ocurre solo al mesotelio, pero no existe tal restricción en la teoría del remanente embrionario⁽³¹⁾.

TEORÍA DE LA METÁSTASIS LINFÁTICA Y VASCULAR

En 1927, Sampson sugirió un mecanismo patogénico adicional a la teoría de la menstruación retrograda: la teoría de la endometriosis metastásica. Esta teoría plantea que las células endometriales y los fragmentos de tejido pueden diseminarse a través de los vasos linfáticos que drenan el útero durante la menstruación y ser transportados desde la cavidad uterina a través de los vasos sanguíneos o linfáticos para colonizar sitios ectópicos distantes, como el pulmón, el diafragma, la pared abdominal o el cerebro. Esta hipótesis describe mejor la rara incidencia de endometriosis extrapélvica en mujeres y está respaldada por la evidencia de émbolos de células endometriales en los ganglios linfáticos⁽³⁵⁾.



Actualmente, existen algunos reportes de endometriosis en ganglios linfáticos, confirmados mediante examen histopatológico que muestra la presencia de células glandulares y estromales endometriales en el ganglio linfático⁽³⁶⁾.

Se ha descubierto que hay una desregulación de la expresión de factores de crecimiento linfangiogénicos y sus receptores en el endometrio eutópico de mujeres diagnosticadas con endometriosis. Los principales promotores de la linfangiogénesis en el endometrio son VEGF-C y VEGF-D, que son regulados positivamente por las citocinas proinflamatorias como interleucina 1 β (IL-1 β), factor de necrosis tumoral α (TNF α), IL-7 y CD74⁽³⁷⁾. Además, la densidad de micro vasos linfáticos del endometrio eutópico de pacientes también aumenta. Por lo tanto, estos cambios en conjunto podrían facilitar la entrada de tejido endometrial en la circulación linfática (38). Sin embargo, aún no está claro cómo esta desregulación afecta realmente el desarrollo de la endometriosis.

TEORÍA DE LA IMPLANTACIÓN DE CÉLULAS MADRE ENDOMETRIALES

Las células madre son células multipotentes con alto potencial replicativo que tienen una capacidad ilimitada para renovarse y producir células hijas más diferenciadas⁽³⁹⁾.

En los últimos años, numerosos estudios se han centrado en el impacto de las células madre en la endometriosis. Estos estudios muestran que existen diversas poblaciones de células madre somáticas en el endometrio, incluyendo poblaciones epiteliales, mesenquimales y mixtas⁽⁴⁰⁾. Las principales funciones de estas células son la remodelación, la regeneración y la homeostasis del tejido.

Esta teoría ha cobrado considerable importancia en los últimos años. Tiene dos variantes principales que se basan en el tejido derivado de células madre, que se cree provienen del endometrio uterino o la médula ósea⁽⁴¹⁾. Independientemente del origen de las células madre, las hormonas y otros factores del microambiente tisular contribuyen a la adhesión, invasión, inflamación, angiogénesis y evasión de la inmunovigilancia necesaria para el establecimiento de los implantes endometrióticos⁽⁴²⁾.

La base de esta teoría reside en la diseminación de estas células mediante diferentes mecanismos, como la menstruación retrógrada, la diseminación linfática y vascular, la migración directa o una combinación de todos ellos, hacia el sitio de implantación. En este lugar, influenciado por diferentes factores aún no completamente dilucidados, estas células multipotentes comienzan su proceso de proliferación, a menudo dependiente de los ciclos hormonales, especialmente del estrógeno⁽⁴³⁾. Por lo tanto, la diferencia de esta teoría radica en que no solo se ajusta al modelo de la menstruación retrógrada, sino que también explica la patogénesis de la endometriosis infiltrante profunda y la endometriosis extraabdominal⁽⁴⁴⁾.

La migración de células madre endometriales sigue siendo hipotética. El primer mecanismo sería que las células madre endometriales se encuentran en la sangre menstrual y estas pueden llegar a la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio⁽³⁴⁾. El segundo mecanismo es la migración celular anormal durante la organogénesis del tracto reproductivo femenino. El último mecanismo es la capacidad de las células madre de origen endometrial para entrar pasivamente en el espacio angiolinfático durante la menstruación y circular por la circulación⁽⁴⁵⁾.

Esta teoría es importante, ya que puede explicar la patogénesis de los tres subtipos de endometriosis y su localización ectópica fuera de la cavidad abdominal. Tras la fase de migración, las células madre se adhieren y comienzan a formar lesiones endometriales. El potencial de las células madre para la formación de lesiones fue demostrado por Cerverlló et al. al implantar células endometriales bajo la cápsula renal en ratones inmunodeprimidos, lo que resultó en endometriosis⁽⁴⁶⁾.

TEORÍA DE LAS CÉLULAS MADRE DERIVADAS DE LA MÉDULA ÓSEA

Esta variante de la teoría de células madre se basa en otra fuente de células madre: la médula ósea. Estas células pueden incorporarse al endometrio para regenerar el tejido⁽⁴⁰⁾.

La teoría se basa en lo siguiente: las células madre de la médula ósea, que circulan por los vasos sanguíneos, se asientan en el tejido blando en lugar de dirigirse al endometrio, mientras que



un número reducido de células se reclutan al endometrio eutópico. Estudios recientes sugieren que el eje CXCL12/CXCR4 participa en el reclutamiento de células madre derivadas de la médula ósea, por lo que un mal funcionamiento de este eje puede causar la colocación incorrecta de células madre⁽⁴⁵⁾.

La ventaja de la teoría de las células madre derivadas de la médula ósea es su capacidad para explicar la endometriosis extrapélvica sin el concepto de «metástasis benigna».

CAMBIOS GENÉTICOS Y EPIGENÉTICOS:

La endometriosis es una enfermedad multifactorial, donde la interacción de factores genéticos y epigenéticos juega un papel crucial en su desarrollo-

Los primeros estudios relacionados con la genética en pacientes con diagnóstico de endometriosis comprobada aparecieron en la década de 1980⁽⁴⁷⁾. A lo largo de los años, diversos estudios han demostrado la relación entre la herencia y la endometriosis mediante estudios de agregación familiar, que se refieren a la presencia de características específicas encontradas en una familia determinada y que no puede atribuirse a eventos coincidentes. Cuando una madre tiene endometriosis, la probabilidad de que sus hijas desarrollen la enfermedad es del 8%, y cuando una hermana la padece, la probabilidad es del 6%. En la población control, el riesgo de que las hijas desarrollen la enfermedad es menor o igual al 1% en ambas situaciones⁽⁴⁸⁾. Además, una historia familiar positiva de endometriosis, se relaciona con una mayor probabilidad de presentar manifestaciones severas de la enfermedad⁽⁴⁹⁾.

Una serie de eventos genéticos-epigenéticos acumulativos pueden ocurrir antes de el establecimiento de endometriosis, ya que los errores de división y/o replicación celular, en los cuales la incidencia es baja, pero siempre ocurren, pueden verse aumentados por la inestabilidad genómica celular, el trasfondo genético vulnerable al desarrollo de la endometriosis y los procesos epigenéticos alterados que implican el cambio de la expresión génica que surge de cambios en los cromosomas pero que no implican alternancia en la secuencia de ADN mediada por la metilación del ADN (residuos de citosina) y la modificación de histonas (metilación o acetilación

de histonas específicas en la cromatina), significativamente influenciados por una interacción perturbadora entre muchos factores, como la edad, el sexo, la dieta, el microbioma intestinal, los factores ambientales, microambientales, inmunológicos, hormonales y el estrés oxidativo, así como las toxinas.

La identificación de variantes genéticas que influyen en la probabilidad de desarrollo de endometriosis puede ser un factor crucial en la patogénesis de la enfermedad⁽⁵⁰⁾. En vista de esto, los Estudios de Asociación de Genoma Amplio (GWAS) han identificado diversas variaciones genéticas (Polimorfismo de Nucleótido Único (SNP) en pacientes con endometriosis. Entre los genes identificados se incluyen :

- VETZ: Implicado en el crecimiento, migración y adhesión celular.
- CDKN2B-AS1: Controla supresores tumorales específicos; su inactivación se ha correlacionado con el desarrollo de endometriosis y cáncer endometrial.
- WNT-4: Esencial en el desarrollo del sistema reproductivo femenino y la formación del conducto de Müller.
- GREB1: Involucrado en la regulación de estrógenos.
- ID4: Encontrado en genes cosupresores relacionados con tumores ováricos humanos.

Algunos de estos locus tienen una fuerte relación con casos avanzados de endometriosis (estadios III y IV según ASRM), lo que sugiere una correlación entre los SNPs y el desarrollo de la enfermedad moderada a severa⁽⁵¹⁾.

Mutaciones Somáticas: La relación entre la endometriosis y el riesgo de cáncer de ovario ha impulsado el análisis de mutaciones somáticas. Mediante la secuenciación del exoma se ha encontrado que el 79% de las lesiones (endometriomas ováricos y/o endometriosis infiltrante profunda - EIP) presentan mutaciones, y el 26% de estas se encuentran en los genes ARID1A, PIK3CA, KRAS y PPP2R1A. Es importante destacar que PIK3CA y KRAS son genes frecuentemente mutados en el cáncer de ovario. Estos hallazgos pueden explicar parcialmente la naturaleza agre-



siva de las lesiones de EIP en comparación con las lesiones superficiales, y sugieren un papel crítico de estas mutaciones en la implantación y establecimiento de lesiones endometrióticas⁽⁵²⁾.

CAMBIOS EPIGENÉTICOS

Las modificaciones epigenéticas son cambios reversibles en el ADN o las histonas de una célula que regulan la expresión génica sin alterar la secuencia de ADN. Son influenciadas por una interacción compleja entre edad, sexo, dieta, microbioma intestinal, factores ambientales, microambientales, inmunológicos, hormonales, estrés oxidativo y toxinas. Dos de las modificaciones epigenéticas más caracterizadas son la metilación del ADN (residuos de citosina) y la modificación de histonas (metilación o acetilación de histonas específicas en la cromatina)⁽⁵¹⁾.

Numerosas evidencias muestran que la endometriosis es una enfermedad epigenética, así tenemos:

HIPERMETILACIÓN DEL GEN HOXA10 :

El promotor del gen HOXA10 está hipermetilado en el endometrio de mujeres con endometriosis en comparación con mujeres sanas sin la enfermedad. Este gen se expresa en el endometrio eutópico y aumenta drásticamente durante la fase secretora del ciclo menstrual, que corresponde al momento de la implantación y al aumento de la progesterona circulante.

La hipermetilación generalmente se asocia con el silenciamiento génico, lo que causa cambios en la transcripción y una expresión reducida. La reducción de HOXA10 en mujeres con endometriosis se relaciona con defectos en la receptividad uterina, lo que podría explicar la baja tasa de fertilidad de estas mujeres⁽⁵³⁾. Además, la hipermetilación del gen HOXA10 resulta en una reducción en la expresión de E-cadherina, una molécula de adhesión intercelular, que favorece la ruptura de uniones intercelulares y el proceso de invasión celular⁽⁴⁷⁾.

HIPERMETILACIÓN DEL PROMOTOR DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA-B (PR-B):

Esto conduce a una reducción en la expresión de PR-B, un escenario que contribuye a la resistencia a la progesterona, una característica clave de la endometriosis⁽⁵⁴⁾.

HIPOMETILACIÓN DE GENES ESPECÍFICOS:

Por otro lado, algunos genes pueden estar hipometilados, lo que resulta en un aumento de su expresión. Los principales genes o regiones promotoras donde ocurre la hipometilación son el receptor de estrógeno- β (ER- β), el factor esteroideogénico-1 (SF-1) y la aromatasa. El SF-1 es un factor de transcripción que activa varios genes para la biosíntesis de estrógenos, que a su vez no se detecta en células estromales endometriales eutópicas porque el promotor SF-1 generalmente está hipermetilado en las células endometriales. La hipometilación del promotor de SF-1 en sitios ectópicos explica su sobreexpresión y el consiguiente aumento de estrógeno. Lo mismo ocurre con el gen de la aromatasa y el promotor ER- β , donde la sobreexpresión en células endometriales ectópicas también conduce a un aumento del estrógeno y su receptor, respectivamente⁽⁵⁵⁾.

ACETILACIÓN DE HISTONAS:

Otra modificación epigenética relevante es la metilación o acetilación de histonas específicas en la cromatina. Las enzimas llamadas histonas desacetiladas son responsables de la modulación y acetilación de estas enzimas.

En la endometriosis, la actividad de HDAC1 y HDAC2 está aumentada. Esto lleva a la hipoacetilación de ciclinas, lo que induce el ciclo celular y la proliferación (56).

ENZIMAS ADN METILTRANSFERASAS (DNMTs) :

Estas enzimas son responsables de la metilación del ADN. Normalmente, la expresión de las DNMTs en el endometrio está regulada por el estrógeno y la progesterona y varía según la fase del ciclo. En pacientes con endometriosis, la hipermetilación del ADN de las células locales se produce debido al aumento de la expresión de las ADN metiltransferasas DNMT1, DNMT3A y DNMT3B, que son cruciales para la deciduización endometrial (57).

- Micro-ARNs (miARNs): Son moléculas cortas de ARN no codificante que regulan la traducción de ARNm post-transcripcional mediante la represión y la degradación del ARNm. En la endometriosis, se observa un espectro anor-



mal de micro-ARNs que influyen en la expresión de ARNm diana relevantes (58). Un amplio espectro de microARNs está involucrado en diferentes etapas de la endometriosis. Así tenemos:

- miARN-135a/b: Regula HOXA10, está sobre expresado en la endometriosis y causa resistencia a la progesterona.
- miR-199: Está subregulado, lo que impide la supresión de COX-2 y conduce a la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias como IL-8.
- miRNA-96b: Subregulado, lo que resulta en un aumento de la proliferación de las lesiones endometriales.
- miR-126: Sobreexpresado, aumenta la señalización de VEGF y FGF en células endoteliales, promoviendo la neoangiogénesis y el desarrollo de una vasculatura madura.
- miRNA-223: Se ha encontrado disminuido en células estromales endometriales eutópicas y ectópicas. Su regulación al alza podría suprimir la proliferación, invasión y migración de estas células, e incluso revertir la transición epitelio-mesenquimal, lo que lo convierte en un potencial objetivo terapéutico⁽⁵⁹⁾
- miRNA-21: Promueve el crecimiento, la proliferación y la angiogénesis de las células estromales ectópicas.
- Otros miARNs como miR-26b-5p y miR-215-5p (subregulados) y miR-6795-3p (sobreexpresado) se han correlacionado con la gravedad de la enfermedad y están implicados en vías de señalización como MAPK y PI3K-Akt, que regulan la inflamación, el crecimiento celular, la diferenciación, la proliferación y la angiogénesis, siendo también posibles blancos terapéuticos.

INTERACCIONES GENÉTICO-EPIGENÉTICAS, HORMONALES E INMUNOLÓGICAS

Los factores genéticos y epigenéticos no actúan de manera aislada. La endometriosis es producto de interacciones disreguladas que incluyen la genética, la epigenética, la inmunorregulación,

las hormonas y los factores ambientales. Por ejemplo, la resistencia a la progesterona, una característica clave de la endometriosis, está influenciada por la hipermetilación del receptor de progesterona. El ambiente estrogénico elevado, a su vez, puede inducir la translocación de NF-κB (Factor Nuclear kappa B) al núcleo y activar macrófagos peritoneales, llevando a un aumento de citocinas proinflamatorias. La desregulación de las interacciones entre factores genéticos y epigenéticos es fundamental en la aparición de la endometriosis, especialmente después de una serie de incidentes acumulativos que superan la capacidad celular de adaptación.

DESEQUILIBRIO HORMONAL

La señalización de progesterona y estrógeno en un endometrio sano, está muy bien coordinada y depende de la fase del ciclo menstrual, lo cual es importante para mantener un ciclo menstrual normal, la implantación embrionaria y el desarrollo del embarazo. El estrógeno induce la proliferación epitelial durante la fase proliferativa, mientras que la progesterona inhibe la acción del estrógeno e inicia la fase secretora, cuando las células del estroma comienzan la decidualización⁽⁶⁰⁾. La desregulación de estas dos hormonas (resistencia a la progesterona y dominancia estrogénica conducen al desarrollo de la endometriosis (Fig 4).

ESTRÓGENOS:

La endometriosis a menudo se considera una enfermedad estrógeno-dependiente

La razón de esta afirmación es que la endometriosis afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva, pero también puede aparecer en mujeres posmenopáusicas si es que la mujer tiene niveles altos de estrógenos o se somete a terapia de reemplazo de estrógenos⁽⁶¹⁾.

Las principales funciones del estrógeno en un endometrio sano incluyen: la estimulación de la proliferación epitelial y la inducción del factor inhibidor de la leucemia (LIF), una citocina de la familia IL-6, el cual es importante para la implantación embrionaria satisfactoria y la decidualización del endometrio.

En la endometriosis, los estudios reportan niveles altos de estradiol en el sangrado menstrual y expresión anormal de las enzimas involucradas

en el metabolismo de los estrógenos lo cual puede llevar a una mayor concentración de estrógenos inactivación de las síntesis de estrógenos.

En el endometrio existen dos tipos de receptores de estrógeno, ER α y ER β , codificados por diferentes genes β : ESR1 y ESR2, respectivamente⁽⁶¹⁾. Normalmente, trabajan juntos, pero en pacientes con endometriosis, la expresión de los receptores está alterada: la relación ER α :ER β se reduce significativamente debido a los altos niveles de ER β . El principal problema causado por la expresión anormal de ER α es el aumento de la síntesis de citocinas inflamatorias, prostaglandinas y factores promotores de tumores y angiogénicos [20,29]. Por otro lado, la sobreexpresión de ER β inhibe la apoptosis inducida por TNF α y también promueve la inflamación⁽⁶²⁾. Las prostaglandinas sintetizadas inducen inflamación y previenen la apoptosis celular; los factores promotores de tumores y angiogénicos favorecen la progresión de las lesiones endometriales y la inhibición de la apoptosis promueve la proliferación celular y el crecimiento de la lesión⁽⁶³⁾. Además, el estrógeno puede estimular el crecimiento de las fibras nerviosas periféricas al regular positivamente los factores de crecimiento nervioso (NGF) que causan dolor nociceptivo⁽⁶³⁾.

PROGESTERONA:

La expresión del receptor de progesterona (PGR) es inducida por la acción de los estrógenos a través de su receptor ER α . El PGR tiene dos isoformas:

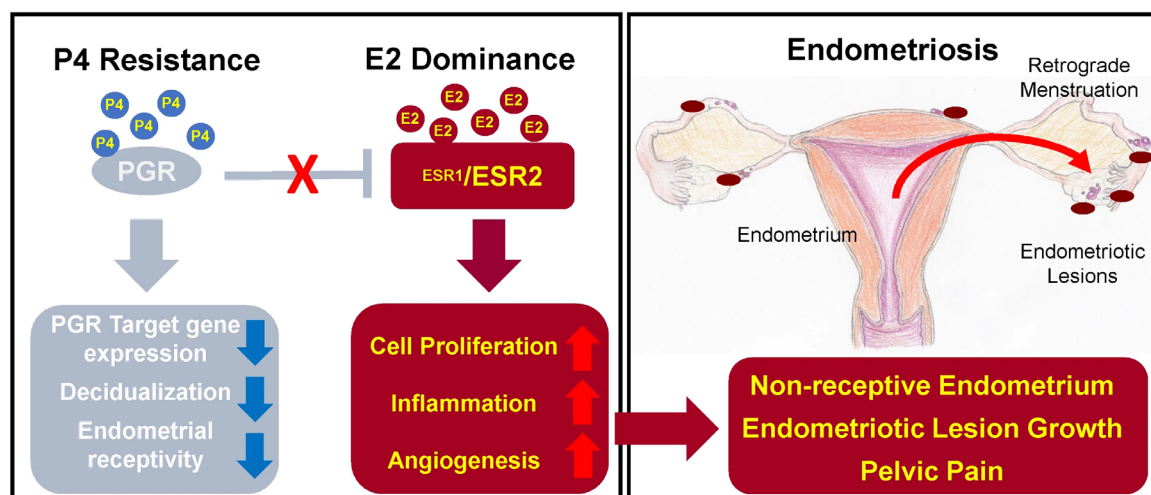
PR-A y PR-B, cuya expresión aumenta durante la fase proliferativa y disminuye después de la ovulación⁽⁶²⁾. El PGR expresado inhibe la expresión de ER α , estableciendo un sistema de retroalimentación.

En la endometriosis debido a la baja relación ER α :ER β y los altos niveles de estrógeno, se desarrolla resistencia a la progesterona: el PR-B es indetectable y los niveles de PR-A son significativamente más bajos que en el endometrio de mujeres sanas. La resistencia a la progesterona se manifiesta como una menor respuesta de las células del estroma endometrial a la progesterona⁽⁶⁴⁾.

DESREGULACIÓN INMUNE.

La inflamación, causada por la desregulación inmunitaria, es uno de los principales mecanismos que intervienen en la endometriosis, esta desregulación es una de las principales vías proinflamatorias que bloquean las funciones de las células que participan en enfermedades donde se produce proliferación e infiltración celular. Las células inmunitarias involucradas en las vías proinflamatorias bloquean las funciones de los mecanismos apoptóticos y potencialmente la formación y el desarrollo de células dañinas que se adhieren a sitios distantes de las lesiones endometriales⁽⁶⁵⁾. Las células inmunes involucradas en la formación y mayor desarrollo de lesiones endometriales son: macrófagos, neutrófilos, células NK, células dendríticas y células T (Fig. 5)

FIGURA 4. EFECTOS DE LA DESREGULACIÓN DE PROGESTERONA Y ESTRÓGENOS EN EL ENDOMETRIO. TOMADO DE MARQUARDT, R.M. ET AL. ⁽⁶⁰⁾.





MACRÓFAGOS:

Los macrófagos tienen como función, detectar y fagocitar patógenos y células extrañas, actúan como células presentadoras de antígenos para activar las células T y participar en la regeneración tisular del endometrio sano⁽⁶⁷⁾. Normalmente, los macrófagos representan aproximadamente el 10 % de la población total de células inmunitarias en la fase proliferativa del endometrio. Su número es variable según la fase del ciclo menstrual, regulado por el estradiol y la progesterona. Durante la menstruación, su número aumenta significativamente para fagocitar y así poder eliminar las células apoptóticas y restos celulares durante la descamación endometrial.

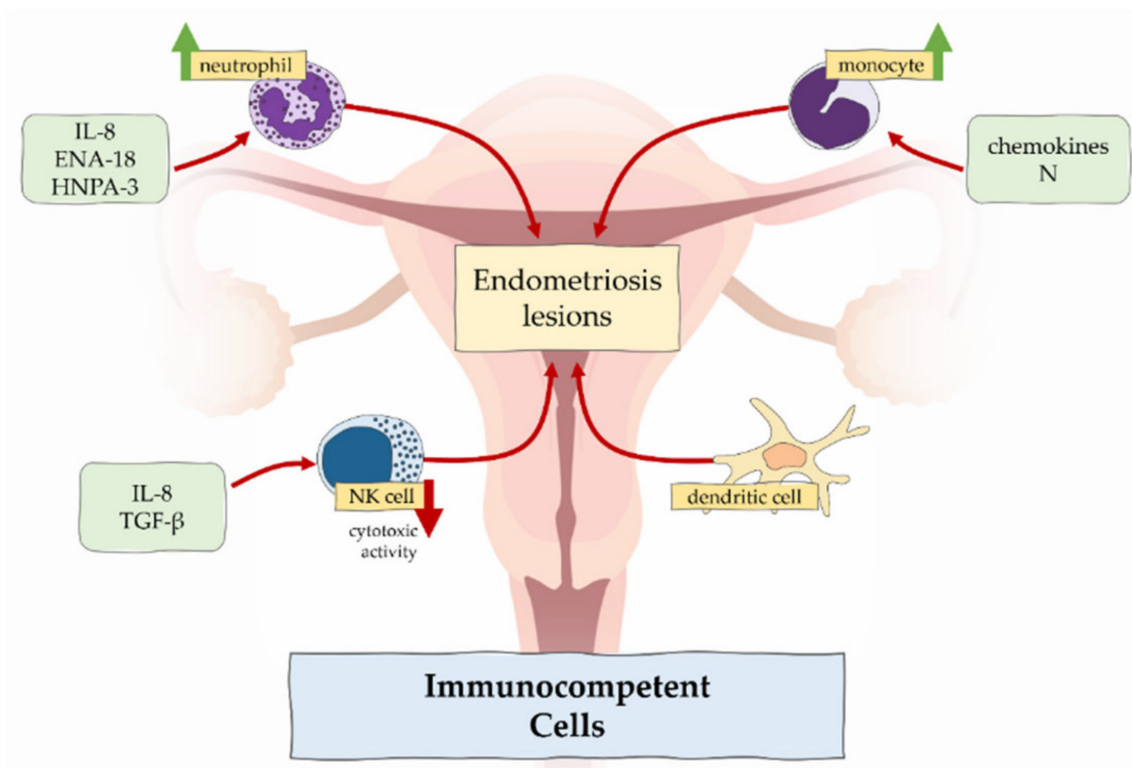
En la endometriosis, el número de macrófagos aumenta en el endometrio eutópico y en el líquido peritoneal en todas las fases del ciclo menstrual y sin cambios cíclicos⁽⁶⁸⁾. Por el contrario, la función fagocítica disminuye debido a la menor expresión de CD3, CD36 y anexina A2⁽⁶⁹⁾. Esto provoca un desprendimiento endometrial incompleto y la presencia y supervivencia del tejido descamado en la cavidad peritoneal⁽⁶⁸⁾. Los

macrófagos peritoneales liberan citocinas proinflamatorias TNF α , IL-6, IL-8 e IL-1 β , las cuales reclutan neutrófilos, provocando inflamación y favorecen el desarrollo de lesiones endometriales⁽⁷⁰⁾. Los macrófagos también producen VEGF, que promueve la angiogénesis en la endometriosis. Por otro lado, algunos estudios han encontrado el predominio del subtipo de macrófagos M2 en lesiones endometrióticas y cavidad peritoneal⁽⁷¹⁾. Además, este subtipo promueve el crecimiento de las fibras nerviosas, por lo que el predominio de este subtipo de macrófagos podría estar relacionado con el dolor intenso que experimentan las mujeres con endometriosis^(66,67).

NEUTRÓFILOS:

Los neutrófilos participan en la reparación endometrial y la regulación de la proliferación vascular cíclica en el endometrio sano. El recuento de neutrófilos en el líquido peritoneal aumenta en las mujeres con endometriosis. Esto podría atribuirse al aumento local de la concentración de quimioatrayentes secretados por las células epiteliales, como la IL-8, el péptido activador de

FIGURA 5. CÉLULAS INMUNOCOMPETENTES EN LA ENDOMETRIOSIS. CAMBIOS EN LAS CÉLULAS INMUNOCOMPETENTES EN LA ENDOMETRIOSIS. TOMADO DE ABRA-MIUK, M. ET AL. THE ROLE OF THE IMMUNE SYSTEM IN THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIOSIS.⁽⁶⁶⁾





neutrófilos epiteliales 8 (ENA-78) y los péptidos neutrófilos humanos 1-3 (HNP1-3), que atraen a los neutrófilos a la cavidad peritoneal⁽⁷¹⁾.

Un estudio encontró que la depleción de neutrófilos con anticuerpos anti-Gr-1 en la etapa temprana de la endometriosis redujo significativamente el número de lesiones endometriales⁽⁷²⁾. Por el contrario, este anticuerpo no tuvo efecto en la enfermedad avanzada, lo que sugiere que los neutrófilos no participan en la progresión de la endometriosis, sino solo en la inducción. Sin embargo, los neutrófilos expresan citocinas, por ejemplo, VEGF, IL-8, ligando del motivo de quimioquina C-X-C 10 (CXCL10), que causan la progresión de la enfermedad⁽⁷²⁾.

CÉLULAS NK:

La función de las células “natural killer” (NK) en el sistema inmunitario es la de producir citocinas que controlan la inmunidad tumoral y las infecciones microbianas. En el caso de la endometriosis, su función citotóxica se ve suprimida por la IL-6, la IL-15 y el factor de crecimiento transformante β (TGF β)⁽⁶³⁾. Por lo tanto, las células endometriales que entran en la cavidad peritoneal tienden a permanecer allí. Sin embargo, la cantidad de células NK no muestra diferencias entre mujeres con y sin endometriosis.

LINFOCITOS T:

Uno de los factores importantes que mantiene el desarrollo de la endometriosis es el desequilibrio entre los linfocitos T tipo 1 (Th1) y los linfocitos T tipo 2 (Th2). Estos dos tipos de linfocitos tienen funciones diferentes en el sistema inmunitario: los linfocitos Th1 producen citocinas y promueven la respuesta celular, mientras que los linfocitos Th2 influyen en la diferenciación de los linfocitos B y suprimen la respuesta celular y humoral⁽⁷³⁾. En la endometriosis, los linfocitos Th2 representan la principal población de linfocitos T, por lo que las células potencialmente dañinas pasan desapercibidas. Además, la respuesta inmunitaria de los linfocitos Th1 CD4+ en el líquido peritoneal se suprime debido al aumento de la expresión de la IL-10 e IL-12.

Por otro lado, la concentración periférica de linfocitos T citotóxicos (CD8+) y linfocitos T activados (HLA-DR) en mujeres sanas aumenta durante la fase lútea en comparación con la fase fo-

licular del ciclo menstrual, pero no se observan fluctuaciones similares de linfocitos T citotóxicos y activados en pacientes con endometriosis⁽⁷⁴⁾.

Recientemente, se ha descrito la asociación entre los linfocitos T reguladores (células Treg) y la endometriosis. La función principal de los linfocitos T reguladores es la modulación del sistema inmunitario. En pacientes con endometriosis, se observa un aumento de la cantidad de Treg en el líquido peritoneal y una disminución en la sangre periférica. Estos cambios pueden provocar el desarrollo de reacciones autoinmunes y suprimir la respuesta inmunitaria celular local.

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las células dendríticas también tienen una función importante en el sistema inmunitario, se encargan de la presentación de antígenos a los linfocitos T y, por lo tanto, participan en la respuesta inmunitaria en las superficies mucosas. Existen dos tipos de células, las plasmocitoides y las mieloides. Las plasmocitoides participan en el reconocimiento de virus y producen interferones, mientras que las mieloides participan en la activación de los linfocitos T y son las células más relevantes para la endometriosis. En personas sanas, la cantidad de células dendríticas aumenta para eliminar los residuos endometriales durante la menstruación. En mujeres con endometriosis, la densidad de células dendríticas mieloides en el endometrio se reduce significativamente. En la cavidad peritoneal, el número de células dendríticas aumenta, lo que puede promover la neuroangiogénesis, causando y aumentando la sensación de dolor⁽⁷⁵⁾.

CONCLUSIÓN

La etiología de la endometriosis es un rompecabezas complejo, y ninguna teoría única puede explicar todas sus diversas presentaciones clínicas y características patológicas.

Las hipótesis fueron variando con el tiempo. La primera hipótesis, en el siglo XIX, fue que las lesiones de endometriosis eran cambios metaplásicos, donde una célula diferenciada se transformaba en otra célula diferenciada. Posteriormente, se describió la metaplasia de remanentes embriológicos para tipos específicos de endometriosis. Hoy en día, la metaplasia se entiende como cambios epigenéticos que transfor-



man una célula diferenciada, una célula madre o una célula de la médula ósea, en otra célula diferenciada. Dependiendo del tipo de cambios epigenéticos, la metaplasia puede ser reversible o irreversible.

En 1925, Sampson describió la hipótesis de la menstruación retrógrada y la implantación. Esta teoría se popularizó debido a que las células endometriales son viables con potencial de implantación en la superficie peritoneal y ovárica. Sin embargo, cuando se descubrió que la menstruación retrógrada se presentaba en casi todas las mujeres, pero que no en todas se desarrollaba la enfermedad se hizo difícil sustentar esta hipótesis.

La teoría de Sampson es incompatible con la variabilidad biológica y el aspecto clonal de las lesiones de endometriosis. Cada lesión, ya sea típica, quística ovárica o profunda, es un tumor clonal que se origina en una sola célula, y si una mujer presenta 10 lesiones diferentes, estas son 10 clones diferentes. Esto explica por qué las lesiones son diferentes, heterogéneas, con algunas sin actividad de aromatasa y otras con una fuerte actividad de la aromatasa o resistencia a los progestágenos.

Dado que la teoría de la implantación no puede explicar muchas otras observaciones de la endometriosis, emerge la teoría "genético-epigenética" (GE)⁽⁷⁶⁾, que postula que el inicio de un nuevo clon de endometriosis se desencadena por un conjunto de incidentes GE. Las mujeres nacen con características GE específicas, lo que explica el aspecto hereditario, la susceptibilidad a desarrollar endometriosis y muchos factores asociados, como la infertilidad, y los cambios endometriales y plasmáticos.

Durante la vida, pueden ocurrir incidentes adicionales de GE durante la división celular, especialmente en el endometrio, que es el tejido de más rápido crecimiento. La endometriosis solo comienza cuando el conjunto acumulativo de incidentes GE heredados y adquiridos excede un umbral. Esto explica que cada lesión tenga un conjunto diferente de incidentes GE y que las lesiones o clones sean heterogéneos. Por lo tanto, la endometriosis no es una enfermedad única, sino una mixtura de varias enfermedades con endometriosis típica, quística y profunda como principales formas de presentación clínica.

Por esto, la creciente evidencia acerca de los factores genéticos y epigenéticos proporcionan una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes a la iniciación y progresión de la enfermedad.

La identificación de Polimorfismos de nucleótido único (SNPs) asociados, mutaciones somáticas en lesiones endometrióticas y las complejas redes de metilación del ADN, acetilación de histonas y disregulación de mi-RNAs, revelan que la endometriosis no es simplemente una enfermedad de implantes ectópicos, sino una condición arraigada en alteraciones a nivel molecular que impactan la proliferación celular, la respuesta inmunitaria, la sensibilidad hormonal y la capacidad de invasión. Este conocimiento es crucial ya que abre nuevos espacios para el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas, apuntando a las raíces moleculares de la enfermedad.

La endometriosis, vista desde la mirada de la genética y la epigenética, es comparable a un complejo programa de ordenador: no es solo un error en una línea de código (un solo gen), sino una red intrincada de ajustes en la configuración (epigenética) con múltiples fallas, que combinadas, alteran fundamentalmente el funcionamiento del sistema, llevando a las manifestaciones de la enfermedad. La comprensión de estos "errores de programación" es la clave para entender mejor la enfermedad, "reprogramar" la patología y replantear los tratamientos para restaurar la salud de las pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sampson, J. A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 14, 422-469 (1927).
2. Peng-Hui Wang, Szu-Ting Yan, Wen-Hsun Chang, Fa-Kung Lee, Wen-Ling Lee. Endometriosis: Part I. Basic concept. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 61 (2022) 927- 934
3. Signorile PG, Viceconte R, Baldi A. New insights in pathogenesis of endometriosis. *Front Med* 2022; 9:879015.
4. Yovich, J.L.; Rowlands, P.K.; Lingham, S.; Sillender, M.; Srinivasan, S. Pathogenesis of endometriosis: Look no further than John Sampson. *Reprod. Biomed. Online* 2020, 40, 7-11. [Cross-Ref] [PubMed]
5. Sampson, J.A. The development of the implantation theory for the origin of peritoneal endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1940, 40, 549-557.
6. Nisolle, M.; Donnez, J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil. Steril.* 1997, 68, 585-596.



7. Izumi, G.; Koga, K.; Takamura, M.; Makabe, T.; Satake, E.; Takeuchi, A.; Taguchi, A.; Urata, Y.; Fujii, T.; Osuga, Y. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018, 44, 191–198.
8. Missmer, S. A. et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet. Gynecol.* 104, 965–974 (2004).
9. Vercellini, P. et al. Asymmetry in distribution of diaphragmatic endometriotic lesions: evidence in favour of the menstrual reflux theory. *Hum. Reprod.* 22, 2359–2367 (2007).
10. Wang, Y.; Nicholes, K.; Shih, I.M. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annu. Rev. Pathol.* 2020, 15, 71–95.
11. D'Hooghe, T.M.; Debrock, S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum. Reprod. Update* 2002, 8, 84–88.
12. Signorile, P.G.; Viceconte, R.; Baldi, A. New insights in pathogenesis of endometriosis. *Front. Med.* 2022, 9, 879015.
13. Witz, C. A., Cho, S., Centonze, V. E., Montoya-Rodriguez, I. A. & Schenken, R. S. Time series analysis of transmesothelial invasion by endometrial stromal and epithelial cells using three-dimensional confocal microscopy. *Fertil. Steril.* 79(Suppl. 1), 770–778 (2003).
14. Reis, F. M., Petraglia, F. & Taylor, R. N. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum. Reprod. Update* 19, 406–418 (2013).
15. Sanchez, A. M. et al. The endometriotic tissue lining the internal surface of endometrioma: hormonal, genetic, epigenetic status, and gene expression profile. *Reprod. Sci.* 22, 391–401 (2015).
16. Borghese, B., Zondervan, K. T., Abrao, M. S., Chapron, C. & Vaiman, D. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clin. Genet.* 91, 254–264 (2016).
17. Lucidi RS, Witz CA, Chrisco M, Binkley PA, Shain SA, Schenken RS. A novel in vitro model of the early endometriotic lesion demonstrates that attachment of endometrial cells to mesothelial cells is dependent on the source of endometrial cells. *Fertil Steril* 2005; 84:16
18. Nair A, Nair H, Lucidi R, et al. Modeling the early endometriotic lesion: mesothelium-endometrial cell co-culture increases endometrial invasion and alters mesothelial and endometrial gene transcription. *Fertil Steril* 2007; 90:1487-95.
19. Dmowski WP, Gebel HM, Rawlins RG. Immunologic aspects of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16:93-103.
20. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, et al. Prostaglandin E 2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:600-6.
21. Bulun SE, Lin Z, Imir G, et al. Regulation of aromatase expression in estrogenresponsive breast and uterine disease: from bench to treatment. *Pharmacol Rev* 2005; 57:359-83.
22. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003; 144:2870-81.
23. Dmowski WP, Gebel HM, Rawlins RG. Immunologic aspects of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16:93-103.
24. Zondervan, K.T.; Becker, C.M.; Koga, K.; Missmer, S.A.; Taylor, R.N.; Viganò, P. Endometriosis. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2018, 4, 1–25. [CrossRef]
25. Konrad, L.; Dietze, R.; Kudipudi, P.K.; Horné, F.; Meinhold-Heerlein, I. Endometriosis in Mrkh Cases as A Proof for The Coelomic Metaplasia Hypothesis? *Reproduction* 2019, 158, R41–R47. [CrossRef]
26. Rolla, E. Endometriosis: Advances and Controversies in Classification, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *F1000Research* 2019, 8, 529
27. Mandai, M.; Osuga, Y.; Hirata, T.; Enomoto, T.; Nakai, H.; Honda, R.; Taniguchi, F.; Katabuchi, H. Cancers Associated with Extraovarian Endometriosis at Less Common/Rare Sites: A Nationwide Survey in Japan. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2020, 46, 917–923.
28. Cho, M.K.; Kim, C.H.; Oh, S.T. Endometriosis in a patient with Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2009, 35, 994–996.
29. Nisolle, M.; Donnez, J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil. Steril.* 1997, 68, 585–596.
30. García-Solares, J.; Donnez, J.; Donnez, O.; Dolmans, M. Pathogenesis of Uterine Adenomyosis: ¿Invagination or Metaplasia? *Fertil. Steril.* 2018, 109, 371–379.
31. Gordts, S.; Koninckx, P.; Brosens, I. Pathogenesis of Deep Endometriosis. *Fertil. Steril.* 2017, 108, 872–885.
32. Laganà, A.S.; Garzon, S.; Götte, M.; Viganò, P.; Franchi, M.; Ghezzi, F.; Martin, D.C. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 5615.
33. Burney, R.O.; Giudice, L.C. Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012, 98, 511–519.
34. Signorile, P.G.; Viceconte, R.; Baldi, A. New insights in pathogenesis of endometriosis. *Front. Med.* 2022, 9, 879015.
35. Mechsner, S.; Weichbrodt, M.; Riedlinger, W.; Bartley, J.; Kaufmann, A.; Schneider, A.; Kohler, C. Estrogen and Progestogen Receptor Positive Endometriotic Lesions and Disseminated Cells in Pelvic Sentinel Lymph Nodes of Patients with Deep Infiltrating Rectovaginal Endometriosis: A Pilot Study. *Hum. Reprod.* 2008, 23, 2202–2209.
36. Jerman, L.F.; Hey-Cunningham, A.J. The role of the lymphatic system in endometriosis: A comprehensive review of the literature. *Biol. Reprod.* 2015, 64, 1–10.
37. Takehara, M.; Ueda, M.; Yamashita, Y.; Terai, Y.; Hung, Y.C.; Ueki, M. Vascular endothelial growth factor A and C gene expression in endometriosis. *Hum. Pathol.* 2004, 35, 1369–1375.
38. Keichel, S.; Barcena de Arellano, M.L.; Reichelt, U.; Riedlinger, W.F.; Schneider, A.; Köhler, C.; Mechsner, S. Lymphangiogenesis in deep infiltrating endometriosis. *Hum. Reprod.* 2011, 26, 2713–2720.
39. Figueira, P.G.; Abrão, M.S.; Krikun, G.; Taylor, H.S. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011, 1221, 10–17
40. Djokovic, D.; Calhaz-Jorge, C. Somatic stem cells and their dysfunction in endometriosis. *Front. Surg.* 2014, 1, 51.
41. Sasson, I.E.; Taylor, H.S. Stem Cells and The Pathogenesis of Endometriosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008, 1127, 106–115.
42. Cousins, F.L.; Dorian, F.O.; Gargett, C.E. Endometrial Stem/Progenitor Cells and Their Role in The Pathogenesis of Endometriosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018, 50, 27–38.



43. Maruyama, T.; Yoshimura, Y. Stem Cell Theory for The Pathogenesis of Endometriosis. *Front. Biosci.* 2012, 4, 2754–2763.
44. Liu, Y.; Zhang, Z.; Yang, F.; Wang, H.; Liang, S.; Wang, H.; Yang, J.; Lin, J. The Role of Endometrial Stem Cells in The Pathogenesis of Endometriosis and Their Application to Its Early Diagnosis. *Biol. Reprod.* 2020, 102, 1153–1159.
45. Wang, Y.; Nicholes, K.; Shih, I.M. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annu. Rev. Pathol.* 2020, 15, 71–95. Wang, Y.; Nicholes, K.; Shih, I.M. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annu. Rev. Pathol.* 2020, 15, 71–95. Wang, Y.; Nicholes, K.; Shih, I.M. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annu. Rev. Pathol.* 2020, 15, 71–95.
46. Cervelló, I.; Mas, A.; Gil-Sanchis, C.; Peris, L.; Faus, A.; Saunders, P.T.; Critchley, H.O.; Simón, C. Reconstruction of endometrium from human endometrial side population cell lines. *PLoS ONE* 2011, 6, e21221.
47. Darai, E.; Ploteau, S.; Ballester, M.; Bendifallah, S. Endométriose: Physiopathologie, Facteurs Génétiques Et Diagnostic Clinique. *Presse Med.* 2017, 46, 1156–1165.
48. Simpson, J.L.; Bischoff, F.Z.; Kamat, A.; Buster, J.E.; Carson, S.A. Genetics of Endometriosis. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 2003, 30, 21–40.
49. Deiana, D.; Gessa, S.; Anardu, M.; Daniilidis, A.; Nappi, L.; D'alterio, M.N.; Pontis, A.; Angioni, S. Genetics of Endometriosis: A Comprehensive Review. *Gynecol. Endocrinol.* 2019, 35, 553–558.
50. Zondervan, K.T.; Becker, C.M.; Koga, K.; Missmer, S.A.; Taylor, R.N.; Viganò, P. Endometriosis. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2018, 4, 1–25.
51. Bulun, S.E.; Yilmaz, B.D.; Sison, C.; Miyazaki, K.; Bernardi, L.; Liu, S.; Kohlmeier, A.; Yin, P.; Milad, M.; Wei, J. Endometriosis. *Endocr. Rev.* 2019, 40, 1048–1079.
52. Suda, K.; Nakaoka, H.; Yoshihara, K.; Ishiguro, T.; Adachi, S.; Kase, H.; Motoyama, T.; Inoue, I.; Enomoto, T. Different mutation profiles between epithelium and stroma in endometriosis and normal endometrium. *Hum. Reprod.* 2019, 34, 1899–1905.
53. Signorile, P.G.; Severino, A.; Santoro, M.; Spyrou, M.; Viceconte, R.; Baldi, A. Methylation Analysis of Hoxa10 Regulatory Elements in Patients with Endometriosis. *BMC Res. Notes* 2018, 11, 722.
54. Wu, Y.; Strawn, E.; Basir, Z.; Halverson, G.; Guo, S. Promoter Hypermethylation of Progesterone Receptor Isoform B (Pr-B) In Endometriosis. *Epigenetics* 2006, 1, 106–111.
55. Guo, S. Epigenetics of Endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 2009, 15, 587–607.
56. Laganà, A.S.; Garzon, S.; Götte, M.; Viganò, P.; Franchi, M.; Ghezzi, F.; Martin, D.C. The pathogenesis of endometriosis: Molecular and cell biology insights. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 5615.
57. Asghari, S.; Valizadeh, A.; Aghebati-Maleki, L.; Nouri, M.; Yousefi, M. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed. Pharmacother.* 2018, 106, 163–174.
58. Teague, E.M.; Print, C.G.; Hull, M.L. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. *Hum. Reprod. Update* 2010, 16, 142–165.
59. Xue, Y.; Lin, X.; Shi, T.; Tian, Y. MiRNA-223 expression in patient-derived eutopic and ectopic endometrial stromal cells and its effect on epithelial-to-mesenchymal transition in endometriosis. *Clinics* 2022, 77, 100112.
60. Marquardt, R.M.; Kim, T.H.; Shin, J.H.; Jeong, J.W. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: What goes wrong in endometriosis? *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 3822.
61. Koukoura, O.; Sifakis, S.; Spandidos, D.A. DNA methylation in endometriosis (Review). *Mol. Med. Rep.* 2016, 13, 2939–2948.
62. Kim, J.J.; Kurita, T.; Bulun, S.E. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr. Rev.* 2013, 34, 130–162.
63. Iang, I.; Yong, P.J.; Allaire, C.; Bedaiwy, M.A. Intricate connections between the microbiota and endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 5644.
64. Saunders, P.T.K.; Horne, A.W. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell* 2021, 184, 2807–2824.
65. Kapoor, R.; Stratopoulou, C.A.; Dolmans, M.M. Pathogenesis of endometriosis: New insights into prospective therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 11700.
66. Abramiuk, M.; Grywalska, E.; Małkowska, P.; Sierawska, O.; Hryniewicz, R.; Niedźwiedzka-Rystwek, P. The role of the immune system in the development of endometriosis. *Cells* 2022, 11, 2028.
67. Vallvé-Juanico, J.; Houshdaran, S.; Giudice, L.C. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Hum. Reprod. Update* 2019, 25, 565–592.
68. Berbic, M.; Schulke, L.; Markham, R.; Tokushige, N.; Russell, P.; Fraser, I.S. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Hum. Reprod.* 2009, 24, 325–332.
69. Wu, M.H.; Chuang, P.C.; Lin, Y.J.; Tsai, S.J. Suppression of annexin A2 by prostaglandin E 2 impairs phagocytic ability of peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2013, 28, 1045–1053.
70. Smolarz, B.; Szyłło, K.; Romanowicz, H. Endometriosis: Epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (Review of literature). *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 10554.
71. Izumi, G.; Koga, K.; Takamura, M.; Makabe, T.; Satake, E.; Takeuchi, A.; Taguchi, A.; Urata, Y.; Fujii, T.; Osuga, Y. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018, 44, 191–198.
72. Takamura, M.; Koga, K.; Izumi, G.; Urata, Y.; Nagai, M.; Hasegawa, A.; Harada, M.; Hirata, T.; Hirota, Y.; Wada-Hiraike, O.; et al. Neutrophil depletion reduces endometriotic lesion formation in mice. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016, 76, 193–198.
73. 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.
74. Rizner, T.L. Estrogen metabolism and action in endometriosis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2009, 307, 8–18.
75. Maridas, D.E.; Hey-Cunningham, A.J.; Ng, C.H.M.; Markham, R.; Fraser, I.S.; Berbic, M. Peripheral and endometrial dendritic cell populations during the normal cycle and in the presence of endometriosis. *J. Endometr. Pelvic Pain Disord.* 2014, 6, 67–119.
76. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gornel V, Martin DC. Pathogenesis of Endometriosis: The Genetic/Epigenetic Theory. *Fertil Steril* (2019) 111:327–39.