

6.- Part II : Estudi de l'esterilitat de causa immunològica en la dona. Aplicació a un model concret de patologia ginecològica: l'endometriosi.

6.1.- L'aparell reproductor femení.

L'aparell reproductor femení realitza una sèrie de funcions, totes elles altament regulades, tals com: 1) la producció de gàmetes femenins, 2) la recepció dels gàmetes masculins, 3) l'establiment d'un ambient adequat per a la interacció entre l'espermatozoide i l'òcit, i 4) la implantació de l'embrió i el seu desenvolupament fins al moment del part¹⁰⁷. L'aparell reproductor femení es divideix en tres parts morfològicament ben diferenciades: ovaris, aparell genital i mames. La Figura 1 mostra en detall les diferents parts que conformen l'aparell genital femení involucrat directament amb el procés de la fecundació¹⁰⁸.

En un coït normal l'ejaculat es diposita a la vagina. En un període curt de temps (15-20 minuts), els espermatozoides nedan cap a l'òcit travessant el cervix, l'úter i les trompes de Fal.lope, on té lloc la fecundació. L'òcit fecundat anirà dividint-se fins arribar a l'estadi de blastocist, moment en el que s'implantarà a l'endometri, en l'úter. En determinades circumstàncies, algunes patologies del tracte reproductor femení, poden afectar el normal desenvolupament de l'endometri i ser causa d'esterilitat de la pacient. La presència de patologies ginecològiques pot contribuir a l'aparició d'una resposta immunitària contra estructures pròpies presents al tracte genital.

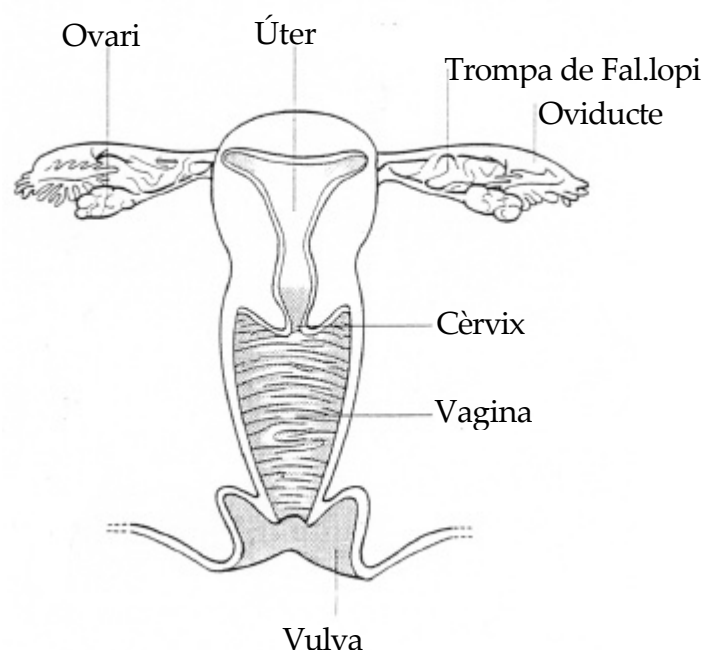


Figura 1 Aparell genital femení

6.1.1.- Morfologia de l úter.

L'úter és un òrgan aplanat, en forma de pera, d'uns 7 cms de llarg en estat de no embaràs. La mucosa que el revesteix s'anomena endometri i proporciona el medi pel desenvolupament fetal. L'úter també està envoltat per una forta capa muscular, el miometri, que augmenta al llarg de l'embaràs, donant protecció i també afavorint les contraccions musculars, com a mecanisme per l'expulsió del fetus durant el part.

L'úter és un òrgan muscular, la seva capa mucosa té proliferacions cícliques provocades per la influència d'hormones ovàriques que fan que es renovi periòdicament. En dones sanes, aquest cicle menstrual dura aproximadament 28 dies¹⁰⁸, en els que l'ovulació acostuma a tenir cap al dia 14 del mateix. Podem definir dues fases al llarg del cicle reproductor femení: una fase proliferativa i una altra secretora, com veurem en un apartat posterior. En altres espècies animals la mucosa uterina en fase proliferativa es reabsorbeix en lloc de descamar-se¹⁰⁹.

6.1.2.- Regulació hormonal de l endometri

El creixement i desenvolupament de l endometri està controlat per hormones. Les hormones que hi participen es poden classificar en tres categories¹⁰⁷:

- 1) Hormones d'alliberament hipotalàmic: hormona alliberadora d'hormona luteinizant (LHRH).
- 2) Hormones de la hipòfisi anterior: hormona estimulant del folicle (FSH) i hormona luteinizant (LH) capaces d'estimular la secreció d'estrogens i progestagens.
- 3) Hormones ovàriques: Estrogens (estradiol) i progestagens (progesterona).

Les diverses hormones no es secreten en quantitats constants durant el cicle menstrual, sinó que ho fan de manera puntual al llarg de diferents fases del cicle, segons el tipus d'hormona. Totes elles tenen funcions diferents però les *hormones ovàriques* resulten especialment importants per la seva acció a l'endometri.

Les hormones ovàriques es sintetitzen a l'ovari a partir del colesterol que existeix a la sang. Un cop sintetitzades, i donada la seva insolubilitat, passen a la sang unides a proteïnes transportadores, tals com l'albumina plasmàtica i també en globulines específiques fixadores de les mateixes. Les hormones ovàriques poden ser de dos tipus:

- 1) Estrogens: Responsables de la proliferació i creixement.
- 2) Progestagens: que afavoriran la preparació final de l'úter per la implantació i embaràs.

Els *estrogens* més importants en el plasma de les dones són: el β -estradiol, l'estroma, i l'estriol. El β -estradiol és el més important de tots tres, presenta una activitat estrogènica 12 vegades més gran que l'estroma i 80 vegades més que l'estriol. Aquest últim és un producte oxidat derivat del β -estradiol i de l'estrona, la seva conversió succeeix al fetge. Els nivells hormonals d'estrogens són molt baixos fins l'arribada de la pubertat, a partir de l'estímul provinent d'hormones gonadotròfiques hipofisàries. És el moment en que els òrgans sexuals femenins passen de l'estat infantil a l'adult: Les trompes de Fal·lopi, l'úter, la vagina augmenten de tamany, es desenvolupen els genitals externs, amb l'augment de la presència de greix als llabis majors. L'epiteli vaginal passa de cúbic a estratificat, més resistent a traumatismes i infeccions.

Els principals *progestagens* que participen al cicle són la progesterona, i en menor grau la 17α -hidroxiprogesteron. La seva activitat sobre l'endometri es centra en els canvis secretoris, que es poden observar a la segona meitat del cicle, que preparen a l'úter per la implantació de l'òcit fecundat. Quan no és dona la fecundació ni la implantació, la producció contínua de progesterona es regula per un mecanisme de retroalimentació negativa que inhibeix l'alliberament de LH hipofisària. Quan la producció de progesterona cesa, l'endometri no pot mantenir-se i la major part d'ell es despena al llarg del període hemorràgic conegut com menstruació. L'activació de la secreció de FSH inicia un nou cicle fol·licular i de secreció estrogènica, que dona lloc a la regeneració d'una nova capa mucosa endometrial.

6.1.3.- *Cicle menstrual*

Amb la secreció d'estrogens i progestagens, per part de l'ovari, es produeix un cicle endometrial, Aquest cicle el definim com a la sèrie de canvis cíclics que tenen lloc a l'endometri, canvis que es realitzen en dues fases: la fase proliferativa i la secretora, que afecten tant a l'epiteli (cèl·lules glandulars) com al teixit conjuntiu que el sosté (cèl·lules estromals). La Figura 2 il·lustra els canvis cíclics que es donen a l'endometri i la seva relació amb els nivells hormonals, descrits amb anterioritat, existents en les dues fases del cicle menstrual.

A la *fase proliferativa* (Figura 3a), l'estroma endometrial prolifera fins a formar un teixit de suport molt vascularitzat, les glàndules tubulars simples també proliferen formant nombroses glàndules que comencen a secretar en el moment de l'ovulació. La fase proliferativa s'inicia i es manté per la producció d'estrogens des del moment en que els fol·licles ovàrics inicien la seva maduració i fins a l'ovulació. A la *fase secretora* (Figura 3b), després de l'ovulació, té lloc l'alliberament de progesterona pel cos luti. Això posa en marxa la producció d'una secreció abundant i espessa, molt rica en glucògen, per part de les glàndules endometrials proliferatives.

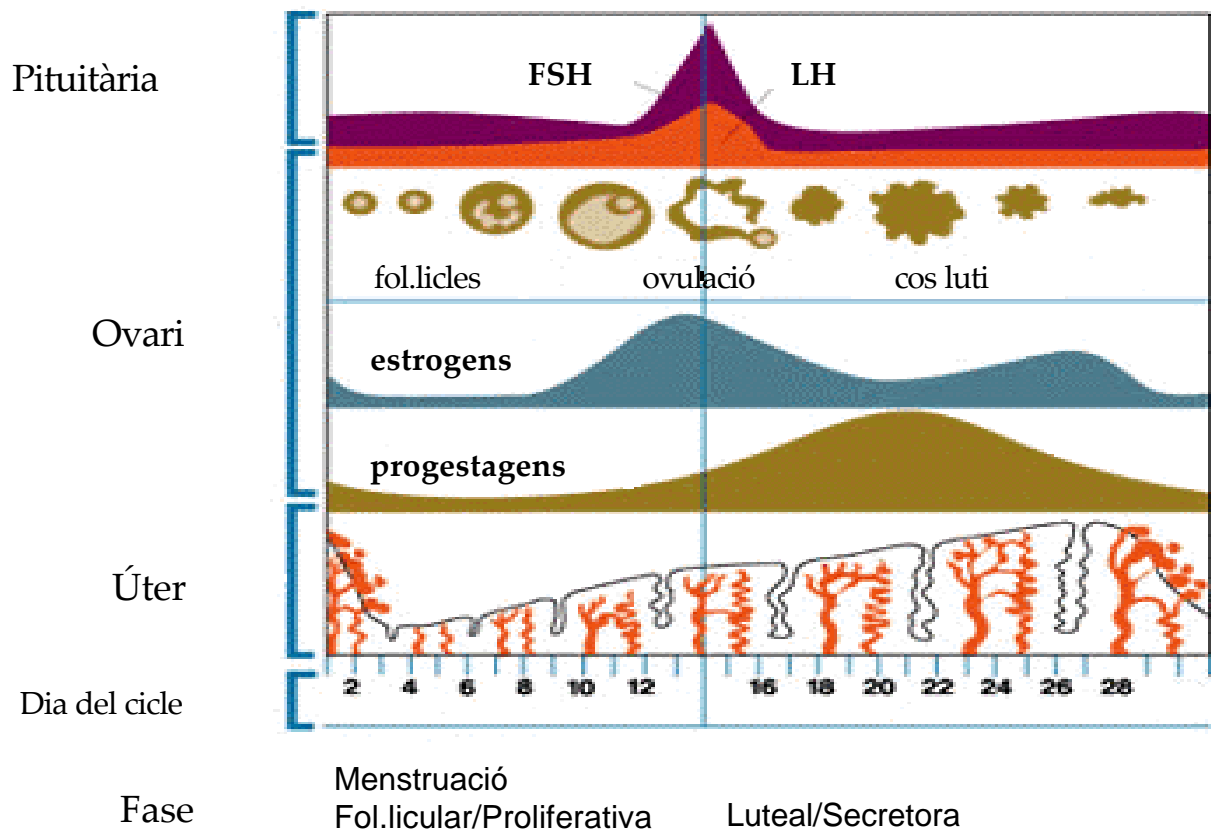


Figura 2. Cicle menstrual de la dona

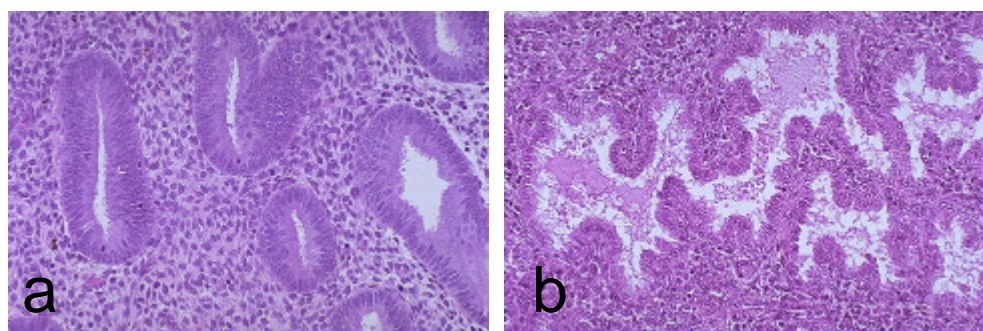


Figura 3: a) Endometri en fase fase proliferativa, b) Endometri en fase secretora

6.1.4.- Patologies del tracte reproductor femení causants d'esterilitat.

Tots els processos biològics que contribueixen a una reproducció exitosa, tals com la tolerància cap a l'espermatozoide en el tracte genital femení, la capacitació de l'espermatozoide, la correcta ovulació, la fecundació i la correcta maduració de l'endometri per acollir la implantació de l'embrió, necessiten la conjunció de diferents mecanismes que possibiliten la fertilitat de la pacient. Per un costat, és important un correcte funcionament del complex sistema hormonal que regula el tracte genital femení, i per altra banda, la integritat morfològica i funcional dels components del tracte reproductor són indispensables per a garantir l'èxit en la reproducció.

Les patologies del tracte reproductor femení poden provocar esterilitat. Definim els conceptes d'*esterilitat* i *infertilitat* que porten a confusió. Els dos conceptes fan referència a un mateix problema, l'absència de descendència. Una parella és estèril (per causa masculina o femenina) quan no es dona la fecundació. L'esterilitat pot ser primària quan una parella no aconsegueix un embaràs després d'un any de relacions sense controls anticonceptius, o secundària si la parella no aconsegueix una segona concepció sense mètodes anticonceptius en els 2-3 anys següents al neixement del primer fill. En canvi, una parella és infèril quan la fecundació té lloc, en determinades ocasions la implantació també pot ser correcta, però per alguna raó la implantació, o la gestació, es veuen interrompudes amb avortaments, que poden arribar a ser recurrents. La infertilitat pot ser primària quan la parella aconsegueix una gestació però aquesta no arriba a terme, o secundària quan després d'un embaràs i part normals, no s'aconsegueix una segona gestació a terme.

Les patologies causants d'esterilitat poden ser de diferent natura, les podem classificar segons la localització de la mateixa com esterilitat de tipus¹¹⁰:

a) ovàrica: La seva incidència varia entre el 15 i el 40% de tots els casos d'esterilitat, destacant en alguns casos l'absència total d'ovulació, entre el 10 i el 15% dels casos. Aquest tipus d'esterilitat pot venir conseqüència de:

- absència d'ovaris per diferents causes (congenita, tumors, infeccions, etc).
- anomalies de l'ovulació (ovari poliquístic i altres síndromes alguns d'ells amb base genètica).
- menopausia precoç.
- alteracions hormonals.
- Endometriosis

b) tubàrica: La seva incidència representa el 20-35% de tots els casos d'esterilitat. Una obstrucció completa, parcial, o simplement una alteració en la mobilitat de la trompa de Fal.lopi pot resultar causa d'esterilitat. La principal causa d'esterilitat tubàrica és l'obstrucció, que pot ser congènita, arrel d'un traumatisme, o conseqüència d'endometriosis, adenomiosi o infeccions. L'obstrucció mecànica impedeix el transport de l'òocit de manera correcta però la trompa continua sent funcional. El trastorn funcional de la mateixa es degut principalment a la presència addicional d'un procés inflamatori. La funcionalitat de les trompes de Fal.lopi és clau, ja que aquestes participen en la captació de l'òocit en el moment de l'ovulació, en el transport i capacitació dels espermatozoides, i facilita el transport i nutrició de l'òocit fecundat fins a la cavitat uterina.

c) uterina: La seva incidència oscil.la entre el 5 i el 10% de les causes d'esterilitat. Interfereix amb la reproducció impossibilitant la unió de l'espermatozoide amb l'òocit, o dificultant la implantació i desenvolupament de l'òocit fecundat. L'esterilitat de causa uterina pot ser deguda a causes congènites, miomes, endometriosis, infeccions, lesions de causa externa.

d) cervical: La seva incidència varia entre el 3 i el 30%. Poden ser degudes a anomalies congènites del coll uterí, insuficiència hormonal que doni lloc a alteracions del moc cervical, polips i miomes cervicals, i a traumatismes.

També podem trobar una sèrie de causes que, tot i no tenir el seu origen en el tracte reproductor femení tenen una conseqüència real severa en la funcionalitat del mateix, algunes d'aquestes causes són:

e) causes psíquiques: La seva incidència oscil.la entre el 0,1 i el 28%. Determinades malalties, o conflictes emocionals, poden generar un estrés psíquic que influeix a través de l'hipotàlam en la secreció hormonal capaç d'alterar la fertilitat de la pacient.

f) causes immunitàries: El semen pot ser reconegut com estrany per part del sistema immunitari de la dona, provocant la seva isoimmunització. Aquesta provoca l'aparició d'anticossos anti-espermatozoide que poden inhibir la funcionalitat del mateix, impossibilitant la fecundació.

g) causes generals: Hi han altres causes de tipus general que poden tenir efectes en la fertilitat femenina. Entre elles podem esmentar l'obesitat extrema, l'anorexia, alteracions de la

tiroide, abús excessiu de drogues o medicaments, alcohol, tabac, carència de determinades vitamines

6.2.- Aparició de resposta immunitària contra estructures pròpies: Autoimmunitat.

La tolerància immunològica és un estat d'absència de resposta front d un antígen determinat, i és induïda per l'exposició prèvia del mateix antígen. El paper més important a destacar de la tolerància és l'autotolerància, fenomen que impedeix que l'organisme desenvolupi respostes immunitàries contra els seus propis teixits.

El sistema immunitari està regulat de manera que pugui reconèixer les estructures pròpies com a tals. Així, els limfòcits T i B, en el seu procés de maduració, adquireixen la tolerància cap a les estructures pròpies. De totes maneres, l'atac del sistema immunitari contra estructures pròpies és factible, ja que de manera aleatòria es generen una gran quantitat de receptors específics d'antígens, i alguns d'ells poden presentar reactivitat contra estructures pròpies, fet pel qual aquestes cèl.lules han de ser eliminades per evitar el desencadenament de la resposta autoimmunitària.

L'autorreactivitat s'impedeix mitjançant processos que tenen lloc al llarg del desenvolupament cel.lular, és a dir, no està programada genèticament. A part de l'estructura de la molècula, hi ha altres característiques no estructurals de l'epítop que juguen un paper important a l'hora que un antígen sigui reconegut com a propi o estrany. Entre aquestes característiques caldria esmentar: a) el moment en que els limfòcits són exposats per primera vegada a l'epítop, b) el lloc on succeeix l'exposició, c) la natura de les cèl.lules que presenten l'epítop, entre d'altres.

El repertori genètic de receptors de cèl.lules T (TCR) és cribat en el timus per eliminar possibles autorreactivitats en un procés que implica dues etapes bàsiques i indispensables, generant el que coneixem com tolerància central. Breument, en l'escorça tímica, els limfòcits T immadurs interaccionen amb cèl.lules epitelials, de manera que les cèl.lules T immadures que no són capaces de reconèixer les molècules pròpies de MHC via TCR són eliminades. Alguns limfòcits sobreviuen a aquesta selecció positiva, aquests són limfòcits T autorreactius, en el sentit que poden reconèixer el propi MHC. El següent pas es dona quan els limfòcits entren a la medul.la tímica on responen cap a tots els antígens propis presentats per molècules pròpies de MHC, aquestes clones són eliminades per selecció negativa. Els limfòcits que resten deixen aleshores el timus per incorporar-se a circulació perifèrica¹¹¹.

Per un altre costat, els limfòcits B es desenvolupen al moll de l'os. Les cèl·lules B immadures expresen IgM en membrana. Si en aquest període el limfòcit B reconeix i s'uneix a un antígen propi, la seva maduració s'atura i s'elimina per evitar l'autorreactivitat futura. Les cèl·lules B que no reconeixen cap antígen propi continuen el seu procés de maduració i comencen a expressar a la membrana IgM i IgD de manera conjunta, ambdues amb la mateixa especificitat. Aquest procés es conegut com tolerància central. La tolerància perifèrica de limfòcits B es dona quan un limfòcit B reconeix amb alta afinitat un antígen multivalent en absència de resposta de cèl·lules T¹¹².

Una vegada adquirida la tolerància, han d'existir diferents mecanismes que permetin el seu manteniment, permetent que el sistema immunitari pugui lluitar contra els agents estranys sense que hi hagi una resposta contra estructures pròpies. Els mecanismes que contribueixen al manteniment de la tolerància es fonamenten en:

- 1) Els limfòcits B autorreactius poden no arribar a activar-se perquè no reben l'ajut correcte dels limfòcits T, molts d'aquests T autorreactius han estat eliminats en el procés de maduració al timus.
- 2) Les cèl·lules presentadores d'antígen no professionals, diferents de les cèl·lules presentadores d'antígen que anomenem professionals (APC) com les cèl·lules dendrítiques, i macròfags, no disposen de molècules coestimuladores apropiades que puguin servir com ligands per l'adhesió de limfòcits T. D'aquesta manera, els limfòcits T autorreactius, que reconeixen un antígen propi, presentat per una cèl·lula presentadora d'antígen no professional no reben una segona senyal i no són activats correctament, al contrari, són eliminats per anergia clonal i apoptosi.
- 3) Els limfòcits supressors juguen un paper important inhibint l'activació i proliferació de limfòcits autorreactius, encara que la seva contribució exacta queda encara per dilucidar.

6.2.1.- *Esterilitat de causa immunitària.*

En determinades circumstàncies, existeix una resposta immunitària contra els gàmetes, o contra estructures del propi tracte genital, que donen lloc a esterilitat, tant masculina com femenina. Existeixen diferents factors responsables de que aquesta tolerància es trenqui i, per tant, es doni una resposta autoimmunitària contra antígens propis. El següent llistat inclou alguns d'aquests factors:

- Predisposició genètica
- Errors a partir de la tolerància central o perifèrica

- Alliberament d'antígens segrestats
- Reconeixement d'antígens críptics propis
- Mimetisme molecular
- Modificació d'antígens propis (haptens)
- Infeccions
- Efecte de xenobiòtics

En el tracte genital de la dona, concretament a l'úter, es troben cèl.lules del sistema immunitari encarregades de fagocitar els espermatozoides, processar els seus antígens, per eliminar-los sense que es produeixi l'activació d'una resposta immunitària. Jones¹¹³ ha mostrat en un treball com es toleren els antígens dels espermatozoides, i l'existència de mecanismes que regulen la seva eliminació, que no comporten l'activació d'una resposta immunitària activa i prolongada. No tots els espermatozoides dipositats a la vagina arriben a les trompes de Fal.lopi, tans sols uns pocs travessen l'itsme uterotubal a la cerca de l'oòcit. La resta de cèl.lules són presa de la degradació enzimàtica de molècules secretades a l'úter, i fagocitades per cèl.lules somàtiques i macròfags de la cèrvix uterina en presència de diferents factors immunosupressors provinents del propi semen o del líquid fol.licular.

Diferents patologies ginecològiques, que alterin el tracte genital femení, poden trencar aquest ambient immunosupressor, donant lloc a l'aparició d'una resposta anti-espermatozoide que podria causar esterilitat per diferents mecanismes:

- Aglutinació de l'esperma ejaculat. Els espermatozoides aglutinats, o amb el moviment alterat no travessen correctament el moc cervical¹¹⁴.
- Citotoxicitat en el tracte genital femení per la presència d'anticossos anti-espermatozoide¹¹⁵ o bé per una resposta immunitària de tipus cel.lular^{116,117}.
- Anticossos anti-espermatozoide units a la membrana cel.lular poden activar la cascada del complement afavorint la fagocitació dels espermatozoides per part dels macròfags.
- La capacitat, requisit indispensable per a que l'espermatozoide adquireixi la capacitat fecundant, com hem vist en la primera part de la Tesi.
- Bloqueig de la interacció espermatozoide-oòcit¹¹⁸.
- Esterilitat post implantacional¹¹⁸, que es tradueix en avortaments recurrents.

També existeixen anticossos naturals específics de l'oòcit. En concret, la seva coberta, la zona pel.lúcida, pot ser diana antigènica dels autoanticossos^{119,120}. Jones¹²¹ troba autoanticossos específics de l'oòcit associats a un ampli espectre de malalties autoimmunitàries d'orige endocrí.

Els antígens de la zona pel·lúcida són els més estudiats com a possibles antígens diana de vacunes contraceptives^{122,123}.

Altres cèl·lules del tracte genital femení poden ser també diana de la resposta autoimmunitària. La malaltia pèlvica inflamatòria (PID), conseqüència d'infeccions o d'anomalies patològiques, dona lloc a una resposta autoimmunitària contra estructures pròpies del tracte, per trencament de l'ambient immunosupressor. Weed i Arquemburg¹²⁴ van ser els primers en observar com els implants ectòpics d'endometri eren reconeguts com a estranys i com s'establia una resposta autoimmunitària que, de totes maneres, era incapaç d'eliminar els implants endometrials. Aquest punt serà ampliat posteriorment a la discussió d'aquesta part de la Tesi.

6.3.- L endometriosis

La primera descripció de la malaltia va ser feta per Van Rokitansky i data de 1860¹²⁵. L'endometriosis és una malaltia que es caracteritza per ser invasiva amb un patró de creixement no-neoplàsic. Aquesta invasivitat de la patologia es defineix per la implantació de cèl·lules endometrials a la cavitat peritoneal, el seu creixement és hormono-dependent, on la implantació té un caire cíclic, amb sortida de més cèl·lules que poden implantar-se al final de cada cicle menstrual.

6.3.1.- Simptomatologia i classificació.

L'endometriosis és una patologia que es pot presentar en la dona de moltes maneres i en molts graus de severitat des de la menarquia fins a la menopausia, moment en que la malaltia deixa de ser activa. El diagnòstic generalment s'acostuma a donar després d'una intervenció quirúrgica (laparoscòpia) quan la pacient acudeix al ginecòleg per problemes d'esterilitat, ja que en la gran majoria dels casos, succeeix de manera asimptomàtica i subclínica, la qual cosa dificulta conèixer quina és la incidència real de la malaltia en la població.

El símptoma clàssic de l'endometriosis és el dolor pèlvic associat a la menstruació¹²⁶, just a la fase pre-menstrual. Les raons del dolor pèlvic encara són incertes, però poden ser conseqüència de l'estirament o tibantor dels teixits al llarg del procés menstrual, com efecte de la producció local de prostaglandines pels implants ectòpics que donen lloc al dany tisular i formació d'adhesions. Altre símptoma de l'endometriosis és la dispareúnia profunda, o presència de forts dolors als genitals durant l'acte sexual.

Shaw¹²⁷ va publicar a l'any 1993 un estudi amb els símptomes més comuns associats a l'endometriosi, que són els que observem a la següent taula:

Taula 1. Incidència de diferents símptomes associats a l'endometriosi

Síntoma	Incidència (%)
- Dismenorrea	60-80
- Dolor pèlvic	30-50
- Infertilitat	30-40
- Disparèunia	25-40
- Irregularitats del cicle menstrual	10-20
- Disúria/hematuria cíclics	1- 2
- Dischezia	1- 2
- Sangrat rectal	<1

L'endometriosi es classifica en quatre estadis segons el grau de desenvolupament de la malaltia segons la American Society for Reproductive Medicine, els patrons dels quals corresponen a la següent figura publicada en la darrera revisió de la classificació de la patologia de l'any 1996¹²⁸:

6.3.2.- Causes que originen l'endometriosis.

No es coneixen bé les causes que originen l'endometriosis. En els darrers anys s'han desenvolupat algunes teories:

Teoria de la menstruació retrògrada

Aquesta teoria va ser proposada per Sampson^{129,130,131,132} a l'observar que en l'efluent provinent de la menstruació hi havien cèl.lules endometrials viables, tant de tipus estromal com glandulars, que podrien implantar-se en llocs ectòpics per menstruació retrògrada. Després de la menstruació, cèl.lules endometrials són arrossegades des de l'úter, a través de les trompes de Fal.lopi, fins a la cavitat abdominal on s'implanten i creixen. Si aquesta teoria fos certa es podria explicar fàcilment la natura crònica i recurrent de l'endometriosis ja que les cèl.lules endometrials són cíclicament dipositades a l'abdomen.

Teoria del teixit embrional

Proposa que el teixit endometrial va ser originat erròniament a l'estat embrional, i que es torna actiu al començament de l'edat reproductiva de la dona. La dona neix amb un defecte cel.lular que dictaminarà la patologia en el futur.

Teoria genètica

Molts treballs actuals donen evidències que l'endometriosis podria ser hereditària. Existeixen estudis amb dones amb endometriosis que tenen parents amb alta incidència de la patologia i de vegades, les filles que tenen aquestes malalties també la presenten¹³³.

Teoria de la distribució limfàtica

Diu que el material endometrial pot ser distribuït arreu del cos pel sistema limfàtic.

Teoria de la influència ambiental

Recents estudis han proposat diferents factors ambientals com contribuïdors al desenvolupament de l'endometriosis. Aquests estudis es van començar a fer arrel del paper que determinades toxines presents en l'ambient tenien sobre les hormones reproductives i el sistema immunitari.

Un estudi fet amb Rhesus monkey mostra com un 71% de les mones tractades amb dioxines desenvolupen la malaltia, respecte a un 33% en animals control¹³⁴. Això obre una gran porta de cara al futur per comprendre el paper de determinats contaminants ambientals poden tenir sobre la patologia. En un treball de revisió, Zeyneloglu¹³⁵

observa la influència de determinats agents tòxics en l'endometriosis. Els humans podem estar en contacte amb dioxines principalment a través de l'alimentació, menjant peix contaminat, en aliments orgànics (carns i vegetals), però també a través de detergents i líquids de neteja casolans, tampons, mocadors de paper, paper WC,...

Teoria de les disfuncions del sistema immune

Molts estudis donen suficients evidències per definir l'endometriosis com a patologia causada per desordres immunològics. Dones amb endometriosis acostumen a tenir associats altres trastorns autoimmunitaris com el lupus sistèmic eritematós, problemes de la tiroide, al·lèrgies i infeccions (*Candida albicans*...). També s'ha descrit la presència de cèl·lules del sistema immunitari amb poca activitat incapaces d'activar-se o reconèixer les cèl·lules ectòpiques¹³⁶ amb presència d'alts nivells d'autoanticossos que ataquen a les cèl·lules sanes¹³⁷. Aquest punt serà àmpliament desenvolupat en una propera secció de la introducció.

Diferents causes poden originar l'endometriosis, totes poden ser vàlides. El fet real és que les cèl·lules endometrials arriben a la cavitat abdominal on es permet la seva implantació i el seu creixement. Diferents factors poden contribuir a l'establiment i desenvolupament dels implants, i per tant, de la patologia. L'endometri uterí està sotmès a variables condicions de manera cíclica, al llarg del cicle menstrual, al final del qual les cèl·lules estan programades per morir¹³⁸. Al llarg de la fase proliferativa i durant la menstruació s'aprecia una regulació positiva del TNF α i el seu receptor a l'hora que existeix una regulació negativa del bcl-2, molècula que protegeix contra l'apoptosi. En un treball recent, Jones¹³⁹ mostra com cèl·lules provinents de la menstruació de dones amb endometriosis poden créixer en cultiu in vitro. Això voldria dir que les dones amb endometriosis poden tenir alterada, per diferents raons, l'apoptosi d'aquestes cèl·lules i que si cauen en el peritoneu podrien sobreviure, com també ha observat Watanabe¹⁴⁰. De fet, es creu que totes les dones tenen menstruació retrògrada, però en les dones sanes aquestes cèl·lules no tindrien capacitat per sobreviure per que serien apoptòtiques i no podrien implantar. Gebel¹⁴¹, conclueix en un treball, que una menor susceptibilitat a l'apoptosi de l'endometri uterí podria contribuir a l'etiologia i a la patogènesi de l'endometriosis.

La inhibició de l'apoptosi seria un primer factor, important, associat a l'establiment de la patologia. Un altre factor important descrit, és la capacitat que té el TNF α d'estimular l'expressió de diferents metaloproteïnes (MMP) en les cèl·lules endometrials al llarg del cicle. La seva disregulació en cèl·lules que arriben a la cavitat peritoneal poden explicar com té lloc la

implantació de les cèl.lules endometrials, per el trencament de la matriu extracel.lular a partir d'aquestes MMP. Sharpe-Times¹⁴² ha observat aquest fenomen de disregulació de les MMP en rata, però també s'han publicat dades concluints en humà; treballs de Osteen¹⁴³ i Bruner¹⁴⁴.

Les cèl.lules endometrials ectòpiques, amb l'apoptosi bloquejada, capaces de trencar la matriu extracel.lular podrien implantar, però és indispensable tenir una font de nutrients que permeti el creixement i desenvolupament de l'implant¹⁴⁵. Oosterlinck ha demostrat l'existència d'un increment significatiu de diferents molècules amb activitat angiogènica en el líquid peritoneal de dones amb endometriosis¹⁴⁶. Molècules com el VEGF^{147,148}, la IL-8¹⁴⁹ o el FGF¹⁵⁰ que estimularien l'aparició de capilars que irrigarien l'implant.

Un altre factor és el fet que sembla haver una resposta autoimmunitària aberrant incapaç de eliminar els implants ectòpics tal com Weed i Arquemburg havien observat¹²⁴. Conseqüència d'aquesta resposta, l'endometri eutòpic pot veure's afectat impeding la implantació de l'embrió o el desenvolupament de l'embaràs.

6.3.3.- *Diagnòstic de la patologia.*

L'examen clínic dona evidències que poden fer sospitar la presència d'endometriosis. Aquestes evidències venen donades per la palpació i recerca de masses ovàriques, per l'espessor i/o sensibilitat de l'àrea utero-sacral, o de la cavitat de Douglas. De totes maneres, l'examen físic, pot servir per determinar la necessitat de realitzar altres proves, mai per el diagnòstic cert de la malaltia, que actualment es dona per una tècnica altament invasiva per la pacient com és la laparoscòpia. La laparoscòpia possibilita una exploració detallada de tota la regió pèlvica i la detecció d'implants de cèl.lules endometrials que no és possible fer per altres mètodes, inclosa la laparotomia.

La laparoscòpia ens dona evidències sobre la presència de lesions associades a fibrosí i a adhesions. La biòpsia ens permet diferenciar un espectre més ample de lesions, ja que ens permet observar la presència o absència de lesions hemorràgiques, que estan lligades a la progressió de la severitat de la malaltia. Un dels avantatges de la laparoscòpia és que permet obtenir un mostra de biòpsia per l'estudi histològic. També permet realitzar un acurat diagnòstic de les lesions, però en canvi, té un greu desavantatge: l'alta invasivitat de la tècnica en les pacients.

Nombrosos grups de recerca treballen per trobar un test no invasiu amb alta sensibilitat i especificitat que permeti diagnosticar l'endometriosi. L'ideal és que a més de diagnosticar l'endometriosi, aquest test permeti la detecció de les formes més lleus de la malaltia, per tal d'evitar les greus conseqüències que, de la mateixa, es derivaran en el futur. Un test senzill d'aplicar, no invasiu, i eficaç permetria la seva aplicació de manera rutinària en visites ginecològiques programades.

Les tècniques que més s'estàn utilitzant a l'actualitat són de diferent natura:

a) Tècniques d'imatge: Existeix un ampli ventall de tècniques d'imatge que es poden aplicar a l'estudi pèlvic, però en general, el seu valor pel diagnòstic certer de l'endometriosi són limitades, fins al moment. Algunes d'elles són:

* *Tècnica d'ultrasons a la regió pèlvica*: Amb aquesta tècnica es pot demostrar la presència de masses ovàriques, però no les pot diferenciar d'altres cists, ni permet detectar la malaltia peritoneal¹⁵¹.

* *TAC-Scanner*: La tomografia computeritzada ofereix una millor resolució que l'ultrasó en moltes situacions però no permet fer un seguiment de l'endometriosi pèlvica. La tomografia computeritzada és molt útil com eina per monitoritzar el tractament mèdic inicial, o per planificar la intervenció quirúrgica¹⁵².

* *Ressonància magnètica nuclear*: És una tècnica que està emergint amb força, existeixen pocs treballs sobre l'aplicació de la resonància en la troballa de les masses adnexals^{153,154,155}. El material endometrial pot ser detectat pel seu alt contingut en sang, pels microcapilars, ja que en aquests implants existeix una forta activitat angiogènica¹⁵⁶.

* *Immunoescintografia*: El fet que puguin haver marcadors de la malaltia, com veurem al següent apartat, permet la utilització d'aquesta tècnica. El teixit endometrial expressa antigens que poden ser detectats en circulació per marcatge amb baixa radiació¹⁵⁷.

b) Marcadors en sèrum

* *CA-125*: El CA-125 és el marcador més estudiat per diagnosticar l'endometriosi. Els seus nivells es determinen per diferents tècniques utilitzant un anticòs monoclonal (OC-125) específic de CA-125. Aquest anticòs es va obtenir immunitzant ratolins amb cèl·lules provinents d'un tumor d'ovari¹⁵⁸. L'antígen expressat pel tumor s'anomena CA-125, es tracta d'una glicoproteïna d'alt pes molecular (>200kDa). Està expressat en teixits de la pelvis, i també en teixits distants (pericardi, pleura). S'ha descrit que els nivells de CA-125 augmenten molt en els casos que presenten un càncer d'ovari¹⁵⁹. També s'ha observat que existeix un augment moderat

de CA-125 en dones gestants, durant la menstruació¹⁶⁰ i també en dones amb endometriosis, particularment en els estadis més greus de la patologia^{161,162}.

Kobayashi¹⁶³ va demostrar, en un estudi in vitro, que les cèl·lules glandulars de l'endometri són responsables de l'augment dels nivells de CA-125. El mateix treball mostra com les cèl·lules endometrials eutòpiques, provinents de l'úter, secreten principalment CA-125 de 200 kDa, mentre que la secreció estudiada a partir de cèl·lules endometrials heterotòpiques (ectòpiques), provinents d'implants de cèl·lules endometrials a la cavitat peritoneal, majoritàriament expressen la CA-125 de 200 kDa, però també expressen altres proteïnes, de 110, 70 i 49 kDa, que són reconegudes pel mateix anticòs monoclonal. Aquestes proteïnes són diferents a CA-125 però sembla que l'antígen reconegut per l'anticòs monoclonal roman intacte en totes elles. Això fa que aquestes puguin tenir algun paper en l'implantament i desenvolupament de l'endometriosis, ja que l'augment de CA-125 observat pot ser degut a l'expressió d'aquest grup de proteïnes.

Diferents autors han utilitzat els nivells de CA-125 en sèrum com a marcadors per diagnosticar l'endometriosis. Aquesta tècnica però, no s'accepta entre tota la comunitat científica ja que el valor de CA-125 no es diagnostica fiablement en tots els casos i a més els nivells de CA-125 sembla no detectar els nivells més lleus de la patologia. La concentració de CA-125 en sèrum combinat a una altre tècnica d'imatge, com la immunoescintigrafia, la tècnica d'ultrasons^{164,165} o la ressonància magnètica¹⁶⁶ sembla donar resultats amb una sensibilitat més alta a l'hora de diagnosticar fiablement l'endometriosis.

Hornstein¹⁶⁷ compara diferents tipus de test per mesurar els nivells de CA-125 en sèrum. Alguns autors han trobat un augment significatiu de la concentració del CA-125 en dones amb endometriosis, però, donat que el CA-125 també augmenta al llarg de l'embaràs i durant la menstruació, poden aparèixer molts falsos positius. Per evitar aquests falsos positius es va proposar un índex de CA-125 per al diagnòstic de l'endometriosis. Aquest índex està format pel quocient obtingut entre els nivells de CA-125 presents durant la menstruació i al llarg de la fase fol·licular (Index CA-125 Men/Fol)¹⁶⁸.

Un dels principals problemes de la mesura del CA-125 en sèrum és que tans sols trobem un augment significatiu del mateix en els estadis més greus de la patologia (estadis moderat, III i sever, IV). Això fa que sigui una bona eina per diagnosticar l'endometriosis severa però incapaç de detectar la patologia en els estadis inicials, on el tractament clínic pot resultar més eficaç. Barbatí¹⁶⁹ ha valorat la concentració de CA-125 en líquid peritoneal de dones amb endometriosis,

on ha trobat concentracions fins a 100 vegades més elevades respecte al sèrum. També ha observat un augment de CA-125 respecte a dones sanes control i als diferents estadis de la malaltia. El principal problema és que l'obtenció del líquid peritoneal és invasiva de cara a la pacient.

* *Proteïnes Endo*: Un altre marcador sobre el que s'han fet estudis són les proteïnes de la família Endo. Es tracta d'un grup de glicoproteïnes sintetitzades i alliberades, in vitro, per cèl·lules provinents d'implants endometrials^{170,171}. La Taula 2 mostra els dos grups de proteïnes Endo caracteritzades. Aquestes proteïnes són produïdes exclusivament per cèl·lules provinents dels implants, i no es troben en les cèl·lules provinents de l'úter, la seva producció no sembla regida pel cicle reproductor. Aquest fet ha potenciat que s'hagi intentat utilitzar aquestes proteïnes com a potencials marcadors de l'endometriosis, sobretot amb una d'elles, de 32 kDa, que augmenta significativament en dones amb endometriosis.

Taula 2. Proteïnes Endo caracteritzades per Odukoya

<u>Nom</u>	<u>Nombre</u>	<u>MW (kDa)</u>	<u>pI</u>
Endo-1	8-12	40-50	4.0-5.2
<u>Endo-2</u>	9-12	28-32	7.5-9.0

CD23: Un altre marcador que s'està estudiant pel seu paper en el diagnòstic de l'endometriosis és el CD23 produït per limfòcits B activats i secretat en forma soluble (sCD23). Els limfòcits B són activats per citoquines secretades per limfòcits Th2, una de les més importants és la interleuquina 4 (IL-4)^{172,173}. La presència de sCD23 implica la presència de limfòcits B activats i, per tant ens pot fer pensar en la presència d'anticossos. S'ha observat que l'alliberament de sCD23 disminueix després del canvi d'isotip d'immunoglobulines, això fa pensar que l'alliberament de sCD23 pugui servir com una primera senyal d'activació dels limfòcits B. Odukoya observa l'augment de sCD23 en dones amb endometriosis, respecte a dones sanes control, en sèrum¹⁷⁴ i líquid peritoneal¹⁷⁵. En el cas de l'endometriosis s'ha demostrat que l'augment de concentració de sCD23 està lligat a la presència de autoanticossos específics de cèl·lules endometrials^{176,177}.

* *Autoanticossos*: En el sèrum també hi trobem autoanticossos específics d'antígens presents en les cèl·lules endometrials. Això implica que podríem diagnosticar l'endometriosis no a partir de l'augment en la concentració d'alguna proteïna que serveixi com a marcador de la

patologia, sinò pel reconeixement específic d'algun antígen de l'endometri per autoanticossos presents en el sèrum o líquid peritoneal. L'existència dels autoanticossos específics del teixit endometrial en dones diagnosticades amb endometriosis ha resultat molt discutida durant força temps. Els resultats obtinguts en aquesta Tesi ens aclariran si la detecció d'aquests autoanticossos tenen o no un potencial diagnòstic elevat.

6.3.4.- Autoimmunitat i fertilitat en endometriosis.

Cal recordar que la natura de teixit "immunològicament privilegiat" del tracte reproductor humà fa que sigui diferent de la resta de teixits. Això permet la tolerància als espermatozoides dins del tracte genital femení i la tolerància de l'embrió un cop implantat a l'úter. Quan aquesta barrera es trenca, s'acostuma a generar una resposta immunitària, tal com passa en els homes després de ser sotmesos a un procés de vasectomia, apareixen autoanticossos anti-espermatozoide per l'alliberament d'antígens segrestats. Els anticossos anti-espermatozoide també es troben en el tracte genital femení, per trencament dels mecanismes immunosupressors que faciliten la tolerància cap als espermatozoides. Per altre costat, cal suposar que quan les cèl·lules endometrials s'implanten a l'abdomen, el sistema immunitari s'activa i respon a l'agressió d'unes cèl·lules implantades ectòpicament a la cavitat peritoneal, encara que com veurem, sembla que la resposta és insuficient per eliminar la implantació i genera una resposta crònica que lesiona l'endometri de manera irreversible amb greus conseqüències per la fertilitat de la pacient.

Existeixen moltes dades científiques que recolcen la idea que diferents mecanismes immunològics estan involucrats en la fisiopatologia de l'endometriosis. Simón¹⁷⁸ va observar com la teràpia amb glucocorticoides aconseguia disminuir la citotoxicitat embrionària en pacients infèrtils amb endometriosis, suggerint com una modulació immunitària amb glucocorticoides podria augmentar les taxes de fecunditat en dones amb aquesta patologia. En aquest treball es descriu la participació de la resposta inflamatòria en el desenvolupament i fisiopatologia de l'endometriosis.

Oosterlynk¹⁷⁹ va observar com l'activitat de les cèl·lules Natural Killer (NK) està disminuïda en dones amb endometriosis. Els macròfags activats en el peritoneu, conseqüència de la presència de cèl·lules ectòpiques, secreten IL1 i TNF α . La IL1 estimula la secreció de IL2 per part de limfòcits T afavorint l'augment de l'IFN γ . Aquest IFN γ estimula l'augment d'expressió del receptor de IL2 (rIL2), facilitant-se d'aquesta manera l'estimulació de totes les cèl·lules activades i la seva resposta, incloses les NK. L'activitat de les NK és independent de l'antígen, és estimulada per

diferents citokines com IL1, IL2, IFN γ , TNF α , IL12. La seva activació és una conseqüència normal de la resposta immunitària a la que les NK juguen un paper important en respostes contra tumors, bacteris, virus, resistència a paràsits¹⁸⁰.

La disminució d'activitat de les NK descrita per Oosterlynk¹⁷⁹ en dones amb endometriosis, no es correlaciona amb una menor concentració cel.lular d'aquest subtipus cel.lular, sinó realment amb una falta d'activació que impedeix que es doni la seva resposta citotòxica¹⁸¹. Quin o quins processos impedeixen la correcta activació de les NK és un misteri, i a l'hora un objectiu en la recerca que es porta a terme per entendre els mecanismes immunològics que es desencadenen en l'endometriosis.

Un altre mecanisme involucrat en la resposta immunitària en l'endometriosis, és el fet de tractar-se d'una patologia que causa estrès oxidatiu¹⁸². Les cèl.lules endometrials fora de l'úter generen una resposta inflamatòria local. Aquesta resposta local té dues fases: inflamatòria i reparadora. La natura cíclica de la deposició de cèl.lules endometrials a la cavitat peritoneal (cicle menstrual) és la responsable que aquestes respostes inflamatòries locals, amb el temps i l'avançament de la patologia, esdevingui crònica i que sigui incapaç de reparar l'agressió, de manera que l'endometri quedí irreversiblement alterat.

L'estrès oxidatiu provocat es afavorit per citokines de tipus inflamatori (Th1) com IL1, TNF α , IFN γ . Com a conseqüència d'una resposta inflamatòria repetitiva, es pot arribar a una situació de cronicitat, moment en que l'estrès generat es capaç de trencar el balanç Th1/Th2, apareguent citokines de tipus Th2, responsables de l'activació de limfòcits B que faciliten l'aparició d'autoanticossos¹⁸³. En aquest contexte, la resposta inflamatòria crònica podria generar un ambient oxidatiu responsable de la modificació antigènica de proteïnes i lipids, amb l'aparició de nous epitops contra els que es produeixen autoanticossos, tal com es documenta en el treball de Shanti¹⁸⁴.

L'existència d'anticossos anti-endometri (AEA) units a la superfície de les cèl.lules endometrials hauria de ser estímul suficient per l'activació del sistema del complement, que provoca la lisi cel.lular. Existeixen evidències que mostren com en processos tumorals¹⁸⁵, i en el propi endometri¹⁸⁶ existeix un augment de l'expressió de les proteïnes reguladores del complement (CD46, CD55, CD59) que previndrien la lisi cel.lular.

Tant la modificació antigènica, que pugui interferir el reconeixement dels lligands als seus respectius receptors, com la presència d'anticossos específics de molècules de superfície de les cèl·lules endometrials poden causar esterilitat, impossibilitant la implantació de l'embrió en l'úter.

Existeix un nexa entre la història menstrual de la dona i l'endometriosi. Sembla ser que l'existència de patrons menstruals determinats, amb cicles curts o amb pèrdues considerables afavoreixen el desenvolupament de l'endometriosi. En els darrers anys diferents autors han establert una clara relació entre **endometriosi i esterilitat**, això pot ser degut a:

- a) A un increment en els darrers anys de la incidència de l'endometriosi o,
- b) A la utilització de la laparoscòpia de manera rutinària en l'estudi de l'esterilitat de la parella.

La laparoscòpia és una tècnica altament invasiva que permet diagnosticar fiablement la presència de cèl·lules endometrials ectòpiques. El 60 % de les dones sotmeses a laparoscòpia per esbrinar les causes de la seva esterilitat tenen com a diagnòstic endometriosi¹⁸⁷. La incidència en els controls de dones fèrtils arriba tan sols al 2.5-5 %¹⁸⁸. Per tant, el mètode actual de diagnòstic certer de la patologia és la laparoscòpia.

L'endometriosi avançada o greu (graus III i IV) pot presentar-se associada a disfuncions tubàriques o ovàriques, amb formació d'adhesions, que en el futur causaran els problemes d'esterilitat¹⁸⁹. Això no explica la relació existent entre els estadis més incipients de la malaltia (endometriosi I i II) i l'esterilitat de la pacient.

L'esterilitat és un gran problema per moltes dones afectades per l'endometriosi, encara que algunes dones poden tenir fills sense problemes. Els teixits endometrials són hormono dependents, això ha donat peu a la utilització d'una sèrie de fàrmacs dirigits a atenuar o eliminar els implants ectòpics de cèl·lules endometrials. El tractament de l'endometriosi ve donat principalment per les aspiracions reproductives de la pacient, per la seva edat, per la severitat de la patologia...

Els mecanismes per els quals l'endometriosi podria produir esterilitat són de diferent natura, tals com:

a) Alteracions endocrines del sistema reproductor:

Anovulació, alteracions en la secreció de gonadotrofina, de prolactina, defectes a la fase luteal, el no trencament del fol·licle... s'han investigat en diferents treballs com a causa d'esterilitat en

dones amb endometriosis^{190,191}. En general tots aquests treballs mostren una alta incidència entre la presència d'alguna d'aquestes anormalitats i la presència de la patologia. Altres treballs, en canvi, descriuen que no existeix un excés d'aquestes anormalitats en relació a la presència d'endometriosis^{192,193}.

b) Alteracions en els nivells de prostaglandines:

A l'igual que les anormalitats endocrines, les dades experimentals sobre la importància de les prostaglandines en la esterilitat de dones amb endometriosis és discutible. Diferents treballs fets en model humà i animal han demostrat diferències en la concentració de prostaglandines E2 i F2- α en el líquid peritoneal de dones amb endometriosis^{194,195}, però altres treballs no han trobat aquestes diferències^{196,197}. S'ha proposat, com a hipòtesi causal de l'esterilitat, que altes concentracions de prostaglandines en el líquid peritoneal podrien alterar la mobilitat tubàrica, o la funció del cos lutí, però fins al moment no existeixen evidències que això sigui així in vivo.

c) Presència de macròfags amb la funcionalitat alterada en el peritoneu:

El líquid peritoneal conté leucòcits, dels que la majoria són macròfags. Es troben altes concentracions de macròfags en el líquid peritoneal de dones que presenten endometriosis, o amb esterilitat no explicada o de causa desconeguda^{198,199} respecte al líquid peritoneal de dones sanes.

Els macròfags presents en líquid peritoneal de dones amb endometriosis acostumen a estar activats²⁰⁰ i fagociten els espermatozoides amb molta més facilitat que els macròfags aïllats de dones sanes²⁰¹, la qual cosa fa pensar que els macròfags activats secreten algun factor que: (a) impedeix als espermatozoides arribar a interaccionar o fecundar l'oòcit, o (b) fa que l'ambient sigui tòxic i es degradi l'embrió²⁰². Les molècules secretades pels macròfags, com ja hem vist en un apartat anterior, són citoquines de tipus inflamatori (IL-1, IFN γ ...).

d) Disfuncions ovàriques:

Els treballs de Wardle²⁰³ van mostrar per primer cop, en un programa de fecundació in vitro (FIV), que oòcits provinents de dones amb endometriosis tenien una taxa de fecundació més baixa que els controls sans. La taxa de fecundació era més baixa que en oòcits provinents de dones que presentaven altres patologies com obstrucció tubàrica, o esterilitat de causa desconeguda. Segons Wardle, la disfunció ovàrica juga un paper important en el desenvolupament d'esterilitat en dones amb endometriosis.

e) Avortaments espontanis recurrents:

S'ha descrit una alta incidència d'avortaments en el primer trimestre d'embaràs en dones que presenten un diagnòstic d'endometriosis respecte a la població general²⁰⁴. Cal investigar en profunditat si aquests avortaments són la causa de la infertilitat, o bé si són conseqüència dels mecanismes descrits en dones estèrils que presenten endometriosis.

f) Resposta immunitària alterada:

Weed i Arquenburg¹²⁴ van ser els primers en descriure que les alteracions del sistema immunitari podrien afectar al procés de la implantació de l'embrió, o al manteniment de l'embaràs. En aquest treball es discuteix si la disregulació del sistema immunitari juga un paper important en la patogènesi de l'endometriosis i l'esterilitat, o és conseqüència i es tracta d'una resposta secundària de l'endometriosis o de la resposta inflamatòria associada a ella²⁰⁵.

7.- Objectius concrets: Part II.

Els objectius concrets que ens hem proposat en la part II del treball han estat:

- Relació entre l'esterilitat i la resposta autoimmunitària en la dona.
- L'endometriosis com model de malaltia autoimmunitària.
- Paper de l'estrés cel·lular en l'aparició d'autoimmunitat en el tracte reproductor femení.

8.- Resultats. Articles referents a la Part II.

Els articles referenciats a continuació donen la puntuació mínima obligatòria per a la presentació d'aquest treball de Tesi.

- Palacio JR, **Iborra A**, Gris JM, Andolz P, Martínez P. Anti-endometrial autoantibodies in women with a diagnosis of infertility. Am J Reprod Immunol, 38: 100-105 (1997).²⁰⁶
- **Iborra A**, Palacio JR, Ulcova-Gallova Z, Martínez P. Autoimmune response in women with Endometriosis. Am J Reprod Immunol, 44: 236-241 (2000).²⁰⁷

Aquest que presentem a continuació, encara en forma de manuscrit, és a punt de ser enviat per procedir a la seva publicació:

- **Iborra A**, Bech JJ, Gris JM, Amaya MJ, Martínez P. Autoimmune response to endometrial stressed cells. Manuscrit en preparació per a ser enviat a Am J Reprod Immunol. (2000).²⁰⁸