

**Universidade Estadual Paulista
Instituto de Biociências**

“Regulação da Reposta Imune e Endometriose”

Ana Carolina Machado Poppe

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Simões Abrão

**São Paulo - SP
2008**

**Universidade Estadual Paulista
Instituto de Biociências**

“Regulação da Reposta Imune e Endometriose”

Ana Carolina Machado Poppe

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Simões Abrão

Trabalho de Revisão Bibliográfica.

Apresentado ao Instituto de Biociências -

UNESP - Botucatu, como exigência para

obtenção do título de Bacharelado em

Ciências Biológicas.

**São Paulo - SP
2008**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO DA
INFORMAÇÃO
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Poppe, Ana Carolina Machado.

Regulação da resposta imune e endometriose / Ana Carolina Machado
Poppe. – Botucatu : [s.n.], 2008.

Trabalho de conclusão (licenciatura – Ciências Biológicas) – Universidade
Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu, 2008

Orientador: Mauricio Simões Abrão

1. Resposta imune 2. Endometriose - Aspectos imunológicos

Palavras-chave: Endometriose; Ginecologia; Sistema imunológico

“O mal deste mundo é que
os estúpidos vivem cheios de si,
e os sábios cheios de dúvidas.”

Bertrand Russel

Índice

Introdução	1
A resposta Imune na endometriose	3
Interleucina IL-1	4
Interleucina IL-2	4
Interleucina IL-6	4
Interleucina IL-8	4
Interleucina IL-12	5
Interleucina IL-18	5
Resposta Imune Humoral e Endometriose	6
Resposta Th-1 e Th-2	6
Considerações Finais	8
Referências	10

Introdução

A endometriose é uma doença ginecológica comum, que afeta 10 a 15% da população feminina em idade reprodutiva ⁽¹⁾, e que se caracteriza por tecido endometrial, glândula e/ou estroma endometriais, em áreas extra-uterinas ⁽²⁾, como ovários, peritônio, ligamentos uterossacros, região retro cervical, septo retovaginal, além da bexiga, ureteres, reto-sigmóide e outras porções do tubo digestivo.⁽³⁾

Por ser uma doença conhecida em relação a seus aspectos clínicos e suas repercussões à vida da paciente, pois está associada a uma grande variedade de sintomas dolorosos ⁽⁴⁾, a endometriose tem sido exaustivamente estudada nos últimos 20 anos, na tentativa de esclarecer aspectos ainda obscuros como sua etiologia, os fatores de risco de desenvolvimento da doença e sua relação com a infertilidade.^(5, 6)

Desde que Rokitansky, em 1860⁽⁷⁾, fez as primeiras descrições da doença, a endometriose tem se mostrado uma doença difícil, tanto na abordagem diagnóstica como na abordagem terapêutica. As pacientes ainda dependem de métodos invasivos, como a vídeo-laparoscopia, que possibilita o diagnóstico correto através da visualização da lesão com a possível confirmação histológica, além do tratamento através da exérese das lesões.⁽⁸⁾ Contudo, atualmente os estudos estão se concentrando na busca dos motivos pelos quais as mulheres desenvolvem esta doença, pois a partir deste entendimento, será possível direcionar esforços para melhorar as formas atuais de diagnóstico e tratamento.⁽¹⁾

Neste contexto, algumas teorias para explicar o desenvolvimento da endometriose foram propostas, sem nenhuma ter alcançado unanimidade nesse quesito. Destacam-se duas correntes principais de hipóteses etiopatogênicas, criadas há quase um século. A primeira teoria consiste na transformação de mesotélio em tecido endometrial, chamada de teoria da Metaplasia Celômica, proposta por Meyer em 1919.⁽⁹⁾

Já a teoria mais comumente aceita para explicar a etiologia da endometriose, é a chamada Teoria da Menstruação Retrógrada. De acordo com Sampson (1927)⁽¹⁰⁾, a endometriose poderia ser originada a partir da implantação de células endometriais provenientes de um refluxo de sangue menstrual da cavidade uterina para a cavidade abdominal, através das trompas de falópio. Entretanto, dados mais atuais postulam que a implantação destas células endometriais ocorreria como um resultado de um ambiente hormonal favorável e condições imunológicas incapazes de eliminar essas células desse sítio impróprio.^(11, 12, 13)

Atualmente estudos procuram investigar o ambiente peritoneal de pacientes com endometriose, para avaliar as diversas substancias que possam estar alteradas, além de tentar relacionar a doença com fatores ambientais e familiares.⁽⁶⁾

O papel do sistema imunológico na endometriose é um dos destaques destas investigações e muitas anormalidades têm sido detectadas nessa associação.⁽¹⁴⁾ Complementando a teoria da menstruação retrógrada, o principal raciocínio nesse sentido afirma que as células endometriais que se implantam na cavidade peritoneal deveriam ser eliminadas pelo sistema de defesa do organismo, no entanto, se isso não ocorre nas pacientes que desenvolvem a doença, seria devido a um viés deste mecanismo que permite a implantação e o desenvolvimento do foco endometriótico.⁽¹⁵⁾

Acerca da fisiologia do resposta imune, estão envolvidos mecanismos celulares e humorais.⁽¹⁶⁾ Participam da resposta celular os linfócitos T, monócitos, macrófagos e as células natural killer (NK), e da resposta humoral, os linfócitos B, que através da produção de anticorpos, exercem a função de neutralizar o antígeno indutor do problema.⁽¹⁷⁾

As células endometriais quando situadas fora da cavidade uterina, são identificadas como antígenos e devem ser submetidas à resposta imune local, destacando-se a resposta imune celular, envolvendo macrófagos, células natural killer, linfócitos T e citocinas.^(8, 18, 19) Os macrófagos agem como células apresentadoras de antígeno, fagocitando, processando e apresentando o antígeno aos linfócitos T, através das moléculas de histocompatibilidade (MHC) presentes em sua superfície celular. Existem MHC de dois tipos, chamadas de moléculas de classe I e de classe II. Quando o antígeno se liga à MHC de classe I, linfócitos T citotóxicos são atraídos e liberam substancias letais que são responsáveis pela morte da célula-alvo. Já quando a ligação ocorre com a MHC de classe II, linfócitos T auxiliares (helper) são atraídos, e segundo Benjamini et al. (2002)⁽²⁰⁾ estas células não possuem a mesma ação direta dos linfócitos T citotóxicos, porem são capazes de secretar citocinas com diversas funções possivelmente envolvidas na origem da endometriose.⁽²¹⁾

Deste modo, postula-se que em pacientes que desenvolvem endometriose, as células endometriais não são varridas da cavidade peritoneal e ocorram alterações na atuação de linfócitos, macrófagos e citocinas, como base da gênese da doença.⁽¹⁵⁾

A resposta imune na endometriose

Ulukus & Arici em 2005⁽²²⁾ relataram que no fluido peritoneal de pacientes com endometriose, os macrófagos parecem estar elevados em numero, concentração e estado de ativação.

Um fato que permitiria às células endometriais se depositarem e se implantarem na cavidade peritoneal poderia ser a redução do poder de citotoxicidade das células *Natural Killer* (NK), através do aumento da expressão dos receptores que são responsáveis pela inibição da ação citotóxica nas células NK peritoneais.^(23, 24) Entretanto os estudos relativos a este assunto são ainda conflitantes. A quantidade de células NK em mulheres com endometriose pode estar aumentada^(25, 26), diminuída⁽²⁷⁾, variável conforme o estágio e a localização da doença⁽²⁸⁾, ou mesmo inalterada⁽²⁹⁾.

Igualmente, com relação aos linfócitos, os estudos em mulheres com endometriose não são conclusivos. Foi demonstrado haver uma diminuição na proliferação de linfócitos no sangue periférico de pacientes com endometriose, assim como redução do seu efeito citotóxico.⁽³⁰⁾ Em contraposição, outros estudos observaram um aumento no numero de linfócitos T auxiliares no sangue periférico das pacientes portadoras da doença⁽³¹⁾, que os linfócitos estão em concentrações normais de linfócitos no sangue⁽²¹⁾ e em concentrações normais também no endométrio tópico.⁽³²⁾

Citocinas são proteínas de baixo peso molecular envolvidas em diferentes etapas da resposta imune como quimiotaxia, mitose, angiogênese e diferenciação celular, agindo como mensageiros do sistema imunológico e como reguladores da atividade das células deste sistema. Neste grupo de substancias estão incluídas, entre outras, as chamadas interleucinas (IL), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), o interferon gama (INF-gama), e o fator de crescimento tecidual beta (TGF-beta).⁽¹⁵⁾

Diversos estudos procuram estabelecer a relação entre as citocinas e endometriose. Concentrações elevadas de citocinas no fluido peritoneal de mulheres com a doença podem refletir em alterações na síntese dessas substancias por macrófagos peritoneais, linfócitos, implantes ectópicos endometriais ou células mesoteliais do peritônio.^(33, 34) Além disso, outros estudos já encontraram fortes indícios do envolvimento das citocinas no desenvolvimento da doença, em diferentes aspectos como a migração de macrófagos na cavidade peritoneal, o estímulo à adesão da célula estromal a fibronectina, a adesão da célula endometrial ao peritônio por ação das enzimas que degradam a matriz celular e a manutenção do implante peritoneal por estímulo à angiogênese.⁽³⁵⁾

Dentre os muitos estudos desenvolvidos nesse sentido, destacam-se:

Interleucina-1 (IL-1)

Ho et al., (1997) encontraram aumento dos níveis de IL-1 no fluido peritoneal de pacientes com endometriose.⁽³⁶⁾ Lebovic et al., (2000) demonstraram que a IL-1 beta induz a produção de fatores angiogênicos como o VEGF e a IL-6 em células estromais ectópicas, mas não em células estromais eutópicas. Isso ocorreria através de uma possível inibição da atividade dos macrófagos, células NK e linfócitos T citotóxicos ou através da atividade da Erb-Tob1, proteína ligada a inibição da proliferação endometrial.⁽³⁷⁾ Meresman et al., (2003) mostraram uma redução da IL-1 em cultura de células após o uso de análogos do GnRH.⁽³⁸⁾

Interleucina-2 (IL-2)

Bedaiwy et al. (2002) sugeriram a utilização da dosagem da IL-2 como método auxiliar para o diagnóstico laboratorial da endometriose, pois encontraram valores de sensibilidade de 90% e uma especificidade de 67% quando dosados no sangue periférico das pacientes.⁽³⁹⁾

Interleucina-6 (IL-6) e TNF-alfa

Iwabe et al., (2002) revelaram elevadas concentrações de IL-6 e TNF-alfa no fluido peritoneal de pacientes com endometriose, e relacionaram a presença desta interleucina associada a lesões glandulares vermelhas à situações de infertilidade.⁽⁴⁰⁾ Em 2003, Iwabe et al. mostraram um aumento dos níveis de IL-6 em pacientes com endometriomas, e que após cirurgia ou tratamento com análogos do GnRH diminuíram em níveis significativos, mas esses valores não se mostraram úteis no que diz respeito a predição de endometriose.⁽⁴¹⁾

Interleucina-8 (IL-8)

Iwabe et al. (2000) verificaram que o TNF-alfa estimulava a proliferação de células endometrióticas estromais pela indução do gene da IL-8 e de sua expressão protéica, relatando que além da ação isolada de cada citocina elas interagem entre si.⁽⁴²⁾ Pizzo et al., 2002 e Arici (2002) registraram elevação das concentrações de IL-8, TGF-beta e MCP-1 no sangue periférico e no fluido peritoneal de pacientes com endometriose.^(43, 44) Entretanto, Pizzo et al. (2002)⁽⁴³⁾ encontraram que a concentração diminuiu conforme a maior severidade da doença, e Arici (2002)⁽⁴⁴⁾

observou que as concentrações aumentaram de acordo com a severidade do quadro. Bersinger et al. (2006), em recente estudo, também encontraram elevados índices de IL-8 no fluido peritoneal de pacientes com endometriose.⁽⁴⁵⁾

Interleucina-12 (IL-12)

Mazzeo et al. (1998) mostraram um aumento na produção da cadeia pesada da IL-12. A cadeia pesada da IL-12 age como um inibidor dos receptores de IL-12 e das células NK. As células NK, por sua vez, apresentam menor poder de citotoxicidade no reconhecimento e lise do tecido endometrial ectópico, pois tornam-se menos responsivas a ação da IL-12.⁽⁴⁶⁾

Fairbanks et al., 2008 mediram os níveis de IL-12 no sangue e no fluido peritoneal de mulheres com e sem endometriose, e encontraram a média dos níveis de IL-12 no fluido peritoneal maiores nas pacientes com endometriose do que nas controles. Entretanto, quando medidos no sangue, os níveis de IL-12 globalmente não tiveram uma diferença relevante, mas houve um significativo aumento de IL-12 nos graus mais avançados da doença quando comparados aos estágios iniciais.⁽⁴⁷⁾

Gazvani et al. (2001) observou, em modelo experimental animal, que a IL-12 teve uma resposta protetora contra a angiogênese, sendo este um campo para se realizar novas pesquisas com relação a sua utilidade em termos terapêuticos.⁽⁴⁸⁾

Interleucina-18 (IL-18)

Arici et al., 2003 em estudo, realizou a dosagem de IL-18 no fluido peritoneal e encontrou maiores concentrações desta citocina em pacientes com endometriose em estádios iniciais se comparadas com as pacientes em estádios mais avançados e com o grupo controle.⁽⁴⁹⁾

Zhang et al., 2004 avaliaram a concentração de IL-18 no sangue e no fluido peritoneal, e não encontraram correlação entre a concentração desta interleucina nem com o estadiamento da endometriose, nem com as diferentes fases do ciclo menstrual e nem mesmo uma correlação entre os níveis de IL-18 sérico e do fluido peritoneal no grupo de pacientes com endometriose.⁽⁵⁰⁾

Em concordância com Fairbanks et al., 2008 que não encontraram diferenças estatisticamente relevantes dos níveis de IL-18, tanto no fluido peritoneal como no sangue das mulheres com endometriose.⁽⁴⁷⁾

Resposta Imune Humoral e Endometriose

Existe pouca informação disponível sobre a relação entre as citocinas e a predominância de algum tipo de resposta imune em pacientes com endometriose.⁽⁴⁾ Entretanto, já foram observadas algumas alterações na atividade de linfócitos B e uma maior concentração de auto-anticorpos circulantes em pacientes com endometriose. Nesse sentido, Weed e Arquembourg (1980) foram pioneiros ao observarem a presença de depósitos de imunoglobulina G (IgG) e complemento no endométrio tópico com redução nas concentrações séricas totais de complemento em mulheres com endometriose, demonstrando a influencia do sistema imune na endometriose, supondo que o endométrio ectópico induziria uma resposta auto-imune.⁽¹¹⁾ Esta hipótese foi reforçada por Mathur et al. (1990), que revelaram elevação dos níveis das frações C3 e C4 do complemento, no soro e no fluido peritoneal de mulheres com endometriose.⁽⁵¹⁾

A hipótese de que a endometriose é uma doença auto-imune foi feita baseada em algumas características em comum a este tipo de condição, como anormalidades nas funções das células T e B, o aumento da apoptose, o envolvimento de diversos órgãos, e a presença de auto-anticorpos para uma variedade de fosfolipídeos, histonas e polinucleotídeos.^(52, 53)

Resposta Th1 e Th2

No final dos anos 80, Mosmann et al (1989)⁽⁵⁴⁾ observaram em ratos que dois subtipos de linfócitos auxiliares diferiam nos padrões de secreção de citocinas e em outras funções, a partir de então estudos foram realizados e tempos depois os efeitos da resposta Th1 e Th2 em doenças tornaram-se uma importante área de pesquisa.⁽⁵⁵⁾ Com relação à etiopatogenia da endometriose este parece ser um caminho promissor.

Os linfócitos Th virgens (ou Th zero) quando entram em contato com o antígeno, podem originar dois tipos de respostas, chamadas de Th1 e Th2, o que depende:

- Da natureza das células apresentadoras do antígeno,
- Da via de exposição ao antígeno,
- Das citocinas envolvidas,
- Da afinidade e da interação do antígeno / complexo de histocompatibilidade principal / receptores dos linfócitos T.⁽²⁰⁾

Estes dois tipos de repostas podem ocorrer ao mesmo tempo, ou seja, elas co-existem, mas há uma predominância de uma ou de outra de acordo com a situação, e as citocinas de uma inibem a resposta da outra. Células Th1 atuam contra células

cancerígenas, agentes patogênicos intracelulares e atuam na resposta de hipersensibilidade tardia a antígenos virais e bacterianos, e células Th2 agem na proteção contra patógenos extracelulares.⁽²⁰⁾

No contato do antígeno com o linfócito Th virgem, se há o estímulo de interleucinas 12 e 18, ocorre a resposta imune Th1, que se caracteriza pelo estímulo da produção de TNF-alfa e INF-gama, desencadeando um processo de resposta imune celular envolvendo células natural killer, macrófagos, linfócitos T citotóxicos e secreção de citocinas como VEGF e enzimas como as MMPs. Quando ocorre, no contato do linfócito Th virgem com o antígeno, o estímulo de interleucinas 4, ocorre a resposta Th2. A produção de IL-4 leva a produção de mais IL-4, além da produção de IL-5, IL-10 e IL-13, o que atrai os linfócitos B, e desencadeia um processo de resposta imune humoral, que induz a produção de Imunoglobulina E e a ativação de eosinófilos.⁽²⁰⁾

Com a perspectiva de se obter maiores conhecimentos de uma série de doenças, avançando na patogênese, e em consequência no diagnóstico e tratamento das mesmas, muitos estudos foram realizados para se entender o envolvimento das descobertas feitas em relação à resposta Th1 e Th2.^(56, 57, 58)

Manifestações clínicas alérgicas podem ser induzidas através da liberação de mediadores como a histamina, os leucotrienos e as prostaglandinas, por células sensibilizadas pela IgE em consequência a exposições frequentes a alérgenos. A resposta Th2 exagerada a alérgenos, que ocorre em pacientes atópicos, poderia ser consequência de uma regulação também exagerada de genes que controlam a expressão de IL-4 e/ou déficit na modulação da resposta Th2.⁽⁵⁹⁾

A relação Th1 e Th2 de resposta imune pode também encontrar seu lugar na infertilidade. Kwak-kim et al. (2005) defende que para a gestação não ser reconhecida pela mãe como um corpo estranho a ser eliminado, são produzidas células e citocinas pelas células da resposta Th2, havendo concentrações elevadas de interleucinas 4, 5, 6, 9, 10 e 13 durante uma gravidez normal.⁽⁶⁰⁾ Porém mulheres que apresentam falha na implantação embrionária ou abortamento habitual parecem apresentar um desvio no balanço das repostas Th1/Th2, apresentando uma maior resposta Th1. Desta forma, pode-se pensar que doenças como lúpus e artrite reumatóide tendem a melhorar na gravidez, porque os níveis de citocinas Th1 permanecem baixos.⁽⁶¹⁾

Em pacientes com endometriose, há pouco conhecimento sobre a interação específica entre as citocinas envolvidas e a predominância de cada tipo de resposta linfocitária. Hsu et al. (1997) avaliaram, no sangue e no fluido peritoneal de pacientes com a doença e de controles, a expressão de citocinas por células Th1 e Th2, e

encontraram que os níveis de RNA mensageiro da IL-4 e IL-10 nas pacientes com endometriose estavam mais elevados do que nas controles, enquanto o RNA mensageiro do IFN-gama mostravam-se diminuídos.⁽⁶²⁾ Antsiferova et al. (2005) avaliaram a expressão de IL-2, IL-4 e IL-10 no sangue periférico e no tecido endometrial (eutópico e ectópico), e mostraram que a expressão de RNA mensageiro e a síntese intracelular de IL-4 e IL-10 também estavam elevados nos linfócitos periféricos, e que a concentração de linfócitos B estava alta no endométrio ectópico.⁽⁶³⁾

Khorram et al. (1993) não conseguiram encontrar nenhuma alteração nas concentrações de IFN-gama no fluido peritoneal de mulheres com endometriose.⁽⁶⁴⁾ Em contraposição, Podgaec et al. (2007) com o objetivo de analisar o perfil predominante de citocinas, de acordo com a sua participação nas respostas Th1 e Th2 na endometriose, realizaram a dosagem de IL-2, IL-4, IL-10, IFN-gama e IFN-alfa em pacientes e controles. Como resultado encontraram valores elevados de IL-10 e IFN-gama no fluido peritoneal de mulheres com endometriose, que apesar de não conclusivos em relação a predominância de resposta Th1 ou Th2, uma vez que o aumento ocorreu em uma citocina de cada tipo de resposta, mostra que esta é uma doença inflamatória que envolve um comportamento complexo dos componentes Th1 e Th2.⁽⁶⁵⁾

Considerações Finais

Uma doença com diferentes apresentações clínicas, a endometriose tem grande importância na atualidade, pois afeta muitas mulheres provocando sintomas como a dor pélvica e a infertilidade, se manifestando de forma superficial ou profunda, que apresenta uma etiologia incerta e que ainda expõe a maioria das mulheres acometidas a um método invasivo de diagnóstico e tratamento.

Conforme apresentado, o grande número de trabalhos realizados na área torna cada vez mais consistente a hipótese de que há uma participação do sistema imunológico no processo de implantação e desenvolvimento da endometriose.

Modalidades terapêuticas hormonais vêm sendo testadas, e muitos resultados satisfatórios vêm sendo obtidos.⁽⁶⁶⁾ Entretanto, acredita-se que alternativas diagnósticas e terapêuticas podem ser desenvolvidas através de avanços no conhecimento do real papel do sistema imune na origem e desenvolvimento da doença, que poderão beneficiar as pacientes.^(67, 68)

A ocorrência da endometriose de uma forma global poderia ser explicada pela resposta imune humoral, relacionando-a à uma doença auto-imune. Com tudo, nas

formas mais agressivas, a atividade imune celular parece estar predominante, com a ação de células, enzimas e citocinas.⁽⁸⁾

Outras doenças também têm sido estudadas neste contexto, visando o tratamento com drogas com ação imunomoduladora, como a artrite reumatóide, a doença de Chron, e a espondilite anquilosante, e bons resultados tem sido encontrados. Mas na endometriose os resultados ainda são muito incertos, e a relação com o sistema imune se mostra um caminho promissor a ser explorado, de modo que os estudos devem avançar no sentido de definir o tipo de resposta linfocitária predominante e quais as citocinas que participam efetivamente deste processo.

Referências

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004 ;364(9447):1789-99.
2. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med*. 2001;345(4):266-75.
3. Dias JA, Podgaec S, Abrão MS. Atlas de cirurgia ginecológica: 1 endometriose do trato urinário. 2006.
4. Abrao MS, Neme RM, Averbach M, Petta CA, Aldrighi JM. Rectal endoscopic ultrasound with a radial probe in the assessment of rectovaginal endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:50-4.
5. Abrao MS, Neme RM, Carvalho FM, Aldrighi JM, Pinotti JA. Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. *Int J Gynaecol Obstet* 2003, 82:31-40.
6. Pupo-Nogueira A, De Oliveira RM, Petta CA, Podgaec S, Dias Jr JA, Abrão MS. Vascular endothelial growth factor concentrations in the serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *International Journal of Obstetrics* 2007, 99: 33-37.
7. Von Rokitansky C. Ueber Uterusdrusen-Neubildung in Uterus und Ovarial-Sarcomen. *Ztschr. KK Gesellsch. Aerzte Wien* 1860; 37:577-581.
8. Podgaec S, Abrao MS, Dias JA, Rizzo LV, de Oliveira RM, Baracat EC. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Hum Reprod*. 2007; 22: 1373-79.
9. Meyer R. Uber den Staude der Frage der Adenomyosites Adenomyoma in Allgemeinen und Adenomyonetitis Sarcomatosa. *Zentralbl Gynakol* 1919, 36:745-59.
10. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927, 14:422-46.
11. Weed JC, Arquembourg PC. Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility? *Clin Obstet Gynecol* 1980, 23:885-89.
12. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003, 30:1-19.

13. Siristatidis C, Nissotakis C, Chrelas C, Iacovidou H, Salamalekis E. Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2006, 32:162-170
14. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *AJRI* 2003, 50:48-59.
15. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001, 76:1-10..
16. Gleicher N. The role of humoral immunity in endometriosis. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.*, v.159P, p.15-7, 1994. Supplement
17. Roitt I, Brostoff T, Male D. *Immunology*. 14.ed. Oxford, Mosby, 1996. p.2.1-2.18: Cells involved in the immune response
18. Surrey ES, Halme A. Effect of peritoneal fluid from endometriosis patients on endometrial stromal cell proliferation in vitro. *Obstet Gynecol* 2001; 76:792-7.
19. Podgaec S, Abrão MS. Endometriose. In: *Ginecologia Endócrina*. Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA, eds. Atheneu. São Paulo. 2004. p.87-91.
20. Benjamini E, Coico R, Sunshine G. Ativação e função dos linfócitos T e B. In: *Imunologia*, 4ª ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 2002. p.11-25.
21. Podgaec S, Abrao MS. O papel da Imunologia na etiopatogenia, diagnóstico e tratamento da endometriose. *Einstein* 2005, 3:203-7.
22. Ulukus M, Arici A. Immunology of endometriosis. *Minerva Ginecol* 2005, 57:237-48.
23. Wilson TJ, Hertzog PJ, Angus D, Munnery L, Wood EC, Kola I. Decreased natural killer cell activity in endometriosis patients: relationship to disease pathogenesis. *Fertil Steril* 1994, 62:1086-8.
24. Wu MY, Yang JH, Chao KH, Hwang JL, Yang YS, Ho HN. Increase in the expression of killer cell inhibitory receptors on peritoneal natural killer cells in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000, 74:1187-91.
25. Hill JA, Faris HM, Schiff I, Anderson DJ. Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50:216-22

26. Matsubayashi H, Hosaka T, Sugiyama Y, Suzuki T, Arai T, Kondo A, Sugi T, Izumi S, Makino T. Increased natural killer-cell activity is associated with infertile women. *Am J Reprod Immunol* 2001, 46:318-22.
27. Ota H, Rong H, Igarashi S, Tanaka T. Suppression of natural killer cell activity by splenocyte transplantation in a rat model of endometriosis. *Hum Reprod* 2002, 17:1453-8.
28. Dias Jr JA, Oliveira RM, Podgaec S, Abrão MS. Endometriosis and immunology: is the dosage of the natural killer cells relevant? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005, 123:14.
29. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991; 56:45-51.
30. Steele RW, Dmowski WP, Mormer DJ. Immunologic aspects of human endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1984, 6:33-6.
31. Badawy SZ, Cuenca V, Stitzel A, Tice D: Immune rosettes of T and B lymphocytes in infertile women with endometriosis. *J Reprod Med* 1987, 32:194-197.
32. Mettler L, Volkov NI, Kulakov VI, Jurgensen A, Parwaresch MR. Lymphocyte subsets in the endometrium of patients with endometriosis throughout the menstrual cycle. *Am J Reprod Immunol* 1996, 36:342-8.
33. Wu MY, Ho HN. The role of cytokines in endometriosis. *AJRI* 2003, 49:285-96.
34. Podgaec S, Abrao MS. The role of immunology in the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of endometriosis. *Einstein* 2005, 3:203-7.
35. Seli E, Berkkaoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2003, 30:41-61.
36. Ho HN, Wu MY, Chao KH, Chen CD, Chen SU, Yang YS. Peritoneal interleukin-10 increases with decrease in activated CD4+ T lymphocytes in women with endometriosis. *Hum Reprod* 1997, 12:2528-33.
37. Lebovic DI, Bentzien F, Chao VA, Garrett EN, Meng YG, Taylor RN. Induction of an angiogenic phenotype in endometriotic stromal cell cultures by interleukine-1b. *Mol Hum Reprod* 2000, 6:269-75.

38. Meresman GF, Bilotas M, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C, Barañao R. Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1[beta] and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2003; 18(9):1767-71.
39. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, Agarwal A. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers. *Hum Reprod* 2002, 17:426-31.
40. Iwabe T, Harada T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest* 2002, 53:19-25.
41. Iwabe T, Harada T, Sakamoto Y, Iba Y, Horie S, Mitsunari M, Terakawa N. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment reduced serum interleukin-6 concentrations in patients with ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 2003; 80:300–304.
42. Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Nagano Y, Yoshida S, Tanikwa M, Terakawa N. Tumor necrosis factor- α promotes proliferation of endometriotic stromal cells by inducing interleukin-8 gene and protein expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:824–9
43. Pizzo A, Salmeri FM, Ardita FV, Sofo V, Tripepi M, Marisco S. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002, 54:82-7.
44. Arici A. Local cytokines in endometrial tissue: the role of interleukin-8 in the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002, 955:101-9.
45. Bersinger NA, von Roten S, Wunder DM, Raio L, Dreher E, Mueller MD. PAPP-A and osteoprotegerin, together with interleukin-8 and RANTES, are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 22:.
46. Mazzeo D, Viganó P, Di Blasio AM, Sinigaglia F, Vignali M, Panina-Bordignon P. Interleukin-12 and Its Free p40 Subunit Regulate Immune Recognition of Endometrial Cells: Potential Role in Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(3):911-6.
47. Fairbanks F, Abrão MS, Podgaec S, Dias Jr JA, Oliveira RM, Rizzo LV. Interleukin-12 but not interleukin-18 is associated with severe endometriosis. *Fertility and Sterility* 2008.

48. Gazvani R, Bates M, Vince G, Christmas S, Lewis-Jones I, Kingsland C. Concentration of interleukin-12 in the peritoneal fluid is not influenced by the presence of endometriosis, its stage or the phase of the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001, 80:175-8.
49. Arici A, Matalliotakis I, Goumenou A, Koumantakis G, Vassiliadis S, Mahutte NG. Altered expression of interleukin-18 in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2003, 80:889-94.
50. Zhang X, Lin J, Qian Y, Deng L. Decreased levels of interleukin-18 in peritoneal fluid but not in serum of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2004, 81:1229-34.
51. Mathur SP, Lee JH, Jiang H, Arnaud P, Rust PF. Levels of transferrin and alpha 2-HS glycoprotein in women with and without endometriosis. *Autoimmunity* 1999, 29:121-7.
52. Gleicher N, el-Roeiy A, Confino E, Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol* 1987, 70:115-22.
53. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001, 76:223-31.
54. Mosmann TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989, 7:145-73.
55. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996, 383:787-793.
56. Alviggi C, Carrieri PB, Pivonello R, Scarano V, Pezzella M, De Placido G, Colao A, Matarese G. Association of pelvic endometriosis with alopecia universalis, autoimmune thyroiditis and multiple sclerosis. *J Endocrinol Invest* 2006, 29:182-9.
57. Xia N, Zhou S, Liang Y, Xiao C, Shen H, Pan H, Deng H, Wang N, Li QQ. CD4+ T cells and the Th1/Th2 imbalance are implicated in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Int J Mol Med*. 2006 17:911-6.
58. Meiler F, Zimmermann M, Blaser K, Akdis CA, Akdis M. T-cell subsets in the pathogenesis of human asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006, 6:91-6.
59. Singh VK, Mehrotra S, Agarwal SS. The paradigm of Th1 and Th2 cytokines: its relevance to autoimmunity and allergy. *Immunol Res* 1999, 20:147-61.

60. Kwak-Kim JY, Gilman-Sachs A, Kim CE. T helper 1 and 2 immune responses in relationship to pregnancy, nonpregnancy, recurrent spontaneous abortions and infertility of repeated implantation failures. *Chem Immunol Allergy* 2005, 88:64-79.
61. Schulze-Koops H, Kalden JR. The balance of Th1/Th2 cytokines in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001, 15:677-691.
62. Hsu CC, Yang BC, Wu MH, Huang KE. Enhanced interleukin-4 expression in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 1997, 67:1059-64.
63. Antsiferova YS, Sotnikova NY, Posiseeva LV, Shor AL. Changes in the T-helper cytokine profile and in lymphocyte activation at the systemic and local levels in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2005, 84:1705-11.
64. Khorram O, Taylor RN, Ryan IP, Schall TJ, Landers DV. Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993, 169:1545-9.
65. Podgaec S, Abrão MS, Dias JA Jr, Rizzo LV, de Oliveira RM, Baracat EC. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Hum Reprod* 2007; 22:1373-9.
66. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of Tumour Necrosis Factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004, 27:307-24
67. Fedele L, Berlanda N. Emerging drugs for endometriosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2004, 9:167-77.
68. D'Hooghe TM. Immunomodulators and aromatase inhibitors: are they the next generation of treatment for endometriosis? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003, 15:243-9.