



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**LA DECIDUALIZACIÓN DE CÉLULAS ESTROMALES DEL  
ENDOMETRIO EUTÓPICO DE PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS:  
REVISIÓN DE LA LITERATURA Y PERSPECTIVAS**

**TESINA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA:  
SANDRA KAREN GÓMEZ SUÁREZ**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: PÉREZ MENDEZ OSCAR ARMANDO  
**VOCAL:** Profesor: VÁZQUEZ MARTÍNEZ EDGAR RICARDO  
**SECRETARIO:** Profesor: GARCÍA GÓMEZ ELIZABETH  
**1er. SUPLENTE:** Profesor: MENJIVAR IRAHETA MARTA ALICIA  
**2° SUPLENTE:** Profesor: CAMACHO ARROYO IGNACIO

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM**

**ASESOR DEL TEMA:**

**DR. EDGAR RICARDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ**

**SUSTENTANTE (S):**

**SANDRA KAREN GÓMEZ SUÁREZ**

## Índice

Resumen	1
I. Introducción	2
1. <i>Anatomía del aparato reproductor femenino</i>	2
2. <i>El ciclo ovárico y uterino o menstrual</i>	5
3. <i>Decidualización</i>	7
4. <i>Endometriosis</i>	10
II. Hipótesis	13
III. Objetivo general	13
IV. Objetivos particulares	13
V. Procedimiento	13
VI. Resultados y discusión	14
1. <i>Alteración de la decidualización en pacientes de endometriosis</i>	14
2. <i>El papel de los genes Homeobox (HOX) en la fisiología del endometrio y relación de HOXA10 con el proceso de decidualización.</i>	21
3. <i>Epigenética del endometrio eutópico y su relación con la decidualización</i>	26
4. <i>Análisis transcriptómicos del endometrio eutópico de mujeres con endometriosis</i>	31
VII. Conclusiones y perspectivas	35
VIII. Referencias	36

## Resumen

La endometriosis se define como la presencia de glándulas y estroma endometrial fuera de la cavidad uterina y se asocia con síntomas como dolor pélvico e infertilidad. Se sabe que las células del endometrio ectópico (lesiones extra-uterinas) presentan resistencia a la progesterona y decidualización deficiente. La decidualización es una transformación morfológica y bioquímica de las células estromales endometriales que se produce en respuesta a la progesterona, es indispensable para la implantación del óvulo fecundado y formación de la placenta. El objetivo de este proyecto fue realizar un análisis bibliográfico para establecer si existe evidencia de que las células del endometrio eutópico (aquel que se encuentra en la cavidad uterina) de pacientes con endometriosis presentan decidualización deficiente y esbozar perspectivas para el diseño de experimentos que puedan generar resultados concluyentes respecto a este tema de estudio.

Entre mayo del 2021 y mayo del 2023 se realizaron búsquedas en PubMed y Google Scholar con los términos: “endometriosis decidualization” y “eutopic endometrium decidualization”; asimismo, se consultaron las referencias de los artículos y revisiones encontradas en las búsquedas antes referidas.

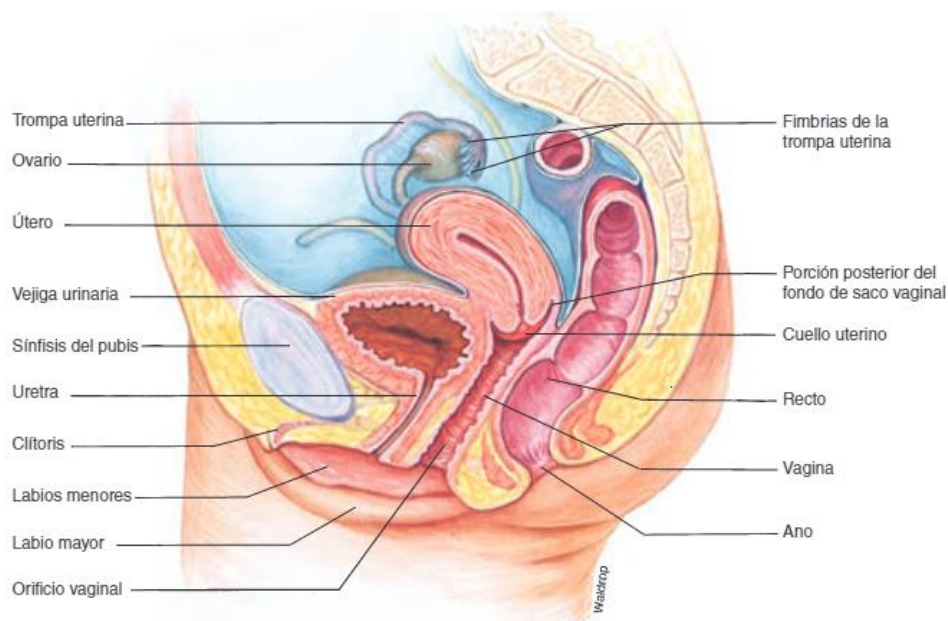
Se encontraron 18 reportes de que la decidualización de las células estromales del endometrio eutópico de pacientes con endometriosis se encuentra afectada. Esto se asoció con alteraciones epigenéticas, en vías de señalización y en la expresión de genes respecto a las células de mujeres sin la enfermedad. Por otra parte, se observó que generalmente estas diferencias se presentan en los primeros días (hasta 16 días) de exposición a inductores de decidualización y se obtienen resultados similares a los de controles sanos al transcurrir un tiempo más largo o al eliminar el ambiente inflamatorio característico de la endometriosis. Esto sugiere que las diferencias observadas entre los resultados se deben al abordaje experimental, pero también al ambiente inflamatorio en el que se encuentran las células y a factores epigenéticos. Se requiere realizar más estudios con muestreos más frecuentes (particularmente al inicio del tratamiento con inductores de decidualización), por periodos más largos y adicionando factores pro-inflamatorios para tratar de replicar las condiciones del útero de las pacientes de endometriosis.

# I. Introducción

## 1. Anatomía del aparato reproductor femenino

El aparato reproductor femenino se encuentra en la región pélvica (Fig. 1) y consta de:

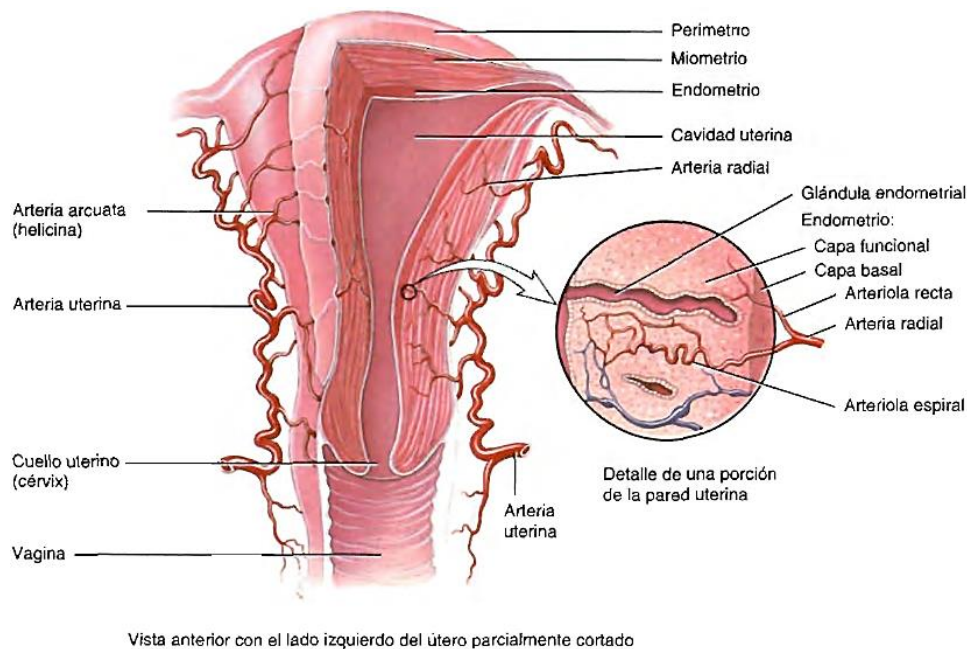
- Los ovarios, los cuales secretan hormonas y producen los ovocitos secundarios u óvulos, que son los gametos femeninos.
- Las trompas de Falopio u oviductos, cuya función es transportar al óvulo del ovario hacia el útero y son el sitio donde normalmente ocurre la fecundación.
- El útero o matriz, donde se implanta el óvulo fecundado y se llevan a cabo el embarazo y parto; el cérvix, que es la porción del útero que se proyecta dentro de la vagina y permite la entrada de espermatozoides al útero y la salida de sangre durante la menstruación y del feto durante el parto,
- La vagina, que aloja al pene durante las relaciones sexuales y es la vía de paso durante el parto,
- Los genitales externos, que se conocen en conjunto como vulva (Tortora y Derrickson, 2006).



**Figura 1.** Esquema del aparato reproductor femenino. Se representan los órganos pélvicos en corte sagital. Obtenido de Fox, 2011.

El útero es parte del camino que siguen los espermatozoides depositados en la vagina para alcanzar los oviductos, es también el sitio de implantación del óvulo fecundado, de desarrollo para el feto durante el embarazo y de expulsión del feto durante el parto. Durante los ciclos reproductivos en los que la implantación no se produce, la capa interior del útero se descama originando el flujo menstrual, que se compone de sangre y mucosa expulsada a través del cérvix y la vagina (Tortora y Derrickson, 2006).

El útero (Fig. 2) se encuentra entre la vejiga urinaria y el recto, tiene forma de pera invertida y mide alrededor de 7.5 x 5 x 2.5 cm en mujeres que nunca han estado embarazadas y 9 x 5 x 4 cm en mujeres que lo han estado (Parmar, *et al.*, 2016). Presenta 3 tipos de tejido: la capa externa se conoce como perimetrio; esta capa serosa es parte del peritoneo, la membrana que reviste el interior de la cavidad abdominal y proporciona soporte a los órganos internos. La capa media es el miometrio, que está compuesto por tres capas de fibras musculares lisas que se contraen en respuesta a la oxitocina durante el parto (Tortora y Derrickson, 2006). La capa interna es el endometrio, la cual está altamente vascularizada y tiene tres tipos de tejido o células: a) la capa de tejido más interna está compuesta por epitelio cilíndrico (formado por células ciliadas y secretoras), que bordea el lumen o cavidad interna del útero; b) la capa subyacente es el estroma endometrial, compuesto por tejido conectivo que tiene gran importancia para la implantación del óvulo fecundado; y c) las glándulas endometriales (uterinas) que aparecen como invaginaciones del epitelio y se extienden casi hasta el miometrio (Tortora y Derrickson, 2006).



Vista anterior con el lado izquierdo del útero parcialmente cortado

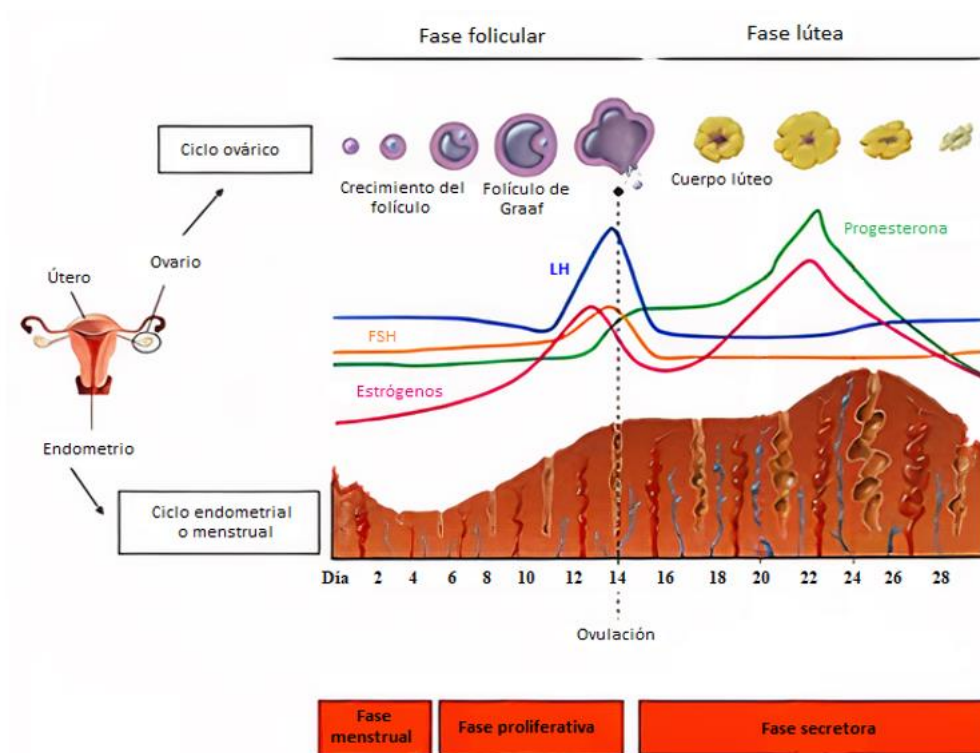
**Figura 2.** Anatomía del útero. Se observan las capas que lo componen, así como sus estructuras vasculares. Obtenido de Tortora y Derrickson, 2006.

Anatómicamente el endometrio se divide en dos capas: la capa funcional reviste la cavidad uterina y se desprende durante la menstruación, mientras que la capa basal es permanente y da origen a la capa funcional después de cada menstruación. La irrigación del endometrio proviene de las arterias uterinas, las cuales se ramifican en arteriolas rectas en la capa basal y en la capa funcional se convierten en arteriolas espirales. Estas últimas se modifican marcadamente durante las fases del ciclo menstrual: durante los primeros días, se contraen causando isquemia y dando lugar a la menstruación; posteriormente, en la fase proliferativa, se regeneran rápidamente. Finalmente, en la fase secretora alcanzan su máximo desarrollo y área superficial. La gran irrigación que recibe el útero es esencial para permitir el desarrollo de una nueva capa funcional luego de la menstruación, la implantación del óvulo fecundado y la formación de la placenta (Tortora y Derrickson, 2006).



## 2. El ciclo ovárico y uterino o menstrual

Como se ha mencionado, el aparato reproductor femenino experimenta cambios cíclicos regulares como preparación periódica para la fecundación y el embarazo (Fig. 3). La duración del ciclo es variable, pero en promedio es de 28 días desde el inicio de un periodo menstrual al inicio del siguiente. A lo largo de estos ciclos, se secretan hormonas de manera secuencial por parte de la hipófisis, el hipotálamo y los ovarios, lo cual da lugar a cambios importantes en el endometrio, provocando la proliferación, diferenciación y cambios morfológicos necesarios para el comienzo del embarazo (Tortora y Derrickson, 2006).



**Figura 3.** Ciclo ovárico y uterino. Se representan los cambios que ocurren en el ovario, en los niveles plasmáticos de hormonas y en el endometrio a lo largo del ciclo. Modificado de Herrer, 2012.

La regulación del ciclo reproductivo, que abarca los ciclos ovárico y uterino, se da por la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) por el hipotálamo en la hipófisis o glándula pituitaria. Ésta promueve la secreción de las hormonas folículo-estimulante (FSH) y luteinizante (LH) por la adenohipófisis

(lobulo anterior de la hipófisis). Dichas hormonas provocan la maduración y liberación de un óvulo en los ovarios y con ello, la secreción de estrógenos. En el ciclo uterino, esta fase se conoce como proliferativa y en el ciclo ovárico, se conoce como fase folicular (Barrett, *et al.* 2013).

A mitad del ciclo, la LH provoca la liberación del ovocito secundario, del folículo que le dio origen dentro del ovario hacia la cavidad abdominal (ovulación) y la formación del cuerpo lúteo a partir de dicho folículo (Barrett, *et al.* 2013).

Posterior a la ovulación, comienza la fase secretora del ciclo uterino o lútea del ciclo ovárico. En ella, el cuerpo lúteo produce hormonas, principalmente progesterona y en menor medida, estrógenos, relaxina e inhibina. Estas hormonas promueven la preparación y mantenimiento del endometrio y miometrio para la implantación del óvulo fecundado e inhiben la secreción de GnRH, FSH y LH. Esto provoca la atrofia del cuerpo lúteo y la caída en la concentración plasmática de progesterona, que da lugar al final del ciclo y el inicio del siguiente, cuando no se produce un embarazo. De esta manera, se mantiene la secuencialidad del ciclo reproductivo (Tortora y Derrickson, 2006).

Tanto el estradiol como la progesterona pueden tener diferentes efectos según el receptor en el que actúen. La progesterona tiene 2 isoformas de receptores nucleares: PGR-A y PGR-B. El PGR-A es 164 aminoácidos más corto que el PGR-B, puesto que este último es el producto de la transcripción desde el primer codón AUG en la secuencia, mientras que el PGR-A se genera de la transcripción desde el segundo codón AUG, 492 bases después del primero. Tanto el PGR-A como el PGR-B son necesarios para el correcto funcionamiento del endometrio y su expresión relativa cambia según el momento del ciclo. Por otra parte, el estradiol también tiene 2 receptores: ER- $\alpha$  y ER- $\beta$ . Ambos participan en el ciclo menstrual, sin embargo, se sabe que el ER- $\alpha$  está más activo durante la fase folicular del ciclo. El ER- $\beta$  actúa como modulador de la respuesta a estradiol por parte de ER- $\alpha$ , pues ratones *knock-out* de ER- $\beta$  presentan hiperproliferación y pérdida de diferenciación celular en el endometrio.

El estradiol, a través del ER- $\alpha$ , promueve la expresión del *PGR*, mientras que la progesterona inhibe la expresión de ER- $\alpha$  mediante los *PGR*.

El ciclo uterino comienza con la menstruación, durante la cual la capa funcional del endometrio se desprende en forma de flujo menstrual y la capa basal permanece con un grosor aproximado de 2 – 5 mm, para originar la siguiente capa funcional. La siguiente fase abarca aproximadamente 9 días, del quinto al decimocuarto en el ciclo, y se conoce como proliferativa porque el estroma y epitelio endometrial proliferan y se engrosan en respuesta a las altas concentraciones de estrógenos producidas en el ovario. Conforme el espesor de la capa funcional aumenta, las glándulas uterinas se alargan (Barrett, *et al.* 2013).

Después de la ovulación, el endometrio aumenta su grado de vascularización por medio de las arteriolas espirales; también se genera un engrosamiento adicional, por acción de la progesterona y estrógenos secretados por el cuerpo lúteo, alcanzando 12–18 mm. Las glándulas uterinas adquieren forma de espiral y comienzan a secretar un líquido transparente rico en glucógeno y mucopolisacáridos, razón por la cual a esta fase se le conoce como secretora y dura aproximadamente 14 días, entre la ovulación y la siguiente menstruación. Estos cambios tienen lugar durante la primera mitad de la fase secretora, de manera que alrededor de una semana después de la ovulación, el endometrio está en el estado óptimo para la implantación del óvulo fecundado (esto se conoce como ventana de implantación y abarca del día 19 al 21 en un ciclo menstrual normal), si no se produce este fenómeno, los niveles de progesterona y estrógenos caen por la desaparición del cuerpo lúteo. Esto conlleva el adelgazamiento del endometrio, la ruptura de las arteriolas espirales y la necrosis de la capa funcional del endometrio. Así, se produce la descamación del mismo y la menstruación (Barrett, *et al.* 2013).

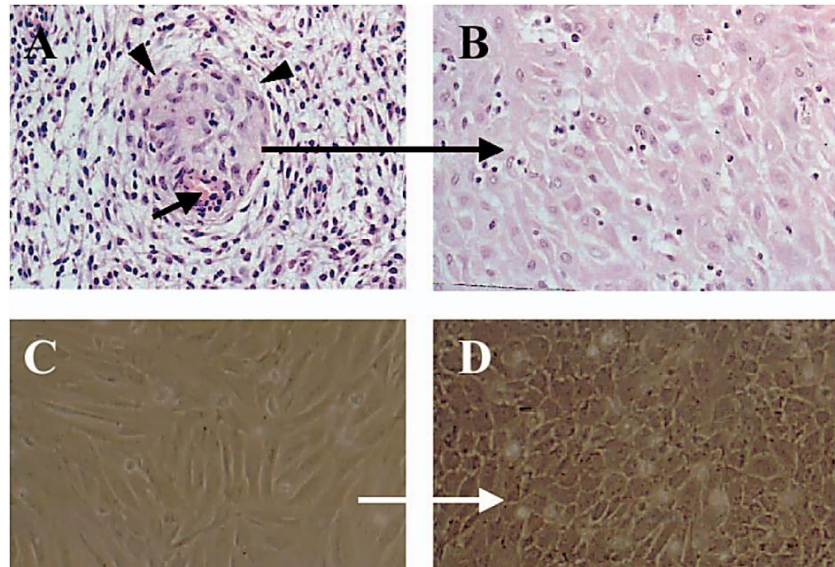
### 3. *Decidualización*

En la segunda mitad de la fase secretora del ciclo uterino, las células estromales del endometrio (ESCs) experimentan un proceso de transformación morfológica

y funcional llamado decidualización. Los fibroblastos que conforman al estroma endometrial se diferencian en células secretoras que generan un ambiente nutritivo e inmunológicamente privilegiado; esta transformación es necesaria para el control del proceso de invasión embrionaria y la formación de la placenta, por lo que es indispensable para el establecimiento del embarazo. En la mayoría de los mamíferos, la decidualización ocurre de manera dependiente a la implantación del embrión; en contraste, en los humanos se lleva a cabo en respuesta al aumento de los niveles de hormonas esteroides (progesterona y estradiol) y la producción local de AMP cíclico (AMPc). Si se produce la implantación, el estado decidualizado del estroma se conserva y a partir de este tejido se forma la decidua, parte materna de la placenta. En ausencia de implantación, la caída en los niveles plasmáticos de progesterona provoca la menstruación (Gellersen y Brosens, 2014, Okada, *et al.*, 2018).

La decidualización también puede inducirse *in vitro* al cultivar ESCs en presencia de progesterona o una progestina, así como de sustancias que promuevan el aumento de los niveles de AMPc como la relaxina, el factor liberador de corticotropina (CRF), prostaglandina E2 (PGE2) y del propio AMPc. Por ello, se sabe que el proceso de decidualización no depende únicamente de la regulación transcripcional ejercida por el receptor de progesterona, sino que está estrechamente relacionado con el aumento de AMPc intracelular, que activa varios factores de transcripción (Gellersen y Brosens, 2003).

Durante la decidualización, la morfología de las células estromales cambia de un aspecto fibroblástico alargado a un aspecto epitelioide redondeado (Fig. 4) con aumento del tamaño del núcleo y múltiples nucléolos, citoplasma abundante con acumulación de glucógeno y lípidos, expansión del retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi (Okada, *et al.*, 2018). Las células estromales en proceso de decidualización tienen la capacidad de efectuar fagocitosis, lo cual contribuye a la importante remodelación de la matriz extracelular en esta etapa, cuya principal característica es la secreción de colágeno tipo IV, fibronectina y laminina (Gellersen y Brosens, 2014, Okada, *et al.*, 2018).



**Figura 3.** Decidualización de ESCs *in vivo* (A, B) e *in vitro* (C, D). A) inicio de la decidualización en ESCs (cabezas de flecha) alrededor de una arteriola espiral (flecha). B) ESCs decidualizadas al final de la fase secretora. C) ESCs primarias indiferenciadas. D) ESCs decidualizadas tras tratamiento con 8-bromo-AMPc (con o sin adición de una progestina) por 48 h. Obtenido de Gellersen y Brosens, 2003.

Por otra parte, las células decidualizadas cambian su patrón de secreción, incluyendo producción de prolactina (PRL) y proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGFBP-1). Estas sustancias son los principales marcadores de decidualización, ampliamente utilizados para caracterización de ESCs en cultivos *in vitro* y biopsias (Gellersen y Brosens, 2014). La prolactina es una hormona polipeptídica producida principalmente por la glándula pituitaria, que promueve el desarrollo de los senos y la producción de leche durante la lactancia. En el útero, la prolactina se produce durante la decidualización en la última semana del ciclo menstrual, así como durante el embarazo, alcanzando su máximo entre la semana 20 y 25 de gestación. Mediante diferentes mecanismos que involucran la expresión de isoformas del receptor, participa en la implantación, la regulación del sistema inmune durante el establecimiento del embarazo y el desarrollo de la placenta (Jabbour y Critchley, 2001). Por otra parte, el IGFBP-1 es producido en la decidualización y regula las interacciones del endometrio con el embrión, además de que previene la proliferación del tejido endometrial, previniendo cáncer endometrial

(Rutanen, 1998). También puede inducir la decidualización de ESCs en ausencia de estradiol y progestinas (Matsumoto, Sakai, Iwashita, 2008). Adicionalmente, se sabe que su expresión está disminuida en el tejido ectópico en mujeres con endometriosis (Meola, *et al.*, 2010).

El proceso de decidualización puede alterarse por motivos diversos, como deficiencias metabólicas (particularmente en el catabolismo de retinoides y vitamina D), endometritis crónica y exposición a herbicidas (Patel, *et al.*, 2017). Existen enfermedades en las que se han observado alteraciones en la decidualización, como la endometriosis, la endometritis crónica, el cáncer de endometrio y de útero.

#### 4. *Endometriosis*

La endometriosis se define como la presencia de glándulas y estroma endometrial fuera de la cavidad uterina, principalmente –pero no exclusivamente– en el compartimento pélvico (Vercellini, *et al.*, 2014). Es una enfermedad inflamatoria crónica dependiente de estrógenos que afecta a mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia del 5 al 10% a nivel mundial (Donnez y Dolmanz, 2021). Se asocia con síntomas como dolor pélvico durante y entre periodos menstruales que llega a ser incapacitante, así como infertilidad en hasta el 50% de las pacientes. Por otra parte, se estima que el 80% de los casos de infertilidad idiopática están relacionados con la endometriosis (Lessey y Lebovic, 2013). A pesar de que es claro que existe una asociación entre la endometriosis e infertilidad, los mecanismos biológicos por los cuales se da esta asociación aún no han sido elucidados, particularmente en casos leves y moderados (Lessey y Lebovic, 2013). Se sabe que, como parte de los procesos normales de implantación y menstruación, se requiere de mecanismos inflamatorios de carácter agudo. Sin embargo, la inflamación crónica es disruptiva y una causa importante de infertilidad y trastornos menstruales (Lessey y Kim, 2017).

Existen múltiples teorías respecto a la patogénesis de la endometriosis, cada una de las cuales se apoya en la observación de diferentes manifestaciones del padecimiento y hasta el momento no se cuenta con un consenso respecto su patogénesis. Sin embargo, la hipótesis con mayor aceptación en la actualidad es la de Sampson; ésta propone que la aparición de lesiones endometrióticas se debe a la migración retrógrada de tejido endometrial a través de los oviductos y hacia la cavidad abdominal durante la menstruación (Vercellini, *et al.*, 2014). Con la finalidad de distinguir entre el tejido endometrial en pacientes de endometriosis que está fuera del útero y aquel que se encuentra en su posición anatómica normal, se les ha denominado como endometrio ectópico y eutópico, respectivamente. Estos tejidos han sido extensamente estudiados y se han reportado numerosas diferencias fenotípicas entre ellos.

Una de las principales características fisiopatológicas de la endometriosis es que el tejido endometrial no responde adecuadamente a la progesterona. En particular, se ha reportado la ausencia del proceso de decidualización en células estromales provenientes del endometrio ectópico ante el estímulo de la progesterona (Klemmt, *et al.*, 2006). Esto se ha estudiado desde distintos enfoques (Gellersen y Brosens, 2014). Desde 1997, Nisolle y Donnez reportaron que el endometrio eutópico y ectópico presentan distintos patrones de expresión de receptores de estrógenos y progesterona. En este sentido, se ha propuesto que la disminución de la expresión de la isoforma B del receptor de progesterona (PGR-B) en el endometrio ectópico está relacionada con la resistencia a la progesterona (Nisolle y Donnez, 1997).

Otra característica fundamental de la endometriosis es su asociación con un aumento en los niveles de estradiol, que promueve la inflamación e inhibe la apoptosis, perpetuando la proliferación del tejido ectópico (Donnez y Dolmans, 2021). Dicho aumento ocurre porque el tejido endometriótico presenta cantidades altas de proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR) y enzima aromatasa, lo cual le confiere la capacidad de sintetizar estradiol localmente a partir de colesterol (Chantalat, *et al.*, 2020). El estradiol producido

en el tejido endometriótico actúa principalmente en el receptor de estrógenos tipo beta, el cual se expresa en mayor proporción que el alfa en lesiones ectópicas. Se ha reportado que el receptor de estrógenos beta puede prevenir la apoptosis, mejorar la adhesión, invasión, proliferación, actividad inflamatoria y señales inflamatorias en lesiones ectópicas (Tang, *et al.*, 2019). Sin embargo, ambos tipos de receptores de estrógenos se necesitan para el establecimiento de lesiones endometrióticas, pues a pesar de la expresión comparativamente menor de ER- $\alpha$  en lesiones endometrióticas, se sabe que también promueve la proliferación y adhesión del tejido ectópico (Chantalat, *et al.*, 2020).

Tomando en cuenta la hipótesis de Sampson de la menstruación retrógrada, las células que conforman las lesiones endometrióticas tienen como origen el endometrio eutópico, por lo que ha sugerido que el endometrio eutópico también presenta resistencia a la progesterona y, por tanto, no pueden llevar a cabo el proceso de decidualización adecuadamente (Vercellini, *et al.*, 2014). Esto ayudaría a explicar la infertilidad en pacientes de endometriosis, pues como se ha señalado anteriormente, la decidualización es indispensable para la implantación del blastocisto.

A pesar de lo anteriormente expuesto, actualmente existe controversia respecto al fenómeno de decidualización en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis. Se han reportado evidencias de que varios procesos relacionados con la decidualización y la implantación del blastocisto están alterados en pacientes que presentan esta enfermedad; sin embargo, también existen estudios en los que no se han encontrado dichas alteraciones. Por lo tanto, es necesario realizar más estudios que permitan obtener resultados concluyentes. En el presente trabajo se realizó una investigación bibliográfica exhaustiva para compilar y analizar las evidencias reportadas hasta el momento y establecer si el proceso de la decidualización se encuentra alterado en el endometrio eutópico de pacientes con endometriosis.



## **II. Hipótesis**

Con base en los antecedentes previamente mencionados, se propone que sí existen alteraciones en la decidualización del endometrio eutópico de pacientes de endometriosis.

## **III. Objetivo general**

Determinar si el fenómeno de decidualización está afectado en células estromales del endometrio eutópico de pacientes de endometriosis a través de investigación bibliográfica y análisis de la información obtenida.

## **IV. Objetivos particulares**

- Realizar una búsqueda bibliográfica acerca del proceso de decidualización y su estudio en casos de endometriosis.
- Investigar cuáles son los principales marcadores de decidualización y el estado de éstos en tejidos de pacientes con endometriosis.
- Establecer si existe evidencia que demuestre que en el endometrio eutópico de pacientes de endometriosis se lleva a cabo adecuadamente el proceso de decidualización.

## **V. Procedimiento**

Entre mayo del 2021 y mayo del 2023 se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed y Google Scholar con los siguientes términos: “endometriosis decidualization” y “eutopic endometrium decidualization”; asimismo, se consultaron las referencias de los artículos y revisiones encontradas en las búsquedas antes referidas para descubrir otros artículos relevantes y profundizar en el tema de estudio.

## VI. Resultados y discusión

La resistencia a la progesterona está bien documentada en el tejido ectópico de pacientes con endometriosis (Vercellini, *et al.*, 2014). Por otra parte, se sabe que el endometrio eutópico también suele presentar resistencia a la progesterona (Patel, *et al.*, 2017; Aghajanova, *et al.*, 2010). Dado que la decidualización es un proceso que se lleva a cabo en respuesta a la progesterona, la posibilidad de que el endometrio eutópico de pacientes de endometriosis presente defectos histológicos y/o bioquímicos en el proceso de decidualización podría ayudar a explicar, en parte, la infertilidad que se observa frecuentemente en personas con este padecimiento, puesto que este proceso es clave para lograr un embarazo exitoso. Esto ha sido estudiado y se han reportado resultados diferentes, por lo que existe controversia respecto a la capacidad de las ESC eutópicas para decidualizarse adecuadamente y el papel que ello juega en los defectos de implantación del ovocito fecundado y el mantenimiento del embarazo. A continuación, se presentan los resultados obtenidos después de realizar una búsqueda bibliográfica de este tema de estudio.

### 1. *Alteración de la decidualización en pacientes de endometriosis*

Minici, *et al.* (2008) reportaron que las células estromales del endometrio eutópico en pacientes de endometriosis presentan decidualización deficiente en comparación con el endometrio de mujeres sanas. En un estudio *in vitro*, detectaron que estas anomalías se dan a nivel bioquímico, reflejadas en la baja producción de IGFBP-1, a pesar de que las observaciones histológicas mostraron morfología normal (poligonal) de las ESC decidualizadas. Con respecto a la prolactina, las ESC de pacientes con endometriosis presentaron significativamente menor producción de esta hormona comparadas con las ESC de mujeres sin la enfermedad durante los primeros 13 días de tratamiento con agentes inductores de decidualización (estradiol  $10^{-8}$  M y acetato de  $6\alpha$ -metil- $17\alpha$ -hidroxiprogesterona [MPA]  $2 \times 10^{-7}$  M), empero, en el día 16 registraron niveles significativamente mayores a los de las ESC de mujeres sanas. Estos resultados sugieren que las ESC del endometrio eutópico de mujeres con

endometriosis son capaces de recuperar la capacidad de decidualización. Es importante considerar que estos ensayos se realizaron *in vitro*, por lo que las ESC se encontraban en un ambiente exento de factores pro-inflamatorios, característico en la endometriosis. Para determinar el efecto de dichos factores, los investigadores también trataron a las ESC de mujeres sanas con líquido peritoneal extraído de pacientes de endometriosis, obteniendo resultados similares a los de ESC de mujeres afectadas. Los defectos en la producción de marcadores de decidualización en estas células fueron parcialmente revertidos al tratar con receptores solubles de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , un importante factor pro-inflamatorio), lo cual sugiere que el TNF- $\alpha$  es una de las sustancias que contribuyen al fenotipo deficiente en decidualización observado en pacientes de endometriosis y recalca la influencia del ambiente inflamatorio del endometrio en la respuesta de las ESC a inductores de decidualización. Estos hallazgos también revelan la importancia del ambiente inflamatorio de la cavidad pélvica en el endometrio eutópico, puesto que las sustancias pro-inflamatorias en el fluido peritoneal que se encuentra rodeando a las lesiones endometrióticas afectan el fenotipo de las ESC dentro del útero (Minici, *et al.*, 2008).

Barragan, *et al.* reportaron que las ESC provenientes del endometrio eutópico de pacientes de endometriosis (biopsias y cultivos primarios) presentan resistencia a la progesterona y decidualización deficiente. Estas características fueron similares a las observadas en las células troncales mesenquimales que le dan origen a las ESC, por lo que los autores sugieren que dichas características fueron heredadas. Sin embargo, a diferencia de las ESC derivadas de las células troncales provenientes de pacientes con endometriosis, las ESC obtenidas directamente del endometrio eutópico de dichas pacientes presentan perfiles transcripcionales específicos asociados con respuesta inflamatoria, , tales como *CXCL2*, *IL-8*, *C3*, *NFKB1*,, entre otros. Esto indica que las ESC del endometrio eutópico de pacientes con endometriosis adquieren sus características proinflamatorias *in vivo* en el endometrio, probablemente a causa del ambiente inflamatorio que prevalece en estas pacientes (Barragan, *et al.*, 2016).

Adicionalmente, Klemmt, *et al.* (2006) realizaron estudios *in vitro* a partir de cultivos primarios de endometrio eutópico, lesiones endometrióticas y endometrio de mujeres sanas. Al someter los cultivos a un tratamiento con 8-bromo-AMPC  $5 \times 10^{-4}$  M, encontraron que las ESC provenientes de mujeres sanas cambiaron su morfología tras tres días de tratamiento, mientras que las ESC del endometrio eutópico de pacientes de endometriosis tardaron 6 días en experimentar dicha transformación. Los niveles de prolactina producidos por dichas ESC resultaron significativamente reducidos, siendo su concentración aproximadamente la mitad en comparación con los controles sanos. De la misma manera, los niveles de IGFBP-1 producidos por las ESC de mujeres sanas fueron aproximadamente 50% más altos que los de mujeres con endometriosis. Dichos resultados indican que la decidualización del endometrio eutópico en mujeres con endometriosis no sólo se encuentra afectada a nivel de producción de marcadores bioquímicos, sino que la diferenciación ocurre de manera más lenta en las ESC aisladas de mujeres afectadas, incluso cuando el estímulo que provoca la decidualización no es un progestágeno. Si bien se sabe que la decidualización está directamente relacionada con la progesterona y que la resistencia a ésta es un factor sumamente importante en la endometriosis, el hecho de que las ESC de mujeres con este padecimiento tengan capacidad disminuida para decidualizarse en ausencia de ésta implica que no todos los mecanismos celulares que regulan este proceso son dependientes de progesterona y se encuentran alterados en mujeres con endometriosis.

Si bien la mayoría de los estudios en los que se comparan las características del endometrio eutópico de pacientes con endometriosis y mujeres sanas se realizan a partir de biopsias de tejido, un recurso valioso y poco utilizado es el flujo menstrual. Warren, *et al.* (2018) analizaron el flujo menstrual de mujeres con y sin endometriosis, aislando ESC y cultivándolas para evaluar su capacidad de decidualización. Las ESC obtenidas fueron sometidas a tratamiento con 8-bromo-AMPC ( $5 \times 10^{-4}$  M), con y sin la adición de  $10^{-8}$  M estradiol y  $10^{-6}$  M MPA. Los resultados mostraron que las ESC provenientes de mujeres con endometriosis produjeron concentraciones significativamente menores de IGFBP-1 que las de

mujeres sanas, tanto en el tratamiento con 8-bromo-AMPc solo, como en conjunción con estradiol y MPA. De la misma manera, Shih, *et al.* analizaron el flujo menstrual de mujeres con endometriosis y controles mediante secuenciación de RNA de células individuales y encontraron significativamente menos ESCs expresando IGFBP-1 en las mujeres con endometriosis (Shih, *et al.*, 2022). Adicionalmente, el mismo grupo de trabajo reportó en 2020 que las ESCs obtenidas de flujo menstrual de mujeres con endometriosis producen significativamente menos IGFBP-1 que las de mujeres sanas al ser tratadas con 8-bromo-AMPc  $5 \times 10^{-4}$  M durante 24 h (Nayyar, *et al.*, 2020). Esto demuestra que pueden realizarse estudios no invasivos que permitan comparar cualitativa y cuantitativamente el comportamiento de las ESC eutópicas de pacientes de endometriosis y provee evidencia adicional de que el endometrio eutópico de las mujeres afectadas con esta patología presentan defectos en su decidualización.

Aghajanova, *et al.* (2009) reportaron que las ESC de las pacientes de endometriosis tratadas con 8-bromo-AMPc producían menor cantidad de IGFBP-1 y prolactina que los controles sanos, sin embargo, este defecto no se observó al realizar el tratamiento con progesterona. Esto sugiere que las células estromales del endometrio eutópico de pacientes con endometriosis presentan resistencia a la decidualización con uno de los inductores más utilizados, no obstante, no se hallaron evidencias de que estas células presentaran resistencia a la progesterona, lo cual indica que los defectos en la decidualización observados son causados por más de un mecanismo y no necesariamente se deben a una respuesta inadecuada a la progesterona.

Por otra parte, Su *et al.* (2015) analizaron biopsias de endometrio eutópico de mujeres con endometriosis y controles en fase secretora. Encontraron que la expresión de *NOTCH1* y *NOTCH4* es significativamente menor en pacientes de endometriosis, al igual que 2 de los 5 ligandos que activan la señalización Notch (*JAG2* y *DLL4*) y los genes objetivo de la vía Notch (*HES5* y *HEY1*). De la misma manera, la expresión de estos 6 genes se encontró significativamente disminuida en babuinos que desarrollaron endometriosis espontáneamente, con respecto a

animales sin endometriosis. Además, realizaron ensayos de decidualización *in vitro* y encontraron que las ESC cultivadas a partir de endometrio eutópico de mujeres con endometriosis produjeron significativamente menores cantidades de IGFBP1 y PRL. Con estos resultados, los investigadores sugieren que la disminución en la actividad de los genes Notch (particularmente *NOTCH1*, que regula la expresión de *FOXO1*), contribuye al fenotipo de decidualización deficiente en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis. Se sabe que *NOTCH1* es imprescindible para la decidualización (Afshar, *et al.* 2012), modula la decidualización en primates (Afshar, Miele, Fazleabas, 2012), además de que regula la expresión de *FOXO1* (otro gen indispensable para la decidualización) (Grinius, *et al.*, 2006), el cual regula la expresión de *IGFBP-1* y *PRL* (Buzzio, *et al.*, 2006).

Yu, *et al.* (2014), evaluaron la expresión de conexina 43 (Cx43) en biopsias de endometrio eutópico de mujeres con endometriosis y controles. Mediante análisis inmunohistoquímico, determinaron que la (Cx43) se encuentra en cantidades significativamente menores en mujeres con endometriosis; asimismo, realizaron ensayos de decidualización *in vitro* y reportaron menor transformación morfológica e inducción de Cx43 de las ESC obtenidas de mujeres con endometriosis. Adicionalmente, en un artículo más reciente, Yu, *et al.* (2019), reportaron que la interleucina proinflamatoria IL-1 $\beta$  afecta la decidualización de ESC del endometrio eutópico. En cultivos primarios provenientes de endometrio de mujeres sanas y con endometriosis, encontraron que la adición de IL-1 $\beta$  provocó defectos en la decidualización de ambos grupos. Se sabe que la producción de IL-1 $\beta$  es mayor en endometrio eutópico de mujeres con endometriosis, con respecto a controles (Matteo, *et al.*, 2017), lo cual implica que dicha interleucina es uno de los factores que contribuyen al establecimiento del ambiente inflamatorio, tanto en el endometrio eutópico como en la cavidad peritoneal de mujeres con endometriosis (Sikora, *et al.*, 2018).

Dimitradis, *et al.* (2006) reportan que en el endometrio eutópico de pacientes de endometriosis se produce menor cantidad de interleucina 11 (IL-11) que en

controles sanos. Se sabe que la producción de IL-11 en el endometrio alcanza el máximo durante la decidualización y que es indispensable para que este proceso ocurra adecuadamente en ratones (Robb, *et al.*, 1998). Asimismo, Karpovich, *et al.* (2005) determinaron que los cultivos primarios de ESC de mujeres con endometriosis producen menos IL-11, IGFBP-1 y prolactina que controles sanos, al ser tratadas con 8-bromo-AMPc ( $0.5 \times 10^{-3}$  M). El papel de la IL-11 en la decidualización no está claro aún, sin embargo, se sabe que la adición de la misma al medio de cultivo durante el proceso de decidualización acelera y aumenta la producción de IGFBP-1 y PRL; mientras que la neutralización de la IL-11 mediante un anticuerpo reduce la producción de dichos marcadores de decidualización. Estos resultados sugieren que la IL-11 es muy importante para la decidualización y, dado que en pacientes de endometriosis se produce en menor cantidad, este proceso no se da correctamente, asociándose con la infertilidad identificada en las mujeres que participaron en los estudios.

Por otra parte, en nuestro grupo de trabajo se han realizado experimentos *in vitro* con cultivos primarios de ESC de endometrio eutópico de pacientes de endometriosis y controles sanos, en los cuales no se encontraron diferencias significativas en expresión de los genes que codifican a la prolactina e IGFBP-1 tras 48 h de tratamiento con estradiol ( $10^{-8}$  M), medroxiprogesterona ( $10^{-6}$  M) y AMPc ( $5 \times 10^{-4}$  M) (Retis-Resendiz, 2020). Estos resultados coinciden con los de Tsuno, *et al.*, 2009, quienes reportan que no observaron diferencias significativas en los niveles de expresión de prolactina e IGFBP-1 en ESC del endometrio eutópico de pacientes de endometriosis con respecto a controles sanos, tanto en condiciones basales como después de realizar un tratamiento con MPA o dienogest  $10^{-7}$  M y dibutiril-AMPc  $5 \times 10^{-4}$  M durante 12 días.

Tiberi *et al.* (2010) reportaron que la expresión de prokineticina 1 es significativamente menor en endometrio eutópico de mujeres con endometriosis en comparación con controles sanos, con concentraciones apenas detectables en 33% de las mujeres con endometriosis; mientras que en 83% de los controles sanos se detectó producción 10 veces mayor de dicha citocina. Además, este

grupo de trabajo reportó en un artículo del mismo año, que la expresión de *HOXA10* y del gen que codifica el receptor de progesterona (PGR) también se ve afectada en cultivos primarios de endometrio eutópico de pacientes de endometriosis: no se produjeron transcritos de *PROK1*, *PGR* y *HOXA10* en concentraciones detectables a las 72 y 96 horas de iniciado el tratamiento con estradiol y MPA, mientras que en controles sanos se observó un aumento significativo en la expresión de dichos genes. Sin embargo, tras 16 días de tratamiento con estradiol y MPA, las ESC de mujeres con endometriosis desarrollaron un fenotipo congruente con decidualización y no presentaron diferencias significativas en su producción de *HOXA10*, prokineticina 1 y receptor de progesterona en comparación con las ESC de controles.

Cai, *et al.* analizaron la expresión de *PRMT5*, gen que codifica una metiltransferasa de arginina que actúa en histonas y factores de transcripción, mediante qt-PCR, Western blot e inmunohistoquímica. Encontraron que en ESCs del endometrio eutópico de mujeres con endometriosis, la expresión de este gen se encuentra significativamente disminuida respecto a los niveles de mujeres sanas. Determinaron que en ratones y ESCs normales, la inhibición de *PRMT5* inhibe a su vez la decidualización (análisis morfológico en ratón y detección de IGFBP-1 y PRL en humano). Asimismo, reportaron que la decidualización de ESCs provenientes del endometrio eutópico de mujeres con endometriosis se encontraba afectada, sin embargo, la producción de IGFBP-1 y PRL aumenta significativamente después de exponer cultivos primarios de ESCs de mujeres con endometriosis a un tratamiento de 24 horas con un adenovirus conteniendo el gen *PRMT5* y posteriormente 8-Br-cAMP  $5 \times 10^{-4}$  M y MPA  $10^{-6}$  M durante 3 y 6 días respectivamente. Por tanto, un aumento en la producción de *PRMT5* reestablece la capacidad de las ESCs de mujeres con endometriosis para llevar a cabo el proceso de decidualización adecuadamente (Cai, *et al.*, 2022). En contraste, Huang, *et al.* no encontraron defectos en la decidualización de ESCs inmortalizadas, generadas a partir del endometrio eutópico de una mujer con endometriosis. Para ello, obtuvieron una biopsia durante la fase proliferativa del ciclo e introdujeron el gen de la telomerasa transcriptasa reversa por medio de



transfección con un lentivirus. De esta manera, crearon un linaje celular de ESCs que no demuestran cambios morfológicos en 42 subcultivos, a diferencia de los 18 que permiten las células primarias. Al estimularlas con progesterona  $10^{-6}$  M y AMPc  $10^{-4}$  M durante 5-7 días, las ESCs presentaron cambios morfológicos característicos de la decidualización y produjeron significativamente más transcritos de *IGFBP-1* y *PRL* (medidos por qRT-PCR) que las mismas ESCs sin tratamiento (Huang, *et al.*, 2020). Sin embargo, estos resultados no son concluyentes debido a que no se compararon con ESCs provenientes de mujeres sanas; además, no se especifica qué número de subcultivo se utilizó para el ensayo de decidualización. Por tanto, es posible que la respuesta al tratamiento fuese favorable debido a que las ESCs ya no se encontraban en un ambiente pro-inflamatorio, característico del endometrio eutópico de mujeres con endometriosis, tras haber sido sub-cultivadas en múltiples ocasiones.

## 2. *El papel de los genes Homeobox (HOX) en la fisiología del endometrio y relación de HOXA10 con el proceso de decidualización.*

Los genes *HOX* codifican factores de transcripción y se expresan dinámicamente en el endometrio, donde son necesarios para la proliferación, diferenciación e implantación en las diferentes etapas del ciclo uterino. *HOXA10* y *HOXA11* son particularmente importantes para estos procesos y su expresión está regulada por los niveles de progesterona y estradiol; el momento de mayor expresión es la implantación, en respuesta al aumento de progesterona y estradiol característico de esta etapa. Sin embargo, se ha encontrado que, en el endometrio de mujeres con endometriosis, la expresión de estos dos genes no aumenta en la misma proporción que en mujeres sanas (Taylor, *et al.*, 1999). Esto puede deberse a la resistencia a la progesterona asociada a esta patología, dado que los genes *HOX* son regulados por esta hormona en el endometrio (Cakmak y Taylor, 2010). Asimismo, la expresión de mediadores de receptividad endometrial regulados por los genes *HOX* (entre ellos, *IGFBP-1*) se encuentra disminuida en pacientes con endometriosis, dado que *HOXA10* regula la

respuesta a la progesterona en ESCs (Lim, *et al.*, 1999). Se sabe que el papel de HOXA10 en el proceso de decidualización está relacionado con la regulación del ciclo celular y que promueve la proliferación de las ESC *in vitro* en respuesta a tratamiento con estradiol y MPA (Lu, *et al.*, 2008). El mecanismo por el cual HOXA10 promueve la proliferación de las ESC en el proceso de decidualización probablemente se relacione con su efecto inhibitorio de la expresión de *EMX2* (Daftary y Taylor, 2004), un gen *HOX* que inhibe la proliferación en el endometrio (Taylor y Fei, 2005).

Uno de los mecanismos propuestos para explicar la disminución en la expresión de *HOXA10* en el endometrio de pacientes con endometriosis es la metilación de su promotor. El fenómeno anteriormente mencionado fue observado por Lee, *et al.* (2009), al inducir endometriosis en ratones y evaluar la receptividad del endometrio eutópico en los mismos transcurridas 14 semanas. Se determinó que la expresión de *HOXA10* Y *HOXA11* disminuyó significativamente en el endometrio de los ratones con endometriosis. Mediante PCR específica de metilación y secuenciación por bisulfito detectaron hipermetilación en el promotor del gen que codifica *HOXA10* en el grupo de endometriosis. De la misma manera, la expresión de IGFBP-1 y KLF9 (una proteína que interactúa funcionalmente con el receptor de progesterona en el endometrio y cuya delección provoca pérdida de fertilidad) disminuyó significativamente. Esto indica que existen vías de señalización que afectan la expresión genética en el endometrio eutópico en presencia de lesiones endometrióticas dentro de la cavidad abdominal, aunque los mecanismos de señalización aún no se conocen.

De la misma manera, Wu *et al.* (2005) evaluaron la metilación de *HOXA10* por medio de PCR específica de metilación y secuenciación por bisulfito en biopsias de endometrio eutópico de mujeres con endometriosis y controles sanos, encontrando que la región 5' y el primer intrón de este gen se encontraban hipermetiladas en el endometrio eutópico de pacientes de endometriosis. Estas modificaciones epigenéticas sugieren que el silenciamiento de *HOXA10* puede contribuir a la resistencia a la progesterona observada en mujeres con

endometriosis y a los defectos en el proceso de decidualización e implantación. Dicho mecanismo también podría explicar la efectividad variable del tratamiento con progestinas en pacientes con endometriosis, puesto que independientemente de la adecuada expresión y funcionamiento de los receptores de progesterona, los genes regulados por HOXA10 no pueden expresarse si éste se encuentra silenciado.

En relación con lo anterior, Kim, *et al.* (2007) evaluaron el papel de *HOXA10* en el proceso de decidualización en un modelo de endometriosis en babuinos. Al inducir endometriosis por medio de inoculación intraperitoneal con flujo menstrual, encontraron que la expresión de *HOXA10* en el endometrio eutópico disminuyó progresivamente a lo largo de 16 meses, lo cual fue asociado a un aumento en la metilación del promotor de este gen en los animales con endometriosis. Por otra parte, y de manera inesperada, en este trabajo observaron que al silenciar la expresión de *HOXA10* en ESC humanas los niveles de mRNA de *IGFBP-1* aumentaron, mientras que al sobre-expresarlo ocurrió el efecto contrario, incluso con el estímulo de decidualización; esto implica que en el proceso de decidualización *HOXA10* actúa como inhibidor de la expresión *IGFBP-1*. Si bien en este trabajo se confirmó la relación entre *HOXA10* e *IGFBP-1*, se requieren más estudios para determinar la importancia que ello tiene en el proceso de decidualización en mujeres con endometriosis, dado que como se mencionó anteriormente, *IGFBP-1* es un marcador de la decidualización. Sin embargo, hasta el momento no se ha reportado un aumento en la producción de *IGFBP-1* en ESC de pacientes de endometriosis, por lo que no existen datos que confirmen dicha sobre-expresión. Además, el mismo grupo de trabajo reportó en 2003 que *HOXA10* se asocia con *FKHR* (un factor de transcripción de la familia *FOX*) y éstos actúan en conjunto uniéndose al promotor de *IGFBP-1* para inducir su expresión en ESC (Kim, *et al.*, 2003). Por lo tanto, se requieren más estudios para aclarar la relación entre *HOXA10* e *IGFBP-1*.

Dado que la afinidad de las proteínas *HOX* a sitios inespecíficos en el genoma es relativamente alta, es razonable asumir que *HOXA10* requiere la interacción

con cofactores que permiten el reconocimiento y activación selectiva de los genes sobre los que esta proteína tiene influencia. Es posible que existan múltiples sitios de unión para HOXA10 en el promotor de *IGFBP-1*, pero para que exista una interacción funcional un cofactor (probablemente de la familia FOX, siendo FOXO1 el candidato principal) necesita unirse a HOXA10 y guiar su unión con el promotor de *IGFBP-1*. Asimismo, es posible que la interacción de estos dos factores de transcripción establezca su unión con el DNA y a su vez esto module la especificidad de unión de HOXA10 (Kim y Fazleabas, 2004). Se requieren más estudios para establecer si la regulación de la expresión de *IGFBP-1* a través de HOXA10 en el endometrio de pacientes con endometriosis depende de FOXO1. Por otra parte, Marquardt, *et al.* evaluaron el efecto de la subunidad del complejo remodelador de la cromatina ARID1A en la fisiopatología de la endometriosis en diferentes modelos: murino, humano y babuino. En el modelo murino, encontraron que ARID1A regula la expresión de FOXA2, otro factor de transcripción de la familia FOX. Los ratones *knock-out* de *ARID1A* presentaron fallas en su decidualización tras aparearse y tras recibir tratamiento con estradiol y progesterona + estimulación mecánica del endometrio (análisis histológico y morfológico), por lo que la implantación de los embriones fue significativamente menor que la de controles. Además, mediante inmunohistoquímica, determinaron que *FOXO1* se expresaba normalmente alrededor de los sitios de implantación de los embriones, por lo que a diferencia de *FOXA2*, el anterior no se encontró desregulado. También encontraron que la expresión de *ARID1A* y *FOXA2* está significativamente disminuida en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis durante la fase secretora (Marquardt, *et al.*, 2021). Estos resultados sugieren que la alteración en la expresión de *ARID1A* y *FOXA2* contribuyen a las alteraciones en la decidualización de las ESCs en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis.

Adicionalmente, Li *et al.* encontraron que FOXL2, otro factor de transcripción de la misma familia que regula la diferenciación celular y función reproductiva cuya expresión se encuentra aumentada en las ESCs del endometrio eutópico y lesiones ectópicas en mujeres con endometriosis (Governini, *et al.*, 2014), causa

esterilidad al inducir su sobreexpresión en ratones. Este fenotipo es resultado de varias alteraciones en el aparato reproductivo de los ratones: ciclos anovulatorios, falta de decidualización e implantación (Li, *et al.*, 2020). Esto sugiere que la alteración en la expresión de los factores de transcripción de la familia FOX que se observa en mujeres con endometriosis, afecta al proceso de decidualización a través de varios mecanismos e involucra otros genes, aparte de *HOXA10*.

Por otra parte, Yang, *et al.* (2012) determinaron que *HOXA10* regula la expresión de *FKBP4*, una co-chaperona del receptor de progesterona que promueve la transcripción de genes regulados por dicha hormona. Se ha reportado que la expresión de *FKBP4* es significativamente menor en el endometrio eutópico de pacientes de endometriosis respecto al endometrio de mujeres sin la enfermedad (Hirota, *et al.*, 2008). Mediante el uso de siRNAs contra *HOXA10* y *FKBP4* en cultivos *in vitro* de ESC, encontraron que *HOXA10* promueve la expresión de *FKBP4* (Yang, *et al.* 2012). Además, reportaron que a menor producción de dicha co-chaperona, se observó una menor producción de IGFBP-1 y menor cambio en la morfología de las ESC, sugiriendo una decidualización defectuosa de las células estromales que presentan expresión disminuida de *HOXA10* y, consecuentemente, de *FKBP4*, como sucede en el endometrio eutópico de pacientes de endometriosis.

Adicionalmente, Modi y Godbole (2009) evaluaron el papel de *HOXA10* en el inicio y mantenimiento de la decidualización en cultivos primarios de ESC. Utilizando sondas de siRNA contra *HOXA10* antes y después de inducir la decidualización con estradiol y progesterona, midieron las concentraciones de IGFBP-1 producidas en el medio de cultivo y encontraron que *HOXA10* no es necesario para el inicio del proceso de decidualización, pero sí para la continuación del mismo. Esto sugiere que, si bien la disminución en la expresión de este factor de transcripción en mujeres con endometriosis no impide que las ESC comiencen la diferenciación celular hacia tejido decidualizado, el proceso no puede llevarse a cabo en su totalidad como consecuencia de la deficiencia en

la expresión de HOXA10, posiblemente debido a que sus efectos proliferativos son indispensables para la adecuada decidualización.

### 3. *Epigenética del endometrio eutópico y su relación con la decidualización*

Existen numerosos estudios que han identificado varios genes cuya expresión difiere significativamente en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis en comparación con el endometrio de mujeres sanas. Uno de los hallazgos más prominentes y que se observa consistentemente es la disminución de la expresión de genes regulados por progesterona, lo cual es congruente con la respuesta disminuida a esta hormona (Young y Lessey, 2010). Actualmente siguen encontrándose nuevos mecanismos que contribuyen a la resistencia a la progesterona observada tanto en endometrio ectópico como en el eutópico, sin embargo, se sabe que entre las causas más importantes de esta resistencia están los defectos en la expresión de receptores de progesterona, los cuales están asociados a mecanismos epigenéticos (Vercellini, *et al.*, 2014, Vázquez-Martínez, *et al.*, 2020).

Rocha-Junior, *et al.* (2019) encontraron diferencias en los patrones de metilación de DNA en los promotores del gen que codifica las isoformas A y B del receptor de progesterona en el endometrio eutópico de pacientes infértiles con endometriosis y en el endometrio de mujeres infértiles sin endometriosis durante la fase secretora del ciclo uterino. En particular, hallaron que el promotor de *PGR-A* no presentó metilación tanto en el grupo control como en el de endometriosis. Por otra parte, en pacientes con endometriosis el promotor de *PGR-B* se encontraba 50% metilado, mientras que en el grupo control solamente el 20% lo estaba. Dado que la metilación de DNA en el sitio promotor de los genes está asociada con la represión de la expresión, este aumento en la metilación del promotor de *PGR-B* del receptor de progesterona está asociada con una disminución de la expresión de dicho receptor en el endometrio de mujeres con endometriosis, lo cual puede contribuir a la resistencia a progesterona y afectar

al proceso de decidualización. Se sabe que el aumento en la proporción de la isoforma B del receptor de progesterona es de gran importancia en la fase secretora del ciclo uterino, pues entre otras funciones, suprime la proliferación de las ESCs al comenzar el proceso de decidualización, regula múltiples genes indispensables para este proceso y promueve la producción de prolactina e IGFBP-1 (Kaya *et al.*, 2015).

Pei *et al.* (2018) reportaron que, durante la ventana de implantación, la expresión de mRNA de receptores de progesterona está significativamente disminuida en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis. Asimismo, encontraron que la expresión de PGR-A se encuentra aumentada en relación con la expresión de PGR- B, contrario a lo observado en controles sanos. Además, identificaron que las ESC de pacientes de endometriosis presentan un aumento en la expresión de miR-194-3p, el cual tiene una influencia importante sobre los patrones de expresión de los receptores de progesterona: la inhibición de este miRNA induce un aumento en la expresión de receptores de progesterona, mientras que la transfección de ESCs con un mimetizador de esta molécula disminuye de manera importante la producción de receptores de progesterona en estudios *in vitro*. De la misma manera, al inducir la sobreexpresión de miR-194-3p en ESCs provenientes de mujeres sanas, se encontró que el proceso de decidualización se vio afectado tanto a nivel morfológico como en el aspecto bioquímico, presentando niveles de prolactina significativamente menores a los de células estromales adecuadamente decidualizadas. Por tanto, el aumento en la expresión de miR-194-3p (y, por tanto, la disminución de la expresión del PR) es un factor importante en la generación de resistencia a la progesterona en el endometrio eutópico de pacientes con endometriosis, así como en la inhibición de su decidualización y con ello en la disminución de la receptividad endometrial, con las consecuencias en la fertilidad que ello conlleva.

Por otra parte, Kim *et al.* (2019) estudiaron modelos no humanos de endometriosis (babuinos y ratones) y determinaron que el endometrio eutópico de los animales con endometriosis inducida presenta expresión disminuida de la

deacetilasa de histona 3 (HDAC3); además, al generar ratones carentes de dicha enzima descubrieron que las ESC no pueden llevar a cabo el proceso de decidualización. Utilizando muestras provenientes de mujeres infértiles con endometriosis, encontraron que el endometrio eutópico de las mismas presenta expresión disminuida de HDAC3 y sobreexpresión de colágeno tipo I, generando defectos en su decidualización y consecuentemente, infertilidad. En contraste, Sakai, *et al.* (2003) reportaron que la tricostatina A, un inhibidor de HDACs, actúa sinérgicamente con el estradiol y la progesterona para aumentar la expresión de marcadores de decidualización y provocar los cambios morfológicos esperados en ESC decidualizadas. Mientras que Kim *et al.* Detectaron una sobreexpresión de colágeno en las ESCs carentes de HDAC3, Sakai *et al.* No reportaron este efecto. Las diferencias entre los resultados de dichos grupos de trabajo pueden deberse a que Kim, *et al.* Trabajaron específicamente con una enzima, mientras que Sakai, *et al.* Utilizaron un inhibidor de todas las deacetilasas de clase I (a la que pertenece la HDAC3) y II. Además, se ha reportado que la tricostatina A inhibe la expresión de colágeno I mediada por TGF- $\beta$ 1 en células de la piel (fibroblastos) (Diao, *et al.*, 2011; Ghosh, *et al.*, 2007; Rombouts, *et al.*, 2002). Es posible que, mediante este mecanismo, la tricostatina A evite la sobreexpresión de colágeno tipo I, mientras que mantiene el efecto de la acetilación de histonas Para inducir la expresión de *IGFBP-1* y *PRL*.

Adicionalmente, Xiaomeng *et al.* (2013) reportaron que la histona H4 se encuentra hipoacetilada en el endometrio eutópico (así como el ectópico) de mujeres con endometriosis, en comparación con mujeres sanas. Estos resultados tienen congruencia con lo reportado por Sakai, *et al.* Asimismo, encontraron que los niveles de mRNA de sirtuina-1 (SIRT1, una desacetilasa de tipo III) son significativamente menores en el endometrio eutópico de pacientes con endometriosis, mientras que los de HDAC2 son significativamente mayores. Dado que las HDAC son reguladores importantes de la expresión de genes, el hecho de que su expresión esté alterada en el endometrio eutópico implica que la expresión de un número desconocido de genes podría estar desregulada y a su vez, esto podría tener efectos en múltiples procesos celulares en el endometrio



eutópico, como evidencian Sakai, *et al.* Y Kim, *et al.* Además, se sabe que la expresión de HDACs puede modificarse por efecto de las principales hormonas esteroides en el endometrio eutópico: por ejemplo, el estradiol aumenta la expresión de HDAC2 en ESCs; pero el efecto contrario se observa al agregar progesterona, como reportan Park, *et al.*, (2004).

SIRT1 es una deacetilasa de histonas cuyo papel en la endometriosis aún no está elucidado, sin embargo, es posible que actúe silenciando genes relacionados con la respuesta a la progesterona y evitando la senescencia celular (Wang, *et al.*, 2022). Kim, *et al.* examinaron el efecto de la expresión de SIRT1 en el endometrio eutópico, mediante Western blot, RT-qPCR e inmunohistoquímica. Encontraron que, en mujeres sanas, *SIRT1* solamente se expresa durante la menstruación; mientras que en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis su expresión está elevada durante todo el ciclo menstrual. En ratones, la sobreexpresión de esta proteína causa disminución de la fertilidad y defectos en la decidualización (análisis morfológico del útero). Por tanto, es posible que la sobreexpresión de *SIRT1* en el endometrio eutópico de pacientes de endometriosis cause defectos en la decidualización, aunque se requieren estudios en ESC humanas para determinarlo con certeza (Kim, *et al.*, 2022). Sin embargo, Hwang, *et al.* encontraron que ratones *knock-out* de *SIRT1* presentaron defectos en su decidualización (tratamiento con estradiol y progesterona *in vivo* durante 5 días y estimulación mecánica del endometrio; análisis morfológico del útero), indicando que la expresión de *SIRT1* se requiere durante la decidualización en ratones para lograr la respuesta adecuada (Hwang, *et al.*, 2022). Es importante mencionar que, a diferencia de la mayoría de los mamíferos, la decidualización en humanos ocurre sin necesidad de interacción con un blastocisto. En ratones, la decidualización se desencadena por el contacto del blastocisto con el endometrio. Es posible que, por esta razón, la expresión de *SIRT1* sea necesaria para la decidualización e implantación en ratones. En humanos, se requiere evaluar el papel de *SIRT1* en la interacción entre el endometrio y el blastocisto, durante la implantación.

La metiltransferasa de histonas MLL1 cataliza la trimetilación de la H3 (H3K4me3). Se sabe que el patrón de metilación está alterado en la histona H3 en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis (Monteiro *et al.*, 2013), por lo que Wen, *et al.* estudiaron el papel de MLL1 en el endometrio eutópico y su decidualización. Mediante inmunohistoquímica, encontraron que MLL1 se expresa en menor cantidad en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis que en el de mujeres sanas durante la fase secretora, al igual que H3K4me3. En ESCs inmortalizadas tratadas con MPA  $10^{-3}$  M, estradiol  $10^{-8}$  M y AMPc  $5 \times 10^{-5}$  M la expresión de *MLL1* aumentó significativamente, mientras que la adición de mifepristona (un antagonista de los receptores de progesterona) disminuyó significativamente su expresión. Esto indica que la expresión de *MLL1* está regulada por la progesterona. Además, al someter a las ESCs al tratamiento anteriormente mencionado y añadir un siRNA correspondiente a *MLL1*, se produjo significativamente menor cantidad de IGFBP-1 y PRL, además de que las ESCs no experimentaron cambios morfológicos propios de la decidualización (Wen, *et al.*, 2021). Por tanto, MLL1 es necesaria para la decidualización en ESCs normales y la expresión disminuida que presentan las ESCs del endometrio eutópico de mujeres con endometriosis como consecuencia de su resistencia a la progesterona es uno de los mecanismos por los que la decidualización se ve afectada.

Es necesario realizar más estudios para comprender el efecto que las modificaciones epigenéticas tienen sobre el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis y los cambios que esto provoca en el proceso de decidualización, puesto que por el momento la investigación se ha enfocado en la caracterización de las diferencias en las modificaciones epigenéticas de mujeres con endometriosis vs controles sanos (Monteiro, *et al.*, 2014) y en los efectos de la inhibición de HDACs en el mejoramiento de los síntomas de mujeres con endometriosis (Kawano, *et al.*, 2011, Guo, 2009).

#### 4. Análisis transcriptómicos del endometrio eutópico de mujeres con endometriosis

Burney *et al.* (2007) compararon la expresión de múltiples genes por medio de microarreglos en biopsias de endometrio eutópico de mujeres con endometriosis y mujeres sanas a lo largo del ciclo uterino. En este trabajo se encontró que el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis puede presentar problemas en el proceso de decidualización, pues registraron una reducción de 2 veces en la expresión de *IGFBP-1* con respecto al endometrio de los controles sanos. Asimismo, encontraron que el gen *FOXO1A*, el cual codifica para un factor de transcripción regulado por progesterona y cuya expresión es importante durante el proceso de decidualización (al asociarse con el receptor de progesterona induce la producción de prolactina e *IGFBP-1*, así como el cambio característico en la morfología de las ESC tanto *in vivo* como *in vitro*) (Buzzio, *et al.*, 2006), tiene niveles de expresión significativamente menores en el endometrio de mujeres con endometriosis durante la fase secretora.

Zhou *et al.* (2016) realizaron un estudio transcriptómico en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis. Encontraron 66 miRNAs y 357 mRNAs desregulados en comparación con controles sanos. Entre ellos, destacaron la importancia del miR-196a, el cual regula la expresión de receptores de progesterona por medio de las cinasas MEK 1/2 y ERK 1/2 (pertenecientes a la vía de MAPK cinasas, la cual regula numerosos procesos celulares). Al aumentar la expresión de miR-196a, los niveles de fosforilación de P-MEK 1/2 y P-ERK 1/2 (y por lo tanto su activación) aumentan significativamente, lo cual tiene como consecuencia la disminución de la producción de receptores de progesterona, en particular de la isoforma B, el cual es crucial para lograr la decidualización en ESCs durante la fase secretora del ciclo uterino. Por tanto, la sobreexpresión de miR-196a tiene como consecuencia la disminución en la producción de receptores de progesterona, contribuyendo a la generación de resistencia a la progesterona e inhibiendo la decidualización de las ESC a nivel morfológico y bioquímico.

Por otra parte, Wang *et al.* (2016) realizaron otro estudio transcriptómico mediante microarreglos en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis leve e infertilidad durante la ventana de implantación. En este caso, solamente encontraron 6 miRNAs y 63 mRNAs con expresión significativamente alterada respecto a los controles sanos. Entre ellos, el más prominente fue miR-543, cuya expresión fue significativamente menor en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis. Sin embargo, al realizar el análisis transcriptómico mediante RT-PCR, no se encontró diferencia significativa en la expresión de miR-543, lo cual sugiere irregularidades metodológicas. No obstante, el análisis mediante RT-PCR reveló que la expresión de miR-543 durante la fase folicular fue significativamente mayor en mujeres con endometriosis, lo cual puede implicar que existen fluctuaciones importantes en la expresión de este miRNA a lo largo del ciclo menstrual en pacientes de endometriosis y esto estaría relacionado con la infertilidad de las mismas. Mediante análisis bioinformático, determinaron que las diferencias en la expresión de estos genes a su vez podrían afectar la expresión de 36 genes involucrados en la decidualización y receptividad del endometrio eutópico, incluyendo *HOXA10*, *ITGAV*, *ITGB3*, *OPN*, *MMP* y *PGR*.

En un estudio más reciente, Yang *et al.* (2019) encontraron que la expresión de miR-543 en el endometrio de mujeres infértiles con endometriosis era significativamente menor durante la ventana de implantación comparada con controles sanas. Adicionalmente, detectaron que su expresión fue significativamente mayor en la fase de peri-implantación, comparada con la fase proliferativa, en mujeres sin endometriosis. Sin embargo, en pacientes con endometriosis la expresión de miR-543 se encontró disminuida en ambas etapas, siendo la ventana de implantación el punto en que se reporta mayor inhibición. Al igual que Wang *et al.* (2016), determinaron mediante análisis bioinformático que la expresión de *HOXA10*, *ITGAV*, *ITGB3*, *OPN*, *MMP* y *PGR* puede verse alterada como consecuencia de las diferencias en la expresión de los genes evaluados, principalmente miR-543. En contraste con lo anteriormente descrito, en 2019 Da Broi *et al.* realizaron un análisis transcriptómico del endometrio eutópico durante la ventana de implantación en mujeres infértiles con

endometriosis, comparado con controles sanos y controles infértiles cuya condición estaba asociada a otro padecimiento. Mediante secuenciación de nueva generación (NGS), determinaron que ningún mRNA presentó expresión significativamente diferente entre los tres grupos, mientras que sólo se encontraron 3 miRNAs con diferencias en su expresión, ninguno de los cuales corresponde a los mencionados en las publicaciones anteriores. Es importante señalar que el tamaño de muestra fue pequeño en este estudio debido a los estrictos criterios de inclusión; además, los resultados de secuenciación de miRNAs no fueron validados mediante qPCR. Contrario a lo reportado por los demás autores, no encontraron evidencias que indiquen que hay un factor transcriptómico asociado a la infertilidad en mujeres con endometriosis y, por tanto, tampoco evidencias de que la decidualización en las pacientes de endometriosis se encuentre afectada.

A continuación, se presenta un resumen de algunos artículos en los que se reportaron alteraciones en el proceso de decidualización, así como la metodología empleada para su estudio (Tabla 5):

Tabla 5. Resumen de algunos estudios en los que se encontraron alteraciones en la decidualización de las ESC del endometrio eutópico de pacientes con endometriosis.

Modelo	Método empleado	Hallazgos	Referencia
Humano ( <i>in vitro</i> )	Transfección de ESCs normales con miR-196a y estímulo de 8-Br-AMPC + MPA por 72 h.	La expresión de miR-196a es 16.5 veces mayor en mujeres con endometriosis, esta molécula inhibe la decidualización en ESCs normales por 48 h.	Zhou, <i>et al.</i> , 2016
Humano ( <i>in vitro</i> )	Tratamiento con 8-bromo-AMPC durante 96 h.	Las ESCs de mujeres con endometriosis producen menos IGFBP-1 y PRL que las de mujeres sanas.	Aghajanova, <i>et al.</i> , 2009
Ratón ( <i>in vivo</i> )	Implantación de tejido uterino en la cavidad peritoneal y análisis por RT-qPCR de la expresión de <i>IGFBP-1</i> .	La expresión de <i>IGFBP-1</i> y <i>HOXA10</i> es menor en el grupo de endometriosis.	Lee, Du, Taylor, 2009
Humano ( <i>in vitro</i> )	Tratamiento con 8-Br-AMPC. Evaluación de morfología celular y producción de IGFBP-1 y PRL a 3, 6, 9, 13, 16 y 20 días.	Las ESCs de mujeres con endometriosis producen menos IGFBP-1 y PRL que las de mujeres sanas.	Klemmt, <i>et al.</i> , 2006
Humano ( <i>in vitro</i> )	Tratamiento con estradiol y MPA por 16 días. Evaluación de morfología y producción de IGFBP-1 y PRL. Tratamiento con líquido peritoneal de controles y mujeres con endometriosis.	Las ESCs de mujeres con endometriosis producen menos IGFBP-1 y PRL durante los primeros 13 días de tratamiento; la adición de líquido peritoneal de pacientes de endometriosis a ESCs normales disminuyó la producción de PRL.	Minici, <i>et al.</i> , 2008

Humano (in vitro), babuino (in vivo)	Tratamiento con estradiol, MPA y dibutiril-AMPc por 6 a 8 días.	Las ESCs de mujeres con endometriosis producen menos IGFBP-1 y PRL que las de mujeres sanas.	Su, <i>et al.</i> , 2015
Humano (in vitro)	Tratamiento de ESCs obtenidas de flujo menstrual con MPA, 8-Br-AMPc y estradiol por 6, 24 o 48 h.	Las ESCs de mujeres con endometriosis producen menos IGFBP-1 que las de mujeres sanas.	Warren, <i>et al.</i> , 2018, Nayyar, <i>et al.</i> , 2020 y Shih, <i>et al.</i> , 2022
Humano (in vitro)	Tratamiento con 8-bromo-AMPc durante 16 días.	Las ESCs de mujeres con endometriosis producen menos IGFBP-1 y PRL que las de mujeres sanas.	Karpovich, <i>et al.</i> , 2005
Humano (in vitro), ratón (in vivo)	Tratamiento con 8-bromo-AMPc y MPA durante 3 y 6 días; transfección con <i>PRMT5</i> .	Las ESCs de mujeres con endometriosis producen menos IGFBP-1 y PRL que las de mujeres sanas, sin embargo, la producción de los mismos aumenta tras la transfección con <i>PRMT5</i> .	Cai, <i>et al.</i> , 2022

## VII. Conclusiones y perspectivas

Las ESC de mujeres con endometriosis presentan deficiencias morfológicas y bioquímicas en su decidualización; sin embargo, estas deficiencias generalmente se observan en los primeros días de exposición a inductores de decidualización y se obtienen resultados similares a los de controles sanos al transcurrir un tiempo más largo o al eliminar el ambiente inflamatorio característico de la endometriosis. Esto sugiere que las diferencias observadas entre los estudios publicados se deben al abordaje experimental, el ambiente en el que se encuentran las células (principalmente inflamatorio) y a factores epigenéticos.

Con el objetivo de obtener resultados más concluyentes, es necesario realizar experimentos en los que se evalúen la morfología y marcadores bioquímicos de decidualización de ESC del endometrio eutópico de mujeres con endometriosis con muestreos frecuentes, especialmente durante las primeras horas de tratamiento. Adicionalmente, extender el periodo de muestreo para determinar si el proceso de decidualización puede completarse tardíamente. Finalmente, la adición de factores pro-inflamatorios al medio permitiría evaluar el tejido en condiciones lo más cercanas a las del endometrio eutópico. Un mejor entendimiento del proceso de decidualización y sus afectaciones en la endometriosis ayudará a desarrollar tratamientos más eficaces para mejorar la fertilidad de mujeres con esta enfermedad. Adicionalmente, el avance en la comprensión de la fisiopatología de la endometriosis permitirá diseñar terapias con mejores resultados para las pacientes.

## **VIII. Referencias**

Afshar, Y., Jeong, J., Roqueiro, D., DeMayo, F., Lydon, J., Radtke, F., Radnor, R., Miele, L. y Fazleabas, A. (2012). Notch1 mediates uterine stromal differentiation and is critical for complete decidualization in the mouse. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 26(1), 282–294. doi.org/10.1096/fj.11-184663

Afshar, Y., Miele, L. y Fazleabas, A. (2012). Notch1 is regulated by chorionic gonadotropin and progesterone in endometrial stromal cells and modulates decidualization in primates. *Endocrinology*, 153(6), 2884–2896. <https://doi.org/10.1210/en.2011-2122>

Aghajanova, L., Hamilton, A., Kwintkiewicz, J., Vo, K. y Giudice, L. (2009). Steroidogenic enzyme and key decidualization marker dysregulation in endometrial stromal cells from women with versus without endometriosis. *Biology of Reproduction*. 80(1):105-14. Doi: 10.1095/biolreprod.108.070300.



Aghajanova, L., Velarde, M. y Giudice, L. (2010). Altered Gene Expression Profiling in Endometrium: Evidence for Progesterone Resistance. *Seminars in Reproductive Medicine*, 28(01), 051–058. Doi:10.1055/s-0029-1242994

Barragan, F., Irwin, J., Balayan, S., Erikson, D., Chen, J., Houshdaran, S., Piltonen, T., Spitzer, T., George, A., Rabban, J., Nezhat, C. y Giudice, L. (2016). Human Endometrial Fibroblasts Derived from Mesenchymal Progenitors Inherit Progesterone Resistance and Acquire an Inflammatory Phenotype in the Endometrial Niche in Endometriosis. *Biology of reproduction*, 94(5), 118. Doi.org/10.1095/biolreprod.115.136010

Barrett, K. et al., (2013). *Ganong. Fisiología Médica. 24° Edición.* McGraw-Hill Interamericana Editores, México. Pp. 401-404

Brosens, I., Brosens, J. y Benagiano, G. (2012). The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical significance?. *Reproductive biomedicine online*, 24(5), 496–502. Doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.01.022

Bulun, S., Cheng, Y., Yin, P., Imir, G., Utsunomiya, H., Attar, E., Innes, J. y Julie, J. (2006). Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Molecular and cellular endocrinology*. 248(1-2):94-103. Doi: 10.1016/j.mce.2005.11.041.

Burney, R., Talbi, S., Hamilton, A., Vo, K., Nyegaard, M., Nezhat, C., Lessey, B. y Giudice, L. (2007). Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology*, 148(8), 3814–3826. Doi.org/10.1210/en.2006-1692

Buzzio, O., Lu, Z., Miller, C., Unterman, T. y Kim, J. (2006). FOXO1A differentially regulates genes of decidualization. *Endocrinology*. 2006;147:3870–3876.

Cai, X., Xu, M., Zhang, H., Zhang, M., Wang, J., Mei, J., Zhang, Y., Zhou, J., Zhen, X., Kang, N., Yue, Q., Sun, H., Jiang, R. y Yan, G. (2022). Endometrial stromal PRMT5 plays a crucial role in decidualization by regulating NF-κB signaling in endometriosis. *Cell death discovery*, 8(1), 408. doi.org/10.1038/s41420-022-01196-x

x

Cakmak, H. y Taylor, H. (2010). Molecular mechanisms of treatment resistance in endometriosis: the role of progesterone-hox gene interactions. *Seminars in reproductive medicine*, 28(1), 69–74. Doi.org/10.1055/s-0029-1242996

Carvalho, L., Hui, C. y Agarwal, A. (2014). Endometriosis and infertility: Biomarkers affecting implantation rate. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. 8:5, 467-473, doi: 10.1586/17474108.2013.825456.

Chantalat, E., Valera, M., Vaysse, C., Noirrit, E., Rusidze, M., Weyl, A., Vergriete, K., Buscail, E., Lluet, P., Fontaine, C., Arnal, J. y Lenfant, F. (2020). Estrogen Receptors and Endometriosis. *International journal of molecular sciences*, 21(8), 2815. doi.org/10.3390/ijms21082815

Da Broi, M., Meola, J., Praça, J., Peronni, K., Rocha, C., Silva, W., Ferriani, R. y Navarro, P. (2019). Is the profile of transcripts altered in the eutopic endometrium of infertile women with endometriosis during the implantation window? *Human Reproduction*. 1;34(12):2381-2390. Doi: 10.1093/humrep/dez225

Daftary, G. y Taylor, H. (2004). EMX2 gene expression in the female reproductive tract and aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(5), 2390–2396. Doi.org/10.1210/jc.2003-031389

Diao, J., Xia, W., Yi, C., Wang, Y., Li, B., Xia, W., Liu, B., Guo, S. y Sun, X. (2011). Trichostatin A inhibits collagen synthesis and induces apoptosis in keloid fibroblasts. *Archives of dermatological research*, 303(8), 573–580. Doi.org/10.1007/s00403-011-1140-1

Dimitriadis, E., Stoikos, C., Stafford-Bell, M., Clark, I., Paiva, P., Kovacs, G. y Salamonsen, L. (2006). Interleukin-11, IL-11 receptors and leukemia inhibitory factor are dysregulated in endometrium of infertile women with endometriosis during the implantation window. *Journal of reproductive immunology*, 69(1), 53–64. Doi.org/10.1016/j.jri.2005.07.004

Donnez, J. y Dolmans, M. (2021). Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review. *Journal of clinical medicine*, 10(5), 1085. [Doi.org/10.3390/jcm10051085](https://doi.org/10.3390/jcm10051085)

Fox, S. (2011). *Fisiología Humana*. 12° Edición. McGraw-Hill Interamericana Editores, México. Pp. 721-727

Gellersen, B. y Brosens, J. (2003). Cyclic AMP and progesterone receptor cross-talk in human endometrium: a decidualizing affair. *Journal of Endocrinology*, 178(3), 357–372. [Doi:10.1677/joe.0.1780357](https://doi.org/10.1677/joe.0.1780357)

Gellersen, B. y Brosens, J. (2014). Cyclic Decidualization of the Human Endometrium in Reproductive Health and Failure. *Endocrine Reviews*, 35(6), 851–905. [Doi:10.1210/er.2014-1045](https://doi.org/10.1210/er.2014-1045)

Ghosh, A., Mori, Y., Dowling, E. y Varga, J. (2007). Trichostatin A blocks TGF-beta-induced collagen gene expression in skin fibroblasts: involvement of Sp1. *Biochemical and biophysical research communications*, 354(2), 420–426. [Doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.12.204](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.12.204)

Giudice, L., Telles, T., Lobo, S. y Kao, L. (2002). The molecular basis for implantation failure in endometriosis: on the road to discovery. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 955, 252–406. [Doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02786.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02786.x)

Governini, L., Carrarelli, P., Rocha, A., Leo, V., Luddi, A., Arcuri, F., Piomboni, P., Chapron, C., Bilezikjian, L. y Petraglia, F. (2014). FOXL2 in human endometrium: hyperexpressed in endometriosis. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 21(10), 1249–1255. <https://doi.org/10.1177/1933719114522549>

Grinius, L., Kessler, C., Schroeder, J. y Handwerger, S. (2006). Forkhead transcription factor FOXO1A is critical for induction of human decidualization. *J Endocrinol.* 2006;189:179–187.

Guo S. W. (2009). Epigenetics of endometriosis. *Molecular human reproduction*, 15(10), 587–607. [Doi.org/10.1093/molehr/gap064](https://doi.org/10.1093/molehr/gap064)

Herrer, I., Sagrado, C. y Simón, C. (2012). Mecanismos epigenéticos en las células endometriales estromales durante el proceso de decidualización. Tesis doctoral, Universidad de Valencia. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10550/24665>

Hirota, Y., Tranguch, S., Daikoku, T., Hasegawa, A., Osuga, Y., Taketani, Y. y Dey, S. (2008). Deficiency of immunophilin FKBP52 promotes endometriosis. *The American Journal of Pathology* 173(6), 1747–1757. Doi.org/10.2353/ajpath.2008.080527

Huang, Z., Mao, X., Lin, D., Hong, Y., Liang, G., Chen, Q. y Chen, Q. (2020). Establishment and characterization of immortalized human eutopic endometrial stromal cells. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 83(3), e13213. <https://doi.org/10.1111/aji.13213>

Hwang, Y., Sung, G., Marquardt, R., Young, S., Lessey, B., Kim, T., Cheon, Y. y Jeong, J. (2022). SIRT1 plays an important role in implantation and decidualization during mouse early pregnancy. *Biology of reproduction*, 106(6), 1072–1082. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioac026>

Jabbour, H. y Critchley, H. (2001). Potential roles of decidual prolactin in early pregnancy. *Reproduction (Cambridge, England)*, 121(2), 197–205. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1210197>

Karpovich, N., Klemmt, P., Hwang, J., McVeigh, J., Heath, J., Barlow, D. y Mardon, H. (2005). The production of interleukin-11 and decidualization are compromised in endometrial stromal cells derived from patients with infertility. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90(3), 1607–1612. Doi.org/10.1210/jc.2004-0868

Kawano, Y., Nasu, K., Li, H., Tsuno, A., Abe, W., Takai, N. y Narahara, H. (2011). Application of the histone deacetylase inhibitors for the treatment of endometriosis: histone modifications as pathogenesis and novel therapeutic target. *Human reproduction*, 26(9), 2486–2498. Doi.org/10.1093/humrep/der203

Kaya, H., Hantak, A., Stubbs, L., Taylor, R., Bagchi, I. y Bagchi, M. K. (2015). Roles of progesterone receptor A and B isoforms during human endometrial

decidualization. *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md.), 29(6), 882–895. Doi.org/10.1210/me.2014-1363

Kim, J., Taylor, H., Akbas, G., Foucher, I., Trembleau, A., Jaffe, R., Fazleabas, A. y Unterman, T. (2003). Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 promoter activity by FKHR and HOXA10 in primate endometrial cells. *Biology of reproduction*, 68(1), 24–30. Doi.org/10.1095/biolreprod.102.009316

Kim, J. y Fazleabas, A. (2004). Uterine receptivity and implantation: the regulation and action of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), HOXA10 and forkhead transcription factor-1 (FOXO-1) in the baboon endometrium. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 2, 34. Doi.org/10.1186/1477-7827-2-34

Kim, J., Taylor, H., Lu, Z., Ladhani, O., Hastings, J., Jackson, K., Wu, Y., Guo, S. y Fazleabas, A. (2007). Altered expression of HOXA10 in endometriosis: potential role in decidualization. *Molecular human reproduction*, 13(5), 323–332. Doi.org/10.1093/molehr/gam005

Kim, T., Yoo, J., Choi, K., Shin, J., Leach, R., Fazleabas, A., Young, S., Lessey, B., Yoon, H. y Jeong, J. (2019). Loss of HDAC3 results in nonreceptive endometrium and female infertility. *Science translational medicine*, 11(474), eaaf7533. Doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf7533

Kim, T., Young, S., Sasaki, T., Deaton, J., Schammel, D., Palomino, W., Jeong, J. y Lessey, B. (2022). Role of SIRT1 and Progesterone Resistance in Normal and Abnormal Endometrium. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 107(3), 788–800. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab753>

Klemmt, P., Carver, J., Kennedy, S., Koninckx, P. y Mardon, H. (2006). Stromal cells from endometriotic lesions and endometrium from women with endometriosis have reduced decidualization capacity. *Fertility and sterility*, 85(3), 564–572. Doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.08.046

Lee, B., Du, H. y Taylor, H. S. (2009). Experimental murine endometriosis induces DNA methylation and altered gene expression in eutopic endometrium. *Biology of reproduction*, 80(1), 79–85. Doi.org/10.1095/biolreprod.108.070391

Lessey, B. y Kim, J. (2017). Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why. *Fertility and Sterility*. 2017 Jul;108(1):19-27. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.031.

Lessey, B., Lebovic, D. y Taylor, R. (2013). Eutopic endometrium in women with endometriosis: ground zero for the study of implantation defects. *Seminars in reproductive medicine*, 31(2), 109–124. Doi.org/10.1055/s-0032-1333476

Lim, H., Ma, L., Ma, W., Maas, R. y Dey, S. (1999). Hoxa-10 Regulates Uterine Stromal Cell Responsiveness to Progesterone during Implantation and Decidualization in the Mouse. *Molecular Endocrinology*, 13(6), 1005–1017. Doi:10.1210/mend.13.6.0284

Lu, Z., Hardt, J. y Kim, J. (2008). Global analysis of genes regulated by HOXA10 in decidualization reveals a role in cell proliferation. *Molecular human reproduction*, 14(6), 357–366. Doi.org/10.1093/molehr/gan023

Machairiotis, N., Vasilakaki, S. y Thomakos, N. (2021). Inflammatory Mediators and Pain in Endometriosis: A Systematic Review. *Biomedicines*, 9(1), 54. Doi.org/10.3390/biomedicines9010054

Marquardt, R., Kim, T., Yoo, J., Teasley, H., Fazleabas, A., Young, S., Lessey, B., Arora, R. y Jeong, J. (2021). Endometrial epithelial ARID1A is critical for uterine gland function in early pregnancy establishment. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 35(2), e21209. <https://doi.org/10.1096/fj.202002178R>

Matsumoto, H., Sakai, K. e Iwashita, M. (2008). Insulin-like growth factor binding protein-1 induces decidualization of human endometrial stromal cells via alpha5beta1 integrin. *Molecular human reproduction*, 14(8), 485–489. <https://doi.org/10.1093/molehr/gan038>

Matteo, M., Cicinelli, E., Neri, M., Carrubba, R., Carpagnano, F., Romeo, F., Scutiero, G., Greco, P., Garlanda, C., Vendemiale, G., Levi Setti, P. y Serviddio, G. (2017). Pro-inflammatory M1/Th1 type immune network and increased expression of TSG-6 in the eutopic endometrium from women with endometriosis. *European*

journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology, 218, 99–105.  
doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.08.014

Meola, J., Rosa e Silva, J., Dentillo, D., da Silva, W., Veiga-Castelli, L., Bernardes, L., Ferriani, R., de Paz, C., Giuliatti, S. y Martelli, L. (2010). Differentially expressed genes in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Fertility and sterility*, 93(6), 1750–1773. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.058>

Minici, F., Tiberi, F., Tropea, A., Orlando, M., Gangale, M., Romani, F., Campo, S., Bompiani, A., Lanzone, A. y Apa, R. (2008). Endometriosis and human infertility: a new investigation into the role of eutopic endometrium. *Human Reproduction*. 23(3):530-7. doi: 10.1093/humrep/dem399.

Modi, D. y Godbole, G. (2009). HOXA10 signals on the highway through pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*, 83(1-2), 72–78. doi:10.1016/j.jri.2009.07.009

Monteiro, J., Colón-Díaz, M., García, M., Gutierrez, S., Colón, M., Seto, E., Laboy, J. y Flores, I. (2014). Endometriosis is characterized by a distinct pattern of histone 3 and histone 4 lysine modifications. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 21(3), 305–318. doi.org/10.1177/1933719113497267

Nayyar, A., Saleem, M., Yilmaz, M., DeFranco, M., Klein, G., Elmaliki, K., Kowalsky, E., Chatterjee, P., Xue, X., Viswanathan, R., Shih, A., Gregersen, P. y Metz, C. (2020). Menstrual Effluent Provides a Novel Diagnostic Window on the Pathogenesis of Endometriosis. *Frontiers in reproductive health*, 2, 3. <https://doi.org/10.3389/frph.2020.00003>

Ng, S., Norwitz, G., Pavlicev, M., Tilburgs, T., Simón, C. y Norwitz, E. (2020). Endometrial Decidualization: The Primary Driver of Pregnancy Health. *International journal of molecular sciences*, 21(11), 4092. doi.org/10.3390/ijms21114092

Nisolle, M. y Donnez, J. (1997). Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertility and Sterility*. 1997 Oct; 68(4):585-96.

Nyegaard, M., Nezhat, C., Lessey, B. y Giudice, L. (2007). Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology*, 148(8), 3814–3826. doi.org/10.1210/en.2006-1692

Okada, H., Tsuzuki, T. y Murata, H. (2018). Decidualization of the human endometrium. *Reproductive Medicine and Biology*, 17(3):220-227. doi:10.1002/rmb2.12088

Park, J., Jung, Y., Kim, T., Kim, S., Jong, H., Lee, J., Kim, D., Lee, J., Kim, N., Kim, T. y Bang, Y. (2004). Class I histone deacetylase-selective novel synthetic inhibitors potently inhibit human tumor proliferation. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 10(15), 5271–5281. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-03-0709

Parmar, A., Agarwal, D., Hathila, N. y Singel, T. (2016). Sonographic measurements of uterus and its correlation with different parameters in parous and nulliparous women. *International Journal of Medical Science and Education*, Vol.3; Issue: 3; July-Sept 2016.

Patel, B., Rudnicki, M., Yu, J., Shu, Y. y Taylor, R. (2017). Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 96(6):623-632. doi: 10.1111/aogs.13156.

Pei, T., Liu, C., Liu, T., Xiao, L., Luo, B., Tan, J., Li, X., Zhou, G., Duan, C. y Huang, W. (2018). miR-194-3p Represses the Progesterone Receptor and Decidualization in Eutopic Endometrium from Women with Endometriosis. *Endocrinology*. 159(7):2554-2562.

Prescott, J., Farland, L., Tobias, D., Gaskins, A., Spiegelman, D., Chavarro, J., Rich-Edwards J., Barbieri, R. y Missmer, S. (2016). A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Human Reproduction*. 31(7):1475-82. doi: 10.1093/humrep/dew085.

Retis, A. (2020). Efecto de la medroxiprogesterona, estradiol y AMPc en los niveles de la marca de histona H3K4me3 en cultivos primarios de células estromales de



pacientes con endometriosis. Tesis de licenciatura, Facultad de Química UNAM. Disponible en: <http://132.248.9.195/ptd2020/enero/0799348/Index.html>

Robb, L., Li, R., Hartley, L., Nandurkar, H., Koentgen, F. y Begley, C. (1998). Infertility in female mice lacking the receptor for interleukin 11 is due to a defective uterine response to implantation. *Nature medicine*, 4(3), 303–308. doi.org/10.1038/nm0398-303

Rocha-Junior, C., Da Broi, M., Miranda-Furtado, C., Navarro, P., Ferriani, R. y Meola, J. (2019). Progesterone Receptor B (PGR-B) Is Partially Methylated in Eutopic Endometrium From Infertile Women With Endometriosis. *Reproductive Sciences*. 2019 Dec;26(12):1568-1574. doi: 10.1177/1933719119828078.

Rombouts, K., Niki, T., Greenwel, P., Vandermonde, A., Wielant, A., Hellemans, K., De Bleser, P., Yoshida, M., Schuppan, D., Rojkind, M. y Geerts, A. (2002). Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, suppresses collagen synthesis and prevents TGF-beta(1)-induced fibrogenesis in skin fibroblasts. *Experimental cell research*, 278(2), 184–197. doi.org/10.1006/excr.2002.5577

Rutanen E. (1998). Insulin-like growth factors in endometrial function. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 12(6), 399–406. <https://doi.org/10.3109/09513599809012842>

Sakai, N., Maruyama, T., Sakurai, R., Masuda, H., Yamamoto, Y., Shimizu, A., Kishi, I., Asada, H., Yamagoe, S. y Yoshimura, Y. (2003). Involvement of histone acetylation in ovarian steroid-induced decidualization of human endometrial stromal cells. *The Journal of biological chemistry*, 278(19), 16675–16682. doi.org/10.1074/jbc.M211715200

Salker, M., Teklenburg, G., Molokhia, M., Lavery, S., Trew, G., Aojanepong, T., Mardon, H., Lokugamage, A., Rai, R., Landles, C., Roelen, B., Quenby, S., Kuijk, E., Kavelaars, A., Heijnen, C., Regan, L., Macklon, N. y Brosens, J. (2010). Natural selection of human embryos: impaired decidualization of endometrium disables embryo-maternal interactions and causes recurrent pregnancy loss. *PloS one*, 5(4), e10287. doi.org/10.1371/journal.pone.0010287

Shih, A., Adelson, R., Vashistha, H., Khalili, H., Nayyar, A., Puran, R., Herrera, R., Chatterjee, P., Lee, A., Truskinovsky, A., Elmaliki, K., DeFranco, M., Metz, C. y Gregersen, P. (2022). Single-cell analysis of menstrual endometrial tissues defines phenotypes associated with endometriosis. *BMC medicine*, 20(1), 315. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02500-3>

Sikora, J., Smycz-Kubańska, M., Mielczarek-Palacz, A., Bednarek, I. y Kondera-Anasz, Z. (2018). The involvement of multifunctional TGF- $\beta$  and related cytokines in pathogenesis of endometriosis. *Immunology letters*, 201, 31–37. [doi.org/10.1016/j.imlet.2018.10.011](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.10.011)

Su, R., Strug, M., Joshi, N., Jeong, J., Miele, L., Lessey, B., Young, S. y Fazleabas, A. (2015). Decreased Notch pathway signaling in the endometrium of women with endometriosis impairs decidualization. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(3), E433–E442. [doi.org/10.1210/jc.2014-3720](https://doi.org/10.1210/jc.2014-3720)

Tang, Z., Zhang, R., Lian, Z., Deng, S. y Yu, K. (2019). Estrogen-Receptor Expression and Function in Female Reproductive Disease. *Cells*, 8(10), 1123. [doi.org/10.3390/cells8101123](https://doi.org/10.3390/cells8101123)

Taylor, H., Bagot, C., Kardana, A., Olive, D. y Arici, A. (1999). HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 14(5), 1328–1331. [doi.org/10.1093/humrep/14.5.1328](https://doi.org/10.1093/humrep/14.5.1328)

Taylor, H. y Fei, X. (2005). Emx2 regulates mammalian reproduction by altering endometrial cell proliferation. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 19(11), 2839–2846. [doi.org/10.1210/me.2005-0130](https://doi.org/10.1210/me.2005-0130)

Tiberi, F., Tropea, A., Apa, R., Romani, F., Lanzone, A. y Marana, R. (2010). Prokineticin 1 mRNA expression in the endometrium of healthy women and in the eutopic endometrium of women with endometriosis. *Fertility and Sterility*, 93(7), 2145–2149. [doi:10.1016/j.fertnstert.2009.01.105](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.105)

Tiberi, F., Tropea, A., Romani, F., Apa, R., Marana, R. y Lanzone, A. (2010). Prokineticin 1, homeobox A10, and progesterone receptor messenger ribonucleic acid expression in primary cultures of endometrial stromal cells isolated from

endometrium of healthy women and from eutopic endometrium of women with endometriosis. *Fertility and Sterility*, 94(7), 2558–2563. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.03.006

Tortora, G. y Derrickson, B. (2006). *Principios de Anatomía y Fisiología*. 11° Edición. Editorial Médica Panamericana, México. pp 1077-1087

Tsuno, A., Nasu, K., Yuge, A., Matsumoto, H., Nishida, M. y Narahara, H. (2009). Decidualization attenuates the contractility of eutopic and ectopic endometrial stromal cells: implications for hormone therapy of endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 94(7):2516-23. doi: 10.1210/jc.2009-0207.

Vázquez-Martínez, E., Bello-Alvarez, C., Hermenegildo-Molina, A., Solís-Paredes, M., Parra-Hernández, S., Cruz-Orozco, O., Silvestri-Tomassoni, J., Escobar-Ponce, L., Hernández-López, L., Reyes-Mayoral, C., Olguín-Ortega, A., Sánchez-Ramírez, B., Osorio-Caballero, M., García-Gómez, E., Estrada-Gutierrez, G., Cerbón, M. y Camacho-Arroyo, I. (2020). Expression of Membrane Progesterone Receptors in Eutopic and Ectopic Endometrium of Women with Endometriosis. *Biomed Research International*. 13;2020:2196024. doi: 10.1155/2020/2196024.

Vercellini, P., Viganò, P., Somigliana, E. y Fedele, L. (2014). Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 10:261–75.

Wang, Y., Ma, C. y Qiao, J. (2016). [Differential expression of microRNA in eutopic endometrium tissue during implantation window for patients with endometriosis related infertility]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 25;51(6):436-41. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2016.06.007.

Wang, M., Wu, Y., He, Y., Liu, J., Chen, Y., Huang, J., Qi, G. y Li, P. (2022). SIRT1 upregulation promotes epithelial-mesenchymal transition by inducing senescence escape in endometriosis. *Scientific reports*, 12(1), 12302. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16629-x>

Warren, L., Shih, A., Renteira, S., Seckin, T., Blau, B., Simpfendorfer, K., Lee, A., Metz, C. y Gregersen, P. (2018). Analysis of menstrual effluent: diagnostic potential for endometriosis. *Molecular Medicine*, 24(1). doi:10.1186/s10020-018-0009-6

Wu, Y., Halverson, G., Basir, Z., Strawn, E., Yan, P. y Guo, S. (2005). Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 193(2), 371–380. doi.org/10.1016/j.ajog.2005.01.034

Xiaomeng, X., Ming, Z., Jiezhi, M. y Xiaoling, F. (2013). Aberrant histone acetylation and methylation levels in woman with endometriosis. *Archives of gynecology and obstetrics*, 287(3), 487–494. doi.org/10.1007/s00404-012-2591-0

Yang, H., Zhou, Y., Edelshain, B., Schatz, F., Lockwood, C. y Taylor, H. (2012). FKBP4 is regulated by HOXA10 during decidualization and in endometriosis. *Reproduction (Cambridge, England)*, 143(4), 531–538. doi.org/10.1530/REP-11-0438

Yang, P., Wu, Z., Ma, C., Pan, N., Wang, Y. y Yan, L. (2019). Endometrial miR-543 Is Downregulated During the Implantation Window in Women with Endometriosis-Related Infertility. *Reproductive Sciences*. 26(7):900-908. doi: 10.1177/1933719118799199.

Young, S. y Lessey, B. (2010). Progesterone function in human endometrium: clinical perspectives. *Seminars in Reproductive Medicine*. 28(1):5-16. doi: 10.1055/s-0029-1242988.

Yu, J., Boicea, A., Barrett, K., James, C., Bagchi, I., Bagchi, M., Nezhat, C., Sidell, N. y Taylor, R. (2014). Reduced connexin 43 in eutopic endometrium and cultured endometrial stromal cells from subjects with endometriosis. *Molecular human reproduction*, 20(3), 260–270. doi.org/10.1093/molehr/gat087

Yu, J., Berga, S., Zou, W. y Taylor, R. (2019). Interleukin-1 $\beta$  inhibits estrogen receptor- $\alpha$ , progesterone receptors A and B and biomarkers of human endometrial stromal cell differentiation: implications for endometriosis. *Molecular human reproduction*, 25(10), 625–637. doi.org/10.1093/molehr/gaz045

Yu, J., Francisco, A., Patel, B., Cline, J., Zou, E., Berga, S. y Taylor, R. (2018). IL-1 $\beta$  Stimulates Brain-Derived Neurotrophic Factor Production in Eutopic Endometriosis Stromal Cell Cultures: A Model for Cytokine Regulation of

Neuroangiogenesis. *The American journal of pathology*, 188(10), 2281–2292.  
doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.06.011

Zhou, M., Fu, J., Xiao, L., Yang, S., Song, Y., Zhang, X., Feng, X., Sun, H., Xu, W.  
y Huang, W. (2016). miR-196a overexpression activates the MEK/ERK signal and  
represses the progesterone receptor and decidualization in eutopic endometrium  
from women with endometriosis. *Human Reproduction*. Nov;31(11):2598-2608. doi:  
10.1093/humrep/dew223