

Dorota Suszczyk<sup>1</sup>, Anna Pawłowska<sup>1</sup>, Karolina Okła<sup>1</sup>,  
Klaudia Parafiniuk<sup>1,2</sup>, Grzegorz Polak<sup>3</sup>, Jan Kotarski<sup>3</sup>, Iwona Wertel<sup>1,3</sup>

Received: 09.08.2018

Accepted: 12.11.2018

Published: 30.11.2018

## Rola wybranych populacji komórek układu immunologicznego w patogenezie endometriozy

### The role of selected populations of immune cells in the pathogenesis of endometriosis

<sup>1</sup> Pracownia Immunologii Nowotworów, I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

<sup>2</sup> Studenckie koło naukowe przy I Katedrze i Klinice Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

<sup>3</sup> I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Iwona Wertel, I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin

<sup>1</sup> Tumor Immunology Laboratory, 1<sup>st</sup> Chair and Department of Gynecologic Oncology and Gynecology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

<sup>2</sup> Students' Scientific Association, 1<sup>st</sup> Chair and Department of Gynecologic Oncology and Gynecology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

<sup>3</sup> 1<sup>st</sup> Chair and Department of Gynecologic Oncology and Gynecology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Correspondence: Associate Professor Iwona Wertel, MD, PhD, 1<sup>st</sup> Chair and Department of Gynecologic Oncology and Gynecology, Medical University of Lublin, Staszica 16, 20-081 Lublin, Poland

#### Streszczenie

Endometrioza diagnozowana jest u około 5–10% kobiet w wieku rozrodczym i charakteryzuje się występowaniem tkanki endometrium poza jamą macicy. Przemieszczone komórki endometrium mają zdolność naciekania okolicznych tkanek i odległych narządów, co prowadzi do ich dysfunkcji. Pomimo licznych badań nad patogenезą endometriozy nie udało się jednoznacznie wyjaśnić jej przyczyny. Czynniki predysponującymi do rozwoju choroby są: hiperestrogenizm, wady rozwojowe macicy, wczesna *menarche*, krótkie cykle miesięczkowe z długimi i obfitymi krwawieniami. U chorych na endometriozę wykazano zaburzenia w ilości i funkcjonowaniu komórek układu immunologicznego, a także obecność czynników warunkujących przetrwanie komórek endometrium, ich implantację i proliferację. Zaburzenia dotyczą aktywności makrofagów, komórek NK, limfocytów cytotoksycznych i komórek dendrytycznych – zarówno we krwi obwodowej, jak i w płynie otrzewnowym. Komórki te są odpowiedzialne za usuwanie erytrocytów, elementów morfotycznych krwi miesięczkowej i komórek ulegających apoptozie. Najnowsze badania wskazują ponadto na obecność i zmiany w aktywności limfocytów T regulatorowych oraz komórek supresyjnych pochodzących z linii mieloidalnej u pacjentek z endometriozą. Nadal jednak nie wiadomo, czy zaburzenia funkcji wspomnianych populacji komórek powodują rozwój endometriozy, czy też są wynikiem rozrostu ektopowego endometrium. Według najnowszych doniesień ogniska endometriozy mogą być prekursorami endometrioidalnego lub jasnokomórkowego raka jajnika. Dokładne poznanie mechanizmów zaburzeń związanych z wymienionymi populacjami komórek może okazać się kluczowe dla wyłonienia pacjentek z podwyższonym ryzykiem rozwoju raka jajnika z ognisk endometriozy i umożliwić odpowiednią profilaktykę. W artykule scharakteryzowano wybrane populacje komórek układu immunologicznego i opisano ich rolę w stymulowaniu implantacji, proliferacji i angiogenezy u chorych na endometriozę.

**Słowa kluczowe:** endometrioza, makrofagi, DCs, Treg, MDSCs

#### Abstract

Endometriosis is diagnosed in approximately 5–10% of women in their childbearing years and is characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterus. The translocated endometrial cells are able to infiltrate adjacent tissues and distant organs, leading to their dysfunction. Despite numerous studies on the pathogenesis of endometriosis, its etiology has not yet been clearly explained. Predisposing factors include hyperestrogenism, congenital uterine anomalies, early menarche, and short menstrual cycles with long and heavy bleeding. Disturbances in the number and function of immune cells as well as the presence of factors determining the survival, implantation and proliferation of endometrial cells have been shown in patients with endometriosis. The activity of both peripheral and peritoneal macrophages, NK cells, cytotoxic lymphocytes and dendritic cells is affected. These cells are responsible for eliminating erythrocytes, menstrual blood cells and cells undergoing apoptosis. Furthermore, the latest research indicates the presence and altered activity of regulatory T cells and myeloid-derived suppressor cells in patients with endometriosis. However, it is still not known whether dysfunctions of these cell populations induce endometriosis or whether they are a consequence of ectopic endometrial proliferation.

According to latest reports, endometrial foci may be precursors of endometrioid or clear-cell ovarian carcinoma. A thorough understanding of the mechanisms underlying the disorders associated with the above-mentioned cell populations may be crucial for identifying patients at increased risk of endometriosis-associated ovarian tumor and implementing appropriate preventive measures. The paper describes the role of selected immune cell populations in stimulating implantation, proliferation and angiogenesis in patients with endometriosis.

**Keywords:** endometriosis, macrophages, DCs, Treg, MDSCs

## WSTĘP

**E**ndometrioza, czyli występowanie tkanki endometrium (zarówno gruczołów, jak i zrębu) poza jamą macicy, diagnozowana jest u 50–90% kobiet zgłaszających niespecyficzne dolegliwości bólowe okolicy podbrzusza, bolesne miesiączki, nieprawidłowe krwawienia i plamienia, bolesne współżycie czy bóle głowy. Ponadto endometriozę rozpoznaje się u 20–50% pacjentek mających problem z zajściem w ciążę, choroba ta może bowiem stanowić przyczynę niepłodności<sup>(1)</sup>.

Mimo postępu badań nad mechanizmami prowadzącymi do rozwoju endometriozy nie ustalono dotąd jej przyczyny. Najbardziej znana jest teoria zaproponowana w roku 1927 przez Sampsona – oparta na stwierdzeniu wstecznego transportu krwi miesiączkowej poprzez jajowody do jamy otrzewnej, a następnie implantacji przemieszczonych komórek endometrium – nie pozwala ona jednak na dokładne określenie przyczyny choroby. Nie wiadomo, dlaczego tylko u niektórych kobiet dochodzi do rozwoju endometriozy, podczas gdy zjawisko wstecznego miesiączkowania występuje u większości pacjentek w wieku rozrodczym, oraz jakie czynniki biorą udział w etiopatogenezie<sup>(2)</sup>.

Ciekawą teorią próbującą wyjaśnić przyczynę rozwoju endometriozy wydaje się teoria deficytu immunologicznego, zaproponowana przez Dmowski. U chorych na endometriozę w porównaniu z osobami zdrowymi zaobserwowano zmiany w ilości i aktywności wybranych populacji komórek układu immunologicznego (makrofagów, komórek NK – *natural killer*, limfocytów cytotoksycznych)<sup>(3)</sup>. W ostatnich latach u kobiet z endometriozą wykazano obecność i zaburzenia w funkcjonowaniu komórek o właściwościach immunosupresyjnych (limfocyty T regulatorowe, komórki dendrytyczne, komórki supresyjne pochodzące z linii mieloidalnej)<sup>(4–7)</sup>. Zmiany w ich aktywności ułatwiają przetrwanie oraz implantację komórek endometrium, które następnie zyskują zdolność naciekania okolicznych tkanek i odległych narządów, co prowadzi do ich dysfunkcji.

Najnowsze badania wskazują na możliwość transformacji endometriozy do złośliwego nowotworu jajnika (*ovarian cancer*, OC). Zwiększone ryzyko rozwoju endometrioidalnego i jasnokomórkowego OC z ognisk endometriozy dotyczy 0,7–1,6% pacjentek, u których choroba została wykryta w młodym wieku i u których występują związane z nią niepłodność i zmiany endometrialne na powierzchni jajnika<sup>(8–10)</sup>. Wśród czynników sprzyjających transformacji

## INTRODUCTION

**E**ndometriosis, i.e. the presence of endometrial tissue (both glands and stroma) outside the uterine cavity, is diagnosed in 50–90% of women reporting non-specific lower abdominal pain, painful periods, abnormal bleeding and staining as well as painful sexual intercourse and headaches. Furthermore, endometriosis is diagnosed in 20–50% of patients who have difficulty getting pregnant as the disease may cause infertility<sup>(1)</sup>.

Despite the progress in research on the mechanisms leading to endometriosis, its causes remain unknown. According to the best-known theory proposed by Sampson in 1927, endometriosis is due to the retrograde flow of menstrual blood via the fallopian tubes into the pelvic cavity during menstruation, followed by endometrial cell implantation. However, the theory does not precisely determine the cause of endometriosis. It is not known why only some women develop endometriosis despite the fact that retrograde menstruation occurs in most females in their reproductive age or which factors are involved in its pathogenesis<sup>(2)</sup>.

An interesting theory, according to which endometriosis is caused by immune deficiency, was proposed by Dmowski. Changes in the number and activity of selected immune cell populations (macrophages, NK cells, cytotoxic lymphocytes) have been observed in patients with endometriosis<sup>(3)</sup>. In recent years, the presence and functional disturbances of immunosuppressive cells (T regulatory cells, dendritic cells, and myeloid-derived suppressor cells) have been reported in women with endometriosis<sup>(4–7)</sup>. Their altered activity promotes the survival and implantation of endometrial cells, which then gain the ability to infiltrate adjacent tissues and distant organs, leading to their dysfunction.

The latest research points to the possible malignant transformation of endometriosis into ovarian cancer (OC). About 0.7–1.6% of patients with endometriosis diagnosed at an early age, who develop endometriosis-related infertility and endometriotic lesions on the ovaries are at increased risk of endometriosis-related endometrioid and clear-cell OC<sup>(8–10)</sup>. Risk factors for malignant transformation include living in highly developed cities, stress and depression<sup>(11)</sup>. Although the precise mechanism underlying endometrial malignant transformation is still unknown, other important elements involved in the neoplastic process include oxidative stress, hyperestrogenism, genetic mutations, chronic inflammation, and the associated impaired response of immune cells<sup>(8–10)</sup>. It should be emphasized that

nowotworowej wymienia się ponadto życie w wysoko rozwiniętych miastach, stres oraz depresję<sup>(11)</sup>. Dokładny mechanizm transformacji endometriozy w raka nie został poznany, natomiast istotnymi elementami nowotworzenia są stres oksydacyjny, hiperestrogenizm, mutacje genetyczne, przewlekły stan zapalny i związana z nimi zaburzona odpowiedź komórek układu immunologicznego<sup>(8-10)</sup>. Należy podkreślić, że u chorych na endometriozę płyn otrzewnowy (*peritoneal fluid*, PF) nie tylko stanowi mikrośrodowisko sprzyjające proliferacji komórek endometrium i neoangiogenezie, lecz także istotnie wpływa na zahamowanie funkcji omawianych tu populacji komórek<sup>(12,13)</sup>.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie najnowszych danych dotyczących roli poszczególnych populacji komórek układu immunologicznego w rozwoju endometriozy oraz próba odpowiedzi na pytania: Dlaczego w niektórych przypadkach układ immunologiczny nie radzi sobie z eliminacją przemieszczonych komórek endometrium i pozwala na ich implantację? Czy ma to związek ze zmianami w układzie immunologicznym, które uniemożliwiają rozpoznanie i usuwanie komórek endometrium oraz ułatwiają ich adhezję?

## METODOLOGIA

Praca ma charakter przeglądu narracyjnego z uwzględnieniem literatury anglojęzycznej. W przeglądzie piśmiennictwa ujęto zarówno prace oryginalne, jak i pogładowe, w większości z trzech ostatnich lat, dotyczące roli wybranych populacji komórek układu immunologicznego w rozwoju endometriozy. Przeszukano bazy danych Medline/PubMed i Google Scholar, wykorzystując następujące słowa kluczowe: „endometrioza”, „makrofagi”, „DCs”, „Treg”, „MDSCs”.

## WYNIKI I OMÓWIENIE

### Ogólna charakterystyka makrofagów

Makrofagi stanowią najwyższy odsetek wśród komórek PF zdrowych kobiet. Rola makrofagów polega na usuwaniu – na drodze fagocytozy – komórek endometrium przemieszczonych do jamy otrzewnej. U chorych na endometriozę makrofagi charakteryzują się obniżoną ekspresją cząsteczki CD3 (*cluster of differentiation 3*) i aneksyny A2, co skutkuje redukcją zdolności do fagocytozy. Makrofagi PF aktywowane są przez czynnik NF- $\kappa$ B (*nuclear factor  $\kappa$ B*) do produkcji cytokin prozapalnych: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ . Przyczynia się to do rozwoju charakterystycznego dla endometriozy stanu zapalnego<sup>(14)</sup>. Inną funkcją makrofagów jest stymulacja angiogenezy poprzez produkcję VEGF (*vascular endothelial growth factor*) oraz IL-8, które stymulują tworzenie naczyń krwionośnych i ułatwiają przetrwanie wszczepów endometrialnych<sup>(15)</sup>. Najnowsze doniesienia podkreślają udział makrofagów w inicjowaniu endometriozy przez syntezę czynników RANTES (*regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*), GM-CSF (*granulocyte-macrophage*

the peritoneal fluid (PF) not only promotes endometrial cell proliferation, but also significantly suppresses the activity of the discussed cell populations in patients with endometriosis<sup>(12,13)</sup>.

The aim of the paper was to present latest data on the role of selected immune cell populations in the development of endometriosis as well as to attempt to answer the following questions: Why is it in some cases that the immune system cannot cope with the elimination of dislocated endometrial cells and allows for their implantation? Is this related to changes in the immune system that prevent recognition and elimination of endometrial cells and promote their adhesion?

## METHODS

This is a narrative review including English-language literature. The literature review includes both original and review papers, mostly from the last three years, on the role of selected immune cell populations in the development of endometriosis. Medline/PubMed and Google Scholar databases were searched using the following keywords: “endometriosis”, “macrophages”, “DCs”, “Treg”, and “MDSCs.”

## RESULTS AND DISCUSSION

### General characteristics of macrophages

Macrophages are the dominant cells in the PF of healthy women. Their role is to eliminate endometrial cells translocated to the peritoneal cavity via phagocytosis. Patients with endometriosis present with macrophages exhibiting reduced CD3 (*cluster of differentiation 3*) and annexin A2 expression, which reduces their phagocytic capacity. Peritoneal macrophages are activated by NF- $\kappa$ B (*nuclear factor  $\kappa$ B*) to produce proinflammatory cytokines: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ . This contributes to inflammation typical of endometriosis<sup>(14)</sup>. Another function of macrophages is to stimulate angiogenesis by producing VEGF (*vascular endothelial growth factor*) and IL-8, both of which stimulate new blood vessel formation and promote the survival of endometrial implants<sup>(15)</sup>. The latest reports emphasize the role of macrophages in initiating endometriosis via RANTES (*regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*), GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) and IL-1-RA (*interleukin 1 receptor antagonist*) synthesis as well as STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*) activation<sup>(14)</sup>. The role of macrophages in pain induction by infiltrating nerve fibers cannot be excluded. However, the mechanism has not been fully explained<sup>(16)</sup>.

### Characteristics of dendritic cells

Dendritic cells (DCs) are the most specialized antigen-presenting cells (APCs), which present antigens to T cells. DCs exhibit expression of stimulatory or inhibitory

*colony-stimulating factor*) oraz IL-1-RA (*interleukin 1 receptor antagonist*), jak również przez aktywację czynnika STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*)<sup>(14)</sup>. Nie można wykluczyć udziału makrofagów w indukowaniu bólu poprzez naciekanie okolicy włókien nerwowych. Mechanizm ten nie został jednak w pełni wyjaśniony<sup>(16)</sup>.

### Charakterystyka komórek dendrytycznych

Komórki dendrytyczne (*dendritic cells*, DCs) należą do komórek najbardziej wyspecjalizowanych w prezentacji antygenów (*antigen-presenting cells*, APCs) limfocytom T. Wykazują ekspresję cząsteczek o działaniu pobudzającym lub hamującym, przez co modulują odpowiedź odpornościową ze strony limfocytów T i B. Wyodrębniono sześć subpopulacji DCs: mieloidalne (*myeloid dendritic cells*, mDCs), wśród których wyróżniono subpopulacje mDC1 i mDC2, plazmocytoidalne (*plasmacytoid dendritic cells*, pDCs), prekursorowe (pre-DCs), komórki pochodzenia monocytarnego (mo-DCs) i nieklasyczne monocyty<sup>(17)</sup>.

Do chwili obecnej nie poznano dokładnej roli DCs w patogenezie endometriozy. Badania na zwierzętach wykazały, że DCs stymulują angiogenezę, warunkującą odżywianie implantów i dalszy ich rozwój<sup>(14)</sup>. Co interesujące, dowiedziono, iż zjawisko to zachodzi na drodze podobnej jak w przypadku odżywiania guzów złośliwych. Spadek odsetka DCs w okolicy implantów skutkuje zmniejszeniem ich rozmiarów. Niedojrzałe DCs przejawiają większą aktywność proangiogenną niż komórki dojrzałe. Można zatem spekulować, że tworzenie naczyń krwionośnych w okolicy implantów endometrialnych zależy od akumulacji i aktywności niedojrzałych DCs<sup>(18)</sup>. Wertel i wsp. jako pierwsi wykazali obecność zarówno mieloidalnych, jak i limfoidalnych DCs w PF pacjentek z torbielą endometrialną jajnika<sup>(6)</sup>. Co interesujące, odsetek mDCs był wyższy w PF niż we krwi obwodowej, czego nie wykazano w przypadku limfoidalnych DCs. Odsetek mDCs w PF pacjentek z endometriozą okazał się wyższy od odsetka limfoidalnych DCs, podczas gdy odsetki we krwi obwodowej nie różniły się istotnie. Wykazano, że prezentacja antygenów przez niedojrzałe DCs indukuje apoptozę limfocytów T lub różnicowanie limfocytów T regulatorowych (Treg)<sup>(5,6)</sup>.

Ponadto DCs produkują liczne cytokiny, m.in. IL-10 i IL-27. Interleukina 27 hamuje różnicowanie limfocytów T efektorowych, natomiast nasila różnicowanie komórek Treg FoxP3<sup>+</sup> i Tr1. IL-10 jest cytokiną o właściwościach przeciwzapalnych. Hamuje aktywację DCs, a także obniża produkcję IL-12 i ekspresję cząsteczek kostymulujących, co może się przyczyniać do zahamowania pierwotnej odpowiedzi komórek T w stosunku do przemieszczonych komórek endometrium. Zarówno IL-10, jak i IL-27 indukują immunosupresję na drodze szlaku sygnałowego STAT3. Co więcej, cytokiny aktywujące przesyłanie sygnałów za pośrednictwem szlaku STAT3 stymulują różnicowanie tolerogennych DCs<sup>(19)</sup>. Zaburzenia w zakresie prezentacji antygenów endometrium przez niedojrzałe DCs mogą

molekuły, thereby modulating T- and B-cell-mediated immune responses. Six DC subpopulations have been distinguished: myeloid dendritic cells (mDCs), including mDC1 and mDC2 subpopulations; plasmacytoid dendritic cells (pDCs), DC precursors (pre-DCs), monocyte-derived dendritic cells (Mo-DCs), and nonclassical monocytes<sup>(17)</sup>.

The exact role of DCs in the pathogenesis of endometriosis remains unknown. Animal studies have shown that DCs stimulate angiogenesis as well as are necessary for nutrition and further development of implants<sup>(14)</sup>. Interestingly, it was demonstrated that the mechanism of this phenomenon is similar to that seen in the nutrition of malignant tumors. A drop in DC counts around implants correlates with their reduced size. Immature DCs show greater proangiogenic activity compared to their mature counterparts. Therefore, it may be speculated that the formation of new blood vessels around endometriotic implants depends upon accumulation and activation of immature DCs<sup>(18)</sup>. Wertel et al. were the first to show the presence of both myeloid and lymphoid DCs in the PF in patients with endometrial ovarian cyst<sup>(6)</sup>. Interestingly, the percentage of mDCs was higher in the PF than in the peripheral blood, which was not shown for lymphoid DCs. The PF levels of mDCs in patients with endometriosis were higher compared to lymphoid DCs, while no significant differences were found for peripheral blood. It was demonstrated that antigen presentation by immature DCs induces T cell apoptosis or regulatory T cell (Treg) differentiation<sup>(5,6)</sup>.

Furthermore, DCs produce multiple cytokines, such as IL-10 and IL-27. Interleukin 27 inhibits effector T cell differentiation, but increases FoxP3<sup>+</sup> Treg and Tr1 differentiation. IL-10 is a cytokine with anti-inflammatory properties. It inhibits DC activation as well as reduces the production of IL-12 and co-stimulatory molecules, which may contribute to the inhibition of primary T cell response to displaced endometrial cells. Both IL-10 and IL-27 induce STAT3-mediated immunosuppression. Furthermore, cytokines that activate signaling through STAT3 stimulate tolerogenic DC differentiation<sup>(19)</sup>. Impaired presentation of endometrial antigens by immature DCs may affect endometrial cell elimination, thereby promoting their survival and further implantation in the peritoneal cavity.

### T cell subpopulations in patients with endometriosis

Numerous studies have shown impaired lymphocyte activity in patients with endometriosis<sup>(4,14)</sup>. Changes in the population of T helper (CD4<sup>+</sup>) cells (Th), both Th1 and Th2, are particularly noteworthy. Differentiation of individual populations depends on the type of cytokines present in the microenvironment, the levels of which are altered in women with endometriosis. Elevated IL-10 levels, reduced IFN- $\gamma$  (interferon gamma) levels and increased IL-4/IFN- $\gamma$  ratio are found in the PF. Changes in the secretion of the above-mentioned cytokines result in Th2 dominance in the PF,

wpływać negatywnie na proces eliminacji komórek endometrialnych, przyczyniając się do ich przeżycia i dalszej implantacji w obrębie jamy otrzewnej.

### Subpopulacje limfocytów T u chorych na endometriozę

W licznych badaniach wykazano zaburzenia w aktywności limfocytów u chorych na endometriozę<sup>(4,14)</sup>. Na uwagę zasługują zmiany w populacji limfocytów pomocniczych (Th) o fenotypie CD4<sup>+</sup>, zarówno Th1, jak i Th2. Różnicowanie poszczególnych subpopulacji jest uzależnione od rodzaju cytokin obecnych w mikrośrodkowisku, których stężenie zmienia się u kobiet z endometriozą. W PF wykrywa się podwyższone stężenie IL-10, obniżone stężenie IFN- $\gamma$  (*interferon gamma*) i podwyższony stosunek IL-4/IFN- $\gamma$ . Zmiany w sekrecji wymienionych cytokin powodują przewagę komórek Th2 w PF, z kolei we krwi dominują komórki Th1<sup>(14)</sup>. Komórki Th1 odpowiadają za indukowanie odpowiedzi typu komórkowego, a Th2 są regulatorami odpowiedzi humoralnej.

U chorych na endometriozę wykazano też obecność i podwyższony w porównaniu z kobietami zdrowymi odsetek limfocytów T regulatorowych. W zależności od fenotypu i funkcji wśród Treg wyodrębniono trzy subpopulacje: CD45RA<sup>+</sup>FoxP3<sup>low</sup> spoczynkowe Treg (rTreg), CD45RA<sup>-</sup>FoxP3<sup>high</sup> efektorowe Treg (eTreg) oraz uwalniające cytokiny CD45RA<sup>-</sup>FoxP3<sup>low</sup> non-Treg (non-Treg)<sup>(4)</sup>. Limfocyty Treg pełnią funkcję regulacyjną w procesach immunologicznych i rozwoju tolerancji – poprzez aktywną supresję makrofagów, limfocytów T i B, DCs oraz komórek NK<sup>(5)</sup>. Odgrywają ważną rolę w etiopatogenezie chorób nowotworowych i autoimmunologicznych. Należy podkreślić, że według niektórych autorów endometrioza jest chorobą z autoagresji<sup>(3)</sup>. Hanada i wsp. wykazali wyższy odsetek rTreg i eTreg w PF u chorych na endometriozę w porównaniu z kobietami zdrowymi, czego nie zaobserwowano we krwi obwodowej<sup>(4)</sup>. Ani we krwi obwodowej, ani w PF odsetki komórek non-Treg nie różniły się istotnie. Ponadto nie wykazano korelacji między odsetkami eTreg i rTreg a stopniem zaawansowania endometriozy.

Regulowanie aktywności limfocytów T efektorowych przez Treg może się odbywać na drodze dwóch mechanizmów: poprzez bezpośredni kontakt między komórkami albo za pośrednictwem wydzielanych czynników TGF- $\beta$  (*transforming growth factor beta 1*), IL-10 i IL-35. TGF- $\beta$  wydzielany w postaci nieaktywnej – LAP (*latency-associated peptide*) indukuje różnicowanie FoxP3<sup>+</sup> Treg. To ważny regulator ich proliferacji, różnicowania i apoptozy. Stężenie TGF- $\beta$  w PF chorych na endometriozę jest podwyższone<sup>(4,20)</sup>.

U chorych na endometriozę wykazano także obecność komórek Th17, które stanowią subpopulację limfocytów CD4<sup>+</sup>, produkujących IL-17A – cytokinę o charakterze prozapalnym. Odnotowano wyższy odsetek komórek Th17 w PF w porównaniu z krwią obwodową pacjentek z endometriozą. Wysokie stężenie IL-17 w PF stymuluje

while Th1 cells predominate in the blood<sup>(14)</sup>. Th1 cells are responsible for inducing cellular responses, while Th2 cells regulate humoral responses.

Also, higher counts of T regulatory cells were shown in patients with endometriosis compared to healthy women. Depending on the phenotype and function, three Treg subpopulations have been distinguished: CD45RA<sup>+</sup>FoxP3<sup>low</sup> resting (rTreg), CD45RA<sup>-</sup>FoxP3<sup>high</sup> effector Treg (eTreg), and cytokine-secreting CD45RA<sup>-</sup>FoxP3<sup>low</sup> non-Treg (non-Treg)<sup>(4)</sup>.

Treg lymphocytes play a regulatory role in immune processes and tolerance development – via active suppression of macrophages, T and B cells, DCs and NK cells<sup>(5)</sup>. They play an important role in the etiopathogenesis of neoplastic and autoimmune diseases. It should be emphasized that some authors classify endometriosis as an autoaggressive disease<sup>(3)</sup>. Hanada et al. showed high proportions of rTregs and eTregs in the PF in patients with endometriosis compared to healthy women, which was not demonstrated for the peripheral blood<sup>(4)</sup>. There were no significant differences in non-Tregs between peripheral blood and PF. Furthermore, no correlation was demonstrated between eTregs/rTregs and the stage of endometriosis.

Treg-mediated regulation of T effector cells may involve two mechanisms: direct contact between cells or via secreted TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta 1), IL-10 and IL-35. TGF- $\beta$ , which is secreted in an inactive form known as the latency-associated peptide (LAP), induces FoxP3<sup>+</sup> Treg differentiation. This is an important regulator of their proliferation, differentiation and apoptosis. PF levels of TGF- $\beta$  are elevated in patients with endometriosis<sup>(4,20)</sup>.

Furthermore, the presence of Th17 cells, which are a CD4<sup>+</sup> lymphocyte subpopulation producing a proinflammatory IL-17A cytokine, was shown in patients with endometriosis. Higher counts of Th17 cells were detected in the PF vs. peripheral blood in patients with endometriosis. High PF levels of IL-17 stimulate proliferation, invasion and adhesion of endometrial cells. Furthermore, IL-17 stimulates angiogenesis and increases peritoneal inflammation<sup>(21,22)</sup>. Recent studies have shown the ability of Th17 cells to secrete IL-10, an anti-inflammatory cytokine. Its increased synthesis was observed in advanced endometriosis, which, as suggested by authors, may contribute to the induction of immune tolerance of endometriotic implants<sup>(22)</sup>.

Although an increased percentage of CD8<sup>+</sup> cells was reported in patients with endometriosis, they exhibit impaired cytotoxic activity, thereby allowing for implant growth and disease progression<sup>(14)</sup>.

### Characteristics of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs)

Patients with endometriosis have been shown to present with increased levels of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs)<sup>(7)</sup>. MDSCs are a heterogeneous population of immature myeloid cells including DCs, macrophages and

proliferaację, inwazję i adhezję komórek endometrialnych. Ponadto IL-17 stymuluje angiogenezę oraz nasila stan zapalny w środowisku jamy otrzewnej<sup>(21,22)</sup>. Ostatnio przeprowadzone badania wykazały zdolność komórek Th17 do wydzielania IL-10, cytokiny o właściwościach przeciwzapalnych. Jej synteza była bardziej nasiloną w zaawansowanych stadiach endometriozy, co – jak sugerują autorzy – może się przyczyniać do indukcji tolerancji immunologicznej w stosunku do implantów endometrialnych<sup>(22)</sup>.

Mimo że u chorych na endometriozę wykrywa się podwyższony odsetek komórek o fenotypie CD8<sup>+</sup>, wykazują one zaburzenia aktywności cytotoksycznej, co umożliwia rozwój implantów i progresję choroby<sup>(14)</sup>.

### Charakterystyka komórek supresyjnych pochodzących z linii mieloidalnej (MDSCs)

U pacjentek z endometriozą wykazano obecność i podwyższony odsetek komórek supresyjnych pochodzących z linii mieloidalnej (*myeloid-derived suppressor cells*, MDSCs)<sup>(7)</sup>. MDSCs stanowią heterogenną populację niedojrzałych komórek mieloidalnych, do której należą DC, makrofagi i granulocyty w różnym stadium różnicowania. Wyróżniono trzy główne subpopulacje MDSCs: monocytarną (M-MDSCs), polimorfonuklearną (PMN-MDSCs) oraz promielocytarną/niedojrzałą (eMDSCs).

Choć opisano wiele markerów powierzchniowych MDSCs, ich profil wydaje się różnić w poszczególnych jednostkach chorobowych. Do oceny fenotypu ludzkich MDSCs wykorzystuje się różne kombinacje przeciwciał monoklonalnych (mAbs) skierowanych przeciwko antygenom CD33, CD11b, CD14, CD15, HLA-DR, Lin (CD3/14/15/19/56)<sup>(23)</sup>. Poszczególne subpopulacje MDSCs wykazują zarówno specyficzne, jak i niespecyficzne mechanizmy regulujące odpowiedź immunologiczną i są zdolne do opóźnienia funkcji limfocytów T, choć angażują do tego odmiennie mechanizmy: wytwarzanie reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species*, ROS) i arginazy 1 (ARG1) w przypadku PMN-MDSCs oraz tlenku azotu (NO) i ARG1 w przypadku M-MDSCs. Efektem ich działania jest hamowanie aktywności limfocytów T cytotoksycznych, DCs, makrofagów, komórek NK i NKT (*natural killer T*). MDSCs pobudzają aktywność supresyjnych limfocytów Treg. Uważa się, iż mogą odgrywać istotną rolę w indukowaniu immunosupresji oraz modulacji odpowiedzi T-komórkowej<sup>(24,25)</sup>. Najnowsze doniesienia potwierdzają rolę MDSCs w stymulacji angiogenezy<sup>(26)</sup>.

Chen i wsp. wykazali podwyższony odsetek M-MDSCs zarówno we krwi obwodowej, jak i w PF chorych na endometriozę w porównaniu z grupą kobiet zdrowych<sup>(7)</sup>. Dowiedli też, że M-MDSCs produkują większe ilości ROS oraz sprzyjają różnicowaniu i dojrzewaniu Treg. Zwiększony odsetek Treg przyczynia się do powstawania tolerancji na implanty endometrialne. W najnowszych badaniach Sun i wsp. wykazali, iż odsetek MDSCs (G-MDSC i M-MDSC) jest wyższy w PF niż we krwi obwodowej<sup>(25)</sup>.

granulocytes at different stages of differentiation. Three main MDSC subpopulations have been distinguished: monocytic (M-MDSCs), polymorphonuclear (PMN-MDSCs), and promyelocytic/immature (eMDSCs).

Although many surface markers of MDSCs have been described, their profile seems to vary in different diseases. Different combinations of monoclonal antibodies (mAbs) against CD33, CD11b, CD14, CD15, HLA-DR, and Lin (CD3/14/15/19/56) are used for the assessment of human MDSC phenotype<sup>(23)</sup>. MDSC subpopulations show both specific and non-specific mechanisms regulating immune responses and are able to impair T cell functions via different mechanisms: production of reactive oxygen species (ROS) and arginase-1 (ARG1) in the case of PMN-MDSCs, or nitric oxide (NO) and ARG1 in the case of M-MDSCs. Their action inhibits the activity of cytotoxic T cells, DCs, macrophages, NK and NKT (natural killer T) cells. MDSCs stimulate the activity of suppressor Tregs. It has been also suggested that they may play an important role in inducing immune suppression and modulating T-cell response<sup>(24,25)</sup>. The latest reports confirm the role of MDSCs in stimulating angiogenesis<sup>(26)</sup>.

Chen et al. showed increased peripheral and PF M-MDSC counts in patients with endometriosis vs. healthy women<sup>(7)</sup>. They also demonstrated that M-MDSCs produce high amounts of ROS and promote Treg differentiation and maturation. Increased levels of Treg cells contribute to the development of tolerance to endometrial implants. In their latest study, Sun et al. showed that higher MDSC (G-MDSC and M-MDSC) counts are found in the PF vs. peripheral blood<sup>(25)</sup>. Additionally, PF and peripheral levels of M-MDSCs were found to be significantly higher compared to G-MDSCs. Furthermore, Chen et al. found elevated PF levels of chemokine CCL25 in patients with endometriosis, which correlated with the stage of disease and increased M-MDSC migration into the peritoneal cavity.

Other authors showed, using a murine model, that intraperitoneal administration of CXCL1, CXCL2 and CXCL5 chemokines enhance MDSC migration<sup>(20)</sup>. Elevated levels of these chemokines were observed in individuals with endometrial implants. The use of CXCR2 inhibitors, such as SB265610 and SB225002 inhibited MDSC migration both *in vitro* and *in vivo* in mice with endometrial implants. The use of anti-CCL25 or anti-CCR9 antibodies may therefore provide an effective therapeutic modality for patients with endometriosis<sup>(25)</sup>. The observed phenomenon points to the important role of MDSCs in the development of the disease. Understanding the role of MDSCs in the mechanisms underlying immune responses may be the starting point for the development of therapies that will inhibit the progression of endometriosis<sup>(20)</sup>.

### The role of NK cells

NK cells are an important link between the innate and acquired immune response and are responsible for the

Co więcej, odsetki M-MDSCs w PF i we krwi obwodowej okazały się istotnie wyższe niż odsetki G-MDSCs. Ponadto Chen i wsp. stwierdzili w PF chorych na endometriozę podwyższone stężenie chemokiny CCL25, co korelowało ze stopniem zaawansowania choroby i nasilało migrację M-MDSCs do jamy otrzewnej.

Inni autorzy wykazali na modelu mysim, że chemokiny CXCL1, CXCL2 i CXCL5 podane dootrzewnowo nasilają migrację MDSCs<sup>(20)</sup>. Zwiększone stężenie wspomnianych chemokin obserwowano u osobników z implantami endometrialnymi. Zastosowanie inhibitorów receptora CXCR2, takich jak SB265610 i SB225002, doprowadziło do zahamowania migracji MDSCs *in vitro* i *in vivo* u myszy z wszczepami endometrium. Stosowanie przeciwciał anti-CCL25 lub anti-CCR9 może być zatem skuteczną opcją terapeutyczną u chorych na endometriozę<sup>(25)</sup>. Zaobserwowane zjawisko wskazuje na istotną rolę MDSCs w rozwoju choroby. Poznanie roli MDSCs w mechanizmach odpowiedzi immunologicznej może być punktem wyjścia do opracowania terapii, które zahamują postęp endometriozy<sup>(20)</sup>.

### Znaczenie komórek NK

Komórki NK stanowią ważne ogniwo między wrodzoną a nabytą odpowiedzią immunologiczną i odpowiadają za usuwanie obcych komórek<sup>(21,27)</sup>. U pacjentek z endometriozą wykazano obniżoną aktywność cytotoksyczną komórek NK w stosunku do ektopowego endometrium, co korelowało ze stopniem zaawansowania choroby<sup>(12,13)</sup>. Stwierdzono, że IFN- $\gamma$  produkowany przez komórki NK indukuje apoptozę w eutopowych komórkach endometrialnych, czego nie zaobserwowano w stosunku do komórek ektopowych. Dokładny mechanizm hamowania aktywności NK nie został jeszcze wyjaśniony. Sugeruje się, że jedną z przyczyn może być podwyższona ekspresja receptorów hamujących KIR (*killer cell immunoglobulin-like receptors*) na powierzchni komórek NK izolowanych z PF chorych na endometriozę<sup>(12,13)</sup>. IL-6, IL-15 i TGF $\beta$ 1 obecne w PF hamują aktywność cytotoksyczną komórek NK, co sprzyja przeżywaniu wszczepów endometrium oraz umożliwia ich adhezję, proliferację i tworzenie implantów w obrębie jamy otrzewnej<sup>(12-14)</sup>.

### Rola neutrofilii w patogenezie endometriozy

Rozważając występowanie przewlekłego stanu zapalnego związanego z endometriozą, nie można pominąć roli neutrofilii. Wykazano, że zarówno odsetek neutrofilii, jak i stężenie czynników chemotaktycznych nasilających ich migrację, czyli IL-8, ENA-78 (*epithelial neutrophil-activating peptide-78*) i HNP 1-3 (*human neutrophil peptide 1-3*), są wyższe w PF pacjentek z endometriozą. Neutrofile są producentami czynników prozapalnych – VEGF, IL-8 i CXCL10, które mają wpływ na progresję choroby. Ponadto neutrofile zakumulowane w ogniskach endometriozy wykazują

removal of foreign cells<sup>(21,27)</sup>. Patients with endometriosis were shown to have reduced NK cell cytotoxic activity on ectopic endometrium, which correlated with the stage of disease<sup>(12,13)</sup>. It was found that IFN- $\gamma$  produced by NK cells induces apoptosis in eutopic endometrial cells, but not in ectopic cells. The precise mechanism of NK activity inhibition has not been explained so far. It has been suggested that increased expression of killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) on the surface of NK cells isolated from the PF in patients with endometriosis may be one of the causes<sup>(12,13)</sup>. IL-6, IL-15 and TGF $\beta$ 1 found in the PF inhibit the cytotoxic activity of NK cells, thereby promoting the survival of endometrial implants as well as enabling their adhesion, proliferation and formation of implants in the peritoneal cavity<sup>(12-14)</sup>.

### The role of neutrophils in the pathogenesis of endometriosis

When considering endometriosis-related chronic inflammation, the role of neutrophils should not be underestimated. It was demonstrated that both neutrophil count and the levels of chemotactic factors that enhance their migration, i.e. IL-8, ENA-78 (epithelial neutrophil-activating peptide-78) and HNP 1-3 (human neutrophil peptide 1-3), are higher in the PF of patients with endometriosis. Neutrophils produce proinflammatory factors, such as VEGF, IL-8 and CXCL10, which have an impact on disease progression. Furthermore, neutrophils accumulated in endometriosis foci show IL-17A expression. It stimulates the production of CXCL1 chemokine, which enhances neutrophil migration, thereby increasing endometriosis-related inflammation<sup>(14)</sup>.

### Changes in the microenvironment of selected peritoneal fluid cytokines and chemokines in patients with endometriosis

Local inflammation and increased PF volume are important phenomena that accompany endometriosis. Increased levels of selected cytokines and chemokines, which regulate multiple processes and shape the microenvironment that promotes both endometrial cell implantation and progression, are detected in the PF. Macrophages, lymphocytes, mesothelial cells and ectopic implants are the main source of cytokines and chemokines. Increased PF levels were found for IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , ICAM-1, MCP-1, RANTES, VEGF, IGF, PDGF, EGF and HGF<sup>(28,29)</sup> as well as eotaxins, bFGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-1Ra, IL-5, IL-15<sup>(30)</sup>. The latest research has also shown elevated IL-2 and IL-4 levels in patients with endometriosis<sup>(31)</sup>.

IL-1 is considered to be a factor promoting inflammation. Changes in the balance between IL-1 $\alpha$ , pro-IL-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ , sIL-1R2 and sIL-1RacP, both in the PF and peripheral blood, also seem important; they are currently considered

ekspresję IL-17A. Stymuluje ona produkcję chemokiny CXCL1, nasilającej migrację neutrofilii, co wzmacnia stan zapalny towarzyszący endometriozie<sup>(14)</sup>.

### Zmiany w mikrośrodowisku wybranych cytokin i chemokin w płynie otrzewnowym chorych na endometriozę

Istotnymi zjawiskami towarzyszącymi endometriozie są lokalny stan zapalny i wzrost objętości PF. W PF wykrywane są podwyższone stężenia wybranych cytokin i chemokin, które regulują liczne procesy i kształtują mikrośrodowisko sprzyjające nie tylko implantacji komórek endometrium, lecz także ich progresji. Głównym źródłem cytokin i chemokin są makrofagi, limfocyty, komórki mezotelium i ektopowe implanty. W PF wykazano podwyższone stężenia IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , ICAM-1, MCP-1, RANTES, VEGF, IGF, PDGF, EGF i HGF<sup>(28,29)</sup> oraz eotaksyny, bFGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-1Ra, IL-5, IL-15<sup>(30)</sup>. Najnowsze badania wykazały także zwiększone stężenia IL-2 oraz IL-4 u chorych na endometriozę<sup>(31)</sup>.

IL-1 jest uznawana za czynnik sprzyjający rozwojowi stanu zapalnego. Istotne okazują się zmiany w równowadze IL-1 $\alpha$ , pro-IL-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ , sIL-1R2 i sIL-1RaP zarówno w PF, jak i we krwi obwodowej – aktualnie rozpatrywane jako czynnik sprzyjający przejściu ostrego stanu zapalnego w charakterystyczny dla endometriozy stan przewlekły<sup>(32)</sup>.

IL-4 hamuje funkcje makrofagów i aktywację limfocytów T. W ektopowych zmianach pobudza eotaksynę, co nasila angiogenezę i progresję zmian. Przeciwwapalna interleukina 10 przekierowuje odpowiedź immunologiczną w kierunku odpowiedzi typu Th2. Uważa się, że jej zwiększone stężenie wywiera negatywny wpływ na rozpoznawanie i usuwanie wszczepów endometrium przez APCs<sup>(33)</sup>. IL-8 nie tylko nasila migrację monocytów czy neutrofilii, lecz także pobudza wydzielanie innych cytokin. Bierze udział w poszczególnych etapach rozwoju ektopowych zmian endometrioidalnych – w adhezji, implantacji, proliferacji oraz inwazji. Ponadto IL-8 blokuje indukcję apoptozy przemieszczonych komórek endometrium<sup>(34)</sup>. Inne cytokiny, IFN- $\gamma$  i IL-2, stymulują wydzielanie IL-4 i IL-10, migrację komórek uczestniczących w procesach zapalnych i dystrybucję poszczególnych subpopulacji limfocytów. TNF- $\alpha$  jest ważnym regulatorem proliferacji, aktywacji i adhezji komórek oraz pełni istotną funkcję w procesach gojenia tkanek i powstawania nowych naczyń krwionośnych w przebiegu endometriozy<sup>(22)</sup>.

Gwarantem przetrwania implantów endometrialnych jest prawidłowe ich odżywienie. Płyn otrzewnowy stwarza idealne środowisko dla rozwoju zmian i cechuje się podwyższonym stężeniem czynników proangiogennych, takich jak angiogenina, ENA-78, EPO, HGF, IGF-1 i VEGF. Co więcej, w PF obserwuje się obniżone stężenie czynników antyangiogennych: adiponektyny, IP-10 i sVEGFR<sup>(15)</sup>. Odnotowano również wzrost ekspresji cząsteczek ICAM-1 i VCAM-1 w ektopowych zmianach endometrialnych. ICAM-1 sprzyja adhezji komórek endometrium i, podobnie

as a factor promoting the transition of acute inflammation to chronic one, which is typical of endometriosis<sup>(32)</sup>. IL-4 inhibits macrophage function and T cell activation. It stimulates eotaxin in ectopic lesions, thereby increasing angiogenesis and disease progression. The anti-inflammatory interleukin 10 redirects immune responses to Th2 responses. It is believed that its increased levels have a negative impact on identification and removal of endometrial implants by APCs<sup>(33)</sup>. IL-8 not only enhances monocytes and neutrophil migration, but it also stimulates the secretion of other cytokines. It is involved in different stages of the development of ectopic endometriotic lesions, such as adhesion, implantation, proliferation and invasion. Furthermore, the IL-8 blocks the induction of apoptosis in translocated endometrial cells<sup>(34)</sup>. Other cytokines, such as IFN- $\gamma$  and IL-2, stimulate IL-4 and IL-10 secretion, migration of cells involved in inflammatory processes and distribution of different lymphocyte subpopulations. TNF- $\alpha$  is an important regulator of cellular proliferation, activation and adhesion as well as is of key importance for tissue healing and formation of new blood vessels in endometriosis<sup>(22)</sup>.

Proper nutrition is essential for the survival of endometrial implants. The PF creates an ideal environment for the development of lesions and shows higher levels of proangiogenic factors, such as angiogenin, ENA-78, EPO, HGF, IGF-1 and VEGF. Furthermore, reduced levels of antiangiogenic factors, such as adiponectin, IP-10 and sVEGFR, are found in PF<sup>(15)</sup>. Also, increased expression of ICAM-1 and VCAM-1 was found in ectopic endometrial lesions. ICAM-1 promotes endometrial cell adhesion and, similarly to VCAM-1, allows for their escape from immune surveillance<sup>(35)</sup>. Data on VCAM-1 expression levels in ectopic lesions are contradictory. Kyama et al. found no significant differences in the expression of this protein between ectopic lesions and the peritoneal cavity<sup>(36)</sup>, while Kuessel et al. demonstrated its increased expression<sup>(35)</sup>.

### SUMMARY

Immune function impairment in patients with endometriosis manifests in altered counts and activity of peripheral blood and PF macrophages, NK cells and cytotoxic lymphocytes<sup>(35,36)</sup>. These cells are responsible for the removal of erythrocytes, menstrual blood cells and cells undergoing apoptosis<sup>(3)</sup>. The latest research has also shown altered activity of Tregs, DCs and MDSCs in patients with endometriosis<sup>(4-7,25)</sup>. Additionally, the survival, implantation and invasiveness of endometrial cells depend on altered levels of selected PF cytokines and/or chemokines. Recent reports suggest that endometriosis may be a precursor for some histological types of ovarian cancer<sup>(8-10)</sup>.

### CONCLUSIONS

It should be emphasized that it is still unknown whether the impaired functions of the above described cells induce



jak VCAM-1, umożliwiają ich ucieczkę spod nadzoru immunologicznego<sup>(35)</sup>. Dane dotyczące poziomu ekspresji VCAM-1 w ektopowych implantach są sprzeczne. Kyama i wsp. nie stwierdzili istotnych różnic między ekspresją tego białka w zmianach ektopowych i w otrzewnej<sup>(36)</sup>, podczas gdy Kuessel i wsp. wykazali nasilenie jego ekspresji<sup>(35)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Zaburzenia w funkcjonowaniu układu immunologicznego u chorych na endometriozę dotyczą odsetka i aktywności makrofagów, komórek NK oraz limfocytów cytotoksycznych krwi obwodowej i PF<sup>(35,36)</sup>. Komórki te są odpowiedzialne za usuwanie erytrocytów, elementów morfotycznych krwi miesięczkowej i komórek ulegających apoptozie<sup>(3)</sup>. W najnowszym badaniach wykazano też zmiany w aktywności limfocytów Treg, DCs czy MDSCs u pacjentek z endometriozą<sup>(4–7,25)</sup>. Dodatkowo zmiany w stężeniu wybranych cytokin i/lub chemokin w PF warunkują przetrwanie, implantację oraz inwazyjność komórek endometrium. Doniesienia z ostatnich lat sugerują, że endometrioza może być prekursorem niektórych typów histologicznych raka jajnika<sup>(8–10)</sup>.

## WNIOSKI

Należy podkreślić, że do dzisiaj nie wiadomo, czy zaburzenia funkcji opisanych populacji komórek indukują rozwój endometriozy, czy są powodowane wzrostem ektopowego endometrium. Dokładne wyjaśnienie ich roli może okazać się kluczowe dla wyłonienia pacjentek o podwyższonym ryzyku rozwoju raka jajnika z ognisk endometriozy i umożliwić odpowiednią profilaktykę. Poznanie mechanizmów zaburzeń odpowiedzi immunologicznej to potencjalny punkt wyjścia do opracowania terapii, które zahamują postęp endometriozy i ewentualny rozwój raka jajnika.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Piśmiennictwo / References

1. Vlckova D, Lenz J, Chvatal R et al.: Endometriosis with an aberrant immunophenotype: Challenging differential diagnosis of glandular lesions in the pelvic lymph nodes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2017; 161: 407–412.
2. Sampson JA: Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422–469.
3. Braun DP, Dmowski WP: Endometriosis: abnormal endometrium and dysfunctional immune response. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 365–369.
4. Hanada T, Tsuji S, Nakayama M et al.: Suppressive regulatory T cells and latent transforming growth factor- $\beta$ -expressing macrophages are altered in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16: 9.

endometriosis or whether they are a consequence of ectopic endometrial proliferation. A precise explanation of their role may be crucial for the identification of patients at increased risk of endometriosis-related ovarian cancer and the implementation of proper prevention. Understanding the mechanisms underlying impaired immune responses is a potential starting point for developing therapies to inhibit the progression of endometriosis and prevent ovarian cancer.

### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.*

5. Gogacz M, Winkler I, Bojarska-Junak A et al.: T regulatory lymphocytes in patients with endometriosis. *Mol Med Rep* 2014; 10: 1072–1076.
6. Wertel I, Kotarski J, Roliński J et al.: Evaluation of myeloid and lymphoid dendritic cells in peritoneal fluid in women with non-malignant ovarian tumors. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50: 238–242.
7. Chen H, Qin S, Lei A et al.: Expansion of monocytic myeloid-derived suppressor cells in endometriosis patients: a pilot study. *Int Immunopharmacol* 2017; 47: 150–158.
8. Matias-Guiu X, Stewart CJR: Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Pathology* 2018; 50: 190–204.
9. Zhou Y, Hua KQ: Ovarian endometriosis: risk factor analysis and prediction of malignant transformation. *Prz Menopauzalny* 2018; 17: 43–48.
10. He J, Chang W, Feng C et al.: Endometriosis malignant transformation: epigenetics as a probable mechanism in ovarian tumorigenesis. *Int J Genomics* 2018; 2018: 1465348.
11. Chiang AJ, Chang C, Huang CH et al.: Risk factors in progression from endometriosis to ovarian cancer: a cohort study based on medical insurance data. *J Gynecol Oncol* 2018; 29: e28.
12. Riccio LDGC, Santulli P, Marcellini L et al.: Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 50: 39–49.
13. Králíčková M, Fiala L, Losan P et al.: Altered immunity in endometriosis: what came first? *Immunol Invest* 2018; 47: 569–582.
14. Izumi G, Koga K, Takamura M et al.: Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44: 191–198.
15. Laschke MW, Menger MD: Basic mechanisms of vascularization in endometriosis and their clinical implications. *Hum Reprod Update* 2018. DOI: 10.1093/humupd/dmy001.
16. Bacci M, Capobianco A, Monno A et al.: Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. *Am J Pathol* 2009; 175: 547–556.
17. Collin M, Bigley V: Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology* 2018; 154: 3–20.
18. Pencovich N, Luk J, Hantisteau S et al.: The development of endometriosis in a murine model is dependent on the presence of dendritic cells. *Reprod Biomed Online* 2014; 28: 515–521.
19. Takenaka MC, Quintana FJ: Tolerogenic dendritic cells. *Semin Immunopathol* 2017; 39: 113–120.
20. Joatham A, Takeda K, Taube C et al.: Naturally occurring lung CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cell regulation of airway allergic responses depends on IL-10 induction of TGF- $\beta$ . *J Immunol* 2007; 178: 1433–1442.
21. Gogacz M, Winkler I, Bojarska-Junak A et al.: Increased percentage of Th17 cells in peritoneal fluid is associated with severity of endometriosis. *J Reprod Immunol* 2016; 117: 39–44.

22. Chang KK, Liu LB, Jin LP et al.: IL-27 triggers IL-10 production in Th17 cells via a c-Maf/ROR $\gamma$ t/Blimp-1 signal to promote the progression of endometriosis. *Cell Death Dis* 2017; 8: e2666.
23. Bronte V, Brandau S, Chen SH et al.: Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat Commun* 2016; 7: 12150.
24. Okla K, Wertel I, Wawruszak A et al.: Blood-based analyses of cancer: circulating myeloid-derived suppressor cells – is a new era coming? *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018; 55: 376–407.
25. Sun Y, Shao J, Jiang F et al.: CD33<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup> monocytic myeloid-derived suppressor cells recruited and activated by CCR9/CCL25 are crucial for the pathogenic progression of endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2018; e13067. DOI: 10.1111/aji.13067.
26. Zhang T, Zhou J, Man GCW et al.: MDSCs drive the process of endometriosis by enhancing angiogenesis and are a new potential therapeutic target. *Eur J Immunol* 2018; 48: 1059–1073.
27. Thiruchelvam U, Wingfield M, O'Farrelly C: Natural killer cells: key players in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2015; 74: 291–301.
28. Harada T, Iwabe T, Terakawa N: Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76: 1–10.
29. Gazvani R, Templeton A: Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002; 123: 217–226.
30. Monsanto SP, Edwards AK, Zhou J et al.: Surgical removal of endometriotic lesions alters local and systemic proinflammatory cytokines in endometriosis patients. *Fertil Steril* 2016; 105: 968–977.e5.
31. Fan YY, Chen HY, Chen W et al.: Expression of inflammatory cytokines in serum and peritoneal fluid from patients with different stages of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34: 507–512.
32. Sikora J, Ferrero S, Mielczarek-Palacz A et al.: The delicate balance between the good and the bad IL-1 proinflammatory effects in endometriosis. *Curr Med Chem* 2018; 25: 2105–2121.
33. Măluțan AM, Drugan T, Ciortea R et al.: Serum anti-inflammatory cytokines for the evaluation of inflammatory status in endometriosis. *J Res Med Sci* 2015; 20: 668–674.
34. Sikora J, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A et al.: Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation – the role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2017; 77. DOI: 10.1111/aji.12622.
35. Kuessel L, Wenzl R, Proestling K et al.: Soluble VCAM-1/soluble ICAM-1 ratio is a promising biomarker for diagnosing endometriosis. *Hum Reprod* 2017; 32: 770–779.
36. Kyama CM, Overbergh L, Mihalyi A et al.: Endometrial and peritoneal expression of aromatase, cytokines, and adhesion factors in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2008; 89: 301–310.