

1

El endometrio humano

Carlos Simón

INTRODUCCIÓN

ANATOMÍA

Compartimento epitelial
Compartimento estromal
Compartimento vascular
Compartimento vascular

ANGIOGÉNESIS EN EL ENDOMETRIO HUMANO

Células inmunes residentes

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

El endometrio humano es la mucosa que tapiza la cavidad uterina. En la actualidad, se le considera como un órgano regulado hormonalmente que sufre unos cambios periódicos que son la base del ciclo menstrual propio de seres humanos y primates superiores. Estos cambios van a servir para su preparación en la adquisición del estado receptivo imprescindible para la implantación embrionaria y el desarrollo de la gestación. Asimismo, puede sufrir alteraciones patológicas como la endometriosis, que se define como el crecimiento del endometrio fuera de su nicho fisiológico que es el interior de la cavidad uterina. Finalmente, el endometrio también puede sufrir una transformación maligna ligada o no a cambios hormonales que constituye el cáncer endometrial. La mejora de nuestro conocimiento en otras áreas de nuestra especialidad contrasta con la ausencia del desarrollo de la investigación en el endometrio humano. En la actualidad, seguimos utilizando para el dataje endometrial criterios diagnósticos exclusivamente morfológicos que fueron creados hace más de 50 años por

Noyes (Noyes y cols., 1950) y desconocemos la etiología de la endometriosis que fue descubierta hace 146 años (von Rokitanski, 1860). El carcinoma endometrial se ha convertido en el más común de los cánceres del aparato genital femenino en Europa y EE.UU. (Evans, 1995) y es el cuarto en incidencia en la mujer después del cáncer de mama, pulmón y colon.

Por todo ello se hace necesaria la investigación del endometrio humano mediante la utilización de las nuevas tecnologías existentes que nos pueden dar nuevas posibilidades para mejorar nuestra capacidad diagnóstica y terapéutica.

ANATOMÍA

El endometrio humano se encuentra constituido por un compartimento epitelial, uno estromal y otro vascular con la existencia, además, de una población de células inmunes residentes. Todo ello se encuentra situado en dos regiones denominadas funcionalis y basalis (fig. 1-1). La primera se transforma y regenera cada mes, mientras que la basalis permanece y constituye la base para regenerar cíclicamente el endometrio.

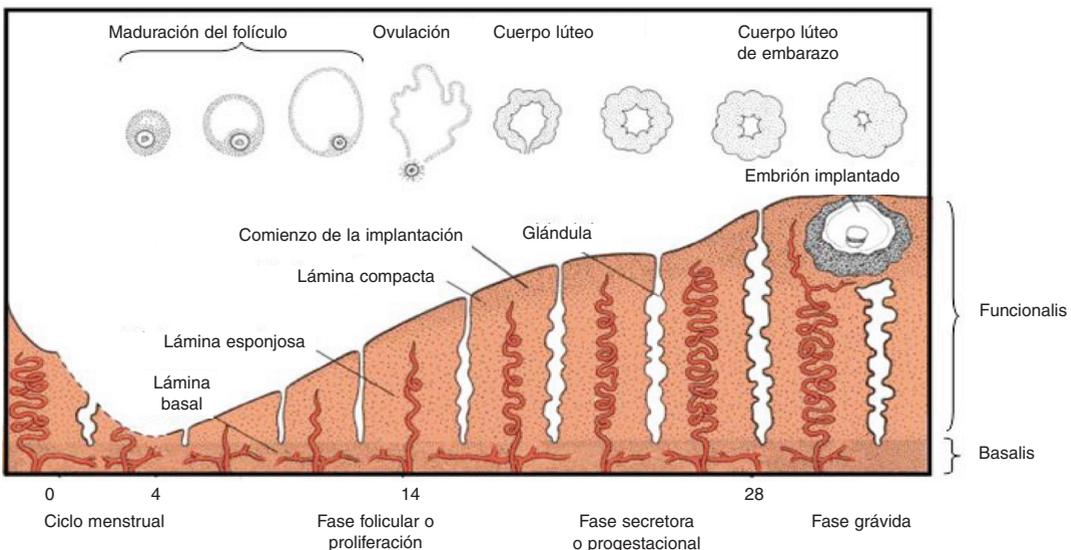


Fig. 1-1. Diagrama representativo de la dinámica del endometrio humano durante el ciclo menstrual.

Compartimento epitelial

El epitelio endometrial (EE) consiste en una monocapa de células cuboidales polarizadas que tapizan el interior de la cavidad uterina y está constituida por un componente luminal y otro glandular (Simón y cols., 2002). Esta monocapa, como el resto de las mucosas, actúa como barrera para proporcionar protección contra los patógenos que logran acceder hasta la cavidad endometrial, pero también debe permitir regular la implantación del embrión humano que es, en esencia, la función primordial del endometrio.

Dicho EE está regulado por las hormonas esteroideas ováricas que, directamente o a través del estroma (Cooke y cols., 1997), inducen cambios morfológicos y bioquímicos cíclicos que ayudan a mantener un microambiente adecuado para la implantación del embrión. Su función en este proceso es básica, ya que controla la adhesión del embrión sobre el estroma y los vasos endometriales, actuando como primer mediador del diálogo entre el embrión y el endometrio materno (Domínguez y cols., 2005).

El EE luminal varía su morfología según la fase del ciclo menstrual en un proceso denominado "transformación de la membrana plasmática" (Murphy y cols., 1994). Estos cambios estructurales incluyen modificaciones de la membrana plasmática (Murphy y cols., 1994; 1995) y el citoesqueleto (Thie y cols., 1995; Martín y cols., 2000). La célula epitelial en respuesta a los estrógenos desarrolla unas microvellosidades (mv) largas y unas cortas uniones estrechas (tj) en la membrana lateral más apical. El cinturón de actina (tw) es prominente y los desmosomas (d) son comparativamente más numerosos. Durante la fase secretora, los *microvillus* disminuyen y las protuberancias apicales se hacen más prominentes en el lumen uterino (fig. 1-2).

Mediante microscopía electrónica de barrido se observan unas proyecciones ectoplásmicas denominadas pinópodos o uterodomas (Martel y cols., 1981; Murphy y cols., 2000) que parecen actuar en la modulación del

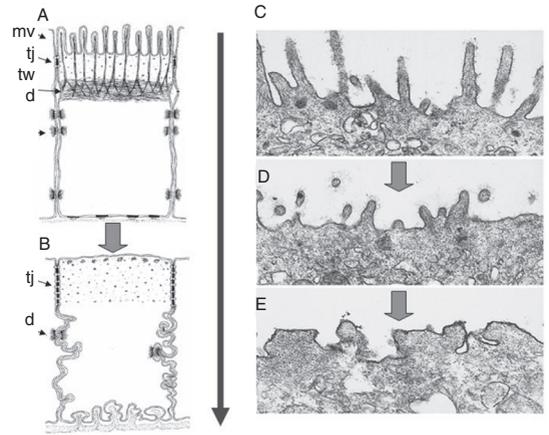


Fig. 1-2. Diagrama (A, B) y Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM) (C, D, E) de la transformación de la membrana plasmática del epitelio endometrial. (A, C, D) representan el EE no receptivo, mientras que (B, E) representan el EE receptivo.

ambiente uterino, absorbiendo por endocitosis de forma activa líquido endometrial del lumen para hacer coalescer las paredes endometriales (fig. 1-3). A pesar de desconocerse su función real, parecen ser inducidos por la endocitosis de líquido endometrial por parte de las células epiteliales y presentar funciones de secreción (Kabir-Salami y cols., 2005), considerándose unos marcadores morfológicos del período de receptividad uterina (Nikas y cols., 2003).

El EE glandular forma las glándulas endometriales propiamente dichas que durante la fase secretora temprana proliferan formando glándulas largas y convolutas que van aumentando a medida que la fase secretora avanza (fig. 1-4A). Su función es la producción y secreción de moléculas necesarias para la nutrición e implantación del blastocisto como la glicodelina (fig. 1-4B).

Un conjunto de características ultraestructurales van asociadas con esta transformación que incluye la acumulación de glucógeno en el citoplasma subnuclear, así como la formación de mitocondrias gigantes y el desarrollo de un sistema de canales nucleares (Armstrong y cols., 1973; Dockery y cols., 1988).

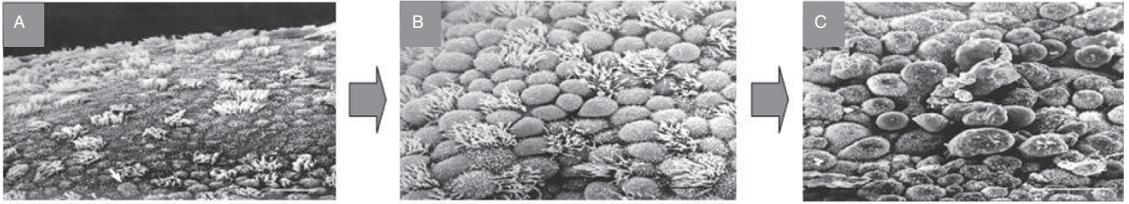


Fig. 1-3. Microscopía electrónica de barrido (SEM) del epitelio endometrial durante la ventana de implantación. **A.** LH+2 donde las células cilindricas simples están separadas por células epiteliales con superficies lisas y no hay pinópodos aún. **B.** LH+5, la superficie endometrial presenta células recubiertas por pinópodos, entre las que se intercalan células cilindricas simples. Los pinópodos están comenzando a desarrollarse. **C.** LH+7, algunos pinópodos están en pleno desarrollo con superficie lisa arrugada (flecha), otros están en desarrollo con superficie lisa (barra de escala= 40 μ m).

Compartimento estromal

El estroma endometrial (ES) es un tejido conectivo compuesto por células y matriz extracelular. El tipo celular que compone mayoritariamente el estroma es el fibroblasto y está implicado en la remodelación de la matriz extracelular a lo largo del ciclo menstrual, principalmente en la fase lútea mediante el proceso de decidualización. Se denomina así a una serie de cambios morfológicos, bioquímicos y génicos de los fibroblastos en respuesta a la exposición a los estrógenos y progesterona. Dichos cambios van dirigidos a regular la implantación

mediante el control de la invasión del trofoblasto en el útero materno.

La decidualización comienza a partir del día 6 a 7 después de la aparición de la progesterona (P). Las células del estroma sufren una transformación morfológica, pasando de ser células pequeñas y compactas a grandes y poligonales con núcleo vesicular bien definido, aparato de Golgi desarrollado y laminillas paralelas de retículo endoplasmático. Una vez que experimentan estos cambios comienzan a producir y secretar PRL e IGFBP-1 (Wahlstrom y Sëppala, 1984) como moléculas definitorias de la decidualización (fig. 1-5). Además, producen

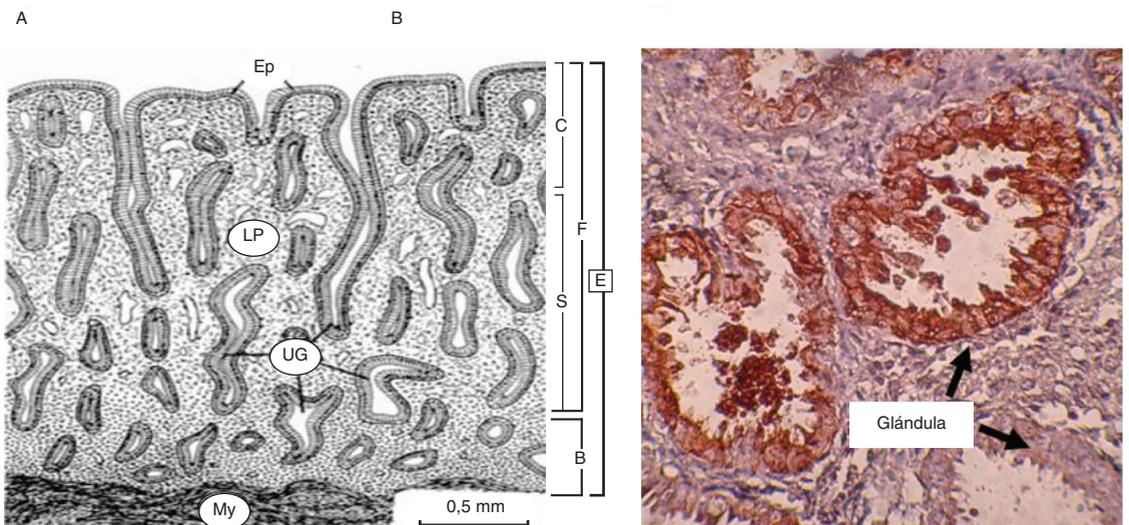


Fig. 1-4. **A.** Esquema de la disposición de las glándulas endometriales durante la fase secretora. **B.** Inmunohistoquímica con anticuerpos para glicodelina de una glándula.

FGF, EGF, proteínas de la matriz extracelular como laminina, fibronectina y heparán tipo IV (Aplin y cols., 1988). La reacción decidual perivascular aparece el día 23 y alcanza la superficie epitelial el día 25 a 26 del ciclo menstrual.

Compartimento vascular

La arquitectura vascular intrauterina está compuesta por una intrincada red que comienza en el miometrio. Las arterias uterinas forman las arterias arcuatas, las cuales dan lugar a las arterias radiales que, al atravesar el espesor del miometrio, llegan a la unión endometrio-miometrio donde se diferencian en arterias basales, las cuales a su vez forman una red anastomótica de donde salen las arterias espirales, que son terminales y mantienen la capa basal (fig. 1-6). La ramificación de las arterias espirales ocurre en la capa funcional. Justo debajo de la superficie se introducen en un plexo subepitelial prominente que desemboca en sinuosas venas (Rogers, 1996). Cada arteriola espiral da suministro a un área de superficie endometrial de aproximadamente 4 a 8 mm² (Bartelmez, 1933).

La angiogénesis es el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vascularización preexistente (Folkman y Shing,

1992; Klagsburn y Moses, 1999). En los tejidos adultos, este proceso fisiológico tiene lugar solamente durante los mecanismos de cicatrización en heridas y fracturas. Sin embargo, el aparato reproductor femenino es una excepción debido a su ciclicidad. La angiogénesis se induce durante el desarrollo del folículo ovárico hasta la formación del cuerpo lúteo, en el desarrollo endometrial, en la implantación y placentación durante la gestación, así como en el tejido mamario durante la lactancia (Findlay, 1986; Augustin y cols., 2000). Además, el crecimiento vascular inapropiado está asociado con estados patológicos como el crecimiento de tumores, algunas retinopatías, endometriosis, hemangiomas, fibrosis y artritis reumatoide (Klagsburn y D'Amore, 1991; Augustin, 2000).

La angiogénesis es un proceso complejo regulado por un delicado balance entre promotores (factores angiogénicos) e inhibidores (factores antiangiogénicos). Los factores angiogénicos más importantes parecen estar ligados a dos familias de proteínas caracterizadas por su capacidad de fijar la heparina, éstas son la familia del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y la familia del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). La angiopietina-1 (Ang-1) (Hanahan, 1997) es un factor angiogénico que

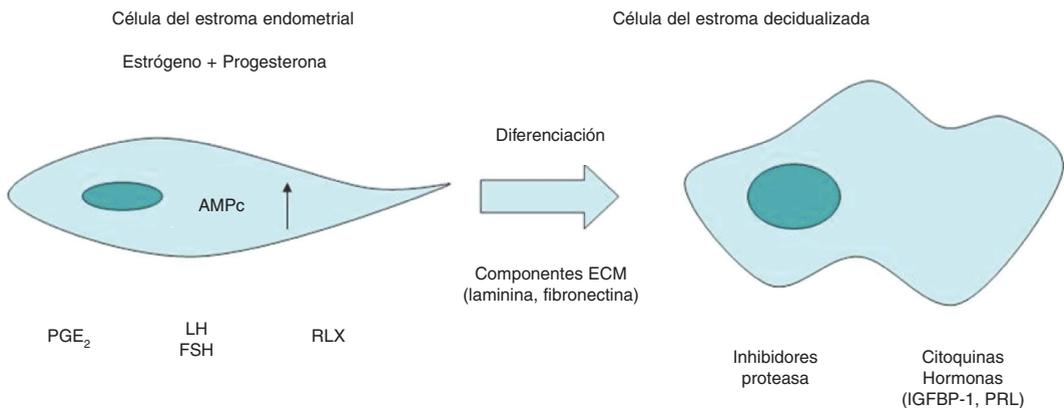


Fig. 1-5. Esquema de la transformación decidual de los fibroblastos endometriales.

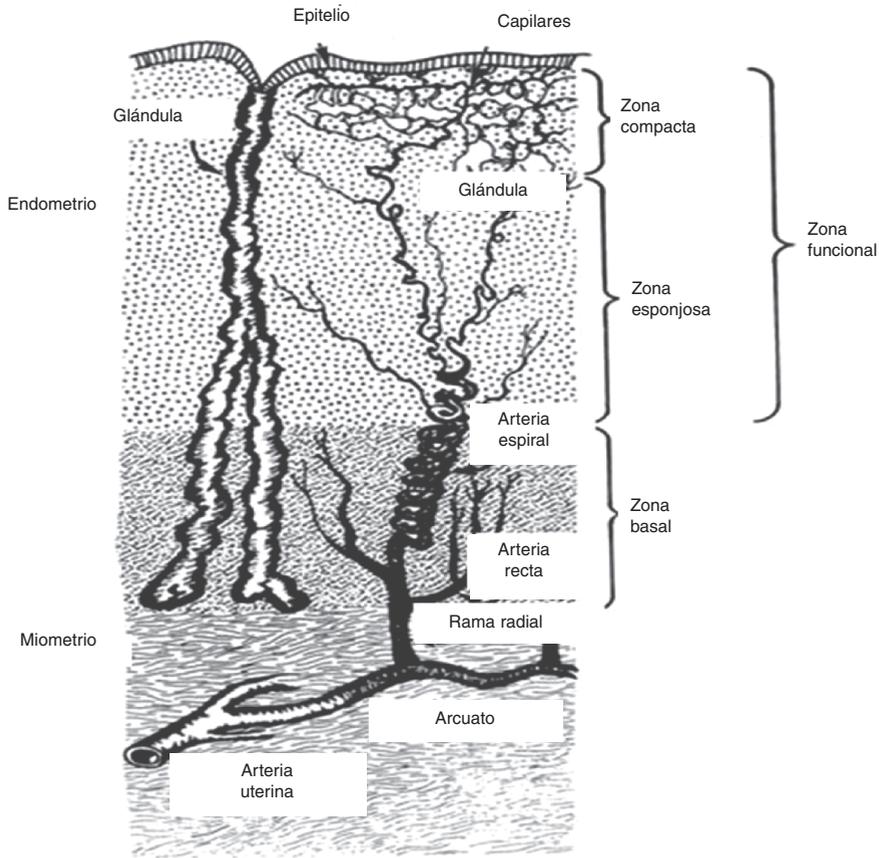


Fig. 1-6. Arquitectura vascular del endometrio humano.

interacciona con las células endoteliales a través del receptor TIE-2. Como el VEGF, se ha demostrado que la Ang-1 es esencial para el desarrollo normal de nueva vasculatura. Se ha identificado un factor muy semejante a la Ang-1, que denominaron Ang-2, que se comporta como un antagonista natural, tanto de la Ang-1 como del receptor TIE-2 (Maisonpierre y cols., 1997). Estudios posteriores han llevado a identificar, hasta este momento, tres diferentes angiopoietinas en el ratón: Ang-1, -2 y -3 y una más en el humano, la Ang-4. Todas las angiopoietinas se unen al mismo receptor TIE-2 como un agonista natural (Ang-1 y Ang-4) o como un antagonista natural (Ang-2 y Ang-3) (Maisonpierre y cols., 1997).

ANGIOGÉNESIS EN EL ENDOMETRIO HUMANO

Hay tres estados cruciales en los que se produce angiogénesis en el endometrio: durante la menstruación para la reparación del lecho vascular, durante el rápido crecimiento endometrial en la fase proliferativa y durante la fase secretora cuando las arterias espirales muestran un crecimiento significativo (Rogers y Gargett, 1999). La reparación postmenstrual se produce en la zona superficial de la capa basal. El crecimiento vascular de la fase proliferativa sucede en la capa funcional en la cual, bajo la influencia de los estrógenos, el endometrio cuatriplica su gro-

sor (Rogers y Gargett, 1999). El crecimiento de las arteriolas espirales ocurre en la capa funcional, mientras que el plexo capilar está abastecido por las arteriolas justo por debajo de la superficie del epitelio luminal.

La angiogénesis en el endometrio humano no ocurre por la vía clásica que consiste en la migración y proliferación de células endoteliales, rotura de la lámina basal y fusión de brotes endoteliales, sino que se produce por los mecanismos no clásicos de intususcepción (crecimiento por adición de tabiques celulares dentro de vasos establecidos) y elongación (Goodger-Macpherson y Rogers, 1995). En ambos casos, el vaso no se agrieta de forma que el flujo sanguíneo no se interrumpe. El mecanismo de elongación es dominante durante la fase proliferativa, mientras que la intususcepción es el proceso principal durante la fase secretora temprana y media (Gambino y cols., 2002). La angiogénesis está regulada por muchos factores como el Óxido Nítrico (ON), las metaloproteasas de la matriz (MMPs) y factores de crecimiento, donde se incluye el FGF, el FGE y el que juega el papel más importante en la angiogénesis, el VEGF (Print y cols., 2004).

La expresión del VEGF endometrial ha sido descrita durante el ciclo menstrual (Torry y Torry, 1997; Rogers y Gargett, 1999). El origen de la inmensa mayoría del VEGF endometrial es glandular; se secreta apicalmente y es improbable que tenga una función angiogénica en el endometrio humano. Algunos estudios relacionan la expresión del VEGF en el endometrio humano con marcadores conocidos de angiogénesis y con la proliferación de células endoteliales. Se ha visto que durante la fase proliferativa, la proporción de capilares que expresan VEGFR-2 es mucho más alta que en la fase secretora (Meduri y cols., 2000). Parece evidente que la angiogénesis se activa de forma significativa durante la fase proliferativa del ciclo menstrual.

El origen de la angiogénesis endometrial (mediante *intususcepción* o *elongación*) proviene de células de dentro del torrente vascular (fig. 1-7). En soporte a esta hipótesis está la demostración de que algunos leucocitos circulantes, como los neutrófilos, expresan constitutivamente

VEGF en gránulos específicos que son liberados cuando estas células se activan (Gaudry y cols., 1997; Taichman y cols., 1997). Es posible que el VEGF observado en el endometrio humano esté localizado en los leucocitos intravasculares, los cuales tienen un papel importante en la angiogénesis al secretar VEGF directamente a las células endoteliales intravasculares, lo que induce la angiogénesis endometrial (Gargett y Rogers, 2001).

Células inmunes residentes

El sistema inmune constituye en los mamíferos un mecanismo adaptado de defensa, capaz de protegerlo de la invasión de organismos infecciosos, de sus productos tóxicos y de células anómalas o extrañas. Dentro de este sistema de vigilancia hay dos categorías: la inmunidad natural, mediada por células que responden de forma inespecífica, y la inmunidad adquirida, mediada por linfocitos capaces de sintetizar receptores de superficie o de secretar proteínas específicas (anticuerpos) que se unen a las moléculas extrañas, respetando al mismo tiempo las moléculas del propio organismo (tolerancia). La respuesta adquirida se divide en dos clases: la humoral, que resulta de la generación de anticuerpos, y la celular, que supone la gene-

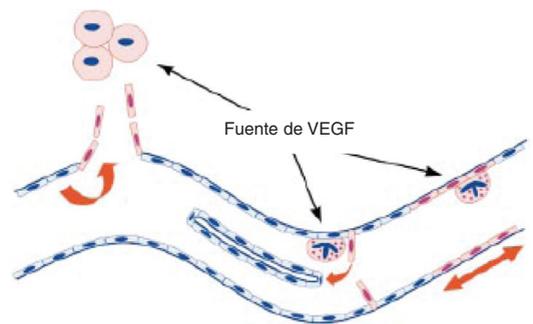


Fig. 1-7. Hipótesis para la angiogénesis endometrial. Los neutrófilos marginales y adherentes proporcionan una fuente intravascular de VEGF que inducirán la angiogénesis por *intususcepción* y *elongación* en contraste a otros tejidos donde la fuente de VEGF para los vasos se produce por "sprouting" angiogénesis (Gargett y Rogers, 2001).

ración de células citotóxicas encargadas de provocar la lisis celular de las células extrañas o propias infectadas por agentes externos.

Todas las células del sistema inmunitario proceden de células primordiales pluripotenciales a través de dos líneas principales de diferenciación: la línea linfoide, que da lugar a la formación de los linfocitos y la línea mieloide, que conduce a la formación de fagocitos (monocitos/macrófagos y granulocitos polimorfonucleares).

El endometrio humano contiene células del sistema inmunológico que son relevantes para la fisiología endometrial, especialmente en la regulación de la respuesta inmune local para la protección del tracto genital frente a infecciones y para evitar el rechazo inmunológico durante la implantación embrionaria. La población leucocitaria encontrada en el endometrio normal supone entre un 10-15% de la celularidad del estroma, fluctúa cíclicamente y es máxima en la fase secretora tardía y premenstrual (Bulmer y Jonhson, 1985). Esta población está formada fundamentalmente por células natural killer uterinas (NKu), macrófagos y linfocitos T.

La población mayoritaria de células inmunes residentes durante el período preimplantatorio son las NKu (King, 2000) que se caracterizan inmunológicamente por ser CD56+, CD16- y CD3-. Estas células se localizan durante este período en la proximidad de las glándulas endometriales y de las arteriolas espirales (King, 2000). Se ha especulado sobre su posible regulación hormonal aunque ninguno de los receptores de estrógenos ni progesterona han podido ser identificados en ellas (King, 2000; Henderson y cols., 2003).

Los linfocitos T están implicados en inmunosupresión y en promover la proliferación de células de la placenta. Han sido localizadas en tres lugares distintos: intraepitelial, intersticial, y en agregados linfoides de la región basal del endometrio. Los linfocitos T (CD8+ células supresoras/citotóxicas) se incrementan de LH+4 a LH+7. Se piensa que los macrófagos (fenotipo: CD68+, CD14+, MHC clase II +) también están implicados en la inmunosupresión, y la presentación de antígeno CD68+ se incrementa de LH+10 a LH+13.

Los macrófagos son por excelencia las células presentadoras de antígenos a los linfocitos T helper. Se originan en la médula ósea, gracias a la intervención del factor estimulador de colonias (CSF). Los monocitos, al salir de la médula ósea, circulan por el torrente sanguíneo, donde permanecen 24 horas, tras las cuales abandonan los vasos, pasan a los tejidos, y allí se convierten en macrófagos. Al penetrar en los tejidos, donde permanecen 60 o más días, algunos de los monocitos se convierten en células fagocitarias. Presentan, además, una amplia función secretora. Se han descrito más de 100 moléculas diferentes secretadas por los macrófagos, entre ellas: enzimas proteolíticas (colagenasa, elastasa, lisozima), hidrolasas ácidas (ribonucleasas, fosfatasas, lipasas), lípidos bioactivos (tromboxano, leucotrienos, PGE2) inhibidores de enzimas (inhibidores de plasmina b2 microglobulina), componentes del complemento, proteínas de ligación (fibronectina), citoquinas y quimoquinas. Muchas de estas moléculas desempeñan un papel fundamental en la implantación embrionaria, en concreto, en la invasión del embrión en el endometrio materno (fig. 1-8).

Los monocitos y los macrófagos tisulares constituyen la fuente principal de IL-1. El incremento de la síntesis de la IL-1 contribuye al aumento de la respuesta inmune. La activación de las células T y B es, probablemente, la función biológica más característica de la IL-1, ya que, tanto los linfocitos T, como los B, poseen receptores para la IL-1. La ocupación de estos receptores cuando se activan los receptores propios del antígeno inducirá la proliferación de ambos tipos de células, y al incremento de la respuesta inmunitaria.

Las citoquinas no sólo son importantes en la respuesta inmune, sino también en la regulación de la homeostasis endometrial y su funcionamiento (Tabibzadeh, 1991).

CONCLUSIONES

- El endometrio es considerado como un órgano regulado hormonalmente del que dependen funciones tan básicas como la continuidad de la especie en los mamíferos.

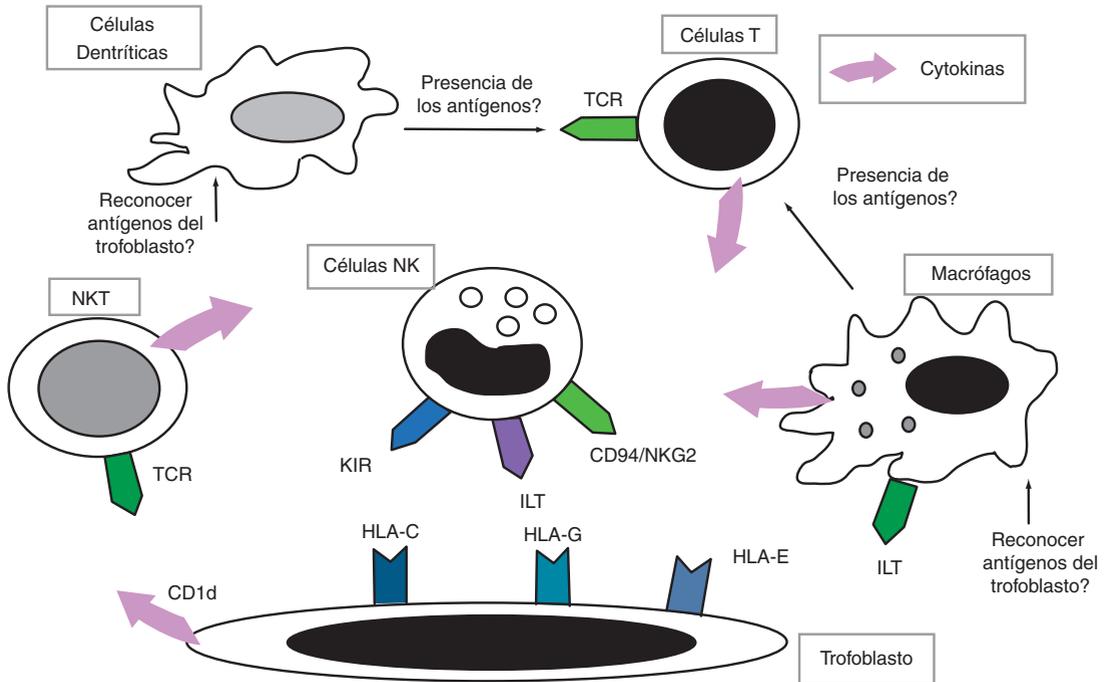


Fig. 1-8. Interacciones que ocurren en el lugar de implantación entre el trofoblasto y células inmunes. Las células trofoblásticas expresan HLA-C, G y E. Células NK y macrófagos detectan la presencia de los antígenos del trofoblasto a través de sus receptores HLA. También células dendríticas y macrófagos pueden reconocer antígenos del trofoblasto y presentarlos a células T.

- El epitelio endometrial luminal regula la adhesión del embrión humano al endometrio materno y el epitelio glandular mantiene metabólicamente al embrión preimplantatorio y en los primeros estadios de la implantación.
- La reacción decidual endometrial es la combinación de modificaciones vasculares, inmunológicas y estructurales reguladas por la progesterona con un estímulo estrogénico previo.
- La población de células inmunes residentes en el endometrio supone entre un 10-15% de la celularidad del estroma y está

formada fundamentalmente por células natural killer uterinas (NKu).

BIBLIOGRAFÍA

- Gargett CE & Rogers, PAW. Human endometrial angiogenesis. *Reproduction* 2001;121; 181-186.
- King A. Uterine leukocytes and decidualization. *Hum Reprod Update* 2000;6:28-36.
- Murphy CR. The cytoskeleton of uterine epithelial cells: a new player in uterine receptivity and the plasma membrane transformation. *Hum Reprod Update* 1995;1:567-580.
- Tabibzadeh S. Cytokine regulation of human endometrial function. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 622:89-98.