

Células-tronco: a resposta para os enigmas da patogênese da endometriose?

Stem cells: the answer to the puzzles of the pathogenesis of endometriosis?

Flávia Ribeiro de Oliveira¹
Cynthia Dela Cruz²
Camila Issa de Azevedo³
Fernando Marcos dos Reis⁴
Aroldo Fernando Camargos⁵

Palavras-chave

Endométrio
Células-tronco
Endometriose/etiologia

Keywords

Endometrium
Stem cells
Endometriosis/etiology

Resumo

A endometriose é uma doença crônica caracterizada pela presença de tecido endometrial ectópico. Esta doença frequentemente resulta em alta morbidade, incluindo dor pélvica crônica e infertilidade. A causa da endometriose é provavelmente multifatorial, sendo ainda objeto de muitos estudos. Fatores genéticos, ambientais e imunes estão possivelmente envolvidos na etiopatogenia desta doença, sendo especulada a associação com outros mecanismos. Nos últimos anos, alguns trabalhos têm demonstrado a presença de células-tronco/progenitoras no endométrio sadio; tais células possivelmente estão envolvidas na capacidade regenerativa desse tecido, assim como na patogênese de doenças ginecológicas proliferativas, como endometriose e carcinoma endometrial. Esta revisão avaliou as evidências disponíveis sobre a existência de células tronco/progenitoras endometriais e agrupou os resultados em uma hipótese de envolvimento dessas células na patogênese da endometriose. Foram selecionados os artigos mais relevantes sobre o tema. A identificação de células-tronco nos tecidos humanos e animais é presumida a partir da identificação de *label retaining cells*, células *side population*, marcadores de indiferenciação, potencial de clonogenicidade e diferenciação celular. A presença de supostas células-tronco no endométrio normal e ectópico foi demonstrada por alguns pesquisadores. Células endometriais no endométrio eutópico e em implantes endometrióticos, originadas a partir de células-tronco derivadas de medula óssea transplantada em humanos e de animais, também foram identificadas. Esses resultados sugerem que as células-tronco/progenitoras podem estar envolvidas na gênese da endometriose. No entanto, mais estudos são necessários para corroborar esta hipótese.

Abstract

Endometriosis is a chronic disease characterized by the presence of ectopic endometrial tissue. This disease often results in high degree of morbidity, including chronic pelvic pain and infertility. Probably, the cause of endometriosis is multifactorial and it has been the object of many studies. Genetic, environmental and immune factors are possibly involved in the pathogenesis of this disease, and it is speculated that there are other mechanisms associated. In recent years, some studies have shown the presence of adult stem cells in the healthy endometrium. These cells are possible involved in the regenerative capability of endometrium and in the pathogenesis of proliferative gynecological diseases, such as endometriosis and endometrial carcinoma. This review evaluated the available evidence on the existence of stem/progenitor cells in the endometrium and gathered the results in an

Laboratório de Reprodução Humana Prof. Aroldo Fernando Camargos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

¹ Médica assistente do Laboratório de Reprodução Humana Prof. Aroldo Fernando Camargos do Hospital das Clínicas da UFMG; Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da UFMG, Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Farmacêutica pela Universidade do Sagrado Coração (USC) – Bauru (SP), Brasil; Mestre em Farmacologia pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP); Doutoranda pelo programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Farmacologia da UFMG, Belo Horizonte (MG), Brasil.

³ Graduanda em Medicina pela UFMG; Estagiária de iniciação científica do Laboratório de Reprodução Humana Prof. Aroldo Fernando Camargos do Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁴ Pós-doutor em Ginecologia e Obstetria pela Università degli Studi di Udine; Professor Adjunto de Ginecologia e Obstetria da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁵ Coordenador do Laboratório de Reprodução Humana Prof. Aroldo Fernando Camargos do – Hospital das Clínicas da UFMG; Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da UFMG; Doutor pela Universidade de Londres.

Endereço para correspondência: Laboratório de Reprodução Humana Prof. Aroldo Fernando Camargos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – Avenida Alfredo Balena, 110, 9º andar – Santa Efigênia – CEP 30130-100 – Belo Horizonte (MG), Brasil – Tel.: (31) 9138-0279 / 3409-9264 – Fax: (31) 3409-9299 – E-mail: flaviagob@bol.com.br

Conflitos de interesse: nada a declarar.

hypothesis of involvement of these cells in the pathogenesis of endometriosis. The most relevant articles about this subject were selected. The identification of stem cells in animal and human tissues is presumed from the identification of label retaining cells, side population cells, undifferentiation markers, besides the potential of clonogenesis and cellular differentiation. The presence of putative stem cells in the normal and ectopic endometrium was demonstrated by some researches. Endometrial cells in eutopic endometrium and endometriotic implants, originated from bone marrow-derived stem cells transplanted into humans and animals, have also been identified. These results suggest that stem/progenitor cells may be involved in the genesis of endometriosis. However, more studies are necessary to confirm this hypothesis.

Introdução

Endometriose é uma doença ginecológica benigna, caracterizada pela presença de glândulas e estroma endometrial fora da cavidade uterina. A distribuição deste endométrio ectópico é mais frequente no peritônio pélvico, mas pode ocorrer em qualquer víscera ou órgão sistêmico¹.

A endometriose é uma doença que afeta muitas mulheres, predominantemente em idade reprodutiva. Com os sintomas cardinais (dor pélvica crônica, disfunções menstruais e infertilidade), a endometriose tem um grande impacto no bem-estar e saúde das mulheres acometidas por essa afecção².

A presença de tecido endometrial ectópico é, provavelmente, um desfecho resultante da combinação de vários processos biológicos aberrantes. Pesquisas com técnicas de Biologia molecular têm sido empregadas para tentar esclarecer os mecanismos de desenvolvimento e sobrevivência dos implantes endometrióticos, que incluem: adesão das células endometriais ao peritônio pélvico, invasão mesotelial, além da sobrevivência e proliferação das células endometriais ectópicas¹.

A origem do endométrio eutópico também é assunto de muitas investigações e algumas hipóteses são propostas. A recente identificação de supostas células-tronco/progenitoras (CTPs) no endométrio aventou uma possível origem do tecido endometrial ectópico e um novo mecanismo na etiopatogenia da endometriose^{1,3}. Esta revisão pretendeu avaliar as evidências disponíveis sobre CTPs endometriais e aplicar tais resultados em uma hipótese para a patogênese da endometriose.

Metodologia

Foi realizada pesquisa não sistemática nas seguintes bases de dados: Pubmed, Lilacs, SciELO e Centro de Documentação Científica da Associação Médica de Minas Gerais (CDC-AMMG). Os unitermos pesquisados foram “*endometrium*”, “*stem cells*”, “*undifferentiated markers*” e “*endometriosis*”.

Foram incluídos os trabalhos com o maior nível de evidência disponível, publicados no período de janeiro de 1994 a dezembro de 2009 em inglês, português e espanhol. Para a revisão, foram selecionados trabalhos cujo texto integral estivesse citado nas bases de dados mencionadas, sendo utilizados os acessos permitidos pelo

portal da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e pelo Centro de Documentação Científica da Associação Médica de Minas Gerais (CDC-AMMG). A citação dos trabalhos no artigo foi preferencialmente daqueles com maior nível de evidência disponível ou os estudos de publicações mais recentes sobre cada tópico. Não foram consultadas monografias e opiniões de especialistas.

Resultados

A busca não resultou em metanálises ou ensaios clínicos randomizados (nível de evidência A). Os resultados experimentais e clínicos observacionais de boa qualidade metodológica (níveis de evidência B e C) foram apresentados a seguir. Também foram comentadas revisões publicadas. A busca inicial resultou em 24 artigos, sendo que nenhum foi excluído por estar em idiomas diferentes do inglês, português e espanhol, ou após leitura dos resumos. Também não houve exclusão de artigos por indisponibilidade nos Portais CAPES e CDC-AMMG, o que resultou na inclusão de todos.

Patogênese da endometriose

A origem dos implantes endometrióticos e as causas da endometriose têm sido, há muito tempo, alvo de investigações científicas. Muitas hipóteses são propostas para explicar a patogênese da endometriose: menstruação retrógrada, metaplasia celômica, resquícios embrionários e metástase linfovascular. Entretanto, nenhuma dessas teorias consegue, isoladamente, explicar de forma adequada a presença de endometriose em todas as localizações já descritas⁴.

Menstruação retrógrada

Essa é a teoria mais amplamente aceita e postula que implantes endometrióticos surgem a partir da adesão de endométrio regurgitado das tubas uterinas para a cavidade pélvica, durante o período menstrual. Vários estudos corroboram a menstruação retrógrada, fenômeno observado em 76 a 90% das mulheres, sendo mais comum naquelas com endometriose. As mulheres com endometriose têm maior volume de fluxo menstrual retrógrado quando comparadas às mulheres não acometidas. Além disso, pacientes com endometriose têm um padrão de contração miometrial anormal. Mulheres com anomalias müllerianas e

obstrução cervical ou vaginal apresentam maior risco de desenvolver endometriose precocemente^{1,4}(D).

O fato de apenas uma parcela de mulheres com menstruação retrógrada desenvolver endometriose sugere a participação de outros fatores adjuvantes. Uma maior viabilidade dos implantes, associada a alterações imunológicas e do líquido peritoneal, que permitem a adesão, implantação, neovascularização e sobrevivência deles, são fatores possivelmente envolvidos na patogênese dessa afecção^{4,5}(D).

Teoria da metaplasia celômica

Essa teoria baseia-se na hipótese de transformação metaplásica espontânea das células mesoteliais derivadas do epitélio celômico, localizado no peritônio e na pleura. Esse conceito fundamenta-se na origem embriológica comum dos dutos müllerianos, epitélio superficial e peritônio pélvico da parede celômica. A teoria da metaplasia celômica torna-se atrativa por explicar a ocorrência de endometriose em qualquer localização do corpo ou mesmo quando acontece antes da menarca, além das raras ocorrências no sexo masculino. Parece ser a fisiopatologia mais provável no caso de cistos endometrióticos, os quais surgem por uma metaplasia da invaginação do mesotélio⁶(D).

Teoria de resquícos embrionários

Essa teoria propõe que células de origem mülleriana dentro da cavidade peritoneal poderiam induzir a formação de tecido endometrial quando submetidas a determinados estímulos. Isso poderia explicar a presença de endometriose no septo retovaginal, bem como em localizações ao longo do trajeto de migração do sistema mülleriano embrionário. Como o embrião desenvolve inicialmente estruturas embriológicas femininas específicas, que regridem com a ativação do genoma masculino, essa teoria também poderia justificar a rara ocorrência de endometriose em homens. Essa hipótese permanece apenas especulativa, uma vez que implicaria a persistência de restos embriológicos até a vida adulta¹(D).

Teoria de metástase linfovascular

A disseminação de células endometriais por meio de vasos linfáticos ou sanguíneos poderia explicar o aparecimento dessa moléstia em sítios distantes da pelve, como cérebro, pulmões, linfonodos, extremidades e parede abdominal^{1,7}. Pesquisas básicas demonstraram que injeções venosas de tecido endometrial em coelhos resultaram em endometriose pulmonar. Embora essa hipótese seja uma possível explicação para a patogênese da endometriose, ela provavelmente não representa o mecanismo primário, pois a incidência de endometriose nestes sítios é bastante rara¹(D).

Células-tronco

As pesquisas em células-tronco atualmente geram enorme interesse entre cientistas básicos, profissionais de saúde, mídia e público em geral, pelo potencial impacto na saúde humana, com a possibilidade de sua utilização na prevenção, diagnóstico e terapêutica de doenças crônicas e debilitantes. Tais células são definidas por suas propriedades funcionais, em particular, sua capacidade de autorrenovação ou produção de células-filhas idênticas à célula-mãe e, ao mesmo tempo, sua capacidade em diferenciar-se em tipos celulares especializados. As células-tronco estão presentes durante os estágios de desenvolvimento embrionário, mas também podem ser identificadas em determinados tecidos adultos⁸. Enquanto as células-tronco provenientes do zigoto são totipotentes, ou seja, possuem a capacidade de gerar qualquer tipo celular embrionário ou extraembrionário, as células-tronco adultas são multipotentes, sendo capazes de produzir múltiplos tipos celulares da mesma linhagem germinativa, ou unipotentes, pois podem produzir um único tipo celular da mesma linhagem^{1,8}(B).

As células-tronco adultas são encontradas em estruturas anatômicas denominadas nichos, que são microambientes com comunicação por sinais, que mantêm a homeostasia – autorrenovação, proliferação, diferenciação e apoptose celular. À medida que as células-tronco geram células progenitoras, inicia-se o processo de diferenciação celular, com a aquisição de marcadores próprios de estágios diferenciados e a perda de outros marcadores próprios de estágios indiferenciados¹. Nos últimos anos, tais células têm sido identificadas em diversos tecidos e órgãos, incluindo medula óssea, mama, próstata, cérebro, fígado e, mais recentemente, endométrio^{8,9}(B).

Células-tronco/progenitoras endometriais

Atualmente, muitos grupos de cientistas pesquisam a presença de CTPs em endométrio humano e em modelos experimentais, além de sua correlação com a regeneração endometrial e ciclicidade menstrual.

O endométrio é um tecido glandular e estromal, com ampla capacidade de remodelamento que passa por diversos ciclos de regeneração durante a vida. O princípio de que as CTP sejam mediadoras dessa regeneração foi proposto há alguns anos, a partir de pesquisas básicas e observações clínicas¹(B).

Caracterização de supostas células-tronco

Uma vez que as células-tronco são um “tipo celular novo” e de difícil caracterização, múltiplos ensaios são utilizados e testados para caracterizá-las. Os ensaios *in vitro* incluem aqueles que demonstram o potencial de clonogenicidade, proliferação

e diferenciação celular, bem como as características fenotípicas dessas células. Por outro lado, os ensaios *in vivo* incluem a reconstituição tecidual como padrão-ouro e a demonstração de *label-retaining cells*. Assim, para se definir uma população celular como sendo de células-tronco, são necessários vários ensaios com metodologias consistentes de caracterização: autorrenovação e habilidade de se diferenciar em células maduras^{1,10,11}(B).

Ensaio para caracterização de células-tronco

Em ensaios *in vitro*, a clonogenicidade é caracterizada como a habilidade de uma única célula formar clones quando colocada em meio de cultivo de baixa densidade celular. Essa técnica é classicamente utilizada para definir populações de células-tronco derivadas de muitos tecidos adultos, sendo que, depois, as mesmas são avaliadas por meio de marcadores de indiferenciação. A determinação do potencial proliferativo das supostas células-tronco é caracterizada por sua habilidade de autorregenerar-se. Para avaliar esse potencial, a célula é cultivada em meios com fatores de crescimento específicos, onde ocorre a expansão clonal, sendo que, à medida que a célula se diferencia, ela consegue se manter por um menor número de passagens quando comparada à célula-mãe^{1,10}(B). O ensaio de reconstituição tecidual *in vivo* compreende uma série de experimentos em que o tecido de interesse se reconstitui em um animal receptor após transplante de células-tronco doadas, sendo considerado o padrão-ouro para a caracterização dessas células. Já o ensaio com *label-retaining cells* (LRC) é uma técnica que identifica uma população de células-tronco em estado *in vivo* quiescente de células progenitoras marcadas com 5-bromo 2'-deoxiuridina (BrdU) e submetidas à colocalização de marcadores de indiferenciação^{1,11}(B).

Marcadores de células-tronco

Ainda não foi definido nenhum marcador específico da célula-tronco adulta; entretanto, esse tem sido objeto de constantes pesquisas, uma vez que os marcadores são decisivos na caracterização do estágio de diferenciação celular. Apesar de alguns marcadores serem expressos por células-tronco, nenhum deles foi considerado exclusivamente específico para esse grupo celular. Contudo, as células-tronco são caracterizadas fenotipicamente pela expressão de marcadores típicos de linhagens progenitoras e pela ausência de marcadores de tipos celulares mais diferenciados^{1,12,13}(B).

Identificação de células *side-population*

A identificação de células *side-population* é utilizada para isolar e caracterizar células-tronco somáticas de múltiplos tecidos. Essa técnica baseia-se no princípio de que tais células excluem corantes lipofílicos antimetabólicos, como por exemplo *boechst vital*,

e adquirem o aspecto *side population* durante o procedimento de clonagem celular por citometria de fluxo^{1,14,15}(B).

Evidências de CTP endometriais

O tecido endometrial é conhecido pela sua dinâmica de autorrenovação quando a cada ciclo estral em roedores e menstrual em humanos sofre regeneração. Nos últimos anos, postulou-se que o processo de regeneração celular poderia ser dependente de células-tronco localizadas em nichos específicos do endométrio e que, quando submetidas a determinados estímulos sistêmicos, como altas concentrações de estradiol, poderiam migrar para outras localizações e gerar grupos de células progenitoras com o potencial de diferenciação em outros tipos celulares epiteliais, estromais e vasculares. Até 2004, não existiam evidências científicas que confirmassem essa hipótese. Naquele ano, dois estudos de diferentes laboratórios foram publicados, fornecendo evidências desse fato. O grupo liderado por Gargett demonstrou que o endométrio humano possui um pequeno grupo de células que exibem capacidade clonogênica⁹. Os resultados desse grupo de pesquisadores mostraram que um pequeno percentual de células epiteliais (0,22%) e estromais (1,25%) iniciam a formação de colônias em meio contendo soro e apresentam alto potencial de proliferação celular. Por outro lado, Taylor sugeriu que, em humanos, células de medula óssea transplantadas poderiam participar do processo de regeneração endometrial de pacientes receptoras¹⁶(B).

O estudo desenvolvido por Chan et al. demonstraram, em 2004, que a frequência do potencial de clonogenicidade das células epiteliais e estromais do endométrio humano não difere entre as fases do ciclo menstrual e a atividade endometrial⁹. Como o endométrio inativo contém somente células basais e não endométrio funcional, esses dados sugerem que as supostas CTP localizam-se nessa camada e persistem mesmo após a menopausa¹⁷(B).

Em 2006, Chan et al.¹⁷ identificaram *label-retaining cells* no estroma e no epitélio endometrial de camundongos, fornecendo novas evidências para a hipótese anteriormente lançada de que as células-tronco desempenham um papel importante no processo de renovação endometrial¹⁷. Posteriormente, alguns autores demonstraram a expressão dos marcadores de indiferenciação c-kit e Oct-4 em *label-retaining cells* endometriais de camundongos¹⁷(B).

Em 2007, um grupo de pesquisadores identificou e caracterizou células *side-population* no endométrio humano, demonstrando que tais células exibem o comportamento de CTP, com a capacidade de autorrenovação (>24 semanas) e de diferenciação celular¹⁸. A partir de então, três equipes de pesquisadores demonstraram que essas células apresentaram também características multipotentes quando cultivadas em meios específicos de diferenciação celular: Kato et al.¹⁸ descreveram a diferenciação em células endometriais

glandulares e estromais; Gargett observou a diferenciação de CTP endometriais em quatro linhagens distintas – adipócitos, células de músculo liso, condrócitos e osteoblastos³; Wolf et al. demonstraram a obtenção de condrócitos a partir de células troncoendometriais humanas^{3,16,18}. Mais recentemente, o último grupo de pesquisadores relatou a obtenção de neurônios com produção de dopamina em culturas derivadas de células endometriais, representando um potencial para o futuro tratamento do Mal de Parkinson¹⁶(B).

As pesquisas com marcadores em CTP endometriais têm resultados controversos. Alguns pesquisadores identificaram marcadores próprios dessa linhagem celular no endométrio humano e de animais^{9,19}, enquanto outros sugeriram a presença de células-tronco endometriais por meio de outras técnicas, porém não identificaram nenhum marcador de indiferenciação^{3,10}. Vários marcadores são utilizados para tentar caracterizar os estágios de indiferenciação, sendo que o Oct-4, c-Kit²⁰, CD-117⁹, SALL4¹³, telomerase, Musashi-1 e Notch-1²⁰ foram identificados em células endometriais. Götte et al., em 2008, identificaram os três últimos marcadores também em carcinoma endometrial e endometriose humana, inclusive em maior expressão do que no tecido sadio²¹(B).

CTPs endometriais em camundongos

Animais de laboratório são utilizados em pesquisas básicas, como alternativas para a melhor compreensão de mecanismos fisiopatológicos e para investigações de possibilidades terapêuticas de doenças humanas. Os camundongos são muito empregados como modelos experimentais de problemas ginecológicos comuns, uma vez que o ciclo estral apresenta características semelhantes ao ciclo menstrual humano. Entretanto, como a camada basal do endométrio de roedores inexistente e a descamação do mesmo não ocorre, mas sim a reabsorção, a interpretação e a extrapolação dos dados obtidos para seres humanos ficam limitadas.

Nos estudos com *label-retaining cells* em útero de camundongos, tais células foram identificadas no epitélio glandular, no miométrio e no estroma em diferentes proporções, sendo que ocorreu redução percentual dessas células na medida de aquisição de maturidade do animal^{1,9,17}. Com o emprego de técnicas de imuno-histoquímica, os nichos de CTP endometriais de camundongos foram localizados na transição entre endométrio e miométrio, com 30% dos mesmos em *loci* perivascular^{1,17}(B).

CTP e origem de implantes endometrióticos

Alguns pesquisadores especularam que células-tronco fetais persistentes no útero adulto poderiam reconstituir o epitélio glandular e estromal que descama a cada ciclo menstrual. Estudos recentes sugerem, ainda, que a medula óssea poderia ser uma fonte alternativa de células-tronco endometriais. Essa hipótese

baseia-se no pressuposto de que células-tronco derivadas da medula óssea (CTDMO) circulantes são capazes de se diferenciar em múltiplos tipos celulares, incluindo células endoteliais, hepatócitos, neurônios, células da pele, cardiomiócitos e epitélio gastrointestinal. Além disso, técnicas de ablação endometrial apresentam uma taxa substancialmente alta de falha, com possibilidade de reconstituição do endométrio normal¹(D).

Estudos recentes revelaram a presença de quimerismo em epitélio glandular e estromal do endométrio de mulheres que receberam transplante de medula óssea. Esses dados sugerem que as CTDMO contribuem para a repopulação do endométrio dessas pacientes. O percentual de quimerismo foi de 0,2 a 48% e correlacionou-se com o período de tempo decorrido entre o transplante e a biópsia endometrial. Entretanto, o tamanho da amostra incluída no estudo foi muito reduzido para se determinar com clareza o período de tempo necessário para que ocorra repopulação endometrial por CTDMO¹(C).

A identificação de CTP e de CTDMO pode ajudar a esclarecer a origem especulativa dos implantes endometrióticos. A maioria das teorias para a patogênese da endometriose baseia-se no princípio de que as células derivadas do endométrio são responsáveis pela formação de implantes endometrióticos; entretanto, algumas evidências apontam que as CTP endometriais poderiam ser um importante mecanismo nessa gênese^{1,21}(D).

Recentemente, um grupo de pesquisadores da Universidade de Yale investigou a capacidade das CTDMO em repopular o endométrio normal e causar endometriose. Para isso, eles utilizaram dois grupos de camundongos fêmeas e um grupo de machos: dez fêmeas LacZ transgênicas, dez fêmeas sem manipulação genética e dez machos LacZ transgênicos. Como doador de CTDMO, foram empregados os machos LacZ. As fêmeas foram submetidas à indução experimental de endometriose, como já descrito na literatura, sendo que o tecido endometrial utilizado nos implantes foi trocado: fêmeas LacZ receberam implantes de endométrio de fêmeas sem manipulação genética e fêmeas sem manipulação genética receberam implantes de endométrio de fêmeas LacZ. Para confirmar a origem endometrial das CTDMO em endométrio e tecido ectópico de implantes, foram empregadas as técnicas de *polymerase chain reaction* (PCR) e *fluorescent in situ hybridization* (FISH), com a identificação do cromossoma Y. Os resultados obtidos apontaram que as CTDMO podem contribuir não só para manter a homeostasia do endométrio normal, mas também para a gênese da endometriose²¹(B).

Discussão

A endometriose é uma afecção ginecológica comum, com mecanismo etiopatogênico muito estudado, mas até hoje não

muito esclarecido. Algumas teorias tentam explicar os processos responsáveis pela formação, desenvolvimento e proliferação endometrial em sítios ectópicos, mas nenhuma delas consegue justificar todas as localizações já descritas, as ocorrências fora do período da menacme e no sexo masculino^{1,2,4,6,7}(D).

O endométrio é um dos tecidos mais dinâmicos dos mamíferos, com a capacidade de regeneração glandular e estromal a cada ciclo estral/menstrual. Há alguns anos, foi proposto que esse processo de renovação celular seria dependente de um pequeno *pool* de células-tronco endometriais multipotentes que, sob certos estímulos, pode se diferenciar em outros tipos celulares. Nessa mesma linha de pesquisa, esse grupo celular indiferenciado poderia estar envolvido na etiopatogenia de doenças ginecológicas proliferativas, como a endometriose e o carcinoma endometrial^{1,3,8,9,13,22}(B).

Nos últimos anos, muitos trabalhos foram publicados demonstrando a presença de células-tronco adultas em vários tecidos e órgãos, sendo que, mais recentemente, foi identificada a presença desse grupo celular no endométrio humano e de animais^{3,8,9,13,22}(B). Além disso, alguns pesquisadores conseguiram mostrar CTP também em tecidos endometrióticos e de carcinoma endometrial^{1,13,16,21}(B). É neste contexto que a teoria sobre o envolvimento das células-tronco na patogênese da endometriose surge como a perspectiva para esclarecer os enigmas fisiopatológicos dessa doença. A origem de implantes endometrióticos, a partir de CTP, poderia explicar não só todas as situações em que a endometriose ocorre, mas também seria o

pressuposto para todas as outras teorias: menstruação retrógrada, metaplasia celômica, resquílios embrionários e disseminação linfovascular (Figura 1).

Apesar de convincente a hipótese de CTP como principal mecanismo para a patogênese da endometriose, os dados disponíveis na literatura são ainda muito escassos e esbarram nas barreiras limitantes das pesquisas em células-tronco. A confirmação de que supostas CTP sejam realmente parte de um grupo celular é muito complexa. Os ensaios disponíveis sugerem a presença de CTP com base no comportamento de clonogenicidade, nas *label-retaining cells*, no aspecto de *side population*, na presença de marcadores de indiferenciação, na capacidade de regeneração tecidual e de diferenciação celular¹⁰. Os trabalhos recentes com a identificação do potencial das CTDMO em regenerar o tecido endometrial normal e gerar tecidos ectópicos tentam reforçar a teoria das células-tronco na patogênese da endometriose. A diferenciação de CTDMO em células endometriais já foi demonstrada tanto em mulheres receptoras de transplante de medula óssea, quanto em cobaias submetidas à indução experimental de endometriose¹⁶(B).

Talvez todos os mecanismos propostos possam agir de forma sinérgica, tanto na gênese quanto na progressão da endometriose, e não apenas com um destes fatores isoladamente. Assim, como ainda existem muitos enigmas na fisiopatologia dessa doença, as pesquisas são fundamentais para tentar fornecer dados com melhor nível de evidência científica, mas é possível que as células-tronco desempenhem um importante papel nesse mecanismo^{23,24}.

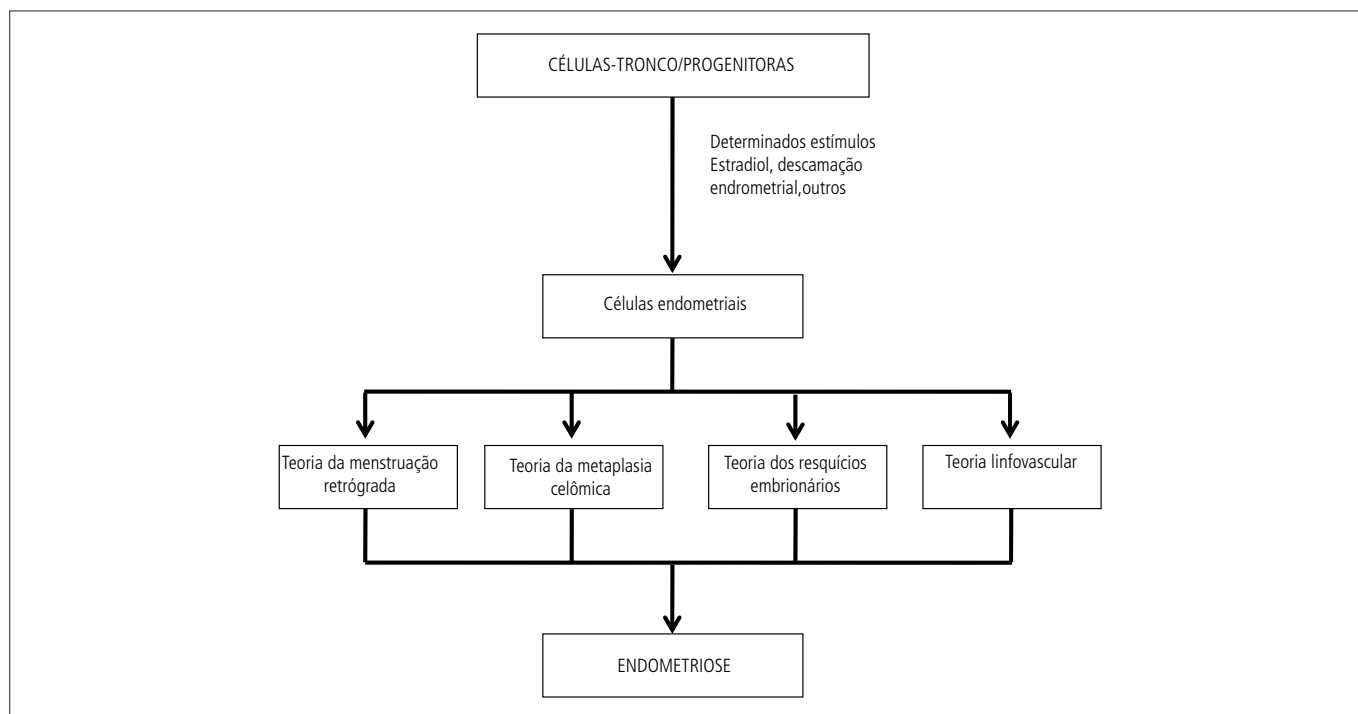


Figura 1 - Hipótese das células-tronco/progenitoras na patogênese da endometriose

Leituras suplementares

1. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1127:106-15.
2. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(4):529-38.
3. Gargett CE. Uterine stem cells: what is the evidence? *Hum Reprod Update.* 2007;13(1):87-101.
4. Santos Júnior JL, Carneiro MM. Endometriose. In: Camargos AF, Melo VH, Carneiro MM, Reis FM. *Ginecologia ambulatorial: baseada em evidências científicas.* 2. ed. Belo Horizonte: Coopmed; 2008. p. 667-75.
5. Christodoulakos G, Augoulea A, Lambrinouadaki I, Sioulas V, Creatsas G. Pathogenesis of endometriosis: the role of defective 'immunosurveillance'. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2007;12(3):194-202.
6. Lemos CNCD, Camargos AF, Tavares RLC, Polisseni F. Endometriose. In: Perét FJA, Caetano JPJ. *Ginecologia & Obstetrícia: manual para concursos/TEGO.* 4. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2007. p. 145-54.
7. Schor E, Freitas V, Girão MJBC, Lima GR. Endometriose. In: Baracat EC, Lima GR. *Guia de Ginecologia.* Barueri: Manole; 2006. p. 133-40.
8. Gargett CE. Stem cells in gynaecology. *Aust NZJ Obstet Gynaecol.* 2004;44(5):380-6.
9. Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod.* 2004;70(6):1738-50.
10. Van Os R, Kamminga LM, de Haan G. Stem cell assays: something old, something new, something borrowed. *Stem Cells.* 2004;22(7):1181-90.
11. Cervelló I, Martínez-Conejero JA, Horcajadas JA, Pellicer A, Simón C. Identification, characterization and co-localization of label-retaining cell population in mouse endometrium with typical undifferentiated markers. *Hum Reprod.* 2007;22(1):45-51.
12. Cho NH, Park YK, Kim YT, Yang H, Kim SK. Lifetime expression of stem cell markers in the uterine endometrium. *Fertil Steril.* 2004;81(2):403-7.
13. Forte A, Schettino MT, Finicelli M, Cipollaro M, Colacurci N, Cobellis L, et al. Expression pattern of stemness-related genes in human endometrial and endometriotic tissues. *Mol Med.* 2009;15(11-12):392-401.
14. Goodell MA, Brose K, Paradis G, Conner AS, Mulligan RC. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. *J Exp Med.* 1996;183(4):1797-806.
15. Hirschmann-Jax C, Foster AE, Wulf GG, Nuchtern JG, Jax TW, Gobel U, et al. A distinct "side population" of cells with high drug efflux capacity in human tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(39):14228-33.
16. Cho NH, Park YK, Kim YT, Yang H, Kim SK. Lifetime expression of stem cell markers in the uterine endometrium. *Fertil Steril.* 2004;81(2):403-7.
17. Du H, Taylor HS. Stem cells and female reproduction. *Reprod Sci.* 2009;16(2):126-39.
18. Chan RW, Gargett CE. Identification of label-retaining cells in mouse endometrium. *Stem Cells.* 2006;24(6):1529-38.
19. Kato K, Yoshimoto M, Kato K, Adachi S, Yamayoshi A, Arima T, et al. Characterization of side-population cells in human normal endometrium. *Hum Reprod.* 2007;22(5):1214-23.
20. Meng X, Ichim TE, Zhong J, Rogers A, Yin Z, Jackson J, et al. Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population. *J Transl Med.* 2007;5:7.
21. Götte M, Wolf M, Staebler A, Buchweitz O, Kelsch R, Schüring AN, et al. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in endometriosis and endometrial carcinoma. *J Pathol.* 2008;215(3):317-29.
22. Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells.* 2007;25(8):2082-6.
23. Gargett CE, Schwab KE, Zillwood RM, Nguyen HP, Wu D. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. *Biol Reprod.* 2009;80(6):1136-45.
24. Cervelló I, Simón C. Somatic stem cells in the endometrium. *Reprod Sci.* 2009;16(2):200-5.