

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Título: Endometriosis y su relación con niveles de HLA-G en suero, líquido peritoneal y su expresión en tejido endometrial y endometriósico

Autora: Jiménez Hernández, Claudia

Tutora: María Isabel Acién Sánchez

Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología

Curso académico: 2021-2022

Convocatoria: junio de 2022

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	5
HIPÓTESIS Y OBJETIVO DEL TRABAJO.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	13
1. HLA-G en suero de mujeres con endometriosis	13
2. HLA-G en líquido peritoneal de mujeres con endometriosis.....	16
3. Expresión de HLA-G en tejido endometrial y endometriósico.....	19
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES.....	27
BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXO.....	31



RESUMEN

La endometriosis es una enfermedad ginecológica cuya patogénesis se encuentra en continua investigación. La hipótesis más aceptada en la actualidad sugiere la existencia de implantes peritoneales fuera de la cavidad uterina como resultado de la menstruación retrógrada y un sistema de inmunovigilancia intraperitoneal deprimido. Se sugiere que la implantación de los focos endometriósicos y progresión de la enfermedad es debido a una disminución de la actividad de las células natural killer, receptores del antígeno leucocitario humano G (HLA-G). El ligando HLA-G se ha identificado en células presentes en el tejido endometrial, suero y líquido peritoneal de pacientes con endometriosis y pacientes sanas, así como afectas de otras patologías ginecológicas como miomas, patología tubárica u ovárica.

En la presente revisión sistemática se estudia la relación entre el grado y los tipos de endometriosis y la concentración o expresión de HLA-G en tejido endometrial eutópico, endometriósico, suero y líquido peritoneal, la variación durante las fases del ciclo menstrual y la relación con otras patologías ginecológicas.

- Palabras clave: endometriosis, antígeno, HLA-G soluble, suero, líquido peritoneal, tejido endometrial eutópico, focos endometriales ectópicos, células natural killer (NK), inmunosupresión, menstruación retrógrada, ciclo menstrual.

Endometriosis is a gynecological disease whose pathogenesis is under continuous investigation. The most accepted hypothesis suggests the existence of peritoneal implants outside the uterine cavity because of retrograde

menstruation and a depressed intraperitoneal immunosurveillance system. It is suggested that the implantation of endometriotic foci and the progression of the disease is due to a decrease in the activity of natural killer cells, receptors for human leukocyte G (HLA-G). The ligand HLA-G has been identified in cells located in the endometrial tissue, serum and peritoneal fluid of patients with endometriosis and healthy patients, as well as those affected by other gynecological pathologies such as fibroids, tubal or ovarian pathology.

In this systematic review, we study the relationship between the degree and types of endometrioses and the concentration or expression of HLA-G in eutopic endometrial tissue, endometriotic tissue, serum and peritoneal fluid, the variation during the phases of the menstrual cycle and the relationship with other gynecological pathologies.

- Key words: endometriosis, antigen, soluble HLA-G, serum, peritoneal fluid, eutopic endometrial tissue, ectopic endometrial foci, natural killer cells (NK), immunosuppression, retrograde menstruation, menstrual cycle.

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria de la pelvis femenina que puede afectar hasta a un 10% de las mujeres en edad reproductiva¹. Se trata de una enfermedad ginecológica estrógeno-dependiente caracterizada por la presencia de implantes de tejido endometrial (glándula y estroma) fuera de la cavidad uterina²⁻⁴.

Las principales manifestaciones clínicas son: dolor pélvico, dismenorrea, dispareunia, disquecia o infertilidad. Hasta el 30-50% de las mujeres con endometriosis presentan problemas de infertilidad².

Para la clasificación de la endometriosis una de las más utilizadas es la clasificación de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM). Se dividen en: estadio I o mínima (implantes aislados y sin adherencias), estadio II o leve (implantes superficiales menores de 5 cm), estadio III o moderada (implantes múltiples superficiales o invasivos con adherencias alrededor de las trompas o periováricas) y estadio IV o severa (implantes múltiples, superficiales y profundos que incluye grandes endometriomas)^{1,5}.

Sin embargo, la severidad de la sintomatología y el grado de enfermedad no se encuentran correlacionadas, puesto que existen pacientes asintomáticas con endometriosis en estadio avanzado⁶.

Las lesiones endometriósicas suelen encontrarse en el tejido peritoneal pélvico, en los ovarios, en otros órganos e incluso en algunas cicatrices postquirúrgicas, con posible transformación en lesiones malignas^{4,6}.

Por su localización en la cavidad peritoneal la enfermedad puede dividirse en 3 tipos: endometriosis ovárica (endometrioma), endometriosis profunda

(endometriosis intestinal, colo-rectal y del tabique rectovaginal) y lesiones peritoneales superficiales⁷.

La etiología de la endometriosis no es conocida totalmente, aunque existen varias teorías, siendo las más destacadas: metaplasia celómica, células madre pluripotentes, restos de células embrionarias y la teoría de la disfunción inmunitaria⁶. La teoría de Sampson o de la menstruación retrógrada es una de las más aceptadas en la actualidad¹. De acuerdo con esta teoría, la existencia de menstruación retrógrada favorece la implantación, crecimiento y supervivencia de los focos de células endometriales en la cavidad peritoneal. La principal hipótesis se centra en la eliminación insuficiente de las células endometriales ectópicas por el sistema inmune a nivel local^{4,8,9}.

Según los resultados encontrados en diversos estudios de investigación, existe una disminución de la actividad de las células Natural Killer (NK) en las mujeres con endometriosis. Las células NK son linfocitos citotóxicos granulares que se encuentran no solo en suero, sino también en el líquido peritoneal (LP). El defecto de estas células en el proceso de reconocimiento y lisis de las células endometriales implantadas puede desencadenar el inicio y progresión de la endometriosis. Esta disminución de su actividad citotóxica puede deberse a una mayor expresión de antígenos que son reconocidos por los receptores inhibitorios de las células NK en mujeres con endometriosis frente a mujeres sanas⁴.

La desregulación de la respuesta inmunitaria contribuye a la progresión de un ambiente inmunosupresor que permite la implantación de las células endometriales ectópicas. Debido a este microambiente, junto a la existencia de

menstruación retrógrada, algunas mujeres desarrollan endometriosis, mientras que otras mujeres no llegan a padecer la enfermedad⁶.

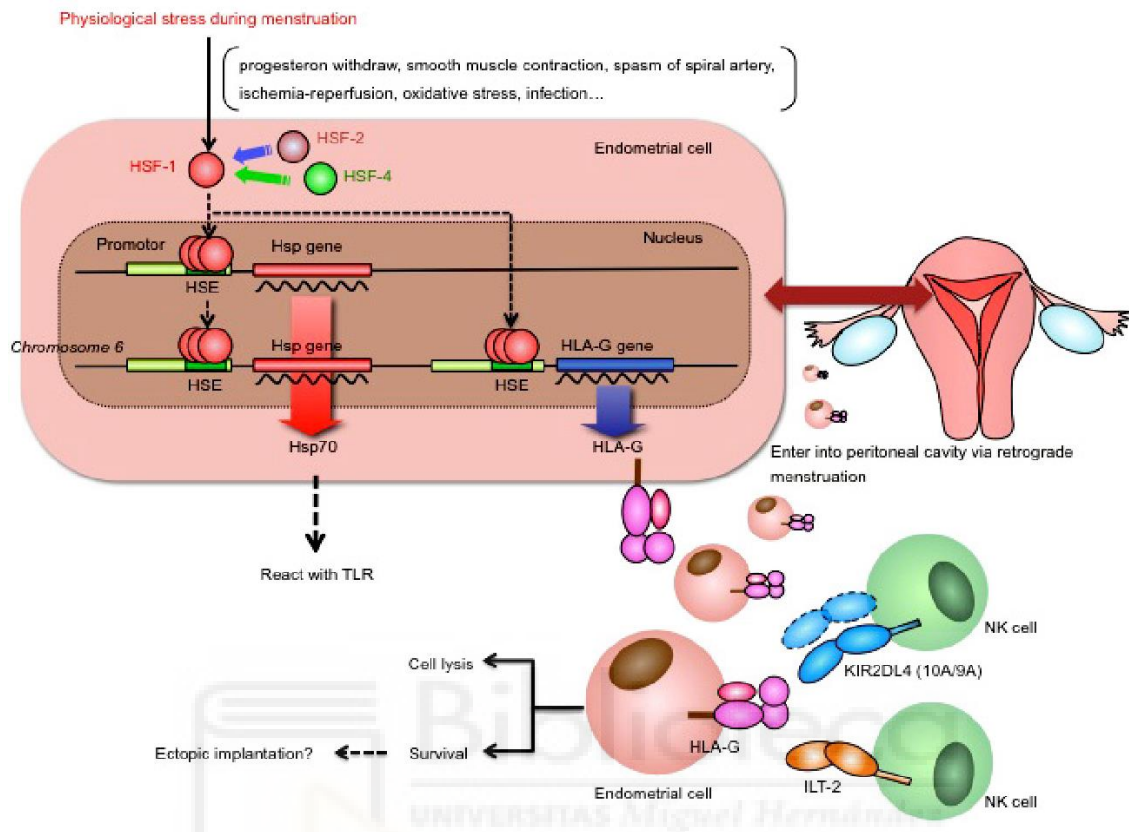


Figura 1. Esquema sobre las reacciones de estrés fisiológico durante la menstruación. Tomado de: Maeda N, Izumiya C, Taniguchi K, Matsushima S, Fukaya T. Role of NK cells and HLA-G in endometriosis. *Frontiers in Bioscience*. 2012;S4(4):1568-1581.

El antígeno leucocitario humano-G (HLA-G) es una molécula no clásica de la familia de proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase Ib controlada por genes localizados en el cromosoma 6. Esta proteína está presente en las células inmunitarias y en diferentes órganos.

Las expresiones de HLA-G también se han identificado en las células neoplásicas de diferentes tumores^{7,10}, así como, en aloinjertos, enfermedades autoinmunitarias e infecciones virales¹⁰⁻¹³.

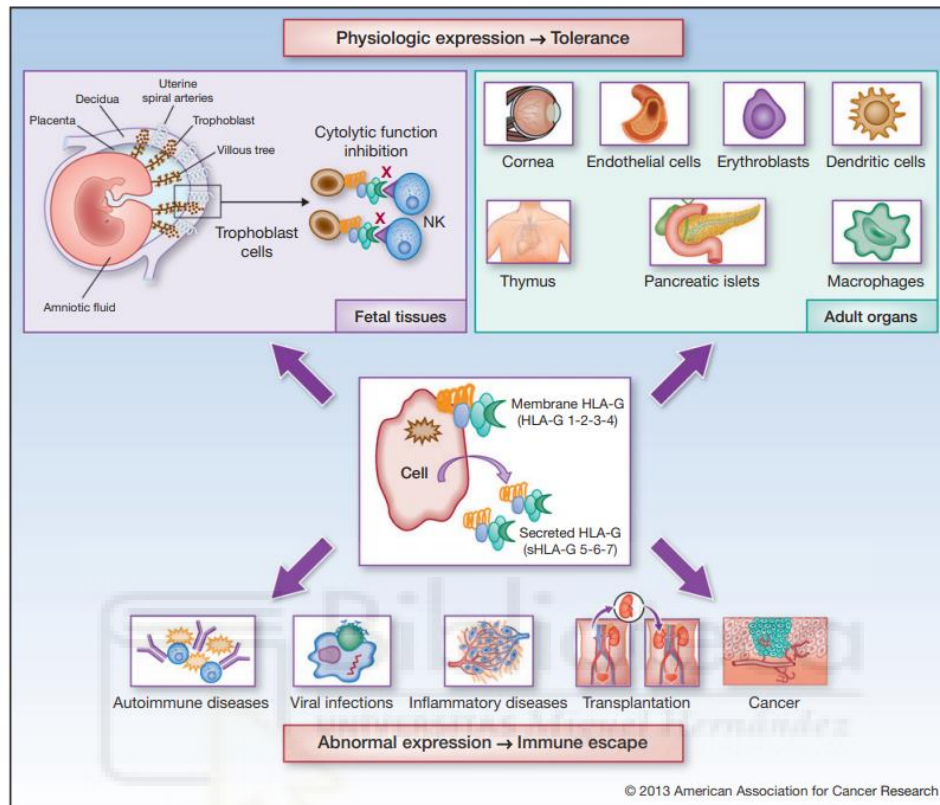


Figura 2. Expresión fisiológica de la molécula HLA-G en el organismo. Tomado de: Curigliano G, Criscitiello C, Gelao L, Goldhirsch A. Molecular Pathways: Human Leukocyte Antigen G (HLA-G). *Clinical Cancer Research*. 2013;19(20):5564-5571.

Las principales funciones que ejerce esta molécula son: mantenimiento del embarazo, respuesta frente a condiciones patológicas, inducción de la apoptosis de las células NK y linfocitos T citotóxicos, capacidad de influencia en la expresión y liberación de IFN- γ por las células NK, inducción de la desregulación de los receptores inhibitorios, función antiangiogénica a través de su unión con CD160 e inducción de las células T-reguladoras^{7,9,13,14}.

Esta molécula es reconocida principalmente por los receptores ILT2 y ILT-4 expresados en los linfocitos T y B, células NK y monocitos, ejerciendo la función de inhibición de las señales de activación recibidas por estas moléculas. Asimismo, HLA-G también puede reaccionar con KIR2DL4 expresado sobre las células NK y los linfocitos T¹⁴.

Se ha encontrado un aumento de la concentración de la isoforma soluble de la molécula HLA-G (sHLA-G) en el suero de pacientes con diferentes patologías neoplásicas. La expresión de HLA-G en las células cancerígenas presentan un papel importante en cuanto al escape de inmunovigilancia ejercido por las células NK y linfocitos T.

Según varios estudios, se ha detectado la presencia de HLA-G en las células endometriales de mujeres sanas y en las células endometriales, suero y LP de las mujeres con endometriosis. La presencia de esta molécula en la cavidad peritoneal se puede deber a un resultado de estrés fisiológico debido al ciclo menstrual y, por otro lado, al escape de la vigilancia inmunológica, especialmente de la citólisis mediada por células NK, promoviendo la supervivencia y crecimiento de las células endometriales ectópicas y el desarrollo de la endometriosis¹⁴.

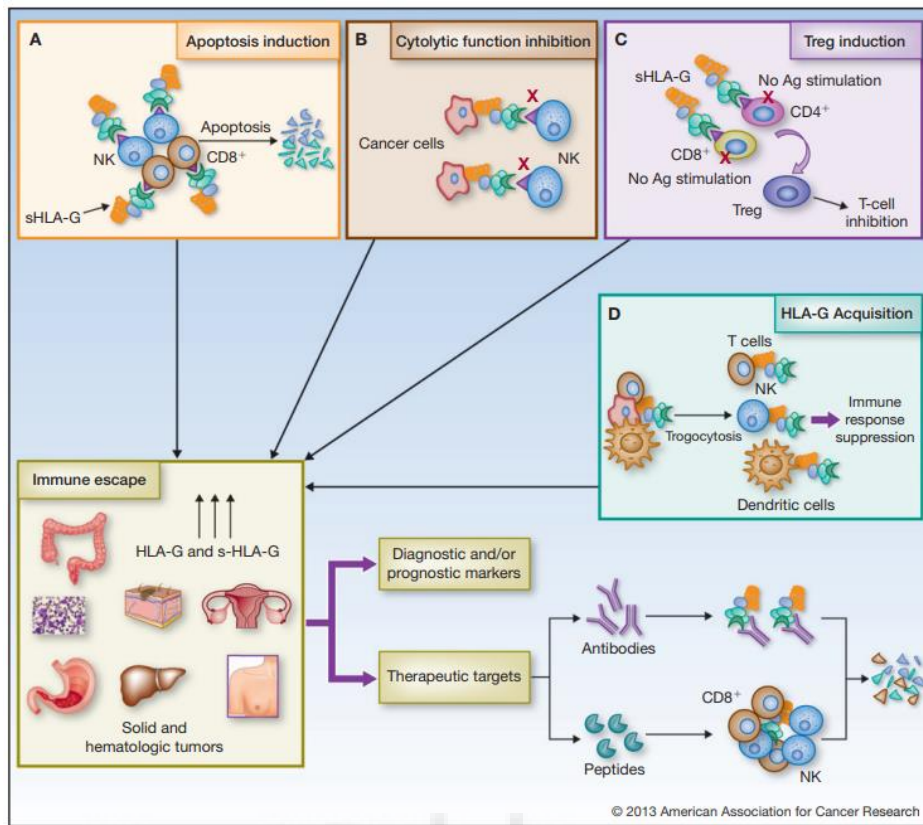


Figura 3. Mecanismos de dependencia de HLA-G involucrados en el escape inmunitario del cáncer. Tomada de: Curigliano G, Criscitiello C, Gelao L, Goldhirsch A. Molecular Pathways: Human Leukocyte Antigen G (HLA-G). *Clinical Cancer Research*. 2013;19(20):5564-5571.

HIPÓTESIS Y OBJETIVO DEL TRABAJO

Se está investigando qué factores están involucrados en el mecanismo fisiopatológico de la endometriosis, reflejados en la respuesta inmunitaria local y sistémica. Así, se ha evidenciado una disminución del efecto citotóxico de las células inmunitarias en el LP y en el suero de las mujeres con endometriosis y un cambio en la respuesta inmunológica de los linfocitos Th2. Estos hallazgos sugieren la existencia de una respuesta inmunológica efectora dañada que promueve el desarrollo de un ambiente inmunosupresor favorable en el desarrollo de la endometriosis.

La molécula HLA-G media la inhibición de las células inmunitarias y supone un mecanismo de escape de vigilancia inmunológica en ciertos tipos de tumores por lo que podría jugar un papel importante en la patogénesis de la endometriosis y en la progresión de la enfermedad.

Por consiguiente, el objetivo de esta revisión sistemática es conocer la relación de la molécula HLA-G en suero, en LP y su expresión en tejido endometrial y endometriósico, en las mujeres con endometriosis mediante una revisión sistemática de la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de la literatura disponible desde 1999 hasta septiembre de 2021, acotada por idioma de publicación a inglés o español, en la base de datos PubMed. Para la estrategia de búsqueda se emplearon los descriptores MESH terms “HLA-G Antigen” y “Endometriosis” siendo la ecuación de búsqueda “HLA-G Antigen” AND “Endometriosis”.

Para la selección de los artículos se ha seguido la guía PRISMA 2009 (ver Figura 1 del anexo). Los títulos de los 15 registros obtenidos fueron analizados por tres revisores de forma independiente, y las discordancias incluidas para revisión por abstract. Un título fue considerado irrelevante. Tras la revisión por abstract, 11 trabajos se incluyeron finalmente en esta revisión sistemática porque cumplían los siguientes criterios: estudios de investigación o revisión que estudian la molécula HLA-G en suero y/o en LP de pacientes con endometriosis. Tres trabajos fueron excluidos por estudiar el papel de la molécula HLA-G en la gestación, estudiar el papel de HLA-G en la adenomiosis y estudiar el papel de las células NK en la endometriosis. Una revisión manual de referencias cruzadas de los trabajos finalmente incluidos no aportó ningún registro adicional.

RESULTADOS

1. HLA-G en suero de mujeres con endometriosis

En la Tabla 1 del anexo pueden consultarse las características principales de los trabajos que analizan la molécula HLA-G en suero.

- 1) ¿Existen diferencias de concentración en suero de HLA-G entre las pacientes con endometriosis y los controles?

Los trabajos de Maeda N, et al.¹⁴; Mach P, et al.⁷; He S, et al.³ y Basta P, et al.¹⁰ refieren la existencia de una mayor concentración de la molécula HLA-G en suero de las pacientes con endometriosis. Tan sólo un artículo objetiva la existencia de una menor concentración del polimorfismo rs1632947:GG del genotipo HLA-G en suero en estas pacientes en comparación al grupo control⁴. Sin embargo, Santos B, et al.² y Rached M.R, et al.¹¹ no objetivan diferencias de concentración entre las pacientes con endometriosis y del grupo control.

- 2) ¿Existen diferencias de concentración en suero de HLA-G según el grado de endometriosis?

Los trabajos de Santos B, et al.²; Rached M.R, et al.¹¹; Basta P, et al.¹⁰; He S, et al.³ y Bylińska A, et al.⁴ sugieren una posible relación entre el grado de endometriosis y la concentración en suero de sHLA-G.

Cuando se analizan los resultados de pacientes en estadios iniciales (I/II), tan solo He S, et al.³ encuentra un aumento de la concentración, mientras Santos B, et al.² y Rached M.R, et al.¹¹ no objetivan diferencias.

Y cuando se analiza la posible diferencia de concentración en las pacientes con endometriosis en estadio avanzado (III/IV), Rached M.R, et al.¹¹ y He S, et al.³

encuentran una mayor concentración en este estadio, mientras Basta P, et al.¹⁰ y Bylińska A, et al.⁴ encuentran una menor concentración en suero de HLA-G y una menor concentración del polimorfismo rs1632947:GG del genotipo HLA-G. Tan solo un artículo no objetiva diferencias de concentración en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad².

3) ¿Hay diferencias de concentración en suero de HLA-G según el tipo de endometriosis?

Los trabajos de Rached M.R, et al.¹¹; Basta P, et al.¹⁰; Maeda N, et al.¹⁴; Mach P, et al.⁷; He S, et al.³ y Bylińska A, et al.⁴ sugieren una posible relación entre los diferentes tipos de endometriosis y la concentración de HLA-G en suero.

Maeda N, et al.¹⁴; Rached M.R, et al.¹¹ y Mach P, et al.⁷ estudian la posible diferencia de concentración en suero de HLA-G en las pacientes con endometriosis profunda y objetivan la existencia de un aumento de concentración.

Entre los artículos que estudian la relación entre la concentración en suero de HLA-G en las pacientes con endometriosis ovárica, Mach P, et al.⁷ y Basta P, et al.¹⁰ sugieren la existencia de una disminución de la concentración y Bylińska A, et al.⁴ además, una disminución de la concentración en suero del polimorfismo rs1632947:GG del genotipo HLA-G. En cambio, un artículo objetiva una mayor concentración en suero de HLA-G debido a una menor expresión in vitro de miR-148a³.

Sólo un trabajo encuentra la existencia de una menor concentración en suero del polimorfismo rs1233334:CT del genotipo HLA-G en pacientes con endometriosis peritoneal⁴.

4) ¿Existen diferencias de concentración en suero de HLA-G en las pacientes con endometriosis según las fases del ciclo menstrual y la menopausia?

Rached M.R, et al.¹¹ y Maeda N, et al.¹⁴ estudian la relación entre la concentración en suero de HLA-G en las pacientes con endometriosis según las fases del ciclo menstrual, sin encontrar Rached M.R, et al.¹¹ y Maeda N, et al.¹⁴ diferencias.

En cambio, Mach P, et al.⁷ y Basta P, et al.¹⁰ sí encuentran diferencias según la fase del ciclo menstrual. Asimismo, Mach P, et al.⁷ no objetiva diferencias de concentración en suero de HLA-G en las pacientes con endometrioma ovárico, mientras Basta P, et al.¹⁰ objetiva la existencia de una mayor concentración en las pacientes con endometriosis durante la menstruación.

También estos artículos estudian la concentración de HLA-G en suero durante las fases proliferativas y secretoras. Mach P, et al.⁷ encuentra una mayor concentración en pacientes con endometriosis profunda en ambas fases. Asimismo, objetiva una menor concentración durante la fase proliferativa en las pacientes con endometriosis ovárica. En cambio, Basta P, et al.¹⁰ no objetiva fluctuaciones en ambas fases en las pacientes con endometriosis ovárica.

Por otro lado, Basta P, et al.¹⁰ y He S, et al.³ encuentran diferencias de concentración de HLA-G durante el proceso de la menopausia. Los dos artículos objetivan una mayor concentración en las pacientes postmenopáusicas con endometriosis ovárica. Además, uno de estos artículos sugiere la existencia de un aumento de HLA-G en el suero de las pacientes con endometriosis debido a

un aumento de la expresión de la proteína GPER, que produce una inhibición de miR-148a y, por consiguiente, un aumento en suero de HLA-G³.

5) ¿Existen variaciones de concentración en suero de HLA-G en las pacientes con diferentes patologías ginecológicas?

He S, et al.³ y Basta P, et al.¹⁰ objetivan diferencias de concentración en suero de HLA-G en pacientes con otras patologías ginecológicas, aunque solo Basta P, et al.¹⁰ encuentra un aumento de concentración en las pacientes con leiomioma durante las fases proliferativas y secretoras, mientras que He S, et al.³ encuentra una menor concentración en pacientes del grupo control con quistes de ovario. En cambio, Santoso B, et al.² no objetiva diferencias de concentración en pacientes con miomas, patología tubárica u ovárica.

Maeda N, et al.¹⁴; Mach P, et al.⁷ y He S, et al.³ estudian la posible variación de concentración en suero de HLA-G en las pacientes con cáncer de ovario y en todos los artículos objetivan un aumento de la concentración.

2. HLA-G en líquido peritoneal de mujeres con endometriosis

En la Tabla 2 del anexo pueden consultarse las características principales de los trabajos que analizan la molécula HLA-G en el LP.

1) ¿Existen diferencias de concentración en LP de HLA-G entre las pacientes con endometriosis y los controles?

Santoso B, et al.² objetiva la presencia de una mayor concentración en las pacientes con endometriosis estériles en comparación al grupo control. En cambio, Kawashima M, et al.⁸; Rached M.R, et al.¹¹ y Eidukaite A, et al.¹⁵ no

objetivan diferencias de concentración entre las pacientes con endometriosis y las pacientes del grupo control.

Sin embargo, Hornung D, et al.⁹ no objetiva la presencia de HLA-G en LP en las pacientes con endometriosis ni en pacientes del grupo control.

2) ¿Existen diferencias de concentración en LP de HLA-G según el grado de endometriosis?

Hornung D, et al.⁹ no objetiva la presencia de HLA-G en LP de las pacientes con endometriosis.

Sin embargo, Santoso B, et al.² objetiva una mayor concentración en las pacientes con endometriosis inicial (I-II) en comparación con las pacientes del grupo control.

Tanto Santoso B, et al.² como Kawashima M, et al.⁸ encuentran la existencia de una mayor concentración en las pacientes con endometriosis avanzada (III-IV).

En cambio, Eidukaite A, et al.¹⁵ encuentra concentraciones similares entre los grupos de pacientes con endometriosis y Rached M.R, et al.¹¹ no objetiva diferencias de concentración de HLA-G entre las pacientes con endometriosis inicial y las pacientes con endometriosis avanzada.

3) ¿Existen diferencias en la concentración en LP de HLA-G según el tipo de endometriosis?

Sólo un artículo analiza este aspecto y no objetiva diferencias de concentración en LP de HLA-G entre las pacientes con diferentes tipos de endometriosis y pacientes del grupo control¹¹.

- 4) ¿Existen diferencias de concentración en LP de HLA-G en las pacientes con endometriosis según las fases del ciclo menstrual?

Maeda N, et al.¹⁴, Kawashima M, et al.⁸ y Rached M.R, et al.¹¹ objetivan la presencia de HLA-G en LP durante la fase menstrual, pero solo Kawashima M, et al.⁸ y Rached M.R, et al.¹¹ objetivan una mayor concentración durante esta fase.

Kawashima M, et al.⁸ encuentra estos resultados en comparación con las fases proliferativa y secretora en pacientes con endometriosis y del grupo control, mientras Rached M.R, et al.¹¹ encuentra estos resultados en comparación con la fase secretora en las pacientes con endometriosis.

Así, Kawashima M, et al.⁸ sugiere la existencia de una menor concentración de HLA-G durante las fases proliferativas y secretoras entre las pacientes con endometriosis y grupo control, mientras Eidukaite A, et al.¹⁵ no objetiva diferencias de concentración de HLA-G entre pacientes con endometriosis en cualquier estadio y pacientes del grupo control durante la fase secretora.

Sin embargo, Hornung D, et al.⁹ no objetiva la presencia de HLA-G en LP durante la fase proliferativa entre las pacientes con endometriosis y del grupo control.

- 5) ¿Existen variaciones de concentración en LP de HLA-G en las pacientes con diferentes patologías ginecológicas?

Sólo dos artículos estudian la concentración de HLA-G en el LP de pacientes con diferentes patologías ginecológicas. En ambos artículos se incluyen pacientes con miomas uterinos. Sin embargo, mientras Santoso B, et al.² objetiva una menor concentración en el grupo control con patología benigna del ovario, trompas de Falopio o mioma, Kawashima M, et al.⁸ no objetiva diferencias de

concentración de sus controles sometidas a histerectomía por mioma o enfermedad trofoblástica gestacional.

3. Expresión de HLA-G en tejido endometrial y endometriósico

En la Tabla 3 del anexo pueden consultarse las características principales de los trabajos que analizan la expresión de HLA-G en tejido endometrial y endometriósico.

- 1) ¿Existen diferencias en la expresión de HLA-G en el tejido endometrial o endometriósico entre las pacientes con endometriosis y los controles?

Los artículos Kawashima M, et al.⁸; Barrier B, et al.¹²; Rached M.R, et al.¹¹; He S, et al.³ analizan la expresión de HLA-G en el tejido endometrial.

Barrier B, et al.¹² refiere que no existen diferencias en la tinción de HLA-G entre el tejido glandular endometrial en comparación al tejido estromal, así como no objetiva la transcripción del gen HLA-G mediante hibridación in situ en el tejido endometrial de las pacientes con endometriosis y del grupo control. Asimismo, solo Hornung D, et al.⁹ objetiva una tinción de HLA-G positiva en las pacientes del grupo control. En cambio, Rached M.R, et al.¹¹ sí objetiva una mayor expresión de HLA-G en el tejido glandular endometrial en comparación al tejido estromal y sugiere una expresión similar entre las pacientes con endometriosis y del grupo control. Sin embargo, Hornung D, et al.⁹ que también objetiva una tinción de HLA-G positiva en las pacientes del grupo control, no objetiva la expresión de HLA-G en las células estromales del tejido endometrial de las pacientes con endometriosis y del grupo control.

Kawashima M, et al.⁸; Barrier B, et al.¹²; Rached M.R, et al.¹¹; He S, et al.³ objetivan la expresión de HLA-G en tejido endometriósico. Y así, mientras que Barrier B, et al.¹²; Rached M.R, et al.¹¹; He S, et al.³ objetivan la presencia de una mayor expresión de HLA-G en este tejido, Hornung D, et al.⁹ no objetiva tal expresión. Además, Barrier B, et al.¹² sugiere una mayor transcripción del gen HLA-G en el tejido endometriósico de las pacientes con endometriosis.

Sólo Kawashima M, et al.⁸ sugiere la existencia de una menor intensidad de HLA-G en la tinción tanto en tejido endometrial como endometriósico en las pacientes con endometriosis en comparación con las pacientes del grupo control con enfermedad trofoblástica gestacional.

2) ¿Existen diferencias en la expresión de HLA-G en el tejido endometrial o endometriósico según el grado de endometriosis?

Kawashima M, et al.⁸ y Rached M.R, et al.¹¹ no objetivan diferencias de expresión de HLA-G en el tejido endometrial entre las pacientes con endometriosis en diferentes estadios.

Teniendo en cuenta el grado de endometriosis He S, et al.³ objetiva una mayor expresión de HLA-G en tejido endometriósico de pacientes con endometriosis en estadio iniciales (I-II), debido a un aumento de la expresión GPER que produce una menor expresión de miR-148a. Asimismo, Rached M.R, et al.¹¹ y He S, et al.³ objetivan una mayor expresión de HLA-G en el tejido endometriósico de las pacientes con endometriosis avanzada (III-IV).

Sin embargo, Hornung D, et al.⁹ no objetiva la presencia de HLA-G en el tejido endometrial ni endometriósico de las pacientes con endometriosis.

3) ¿Existen diferencias en la expresión de HLA-G en el tejido endometrial o endometriósico según el tipo de endometriosis?

Según Barrier B, et al.¹², las pacientes con endometriosis peritoneal presentan una mayor expresión de HLA-G en el tejido glandular endometriósico en comparación con el tejido endometrial de estas pacientes y del grupo control.

Rached M.R, et al.¹¹ sugiere la existencia de una mayor expresión de HLA-G en pacientes con endometriosis profunda en comparación a las pacientes del grupo control.

Asimismo, He S, et al.³ objetiva una mayor expresión de HLA-G en el tejido endometriósico de las pacientes con endometriosis ovárica, debido a un aumento de la expresión GPER que produce una menor expresión de miR-148a en las pacientes con endometriosis.

4) ¿Existen diferencias en la expresión de HLA-G en el tejido endometrial de las pacientes con endometriosis según las fases del ciclo menstrual?

Durante la fase menstrual, solo Kawashima M, et al.⁸ objetiva una mayor expresión de HLA-G en el tejido endometrial de las pacientes con endometriosis y del grupo control, mientras que Rached M.R, et al.¹¹ refiere que no existen fluctuaciones en la expresión de HLA-G entre las distintas fases del ciclo menstrual.

En cambio, durante las fases proliferativas y secretoras, Kawashima M, et al.⁸ objetiva una menor expresión de HLA-G en el tejido endometrial tanto en las pacientes con endometriosis como del grupo control. En cambio, Barrier B, et al.¹² no objetiva la transcripción de HLA-G en las pacientes con endometriosis y

Hornung D, et al.⁹ no objetiva la expresión de HLA-G en el tejido endometrial ni endometriósico de las pacientes con endometriosis durante la fase proliferativa.

5) ¿Existen variaciones en la expresión de HLA-G en el tejido endometrial de las pacientes con diferentes patologías ginecológicas?

Kawashima M, et al.⁸ y He S, et al.³ estudian la expresión de HLA-G en el tejido endometrial en pacientes con diferentes patologías ginecológicas.

He S, et al.³ sugiere la existencia de una menor expresión de HLA-G en las pacientes con quistes de ovario y una mayor expresión de HLA-G en las pacientes con endometriosis asociada a cáncer de ovario, debido a un aumento de la expresión GPER que produce una menor expresión de miR-148a.

En cambio, Kawashima M, et al.⁸ objetiva la existencia de una menor intensidad de tinción de la expresión HLA-G en el endometrio de las pacientes con endometriosis frente al tejido trofoblástico coriónico de las pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional.

DISCUSIÓN

La concentración de sHLA-G en suero es una fuente de información sobre el estado del sistema inmunitario tanto en las pacientes sanas como con otras patologías ginecológicas^{7,10}.

Aunque existe gran confusión en los hallazgos individuales de los trabajos publicados en la literatura derivada en parte por las diferentes metodologías de estudio y la gran variabilidad de la casuística incluida, así como de los grupos control, parece claro que hay diferencias en los niveles de HLA-G en suero de pacientes con endometriosis, encontrándose estos elevados y siendo esta elevación mayor conforme aumenta la severidad de la enfermedad (estadios III/IV o endometriosis profunda).

Hay que tener en cuenta que los artículos que estudian la relación entre endometriosis y la concentración de HLA-G en suero llevan a cabo estudios de investigación con pacientes del grupo control sanas^{4,11}, pero también con diferentes patologías ginecológicas benignas como miomas uterinos, quistes de ovario, patología tubárica u ovárica^{2,3,10}; o incluso patologías malignas⁷. Por consiguiente, el empleo de diferentes grupos control se debe tener en cuenta en la interpretación de los resultados de esta revisión sistemática puesto que por ejemplo la endometriosis y los miomas son patologías frecuentemente coincidentes, así como las pacientes con cáncer de ovario que presentan una mayor concentración de HLA-G en suero^{3,7,14}.

Por otro lado, aunque la variación exacta de los niveles de HLA-G en suero de pacientes endometriósicas durante las diferentes fases del ciclo menstrual no está clara, sí parece haber acuerdo en que hay una mayor concentración en

suero de HLA-G en las pacientes postmenopáusicas con endometriosis ovárica frente al grupo control^{3,10}, apoyando la idea de que la variación de los niveles de HLA-G circulante en pacientes endometriósicas no es directamente dependiente del estado hormonal, sino que, una vez establecida la enfermedad, el tejido ectópico es capaz de producir la molécula y liberarla al torrente sanguíneo.

De forma análoga, existe también confusión con los hallazgos individuales de los trabajos publicados en la literatura en cuanto a la concentración en LP de HLA-G, derivada en parte por las diferentes metodologías de estudio y la gran variabilidad de la casuística incluida, así como de los grupos control. Pero parece claro que hay diferencias en los niveles de HLA-G en LP de pacientes con endometriosis, encontrándose estos elevados y siendo esta elevación mayor conforme aumenta la severidad de la enfermedad (estadios III/IV).

Así, parece haber más homogeneidad en los resultados de las distintas publicaciones en la expresión de HLA-G en LP. Casi todos los trabajos encuentran esta molécula elevada durante la fase menstrual, probablemente por la regurgitación trans tubárica de los detritus endometriales eutópicos que ocurre en esta fase y que se ha hipotetizado puede ser mayor en mujeres endometriósicas¹¹. La molécula HLA-G parece expresarse en las células endometriales y, debido a la menstruación retrógrada, puede viajar hacia la cavidad peritoneal, donde interacciona con células del sistema inmunitario. Según el estado de este, o la cantidad de material regurgitado, estas células pueden ser eliminadas o, por el contrario, pueden dar lugar a la implantación de focos endometriales ectópicos. La desregulación de HLA-G y de sus diferentes polimorfismos, así como de las células NK, puede favorecer entonces la progresión de la endometriosis^{4,7,8,11,12,14}.

Al igual que ocurre con los trabajos que analizan la molécula HLA-G en suero, en los trabajos de Rached M.R, et al.¹¹; Hornung D, et al.⁹ y Eidukaite A, et al.¹⁵ que estudian la relación entre la concentración de HLA-G en LP y la endometriosis, participan mujeres que no presentan ninguna enfermedad en sus grupos control. En cambio, las pacientes control de otros trabajos presentan diferentes patologías benignas como mioma, patología tubárica u ovárica² o con enfermedad trofoblástica gestacional⁸.

Así, estos dos artículos que incluyen los miomas uterinos en sus grupos control muestran hallazgos contradictorios. Mientras Santoso B, et al.² objetiva una menor concentración de HLA-G en LP de controles con patología benigna del ovario, trompas de Falopio o mioma, Kawashima M, et al.⁸ no objetiva diferencias de concentración de HLA-G en LP de sus controles sometidas a histerectomía por mioma o enfermedad trofoblástica gestacional. Incluir estas dos patologías en el grupo control puede haber anulado el efecto diferencial precisamente al incluir pacientes con enfermedad trofoblástica, ya que este tejido expresa un marcado incremento de esta molécula, tal y como reconoce el propio autor⁸.

La expresión de HLA-G en el tejido endometrial glandular y endometriósico de pacientes con endometriosis parece aumentada, siendo esta más marcada en el tejido endometrial de la enfermedad avanzada (III/IV).

Asimismo, se han evidenciado variaciones en la expresión de HLA-G en pacientes con diferentes patologías ginecológicas. He S, et al.³ sugiere la existencia de una mayor expresión de HLA-G, debido a un aumento de la expresión GPER que produce una menor expresión de miR-148a en las pacientes con endometriosis asociada a cáncer de ovario. Y Kawashima M, et al.⁸ objetiva la existencia de una menor intensidad de tinción de la expresión

HLA-G en el tejido endometriósico de las pacientes con endometriosis en comparación con el tejido trofoblástico coriónico de las pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional. También este artículo objetiva que el tejido endometriósico de las pacientes con endometriosis durante la fase menstrual presentan una menor intensidad de expresión de HLA-G en comparación con el tejido trofoblástico coriónico de las pacientes del grupo control. Incluir pacientes con enfermedad trofoblástica en su grupo control puede haber anulado el efecto diferencial de la expresión de esta molécula en las pacientes endometriósicas.



CONCLUSIONES

- Los niveles de HLA-G en suero de pacientes con endometriosis están elevados, y esta elevación es mayor a mayor severidad de la enfermedad (estadíos III/IV o endometriosis profunda).
- Los niveles de HLA-G en líquido peritoneal de pacientes con endometriosis están elevados, siendo esta elevación mayor a mayor severidad de la enfermedad (estadíos III/IV) y durante la fase menstrual.
- La expresión de HLA-G en el tejido endometrial glandular y endometriósico de pacientes con endometriosis parece aumentada, siendo esta más marcada en el tejido endometriósico de la enfermedad avanzada (III/IV) y en el tejido endometrial durante la fase menstrual.



BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez E, Sevilla JA. Guía clínica endometriosis. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Infanta Elena. Madrid. 2017. Disponible en:
<https://www.fisterra.com/guias-clinicas/endometriosis/#26814>.
2. Santoso B, Sa'adi A, Dwiningsih S, Tunjungseto A, Widyanugraha M, Mufid A et al. Soluble immune checkpoints CTLA-4, HLA-G, PD-1, and PD-L1 are associated with endometriosis-related infertility. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020;84.
3. He S, Li J, Bao H, Wang M, Wang X, Huang X et al. G protein-coupled estrogen receptor/miR-148a/human leukocyte antigen-G signaling pathway mediates cell apoptosis of ovarian endometriosis. *Molecular Medicine Reports*. 2018;18:1141-1148.
4. Bylińska A, Wilczyńska K, Malejczyk J, Milewski Ł, Wagner M, Jasek M et al. The impact of HLA-G, LILRB1 and LILRB2 gene polymorphisms on susceptibility to and severity of endometriosis. *Molecular Genetics and Genomics*. 2017;293(3):601-613.
5. Guía de atención a las mujeres con endometriosis en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. Madrid; 2013. Disponible en:
<https://cpage.mpr.gob.es/producto/guia-de-atencion-a-las-mujeres-con-endometriosis-en-el-sistema-nacional-de-salud-sns/>
6. Leonardi M, Hicks C, El-Assaad F, El-Omar E, Condous G. Endometriosis and the microbiome: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;127(2):239-249.

7. Mach P, Blecharz P, Basta P, Marianowski P, Skret-Magierlo J, Kojs Z et al. Differences in the Soluble HLA-G Blood Serum Concentration Levels in Patients with Ovarian Cancer and Ovarian and Deep Endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2010;63(5):387-395.
8. Kawashima M, Maeda N, Adachi Y, Takeuchi T, Yamamoto Y, Izumiya C et al. Human leukocyte antigen-G, a ligand for the natural killer receptor KIR2DL4, is expressed by eutopic endometrium only in the menstrual phase. *Fertility and Sterility*. 2009;91(2):343-349.
9. Hornung D, Fujii E, Lim KH, Vigne JL, McMaster MT, Taylor RN. Histocompatibility leukocyte antigen-G is not expressed by endometriosis or endometrial tissue. *Fertility and Sterility*. 2001;75(4):814-817.
10. Basta P, Mach P, Pitynski K, Bednarek W, Klimek M, Zietek J, Zajac K, Wicherek L. Differences in the blood serum levels of soluble HLA-G concentrations between the menstrual cycle phases and menopause in patients with ovarian endometriosis and uterine leiomyoma. *Neuro Endocrinology Letters*. 2009;30(1):91-8.
11. Rached M, Coelho V, Marin M, Pincerato K, Fujita A, Kalil J et al. HLA-G is upregulated in advanced endometriosis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;235:36-41.
12. Barrier B, Kendall B, Ryan C, Sharpe-Timms K. HLA-G is expressed by the glandular epithelium of peritoneal endometriosis but not in eutopic endometrium. *Human Reproduction*. 2005;21(4):864-869.
13. Curigliano G, Criscitiello C, Gelao L, Goldhirsch A. Molecular Pathways: Human Leukocyte Antigen G (HLA-G). *Clinical Cancer Research*. 2013;19(20):5564-5571.

14. Maeda N, Izumiya C, Taniguchi K, Matsushima S, Fukaya T. Role of NK cells and HLA-G in endometriosis. *Frontiers in Bioscience*. 2012;S4(4):1568-1581.
15. Eidukaite A, Tamosiunas V. Soluble HLA-G in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2008;89(2):465-467.



ANEXO

Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos (PRISMA)

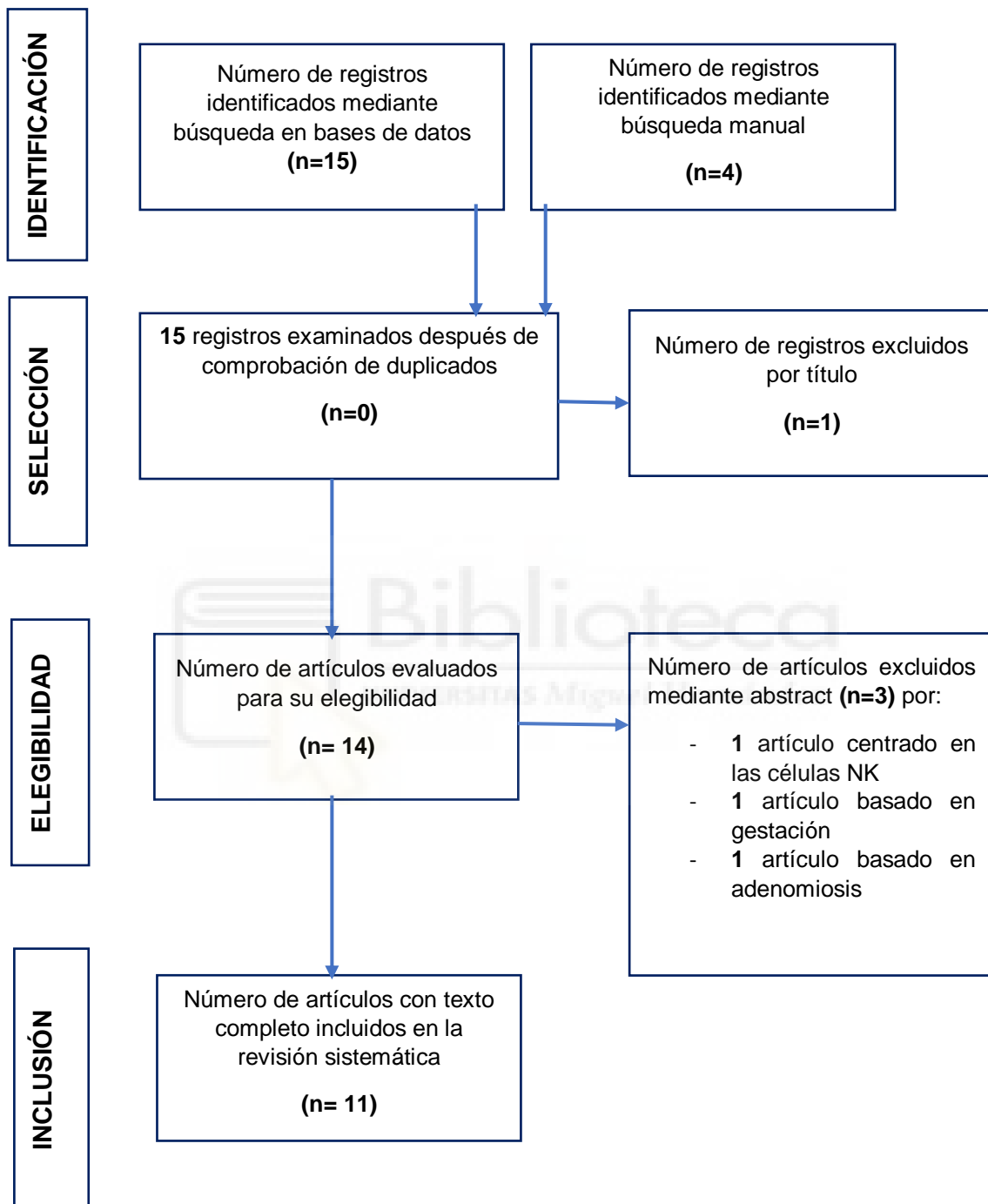


TABLA 1. Relación de la molécula HLA-G en suero

Autores	Tipo de estudio	Clasificación endometriosis (escalas)	Otras moléculas estudiadas	Características del estudio
Santoso B, et al. 2020	Estudio de casos y controles	ASRM EFI	CTLA- 4, PD-L1, PD-1	Estudio de investigación sobre la presencia de HLA-G y otras moléculas en suero y líquido peritoneal de pacientes con endometriosis y otras patologías ginecológicas benignas. 44 casos endometriosis en pacientes estériles según grado de endometriosis: - Estado inicial (n= 19) - Estado avanzado (n= 25)
Maeda N, et al. 2012.	Revisión	ASRM	KIR2DL1, KIR3DS1, KIR2DL4	44 controles con patología benigna del ovario, trompas de Falopio o mioma en mujeres estériles. Estudio de revisión que analiza la interacción entre HLA-G y las células NK y su correlación con la patogenia de la endometriosis teniendo en cuenta las fases del ciclo menstrual.
Bylińska A, et al. 2017	Estudio retrospectivo	AFS	KIR2DL4, LILRB1, LILRB2	Estudio de investigación sobre la influencia de los polimorfismos de las moléculas HLA-G, y otras moléculas, en la susceptibilidad y progresión de la endometriosis. 590 pacientes: 276 casos de endometriosis mediante estudio laparoscópico. - Estadio inicial (n=16) - Estadio avanzado (n=187) Según el tipo de endometriosis y su localización: - Endometriosis peritoneal (n= 16) - Endometriosis ovárica (n=136) - Endometriosis ovárica y peritoneal (n=92)
Rached M.R, et al. 2019	Estudio observacional transversal	ASRM		314 controles fértiles y libres de enfermedad. Estudio de investigación sobre la posible participación de la molécula HLA-G en suero, líquido peritoneal, endometrio eutópico y ectópico en la progresión de la endometriosis según el ciclo menstrual. Se incluyen 227 pacientes sometidas a laparoscopia y con ciclos menstruales mensuales presentes. 146 casos endometriosis según tipo de endometriosis: - superficial (n= 18) - ovárica (n= 9) - profunda (n= 119) 146 casos endometriosis según el grado de endometriosis. - Estado inicial (n= 60) - Estado avanzado (n= 86) 81 controles sometidos a ligadura de trompas En 48 pacientes estudian la expresión de HLA-G en células endometriales eutópicas y ectópicas, según el grado de endometriosis: - Estadio inicial (n= 12) - Estadio avanzado (n= 14) - Grupo control (n= 22)

Mach P, et al. 2010	Estudio de casos y control	AFS	Estudio de investigación sobre la concentración de HLA-G en el suero de pacientes premenopáusicas con endometriosis profunda y endometrioma ovárico según el ciclo menstrual en comparación con las pacientes con cáncer de ovario. 123 casos de pacientes con: - cáncer de ovario diseminado (n=65) - endometrioma ovárico (n=30) - endometriosis profunda (n=28)
Basta P, et al. 2009	Estudios de casos y control	AFS	Estudio de investigación sobre la diferencia de concentración de sHLA-G durante las fases del ciclo menstrual y menopausia en el suero de pacientes con endometriosis ovárica, leiomioma uterino y pacientes sanas. 140 pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas: 98 casos sometidas a laparotomías y procedimientos laparoscópicos. - endometriosis ovárica (n=50), en estado avanzado (estadio III/IV). - leiomioma uterino (n=48), sometidas a miomectomías o histerectomías. 42 controles con patología tubárica como causa de esterilidad y mujeres voluntarias sanas con ciclos menstruales presentes.
He S, et al. 2018	Casos y controles	ASRM	Estudio de investigación in vitro sobre la relación entre la vía de señalización GPER/miR-148a/HLA-G y el desarrollo de la endometriosis ovárica. 20 pacientes sometidas a estudio sobre muestras de tejido humano y suero: 7 casos de endometriosis leve-avanzada (II/III) sometidas a biopsias laparoscópicas 7 casos de endometriosis y cáncer de ovario sometidas a biopsias laparoscópicas 6 controles con sospecha de quiste de ovario benigno.

ASRM: American Society of Reproductive Medicine (antes American Fertility Society-AFS); EFI: Endometriosis Fertility Index.

TABLA 2. Relación de la molécula HLA-G en líquido peritoneal

Autores	Tipo de estudio	Clasificación endometriosis (escalas)	Otras moléculas estudiadas	Características del estudio
Santoso B, et al. 2020	Estudio de casos y controles	ASRM EFI	CTLA- 4, PD-L1, PD-1	Estudio de investigación sobre la presencia de HLA-G y otras moléculas en suero y líquido peritoneal en pacientes con endometriosis y otras patologías ginecológicas benignas. 44 casos endometriosis en pacientes estériles según grado de endometriosis: - Estado inicial (n= 19) - Estado avanzado (n= 25)
Maeda N, et al. 2012.	Revisión	ASRM	KIR2DL1, KIR3DS1, KIR2DL4 KIR2DL1, KIR2DL4	44 controles con patología benigna del ovario, trompas de Falopio o mioma en mujeres estériles. Estudio de revisión que analiza la interacción entre HLA-G y las células NK y su correlación con la patogenia de la endometriosis según las fases del ciclo menstrual.
Kawashima M, et al. 2009	Estudio de casos y controles	ASRM	KIR2DL1, KIR2DL4	Estudio de investigación sobre la expresión de HLA-G en los receptores KIR2DL4 del endometrio eutópico y en las células peritoneales en pacientes sanas y con endometriosis durante las fases del ciclo menstrual. 20 casos de endometriosis sometidas a histerectomía por endometriosis avanzada: - Estadio III (n= 8) - Estadio IV (n= 12) 17 controles sometidas a histerectomía por mioma o enfermedad trofoblástica gestacional, con ciclos menstruales presentes. 12 casos de adenomiosis intramural con: 8 pacientes endometriosis avanzada (estadio III) 4 pacientes endometriosis avanzada (estadio IV) 8 muestras en LP y tejido endometrial para estudio de expresión de HLA-G: - 4 casos de endometriosis. - 4 casos de pacientes sanas
Rached M.R, et al. 2019	Estudio observacional transversal	ASRM		Estudio de investigación sobre la posible participación de la molécula HLA-G en suero, líquido peritoneal, endometrio eutópico y ectópico en la progresión de la endometriosis según el ciclo menstrual. Se incluyen 227 pacientes sometidas a laparoscopia y con ciclos menstruales mensuales presentes. 146 casos endometriosis según tipo de endometriosis: - superficial (n= 18) - ovárica (n= 9) - profunda (n= 119) 146 casos endometriosis según el grado de endometriosis: - Estado inicial (n= 60) - Estado avanzado (n= 86) 81 controles sometidos a ligadura de trompas. En 48 pacientes estudian la expresión de HLA-G en células endometriales eutópicas y ectópicas, según el grado de endometriosis: - Estadio inicial (n= 12)

Hornung D, et al. 2001	Estudio anidado de casos y controles	AFS	<ul style="list-style-type: none"> - Estadio avanzado (n= 14) - Grupo control (n= 22) <p>Estudio de investigación sobre la presencia de HLA-G en el líquido peritoneal y tejido endometrial de pacientes sanas y con endometriosis. 24 pacientes sometidas a laparoscopia y biopsia endometrial durante la fase proliferativa del ciclo menstrual. 12 casos de pacientes con endometriosis (estadio I-IV) 12 controles de pacientes sin endometriosis</p> <p>Para la preparación de cultivos de células estromales: 2 tomas de implantes peritoneales de pacientes con endometriosis 2 muestras de tejido endometrial de pacientes sanas</p>
Eidukaite A, et al. 2008.	Estudio de casos y control	ASRM	<p>Estudio de investigación sobre la presencia de HLA-G en líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis durante la fase secretora del ciclo. 58 pacientes sometidas a estudio. 31 casos según el grado de endometriosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - estadio inicial (n= 17) - estadio avanzado (n= 14) <p>27 controles de pacientes sin endometriosis.</p>

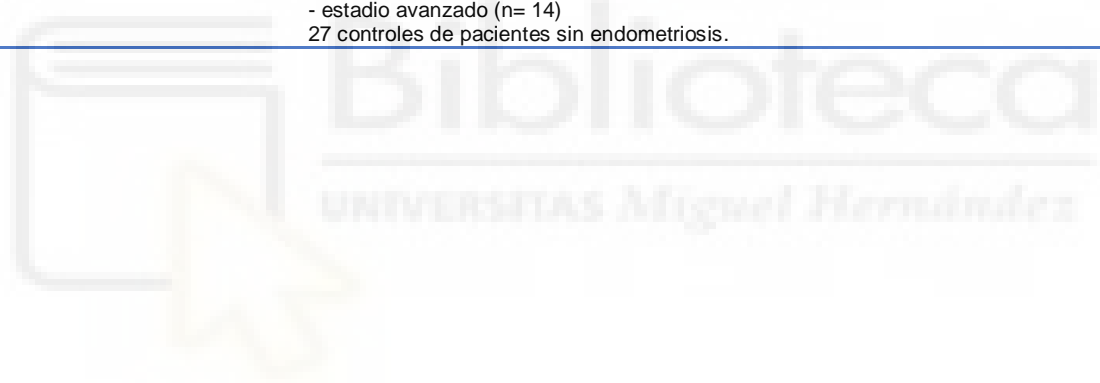


TABLA 3. Muestras de tejido endometrial

Autores	Tipo de estudio	Clasificación endometriosis (escalas)	Moléculas estudiadas	Características del estudio
Kawashima M, et al. 2009	Estudio de casos y controles	ASRM	KIR2DL1, KIR2DL4	<p>Estudio de investigación sobre la expresión de HLA-G en los receptores KIR2DL4 del endometrio eutópico y en las células peritoneales en pacientes sanas y con endometriosis durante las fases del ciclo menstrual.</p> <p>20 casos de endometriosis sometidas a histerectomía por endometriosis avanzada</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estadio III (n= 8) - Estadio IV (n= 12) <p>17 controles sometidas a histerectomía por mioma o enfermedad trofoblástica gestacional, con ciclos menstruales presentes.</p> <p>12 casos de adenomiosis intramural con:</p> <p>8 pacientes endometriosis avanzada (estadio III)</p> <p>4 pacientes endometriosis avanzada (estadio IV)</p> <p>8 muestras en LP y tejido endometrial para estudio de expresión de HLA-G:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 casos de endometriosis. - 4 casos de pacientes sanas
Barrier B, et al. 2005	Estudio de casos y controles	ASRM		<p>Estudio de investigación sobre la expresión de HLA-G en el tejido endometrial según fases ciclo menstrual.</p> <p>1) Bloques de tejido para la evaluación inmunohistoquímica de HLA-G.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Casos: lesiones endometriales peritoneales en epitelio glandular y estromal (n=15) - Control: tejido endometrial eutópico (n=12) de pacientes control según fases del ciclo menstrual: proliferativa (n=7) y fase secretora (n=5) <p>2) Análisis de tejidos endometriales eutópicos y ectópicos para la presencia de transcripción del gen HLA-G mediante hibridación in situ de ARN.</p> <p>a) Biopsias de endometrio eutópico (n=42):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Casos: pacientes con endometriosis (n= 24) → proliferativo (n=14), secretor (n=9) y desconocido (n=1) - Control: pacientes sin endometriosis (n= 18) → proliferativo (n=9), secretor (n=9) <p>b) Grupo lesiones endometriósicas peritoneales (n= 14):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 lesiones endometriales peritoneales → coevaluación con endometrio eutópico: proliferativa (n=3), secretora (n=2), menstrual (n=1) - 4 casos de lesiones endometriales peritoneales (sin coevaluación de endometrio eutópico) - 4 casos de lesiones endometriósicas peritoneales evaluadas previamente por la inmunohistoquímica de HLA-G
Rached M.R, et al. 2019	Estudio observacional transversal	ASRM		<p>Estudio de investigación sobre la posible participación de la molécula HLA-G en suero, líquido peritoneal, endometrio eutópico y ectópico en la progresión de la endometriosis según el ciclo menstrual.</p> <p>Se incluyen 227 pacientes sometidas a laparoscopia y con ciclos menstruales mensuales presentes.</p> <p>146 casos endometriosis según tipo de endometriosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - superficial (n= 18) - ovárica (n= 9) - profunda (n= 119) <p>146 casos endometriosis según el grado de endometriosis.</p>

			<ul style="list-style-type: none"> - Estado inicial (n= 60) - Estado avanzado (n= 86) <p>81 controles sometidos a ligadura de trompas</p>
He S, et al. 2018	Casos y controles	ASRM	<p>En 48 pacientes estudian la expresión de HLA-G en células endometriales eutópicas y ectópicas, según el grado de endometriosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estadio inicial (n= 12) - Estadio avanzado (n= 14) - Grupo control (n= 22) <p>Estudio de investigación in vitro sobre la relación entre la vía de señalización GPER/miR-148a/HLA-G y el desarrollo de la endometriosis ovárica.</p> <p>20 pacientes sometidas a estudio sobre muestras de tejido humano y suero:</p> <p>7 casos de endometriosis leve-avanzada (II/III) sometidas a biopsias laparoscópicas</p> <p>7 casos de endometriosis y cáncer de ovario sometidas a biopsias laparoscópicas</p> <p>6 controles con sospecha de quiste de ovario benigno</p>
Hornung D, et al. 2001	Estudio anidado de casos y controles	AFS	<p>Estudio de investigación sobre la presencia de HLA-G en el líquido peritoneal y tejido endometrial de pacientes sanas y con endometriosis.</p> <p>24 pacientes sometidas a laparoscopia y biopsia endometrial durante la fase proliferativa del ciclo menstrual</p> <p>12 casos de pacientes con endometriosis (estadio I-IV)</p> <p>12 controles de pacientes sin endometriosis</p> <p>Para la preparación de cultivos de células estromales:</p> <p>2 tomas de implantes peritoneales de pacientes con endometriosis</p> <p>2 muestras de tejido endometrial de pacientes sanas</p>

INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 24 de septiembre del 2021

Nombre del tutor/a	María Isabel Ación Sánchez
Nombre del alumno/a	Claudia Jiménez hernández
Tipo de actividad	1. Revisión bibliográfica (no incluye revisión de historias clínicas ni ninguna fuente con datos personales)
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Endometriosis y su relación con niveles de HLA-G en suero y células T-reg en sangre.
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	210921143025
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.MIAS.CJH.210921
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Endometriosis y su relación con niveles de HLA-G en suero y células T-reg en sangre.** ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

