

ducción de la exocitosis acrosomal en espermatozoides capacitados de ratón, produce una rápida desaparición de la actina-F. Esta despolimerización sería promovida por el marcado aumento de calcio que se produce durante la exocitosis acrosomal. La inhibición de la polimerización de actina que ocurre durante la capacitación inhibe la exocitosis acrosomal. Estos resultados sugerirían que la polimerización de actina es necesaria para que la exocitosis ocurra, y que una vez que la actina ha sido polimerizada a la forma F, debe ocurrir una rápida despolimerización para que la exocitosis pueda ocurrir.

Si bien otros han demostrado el rol de las proteínas SNAREs y la synaptotagmina en los estadios finales de fusión de las dos membranas (10), aún no se conoce el mecanismo que explique el movimiento o acercamiento de las membranas que precede a la formación de los puntos de fusión. El citoesqueleto de actina juega un papel importante en la exocitosis de diversos tipos celulares, y se piensa que el mismo es importante para posicionar las membranas de los gránulos secretorios en proximidad con la membrana plasmática, pero que en un estadio posterior, los filamentos de actina deben disociarse para permitir el contacto entre las dos membranas. Esta polimerización de la actina durante la capacitación espermática podría estar participando en este acercamiento de las membranas intervinientes en la fusión, para que los demás eventos moleculares puedan llevarse a cabo.

Referencias bibliográficas

1. Austin CR. Observations on the penetration of the sperm in the mammalian egg. *Aust J Sci Res* 1951 (B); 4(4): 581-96.
2. Brener E, Rubinstein S, Cohen G, Shternall K, Rivlin J, Breitbart H. Remodeling of the actin cytoskeleton during mammalian sperm capacitation and acrosome reaction. *Biol Reprod* 2003.; 68(3): 837-45.
3. Stock CE, Fraser LR. The acrosome reaction in human sperm from men of proven fertility. *Hum Reprod* 1987; 2(2): 109-19.
4. Zanetti N, Mayorga LS. Acrosomal swelling and membrane docking are required for hybrid vesicle formation during the human sperm acrosome reaction. *Biol Reprod* 2009; 81(2): 396-405.
5. Kim KS, Gerton GL. Differential release of soluble and matrix components: evidence for intermediate states of secretion during spontaneous acrosomal exocytosis in mouse sperm. *Dev Biol* 2003; 264(1): 141-52.
6. Lee MA, Storey BT. Evidence for plasma membrane impermeability to small ions in acrosome-intact mouse spermatozoa bound to mouse zonae pellucidae, using an aminoacridine fluorescent pH probe: time course of the zona-induced acrosome reaction monitored by both chlortetracycline and pH probe fluorescence. *Biol Reprod* 1985; 33(1): 235-46.

7. Angleson JK, Cochilla AJ, Kilic G, Nussinovitch I, Betz WJ. Regulation of dense core release from neuroendocrine cells revealed by imaging single exocytic events. *Nat Neurosci* 1999; 2(5): 440-6.
8. Flaherty SP, Olson GE. Membrane domains in guinea pig sperm and their role in the membrane fusion events of the acrosome reaction. *Anat Rec* 1988; 220(3): 267-80.
9. Spungin B, Margalit I, Breitbart H. Sperm exocytosis reconstructed in a cell-free system: evidence for the involvement of phospholipase C and actin filaments in membrane fusion. *J Cell Sci* 1995; 108 (Pt 6): 2525-35.
10. De Blas GA, Roggero CM, Tomes CN, Mayorga LS. Dynamics of SNARE assembly and disassembly during sperm acrosomal exocytosis. *PLoS Biol* 2005; 3(10): e323.

LABORATORIO DE QUÍMICA DE PROTEOGLICANOS Y MATRIZ EXTRACELULAR

El papel de los glicosaminoglicanos en el proceso de descondensación cromatínica del espermatozoide humano

Role of glycosaminoglycans in sperm chromatin decondensation in humans.

O papel dos glicosaminoglicanos no processo de descondensação cromatínica do espermatozoide humano

Marina Romanato, Vanina Julianelli, Bárbara Farrando, Lucrecia Calvo, Juan Carlos Calvo

Resumen

En el núcleo del espermatozoide, la cromatina se encuentra de 6 a 8 veces más condensada que en los núcleos de las células somáticas. Esta condensación es el resultado del intercambio de histonas por protaminas durante el proceso de formación de los espermatozoides, otorgando al material genético una resistencia única al ataque por especies reactivas de oxígeno como también al estrés que significa el trayecto hasta su encuentro con el ovocito en el oviducto. Esta condensación tan alta debe ser relajada, una vez producida la fecundación del ovocito, para permitir la formación del pronúcleo masculino y la posterior singamia. Para que ocurra la descondensación es necesaria la reducción de los

puentes disulfuro de las protaminas, reacción que lleva a cabo el glutatión y, además, la remoción de las protaminas con intercambio posterior o concomitante por las histonas ovocitarias. En este punto, todavía no hay consenso sobre la molécula involucrada. En nuestro laboratorio postulamos que sería el heparán sulfato, basados en análisis de descondensación *in vitro*, en las características estructurales de la molécula y en su presencia en el ovocito murino, con evidencias preliminares de su presencia también en el ovocito humano (datos no mostrados).

Palabras clave: glicosaminoglicanos * cromatina * descondensación * espermatozoides * heparán sulfato

Summary

In the sperm nucleus, chromatin is 6 to 8 times more condensed than in the nuclei of somatic cells. This high condensation is the result of the exchange between histones and protamines during the process of spermatogenesis, and provides the genetic material with unique resistance to the attack of reactive oxygen species, as well as to the stress of the voyage towards the encounter with the oocyte in the oviduct. This high condensation must be relaxed, once the fertilization of the oocyte has taken place, in order to allow for the formation of male pronucleus and subsequent syngamy. For the decondensation to occur, it is necessary to reduce the disulfide bonds in the protamines, reaction that takes place with the assistance of glutathione, and also to remove the protamines with the subsequent or concomitant exchange with oocyte histones. At this point, there is no consensus regarding the molecule involved in this process. In these studies, it has been postulated that this molecule is heparan sulfate, based on in vitro decondensation studies, on the structural characteristics of the molecule and the fact that it is present in the murine oocyte, with preliminary evidence of its presence also in the human oocyte (data not shown).

Key words: glycosaminoglycans * chromatin * decondensation * spermatozoa * heparan sulfate

Resumo

*No núcleo do espermatozoide, a cromatina se encontra de 6 a 8 vezes mais condensada que nos núcleos das células somáticas. Esta condensação é o resultado da troca de histonas por protaminas durante o processo de formação dos espermatozoides, outorgando ao material genético uma resistência única ao ataque por espécies reativas de oxigênio bem como ao estresse que significa o trajeto até seu encontro com o ovócito no oviduto. Esta condensação tão alta deve ser relaxada, assim que é produzida a fecundação do ovócito, para permitir a formação do pronúcleo masculino e a posterior síngamia. Para que ocorra a descondensação é necessária a redução das pontes dissulfeto das protaminas, reação que leva a cabo o glutatión e, também, a remoção das protaminas com troca posterior ou concomitante pelas histonas oocitárias. Neste ponto, ainda não há consenso sobre a molécula envolvida. No nosso laboratório postulamos que seria o heparan sulfato, baseados em análises de descondensação *in vitro*, nas*

características estruturais da molécula e em sua presença no ovócito murino, com evidências preliminares de sua presença também no ovócito humano (dados não mostrados).

Palavras chave: glicosaminoglicanos * cromatina * descondensação * espermatozoides * heparan sulfato

Introducción

La función de la gameta masculina en el proceso de fertilización no culmina con la penetración al ooplasma, sino que requiere además la fusión de su material genético con el material genético del ovocito. Para lograrlo, el núcleo del espermatozoide, una vez ingresado al ovocito, sufre una serie de cambios ultraestructurales que culminan con la formación del pronúcleo masculino. Es conocido el alto grado de condensación de la cromatina espermática, comparado con el de las células somáticas, y el impacto que la misma tiene en la protección del material genético de las especies reactivas de oxígeno, como también de los daños físicos durante el tránsito hacia el encuentro con el ovocito en las trompas. Con el objetivo de explicar las fallas de fertilización observadas en procedimientos de reproducción asistida, surgió en la última década, el interés por estudiar más detalladamente el núcleo del espermatozoide, el proceso de descondensación nuclear y los factores espermáticos y ovocitarios involucrados en dicho proceso. Esto es particularmente cierto con el advenimiento del ICSI, pues ya no interesa si el espermatozoide puede interactuar eficazmente con el cúmulus, la zona pelúcida o el oolema y cobran especial importancia todos los procesos que ocurren una vez que el espermatozoide se encuentra dentro del ooplasma.

ORGANIZACIÓN CROMATÍNICA DEL NÚCLEO ESPERMÁTICO

El núcleo del espermatozoide presenta una organización muy particular de la cromatina, diferente de la de las células somáticas (1) (2). La cromatina espermática se encuentra altamente condensada debido a que durante la espermatogénesis testicular, la mayor parte de las histonas es reemplazada por proteínas transicionales y luego por protaminas. Estas son proteínas más pequeñas (50-60 aminoácidos), más básicas que las histonas y con un alto contenido de residuos de cisteína y arginina que neutralizan muy eficazmente las cargas del ADN y permiten su mayor compactación. El complejo altamente condensado de protamina – ADN es estabilizado por uniones disulfuro intra e intermoleculares entre los residuos de cisteína de las protaminas, confiriendo al núcleo espermático de una extraordinaria estabilidad mecánica y química. De esta forma se impediría la descondensación prematura de la cromatina durante el tránsito del espermatozoide por el tracto ge-

nitil masculino y el femenino, antes de incorporarse definitivamente al ooplasma, y además se protegería al ADN espermático de la acción de agentes mutagénicos.

Se han descrito dos grupos de protaminas, P1 y P2. Las P1 están presentes en los espermatozoides de todas las especies y tienen un alto contenido de cisteína y arginina, mientras que las P2 que están presentes en algunas especies (incluyendo el humano), contienen histidina además de cisteína y arginina y pueden unir Zn^{2+} .

La importancia de una adecuada interacción protamina /ADN espermático en el proceso de fertilización ha quedado confirmada por la observación que ratones knockout para P1 o P2 son infértiles (3). En el hombre, se ha documentado la presencia de una relación P1/P2 alterada o incluso la ausencia de P2 en individuos infértiles (4)(5). Por otra parte, el eyaculado comúnmente contiene cantidades variables de espermatozoides que no han reemplazado la mayoría de sus histonas o proteínas transicionales por protaminas (6-8), cuyos núcleos se conocen generalmente como núcleos inmaduros (9), observándose que el eyaculado de hombres infértiles contiene una mayor proporción de los mismos que el de hombres fértiles (10)(11).

LA DESCONDENSACIÓN DEL NÚCLEO ESPERMÁTICO

El núcleo del espermatozoide se descondensa rápidamente luego de su penetración en el ovocito (12). La reducción de los puentes disulfuro, por el glutatión (GSH) presente en el ooplasma, sería el primer paso de la descondensación del núcleo espermático en el ovocito. Esta reducción es necesaria pero no suficiente para que se produzca la descondensación nuclear. Se ha propuesto la participación de una macromolécula con fuerte carga negativa que pueda competir con el ADN por las protaminas, y actuar como aceptora de las mismas, posibilitando así el reemplazo de las protaminas espermáticas por histonas ovocitarias.

La descondensación de la cromatina del espermatozoide humano *in vitro* puede inducirse utilizando heparina y GSH (13)(14). No existe duda de la participación del GSH como tiorreductor en este proceso, pero el papel de la heparina es aún motivo de controversia, proponiéndose una interacción de tipo ligando-receptor (15-18) o un efecto directo sobre la cromatina del espermatozoide, ya que se ha demostrado que la heparina posee una fuerte afinidad por las protaminas y es capaz de combinarse con éstas formando un complejo insoluble (19). Sin embargo, ninguna de las evidencias existentes es directa y contundente. Unos de los puntos a considerar es que no se ha encontrado heparina en el complejo cumulus-ovocito y que la única célula capaz de sintetizar heparina *in vivo* es el mastocito. Sin embargo, existen en la literatura numerosas evidencias de la presencia de otros glicosaminoglicanos (GAGs) en el com-

plejo cumulus – oocito en distintas especies (20-23). Entre ellos, el heparán sulfato (HS) es un análogo estructural de la heparina que posee en muchos sistemas biológicos acciones equivalentes a la misma (24-27). Las evidencias experimentales acumuladas en nuestro laboratorio en los últimos años, nos han llevado a plantear la hipótesis de que el HS efectivamente podría actuar como aceptor de protaminas durante la descondensación cromatínica del espermatozoide humano *in vivo* (14)(28).

EL HEPARÁN SULFATO COMO ACEPTOR DE PROTAMINAS

En nuestro laboratorio, estudiamos desde hace varios años, la descondensación nuclear del espermatozoide humano *in vitro*, a fin de dilucidar el papel de la heparina en este proceso. Utilizando muestras de semen de donantes normospermicos de acuerdo con los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (29) y mediante un ensayo de descondensación nuclear originariamente descrito por Reyes *et al.* (13) y luego modificado en nuestro laboratorio (14), se evaluó la capacidad descondensante de distintas heparinas y otros GAGs sobre espermatozoides humanos capacitados y sobre núcleos aislados a partir de dichos espermatozoides. El comportamiento de los núcleos aislados, situación que se asemeja más a lo que ocurre *in vivo* debido a que el núcleo se encuentra desnudo dentro del ooplasma antes de descondensarse, fue, en todos los casos, semejante al de los espermatozoides enteros.

La actividad descondensante de la heparina se vio fuertemente afectada por la sulfatación de la molécula, y los resultados sugirieron que se trata no sólo de un efecto de carga neta sino que también es importante la posición de las cargas en la molécula (14)(28). También evaluamos el efecto del tamaño de la molécula de heparina sobre su capacidad descondensante, encontrándose que la actividad descondensante de la heparina era independiente de su peso molecular, por lo menos dentro del rango de pesos moleculares estudiado (3000-18800 Da) (14)(28)).

Una vez demostrado que la actividad descondensante de la heparina *in vitro* está relacionada con características estructurales de la molécula, evaluamos la actividad descondensante de otros GAGs presentes en el complejo cumulus-ovocito con el fin de encontrar algún equivalente a la heparina *in vivo*. Sólo el HS, análogo estructural de la heparina, mostró actividad descondensante *in vitro*, mientras que el ácido hialurónico, el condroitín sulfato y el dermatán sulfato fueron inactivos (14)(28). Más aún, la actividad descondensante de la heparina y del heparán sulfato fueron similares, a pesar del hecho que el heparán sulfato se encuentra levemente menos sulfatado que la heparina, y posee menor carga negativa neta.

El conjunto de estos resultados nos llevó a proponer que el HS, presente en el complejo cumulus-oocito y además análogo estructural de la heparina (25) (30) (31), podría estar funcionando como aceptor de protaminas en el proceso de descondensación del núcleo espermático humano *in vivo*. Recientemente (32) encontramos que el heparán sulfato se encuentra presente en el citoplasma del ovocito murino, siendo este un punto clave para nuestros estudios presentes y futuros. Mientras tanto, el papel del heparán sulfato en la descondensación nuclear *in vivo* es una hipótesis factible.

Referencias bibliográficas

- Balhorn R. A model for the structure of chromatin in mammalian sperm. *J Cell Biol* 1982; 93: 298-305.
- Ward WS, Coffey D. DNA packaging and organization in mammalian spermatozoa: comparison with somatic cells. *Biol Reprod* 1991; 44: 569-74.
- Cho C, Willis WD, Goulding EH, Jung-Ha H, Choi YC, Hecht NB, *et al.* Haploinsufficiency of protamine 1 or 2 causes infertility in mice. *Nat Genet* 2001; 28: 82-6.
- Belokopytova IA, Kostyleva EI, Tomilin AN, Vorob'ev VI. Human male infertility may be due to a decrease of the protamine P2 content in sperm chromatin. *Mol Reprod Dev* 1993; 34: 53-7.
- Yebra L, Ballesca JL, Vanrell JA, Bassas L, Oliva R. Complete selective absence of protamine P2 in humans. *J Biol Chem* 1993; 268: 10553-7.
- Tanphaichitr N, Sobhon P, Taluppeth N, Chalermis-arachai P. Basic nuclear proteins in testicular cells and ejaculated spermatozoa in man. *Exp Cell Res* 1978; 117: 347-56.
- Chevaillier PH, Mauro N, Feneux D, Jouannet P, David G. Anomalous protein complement of sperm nuclei in some infertile men. *The Lancet* 1987. Octubre, 3.
- Gatewood JM, Cook GR, Balhorn R, Bradbury EM, Schmid CW. Sequence-specific packaging of DNA in human sperm chromatin. *Science* 1987; 236: 962-4.
- Kramer JA, Krawetz SA. RNA in spermatozoa: implications for the alternative haploid genome. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 473-8.
- Foresta C, Zorzi M, Rossato M, Varotto A. Sperm nuclear instability and staining with aniline blue: abnormal persistence of histones in spermatozoa in infertile men. *Int J Androl* 1992; 15: 330-7.
- Auger J, Schoevaert D, Negulesco I, Dadoune JP. The nuclear status of human sperm cells by TEM image cytometry: nuclear shape and chromatin texture in semen samples from fertile and infertile men. *J Androl* 1993; 14: 456-63.
- Jager S. Sperm nuclear stability and male infertility. *Arch Androl* 1990; 25: 253-9.
- Reyes R, Rosado A, Hernandez O, Delgado NM. Heparin and glutathione: physiological decondensing agents of human sperm nuclei. *Gamete Res* 1989; 23: 39-47.
- Romanato M, Cameo MS, Bertolesi G. Heparan sulphate: a putative decondensing agent for human spermatozoa *in vivo*. *Hum Reprod* 2003; 18: 1868-73.
- Delgado NM, Reyes R, Huacuja L, Merchant H, Rosado A. Heparin binding sites in the human spermatozoa membrane. *Arch Androl* 1982; 8: 87-95.
- Handrow RR, Boehm SK, Lenz RW, Robinson JA, Ax RL. Specific binding of the glycosaminoglycan 3H-heparin to bull, monkey, and rabbit spermatozoa *in vitro*. *J Androl* 1984; 5: 51-63.
- Lalich RA, Vedantham S, McCormick N, Wagner C, Prins GS. Relationship between heparin binding characteristics and ability of human spermatozoa to penetrate hamster ova. *J Reprod Fertil* 1989; 86: 297-302.
- Lassalle B, Testart J. Relationship between fertilizing ability of frozen human spermatozoa and capacity for heparin binding and nuclear decondensation. *J Reprod Fertil* 1992; 95: 313-24.
- Chargaff E, Olson KB. Studies on the chemistry of blood coagulation. VI. Studies on the action of heparin and other coagulants. The influence of protamine on the anticoagulant effect *in vivo*. *J Biol Chem* 1938; 122: 153-67.
- Gebauer H, Lindner HR, Amsterdam A. Synthesis of heparin-like glycosaminoglycans in rat ovarian slices. *Biol Reprod* 1978; 18: 350-8.
- Salustri A, Yanagishita M, Hascall VC. Synthesis and accumulation of hyaluronic acid and proteoglycans in the mouse cumulus cell-oocyte complex during follicle-stimulating hormone-induced mucification. *J Biol Chem* 1989; 264: 13840-7.
- Ball GD, Bellin ME, Ax RL, First NL. Glycosaminoglycans in bovine cumulus-oocyte complexes: morphology and chemistry. *Mol Cell Endocrinol* 1982; 28: 113-22.
- Bellin ME, Ax RL. Chondroitin sulfate: an indicator of atresia in bovine follicles. *Endocrinology* 1984; 114: 428-34.
- Delgado NM, Sanchez-Vazquez ML, Reyes R, Merchant-Larios H. Nucleons, I: A model for studying the mechanism of sperm nucleus swelling *in vitro*. *Arch Androl* 1999; 43: 85-95.
- Jackson RL, Busch SJ, Cardin AD. Glycosaminoglycans: molecular properties, protein interactions, and role in physiological processes. *Physiol Rev* 1991; 71: 481-539.
- Rosemberg RD, Shworak NW, Liu J, Schwartz JJ, Zhang LJ. Heparan sulfate proteoglycans of the cardiovascular system. *J Clin Invest* 1997; 99: 2062-70.
- Yanagishita M, Hascall VC. Cell surface heparan sulfate proteoglycans. *J Biol Chem* 1992; 267: 9451-4.
- Romanato M, Regueira E, Cameo MS. Further evidence on the role of heparan sulfate as protamine acceptor during the decondensation of human spermatozoa. *Hum Reprod* 2005; 20: 2784-9.
- OMS. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction, 4th edn. Cambridge, UK, Cambridge University Press; 1999.

30. Bellin ME, Ax RL, Laufer N, *et al.* Glycosaminoglycans in follicular fluid from women undergoing *in vitro* fertilization and their relationship to cumulus expansion, fertilization, and development. *Fertil Steril* 1986; 45: 244-8.
31. Eriksen GV, Malmstrom A, Ulbjerg N. Human follicular fluid proteoglycans in relation to *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 1997; 68: 791-8.
32. Romanato M, Julianelli V, Zappi M, Calvo L, Calvo JC. The presence of heparan sulfate in the mammalian oocyte provides a clue to human sperm nuclear decondensation *in vivo*. *Human Reproduction* 2008; 23: 1145-50.

LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

Caracterización del endometrio y del ambiente peritoneal de mujeres que padecen endometriosis. Estudios *in vivo* e *in vitro* de nuevas alternativas terapéuticas para esta enfermedad

Characterization of endometrial and peritoneal environment of women with endometriosis. In vivo and in vitro studies of new therapeutic alternatives for this disease

Caracterização do endométrio e do ambiente peritoneal de mulheres que padecem endometriose. Estudos in vivo e in vitro de novas alternativas terapêuticas para esta doença

Gabriela Meresman, Mariela Bilotas, Carla Olivares, Analía Ricci, Juan Ignacio Bastón, Rosa Inés Barañao

Resumen

El tema de estudio de nuestro laboratorio es la endometriosis, patología benigna que afecta alrededor de un 15% de las mujeres en edad reproductiva y que se caracteriza por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, provocando fuertes dolores pélvicos, metrorragia y, en un 50% de los casos, infertilidad. Hemos realizado investigaciones básicas sobre el ambiente peritoneal de las mujeres

con endometriosis y analizamos las características del tejido endometrial de estas pacientes. En la actualidad continuamos con nuestros estudios tendientes a esclarecer no sólo la posible etiología de la endometriosis sino también a mejorar su tratamiento. Nuestros estudios tienen como objetivo la evaluación del efecto *in vitro* e *in vivo* de nuevos mecanismos para tratar esta patología en la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas que ofrezcan tratamientos más simples, con medicamentos que actúen en forma más directa sobre los implantes, que inhiban los mecanismos involucrados en el desarrollo de la enfermedad, y que potencialmente sean más eficaces en su acción de erradicar las lesiones endometriósicas. Además, comenzamos a evaluar los posibles mecanismos involucrados en la tolerancia inmunológica hacia los implantes de tejido endometrial ectópico que se produciría durante el establecimiento de la endometriosis.

Palabras clave: macrófagos * citoquinas * tratamiento * factor de crecimiento del endotelio vascular * ciclooxygenasa 2 * aromatasa P450

Summary

The subject matter of our laboratory is endometriosis, a benign disease that affects around 15% of women of reproductive age, characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity, causing severe pelvic pain, metrorrhagia, and infertility in 50% of the cases. Basic research on the peritoneal environment of women with endometriosis has been conducted and the characteristics of these patients' endometrial tissue was analyzed. Currently, studies to clarify the etiology of the endometriosis but also to improve its treatment still continue. Said studies aim to assess the in vitro and in vivo effects of new mechanisms to treat the condition in the search for new therapeutic alternatives that provide simple treatments with drugs that act more directly on the implants, that inhibit the mechanisms involved in the development of the disease, and which are potentially more effective in their efforts to eradicate endometriotic lesions. Furthermore, the likely mechanisms involved in the immunological tolerance to ectopic endometrial tissue implants that would occur during the establishment of endometriosis started to be assessed.

Key words: macrophages * cytokines * treatment * vascular endothelium growth factor * cyclooxygenase 2 * aromatase P450

Resumo

O tema de estudo de nosso laboratório é a endometriose, patologia benigna que afeta aproximadamente 15% das mulheres em idade reprodutiva e que se caracteriza pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, provocando fortes dores pélvicas, metrorragia e, em 50% dos casos, infertilidade. Temos realizado pesquisas básicas sobre o ambiente peritoneal das mulheres com endometriose e analisamos as características do tecido endometrial destas pacientes. Na atualidade continuamos com nossos estudos tendentes a esclarecer não apenas a possível etiologia da endometriose, mas também a melhorar seu tratamento.