

Review Article

Role of Natural Killer (NK) Cells in Endometriosis

Roshanak Balalak¹ , Marzieh Ebrahimi² , Elham Amirhaghmaghi³  

¹ Department of Cell and Molecular Biology Science, Faculty New Biological Sciences and Technologies, University of Science and Culture, ACECR, Tehran, Iran

² Department of Stem Cells and Developmental Biology, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran

³ Department of Endocrinology and Female Infertility, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

✉ Corresponding author:

Department of
Endocrinology and Female
Infertility, Reproductive
Biomedicine Research
Center, Royan Institute for
Reproductive Biomedicine,
ACECR, Tehran, Iran

Email:

e.amirhaghmaghi@Royan-
rc.ac.ir

Tel: +98 9360431324

Postal Code: 1665659911

Received: June 30, 2025

Revised: April 29, 2026

Accepted: June 10, 2026

Citation:

Balalak R, Ebrahimi M,
Amirhaghmaghi E. Role of
Natural Killer (NK) Cells in
Endometriosis. J Shahid
Sadoughi Uni Med Sci 2026;
34(4): 10094-10112.

Introduction: Endometriosis is a chronic inflammatory disorder that depends on estrogen and affects approximately 10% of women of reproductive age. Although the exact cause of endometriosis remains unclear, it is suggested that combination of genetic, hormonal, and immunological factors is involved in its pathogenesis. Studies have shown that impaired immune system function plays a role in the development of endometriotic lesions. One type of immune cells that may contribute to the pathogenesis of endometriosis is the natural killer (NK) cells. NK cells are components of the innate immune system and play a critical role in defending against infections and eliminating abnormal cells, including cancerous cells. They are also involved in maternal-fetal tolerance and maintaining reproductive health. Increasing evidence suggests that both the function and number of NK cells are altered in endometriosis. Furthermore, recent research has shown promising results regarding the potential role of NK cells in the treatment of endometriosis.

Keywords: Endometriosis, Natural Killer (NK) cells, Immunology.

مقاله مروری

نقش سلول‌های کشنده طبیعی (NK) در بیماری اندومتریوز

روشنک بلالک^۱ ID، مرضیه ابراهیمی^۲ ID، الهام امیرچقماقی^۳ ID✉

^۱ گروه آموزشی زیست شناسی سلولی مولکولی، علوم و فنون نوین زیستی، دانشگاه علم و فرهنگ، تهران، ایران
^۲ پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی، تهران، ایران
^۳ پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل، جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه اندوکرینولوژی و ناباروری زنان، تهران، ایران

✉ نویسنده مسئول:

الهام امیرچقماقی
 پژوهشگاه رویان، پژوهشکده
 زیست‌شناسی و علوم پزشکی
 تولیدمثل، جهاد دانشگاهی، مرکز
 تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه
 اندوکرینولوژی و ناباروری زنان، تهران،
 ایران.

پست الکترونیک:

e.amirchaghmaghi@Royan-
rc.ac.ir

تلفن: ۰۹۳۶۰۴۳۱۳۲۴

صندوق پستی: ۱۶۶۵۶۵۹۹۱۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۴/۹

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۰۲/۰۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۲۰

ارجاع:

بلالک روشنک، ابراهیمی مرضیه،
 امیرچقماقی الهام. نقش سلول‌های
 کشنده طبیعی (NK) در بیماری
 اندومتریوز. مجله علمی پژوهشی
 دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی
 یزد: ۱۴۰۵؛ ۳۴ (۴): ۱۰۱۱۲-
 ۱۰۰۹۴.

مقدمه: اندومتریوز یک اختلال التهابی مزمن وابسته به استروژن است که تقریباً ۱۰ درصد خانم‌ها را در سنین باروری تحت تاثیر قرار می‌دهد. اگرچه علت دقیق اندومتریوز نامشخص است، مطرح شده است که ترکیبی از عوامل ژنتیکی، هورمونی و ایمنونولوژیک در آن دخالت دارند. تحقیقات نشان داده‌اند که یکی از شرایط ایجاد ضایعات اندومتریوتیک، اختلال در عملکرد سیستم ایمنی بدن است. یکی از سلول‌های ایمنی که می‌تواند در پاتوژنز اندومتریوز موثر باشد، سلول‌های کشنده طبیعی (NK) است. این سلول‌ها از دسته سلول‌های سرطانی دارند. آن‌ها هم‌چنین در تحمل مادر نسبت به جنین و حفظ سلامت باروری نقش دارند. در اندومتریوز، شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که عملکرد و تعداد سلول‌های کشنده طبیعی تغییر یافته است. از طرفی تحقیقات اخیر نتایج امیدوارکننده‌ای را در خصوص نقش بالقوه سلول‌های کشنده طبیعی در درمان اندومتریوز نشان داده‌اند.

واژه‌های کلیدی: اندومتریوز، سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، ایمنونولوژی

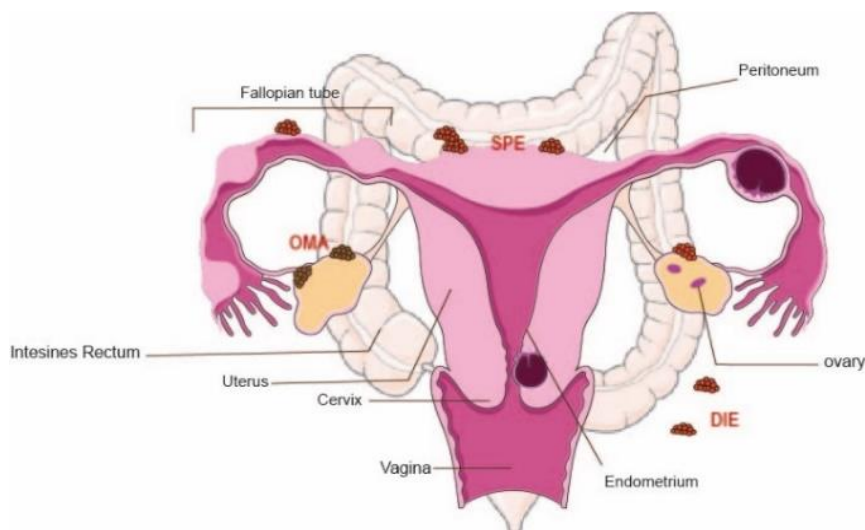
مقدمه

اندومتریوز یک بیماری شایع و التهابی وابسته به استروژن است که در آن بافتی شبیه اندومتر در خارج از حفره رحم رشد می‌کند و اغلب لگن و به ندرت نواحی دورتر را درگیر می‌سازد (۱،۲). علت دقیق ایجاد ضایعات اندومتریوتیک مشخص نیست و نظریه‌های مختلفی مطرح شده‌اند (۳). قدیمی‌ترین نظریه، نظریه قاعدگی برگشت‌پذیر سامپسون است که نخستین بار در سال ۱۹۲۵ میلادی توصیف شد (۴). این نظریه بیان می‌کند که سلول‌های اندومتر به جای خروج از بدن، به داخل لگن از طریق لوله‌های فالوپ برگشت پیدا کرده و کاشته می‌شوند (۴،۵)، هرچند این پدیده قاعدگی برگشت‌پذیر در بیشتر زنان رخ می‌دهد اما همه آن‌ها، دچار بیماری اندومتریوز نمی‌شوند. عوامل و نظریه‌های دیگری مانند متاپلازی صفاقی، اختلالات هورمونی، استرس اکسیداتیو و التهاب، اختلالات سیستم ایمنی، تغییرات ژنتیک/اپی‌ژنتیک، اختلال در آپوپتوز و همچنین نقش سلول‌های بنیادی نیز مطرح شده‌اند (جدول ۱) (۶-۹). علائم بیماری اندومتریوز متفاوت است، برخی از خانم‌ها ممکن است علامتی نداشته باشند، در حالی که برخی دیگر ممکن است علائمی نظیر دردهای مزمن لگن (۵۰٪ خانم‌ها)، درد هنگام قاعدگی (Dysmenorrhea)، درد در هنگام ادرار، ناباروری (۳۰ تا ۵۰٪ خانم‌ها) یا درد در هنگام فعالیت جنسی داشته باشند (۷،۸). تخمین زده می‌شود که این بیماری ۱۰ تا ۱۵ درصد از خانم‌ها را در سنین باروری تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱۰-۱۲). اندومتریوز به سه فرم اصلی، ضایعات سطحی در سطح صفاق (اندومتریوز صفاقی سطحی (Superficial endometriosis: SPE))، کیست تخمدان (اندومتریوما تخمدان (Ovarian endometrioma: OMA)) و (اندومتریوز نفوذی عمیق (Deep infiltrative endometriosis: DIE)) بروز می‌کند (۱۳) (شکل ۱). اگرچه التهاب مزمن و سطوح بالا و غیرمعمول استروژن از ویژگی‌های شناخته شده اندومتریوز هستند اما علت دقیق این بیماری تا حد زیادی مبهم باقی مانده است. این امر را می‌توان به ماهیت پیچیده و چندعاملی بیماری نسبت داد که در آن دخالت عوامل ژنتیکی، اختلالات هورمونی، سیستم ایمنی و علل محیطی شناسایی شده است (۱۴). شواهد زیادی وجود دارد که نقش سیستم ایمنی در پاتوژنز اندومتریوز را مورد بررسی قرار داده‌اند. در خانم‌های سالم، سلول‌های اندومتر انتشار یافته در نواحی خارج از رحمی، دچار آپوپتوز و مرگ برنامه‌ریزی شده می‌شوند و می‌توانند به راحتی

توسط سیستم ایمنی حذف شوند. اما نقص در سیستم ایمنی سلولی و یا کاهش آپوپتوز سلول‌های اندومتری در خارج از رحم، ممکن است به بقا و کاشت سلول‌های ناب‌جای اندومتری منجر گردد. همچنین اختلال در عملکرد سیستم ایمنی، ظرفیت سلول‌های اندومتر نابجا را برای چسبیدن و تهاجم افزایش می‌دهد که منجر به پاکسازی ضعیف اندومتر نابجا و افزایش تکثیر و رگ‌زایی می‌گردد. علاوه بر این، سلول‌های اندومتری اکتوپیک با تولید استروژن و دیگر فاکتورهای رشد، بقای خود را افزایش می‌دهند. تداخل در آپوپتوز فرضیه دیگری است که فرار از مراقبت ایمنی در اندومتریوز را مطرح می‌کند (۱۷-۱۴). بنابراین در بیماری اندومتریوز تغییرات چشم‌گیری در سیستم ایمنی به وقوع می‌پیوندد که بر عملکرد چندین نوع سلول ایمنی تاثیر می‌گذارد. ماکروفاژها، که نقش حیاتی در تنظیم التهاب و پاکسازی سلول‌های مرده دارند، در بیماری اندومتریوز به طور غیرعادی فعال می‌شوند و با تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۶ (IL-6) و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (Tumor necrosis TNF- α) α -factor به تداوم التهاب مزمن کمک می‌کنند. در اندومتریوز، لنفوسیت‌های T تنظیمی (Treg) دچار تغییر عملکرد می‌شوند و گاهی مانع حذف سلول‌های غیرطبیعی اندومتری شده و رشد ضایعات اندومتریوتیک را تسهیل می‌کنند. همچنین سلول‌های دندریتیک (DC) با تغییر در عملکرد خود و تحریک بیش از حد سیستم ایمنی، تولید سایتوکاین‌های التهابی را افزایش داده و محیطی مساعد برای پیشرفت بیماری ایجاد می‌نمایند. یکی دیگر از انواع سلول‌های مهم در بیماری اندومتریوز، سلول‌های کشنده طبیعی (Natural killer cells: NK) هستند. این سلول‌ها به طور معمول وظیفه شناسایی و حذف سلول‌های غیرطبیعی بدن را بر عهده دارند، اما در اندومتریوز، تعداد و فعالیت آن‌ها کاهش می‌یابد. این تغییرات موجب کاهش توانایی سلول‌های NK در از بین بردن سلول‌های اندومتریوتیک ناب‌جا می‌شوند و به همین دلیل، سیستم ایمنی نمی‌تواند به‌طور موثر با گسترش اندومتریوز مقابله کند (۲۰-۱۸). در حالی که هیچ درمان قطعی برای بیماری اندومتریوز وجود ندارد، درمان‌های مختلفی برای بهبود علائم و جلوگیری از عوارض بیماری موجود است. این درمان‌ها شامل داروها، جراحی و اصلاح شیوه زندگی است. محققان همچنین در حال بررسی پتانسیل سلول‌های کشنده طبیعی به عنوان یک رویکرد درمانی امیدوارکننده برای اندومتریوز هستند (۱۸).

جدول ۱: انواع تئوری‌ها و عوامل موثر در پاتوژنز اندومتریوز (۸،۹)

نام تئوری/عوامل موثر	مکانیسم/توضیح مختصر
تئوری سامپسون (برگشت خون قاعدگی) (۸)	جریان محتوای اندومتر رحم (خون قاعدگی) به داخل لگن باعث بوجود آمدن ضایعات اندومتریوتیک می‌شود.
تئوری متاپلازی سلومیک (۸)	تغییر و تبدیل سلول‌ها و بافت صفاقی به بافت اندومتر تحت تاثیر عوامل هورمونی و ایمونولوژیک
هورمون‌ها (۸،۹)	تکثیر ضایعات اندومتری، تحت تاثیر استروژن رخ می‌دهد. تکثیر اندومتری ناشی از مقاومت به کنترل وابسته به استروژن است.
استرس اکسیداتیو و التهاب (۸)	به کارگیری سلول‌های ایمنی و سایتوکاین‌های حاصله از آن‌ها، باعث رشد بافت اندومتر در خارج رحم می‌شود.
اختلال عملکرد سیستم ایمنی (۹)	جلوگیری از پاکسازی بقایای خون قاعدگی و افزایش و رشد ضایعات بافت اندومتر در خارج رحم
ژنتیک/اپی ژنتیک (۹)	اختلال عملکرد سلولی به دنبال زمینه‌ای ژنتیکی که باعث افزایش سلول‌های اندومتر و فرار این سلول‌ها از سیستم ایمنی می‌شود. اختلال عملکرد سلولی از طریق تغییرات بیان ژن‌ها تحت تاثیر محیط و سایر عوامل ژنتیکی که زمینه تغییر، متاپلازی، تکثیر و فرار سلول‌های اندومتری از سیستم ایمنی را فراهم می‌سازد.
اختلال در آپوپتوز (۸)	افزایش بقای سلول‌های اندومتر و کاهش عملکرد مسیرهای آپوپتوزی
سلول‌های بنیادی (۸)	ایجاد ضایعات اندومتریوتیک توسط سلول‌های تمایز نیافته با توانایی طبیعی برای بازسازی



شکل ۱: انواع اندومتریوز: سه نوع اندومتریوز سطحی صفاقی (SPE)، تخمدانی (OMA) و نفوذی عمیق (DIE) نشان داده شده اند.

مغز استخوان، خون محیطی و نیز بافت‌های مخاطی مانند ریه و روده حضور دارند و در مغز استخوان از سلول‌های بنیادی خونساز (Hematopoietic Stem Cells: HSCs) از طریق پیش‌سازهای لنفوئیدی مشترک (Common Lymphoid Progenitor: CLP) منشأ می‌گیرند (۲۲،۲۳). شناسایی

عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی: سلول‌های NK زیرمجموعه‌ای از لنفوسیت‌ها هستند که به‌عنوان خط دفاعی نخست در برابر سلول‌های سرطانی و عوامل عفونی عمل می‌کنند و ۵ تا ۱۵ درصد از لنفوسیت‌های خون محیطی را تشکیل می‌دهند (۲۱). این سلول‌ها در طحال، غدد لنفاوی،

NK بر اساس بروز CD56 و فقدان CD3 انجام می‌شود. سلول‌های NK به دو زیرجمعیت اصلی تقسیم می‌شوند: سلول‌های CD16+ CD56dim که فعالیت کشندگی cytotoxicity بالایی دارند و سلول‌های CD16- CD56bright که عمدتاً تولیدکننده سیتوکین‌هایی مانند اینترفرون گاما (IFN- γ) و TNF- α هستند (۲۴). در خون محیطی بیشتر سلول‌های NK از نوع CD56dim بوده، در حالی که سلول‌های NK موجود در بافت‌های لنفاوی ثانویه و آندومتر انسان (uNK: uterine NK) عمدتاً CD56bright هستند (۲۷-۲۵). فعالیت سلول‌های NK به تعادل میان گیرنده‌های فعال‌کننده مانند NCRs، KIRs و NKG2D و CD16 (شکل ۲) و گیرنده‌های مهارتی مانند KIRs و NKG2A وابسته است. این تعادل موجب می‌شود سلول‌های NK طیف وسیعی از سلول‌های غیرطبیعی را شناسایی و حذف کنند (۲۱).

نقش سلول‌های کشنده طبیعی در اندومتریوز: برای ایجاد اندومتریوز، سلول‌های اندومتر برگشتی باید از پاکسازی ایمنی فرار کرده، به صفاق بچسبند و ضایعه ایجاد کنند. فنوتیپ و عملکرد سلول‌های NK در خون، صفاق و اندومتر نقش مهمی در این فرایند دارند. مطالعات متعددی تغییرات موضعی و سیستمیک در سلول‌های NK بیماران مبتلا به اندومتریوز گزارش کرده‌اند که برخی از آن‌ها با شدت بیماری مرتبط بوده است. کشندگی ناکافی این سلول‌ها می‌تواند بقای سلول‌های اندومتر نابجا و تشکیل ضایعات اندومتریوتیک را امکان‌پذیر سازد (۲۷-۲۹). بیشتر پژوهش‌ها کاهش تعداد سلول‌های NK سیتوتوکسیک در مایع صفاقی (PF: Peritoneal Fluid) و خون محیطی (PB: Peripheral Blood) بیماران را نشان داده‌اند که با افت کلی فعالیت NK همراه است (۳۱، ۳۰). همچنین در مایع صفاقی این بیماران سطح گرانزیم B، پرفورین و CD107a کاهش یافته و بیانگر اختلال عملکرد کشندگی NK می‌باشد. در مقابل، غلظت سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF- α ، IL-8 و IFN- γ افزایش می‌یابد که شرایط التهابی مطلوب برای پیشرفت ضایعات را ایجاد می‌کند (۳۲، ۱۵) (شکل ۳).

تغییرات سلول‌های کشنده طبیعی در مایع صفاقی در بیماری اندومتریوز: در مطالعات نشان داده شده است که میزان بیان اکثر گیرنده‌های فعال‌کننده NK در اندومتریوز کاهش می‌یابد، در حالی که سطوح اکثر گیرنده‌های مهارتی آن افزایش یافته است (۳۳). گزارش شده که بیان هر دو گیرنده کشندگی طبیعی،

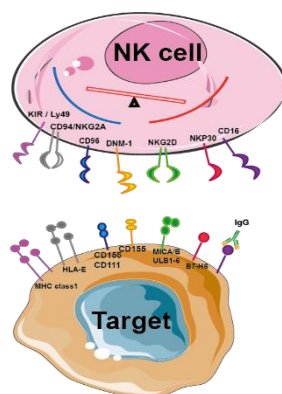
NKP46 (۳۴، ۳۵)، نشانگر CD107a (۳۶) و NKG2D (۳۷) در سلول‌های NK صفاقی در خانم‌های مبتلا به اندومتریوز به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌یابد (۳۸، ۳۹). همچنین سطح بیان گیرنده مهارتی سیتوتوکسیک برای آنتی‌ژن لکوسیت انسان (Human leukocyte antigen G:HLA-G) (۴۰)، KIR (۴۱-۴۳)، CD94/NKG2A (۴۴) نیز به‌طور قابل‌توجهی در سلول‌های NK صفاقی بیماران اندومتریوز افزایش یافته است. گیرنده‌ها ممکن است آزادسازی گرانول‌های سیتولیتیک را مهارکنند و به ضایعات اندومتریوتیک خارج رحمی اجازه رشد دهند. در مطالعاتی نشان داده شد که بیان HLA-G، (لیگاند KIR2DL4) در سلول‌های آندومتر نابجا از شناسایی چنین سلول‌هایی با گشت‌زنی سلول‌های NK جلوگیری می‌کند و امکان بقای سلول‌های اندومتری و قرارگیری آن‌ها در صفاق را فراهم می‌کند (۴۵). اگرچه در مطالعه دیگری که به بررسی بیان HLA در بیماران مبتلا به اندومتریوز پرداخته شد، تفاوتی معناداری در بیان این مولکول بین خانم‌های مبتلا به بیماری اندومتریوز و گروه شاهد سالم مشاهده نشده است (۴۵). یکی دیگر از بررسی‌های انجام شده، ارزیابی گیرنده Fas (FasL) بوده است. FasL، لیگاندی است که با اتصال به گیرنده آن، CD95 یا Fas، آپوپتوز را القا می‌کند. نشان داده شده است که مایع صفاقی خانم‌های مبتلا به اندومتریوز دارای سطح بالاتر FasL در مقایسه با گروه شاهد است و سلول‌های NK صفاقی خانم‌های مبتلا به اندومتریوز خفیف، سطوح بالاتری از نشانگرهای سطح سلولی CD96 و CD95 را نشان می‌دهند. این یافته مطرح کرد که سلول‌های NK در مایع صفاقی ممکن است دچار مرگ سلولی شوند و بقای سلول‌های اندومتری در یک ضایعه خارج رحمی را ممکن سازند (۴۶). یکی از مکانیسم‌های شناسایی سلول‌های غیرطبیعی توسط سلول‌های NK، تعامل با مولکول‌های چسبندگی بین‌سلولی (Intercellular Adhesion Molecules: ICAMs) است. مطالعات نشان داده‌اند که فرم محلول ICAM-1 (sICAM-1) که از سطح سلول‌ها جدا می‌شود، می‌تواند با مهار اتصال سلول‌های NK به سلول هدف، موجب کاهش فعالیت سیتوتوکسیک آن‌ها گردد (۴۷). در اندومتریوز، بیان ICAM-1 در سلول‌های اندومتر نابجا افزایش یافته است (۴۸) و احتمال می‌رود افزایش ICAM-1، به‌ویژه فرم محلول آن، در مایع صفاقی، به مهار عملکرد NK و

اندومتریوز به‌طور قابل‌توجهی به بالاتر از حد طبیعی گزارش شده است که نشان‌دهنده فراخوانی قوی سلول‌های NK به داخل حفره صفاق است. از آنجا که سطح CXCL12 توسط استروژن تنظیم می‌شود و اندومتریوز، نیز یک بیماری وابسته به استروژن است. بنابراین، سطوح بالای استروژن در این بیماری ممکن است افزایش سطح کموکاین‌های جاذب NK را در مایع صفاقی توضیح دهد (۱۲).

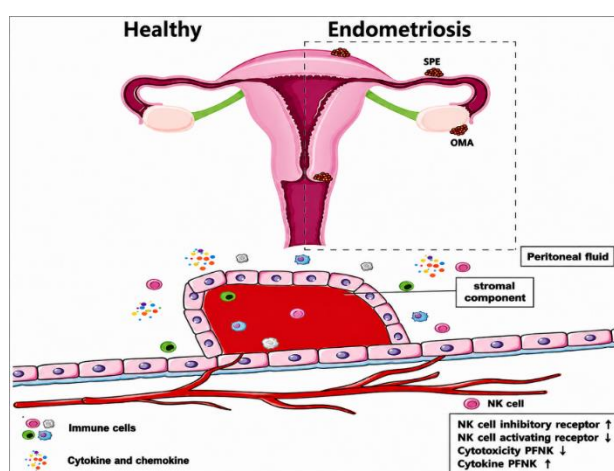
تغییرات سلول‌های کشنده طبیعی در خون محیطی در بیماری اندومتریوز: بررسی تعداد سلول‌های NK خون محیطی در بیماران اندومتریوز نتایج متناقضی داشته است. بیشتر مطالعات تفاوت معناداری بر تعداد سلول‌های NK خون محیطی بین بیماران مبتلا به اندومتریوز و افراد سالم گزارش نکرده‌اند (۶۱،۶۲)، در حالی که برخی پژوهش‌ها افزایش تعداد سلول‌های NK را در بیماران مبتلا نشان داده‌اند (۶۳،۶۴). این یافته‌ها اهمیت بیشتر بررسی فنوتیپ و عملکرد NK خون محیطی را برجسته می‌کند. از نظر عملکردی، کشنده‌گی سلول‌های NK خون محیطی در بیماران اندومتریوز کاهش یافته و این نقص می‌تواند مانع پاکسازی موفق سلول‌های اندومتر برگشتی به صفاق شود (۶۵،۶۶). همچنین، افزایش سلول‌های NK نابالغ در بیماران مبتلا به اندومتریوز در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شده است (۴۳). جالب آن که برداشتن ضایعات اندومتریوتیک به کاهش سلول‌های NK نابالغ و افزایش سلول‌های NK بالغ منجر می‌شود و نشان می‌دهد ضایعات می‌توانند بر وضعیت این سلول‌ها اثرگذار باشند. مطالعات جدیدتر نیز به ارتباط فعالیت NK با علائم بالینی مانند درد لگنی اشاره کرده‌اند؛ به‌طوری‌که کاهش فعالیت کشنده‌گی NK ممکن است با شدت درد مرتبط باشد (۶۷). علاوه بر این، افزایش بیان گیرنده‌های مهاری مانند KIR (CD158a, KIR2DL1) در NK خون محیطی بیماران مبتلا به اندومتریوز گزارش شده است (۴۵،۶۲،۶۸،۶۹). در مقابل، گیرنده‌های فعال‌کننده مانند NCRs و NKG2D تفاوت معناداری بین بیماران مبتلا به اندومتریوز و گروه کنترل نشان نداده‌اند (۷۰) (جدول ۳).

در نتیجه فرار بقایای سلول‌های اندومتری در خارج رحم از نظارت ایمنی کمک کند (جدول ۲).

تغییرات سیتوکین‌ها و کموکاین‌های مرتبط با NK در مایع صفاقی بیماران مبتلا به اندومتریوز: گفته شده است که ریز محیط حفره صفاقی در خانم‌های مبتلا به اندومتریوز تغییر می‌کند، بنابراین فعالیت سلول‌های NK را تحت تاثیر قرار می‌دهد. از طرفی مطالعاتی که روی سیتوکین‌ها در حفره صفاق تمرکز دارند ممکن است بینشی در مورد ویژگی‌های تعدیل‌کنندگی ایمنی مایع صفاقی ارائه دهند. به‌عنوان مثال، مطالعات کاربردی نشان داده‌اند که $IFN-\gamma$ باعث تحریک آپوپتوز در سلول‌های اندومتر داخل رحم شده اما این تاثیر را بر سلول‌های اندومتری در خارج رحم (نابجا) ندارد که این موضوع شاید بتواند رشد کنترل نشده بافت‌های اندومتر نابجا را توضیح دهد. با این حال، نتایج مطالعات در این زمینه متناقض بوده و مطالعات مختلف نشان داده‌اند که سطوح $IFN-\gamma$ در مایع صفاقی خانم‌های مبتلا به اندومتریوز افزایش (۴۹)، کاهش (۵۱،۵۰) یا بدون تغییر، مانده است (۵۲،۵۳). $TNF-\alpha$ یکی دیگر از سیتوکین‌های کلیدی سلول NK در مایع صفاقی خانم‌های مبتلا به اندومتریوز، به‌طور مداوم افزایش می‌یابد (۵۴). با این وجود، کارآزمایی‌های بالینی در خصوص کاربرد درمان آنتی‌بادی علیه $TNF-\alpha$ ، باعث هیچ کاهشی در علائم درد بیماران مبتلا به اندومتریوز نشده است (۵۵). با توجه به اثرات $TNF-\alpha$ در ترشح کموکاین‌ها، رگ‌زایی و تحریک تکثیر سلول‌های نابجای اندومتر در بیماران، کنترل این سیتوکین با استفاده از مهارکننده آن می‌تواند راه‌کار درمانی موثری باشد. همچنین در مطالعاتی نقش IL-6 و IL-8 در پاتوژنز اندومتریوز تایید شده است و نشان داده شده که افزایش سطوح این سیتوکین در مایع صفاقی با مرحله پیشرفته اندومتریوز مرتبط است. اما نقش اولیه این سیتوکین‌ها در تشکیل و چسبندگی صفاقی ضایعات نابجای مرتبط با اندومتریوز به طور دقیق مشخص نشده است (۶۰-۵۶). کموکاین‌های جاذب قوی سلول NK مانند CXCL12 در مایع صفاقی و ضایعات اندومتریوتیک خارج رحمی زنان مبتلا به



شکل ۲: گیرنده‌های سطح سلول NK: هر دو نوع گیرنده فعال کننده و مهارتی روی سطح سلول‌های NK قرار دارند.



شکل ۳: نقش و فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی (NK) در شرایط طبیعی و بیماری اندومتریوز

جدول ۲: تغییرات سلول‌های کشنده طبیعی در مایع صفاقی در بیماری اندومتریوز در مطالعات مختلف

ردیف	تعداد	روش آزمایشگاهی	نتایج	نویسنده/نویسندگان	نام مجله / سال انتشار
۱	گروه اندومتریوز: ۳۲ خانم گروه شاهد: ۳۰ خانم	فلوسیتومتری	بیان CD56+/NKP46+ CD16+ /NKG2C+ بر سلول NK در مایع صفاقی خانم‌های مبتلا به اندومتریوز در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌یابد. بیان NKG2D+/NKP46+ مایع صفاقی خانم‌های مبتلا به اندومتریوز در مقایسه با گروه کنترل افزایش می‌یابد.	Saeki S <i>et al</i>	Reproductive Immunology (۳۵) 2022
۲	گروه اندومتریوز: ۹ خانم گروه شاهد: ۷ خانم	فلوسیتومتری	بیان CD107a در خانم‌های مبتلا به اندومتریوز در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌یابد.	Muharam R <i>et al</i>	International Journal of Inflammation (۳۶) 2021

Annals of Translational 2020 Medicine (۶۸)	Xu Y <i>et al</i>	بیان گیرنده‌های مهراری KIR بر سطح سلولهای NK موجود در مایع صفاقی خانم‌های مبتلا به اندومتريوز در مقایسه با خانم‌های بدون بیماری اندومتريوز افزایش می‌یابد.	فلوسیتومتری RT-PCR و سترن بلات	گروه اندومتريوز: ۲۰ خانم گروه شاهد: ۱۳ خانم	۳
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology (۴۳) 2013	Rached MR <i>et al</i>	بیان HLA-G در سرم خانم‌های مبتلا به اندومتريوز در مراحل شدید در مقایسه با گروه شاهد افزایش می‌یابد اما در مایع صفاقی این خانم‌ها تغییرات معناداری مشاهده نشد.	ELISA ایمونوهیستوشیمی	ELISA : گروه اندومتريوز مراحل I/II : ۶۰ خانم گروه اندومتريوز مراحل III/IV: ۸۳ خانم گروه شاهد: ۷۷ خانم	۴
PLoS One (۳۷) 2015	González-Foruria I <i>et al</i>	بیان MICA و MICB در مایع صفاقی خانم‌های مبتلا به اندومتريوز در مقایسه با گروه کنترل افزایش داشت. از طرفی بیان MICA, ULBP-2 در خانم‌های مبتلا به اندومتريوز نفوذی عمیق (DIE) در مقایسه با گروه سالم افزایش داشت.	ELISA	گروه اندومتريوز: ۱۲۱ خانم گروه شاهد: ۸۱ خانم	۵
American Journal of Reproductive Immunology (۴۹) 2014	Funamizu A <i>et al</i>	بیان NK ⁺ 46 سلول های NK و NK ⁺ 46dim/CD56 در اندومتريوز در مراحل شدید در مقایسه با گروه کنترل کاهش نشان داد. افزایش بیان TNF- α و IFN- γ در خانم‌های مبتلا به اندومتريوز شدید در مقایسه با گروه کنترل گزارش شد.	فلوسیتومتری	گروه اندومتريوز مراحل I/II: ۳ خانم گروه اندومتريوز مراحل III/IV: ۱۸ خانم گروه شاهد: ۲۸ خانم	۶
American Journal of Reproductive Immunology 2006 (۴۴)	Galandrini R <i>et al</i>	افزایش بیان CD94/NKG2A در سلول‌های NK مایع صفاقی خانم‌های مبتلا به اندومتريوز در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد.	فلوسیتومتری RT-PCR	گروه اندومتريوز: ۳۲ خانم گروه شاهد: ۳۰ خانم	۷

جدول ۳: تغییرات سلول‌های کشنده طبیعی در خون محیطی در بیماری اندومتريوز در مطالعات مختلف

ردیف	تعداد	روش آزمایشگاهی	نتایج	نویسنده/نویسندگان	نام مجله / سال انتشار
۱	گروه اندومتريوز مرحل I/II: ۱۲ خانم گروه اندومتريوز مرحل III/IV: ۲۰ خانم گروه شاهد: ۴۰ خانم	فلوسیتومتری و سترن بلات	درصد + KIR2DL1 بر سطح سلول های NK خون محیطی در خانم های مبتلا به اندومتريوز شدید در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است.	Maeda N <i>et al</i>	Fertil. Steril. (۷۸) 2002
۲	گروه اندومتريوز مرحل I/II: ۱۸ خانم گروه اندومتريوز مرحل III/IV: ۷۰ خانم گروه شاهد: ۱۰۴ خانم	فلوسیتومتری و سترن بلات	بیان CD158a+ در سلول های NK خون محیطی خانم های مبتلا به اندومتريوز در تمامی مراحل افزایش یافته است.	Maeda N <i>et al</i>	American Journal of Reproductive Immunology (۴۵) 2004
۳	گروه اندومتريوز مرحل I/II: ۶ خانم گروه اندومتريوز مرحل III/IV: ۱۸ خانم گروه شاهد: ۲۵ خانم	فلوسیتومتری و سترن بلات	افزایش ITIM-KIR در سلول های NK خون محیطی در مقایسه با ITAM-KIR گزارش شد.	Matsuoka S <i>et al</i>	American Journal of Reproductive Immunology (۶۲) 2005

تغییرات سیتوکین‌های مرتبط با NK در خون محیطی بیماران مبتلا به اندومتريوز: در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۵ میلادی فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی خون محیطی در ۴۲ بیمار مبتلا به اندومتريوز که تحت لاپاراسکوپي برای درد لگن، ناباروری و توده‌های خوش خیم آدنکس قرار گرفتند، بررسی شد. ۲۵ خانم مبتلا به بیماری اندومتريوز متوسط و شدید، ۴ تا ۸ هفته پس از جراحی، قبل از هر گونه درمان کمکی خاص، مجدداً از نظر پارامترهای ایمنی و عدد درون ریز مورد ارزیابی قرار گرفتند و از نظر پاسخ‌دهی سلول‌های سیتوتوکسیک در شرایط آزمایشگاهی به IFN- α یا IFN- γ و تیمار با IL-2 آنالیز شدند. بیماران مبتلا به اندومتريوز متوسط و شدید در مقایسه با بیماران با اندومتريوز خفیف و حداقل، کاهش قابل توجهی از کشندگی سلولی طبیعی را نشان دادند ولی پس از تیمار با هر دو سیتوکین IFN- γ و IL-2 توانستند کشندگی سلولی سلول‌های NK را در بیماران در مرحله پیشرفته بیماری اندومتريوز به‌طور قابل توجهی افزایش دهند (۶۵). از طرف دیگر طی مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ روی ۶۰ خانم مبتلا به اندومتريوز در مقایسه با ۳۷ خانم سالم انجام شد؛ سیتوکین‌های IL-2، IL-10، IL-4 و IFN- γ در خون

محیطی و مایع صفاقی این خانمها مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها نشان داد سطح سیتوکین‌ها در خون محیطی و مایع صفاقی بین گروه کنترل و تمامی مراحل بیماری اندومتريوز، تفاوت معنی‌داری ندارد (۵۲). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۹ روی ۶۴ بیمار که پس از لاپاراسکوپي به دو گروه ۳۲ بیمار مبتلا به اندومتريوز و ۳۲ بیمار بدون اندومتريوز گروه‌بندی شدند غلظت سیتوکین های IL-12، IL-15، IL-4، IL-7، IL-10، فاکتور رشد تغییر شکل دهنده $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) و IFN- γ در ضایعات اندومتريوتیک بیماران مبتلا به اندومتريوز، اندومتر یوتوپیک و هم‌چنین خون محیطی و مایع صفاقی این خانمها اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد که غلظت IL-15 در اندومتر نابه‌جای گروه اندومتريوز و IL-7 در اندومتر یوتوپیک گروه اندومتريوز به‌طور معناداری در مقایسه با سایر گروه‌ها بیشتر بود. در مقایسه با گروه اندومتريوز، IL-7، IFN- γ و IL-15 به‌طور قابل توجهی در مایع صفاقی گروه کنترل بالاتر و IL-10 در گروه کنترل کم‌تر بود. غلظت IL-15، IL-12، IL-10، IL-4 و IFN- γ در خون محیطی در گروه کنترل در مقایسه با گروه اندومتريوز، به‌طور معناداری بیشتر بود (۷۰).

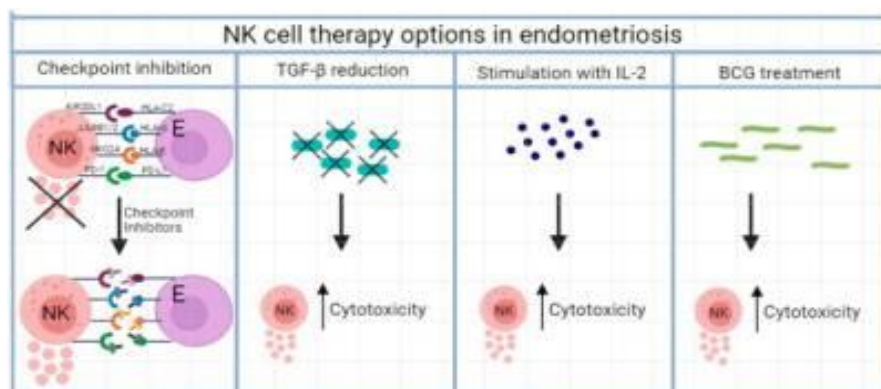
تغییرات سلول‌های کشنده طبیعی رحمی (uNK) در بیماران مبتلا به اندومتریوز: سلول‌های NK رحمی (uterine NK: uNK) یک جمعیت متمایز NK در اندومتر یوتوپیک رحم هستند که نقش مهمی در چرخه قاعدگی، بارداری و پاتوفیزیولوژی اندومتریوز دارند. تعداد این سلول‌ها در فاز تکثیری چرخه قاعدگی پایین است، اما در فاز ترشجی با مهاجرت از خون محیطی (۷۱) و تمایز از سلول‌های بنیادی خونساز (۲۵،۷۲) افزایش می‌یابد. شواهد نشان می‌دهد که سلول‌های uNK می‌توانند در ناباروری و اندومتریوز نقش کلیدی داشته باشند (۷۳). بیشتر آن‌ها از نوع CD56brightCD16- بوده و فعالیت سیتوتوکسیک کمی دارند، در حالی که جمعیت کوچک‌تری از نوع CD56dimCD16+ با فعالیت کشندگی بیشتر وجود دارد (۷۴). فعالیت uNK توسط گیرنده‌های بازدارنده مانند NKG2A و NKP30 و فعال‌کننده مانند NKP46 تنظیم می‌شود (۷۵). در بیماران مبتلا به اندومتریوز، افزایش جمعیت uNK CD16+ و بیان بالاتر NKP30 و NKP46 گزارش شده است (۷۶). یک مرور سیستماتیک در سال ۲۰۲۲ شامل ۱۸ مطالعه روی مایع صفاقی (۳۷-۳۴، ۴۱، ۴۳، ۴۹، ۶۲، ۷۰، ۷۷، ۷۸، ۸۰)، ضایعات اندومتریوتیک و اندومتر یوتوپیک (۸۱، ۸۲، ۴۳) و خون محیطی (۸۳، ۷۸، ۶۲) در خانم‌های مبتلا به اندومتریوز نشان داد که اندومتریوز با افزایش گیرنده‌های مهار NK مانند KIR2DL1، CD158a، NKB1، PD-1، CD94/NKG2A و لیگاندهای بازدارنده (HLA-E، HLA-G، PDL-1، HLA-I) مشخص می‌شود. هم‌زمان، کاهش گیرنده‌های فعال‌کننده مانند NCRs NKP30، NKP46، NKG2D و کاهش لیگاندهای فعال‌کننده MICB، ULBP-2، ULBP-3، MICA عملکردی سلول‌های NK از وضعیت نظارتی-سیتوتوکسیک به وضعیت مهار یا غیرفعال است (۷۷). از دیگر مکانیسم‌های مطرح، مرگ سلول‌های NK از طریق مسیر Fas-FasL، کاهش کشندگی سلولی، و افزایش ترشح سیتوکین‌ها می‌باشد (۸۵، ۸۴، ۷۷). هم‌چنین زمینه ژنتیکی نیز در این بیماری نقش دارد، به‌طوری که ژنوتیپ‌های خاص با اختلال عملکرد گیرنده‌های NK و افزایش خطر ابتلا به اندومتریوز همراه هستند (۸۶). به‌طور کلی، سرکوب عملکرد NK چه از طریق افزایش سیگنال‌های بازدارنده و چه کاهش سیگنال‌های فعال‌کننده، شرایطی را فراهم می‌کند که ضایعات اندومتر نابجا بتوانند از پاسخ ایمنی فرار کرده، تکثیر یابند و باقی بمانند (۷۹، ۷۸).

تاثیر آگونیست هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH آگونیست) بر سلول‌های NK: WU و همکارانش در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۶ میلادی روی ۳۰ خانم مبتلا به اندومتریوز در مقایسه با ۲۵ خانم به عنوان گروه کنترل به این نتیجه رسیدند که زیرجمعیت لنفوسیت‌های CD3- CD69+ در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی و مایع صفاقی طی درمان ۶ ماهه با GnRH آگونیست افزایش یافته است (۸۷). در مطالعه‌ای دیگر در سال ۱۹۹۷ میلادی توسط Hsu و همکارانش، تغییرات در زیرجمعیت‌های لنفوسیت‌ها و فعالیت میتوژنیک لنفوسیتی در ۲۶ خانم ۴۱-۲۶ ساله مبتلا به اندومتریوز که به مدت ۲ الی ۹ سال مشکل ناباروری داشتند و تحت درمان در طی بازه زمانی ۶ ماهه تا ۱ ساله با GnRH آگونیست بودند، مورد ارزیابی قرار گرفت. طبق نتیجه این مطالعه، افزایش قابل توجه سلول‌های NK بعد از درمان با GnRH آگونیست همراه با سطح سرکوب شده استرادیول مشاهده شده است (۸۸). در سال ۱۹۹۹ میلادی Umesakin و همکاران، فعالیت سلول‌های NK را در ۱۱ خانم تحت درمان با GnRH آگونیست مورد مطالعه قرار داده‌اند، که ۸ بیمار مبتلا به اندومتریوز بودند. در این مطالعه نشان داده شد که فعالیت سلول‌های NK خون محیطی قبل از درمان با GnRH آگونیست نسبت به بعد از درمان (طی دوره ۵-۴ ماهه) افزایش یافت. آن‌ها اینگونه نتیجه‌گیری کردند که درمان استاندارد GnRH آگونیست برای اندومتریوز و لیومیوم رحم ممکن است فعالیت سلول‌های NK را افزایش دهد (۸۹). در سال ۲۰۰۴ میلادی، Maeda و همکاران سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی ۹۸ خانم ژاپنی که از طریق لاپاراسکوپی اندومتریوز آن‌ها تشخیص داده شده بود، ۱ ماه پس از جراحی لاپاراسکوپی (۳۶ بیمار) و ۱۲ هفته پس از درمان GnRH آگونیست (۱۸ بیمار) را مقایسه کردند و ۱۰۴ خانم به عنوان گروه کنترل وارد این مطالعه شدند. در این مطالعه، بیان گیرنده مهار NK کشندگی (KIR) (CD158a) در سلول‌های NK در نمونه‌های خون محیطی و مایع صفاقی با فلوسیتومتری بررسی شد. نتایج نشان داد که درصد سلول‌های بیان کننده CD158a در بین سلول‌های بیان کننده CD16+ در مایع صفاقی و خون محیطی در گروه اندومتریوز به طور معناداری بیشتر از خانم‌های کنترل بود. تفاوت معناداری در نسبت CD158a+ بین NK های خون محیطی قبل و ۱ ماه پس از جراحی لاپاراسکوپی یا ۱۲ هفته پس از شروع درمان GnRH آگونیست وجود نداشت (۴۵).

هستند که به‌طور خاص در بیماران اندومتریوز مطالعه نشده است (۷۳)(شکل ۴).

مسدود کردن گیرنده‌های مهار سلول‌های NK: اتصال HLA-G به گیرنده‌های LILRB1 و LILRB2 روی سلول‌های NK در پاتوژن اندومتریوز مهم است. هنگامی که HLA-G که در بافت اندومتر نابجا بیان می‌شود، به گیرنده‌ها متصل می‌شود، عملکرد سلول‌های NK مهار می‌شود (۸۳). در اندومتریوز بیان بالاتری از گیرنده CD94/NKG2A روی سلول‌های NK وجود دارند و با اتصال لیگاند آن، HLA-E، عملکرد سلول‌های NK مهار می‌شود. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۸ میلادی توسط Galandrini و همکارانش در کشور ایتالیا انجام گرفت، روی نمونه‌های مایع صفاقی، خون محیطی، بافت اندومتریوتیک و بافت اندومتر ۲۰ خانم مبتلا به اندومتریوز در مقایسه با نمونه‌های ۱۲ خانم به‌عنوان گروه کنترل با تکنیک‌های فلوسیتومتری و qPCR و سنجش کشندگی سلولی مطالعه شد و نشان داده شد که سلول‌های NK در گروه اندومتریوز نسبت قابل توجهی CD94/NKG2A را نسبت به گروه کنترل بیان می‌کنند. افزایش بیان CD94/NKG2A در سلول‌های NK صفاقی باعث مقاومت بافت اندومتریوتیک در برابر کشندگی سلول NK شده و به پیشرفت این بیماری کمک می‌کند. مهار برهم‌کنش NKG2A و HLA-E باعث مهار برهم‌کنش و افزایش واکنش‌پذیری NK می‌شود و کشندگی سلولی آن‌ها را افزایش می‌دهد (۴۴).

۳- راهکارهای درمانی با به‌کارگیری سلول‌های NK در اندومتریوز: اگر اثبات شود که فرار ایمنی سلول‌های اندومتریوتیک در بیماری اندومتریوز، اجازه به وجود آمدن و رشد آن‌ها، با عملکرد گیرنده‌های سلول‌های NK مرتبط است؛ می‌توان در خصوص کاربرد ایمونوتراپی در درمان انواع شدید اندومتریوز بررسی کرد. امروزه با کاربرد مسدود کننده‌های گیرنده مهارکننده NK در درمان سرطان (۹۰، ۹۱) و تحقیقات بیشتر و درک بهتر در مورد دخالت عملکرد و گیرنده سلول‌های NK در اندومتریوز، توسعه استراتژی‌های درمانی جدید بر پایه ایمونوتراپی تقویت شده است (۹۰) که می‌تواند باعث بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا شده و رویکردی جدید نسبت به ناباروری مرتبط به اندومتریوز شده باشد. امروزه محققان در حال بررسی پتانسیل استفاده از سلول‌های NK به عنوان یک هدف درمانی برای اندومتریوز هستند و امیدوارند درمان‌های جدیدی ایجاد کنند که بتواند از رشد و گسترش ضایعه آندومتریوتیک جلوگیری کند. نتایج نشان می‌دهد که سلول‌های NK ممکن است کلید بازگشایی درمان‌های جدید برای این اختلال رایج را داشته باشند. گزینه‌های درمانی افزایش فعالیت سلول‌های NK عبارتند از: مهار تعامل گیرنده-لیگاند مهار برای PD-1/PDL-1، NKG2A، LILRB1/2 و KIR2DL1 (۸۴، ۸۵)، تحریک سلول‌های NK با IL-2 و یا درمان مایکوباکتریایی با BCG. اگرچه این درمان‌ها نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان می‌دهند اما متأسفانه دارای عوارض جانبی



شکل ۴: گزینه‌های درمانی سلول NK در اندومتریوز. مهار تعامل گیرنده-لیگاند مهار، مهار فاکتور $TGF-\beta$ ، تحریک سلول‌های NK با IL-2 و درمان مایکوباکتریایی با BCG (۸۲)

هنگامی که PD-1 در سلول NK به PD-L1 در سلول‌های اندومتریوتیک متصل شود، عملکرد سلول‌های NK مهار می‌شود پس مهار نقطه بازرسی سلول‌های NK با به‌کارگیری

مهار نقطه بازرسی (Check point) سلول‌های NK: در سال ۲۰۱۸ میلادی در مطالعه انجام شده توسط WU و همکاران در کشور چین، مشخص شد که بیان PD-1/PD-L1 در اندومتر یوتوپیک و نابجا در بیماران اندومتریوز افزایش یافته است (۸۰).

اندومتر می‌شود. دو سویه مختلف (Bacillus: BCG Calmette-Guérin) (۹۴) به عنوان درمان برای تحریک سلول‌های NK استفاده می‌شوند. در مطالعه‌ای سلول‌های NK جدا شده از سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی تیمار شده با BCG، بیشترین افزایش کشندگی سلولی را نشان دادند و سلول‌های NK تیمار شده در کشتن سلول‌های استرومایی اندومتر موثرتر بودند (۹۴).

سلول درمانی با به کارگیری سلول‌های NK: Zhang و Ren که در سال ۲۰۱۹ میلادی در سایت کارآزمایی بالینی ثبت کرده‌اند، به درمان با سلول‌های NK اتولوگ در ۶۰ خانم مبتلا به اندومتریوز که نیمی از آن‌ها درمان دارویی استاندارد با GnRH آگونیست دریافت خواهند کرد و نیمی دیگر همان درمان را همراه با سلول درمانی با به کارگیری سلول‌های NK اتولوگ دریافت خواهند کرد، اشاره کرده‌اند این مطالعه در فاز ۱ کارآزمایی بالینی در حال انجام است و هنوز نتایج آن منتشر نشده است (۹۵).

روش بررسی

در این مطالعه، به منظور جمع‌آوری و بررسی پیشینه پژوهش مرتبط با نقش سلول‌های NK در اندومتریوز، جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های داده معتبر علمی شامل PubMed، Google Scholar، Scopus، Web of Science و Science Direct انجام شد. بازه زمانی جستجو از سال ۱۹۹۵ تا ۲۰۲۴ در نظر گرفته شد. مقالات با توجه به کلید واژه‌های تخصصی نظیر: "Endometriosis"، "Natural Killer Cells"، "NK cell activity"، "Immunology of endometriosis"، "GnRH agonist and antagonist protocols" انتخاب شدند.

نتیجه‌گیری

اندومتریوز یک بیماری پیچیده و چندعاملی است که در شکل‌گیری و تداوم آن، عوامل مختلفی نظیر عوامل هورمونی، ژنتیکی، محیطی و ایمنی به‌طور هم‌زمان نقش دارند. شواهد نشان می‌دهد که یکی از مهم‌ترین عوامل در بقای سلول‌های اندومتریوتیک، اختلال در عملکرد سیستم ایمنی است. در شرایط طبیعی، سلول‌های اندومتر نابجا توسط مکانیسم‌های دفاعی بدن حذف می‌شوند، اما در بیماران مبتلا، این فرایند ناکارآمد بوده و زمینه برای کاشت و رشد ضایعات فراهم می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که چندین دسته از سلول‌های ایمنی، از جمله ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T، سلول‌های دندریتیک و به ویژه سلول‌های NK در اندومتریوز دچار تغییر عملکرد می‌شوند. کاهش فعالیت

آنتی‌بادی‌های anti-PD/ anti-PD-L1 نیز می‌تواند رویکرد درمانی بالقوه برای بیماری‌ها باشد (۸۵، ۸۰).

مهار TGF- β : نشان داده شده است که سلول‌های NK سیتوتوکسیک در نظارت ایمنی صفاقی نقش ایفا می‌کنند و عملکرد آن‌ها در خانم‌های مبتلا به اندومتریوز مختل می‌شود. این سلول‌ها میزان TGF- β فراوانی آزاد می‌کنند که به عنوان مولکول تنظیم‌کننده ایمنی شناخته شده است و می‌تواند باعث سرکوب عملکرد سلول‌های NK و سرکوب بیان NKG2D شود و در نتیجه می‌تواند باعث مهار کشندگی سلولی NK در خانم‌های مبتلا به اندومتریوز باشد. نشان داده شده است که خنثی‌سازی TGF- β باعث افزایش فعالیت کشندگی سلولی سلول‌های NK می‌شود (۹۲-۸۶).

تحریک سلول‌های NK با IL-2: علاوه بر مهار سیتوکین‌ها جهت افزایش فعالیت سیتوتوکسیک سلول‌های NK، سیتوکین درمانی تحریکی با IL-2 می‌تواند یک گزینه درمانی باشد. به‌طوریکه تحریک با IL-2 می‌تواند درصد سلول‌های CD107a+، NK CD56+ را در بین سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی خانم‌های مبتلا به اندومتریوز افزایش دهد (۳۶). همچنین در مطالعه دیگر در موش، ۲۰ موش صحرایی ماده ویستار برای کاشت بافت اندومتر اتولوگ در سطح داخلی دیواره شکم تحت عمل جراحی قرار گرفتند و ۲۰ موش تحت عمل جراحی بدون کاشت بافت اندومتر (sham) قرار گرفتند. پس از یک ماه، موش‌ها با IL-2 یا دارونما به‌صورت داخل صفاقی تحت درمان قرار گرفتند و پس از گذشت یک ماه، تحت عمل جراحی برای تعیین اندازه ضایعات اندومتریوتیک قرار گرفتند و دوز دوم درمان را دریافت کردند. نمونه خون و مایع صفاقی در اولین جراحی و قبل از آن جمع‌آوری شد. پس از درمان با IL-2، موش‌ها کاهش قابل توجهی در اندازه ضایعات اکتوپیک نسبت به اندازه اولیه پس از سومین و آخرین اندازه‌گیری نشان دادند. در آخرین اندازه‌گیری، اندازه ضایعه به‌طور قابل توجهی با گروه دارونما متفاوت بود. علاوه بر این، سلول‌های NK صفاقی و سلول‌های دندریتیک در موش‌های تحت درمان با IL-2 افزایش یافت و تعداد بیشتری از لنفوسیت‌های فعال، ماکروفاژها، سلول‌های NK و DC در ضایعات اندومتریوتیک گزارش شدند (۹۳، ۸۲).

درمان با مایکوباکتریوم BCG: درمان به کمک مایکوباکتریوم در اندومتریوز باعث از بین رفتن موثر سلول‌های استرومایی

سپاس‌گزاری

نویسندگان این مقاله مراتب تشکر خود را از اعضای محترم کارگروه علمی اندومتریوز پژوهشگاه رویان اعلام می‌دارند. نگارش این مقاله مروری در راستای پایان‌نامه کارشناسی ارشد خانم روشنگر بلالک می‌باشد.

حامی مالی

ندارد.

تعارض در منافع

وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

در ایده، نگارش و ویرایش مقاله کلیه نویسندگان مشارکت داشتند.

سلول‌های NK و تغییر در تعادل گیرنده‌های مهارتی و فعال‌کننده، توانایی بدن در شناسایی و حذف سلول‌های اندومتریوتیک را کاهش داده و این موضوع نقش مهمی در پیشرفت بیماری دارد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که علاوه بر روش‌های درمانی رایج مانند درمان‌های دارویی و جراحی، توجه به اصلاح پاسخ‌های ایمنی می‌تواند مسیر تازه‌ای در درمان اندومتریوز باشد. هدف قرار دادن سلول‌های NK و تعدیل عملکرد آن‌ها از طریق روش‌های نوین ایمونوتراپی، افق امیدوارکننده‌ای برای بهبود کیفیت زندگی بیماران ایجاد می‌کند. با این حال، نیاز به مطالعات گسترده‌تر همچنان وجود دارد تا اثربخشی این رویکردها در سطح بالینی به‌طور کامل روشن شود.

References:

1. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Daguati R, Crosignani, *et al.* **Endometriosis: Current and Future Medical Therapies.** Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008; 22(2): 275-306.
2. Giudice LC. **Clinical Practice: Endometriosis.** Engl J Med 2010; 362(25): 2389-98.
3. Yovich JL, Rowlands PK, Lingham S, Sillender M, Srinivasan S, *et al.* **Pathogenesis of endometriosis: Look no further than John Sampson.** Reprod Biomed Online 2020; 40(1): 7-11.
4. Sampson JA. **Heterotopic or Misplaced Endometrial Tissue.** Am J Obstet Gynecol 1925; 10(5): 649-64.
5. Sampson JA. **The Development of the Implantation Theory for the Origin of Peritoneal Endometriosis.** American Journal of Obstetrics and Gynecology 1940; 40(4): 549-57.
6. Nisolle M, Donnez J. **Peritoneal Endometriosis, Ovarian Endometriosis, and Adenomyotic Nodules of The Rectovaginal Septum are Three Different Entities.** Fertil Steril 1997; 68(4): 585-96.
7. Burney RO, Giudice LC. **Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis.** Fertil Steril 2012; 98(3): 511-9.
8. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. **Theories on the Pathogenesis of Endometriosis.** Int J Reprod Med 2014; 2014(1): 179515.
9. Nasu K, Yuge A, Tsuno A, Nishida M, Narahara H. **Involvement of Resistance to Apoptosis in the Pathogenesis of Endometriosis.** Histol Histopathol 2009; 24(9): 1181-92.
10. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. **Role of Cytokines in Endometriosis.** Fertil Steril 2001; 76(1): 1-10.
11. Johnson NP, Hummelshoj L, M.S. Abrao, G.D. Adamson, C. Allaire, V. Amelung, E, *et al*; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. **Consensus on Current Management of Endometriosis.** Hum Reprod 2013; 28(6): 1552-68.
12. Pabona JM, Simmen FA, Nikiforov MA, Zhuang D, Shankar K, Velarde MC, *et al.* **Krüppel-Like Factor 9**

- and Progesterone Receptor Coregulation of Decidualizing Endometrial Stromal Cells: Implications for the Pathogenesis of Endometriosis.* J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(3): E376-E92.
13. Thiruchelvam U, Wingfield M, O'Farrelly C. *Natural Killer Cells: Key Players in Endometriosis.* Am J Reprod Immunol 2015; 74(4): 291-301
 14. Crispin PCA, Jammal MP, Murta EFC, Nomelini RS. *Endometriosis: What Is the Influence of Immune Cells?* Immunol Invest 2021; 50(4): 372-88.
 15. Gazvani R, Templeton A. *Peritoneal Environment, Cytokines and Angiogenesis in the Pathophysiology of Endometriosis.* Reproduction 2002; 123(2): 217-26.
 16. Roumandeh N, Saremi A, Zare A. *Immunology of Endometriosis; A Systematic Review.* SJMR 2019; 3(4): 25-31.
 17. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, et al. *The Immunopathophysiology of Endometriosis.* Trends Mol Med 2018; 24(9): 748-62.
 18. Fukui A, Mai C, Saeki S, Yamamoto M, Takeyama R, Kato T, et al. *Pelvic Endometriosis and Natural Killer Cell Immunity.* Am J Reprod Immunol 2021; 85(4): e13342.
 19. Vallvé-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. *The Endometrial Immune Environment of Women with Endometriosis.* Hum Reprod Update 2019; 25(5): 564-91.
 20. Taylor RN, Hummelshoj L, Stratton P, Vercellini P. *Pain and Endometriosis: Etiology, Impact, and Therapeutics.* Middle East Fertil Soc J 2012; 17(4): 221-5.
 21. Shokouhifar A, Firouzi J, Nouri M, Sarab GA, Ebrahimi M. *NK Cell Upraises in the Dark World of Cancer Stem Cells.* Cancer Cell Int 2021; 21: 682.
 22. Mahajan D, Sharma NR, Kancharla S, Kolli P, Tripathy A, Sharma AK, et al. *Role of Natural Killer Cells During Pregnancy and Related Complications.* Biomolecules 2022; 12(1): 68.
 23. Wu SY, Fu T, Jiang YZ, Shao ZM. *Natural Killer Cells in Cancer Biology and Therapy.* Mol Cancer 2020; 19: 1-26.
 24. Zhang J, Zheng H, Diao Y. *Natural Killer Cells and Current Applications of Chimeric Antigen Receptor-Modified NK-92 Cells in Tumor Immunotherapy.* Int J Mol Sci 2019; 20(2): 317.
 25. Sentman CL, Meadows SK, Wira CR, Eriksson M. *Recruitment of Uterine NK Cells: Induction of CXC Chemokine Ligands 10 and 11 in Human Endometrium by Estradiol and Progesterone.* J Immunol 2004; 173(11): 6760-6.
 26. Croy BA, He H, Esadeg S, Wei Q, McCartney D, Zhang J, et al. *Uterine Natural Killer Cells: Insights to their Cellular and Molecular Biology from Mouse Modelling.* Reproduction 2003; 126(2): 149-60.
 27. Somigliana E, Viganò P, Gaffuri B, Candiani M, Busacca M, Di Blasio AM, et al. *Modulation of NK Cell Lytic Function by Endometrial Secretory Factors: Potential Role in Endometriosis.* Am J Reprod Immunol 1996; 36(5): 295-300.
 28. Berke G. *Killing Mechanisms of Cytotoxic Lymphocytes.* Curr Opin Hematol 1997; 4(1): 32-40.
 29. Ścieżyńska A, Komorowski M, Soszyńska M, Malejczyk J. *NK Cells as Potential Targets for Immunotherapy in Endometriosis.* J clin Med 2019; 8(9): 1468.
 30. Kikuchi Y, Ishikawa N, Hirata J, Imaizumi E, Sasa H, Nagata I. *Changes of Peripheral Blood Lymphocyte Subsets Before and after Operation of*

- Patients with Endometriosis*. Acta Obstet Gynecol Scand 1993; 72(3): 157-61.
31. Tanaka E, Sendo F, Kawagoe S, Hiroi M. *Decreased Natural Killer Cell Activity in Women with Endometriosis*. Gynecol Obstet Invest 1992; 34(1): 27-30.
 32. Oral E, Olive DL, Arici A. *The Peritoneal Environment in Endometriosis*. Hum Reprod Update 1996; 2(5): 385-98
 33. Jeung I, Cheon K, Kim MR. *Decreased Cytotoxicity of Peripheral and Peritoneal Natural Killer Cell in Endometriosis*. Biomed Res Int 2016; 2016(1): 2916070.
 34. Saeki S, Fukui A, Mai C, Takeyama R, Yamaya A, Shibahara H. *Co-Expression of Activating and Inhibitory Receptors on Peritoneal Fluid NK Cells in Women with Endometriosis*. J Reprod Immunol 2023; 155: 103765.
 35. Saeki S, Fukui A, Mai C, Takeyama R, Yamaya A, Shibahara H. *Co-Expression of Activating and Inhibitory Receptors on Peritoneal Fluid NK Cells Differs Between Deep Endometriosis and Peritoneal Endometriosis*. J Reprod Immunol 2023; 155: 103765.
 36. Muharam R, Febri RR, Prabowo KA, Bustami A, Mansur IG. *Increased Levels of CD107a and Intracellular Cytokines in IL-2 Stimulated Pbmcs from Endometriosis Patients*. Int J Inflam 2021; 2021: 5760959.
 37. González-Foruria I, Santulli P, Chouzenoux S, Carmona F, Batteux F, Chapron C, et al. *Soluble Ligands for the NKG2D Receptor are Released During Endometriosis and Correlate with Disease Severity*. PLoS One 2015; 10(3): e0119961.
 38. Jeung IC, Chung YJ, Chae B, Kang SY, Song JY, Jo HH, et al. *Effect of Helixor a on Natural Killer Cell Activity in Endometriosis*. Int J Med Sci 2015; 12(1): 42-7.
 39. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. *The Natural Killer Activity of Peritoneal Fluid Lymphocytes Is Decreased in Women with Endometriosis*. Fertil Steril 1992; 58(2): 290-5.
 40. Maeda N, Izumiya C, Taniguchi K, Matsushima S, Fukaya T. *Role of NK Cells and HLA-G in Endometriosis*. Front Biosci (Schol Ed) 2012; 4(4): 1568-81.
 41. Hornung D, Fujii E, Lim KH, Vigne JL, McMaster MT, Taylor RN. *Histocompatibility Leukocyte Antigen-G Is Not Expressed by Endometriosis or Endometrial Tissue*. Fertil steril 2001; 75(4): 814-7.
 42. Eidukaite A, Tamosiunas V. *Soluble HLA-G in the Peritoneal Fluid of Women with Endometriosis*. Fertil Steril 2008; 89(2): 465-7.
 43. Rached MR, Coelho V, Marin MLC, Pincerato K, Fujita A, Kalil JE, et al. *HLA-G Is Upregulated in Advanced Endometriosis*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019; 235: 36-41.
 44. Galandrini R, et al. *Increased Frequency of Human Leukocyte Antigen-E Inhibitory Receptor CD94/NKG2A-Expressing Peritoneal Natural Killer Cells in Patients with Endometriosis*. Fertil steril 2008; 89(5): 1490-6.
 45. Maeda N, Izumiya C, Kusum T, Masumoto T, Yamashita C, Yamamoto Y, et al. *Killer Inhibitory Receptor CD158a Overexpression among Natural Killer Cells in Women with Endometriosis Is Undiminished by Laparoscopic Surgery and Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Treatment*. Am J Reproductive Immunol 2004; 51(5): 364-72.

46. Mohammadi T, Delbandi Aa, Moradi Z. *Evaluation of Peritoneal Fluid and Serum Soluble Fas Ligand (Sfasl) Levels in Women with Endometriosis Compared to Non-Endometriotic Controls*. Razi Journal of Medical Sciences (Journal of Iran University of Medical Sciences) 2018; 25(9): 66-72.
47. Becker JC, Dummer R, Hartmann AA, Burg G, Schmidt RE. *Shedding of ICAM-1 From Human Melanoma Cell Lines Induced by IFN-Gamma and Tumor Necrosis Factor-Alpha. Functional Consequences on Cell-Mediated Cytotoxicity*. J Immunol 1991; 147(12): 4398-401.
48. Viganò P, Gaffuri B, Somigliana E, Busacca M, Di Blasio AM, Vignali M. *Expression of Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)-1 Mrna and Protein Is Enhanced in Endometriosis Versus Endometrial Stromal Cells in Culture*. Mol Human Rep 1998; 4(12): 1150-6.
49. Funamizu A, Fukui A, Kamo M, Fuchinoue K, Yokota M, Fukuhara R, et al. *Expression of Natural Cytotoxicity Receptors on Peritoneal Fluid Natural Killer Cell and Cytokine Production by Peritoneal Fluid Natural Killer Cell in Women with Endometriosis*. Am J Reprod Immunol 2014; 71(4): 359-67.
50. Hernández Guerrero CA, Tlapanco Barba R, Ramos Pérez C, Velázquez Ramírez N, Castro Eguiluz D, Cébulo Vázquez A. *Endometriosis and Discouragement of Immunology Cytotoxic Characteristics*. Ginecol Obstet Mex 2003; 71: 559-74.
51. Wu MY, Ho HN. *The Role of Cytokines in Endometriosis*. American J Reprod Immunol 2003; 49(5): 285-96.
52. Hassa H, Tanir HM, Tekin B, Kirilmaz SD, Sahin Mutlu F. *Cytokine and Immune Cell Levels in Peritoneal Fluid and Peripheral Blood of Women with Early-And Late-Staged Endometriosis*. Arch Gynecol Obstet 2009; 279(6): 891-5.
53. Barcz E, Milewski Ł, Dziunycz P, Kamiński P, Płoski R, Malejczyk J. *Peritoneal Cytokines and Adhesion Formation in Endometriosis: An Inverse Association with Vascular Endothelial Growth Factor Concentration*. Fertil steril 2012; 97(6): 1380-6.
54. Scholl B, Bersinger NA, Kuhn A, Mueller MD. *Correlation between Symptoms of Pain and Peritoneal Fluid Inflammatory Cytokine Concentrations in Endometriosis*. Gynecol Endocrinol 2009; 25(11): 701-6.
55. Lv D, Song H, Shi G. *Anti-TNF-A Treatment for Pelvic Pain Associated with Endometriosis*. Cochrane Database of Syst Rev 2010; 3: CD008088.
56. Buyalos RP, Funari VA, Azziz R, Watson JM, Martinez-Maza O. *Elevated Interleukin-6 Levels in Peritoneal Fluid of Patients with Pelvic Pathology*. Fertil Steril 1992; 58(2): 302-6.
57. Cheong YC, Laird SM, Shelton JB, Ledger WL, Li TC, Cooke ID. *The Correlation of Adhesions and Peritoneal Fluid Cytokine Concentrations: A Pilot Study*. Hum Reproduction 2002; 17(4): 1039-45.
58. Harada T, Yoshioka H, Yoshida S, Iwabe T, Onohara Y, Tanikawa M, et al. *Increased Interleukin-6 Levels in Peritoneal Fluid of Infertile Patients with Active Endometriosis*. Am J Obstet Gynecol 1997; 176(3): 593-7.
59. Ryan IP, Tseng JF, Schriock ED, Khorram O, Landers DV, Taylor RN. *Interleukin-8 Concentrations are Elevated in Peritoneal Fluid of Women with Endometriosis*. Fertil steril 1995; 63(4): 929-32.

60. Arici A, Tazuke SI, Attar E, Kliman HJ, Olive DL. *Interleukin-8 Concentration in Peritoneal Fluid of Patients with Endometriosis and Modulation of Interleukin-8 Expression in Human Mesothelial Cells*. Mol Hum Reprod 1996; 2(1): 40-5.
61. Ho HN, Chen HF, Chen SU, Chao KH, Yang YS, Huang SC, et al. *Gonadotropin Releasing Hormone (Gnrh) Agonist Induces Down-Regulation of the CD3+ CD25+ Lymphocyte Subpopulation in Peripheral Blood*. Am J Reprod Immunol 1995; 33(3): 243-52.
62. Matsuoka S, Maeda N, Izumiya C, Yamashita C, Nishimori Y, Fukaya T. *Expression of Inhibitory-Motif Killer Immunoglobulin-Like Receptor, KIR2DL1, Is Increased in Natural Killer Cells from Women with Pelvic Endometriosis*. Am J Rep Immunol 2005; 53(5): 249-54.
63. Walankiewicz M, Grywalska E, Krasowska E, Hymos A, Sobstyl M, Kotarski J, et al. *The Role of NK and NKT-Like Cells in Endometriosis*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 206: e1-e127.
64. Dias JA Jr, Podgaec S, de Oliveira RM, Carnevale Marin ML, Baracat EC, Abrão MS. *Patients with Endometriosis of the Rectosigmoid Have a Higher Percentage of Natural Killer Cells in Peripheral Blood*. J Minim Invasive Gynecol 2012; 19(3): 317-24.
65. Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M, Muzzioli M, Di Stefano G, Fabris N. *Natural Killer Activity in Stage III and IV Endometriosis: Impaired Cytotoxicity and Retained Lymphokine Responsiveness of Natural Killer Cells*. Gynecol Endocrinol 1995; 9(2): 125-30.
66. Wang L, Li L, Li Y, Huang C, Lian R, Wu T, et al. *A History of Endometriosis Is Associated with Decreased Peripheral NK Cytotoxicity and Increased Infiltration of Uterine CD68+ Macrophages*. Front Immunol 2021; 12: 711231.
67. He J, Xu Y, Yi M, Gu C, Zhu Y, Hu G. *Involvement of Natural Killer Cells in the Pathogenesis of Endometriosis in Patients with Pelvic Pain*. Journal of Int Med Res 2020; 48(7): 0300060519871407.
68. He J, Xu Y, Yi M, Gu C, Zhu Y, Hu G. *Killer Immunoglobulin-Like Receptors/Human Leukocyte Antigen Class-I, A Crucial Immune Pathway in Cancer*. Ann Transl Med 2020; 8(5): 244
69. Zhang C, Maeda N, Izumiya C, Yamamoto Y, Kusume T, Oguri H, et al. *Killer Immunoglobulin-Like Receptor and Human Leukocyte Antigen Expression as Immunodiagnostic Parameters for Pelvic Endometriosis*. Am J Reprod Immunol, 2006; 55(2): 106-14.
70. Xu H. *Expressions of Natural Cytotoxicity Receptor, NKG2D and NKG2D Ligands in Endometriosis*. J Reprod Immunol 2019; 136: 102615.
71. Bellelis P, Frediani Barbeiro D, Gueuvoghlianian-Silva BY, Kalil J, Abrão MS, Podgaec S. *Interleukin-15 and Interleukin-7 are the Major Cytokines to Maintain Endometriosis*. Gynecol Obstet Invest 2019; 84(5): 435-44.
72. Kanzaki H, Wang HS, Kariya M, Mori T. *Suppression of Natural Killer Cell Activity by Sera From Patients with Endometriosis*. Am J Obstet Gynecol 1992; 167(1): 257-61 .
73. McMenamin M, Lysakova-Devine T, Wingfield M, O'Herlihy C, O'Farrelly C. *Endometrial Aspiration Biopsy: A Non-Invasive Method of Obtaining Functional Lymphoid Progenitor Cells and Mature Natural Killer Cells*. Reprod Biomed Online 2012; 25(3): 322-8.

74. Giuliani E, Parkin KL, Lessey BA, Young SL, Fazleabas AT. *Characterization of Uterine NK Cells in Women with Infertility or Recurrent Pregnancy Loss and Associated Endometriosis*. Am J Reprod Immunol 2014; 72(3): 262-9.
75. Vacca P, Moretta L, Moretta A, Mingari MC. *Origin, Phenotype and Function of Human Natural Killer Cells in Pregnancy*. Trends Immunol 2011; 32(11): 517-23.
76. Drury JA, Parkin KL, Coyne L, Giuliani E, Fazleabas AT, Hapangama DK. *The Dynamic Changes in The Number of Uterine Natural Killer Cells Are Specific to the Eutopic but Not to the Ectopic Endometrium in Women and in a Baboon Model of Endometriosis*. Reprod Biolo Endocrinol 2018; 16: 67.
77. Reis JL, Rosa NN, Ângelo-Dias M, Martins C, Borrego LM, Lima J. *Natural Killer Cell Receptors and Endometriosis: A Systematic Review*. Int J Mol Sci 2022; 24(1): 331.
- Maeda N, Izumiya C, Oguri H, Kusume T, Yamamoto Y, Fukaya T. *Aberrant Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 and Killer Inhibitory Receptors Induces Immune Tolerance in Women with Pelvic Endometriosis*. Fertil Steril 2002; 77(4): 679-83.
78. Eidukaite A, Siaurys A, Tamosiunas V. *Aberrant Expression of CD95 and CD69 Molecules Among CD56+ Cells in Women with Endometriosis*. Am J Reprod Immunol 2006; 55(4): 276-81.
79. Wu, Lukanxuan, et al. *Expression of Programmed Death-1 (PD-1) and Its Ligand PD-L1 Is Upregulated in Endometriosis and Promoted by 17beta-Estradiol*. Gynecol Endocrinol 2019; 35(3): 251-6.
80. Barrier BF, Kendall BS, Ryan CE, Sharpe-Timms KL. *Hla-G Is Expressed by The Glandular Epithelium of Peritoneal Endometriosis but Not in Eutopic Endometrium* Hum Reprod 2006; 21(4): 864-9.
81. Hoogstad-van Evert J, Paap R, Nap A, van der Molen R. *The Promises of Natural Killer Cell Therapy in Endometriosis*. Int J Mol Sci 2022; 23(10): 5539.
82. Bylińska A, Wilczyńska K, Malejczyk J, Milewski Ł, Wagner M, Jasek M, et al. *The Impact of Hla-G, Lirb1 and Lirb2 Gene Polymorphisms on Susceptibility to and Severity of Endometriosis*. Mol Genet Genomics 2018; 293(3): 601-13.
83. Hawinkels LJ, Ten Dijke P. *Exploring Anti-TGF-β Therapies in Cancer and Fibrosis*. Growth factors 2011; 29(4): 140-52.
84. Katsuya Y, Horinouchi H, Asao T, Kitahara S, Goto Y, Kanda S, et al. *Expression of Programmed Death 1 (PD-1) and Its Ligand (PD-L1) in Thymic Epithelial Tumors: Impact on Treatment Efficacy and Alteration in Expression after Chemotherapy*. Lung Cancer 2016; 99: 4-10.
85. Barrier BF, Kendall BS, Ryan CE, Sharpe-Timms KL. *HLA-G Is Expressed by the Glandular Epithelium of Peritoneal Endometriosis but Not in Eutopic Endometrium*. Obstet Gynecol Surv 2006; 61(9): 586-7.
86. Wu MY, Chao KH, Chen SU, Chen HF, Yang YS, Huang SC, et al. *The Suppression of Peritoneal Cellular Immunity in Women with Endometriosis Could Be Restored after Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Treatment*. Am J Reprod Immunol 1996; 35(6): 510-6.

87. Hsu CC, Lin YS, Wang ST, Huang KE. *Immunomodulation in Women with Endometriosis Receiving Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist*. Obstet Gynecol, 1997; 89(6): 993-98.
88. Umesaki N, Tanaka T, Miyama M, Mizuno K, Kawamura N, Ogita S. *Increased natural killer cell activities in patients treated with gonadotropin releasing hormone agonist*. Gynecol Obstet Invest 1999; 48(1): 66-8.
89. Fabregat I, Fernando J, Mainez J, Sancho P. *TGF-Beta Signaling in Cancer Treatment*. Curr Pharm Des 2014; 20(17): 2934-47.
90. Sikora J, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A, Bednarek I, Kondera-Anasz Z. *The Involvement of Multifunctional TGF-B and Related Cytokines in Pathogenesis of Endometriosis*. Immunol Lett 2018; 201: 31-7.
91. Nataatmadja M, West J, Prabowo S, West M. *Angiotensin II Receptor Antagonism Reduces Transforming Growth Factor Beta and Smad Signaling in Thoracic Aortic Aneurysm*. Ochsner J 2013; 13(1): 42-8.
92. Velasco, Irene, Francisco Quereda, Rosa Bermejo, Adolfo Campos, Pedro Acien. *Intraperitoneal Recombinant Interleukin-2 Activates Leukocytes in Rat Endometriosis*. Journal of reproductive immunology 2007; 74(1-2): 124-32.
93. Clayton RD, Duffy SR, Wilkinson N, Garry R, Jackson AM. *Increase in Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC)-And CD56+ Cell-Mediated Killing of Endometrial Stromal Cells by Mycobacteria; A Possible Role in Endometriosis Immunotherapy*. Hum Reprod, 2004; 19(8): 1886-93.
94. ClinicalTrials.gov. Lili Ren, Min Zhang, *Clinical Study of NK Cells in the Treatment of Severe Endometriosis*. U.S. National Library of Medicine. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03948828>. Accessed June 22, 2026.