

IMPACTO DEL MICROBIOMA INTESTINAL EN PATOLOGÍAS REPRODUCTIVAS DEL ÚTERO: UNA PERSPECTIVA DE LA ENDOMETRIOSIS

AUTORES:

Martínez-Lara, Antonio;^{1,2,3} Keller, Lorena;⁴ Durán González, Elena;^{1,2} Ramírez Tejero, Jorge¹; Díaz López, Claudia;^{1,2} Pérez-Sánchez, Marta; Horcajadas, JA³; Cotán, David^{1,3}

¹Pronacera, Sevilla, España; ²Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España; ³SINAE, Sevilla, España; ⁴SINAE Argentina, Buenos Aires, Argentina

<https://doi.org/10.55634/3.1.6>

INTRODUCCIÓN:

La endometriosis (EM) es una enfermedad ginecológica crónica dependiente de estrógenos que se caracteriza por la presencia de glándulas endometriales y tejido similar al endometrio fuera del útero, acompañada de un proceso inflamatorio severo. La teoría de Sampson sobre la menstruación retrógrada es ampliamente considerada como una de las hipótesis más convincentes para explicar el origen de la EM. Recientemente, el microbioma humano se ha relacionado con su patogénesis y existe cierta evidencia de que puede modular el sistema inmunológico desde el intestino, por lo tanto, la generación de una respuesta inmune disfuncional causada por la disbiosis intestinal podría desempeñar un papel importante en el inicio y la progresión de la enfermedad.

OBJETIVOS:

Caracterizar el posible vínculo entre el microbioma intestinal y la endometriosis para identificar potenciales biomarcadores relacionados con la patología.

PARTICIPANTES Y METODOLOGÍA:

Se analizaron por metagenómica de las regiones V3-V4 del gen 16S rRNA, la diversidad, composición y abundancia bacteriana en heces de 77 mujeres (34 pacientes con EM y 43 controles), utilizando el cuestionario *ENDOMETRIOSIS HEALTH PROFILE* (EHP-5) como indicador de impacto de patología.

RESULTADOS:

Se hallaron 18 taxones diferentes entre controles y pacientes (p-valor < 0,05): 3 familias (*Bacteroidaceae*, *Lactobacillaceae* y *Desulfovibrionaceae*), 3 géneros (*Blautia*, *Anaerostipes* y *Lachnospira*) y 12 especies (*Roseburia intestinalis*, *Bacteroides uniformis*, *Anaerobutyricum hallii* entre otras). **Figura 1.**

La diversidad de familias y géneros fue mayor en EM, mientras que el grupo control presentó mayor diversidad de especies. Estos taxones estaban vinculados con la inflamación y la señalización de estrógenos.

Anaerostipes spp. correlacionó positivamente con el ítem “Infertilidad”, mientras que *Blautia spp.* y la familia *Bacteroidaceae* lo hicieron en sentido opuesto (correlación negativa) con casi la totalidad del cuestionario, especialmente con “Dolor pélvico” y “Dificultad al caminar”. **Figura 2.**

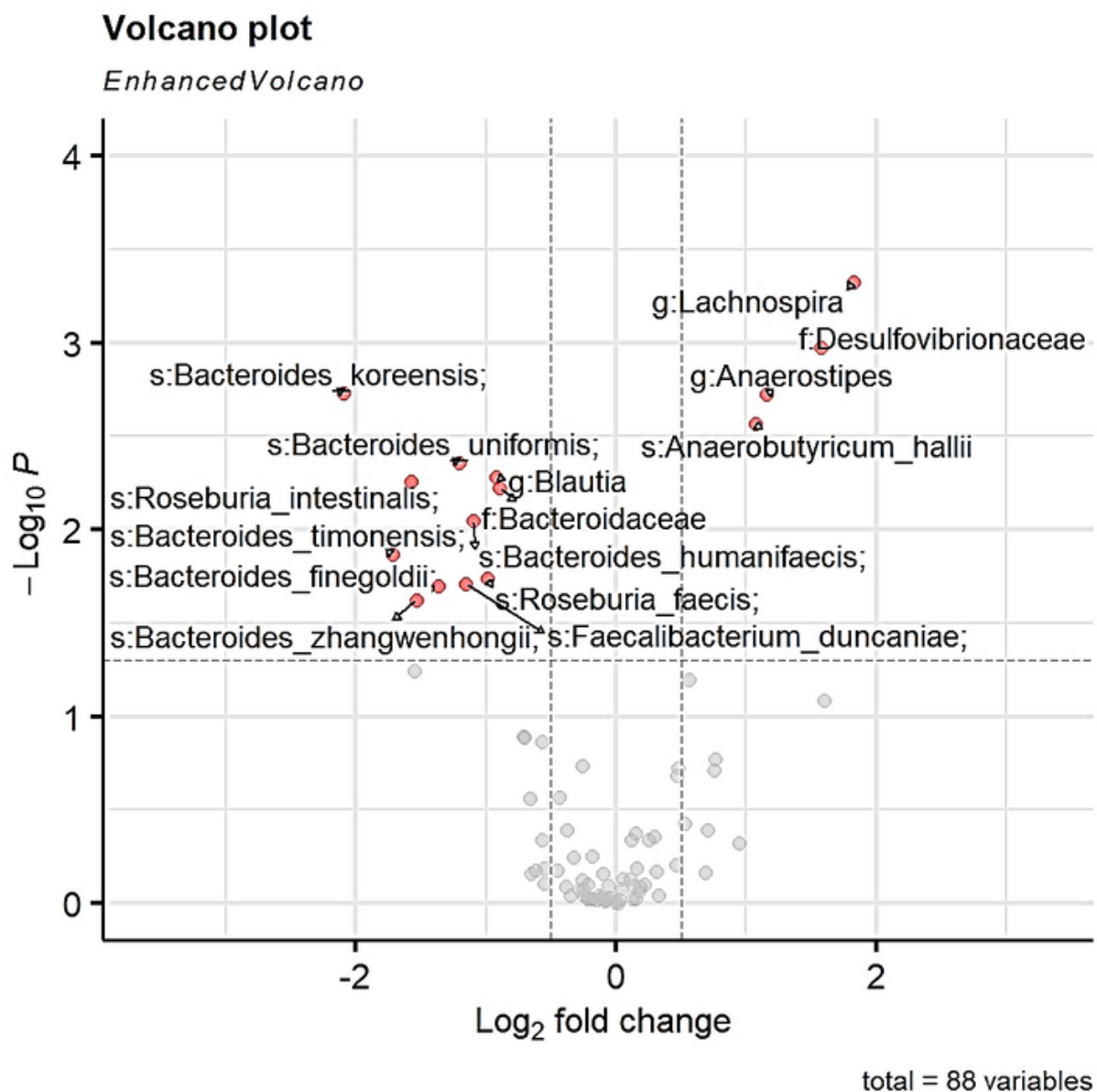


Figura 1.

Volcano plot. Taxones cuya abundancia presentó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de pacientes con EM. P-valor < 0,05

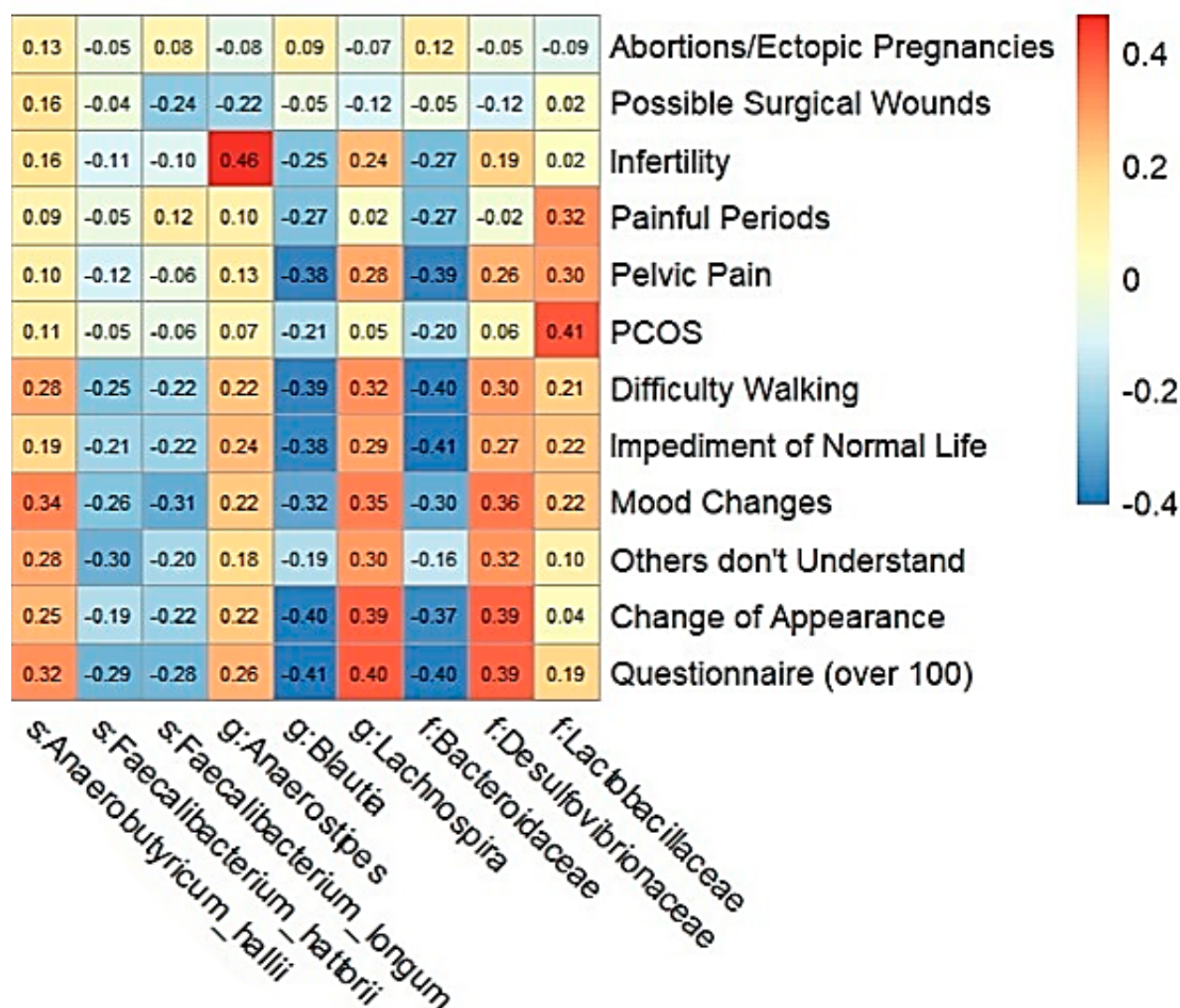


Figura 2.

Gráfico de correlación que muestra los microorganismos de los grupos de participantes en el estudio y las puntuaciones del EHP-5 para algunas de las variables analizadas relacionadas con la enfermedad.

CONCLUSIONES:

La etiopatogenia de la EM podría estar relacionada con la disbiosis intestinal. Además, los taxones identificados y sus metabolitos, componentes del estroboloma, podrían desempeñar un papel clave en el inicio de la enfermedad, proponiéndose como potenciales dianas pronósticas, diagnósticas y terapéuticas para el futuro.

Nuestro trabajo muestra por primera vez cómo los desequilibrios en el microbioma intestinal están asociados con los síntomas principales de EM, con un claro foco en la modulación del dolor.

BIBLIOGRAFÍA:

1. M. W. Laschke and M. D. Menger, "The gut microbiota: a puppet master in the pathogenesis of endometriosis?," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 215, no. 1, pp. 68.e1-68.e4, Jul. 2016, doi: 10.1016/J.AJOG.2016.02.036.
2. J. Lamceva, R. Uljanovs, and I. Strumfa, "The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis," Mar. 01, 2023, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). doi: 10.3390/ijms24054254.
3. G. Bonavina and H. S. Taylor, "Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment," Oct. 26, 2022, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fendo.2022.1020827.
4. L. Filip et al., "Endometriosis associated infertility: A critical review and analysis on etiopathogenesis and therapeutic approaches," Sep. 01, 2020, MDPI AG. doi: 10.3390/medicina56090460.
5. A. W. Horne and S. A. Missmer, "Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis," 2022, BMJ Publishing Group. doi: 10.1136/bmj-2022-070750.
6. J. Załęcka, K. Pankiewicz, T. Issat, and P. Ludański, "Molecular Mechanisms Underlying the Association between Endometriosis and Ectopic Pregnancy," Apr. 01, 2022, MDPI. doi: 10.3390/ijms23073490.
7. C. Zhong et al., "Analysis of IVF/ICSI Outcomes in Endometriosis Patients With Recurrent Implantation Failure: Influence on Cumulative Live Birth Rate," *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 12, Jul. 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.640288.
8. W. Fan, Z. Yuan, M. Li, Y. Zhang, and F. Nan, "Decreased oocyte quality in patients with endometriosis is closely related to abnormal granulosa cells," 2023, *Frontiers Media SA*. doi: 10.3389/fendo.2023.1226687.
9. A. M. Sanchez et al., "Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature," Jul. 12, 2017, *BioMed Central Ltd*. doi: 10.1186/s13048-017-0341-4.
10. M. Simopoulou et al., "Getting to know endometriosis-related infertility better: A review on how endometriosis affects oocyte quality and embryo development," Mar. 01, 2021, MDPI AG. doi: 10.3390/biomedicines9030273.
11. E. Pascoal et al., "Strengths and limitations of diagnostic tools for endometriosis and relevance in diagnostic test accuracy research," Sep. 01, 2022, John Wiley and Sons Ltd. doi: 10.1002/uog.24892.
12. G. Jones, S. Kennedy, A. Barnard, J. Wong, and C. Jenkinson, "Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30," *Obstetrics and gynecology*, vol. 98, no. 2, pp. 258–264, 2001, doi: 10.1016/S0029-7844(01)01433-8.
13. G. Jones, C. Jenkinson, and S. Kennedy, "Development of the Short Form Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-5," *Qual Life Res*, vol. 13, no. 3, pp. 695–704, Apr. 2004, doi: 10.1023/B:QURE.0000021321.48041.0E.
14. S. H. Ahn, V. Singh, and C. Tayade, "Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities," Mar. 01, 2017, Elsevier Inc. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.009.
15. M. Králíčková, A. S. Laganà, F. Ghezzi, and V. Vetvicka, "Endometriosis and risk of ovarian cancer: what do we know?," Jan. 01, 2020, Springer. doi: 10.1007/s00404-019-05358-8.
16. M. E. Salliss, L. V. Farland, N. D. Mahnert, and M. M. Herbst-Kralovetz, "The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain," *Hum Reprod Update*, vol. 28, no. 1, pp. 92–131, 2021, doi: 10.1093/HUMUPD/DMAB035.
17. H. Elkafas, M. Wall, A. Al-Hendy, and N. Ismail, "Gut and genital tract microbiomes: Dysbiosis and link to gynecological disorders," 2022. doi: 10.3389/fcimb.2022.1059825.
18. F. Hearn-Yeates, A. W. Horne, S. M. O'Mahony, and P. T. K. Saunders, "The impact of the microbiota–gut–brain axis on endometriosis-associated symptoms: mechanisms and opportunities for personalised management strategies," Apr. 01, 2024, BioScientifica Ltd. doi: 10.1530/RAF-23-0085.
19. R. Qin, G. Tian, J. Liu, and L. Cao, "The gut microbiota and endometriosis: From pathogenesis to diagnosis and treatment," Nov. 24, 2022, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fcimb.2022.1069557.
20. A. Svensson, L. Brunkwall, B. Roth, M. Orho-Melander, and B. Ohlsson, "Associations Between Endometriosis and Gut Microbiota," 2021, doi: 10.1007/s43032-021-00506-5/Published.
21. C. Uzuner, J. Mak, F. El-Assaad, and G. Condous, "The bidirectional relationship between endometriosis and microbiome," 2023, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fendo.2023.1110824.
22. C. Talwar, V. Singh, and R. Kommagani, "The gut microbiota: a double-edged sword in endometriosis," Oct. 01, 2022, Oxford University Press. doi: 10.1093/biolre/ioac147.

-
23. F. Tang et al., "Unraveling the microbial puzzle: exploring the intricate role of gut microbiota in endometriosis pathogenesis," 2024, *Frontiers Media SA*. doi: 10.3389/fcimb.2024.1328419.
 24. J. Shan et al., "Gut microbiota imbalance and its correlations with hormone and inflammatory factors in patients with stage 3/4 endometriosis," *Arch Gynecol Obstet*, vol. 304, no. 5, pp. 1363–1373, Nov. 2021, doi: 10.1007/s00404-021-06057-z.
 25. R. Kapoor, C. A. Stratopoulou, and M. M. Dolmans, "Pathogenesis of endometriosis: New insights into prospective therapies," Nov. 01, 2021, *MDPI*. doi: 10.3390/ijms222111700.
 26. M. Liu et al., "Effects of the gut microbiota and its metabolite short-chain fatty acids on endometriosis," 2024, *Frontiers Media SA*. doi: 10.3389/fcimb.2024.1373004.
 27. H. Kobayashi, "Gut and reproductive tract microbiota: Insights into the pathogenesis of endometriosis (Review)," Jul. 01, 2023, *Spandidos Publications*. doi: 10.3892/br.2023.1626.
 28. S. Hu, Q. Ding, W. Zhang, M. Kang, J. Ma, and L. Zhao, "Gut microbial beta-glucuronidase: a vital regulator in female estrogen metabolism," 2023, *Taylor and Francis Ltd*. doi: 10.1080/19490976.2023.2236749.
 29. R. M. Marquardt, T. H. Kim, J. H. Shin, and J. W. Jeong, "Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: What goes wrong in endometriosis?," 2019. doi: 10.3390/ijms20153822.
 30. F. Chiaffarino et al., "Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis," Jan. 01, 2021, *Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*. doi: 10.1007/s00404-020-05797-8.
 31. A. Pantelis, N. Machairiotis, and D. P. Lapatsanis, "The Formidable yet Unresolved Interplay between Endometriosis and Obesity," 2021, *Hindawi Limited*. doi: 10.1155/2021/6653677.
 32. N. Jimenez et al., "Vaginal and rectal microbiome contribute to genital inflammation in chronic pelvic pain," *BMC Med*, vol. 22, no. 1, Dec. 2024, doi: 10.1186/s12916-024-03500-1.
 33. I. Jiang, P. J. Yong, C. Allaire, and M. A. Bedaiwy, "Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis," *Int J Mol Sci*, vol. 22, no. 11, Jun. 2021, doi: 10.3390/IJMS22115644.
 34. C. Guo and C. Zhang, "Role of the gut microbiota in the pathogenesis of endometriosis: a review," 2024, *Frontiers Media SA*. doi: 10.3389/fmicb.2024.1363455.
 35. Y. Wei et al., "Gut dysbiosis-derived β -glucuronidase promotes the development of endometriosis," *Fertil Steril*, May 2023, doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2023.03.032.
 36. I. Iavarone et al., "Correlations between Gut Microbial Composition, Pathophysiological and Surgical Aspects in Endometriosis: A Review of the Literature," *Medicina (Kaunas)*, vol. 59, no. 2, Feb. 2023, doi: 10.3390/MEDICINA59020347.
 37. L. Huang et al., "Gut Microbiota Exceeds Cervical Microbiota for Early Diagnosis of Endometriosis," *Front Cell Infect Microbiol*, vol. 11, p. 788836, Dec. 2021, doi: 10.3389/FCIMB.2021.788836/BIBTEX