

بررسی جامع ابعاد ژنتیکی و اپی ژنتیکی اندومتريوز، راهکارهای نوین درمان

سید مرتضی جوادی‌راد^۱، یلدا ریاحی^۲، فریبا بهنام‌فر^۳

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: اندومتريوز، یک بیماری خوش‌خیم با علت ژنتیکی نامشخص است و درمان کلاسیک آن کارآمدی لازم را ندارند.**روش‌ها:** مقالات مرتبط با ابعاد ژنتیکی و اپی ژنتیکی اندومتريوز استخراج شدند. نظریات مرتبط با بروز اندومتريوز مورد واکاوی قرار گرفتند. امیدهای درمان با تکیه بر دو جنبه ژنتیک و اپی ژنتیک اندومتريوز بررسی شدند.**یافته‌ها:** قاعدگی بازگشتی، متاپلازی کولومیک، جنین‌زایی ناقص، اندومتريوز متاستاتیک و مهاجرت سلول‌های بنیادی اندومتر به عنوان علت‌های بروز اندومتريوز مطرح هستند. مطالعات گسترده‌ی ژنوم، فاکتورهای مرتبط با افزایش خطر ابتلا به اندومتريوز را معرفی کردند. تغییرات اپی ژنتیک شامل کاهش متیلاسیون پروموتور COX2 می‌تواند از طریق افزایش تولید استروژن، بر تعداد و عملکرد نوتروفیل‌ها اثر بگذارد و موجب توسعه‌ی اندومتريوز شود. دو مولفه مهم برای شروع و پیشرفت اندومتريوز، فرار ضایعات اندومتريوز از سیستم ایمنی و مقادیر بالای سایتوکاین‌های التهابی هستند. گزینه‌های درمانی نوین اندومتريوز شامل مهارکننده‌های آروماتاز می‌باشند و ترکیب این داروها با ژستازن‌ها، داروهای ضد بارداری خوراکی یا آگونیست‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین، علاوه بر موثر بودن، باعث کاهش درد، کاهش اندازه‌ی ضایعه خارج رحم و بهبود کیفیت زندگی بیماران می‌شود. مهارکننده‌های هیستون داستیلاز از تکثیر سلول‌های استرومای اندومتريوز جلوگیری می‌کنند و اثرات جانبی بسیار ضعیفی بر سلول‌های استرومای طبیعی دارند.**نتیجه‌گیری:** ژنتیک و اپی ژنتیک نقش مهمی در بروز اندومتريوز دارند و روش‌های درمان مبتنی بر داروهای تعدیل‌کننده‌ی اپی ژنوم، امیدهای درمانی جدیدی هستند و نسبت به روش‌های درمان سنتی، کارایی بهتری نشان می‌دهند.**واژگان کلیدی:** اندومتريوز؛ ژنتیک؛ اپی ژنتیک؛ درمان**ارجاع:** جوادی‌راد سید مرتضی، ریاحی یلدا، بهنام‌فر فریبا. بررسی جامع ابعاد ژنتیکی و اپی ژنتیکی اندومتريوز، راهکارهای نوین درمان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۳۵): ۱۳۳۷-۱۳۵۳.

مقدمه

لندومتريوز (Endometriosis)، یک بیماری خوش‌خیم التهابی مزمن در زنان است که به دلیل وابستگی به استروژن و اختلال در تولید و متابولیسم آن، به عنوان یک بیماری هورمونی نیز شناخته می‌شود. لندومتريوز شیوع جمعیتی بالایی دارد بطوری‌که ۵۰ درصد زنان نابارور و ۱۰ درصد زنان در سن باروری، به این بیماری مبتلا می‌شوند. مشخصه اصلی اندومتريوز رشد فاقد عملکرد غدد شبه اندومتر و استروما و متاپلازی عضلانی خارج از رحم است. به دلیل درگیر کردن ایمنی سلولی، اندومتريوز به عنوان یک بیماری وابسته به

سیستم ایمنی نیز در نظر گرفته می‌شود. به دلیل ابتلای خانوادگی افراد به این بیماری، لندومتريوز به عنوان یک بیماری ژنتیکی نیز شناخته می‌شود. از دیگر علت‌های بروز لندومتريوز می‌تواند به اپی ژنتیک و قرار گرفتن در معرض آلودگی‌های محیطی و سموم اشاره کرد. با وجود تأثیر جنبه‌های هورمونی، ایمنی شناختی، ژنتیکی و محیطی در بروز اندومتريوز، حفاظت از هویت سلولی این بیماری بر عهده اپی ژنتیک است (۱).

با وجود شیوع بالای اندومتريوز، تشخیص این بیماری اغلب ۷ تا ۱۰ سال به تعویق می‌افتد؛ زیرا علاوه بر روند پیچیده بیماری‌زایی و

۱- استادیار، گروه زیست‌شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده‌ی علوم و فناوری‌های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجو، گروه زیست‌شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده‌ی علوم و فناوری‌های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: سید مرتضی جوادی‌راد؛ استادیار، گروه زیست‌شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده‌ی علوم و فناوری‌های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
Email: javadirad@yahoo.com

تنوع علائم، ابزار تشخیصی غیرتهاجمی برای آن کمتر ارایه شده است. در نهایت اندومتريوز می‌تواند به فرایندهای پاتوفیزیولوژیک متعدد همچون التهاب صفاق، ایجاد فیروز و کیست تخمدان منجر شود و بر این اساس، سه زیرگروه اندومتريوز صفاقی، تخمدانی و نفوذی عمیق (DIE) معرفی شده‌اند. عوارض جانبی اندومتريوز بسیار متنوع و علاوه بر درد لگن و ناباروری، شامل کاهش کیفیت زندگی، سطوح بالایی از اختلال علائم جسمانی، استرس و خستگی جسمی، اختلالات افسردگی و اضطراب است (۲).

از آنجایی که علت‌شناسی اندومتريوز بسیار پیچیده است و هنوز راه درازی تا روشن شدن کامل این موضوع بسیار مهم در پیش است، هدف این بررسی، ارائه‌ی خلاصه‌ای جامع از شواهد موجود برای شناسایی پیوندهای ژنتیکی و اپی ژنتیکی اندومتريوز و پاتوژن آن است. هدف دیگر این مطالعه، ارایه‌ی راهکارهای درمانی مبتنی بر جنبه‌های ژنتیکی و اپی ژنتیکی اندومتريوز است. برای این هدف، بررسی‌های روایی یافته‌ها در پایگاه داده MEDLINE (که از طریق PubMed قابل دسترسی است) تا اواخر سال ۲۰۲۴ و با استفاده از کلمات کلیدی «اندومتريوز»، «ژنتیک» و «اپی ژنتیک»، «متیلاسیون DNA»، «اصلاح هیستون» و «میکرو RNA» تجمیع شدند.

نظریه‌های مرتبط با بروز اندومتريوز

نظریه‌های متعددی به عنوان علت‌های بروز اندومتريوز مطرح هستند؛ اما، هیچ‌کدام به‌طور قطع رد یا تأیید نشده‌اند (۳). از این جمله می‌توان به قاعدگی بازگشتی (RM)، متاپلازی کولومیک (CM) / استراحت جنینی (ER)، اندومتريوز متاستاتیک (ME) و مهاجرت سلول‌های بنیادی اندومتر (ESCR) اشاره کرد (شکل ۱). نظریه RM یا نظریه سامپسون، پذیرفته شده‌ترین سازوکار بیماری‌زایی اندومتريوز است (۴). طبق این نظریه، لوله‌های فالوپ عامل انتشار سلول‌های اپیتلیال و استرومای رحم از محل اولیه خود هستند. این سلول‌ها سپس در حفره‌ی شکمی - لگن (حفره‌ی صفاق) جاگیری می‌کنند. البته نظریه RM نمی‌تواند علت بروز DIE و اندومتريوز خارج از حفره‌ی لگن را توضیح دهد (۵).

نظریه‌ی CM بر اساس تکوین مجاری تناسلی زنان از سلول‌های اپیتلیال کولومیک شکل گرفته است و پیشنهاد می‌کند که غشای سلول کولومیک دچار متاپلازی می‌شود و سلول‌های استرومای اندومتر و غدد را بوجود می‌آورد (۶). طبق نظریه CM، عوامل هورمونی یا ایمنی، مسئول تبدیل سلول‌های طبیعی صفاق به بافت غیرطبیعی شبه اندومتر هستند. نظریه ER بر پایه‌ی نظریه CM شکل گرفته است و بیان می‌کند بقلیای سلول‌های جنینی جا مانده، به ضایعات اندومتريوز تبدیل می‌شوند (۷). در نظریه ER، تغییر در تمایز و جاگیری مجدد مجرای مولرین در طی جنینی‌زایی، موجب گسترش سلول‌های جنینی یا سلول‌های بنیادی اندومتر

(سلول‌های PEC) می‌شود. سلول‌های PEC تا زمان بلوغ غیرفعال هستند اما می‌تواند ضایعات اندومتريوز را بواسطه‌ی تحریک استروژنیک، خلق کنند. مشاهده‌ی اندومتر نابجا در نواحی مختلف حفره‌ی لگن (شامل حفره‌ی داگلاس، تیغه مقعدی- واژنی، لوله مقعدی و دیواره‌ی خلفی رحم) برای اثبات این نظریه بکار گرفته می‌شود.

نظریه ME بر این فرض استوار است که مقدار لندگی از بافت اندومتر نشت پیدا کرده و منتشر می‌شود (۸). این نشر در طی قاعدگی و از طریق عروق لنفاوی تخلیه کننده رحم سازماندهی می‌شود. این نظریه بر این یافته استوار است که یک پولپ اندومتر می‌تواند به لومن یک رگ لنفاوی نفوذ کند. مزیت نظریه ME این است که می‌تواند وقوع اندومتريوز در غدد لنفاوی و مکان‌های دور مانند ریه‌ها را توضیح دهد؛ زیرا مویرگ‌های لنفاوی تقریباً در همه‌ی اندام‌ها یافت می‌شوند.

با توجه به نقش مهم سلول‌های بنیادی اندومتر در بازسازی بافت فعال اندومتر، نظریه ESCR نیز مطرح شده است (۹). برای توضیح سازوکار این نظریه می‌توان به دو مشاهده زیر اشاره کرد. اول اینکه سلول‌های بنیادی در لایه پایه اندومتر و خون قاعدگی یافت می‌شوند. همچنین زنان مبتلا به اندومتريوز، افزایش قابل توجه سلول‌های لایه پایه را در خون قاعدگی تجربه می‌کنند. نظریه ESCR را می‌توان به کمک نظریه RM توضیح داد؛ زیرا اولاً ممکن است اختلال در جابجایی سلول‌های بنیادی اندومتر (توسط جریان بازگشتی به داخل حفره‌ی صفاقی) منجر به تکثیر بافت اندومتر در محل نابجا شود و دوم اینکه جاگیری نابجای بافت اندومتر در جنین‌های دختر مشاهده می‌شود و علت این مسأله، مهاجرت غیرطبیعی سلولی بنیادی در طی اندام‌زایی دستگاه تناسلی زنان عنوان شده است. بنابراین به کمک نظریه RM می‌توان نظریه ESCR را تأیید کرد. علاوه بر این، مشخص شده است که مهاجرت سلول‌های بنیادی به مکان‌های نابجا، بدلیل بیان نابجای دو ژن *WNT* و *Hox* اتفاق می‌افتد (۱۰). سازوکار سوم مرتبط با علت مهاجرت سلول‌های بنیادی اندومتر مرتبط با تولدایی ورود غیرفعال سلول‌های بنیادی اندومتر به فضای آنژیولنفاتیک است (۱۱). این ورود غیرفعال در طی قاعدگی، منجر به جابجایی سلول‌ها توسط گردش خون می‌شود. پس از مرحله‌ی مهاجرت، سلول‌های بنیادی به هم می‌چسبند و موجب تشکیل ضایعه‌ی اندومتريوز می‌شوند. پتانسیل تشکیل ضایعه، بعد کاشت سلول‌های اندومتر در موش‌های دارای نقص ایمنی ثابت شده است. این نظریه یافته مهمی است زیرا می‌تواند آسیب‌شناسی هر سه زیرگروه اندومتريوز و همچنین جاگیری خارج رحمی این ضایعه را توضیح دهد.

نقش استرس اکسیداتیو در بروز اندومتريوز

در بافت‌های سالم، بین دو فرایند اکسیداتیو و غیراکسیداتیو تعادل وجود دارد و حفظ این تعادل برای ممانعت از افزایش اکسیداسیون

الف) ۹/۴ درصد این زنان دارای یک عضو خانواده درجه یک بیمار بودند، (ب) خواهران افراد بیمار افزایش ۸/۸ درصد ابتلا به بیماری نشان می‌دادند، (ج) سیر پیشرفت بیماری در زنانی که بستگان درجه یک آنها بیمار بودند، شدیدتر از زنان بدون سابقه‌ی خانوادگی بود (۱۷). مطالعه‌ی ۳۰۹۶ دوقلو نشان داد که دوقلوهای همسان بیش از ۲ برابر دوقلوهای غیر همسان به اندومتریوز مبتلا می‌شوند (۱۸). مشاهده ۵۲ درصد واریانس استعداد ابتلا به اندومتریوز بین دوقلوها نشان‌دهنده‌ی تأثیر سایر عوامل ژنتیکی و محیطی در بروز این بیماری بود.

ژن‌ها و مسیرهای انتقال پیام مرتبط با اندومتریوز

آنالیز لینکاژ بیش از ۱۰۰۰ خانواده با یک فرزند مبتلا به اندومتریوز در دانشگاه آکسفورد (OXEGENE) توانست لوکوس‌های ژنتیکی مستعد بر روی کروموزوم‌های شماره هفت (7p1315)، ده (10q26) و بیست (20p13) را شناسایی کند (۱۹). همچنین ژن‌های *CYP2C19*، *SFRP4*، *JNHBA* و *HoxA10*، به عنوان فاکتورهای احتمالی افزایش خطر ابتلا به اندومتریوز معرفی شدند. مطالعات همبستگی از نوع گسترده ژنومی (GWAS)، چندشکلی‌های نقطه‌ای (SNP) مرتبط با اندومتریوز را شناسایی کرد (۲۰). الگوی تنوع SNP در ژنوم انسان توسط پروژه بین‌المللی HapMap توصیف شد و تنوع‌های شایع در ژنوم برجسته زده شدند (۲۱). با دسترسی به پلتفرم‌های با خروجی بسیار بالا و شناسایی همزمان یک میلیون SNP در هزاران فرد مورد مطالعه، بسیاری از لوکوس‌های ژنتیکی مرتبط با اندومتریوز معرفی شدند. آنالیز داده‌های GWAS توسط پلتفرم FUMA توانست ۳۴ ژن مؤثر در اندومتریوز را شناسایی کند (۲۲) و ۹ ژن در این مجموعه، جدید بودند (جدول ۱). از بین ژن‌های معرفی شده، *WNT4* و *VEZT* کاملاً با اندومتریوز در ارتباط هستند (۲۳). نواحی فاقد رمز نیز با اندومتریوز ارتباط دارند و اولین شواهد این ادعا از دو مطالعه GWAS بدست آمدند. اولین مطالعه، ارتباط بین rs10965235 (در ایترون ژن *CDKN2BAS*) با اندومتریوز در جمعیت زنان ژاپن را نشان داد (۲۴). مطالعه‌ی دوم توسط نیز توانست rs12700667 را در ارتباط با اندومتریوز پیشرفته در زنان انگلستان و استرالیا شناسایی کند و این مشاهده در جمعیت زنان ایالت متحده نیز تأیید شد (۲۵). به علاوه، مطالعه‌ی قبلی ما نشان داد که افزایش بیان ژن MUC16 در سرم خون زنان مبتلا به اندومتریوز مشاهده می‌شود و استفاده از این ژن به عنوان نشانگر ابتلا به اندومتریوز پیشنهاد شد (۲۶، ۲۷).

مسیرهای انتقال پیام استروژنیک نیز با بروز اندومتریوز ارتباط دارند زیرا اندومتریوز یک بیماری وابسته به استروژن است که از طریق سرکوب گیرنده‌های پروژسترون (PR)، موجب مقاومت به پروژسترون نیز می‌شود. در حالی که در سلول‌های استرومای اندومتریوز، نسبت به اندومتر طبیعی، کاهش میزان بیان گیرنده‌ی

سلولی و بروز استرس اکسیداتیو (ز طریق رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن یا ROS) لازم و ضروری است. استرس اکسیداتیو موجب القای اکسیداسیون لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA می‌شود و اکسیداسیون این سه دسته مهم از مولکول‌های کلیدی سلول، برای ایجاد اندومتریوز و تداوم التهاب مزمن، مهم تلقی می‌شود.

یکی از دلایل افزایش استرس اکسیداتیو در سلول‌ها، افزایش سطح آهن درون سلولی بدلیل بیان نابه‌جای پروتئین حامل آهن است (۱۲). نکته‌ی مهم افزایش سطح آهن در ضایعات اندومتریوز نابجا است که می‌تواند از طریق القای استرس اکسیداتیو، باعث ایجاد ریز محیط پیش التهاب، اختلال در باروری، تشدید علائم بیماری و سرطانی شدن ضایعات اندومتریوز شود. این التهاب القایی، باعث مقاومت غیرطبیعی در برابر فرایند فروپتوز می‌شود و اختلال در تنظیم هموستاز سلولی و مقاومت به فقر اکسیژن را به بار می‌آورد. در نتیجه بافت اندومتریوز تحریک می‌شود و در محلی نابجا تکثیر خواهد شد. در پاسخ به اضافه بار آهن سلول، ماکروفاژها دست به تولید سایتوکاین‌های پیش التهاب و آزادسازی مونوکسید کربن می‌زنند و مونوکسید کربن نیز با گشادکردن عروق خونی، موجب تحریک رگ‌زایی می‌شود (۱۳). متأسفانه این وقایع محیطی مساعد برای گسترش ضایعات اندومتریوز ایجاد خواهد کرد.

اما به نظر می‌رسد که آهن اضافه نه تنها عامل بروز اندومتریوز است بلکه اندومتریوز عامل افزایش آهن درون سلولی است (۱۴). به عنوان یک فرضیه، پیشنهاد می‌شود که نظریه RM باعث افزایش آهن و بالا رفتن استرس اکسیداتیو در محل‌های نابجا می‌شود و ایجاد ضایعات جدید را تسهیل می‌کند. از طرف دیگر، ضایعات ایجاد شده توسط آهن اضافه، باعث ایجاد علائم بیماری و پیشرفت آن می‌شوند. یون آهن اضافه از طریق فعال کردن کیناز $IKK\beta$ موجب فسفریله شدن و مهار Ikb می‌شود و مسیر انتقال پیام NFkB فعال خواهد شد (۱۵). فعال شدن مسیر NFkB توسط یون آهن اضافه، همچنین موجب القای مهاجرت سلول‌های اندومتر می‌شود زیرا افزایش بیان NFkB در سلول‌های استرومای اندومتر و ضایعات نابجای اندومتریوز باعث تحریک تولید سایتوکاین‌های پیش التهاب می‌شود.

نقش ژنتیک در بروز اندومتریوز با تکیه بر استعداد خانوادگی

مطالعات خانوادگی نشان می‌دهد که اندومتریوز دارای یک علت ژنتیکی پیچیده است و به صورت چند ژنی متقل می‌شود (۱۶). البته نباید فراموش کرد که بروز این بیماری نیازمند تعامل بین عوامل خطر متعدد ژنتیکی و محیطی است. اولین بار در سال ۱۹۴۳، گودال و همکاران با ارجاع به پنج مورد سابقه‌ی خانوادگی اندومتریوز، اولین الگوی وراثت‌پذیری این بیماری را ارائه کردند. یک مطالعه‌ی بالینی مورد-شاهدی بر روی ۶۴ زن بریتانیایی مبتلا به اندومتریوز مشخص کرد که

جدول ۱: ژن‌های مرتبط با اندومتريوز

اسم ژن	نماد ژن	نام‌های دیگر ژن	موقعیت کروموزومی	عدد Entrez
ADAM metalloproteinase domain 22	ADAM22	ADAM 22, DEE61, EIEE61, MDC2	7q21.12	53616
ARF like GTPase 14 effector protein	ARL14EP	ARF7EP, C11orf46, dJ299F11.1	11p14.1	120534
acidic residue methyltransferase 1	ARMT1	C6orf211	6q25.1	79624
autophagy related 7	ATG7	APG7-LIKE, APG7L, GSA7, SCAR31	3p25.3	10533
Bcl2 modifying factor	BMF		15q15.1	90427
coiled-coil domain containing 170	CCDC170	C6orf97, bA282P11.1	6q25.1	80129
CD109 molecule	CD109	CPAMD7, p180, r150	6q13	135228
cell division cycle 42	CDC42	CDC42Hs, G25K, TKS	1p36.12	998
DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C1	DNAJC1	DNAJL1, ERdj1, HTJ1, MTJ1	10p12.31	64215
dynamitin 3	DNM3	Dyna III	1q24.3	26052
estrogen receptor 1	ESR1	ER, ESR, ESRA, ESTR, Era	6q25.1	2099
FYVE, RhoGEF and PH domain containing 6	FGD6	ZFYVE24	12q22	55785
fibronectin 1	FN1	CIG, ED-B, FINC, FN, FNZ	2q35	2335
ganglioside induced differentiation associated protein 1	GDAP1	CMT4, CMT4A, CMTRIA	8q21.11	54332
growth regulating estrogen receptor binding 1	GREB1		2q25.1	9687
high mobility group AT-hook 1	HMGA1	HMG-R, HMGA1A, HMGIY	6p21.31	3159
homeobox C6	HOXC6	CP25, HHO.C8, HOX3, HOX3C	12q13.13	3223
insulin like growth factor 1	IGF1	IGF, IGF-I, IGF1, MGF	12q23.2	3479
interleukin 1 alpha	IL1A	IL-1 alpha, IL-1A, IL1, IL1-ALPHA, IL1F1	2q13	3552
MLLT10 histone lysine methyltransferase DOT1L cofactor	MLLT10	AF10	10p12.31	8028
nucleoporin 37	NUP37	MCPH24, p37	12q23.2	79023
Ras and Rab interactor 3	RIN3		14q32.12	79890
required for meiotic nuclear division 1 homolog	RMND1	C6orf96, COXPD11, RMD1, bA351K16, bA351K16.3	6q25.1	55005
renalase, FAD dependent amine oxidase	RNLS	C10orf59, RENALASE	10q23.31	55328
R-spondin 3	RSP03	CRISTIN1, PWTSR, THSD2	6q22.33	84870
src kinase associated phosphoprotein 1	SKAP1	HEL-S-81p, SCAP1, SKAP55	7q21.32	8631
SKI/DACH domain containing 1	SKIDA1	C10orf140, DLN-1	10p12.31	387640
spectrin repeat containing nuclear envelope protein 1	SYNE1	8B, AMC3, AMCM, ARCA1, C6orf98	6q25.1	23345
transcriptional repressor GATA binding 1 vezatin, adherens junctions transmembrane protein	TRPS1	GC79, LGCR	8q23.3	7227
Wnt family member 4	VEZT	VEZATIN	12q22	55591
zinc finger and BTB domain containing 2	WNT4	SERKAL, WNT-4	1p36.12	54361
RP1-170O19	ZBTB2	ZNF437	6q25.1	57621
RP11-834C11.1	-	-	7p15.2	-
	-	-	12q13.13	-

بزرگترین مطالعه در زمینه شناسایی ژن‌های مرتبط با اندومتريوز توانست دو ناحیه مرتبط با خطر ابتلا به این بیماری را شناسایی کند. در مقایسه ژنوم ۵۵۸۶ زن بیمار با ۹۳۳۱ زن سالم، ۳۴ ژن مؤثر در اندومتريوز معرفی شدند. دو ژن انتهای جدول تازه شناسایی شده‌اند و فاقد نام و کد دسترسی هستند.

شماره ۱ استروژن (ESR1) گزارش شده است، افزایش بیان گیرنده‌ی شماره ۲ استروژن (ESR2) مشاهده می‌شود (۲۸). با توجه به اینکه نسبت بیان ESR1 به ESR2، تعیین‌کننده میزان دریافت استروژن توسط سلول است، به نظر می‌رسد که بافت اندومتريوزی در مراحل اولیه، بیماری میزان ESR1 بیشتری را نسبت به بافت‌های قدیمی‌تر تولید می‌کند (۱۶). در سلول‌های استرومای اندومتر، پروژسترون مسئول تنظیم تولید و عملکرد اسید رتینوئیک (RA) است زیرا رتینول بدنبال اتصال پروژسترون به PR، وارد سلول می‌شود و

برای ساخت RA مورد استفاده قرار می‌گیرد. پس افزایش مقاومت به پروژسترون می‌تواند علاوه بر کاهش بیان ESR1، مانع ساخت RA شود (۲۹). با وجود مقاومت سلول‌های اندومتريوز به پروژسترون و عدم تولید RA، پیام‌رسانی پاراکرین ۱۷-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز نوع ۲ (HSD17B2) اتفاق نمی‌افتد زیرا RA مسئول القای HSD17B2 است و آنزیم HSD17B2 نیز مسئول غیرفعال

کردن ۱۷ -بتا استرادیول یا شکل فعال استروژن (E2) می باشد (۳۰).

بی ثباتی ژنتیکی در اندومتریوز

بی ثباتی ژنتیکی شامل بی ثباتی ریزماهاورها (MSI)، بی ثباتی کروموزومی (CIN) و از دست دادن هتروزیگوسیتی (LOH) است و نقش مهمی در ایجاد، حفظ و پیشرفت اندومتریوز دارد (۳۱). MSI خصوصیت معمول سرطان هستند که کمتر در اندومتریوز گزارش شده است و CIN سلول را به سمت سرطان سوق می دهد زیرا با توزیع نامساوی کروموزمها در طی تقسیم سلول و یا تغییر تعداد کپی مولکول DNA همراه است. یافته های اخیر نشان می دهند که سه کروموزم ۱، ۲۲ و ایکس در زنان مبتلا به اندومتریوز دستخوش از دست دادن کپی DNA می شوند و به دست آوردن یک کپی اضافه DNA در کروموزم های ۶، ۱۷ و ۲۰ اتفاق می افتد (۲۳). این مشاهدات تأیید کننده اثر CIN بر توسعه اندومتریوز هستند اما اجماع کلی در مورد اهمیت CIN در اندومتریوز وجود ندارد. از طرف دیگر، مطالعات فراوان ثابت کرد که LOH یک واقعه ای رایج در اندومتریوز است و بطور فراگیر در کروموزم های ۶، ۷، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۳، ۱۶ و ۲۲ اتفاق می افتد. در حالی است که اندومتر سالم متحمل LOH نمی شود، این بی ثباتی در ژن های *BCL2*, *XRCC*, *CTNNB1*, *MYC*, *PTEN*, *GSTM1* و *NAT2* اتفاق می افتد و موجب تبدیل بافت سالم اندومتر به بافت های مرتبط با اندومتریوز می شود (۳۱). ارتباط ژن های اخیر با تنظیم رشد و تکثیر سلولی، سم زدایی، ترمیم برشی باز، چسبندگی سلولی، متابولیسم، تمایز، مهار آپوپتوز، رگزایی، سرکوب تومور و تومورزایی مشخص شده است. همچنین ناحیه ی کروموزومی 7p15.2 که خوشه ژنی *HOXA* را در بر می گیرد، دارای یک لوکوس مختص LOH در اندومتریوز است (۳۳).

DNA میتوکندری و بروز اندومتریوز:

جهش های سوماتیک در DNA میتوکندری (mtDNA) به عنوان نشانه های بروز سرطان، بیماری های التهابی مزمن (همچون پیری)، بیماری های عصبی و اندومتریوز در نظر گرفته می شوند (۳۴). آسیب پذیری زیاد mtDNA در برابر جهش، برگرفته از میزان بالای تولید ROS در این اندامک است و در یک حلقه بازخورد مثبت، جهش های خاص در mtDNA می توانند میزان تولید بیش از حد ROS را تسهیل کنند. انواع مختلفی از تغییرات mtDNA در ارتباط با بیماری های مختلف گزارش شده اند و بین سه چندشکلی ژنتیکی در ژنوم میتوکندری (شامل A189G, T16189C) و استعداد ابتلا به اندومتریوز ارتباط وجود دارد (۳۵).

RNA های غیررمزگردان در اندومتریوز

اخیراً نقش RNA های غیررمزگردان در بیماری زایی اندومتریوز مشخص شده است (۳۶). این رونوشت ها نقش تنظیمی در بیان

ژن های کدکننده ی پروتئین دارند، بنابراین چندین مسیر سیگنالینگ را تنظیم می کنند. RNA های غیررمزگردان بر اساس طولشان به دو دسته RNA های بلند یا lncRNA با اندازه های بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید و RNA های کوچک یا miRNA با اندازه های حدود ۲۰ نوکلئوتید تقسیم می شوند.

نقش miRNA ها در اندومتریوز

مولکول های miRNA با اتصال به mRNA های مکمل خود و تخریب آنها، نقش مهم خود در کنترل بیان ژن ها را انجام می دهند. این مولکول های تنظیمی از پایداری خوبی در درون سلول و همچنین مایعات خارج سلولی مثل پلاسما، شیر، بزاق و مایع مغزی- نخاعی برخوردار هستند. این مولکول های کوچک، در کنترل فرایندهای زیستی مختلف مثل تکثیر سلول، تمایز و آپوپتوز نقش دارند. بسیاری از ژن های سرکوب شده در اندومتریوز تحت کنترل miRNA ها هستند. به عنوان مثال *HOXA10* و ایتزلو کین ۸ بترتیب توسط *miRNA135a/b* و *miRNA199* کنترل و تنظیم می شوند (۳۷، ۳۸). اطلاعات مربوط به مهم ترین miRNA های مطالعه شده در بیماری اندومتریوز در جدول ۲ آورده شده است.

استفاده از miRNA ها برای تشخیص اندومتریوز یکی از موضوعات داغ تحقیقاتی است و تاکنون دو خانواده *let7* و *mir200* و سه مولکول *miR199*, *miR125* و *miR451* به عنوان نشانگرهای زیستی تشخیص این بیماری معرفی شده اند (۳۹). بیان غیرطبیعی خانواده *Let7* در سرم بیماران نشان داد که اندومتریوز یک شرایط وابسته به هورمون است و بنابراین سطح miRNA در خون محیطی بیماران باید به چرخه قاعدگی وابسته باشد. در همین راستا مشخص شد که کاهش میزان بیان *Let7b/c/d/e* در بیماران اندومتریوز، وابسته به چرخه قاعدگی است (۴۰). مولکول *Let7b* اولین عضو خانواده *Let7* بود که با اندومتریوز ارتباط نشان داد؛ زیرا می تواند بر بیان *IL6*, *TNFa* و *IL1b* تأثیر بگذارد و انتقال پیام سایتوکاین های التهاب را تنظیم کند (۴۱). افزایش میزان بیان این سه ژن در خون زنان مبتلا به اندومتریوز دیده می شود و یک مطالعه آینده نگر نشان داد که افزایش میزان *IL1b* با خطر ابتلا به اندومتریوز مرتبط است. به نظر می رسد که توسعه اندومتریوز توسط *IL6* به مهاجرت سلولی ارتباط دارد؛ زیرا این پروتئین به شدت توسط ماکروفاژهای مرتبط با اندومتریوز بیان می شود. جالب توجه این است که *let7* در موقعیت ژنومی نزدیک به *miR125b* قرار دارد و *miR125b* بدلیل نقش مهم خود در کنترل آپوپتوز و تکثیر سلولی شناخته می شود. در همین راستا تغییر بیان *miR125b* در بیماران مبتلا به اندومتریوز تخمدان که تحت درمان لوپرولید استات قرار گرفته بودند مشاهده شد (۴۲). همچنین از آنجا که miRNA های عضو خانواده *let7* مسئول تنظیم منفی

جدول ۲. مهم ترین miRNAهای مطالعه شده در بیماری اندومتریوز

منبع	نوع نمونه	کارکرد	ژن یا مسیر مورد هدف	miRNA بد تنظیم شده
۱۲۲	سلول‌های رحمی اندوتلیال و THP1	التهاب و آپوپتوز	افزایش TNF α , IL18, IL6, IL1B, VEGF و NFkB	کاهش بیان: miR138
۱۲۳	ESC	التهاب	کاهش COX2, COUPTFII، افزایش	افزایش بیان: miR302a
۱۲۴	ضایعه‌های اندومتری	سیگنال‌دهی استروژنی، التهاب و KRAS	کاهش ER α , ER β , آروماتاز، IL6 و KRAS	افزایش بیان: Let7b
۱۲۵	بافت‌های اندومتری و سلول‌های اندومتری کشت شده	تکثیر و آپوپتوز	افزایش VEGF و MMP9، کاهش caspase3	کاهش بیان: miR33b
۱۲۶	مایع صفاق و ماکروفاژهای هم کشت شده با ESCها	التهاب	کاهش IRF5	افزایش بیان: miR146b
۱۲۷	ESCها	التهاب، EMT، تکثیر، مهاجرت و تهاجم	افزایش مسیرهای NFkB و RELA	کاهش بیان: miR182
۱۲۸	خط سلولی اندومتری 12Z و ESCهای اصلی به‌جا	التهاب و تهاجم	افزایش SDC1	کاهش بیان: miR10b
۱۲۹	مایع صفاق	التهاب، آنژیوژنز و پروتئین کافت	افزایش IL6, IL8, TIMP1, uPA, VEGFA, MIP 1 β و PAI1	افزایش بیان: miR1505p, miR130a3p, miR106b3p, miR4865p, miR451a, miR1855p, کاهش بیان: miR15b5p, miR1323p, miR1265p
۱۳۰	ESCها	التهاب	افزایش فسفریلاسیون AKT, PI3K, NFkB و ERK	miR1523p, miR196b5p, miR181a5p, miR1555p, miR222a3p, miR2143p, miR215p, miR199a5p, miR985p و miR29b3p, miR23a5p
۱۳۱	ESCهای و سلول‌های HUF به‌جا	مقاومت پروژسترونی	کاهش FKBP4	افزایش بیان: miR29c
۳۸	سلول‌های اندومتریومی به‌جا، ESCها و MCF7	مقاومت پروژسترونی	کاهش HOXA10	افزایش بیان: miR135b و miR135a
۱۳۱	ESCها و اندومتریوم به‌جا	مقاومت پروژسترونی	افزایش MEK/ERK، کاهش PRB و PR	افزایش بیان: miR196a
۱۳۲	ESCها و اندومتریوم به‌جا	مقاومت پروژسترونی	کاهش PRB و PR	افزایش بیان: miR194p3
۱۳۳	بافت اندومتری و ESCها	مقاومت پروژسترونی	کاهش PTEN	افزایش بیان: miR92a
۱۳۴	ESCها	مقاومت پروژسترونی	کاهش PR	افزایش بیان: miR297
۱۳۵	بافت‌های اندومتری، ESCها و سرم	مقاومت پروژسترونی	افزایش YAP1، کاهش PR	افزایش بیان: miR215p
۱۳۶	فیبروبلاست‌های پیکری اندومتری انسان و سلول‌های HEK 293T اندومتریوم به‌جا و خط سلولی	توسعه‌ی ضایعه و مقاومت پروژسترونی	کاهش UPK1B, COL7A1 و TFAP2C	افزایش بیان: miR29c
۱۳۷	ضایعه اندومتری و اندومتری‌سازی CRL7566 نابه‌جا	تکثیر، تهاجم، و آپوپتوز	افزایش cJun	کاهش بیان: miR29c
۱۳۸	ESCها	تکثیر و تهاجم	کاهش 2B مرتبط به آنوفاژی (ATG2B)	افزایش بیان: miR1433p
۱۳۹	ESCها	EMT، مهاجرت و تهاجم	کاهش VASH1	افزایش بیان: miR1433p

دو خانواده از miRNA شامل let7 و miR200 و همچنین سه مولکول miR199، miR125 و miR451 به عنوان اهداف تشخیص اندومتریوز معرفی شده‌اند. بیان غیرطبیعی خانواده Let7 در سرم خون محیطی بیماران مبتلا به اندومتریوز گزارش شده است و خانواده miR200 به واسطه فرایند EMT با اندومتریوز ارتباط پیدا می‌کند. سطح بیان miR141 و miR200a/b در خون محیطی بیماران اندومتریوز به‌طور قابل توجهی کاهش یافته است ولی کاهش miR200a در بیماران اندومتریوز پیشرفته (مرحله III و IV) بازتر بوده است. به همین دلیل miR200a به عنوان مولکول با حداکثر قدرت تشخیص اندومتریوز معرفی شد.

قابل توجهی افزایش می‌یابد (۴۹).

نقش lncRNA ها در اندومتریوز

ارزیابی سطح بیان lncRNA ها در نمونه‌های مختلف به دست آمده از بیماران مبتلا به اندومتریوز یا مدل‌های حیوانی اندومتریوز، نشان دهنده‌ی بیان متفاوت تعدادی از lncRNA ها بین گروه اندومتریوز و گروه کنترل است (۵۰). همچنین اختلال در تنظیم ۹۴۸ lncRNA و ۴۰۸۸ mRNA در بافت اندومتر اکتوپیک در مقایسه با بافت اندومتر یوتوپیک جفت شده گزارش شده است (۵۱). بیان بیش از حد یک lncRNA به نام UCA1 در بیماران مبتلا به اندومتریوز تخمدان (و در مقایسه با گروه کنترل) مشاهده شد (۵۲). بررسی بیان همزمان توانست پنج lncRNA (LOC102551276, NONRATT006252, LOC103691820, LOC102546604 و NONRATT003997) را شناسایی کند که در ارتباط با چهار ژن رمزگردان Adamts7, TP53, Dlx3, P2ry6 بودند و در اندومتریوز نقش داشتند (۵۳). بررسی lncRNA ها در نمونه‌های سرم و بافت بیماران مبتلا و غیرمبتلا به اندومتریوز، بیان متفاوت این مولکول‌ها را تأیید کرد و ترکیبی از پنج lncRNA در حال گردش شامل NR_038395, NR_038452, ENST0000044649, ENST00000482343, ENST00000393610 به عنوان نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی این بیماری پیشنهاد شدند (۵۴). همچنین مدل موش زئوگرافت نشان داد که AFAP1-AS1 برای رشد بافت اکتوپیک اندومتریوز مورد نیاز است و این مولکول به عنوان یکی از lncRNA با بیشترین بیان در بیماران مبتلا به اندومتریوز شناسایی شد (۵۵). این lncRNA با تنظیم رونویسی فاکتور رونویسی ZEB1، گذر اپیتلیال- مزانشیمی (EMT) را در اندومتریوز تنظیم می‌کند.

نقش اپی ژنتیک در بروز اندومتریوز

اپی ژنتیک یا خصوصیات پویا و برگشت پذیر ژنوم، به محیط و سبک زندگی افراد وابسته است و بطور مداوم در طول عمر یک فرد تغییر می‌کند. تغییرات اپی ژنتیک شامل تغییر در متیلاسیون DNA و هستیون است که به تغییر در رونویسی ژن‌ها و miRNA ها ختم می‌شود. این تغییرات توسط تنظیم کننده‌های رونویسی (فعال کننده‌ها، مهارکننده‌ها، تشدیدکننده‌ها و miRNA ها) اتفاق می‌افتد و شامل تغییر تنظیمات پس از رونویسی و پس از ترجمه نیز می‌شود. اپی ژنتیک همچنین از طریق تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با اندومتریوز، باعث مقاومت به پروژسترون می‌شود (۵۶). اما به نظر می‌رسد که تغییرات اپی ژنتیک، عامل تعیین کننده‌ی نقص‌های هورمونی و ایمنی مرتبط با اندومتریوز هستند (۵۷). به عنوان مثال، مطالعه‌ی GWAS توانست بیش از ۱۲۰۰۰ جایگاه CpG با متیلاسیون متفاوت و ۳۷۵ ناحیه‌ی پروموتور با متیلاسیون متفاوت را در ضایعات اندومتریوز

انکوژن Ras هستند، این ریز مولکول‌ها به عنوان سرکوب کننده تومور شناخته می‌شوند و کاهش بیان اعضای این خانواده در بسیاری از تومورهای بدخیم مشاهده می‌شود (۴۳). خانواده miR200 شامل پنج عضو miR200a/b/c, miR141 و miR429 است و اعضای این خانواده نقش مهمی در تنظیم فرایند تبدیل سلول‌های اپیتلیال به سلول‌های مزانشیم (EMT) دارند و این تبدیل و تحول عامل تهاجم و متاستاز سلول‌های سرطانی است (۴۴). پس این ایده مطرح می‌شود که اندومتریوز دربردارنده فرایندهای فیزیولوژیکی بیماری‌زایی است که تداعی کننده‌ی رفتار سلول‌های سرطانی (چسبندگی غیرطبیعی، تهاجم، تکثیر و آپتوز سلول‌های اندومتر) هستند. بنابراین خانواده miR200 به واسطه‌ی فرایند EMT با اندومتریوز ارتباط پیدا می‌کند. با توجه به بارزتر بود کاهش miR200a (نسبت به miR200a/b و miR141) در خون محیطی بیماران اندومتریوز پیشرفته (مرحله III و IV)، این miRNA به عنوان مولکول با حداکثر قدرت تشخیص اندومتریوز معرفی شده است. میزان تغییرات بیان miR200a/b و miR141 وابسته به زمان است و در طی روز تغییر می‌کند. به عنوان مثال کاهش قابل توجه میزان miR200a/b و miR141 در شب هنگام در خون محیطی بیماران مبتلا به اندومتریوز مرحله I و II، مشاهده شد (۴۵). بنابراین باید توجه داشت که زمان جمع‌آوری نمونه برای مطالعه نشانگرهای تشخیصی miRNA می‌تواند مهم باشد. در نهایت مطالعه‌ی آگروزوم‌های موجود در ترشحات واژن نشان داد که این مایعات دفعی به علت دارا بودن miR202 می‌توانند، برای تشخیص احتمالی بروز اندومتریوز مورد توجه قرار گیرند (۴۶). حساسیت و دقت تشخیص بالای miR199a (AUC = ۱) به همراه افزایش قابل توجه آن در سرم و مایع صفاق بیماران اندومتریوز مشاهده شد (۴۷). این مطالعه نشان داد که miR199a علاوه بر قابل اعتماد بودن برای تشخیص اندومتریوز، بیان همزمان با miR122 نشان می‌دهد و این دو مولکول برای افتراق اندومتریوز شدید از خفیف مناسب هستند. همچنین افزایش بیان miR199a ارتباط دوچندان با چسبندگی لگن و سایر ویژگی‌های بالینی اندومتریوز نشان داد؛ پس این مولکول می‌تواند در کاهش توانایی تهاجم سلول‌های استرومای اندومتر مؤثر باشد. ژن‌های دخیل در مسیرهای تقسیم سلول، آپتوز و مسیرهای پیام‌رسانی وابسته به هورمون، جزو هدف‌های احتمالی miR199a هستند. افزایش بیان miR451 در اندومتریوز تخمدان و در مقایسه با اندومتر طبیعی گزارش شده است و مدل موشی اندومتریوز نشان داد که عدم بیان این miRNA با کاهش توانایی بافت اندومتر برای ایجاد ضایعه خارج رحمی در ارتباط است (۴۸). miR451a می‌تواند یک نشانگر زیستی بالقوه برای پیش‌بینی ناباروری مرتبط با اندومتریوز باشد زیرا سطح سرمی آن در بیماران نابارور با پس زمینه اندومتریوز به‌طور

شناسایی کند که در ارتباط مرتبط با عملکرد سیستم ایمنی و هورمون‌های استروئیدی بودند (۵۸). کاهش متیلاسیون یک جزیره CpG در ناحیه‌ی پروموتور ژن *ESR2* باعث افزایش میزان بیان این ژن در سلول‌های استرومای اندومتریوز می‌شود؛ اما کاهش متیلاسیون ژن *ESR2* در سلول‌های استرومای اندومتر طبیعی موجب خاموش شدن این ژن می‌شود (۵۹). سطوح بالای *ESR2* در لندومتریوز منجر به افزایش اتصال آن به پروموتور ژن PR و کاهش بیان این گیرنده می‌شود (۶۰). نکته جالب این است که فقط PR-B (ایزوفرم B گیرنده پروژسترون) دچار کاهش بیان در لندومتریوز می‌شود و ایزوفرم A (PR-A) تغییری نشان نمی‌دهد. علت این مسأله، افزایش متیلاسیون ناحیه پروموتوری ایزوفرم B، و نه ایزوفرم A، است. بنابراین قابل قبول است که فقط ایزوفرم B در لندومتریوز کاهش می‌یابد زیرا فقط این ایزوفرم متحمل تغییر اپی ژنتیکی می‌شود. در نهایت متیلاسیون نابجا، بطور گسترده در اندومتریوز دیده می‌شود و رواج دارد و این شواهد پیشنهاد می‌کند که اندومتریوز یک بیماری اپی ژنتیکی است.

متیلاسیون بیش از حد DNA

افزایش بیان بیان آنزیم‌های مسئول متیلاسیون DNA همچون DNMT1، DNMT3A و DNMT3B در ضایعات اندومتریوز مشاهده می‌شود. برخلاف DNMT1 که به حفاظت از وضعیت متیلاسیون DNA مشغول است، DNMT3A و DNMT3B مسئول ایجاد الگوهای جدید متیلاسیون هستند (۶۱). متیلاسیون بیش از حد ژن‌های سرکوبگر تومور، منجر به شروع تقسیم سلولی غیرقابل کنترل، تهاجم به بافت‌های مجاور، ممانعت از آپاپتوز و رگ‌زایی می‌شود (۶۲). به عنوان مثال سرکوبگر تومور ARID1A می‌تواند در ضایعات اندومتریوز خاموش شود و یا متحمل جهش‌های غیرفعال کننده شود (۶۳). جهش‌های این ژن اغلب در کارسینوم سلول شفاف تخمدان، کارسینوم اندومتر و خصوصاً در کارسینوم اندومتریوئید رحم گزارش می‌شوند (۶۴). مکانیسم عمل ARID1A شامل تشکیل مجموعه‌های بازسازی‌کننده‌ی کروماتین SWI/SNF است و فقدان ARID1A می‌تواند تکثیر سلولی را از طریق القای رونویسی چندین ژن سرکوب‌کننده‌ی تومور (مثل CDKN1A رمزکننده‌ی پروتئین p21 و SMAD3) را مهار کند (۶۵). این شواهد نشان می‌دهند که شناسایی جهش در ARID1A و/یا مشاهده حذف بیان این ژن، راهبردهای امیدوارکننده‌ای برای تشخیص مولکولی سرطان تخمدان مرتبط با اندومتریوز هستند. بنابراین ارتباط بین اندومتریوز و سرطان تخمدان بدلیل ژن‌های عامل مشترک مورد توجه قرار گرفته است و تصور می‌شود که از دست دادن اپی ژنتیکی ARID1A، زمینه‌ی سرطانی شدن اندومتریوز را فراهم می‌کند.

فاکتورهای رونویسی خانواده GATA جزو تنظیم کننده‌های

فیزیولوژیکی رحم هستند و تحت تأثیر متیلاسیون DNA قرار می‌گیرند. از طرف دیگر، جایگزینی ایزوفرم GATA6 به جای GATA2، موجب بیان نلیه‌جای ژن‌های HOXA10، ERβ یا ESR2، NR5A1 و آروماتاز CYP19A1 در اندومتریوز می‌شود (۶۶). ژن‌های اخیر، از یک طرف موجب اصلاح مسیر انتقال پیام استروئید می‌شوند و از طرف دیگر به توسعه اندومتریوز کمک می‌کنند. ژن HOXA10 برای تنظیم رشد اندومتر در طی چرخه‌ی قاعدگی و تسهیل لانه‌گزینی ضروری است و کاهش بیان آن با ناباروری مرتبط با اندومتریوز ارتباط دارد (۶۷). علت کاهش بیان ژن HOXA10 متیلاسیون بیش از حد پروموتور این ژن است و درمان با داروی ضد متیلاسیون (۵-آزاسیتیدین)، باعث افزایش سطح mRNA و پروتئین این ژن در سلول‌های استرومای اندومتر زنان اندومتریوز می‌شود (۶۸). لازم به ذکر است که بیان ژن HOXA10 توسط استروژن و پروژسترون تنظیم می‌شود و حداکثر میزان بیان آن در مرحله‌ی لانه‌گزینی جنین گزارش شده است (۶۹). متیلاسیون DNA همچنین از طریق غیرفعال کردن هورمون استروژن، مانع بروز اندومتریوز می‌شود؛ زیرا افزایش متیلاسیون ژن HSD17B2 موجب حفاظت از سطوح بالای هورمون استروژن و توسعه‌ی اندومتریوز می‌شود (۷۰). ژن HSD17B2 یک دهیدروژناز موثر بر فرم فعال استروژن است که موجب تبدیل E2 به استرون می‌شود که عملکرد ضعیف‌تری نسبت به E2 دارد (۷۱).

کاهش متیلاسیون DNA

علاوه بر متیلاسیون بیش از حد، حذف متیلاسیون ژن‌ها نیز با اندومتریوز ارتباط دارد؛ چنانچه کاهش متیلاسیون جزایر CpG واقع در پروموتور ژن NR5A1، منجر به بیان بالای این ژن در سلول‌های استرومای اندومتریوز می‌شود (۷۲). همزمان افزایش متیلاسیون جزیره CpG در آگزون ۲ و ایترون ۳، موجب فعال شدن بیان ژن NR5A1 در سلول‌های اندومتریوز می‌شود (۷۳). تناقض ظاهری NR5A1 در لندومتریوز، یعنی کاهش متیلاسیون پروموتور و آگزون شماره ۱ آن موجب طرح این فرضیه شده است که افزایش متیلاسیون یک ناحیه دور از پروموتور، مثل یک صدا خفه کن عمل می‌کند و باعث افزایش بیان NR5A1 می‌شود. افزایش قابل توجه NR5A1 در سلول‌های اندومتریوز موجب افزایش فعال‌سازی StAR و آروماتاز CYP19A1 می‌شود (۷۴). حضور این دو هورمون مهم برای ساخت استروژن (CYP19A1 و StAR) در مبتلایان به اندومتریوز پیشنهاد می‌کند که راهکار دیگر توسعه اندومتریوز، تولید در جای استروژن E2 با استفاده از کلسترول است. تجمع این نتایج حکایت از این موضوع دارد که اندومتریوز نتیجه یک دور باطل است. در این دور باطل، اضافه تولید استروژن به صورت موضعی، التهاب را تشدید می‌کند و واسطه‌های التهاب، به نوبه خود باعث تحریک تولید

رایج در اندومتريوز نیست و اغلب، کاهش استیلایسیون گزارش می‌شود (۸۴). از جمله ژن‌های با استیلایسیون کاهش یافته در اندومتريوز می‌توان به *ESR1*, *p16INK4a*, *p21Waf1/Cip1*, *p27Kip1*، گیرنده‌ی شماره ۶ مرگ (DR6)، کیناز بازرس شماره ۲ (CHEK2)، *HOXA10*، ای-کاده‌رین (CDH1) و CEBPA اشاره کرد.

تنظیم نابجای سلول‌های ایمنی در اندومتريوز

افزایش تعداد ماکروفاژهای فعال همزمان با کاهش توانایی فاگوسیتوز در حفره‌ی صفاقی، مشخصه مهم اندومتريوز است. ماکروفاژها نه تنها در ضایعات اندومتريوز نابه‌جا، بلکه در ضایعات بجا نیز وجود دارند. ماکروفاژها با ترشح مقادیر بالای سایتوکاین‌های مسئول التهاب (*IL6*, *TNFα*, *IL1β* و *IL8*)، موجب بروز اندومتريوز می‌شوند و افزایش التهاب به همراه کاهش تولید فاکتورهای ضدالتهاب (توسط سلول‌های استروما، اپیتلیال، صاف و ایمنی)، باعث پیشرفت بیماری می‌شود (۸۵). یک واقعه رایج در اندومتريوز، کاهش تعداد ماکروفاژهای M1 (عامل التهاب) به همراه افزایش تعداد ماکروفاژهای M2 (تنظیم ایمنی، فیبروز، تحمل ایمنی و رگ‌زایی) است (۸۶). عامل تبدیل ماکروفاژهای M1 به M2، افزایش میزان *IL10* است و این تبدیل نشان‌دهنده‌ی خروج لندومتريوز از مرحله التهاب فعال و ورود آن به مرحله فیبروز (واقعه رایج مرحله‌ی پیشرفته لندومتريوز) می‌باشد (۸۷). استرس اکسیداتیو ناشی از ماکروفاژ (بدلیل ترشح پروستاگلاندین‌ها، سایتوکاین‌های پیش التهاب و آنزیم‌های هیدرولایزیک در مایع صفاق) عامل ایجاد التهاب مزمن در لندومتريوز است و برهم‌کنش ماکروفاژها با فیبرهای عصبی عامل بروز درد می‌باشد (۸۸).

طبق نظریه کنترل اندومتريوز توسط سلول‌های NK، سلول‌های لندومتريوز جزو اهداف سلول‌های NK هستند زیرا مشاهدات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی حاوی سلول‌های NK، می‌توانند بافت‌های اندومتريوز را تخریب کنند (۸۹). البته فعالیت سلول‌های NK اختصاصی نیست؛ اما به طور قطع و یقین، این بیماری مزمن با کاهش فعالیت این سلول‌ها همراه است (۹۰). اما نمی‌توان پذیرفت که اندومتريوز با کاهش فعالیت سلول‌های NK همراه باشد زیرا افزایش میزان لیزوزوم در محیط صفاقی مشاهده می‌شود که تأییدکننده‌ی وجود پاسخ التهاب است. از طرف دیگر، تعداد و غلظت ماکروفاژهای فعال ترشح‌کننده *IL1* و *TNFα* در اندومتريوز افزایش می‌یابد (۹۱) پس انتظار افزایش فعالیت سلول‌های NK منطقی به نظر می‌رسد. برای توضیح این تناقض ظاهری دو سازوکار مطرح شده است. سازوکار احتمالی اول این است که آنتی‌ژن‌های موجود در اندومتريوز نابه‌جا، موجب تحریک پاسخ ایمنی و تولید آنتی‌بادی می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها تشکیل کمپلکس‌های ایمنی می‌دهند و بطور مستقیم به گیرنده‌های سطح سلول‌های NK متصل

استروژن می‌شوند. از طرف دیگر، فقر اکسیژن از طریق کاهش بیان DNMT1 موجب کم شدن نابجای متیلایسیون کل ژنوم در سلول‌های استرومای اندومتريوز می‌شود (۷۵). برخلاف فقر اکسیژن، توقف ساخت پروستاگلاندین E2 یا PGE2 تأثیری بر DNMT1 ندارد ولی باعث سرکوب DNMT3A می‌شود (۷۶). پس شواهد نشان می‌دهند که مسیر التهاب مسئول حفاظت از میزان بیان DNMT3A است. مهار کردن ساخت PGE2 موجب مهار رشد، مهاجرت، چسبندگی و بقای سلول‌های اپیتلیال و استرومای اندومتر می‌شود و در نتیجه رشد لندومتريوز را مختل می‌کند. تولید PGE2 نیز نقش مهمی در توسعه اندومتريوز دارد و بیان PGE2 وابسته به بیان سیکلواکسیژناز COX2 است (۷۷). القای COX2 در سلول‌های استرومای خارج رحم نیز بدلیل کاهش متیلایسیون پروموتور این ژن اتفاق می‌افتد و موجب افزایش PGE2 و در نتیجه افزایش E2 خواهد شد و اندومتريوز توسعه پیدا می‌کند (۷۸). بنابراین در نهایت استروژن با یک حلقه بازخورد مثبت، باعث افزایش تولید PGE2 می‌شود و همانطور که می‌دانیم مهار ساخت پروستاگلاندین، می‌تواند از رشد اندومتريوز و التهاب مرتبط با آن و همچنین درد مزمن لگن و ناباروری در زنان جلوگیری کند.

اصلاحات هیستون

اصلاح هیستون در عملکرد اندومتر دخیل است زیرا افزایش سطح استیلایسیون هیستون در مرحله‌ی اولیه تکثیر اندومتر دیده می‌شود و به تدریج با رسیدن به اواخر فاز تکثیر رو به کاهش می‌گذارد و در تخمک‌گذاری به حداقل می‌رسد. استیلایسیون هیستون‌های H3 و H4 اغلب موجب فعال شدن رونویسی می‌شود و کاهش استیلایسیون این دو هیستون، به خاموشی یا سرکوب رونویسی ختم خواهد شد. در نهایت، پروموتور حاوی هیستون‌های داستیل، منجر به شروع چرخه‌ی سلولی و تکثیر سلول‌های طبیعی اندومتر می‌شود (۷۹).

اصلاح هیستون توسط آنزیم‌های عمومی هیستون استیل ترانسفراز (HAT) و هیستون داستیلاز (HDAC)، منجر به بازسازی ساختار کروماتین، خلق تغییر پویا در بسته‌بندی نوکلئوزوم و تنظیم رونویسی ژن می‌شود و سرطانی را القا می‌کند (۸۰). دو هورمون استروئیدی، استروژن و پروژسترون، با القای بیان HDAC1 و HDAC2، موجب کاهش سطح کلی استیلایسیون H3 و H4 در سلول‌های استرومای اندومتر می‌شوند (۸۱). علاوه بر آنزیم‌های عمومی HAT و HDAC، بعضی استیل ترانسفرازهای اختصاصی (مثل p300، SRC1 و CBP)، نیز می‌توانند موجب افزایش استیلایسیون پروموتور ژن‌های هدف لندومتريوز همچون NR5A1 شوند (۸۲). سطوح بالای NR5A1 موجب تنظیم عملکرد گیرنده‌ی استروژن، القای تولید E2 و توسعه‌ی ضایعات اندومتريوز می‌شود (۸۳). البته افزایش استیلایسیون الگوی

لنفوسیت، در اندومتریوز دستخوش تغییر می‌شود تا اختلال در پاسخ ایمنی، ترویج التهاب و رگ‌زایی و در نهایت فرار سلول بیمار از سیستم ایمنی میسر شود. اختلال در بیان مولکول‌های MHC نیز در اندومتریوز دیده می‌شود؛ پس این احتمال وجود دارد سلول‌های اندومتریوز (همانند سلول‌های سرطانی) از این مکانیسم برای فرار از نظارت سیستم ایمنی میزبان استفاده کنند (۱۰۱).

نقش فاکتورهای التهاب در اندومتریوز و القای رگ‌زایی

فیزیولوژی مرتبط با بیماری‌زایی لندومتریوز دربرگیرنده‌ی التهاب و فیبروز است که درد لگن، ناباروری و سوزش ادرار را به همراه می‌آورد. ضایعات اندومتریوز سطوح بالایی از فاکتورهای التهاب (استرادیول، PGE2، TNF α ، IL1 β ، IL6، IL8، IL17 و COX2) بیان می‌کنند (۱۰۲). میزان بیان COX2 در اندومتریوز ناهم‌جای بیشتر از زنان سالم و همچنین بیشتر از بیماران اندومتریوز درجا است و موجب افزایش پاسخ التهاب (از طریق القای MAPK توسط IL1 β) می‌شود (۱۰۳). علاوه بر این، افزایش بیان COX2 موجب افزایش تولید PGE2 می‌شود که بدلیل افزایش فعالیت آروماتاز CYP19A1، موجب افزایش تولید استرادیول خواهد شد. خلق این محیط التهابی موضعی، یک حلقه بازخورد مثبت بوجود می‌آورد و موجب تقویت رگ‌زایی و بقای ضایعه اندومتریوز می‌شود (۱۰۲). IL1 β نیز از طریق تولید IL6، فاکتور رشد لندوتلیال عروق (VEGF)، فاکتور رشد عصب (NGF) و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، موجب تحریک رگ‌زایی و عصب‌زایی می‌شود (۸۵). VEGF توسط استرادیول نیز تحریک می‌شود و در عوض موجب تسهیل رشد و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال، گشادشدن رگ و افزایش نفوذپذیری رگ می‌شود (۱۰۴). در همین راستا زنان مبتلا به لندومتریوز، در مقایسه با زنان سالم، افزایش بیان VEGF را بطور عمده در ماکروفاژهای مایع صفاق نشان می‌دهند. IL6 همچنین باعث افزایش ترشح هاپتوگلوبین و کاهش فاگوسیتوز می‌شود که ترغیب کننده بقا و عامل توسعه اندومتریوز است. علاوه بر این، IL6 و TNF α چسبندگی سلول‌های اندومتر به صفاق را تسهیل می‌کنند و موجب پیشرفت بیماری اندومتریوز می‌شوند (۱۰۵).

درمان اندومتریوز

گزینه‌های درمانی پیش‌رو بیماران اندومتریوز، شامل درمان هورمونی (برای سرکوب تخمک‌گذاری و قاعدگی)، جراحی و یا ترکیبی از این دو روش است. درمان روزانه با هورمون پروژسترون خوراکی عوارض جانبی به همراه دارد که شامل حساس شدن سینه‌ها، تغییرات خلقی و افزایش وزن هستند (۱۰۶). از جمله عوارض نادر درمان اندومتریوز می‌توان به آسیب عصب سداد اشاره کرد (۱۰۷). هرچند که تغییر رژیم غذایی و سبک زندگی نیز ممکن است مفید

می‌شوند و فعالیت این سلول‌ها را مهار می‌کنند. سازوکار احتمالی دوم این است که کمپلکس‌های ایمنی یا ماکروفاژها می‌توانند ترشح PGE2 را القا کنند و این مولکول، یا مستقیماً و یا از طریق مهار تولید IL2، موجب سرکوب سلول‌های NK می‌شود (۹۲).

افزایش درصد نوتروفیل‌ها نیز در بیماران اندومتریوز دیده می‌شود و نقش اصلی نوتروفیل‌ها ایجاد التهاب از طریق ترشح IL17A و سایر فاکتورهای پیش‌التهاب مثل IL8، VEGF و CXCL10 است (۹۳). در یک بازخورد مثبت، ترشح IL17A توسط نوتروفیل‌ها منجر به مهاجرت بیشتر نوتروفیل‌ها به محل ضایعه‌ی اندومتریوز خواهد شد. افزایش درصد نوتروفیل‌ها می‌تواند بدلیل افزایش غلظت فاکتورهای کموتاکتیک مثل ENA78 باشد (۹۴). این فاکتورها در پلازما و مایع صفاق نیز مشاهده می‌شوند و مشاهدات نشان می‌دهند که تعداد و عملکرد نوتروفیل‌ها تحت تأثیر استروژن است و شاید به همین دلیل، افزایش این هورمون در توسعه اندومتریوز نقش کلیدی دارد (۹۵).

لنفوسیت‌های B و T موجود در سیستم ایمنی تطبیقی‌پذیر، نیز نقش مهمی در بیماری‌زایی اندومتریوز دارند (۹۶). لنفوسیت‌های B با تولید آنتی‌بادی علیه اندومتر، مسئول التهاب مزمن و افزایش شدت بیماری هستند. این آنتی‌بادی‌ها هم در سرم و هم در مایع صفاق قابل تشخیص هستند و با ناباروری نیز ارتباط دارند. سلول‌های B با تولید IL6، IFN γ و IL17 و سلول‌های T کمکی (Th17) با تولید IL17 و IL10 در مایع صفاق، نه تنها به التهاب اندومتریوز کمک می‌کنند بلکه باعث رگ‌زایی می‌شوند (۹۷). افزایش تعداد سلول‌های Th2 و Th17 در بافت اندومتریوز به ترتیب موجب افزایش بیان IL4 (تکنیر سلول‌های استرومای اندومتر) و IL17A (افزایش مهاجرت نوتروفیل‌ها) می‌شوند. همچنین ترکیب IL17A و TNF α موجب تحریک ترشح IL8 و CCL20 می‌شود که نشان‌دهنده‌ی وجود برهم‌کنش بین پاسخ التهاب و سلول‌های Th17 است (۹۸). اختلال در تعادل بین Th1 (ترشح سایتوکاین و ارتقای پاسخ ایمنی از نوع سلولی) و Th2 (ترشح سایتوکاین‌های دخیل در تمایز لنفوسیت‌های B)، عامل مهم دیگر در بیماری‌زایی اندومتریوز است زیرا افزایش Th2 در زنان اندومتریوز گزارش شده است (۹۹). سلول‌های T تنظیمی یا Treg با کمک به کاشت سلول‌های استرومای اندومتر و ترغیب سرکوب موضعی سیستم ایمنی، به ایجاد ضایعات اندومتریوز کمک می‌کنند. از طرف دیگر، لنفوسیت‌های T کشنده، کاهش سمیت سلولی نشان می‌دهند تا فرار ضایعات اندومتریوز از سیستم ایمنی را تسهیل کنند. نقش دقیق سلول‌های دندریتیک (DC) در اندومتریوز مشخص نیست؛ اما تصور می‌شود که سلول‌های نابالغ دندریتیک از طریق ترشح IL10 منجر به رگ‌زایی و مهاجرت سلول‌های بنیادی جنینی می‌شوند (۱۰۰). لازم به ذکر است که عملکرد نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های NK، DC و

باشد اما تأثیر آن بر درمان اندومتريوز به خوبی مطالعه نشده است. سه خانواده از پروتئين‌های اپی ژنتیک (خوانش‌کننده‌ها، نویسنده‌ها، و پاک‌کن‌ها) می‌توانند تحت تأثیر داروها قرار بگیرند و بنابراین، اطلاع اپی ژنتیک جزء اهداف دارویی اندومتريوز هستند (۱۰۸). در این راستا، مهارکننده‌های مولکولی کوچک همچون آزانوکلئوزیدها، ورینیستات و فدراتینیب مورد تأیید سازمان غذا و داروی ایالات متحده قرار گرفتند که به ترتیب DNMT، HDAC و JAK2 را هدف قرار می‌دهند (۱۰۹). از جمله ایرادات مرتبط با ایمنی این داروها می‌توان به فقدان عملکرد انتخابی آنها اشاره کرد و بنابراین درحال حاضر استفاده از این داروها بیشتر به بدخیمی‌های خونی محدود شده است. هدف قرار دادن سازوکارهای اپی ژنتیکی دارای عوارض زیادی است و بر سیستم قلبی-عروقی، عصبی مرکزی، هموستاز سلول‌های بنیادی، رشد و تولیدمثل اثر می‌گذارد و ایجاد سرطان از عواقب احتمالی آن است (۱۱۰).

مهارکننده‌های آروماتاز

مهارکننده‌های آروماتاز جدیدترین گروه از داروهای مورد استفاده در درمان اندومتريوز هستند زیرا توده‌های اندومتريوز منبع تولید استروژن هستند و مهارکننده‌های آروماتاز موجب مهار ساخت استروژن در تخمدان و اندومتر می‌شوند (۱۱۱). بررسی ۸ مطالعه‌ی بالینی (شامل ۱۳۷ زن مبتلا به اندومتريوز) نشان داد که ترکیب مهارکننده‌های آروماتاز با ژستازن‌ها، داروهای ضدبارداری خوراکی یا آگونیست‌های هورمون آزادکننده‌ی گنادوتروپین، باعث کاهش درد، کاهش اندازه‌ی ضایعه اندومتريوز خارج رحم و بهبود کیفیت زندگی بیماران می‌شود (۱۱۲). در یک عملکرد متضاد، مهارکننده‌های آروماتاز موجب مهار ساخت استروژن‌های خارج تخمدان شدند اما ژستازن‌ها، داروهای ضدبارداری خوراکی، آگونیست‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین و دانازول، ساخت استروژن در تخمدان را سرکوب کردند. بنابراین، به نظر می‌رسد که استفاده از مهارکننده‌های آروماتاز برای بیماران مسن، سودمندتر باشد؛ زیرا تولید استروژن خارج تخمدان در بدن زنان یائسه غلبه پیدا می‌کند (۱۱۳). عوارض جانبی داروهای مهارکننده آروماتاز، مرتبط با کاهش سطح استروژن و در نتیجه کاهش قابل توجه کلسیم استخوان است؛ پس علاوه بر پوکی استخوان، اغلب بیماران تحت درمان از کاهش میل جنسی، خشکی واژن و بی‌خوابی رنج می‌برند (۱۱۴).

مهارکننده‌ی هیستون داستیلازها

مهارکننده‌های هیستون داستیلاز به‌طور قلیل توجهی از تکثیر سلول‌های استروهای اندومتريوز جلوگیری می‌کنند، موجب توقف معنی‌دار چرخه‌ی سلولی می‌شوند و آپوپتوز را القا می‌کنند (۱۱۵). نکته‌ی جالب توجه، اثرات جانبی بسیار ضعیف این مهارکننده‌ها بر

سلول‌های استرومای طبیعی است (۱۱۶). تیمار با مهارکننده‌های هیستون داستیلاز باعث افزایش هیستون‌های استیله H3 و H4 در کل کروماتین و خصوصاً در پروموتور ژن‌های $p16^{INK4a}$ ، $p21^{Waf1/Cip1}$ ، $p27^{Kip1}$ و $chk2$ می‌شود و افزایش میزان این پروتئین‌ها اتفاق می‌افتد (۸۴). از دیگر نتایج بکارگیری این مهارکننده‌ها، می‌توان به کاهش میزان دو پروتئین Bcl2 و BclXL و فعال شدن کاسپاز ۳ و ۹ در سلول‌های استرومای اندومتريوز اشاره کرد (۱۱۷). وقایع مولکولی مرتبط با این اثرات زیستی به‌طور کامل درک نشده‌اند، اما افزایش سطح استیلاسیون هیستون‌ها موجب بازشدن ساختار کروماتین و فعال شدن مجدد مسیرهای رونویسی خاموش شده خواهد شد. مهارکننده‌های هیستون داستیلاز از طریق معکوس کردن تغییر شکل انکوژنیک، موجب اصلاح شکل تغییر یافته‌ی سلول سرطانی به حالت طبیعی اولیه می‌شوند. این مهارکننده‌ها می‌توانند موجب توقف چرخه‌ی سلولی در فازهای G1 و یا G2/M شوند و آپوپتوز را القا کنند. در همین راستا پیشنهاد شده است که کاهش آپوپتوز در سلول‌های اندومتر، نقش اساسی در ایجاد و پیشرفت اندومتريوز دارد. مهارکننده‌های داستیلاز (VPA) و تریکوستاتین (A)، امیدواری‌هایی را برای درمان اندومتريوز به همراه آورده‌اند زیرا همزمان چندین ژن مهم را هدف قرار می‌دهند (۱۱۸، ۱۱۹). این مهارکننده‌ها از یک طرف بیان COX2 را از طریق IL1b مهار می‌کنند و از طرف دیگر، علاوه بر مهار فعال‌سازی NFkB و فعال‌سازی مجدد کادهرین E در سلول‌های اندومتريوز، موجب افزایش بیان PPRγ، p21 و PRB می‌شوند. درمان مدل‌های موشی اندومتريوز با تریکوستاتین A موجب کاهش رشد معنی‌دار ضایعه اندومتريوز شد (۱۲۰). در این مدل‌های موشی، پروتئین $p16^{INK4a}$ موجب مهار مجموعه‌ی سیکلین دی-CDK4 و سیکلین دی-CDK6 شد تا این مجموعه نتواند پروتئین رتینوبلاستوما را فسفریله کند و مهار چرخه‌ی سلولی در فاز G1 القا شد. دو پروتئین $p21^{Waf1/Cip1}$ و $p27^{Kip1}$ نیز می‌توانند CDKها را مهار کنند و همانطور که قبلاً نیز گفته شد، این دو پروتئین توسط مهارکننده‌های داستیلاز بیان می‌شوند. $chk2$ یک سرین/ترونین کیناز هسته‌ای را رمزگذاری می‌کند که نقش حیاتی در پاسخ به آسیب DNA دارد و با تنظیم نقاط بازرسی چرخه‌ی سلولی، ترمیم DNA و آپوپتوز به حفاظت از یکپارچگی ژنوم کمک می‌کند. مطالعات نشان می‌دهند که مهارکننده‌های هیستون داستیلاز قدرت تنظیم بیان $chk2$ را نیز دارند (۱۲۱). به‌طور خلاصه، مهارکننده‌های هیستون داستیلاز موجب فعال شدن مجدد ژن‌هایی می‌شوند که توسط سازوکارهای اپی ژنتیکی خاموش شده‌اند. ازجمله این ژن‌ها می‌توان به $p16^{INK4a}$ ، $p21^{Waf1/Cip1}$ ، $p27^{Kip1}$ و $chk2$ اشاره کرد. فعال شدن مجدد این ژن‌ها، منجر به مهار تکثیر سلول، القای توقف چرخه‌ی سلولی و تحریک آپوپتوز می‌شود. به

ژنتیک و اپی ژنتیک نقش مهمی در بروز اندومتریوز دارند و روش‌های درمان مبتنی بر داروهای تعدیل‌کننده‌ی اپی ژنوم، امیدهای درمانی جدیدی هستند و نسبت به روش‌های درمان سنتی، کارایی بهتری نشان می‌دهند.

عنوان یک نتیجه کلی، مهارکننده‌های هیستون داسیتلاز، عوامل امیدوارکننده‌ای برای درمان اندومتریوز هستند.

نتیجه‌گیری

References

- Guo SW. Epigenetics of endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2009; 15(10): 587–607.
- Warzecha D, Szymusik I, Wielgos M, Pietrzak B. The impact of endometriosis on the quality of life and the incidence of depression—A cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(10): 3641.
- Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Mol Sci* 2023; 24(5): 4254.
- Yovich JL, Rowlands PK, Lingham S, Sillender M, Srinivasan S. Pathogenesis of endometriosis: Look no further than John Sampson. *Reprod Biomed Online* 2020; 40(1): 7–11.
- Chantalat E, Valera MC, Vaysse C, Noirrit E, Rusidze M, Weyl A, et al. Estrogen receptors and endometriosis. *Int J Mol Sci* 2020; 21(8): 2815.
- Konrad L, Dietze R, Kudipudi PK, Horné F, Meinhold-Heerlein I. Endometriosis in MRKH cases as a proof for the coelomic metaplasia hypothesis? *Reproduction* 2019; 158(2): R41–R47.
- Signorile PG, Viceconte R, Baldi A. New Insights in Pathogenesis of Endometriosis. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 879015.
- Jerman LF, Hey-Cunningham AJ. The role of the lymphatic system in endometriosis: A comprehensive review of the literature. *Biol Reprod* 2015; 92(3): 64.
- Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annu Rev Pathol* 2020; 15: 71–95.
- Djokovic D, Calhaz-Jorge C. Somatic stem cells and their dysfunction in endometriosis. *Front Surg* 2015; 1: 51.
- Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Reprod Med* 2014; 2014: 179515.
- Wyatt J, Fernando SM, Powell SG, Hill CJ, Arshad I, Probert C, et al. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Open* 2023; 2023(3): hoad033.
- Polak G, Barczyński B, Wertel I, Kwaśniewski W, Bednarek W, Derewianka-Polak M, et al. Disrupted iron metabolism in peritoneal fluid may induce oxidative stress in the peritoneal cavity of women with endometriosis. *Ann Agric Environ Med* 2018; 25(4): 587–92.
- Li S, Zhou Y, Huang Q, Fu X, Zhang L, Gao F, et al. Iron overload in endometriosis peritoneal fluid induces early embryo ferroptosis mediated by HMOX1. *Cell Death Discov* 2021; 7(1): 355.
- Liu Y, Wang J, Zhang X. An Update on the Multifaceted Role of NF-kappaB in Endometriosis. *Int J Biol Sci* 2022; 18(11): 4400–13.
- Zubrzycka A, Zubrzycki M, Perdas E, Zubrzycka M. Genetic, epigenetic, and steroidogenic modulation mechanisms in endometriosis. *J Clin Med* 2020; 9(5): 1309.
- Coxhead D, Thomas EJ. Familial inheritance of endometriosis in a british population. A case control study. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* 1993; 13(1): 42–4.
- Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril* 1999; 71(4): 701–10.
- Treloar S, Hadfield R, Montgomery G, Lambert A, Wicks J, Barlow DH, et al. The International Endogene Study: A collection of families for genetic research in endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78(4): 679–85.
- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020; 382(13): 1244–56.
- Vigano P, Somigliana E, Vignali M, Busacca M, Di Blasio AM. Genetics of endometriosis: Current status and prospects. *Front Biosci* 2007; 12(9): 3247–55.
- Watanabe K, Taskesen E, Van Bochoven A, Posthuma D. Functional mapping and annotation of genetic associations with FUMA. *Nat Commun* 2017; 8(1): 1826.
- Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Rahmioglu N, Koumantakis G, Kalogiannidis I, et al. The role of gene polymorphisms in endometriosis. *Mol Med Rep* 2017; 16(5): 5881–6.
- Uno S, Zembutsu H, Hirasawa A, Takahashi A, Kubo M, Akahane T, et al. A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese. *Nat Genet* 2010; 42(8): 707–10.
- Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, MacGregor S, Lin J, Lee SH, et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet* 2011; 43(1): 51–4.
- Behnamfar F, Esmaeilian F, Adibi A, Rouholamin S. Comparison of ultrasound and tumor marker CA125 in diagnosis of adnexal mass malignancies. *Adv Biomed Res* 2022; 11: 18.
- Behnamfar F, Zafarbaksh A, Ahmadian N. Are ROMA and HE4 more accurate than CA-125, in predicting of ovarian epithelial carcinoma? *Adv Biomed Res* 2023; 12: 156.
- Fujimoto J, Hirose R, Sakaguchi H, Tamaya T. Expression of oestrogen receptor- α and - β in ovarian endometriomata. *Mol Hum Reprod* 1999; 5(8): 742–7.

29. Pavone ME, Reierstad S, Sun H, Milad M, Bulun SE, Cheng YH. Altered retinoid uptake and action contributes to cell survival in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(11): E300-9.
30. Cheng YH, Yin P, Xue Q, Yilmaz B, Dawson MI, Bulun SE. Retinoic Acid (RA) regulates 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometrium: Interaction of RA receptors with Specificity Protein (SP) 1/SP3 for estradiol metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(5): 1915-23.
31. Kobayashi H, Imanaka S, Nakamura H, Tsuji A. Understanding the role of epigenomic, genomic and genetic alterations in the development of endometriosis (review). *Mol Med Rep* 2014; 9(5): 1483-505.
32. Gogusev J, Bouquet De Jolinière J, Telvi L, Doussau M, Du Manoir S, Stojkoski A, et al. Genetic abnormalities detected by comparative genomic hybridization in a human endometriosis-derived cell line. *Mol Hum Reprod* 2000; 6(9): 821-7.
33. Nyholt DR, Low SK, Anderson CA, Painter JN, Uno S, Morris AP, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet* 2012; 44(12): 1355-9.
34. Kobayashi H, Matsubara S, Yoshimoto C, Shigetomi H, Imanaka S. The role of mitochondrial dynamics in the pathophysiology of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2023; 49(12): 2783-91.
35. Govatati S, Deenadayal M, Shivaji S, Bhanoori M. Mitochondrial displacement loop alterations are associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2013; 99(7): 1980-6.e9.
36. Panir K, Schjenken JE, Robertson SA, Louise Hull M. Non-coding RNAs in endometriosis: A narrative review. *Hum Reprod Update* 2018; 24(4): 497-515.
37. Dai L, Gu L, Di W. MiR-199a attenuates endometrial stromal cell invasiveness through suppression of the IKK β /nf-kb pathway and reduced interleukin-8 expression. *Mol Hum Reprod* 2012; 18(3): 136-45.
38. Petracco R, Grechukhina O, Popkhadze S, Massasa E, Zhou Y, Taylor HS. MicroRNA 135 regulates HOXA10 expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12): E1925-33.
39. Bjorkman S, Taylor HS. MicroRNAs in endometriosis: Biological function and emerging biomarker candidates. *Biol Reprod* 2019; 100(5): 1135-46.
40. Begum MIA, Chuan L, Hong ST, Chae HS. The Pathological Role of miRNAs in Endometriosis. *Biomedicines* 2023; 11(11): 3087.
41. Nematian SE, Mamillapalli R, Kadakia TS, Zolbin MM, Moustafa S, Taylor HS. Systemic Inflammation Induced by microRNAs: Endometriosis-Derived Alterations in Circulating microRNA 125b-5p and Let-7b-5p Regulate Macrophage Cytokine Production. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(1): 64-74.
42. Kiba A, Banno K, Yanokura M, Asada M, Nakayama Y, Aoki D, et al. Differential micro ribonucleic acid expression profiling in ovarian endometrioma with leuprolide acetate treatment. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 42(12): 1734-43.
43. Messina S. The RAS oncogene in brain tumors and the involvement of let-7 microRNA. *Mol Biol Rep* 2024; 51(1): 531.
44. Yu L, Cao C, Li X, Zhang M, Gu Q, Gao H, et al. Complete loss of miR-200 family induces EMT associated cellular senescence in gastric cancer. *Oncogene* 2022; 41(1): 26-36.
45. Rekker K, Saare M, Roost AM, Kaart T, Sõritsa D, Karro H, et al. Circulating miR-200-family microRNAs have altered plasma levels in patients with endometriosis and vary with blood collection time. *Fertil Steril* 2015; 104(4): 938-46.e2.
46. Zheng L, Sun DF, Tong Y. Exosomal miR-202 derived from leukorrhea as a potential biomarker for endometriosis. *J Int Med Res* 2023; 51(1): 300605221147183.
47. Maged AM, Deeb WS, El Amir A, Zaki SS, El Sawah H, Al Mohamady M, et al. Diagnostic accuracy of serum miR-122 and miR-199a in women with endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 141(1): 14-9.
48. Nothnick WB, Graham A, Holbert J, Weiss MJ. miR-451 deficiency is associated with altered endometrial fibrinogen alpha chain expression and reduced endometriotic implant establishment in an experimental mouse model. *PLoS One* 2014; 9(6): e100336.
49. Wang L, Zhang J, Sun H, Ji X, Zhang S. Effect of miR-451 on IVF/ICSI-ET outcome in patient with endometriosis and infertility. *Am J Transl Res* 2021; 13(11): 13051-8.
50. Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Taheri M. Role of non-coding RNAs in the pathogenesis of endometriosis. *Front Oncol* 2020; 10: 1370.
51. Sun PR, Jia SZ, Lin H, Leng JH, Lang JH. Genome-wide profiling of long noncoding ribonucleic acid expression patterns in ovarian endometriosis by microarray. *Fertil Steril* 2014; 101(4): 1038-46.e7.
52. Huang H, Zhu Z, Song Y. Downregulation of lncrna uca1 as a diagnostic and prognostic biomarker for ovarian endometriosis. *Rev Assoc Med Bras* 2019; 65(3): 336-41.
53. Cai H, Zhu X, Li Z, Zhu Y, Lang J. lncRNA/mRNA profiling of endometriosis rat uterine tissues during the implantation window. *Int J Mol Med* 2019; 44(6): 2145-60.
54. Wang WT, Sun YM, Huang W, He B, Zhao YN, Chen YQ. Genome-wide Long Non-coding RNA Analysis Identified Circulating lncRNAs as Novel Non-invasive Diagnostic Biomarkers for Gynecological Disease. *Sci Rep* 2016; 6: 23343.
55. Lin D, Huang Q, Wu R, Dai S, Huang Z, Ren L, et al. Long non-coding RNA AFAP1-AS1 promoting epithelial-mesenchymal transition of endometriosis is correlated with transcription factor ZEB1. *Am J Reprod Immunol* 2019; 81(1): e13074.
56. Zhang P, Wang G. Progesterone Resistance in Endometriosis: Current Evidence and Putative Mechanisms. *Int J Mol Sci* 2023; 24(8): 6992.
57. Marquardt RM, Tran DN, Lessey BA, Rahman MS, Jeong JW. Epigenetic Dysregulation in Endometriosis: Implications for Pathophysiology and Therapeutics. *Endocr Rev* 2023; 44(6): 1074-95.

58. Wang L, Zhao J, Li Y, Wang Z, Kang S. Genome-wide analysis of DNA methylation in endometriosis using Illumina Human Methylation 450 K BeadChips. *Mol Reprod Dev* 2019; 86(5): 491–501.
59. Xue Q, Lin Z, Cheng YH, Huang CC, Marsh E, Yin P, et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biol Reprod* 2007; 77(4): 681–7.
60. Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Xue Q, Attar E, Trukhacheva E, et al. Estrogen receptor- β , Estrogen receptor- α , and progesterone resistance in endometriosis. *Semin Reprod Med* 2010; 28(1): 36–43.
61. Koukoura O, Sifakis S, Spandidos DA. DNA methylation in endometriosis (Review). *Mol Med Rep* 2016; 13(4): 2939–48.
62. Koukoura O, Spandidos DA, Daponte A, Sifakis S. DNA methylation profiles in ovarian cancer: Implication in diagnosis and therapy (Review). *Mol Med Rep* 2014; 10(1): 3–9.
63. Ayhan A, Mao TL, Seckin T, Wu CH, Guan B, Ogawa H, et al. Loss of ARID1A expression is an early molecular event in tumor progression from ovarian endometriotic cyst to clear cell and endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22(8): 1310–5.
64. Jones S, Li M, Williams Parsons D, Zhang X, Wesseling J, Kristel P, et al. Somatic mutations in the chromatin remodeling gene ARID1A occur in several tumor types. *Hum Mutat* 2012; 33(1): 100–3.
65. Guan B, Wang TL, Shih IM. ARID1A, a factor that promotes formation of SWI/SNF-mediated chromatin remodeling, is a tumor suppressor in gynecologic cancers. *Cancer Res* 2011; 71(21): 6718–27.
66. Dyson MT, Roqueiro D, Monsivais D, Ercan CM, Pavone ME, Brooks DC, et al. Genome-Wide DNA Methylation Analysis Predicts an Epigenetic Switch for GATA Factor Expression in Endometriosis. *PLoS Genet* 2014; 10(3): e1004158.
67. Zanatta A, Rocha AM, Carvalho FM, Pereira RMA, Taylor HS, Motta ELA, et al. The role of the Hoxa10/HOXA10 gene in the etiology of endometriosis and its related infertility: A review. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27(12): 701–10.
68. Lu H, Yang X, Zhang Y, Lu R, Wang X. Epigenetic disorder may cause downregulation of HOXA10 in the eutopic endometrium of fertile women with endometriosis. *Reprod Sci* 2013; 20(1): 78–84.
69. Zanatta A, Pereira RMA, Da Rocha AM, Cogliati B, Baracat EC, Taylor HS, et al. The relationship among HOXA10, estrogen receptor α , progesterone receptor, and progesterone receptor B proteins in rectosigmoid endometriosis: A tissue microarray study. *Reprod Sci* 2015; 22(1): 31–7.
70. Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, et al. 17-Hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and progesterone resistance in endometriosis. *Semin Reprod Med* 2010; 28(1): 44–50.
71. Huhtinen K, Desai R, Ståhle M, Salminen A, Handelsman DJ, Perheentupa A, et al. Endometrial and endometriotic concentrations of estrone and estradiol are determined by local metabolism rather than circulating levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11): 4228–35.
72. Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors. *Hum Reprod Update* 2019; 25(4): 473–85.
73. Xue Q, Zhou YF, Zhu SN, Bulun SE. Hypermethylation of the CpG island spanning from exon II to intron III is associated with steroidogenic factor 1 expression in stromal cells of endometriosis. *Reprod Sci* 2011; 18(11): 1080–4.
74. Bernardi LA, Dyson MT, Tokunaga H, Sison C, Oral M, Robins JC, et al. The essential role of GATA6 in the activation of estrogen synthesis in endometriosis. *Reprod Sci* 2019; 26(1): 60–9.
75. Hsiao KY, Wu MH, Chang N, Yang SH, Wu CW, Sun HS, et al. Coordination of AUF1 and miR-148a destabilizes DNA methyltransferase 1 mRNA under hypoxia in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2015; 21(12): 894–904.
76. Arosh JA, Lee JH, Starzinski-Powitz A, Banu SK. Selective inhibition of prostaglandin E2 receptors EP2 and EP4 modulates DNA methylation and histone modification machinery proteins in human endometriotic cells. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 409: 51–8.
77. Wang DB, Chen Q, Zhang C, Ren F, Li T. DNA hypomethylation of the COX-2 gene promoter is associated with up-regulation of its mRNA expression in eutopic endometrium of endometriosis. *Eur J Med Res* 2012; 17(1): 12.
78. Lai ZZ, Yang HL, Ha SY, Chang KK, Mei J, Zhou WJ, et al. Cyclooxygenase-2 in endometriosis. *Int J Biol Sci* 2019; 15(13): 2783–97.
79. Gujral P, Mahajan V, Lissaman AC, Ponnampalam AP. Histone acetylation and the role of histone deacetylases in normal cyclic endometrium. *Reprod Biol Endocrinol* 2020; 18(1): 84.
80. Hayashi A, Horiuchi A, Kikuchi N, Hayashi T, Fuseya C, Suzuki A, et al. Type-specific roles of histone deacetylase (HDAC) overexpression in ovarian carcinoma: HDAC1 enhances cell proliferation and HDAC3 stimulates cell migration with downregulation of E-cadherin. *Int J Cancer* 2010; 127(6): 1332–46.
81. Colón-Díaz M, Báez-Vega P, García M, Ruiz A, Monteiro JB, Fourquet J, et al. HDAC1 and HDAC2 are differentially expressed in endometriosis. *Reprod Sci* 2012; 19(5): 483–92.
82. Ito M, Yu RN, Jameson JL. Steroidogenic factor-1 contains a carboxy-terminal transcriptional activation domain that interacts with steroid receptor coactivator-1. *Mol Endocrinol* 1998; 12(2): 290–301.
83. Attar E, Tokunaga H, Imir G, Yilmaz MB, Redwine D, Putman M, et al. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 623–31.
84. Kawano Y, Nasu K, Li H, Tsuno A, Abe W, Takai N, et al. Application of the histone deacetylase inhibitors for the treatment of endometriosis: Histone modifications as pathogenesis and novel therapeutic target. *Hum Reprod* 2011; 26(9): 2486–98.
85. Chen S, Liu Y, Zhong Z, Wei C, Liu Y, Zhu X. Peritoneal immune microenvironment of

- endometriosis: Role and therapeutic perspectives. *Front Immunol* 2023; 14: 1134663.
86. Laganà AS, Salmeri FM, Ban Frangež H, Ghezzi F, Vrtačnik-Bokal E, Granese R. Evaluation of M1 and M2 macrophages in ovarian endometriomas from women affected by endometriosis at different stages of the disease. *Gynecol Endocrinol* 2020; 36(5): 441–4.
 87. Nie MF, Xie Q, Wu YH, He H, Zou LJ, She XL, et al. Serum and ectopic endometrium from women with endometriosis modulate macrophage M1/M2 polarization via the Smad2/Smad3 pathway. *J Immunol Res* 2018; 2018: 6285813.
 88. Abramiuk M, Grywalska E, Małkowska P, Sierawska O, Hryniewicz R, Niedźwiedzka-Rystwej P. The role of the Immune System in the Development of Endometriosis. *Cells* 2022; 11(13): 2028.
 89. 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.
 90. Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Kondra-Anasz Z. Role of Natural Killer Cell Activity in the Pathogenesis of Endometriosis. *Curr Med Chem* 2011; 18(2): 200–8.
 91. Oală IE, Mitranovici MI, Chiorean DM, Irimia T, Crișan AI, Melinte IM, et al. Endometriosis and the Role of Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Pathophysiology: A Narrative Review of the Literature. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14(3): 312.
 92. Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevanis CN, Papamichail M. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. *Stem Cells* 2006; 24(1): 74–85.
 93. Wang X, Jia Y, Li D, Guo X, Zhou Z, Qi M, et al. The abundance and function of neutrophils in the endometriosis systemic and pelvic microenvironment. *Mediators Inflamm* 2023; 2023: 1481489.
 94. Gardella B, Dominoni M, Gritti A, Arrigo A, Antonucci S, Carletti GV, et al. Endometriosis pain and epithelial neutrophil activating peptide-78 levels. *Sci Rep* 2022; 12(1): 3227.
 95. Milewski Ł, Dziunycz P, Barcz E, Radomski D, Roszkowski PI, Korczak-Kowalska G, et al. Increased levels of human neutrophil peptides 1, 2, and 3 in peritoneal fluid of patients with endometriosis: Association with neutrophils, T cells and IL-8. *J Reprod Immunol* 2011; 91(1–2): 64–70.
 96. Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Taketani Y. Lymphocytes in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2011; 65(1): 1–10.
 97. Shi JL, Zheng ZM, Chen M, Shen HH, Li MQ, Shao J. IL-17: an important pathogenic factor in endometriosis. *Int J Med Sci* 2022; 19(4): 769–78.
 98. Osuga Y, Hirota Y, Hirata T, Takamura M, Urata Y, Harada M, et al. Th2 cells and Th17 cells in the development of endometriosis – possible roles of interleukin-4 and interleukin-17A. *J Endometr* 2016; 8(4): 136–40.
 99. Chang LY, Shan J, Hou XX, Li DJ, Wang XQ. Synergy between Th1 and Th2 responses during endometriosis: A review of current understanding. *J Reprod Immunol* 2023; 158: 103975.
 100. Suen JL, Chang Y, Shiu YS, Hsu CY, Sharma P, Chiu CC, et al. IL-10 from plasmacytoid dendritic cells promotes angiogenesis in the early stage of endometriosis. *J Pathol* 2019; 249(4): 485–97.
 101. Javadirad SM, Shishebor E, Behnamfar F. Decreased Expression of PSMB9 Gene in Patients with Endometrial Carcinoma [in Persian] *J Isfahan Med Sch* 2024; 41(745): 1045–51.
 102. García-Gómez E, Vázquez-Martínez ER, Reyes-Mayoral C, Cruz-Orozco OP, Camacho-Arroyo I, Cerbón M. Regulation of Inflammation Pathways and Inflammasome by Sex Steroid Hormones in Endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 10: 935.
 103. Anastasiu CV, Moga MA, Neculau AE, Bălan A, Scărneciu I, Dragomir RM, et al. Biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: State of the art and future perspectives. *Int J Mol Sci* 2020; 21(5): 1750.
 104. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, et al. The pathogenesis of endometriosis: Molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci* 2019; 20(22): 5615.
 105. Hon JX, Wahab NA, Karim AKA, Mokhtar NM, Mokhtar MH. MicroRNAs in Endometriosis: Insights into Inflammation and Progesterone Resistance. *Int J Mol Sci* 2023; 24(19): 15001.
 106. Behnamfar F, Ghahiri A, Tavakoli M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (mirena) in compare to medroxyprogesterone acetate as a therapy for endometrial hyperplasia. *J Res Med Sci* 2014; 19(8): 686–90.
 107. Ghaemmaghami F, Behnamfar F, Saberi H. Immediate grafting of transected obturator nerve during radical hysterectomy. *Int J Surg* 2009; 7(2): 168–9.
 108. Biswas S, Rao CM. Epigenetic tools (The Writers, The Readers and The Erasers) and their implications in cancer therapy. *Eur J Pharmacol* 2018; 837: 8–24.
 109. Ganesan A, Arimondo PB, Rots MG, Jeronimo C, Berdasco M. The timeline of epigenetic drug discovery: From reality to dreams. *Clin Epigenetics* 2019; 11(1): 174.
 110. Szukiewicz D. Epigenetic regulation and T-cell responses in endometriosis – something other than autoimmunity. *Front Immunol* 2022; 13: 943839.
 111. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci* 2021; 22(19): 10554.
 112. Patwardhan S, Nawathe A, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2008; 115(7): 818–22.
 113. Słopeń R, Męczekalski B. Aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. *Prz Menopauzalny* 2016; 15(1): 43–7.
 114. Krasenska M. Treatment with Aromatase Inhibitors in Postmenopausal Women with Breast Cancer and

- the Possibility of Influencing Side Effects. *Klin Onkol* 2016; 29(Suppl 3): 3S39–49.
115. Psilopatis I, Vrettou K, Fleckenstein FN, Theocharis S. The Impact of Histone Modifications in Endometriosis Highlights New Therapeutic Opportunities. *Cells* 2023; 12(9): 1227.
 116. Qiu L, Burgess A, Fairlie DP, Leonard H, Parsons PG, Gabrielli BG. Histone deacetylase inhibitors trigger a G2 checkpoint in normal cells that is defective in tumor cells. *Mol Biol Cell* 2000; 11(6): 2069–83.
 117. Li X, Liu X, Guo SW. Histone deacetylase inhibitors as therapeutics for endometriosis. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2012; 7(5): 451–66.
 118. Wu Y, Guo SW. Histone deacetylase inhibitors trichostatin A and valproic acid induce cell cycle arrest and p21 expression in immortalized human endometrial stromal cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137(2): 198–203.
 119. Wu Y, Guo SW. Suppression of IL-1 β -induced COX-2 expression by trichostatin A (TSA) in human endometrial stromal cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2007;135(1):88–93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211506004507>
 120. Lu Y, Nie J, Liu X, Zheng Y, Guo SW. Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, reduces lesion growth and hyperalgesia in experimentally induced endometriosis in mice. *Hum Reprod*. 2010 Apr;25(4):1014–25.
 121. Nasu K, Kawano Y, Kai K, Aoyagi Y, Abe W, Okamoto M, et al. Aberrant histone modification in endometriosis. *Front Biosci - Landmark*. 2014 Jun;19(8):1202–14.
 122. Zhang A, Wang G, Jia L, Su T, Zhang L. Exosome-mediated microRNA-138 and vascular endothelial growth factor in endometriosis through inflammation and apoptosis via the nuclear factor- κ B signaling pathway. *Int J Mol Med*. 2018;
 123. Fu J-L, Hsiao K-Y, Lee H-C, Li W-N, Chang N, Wu M-H, et al. Suppression of COUP-TFII upregulates angiogenin and promotes angiogenesis in endometriosis. *Hum Reprod*. 2018 Dec;33(8):1517–27.
 124. Sahin C, Mamillapalli R, Yi KW, Taylor HS. microRNA Let-7b: A Novel treatment for endometriosis. *J Cell Mol Med*. 2018;22(11):5346–53.
 125. Yang WW, Hong L, Xu XX, Wang Q, Huang JL, Jiang L. Regulation of miR-33b on endometriosis and expression of related factors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(9):2027–33.
 126. Zhang Z, Li H, Zhao Z, Gao B, Meng L, Feng X. miR-146b level and variants is associated with endometriosis related macrophages phenotype and plays a pivotal role in the endometriotic pain symptom. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(3):401–8.
 127. Wu M, Zhang Y. MiR-182 inhibits proliferation, migration, invasion and inflammation of endometrial stromal cells through deactivation of NF- κ B signaling pathway in endometriosis. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(3):1575–88.
 128. Schneider C, Kässens N, Greve B, Hassan H, Schüring AN, Starzinski-Powitz A, et al. Targeting of syndecan-1 by micro-ribonucleic acid miR-10b modulates invasiveness of endometriotic cells via dysregulation of the proteolytic milieu and interleukin-6 secretion. *Fertil Steril*. 2013;99(3):871–881.e1.
 129. Mari-Alexandre J, Barceló-Molina M, Belmonte-López E, García-Oms J, Estellés A, Braza-Boils A, et al. Micro-RNA profile and proteins in peritoneal fluid from women with endometriosis: their relationship with sterility. *Fertil Steril*. 2018;109(4):675–684.e2.
 130. Joshi NR, Miyadahira EH, Afshar Y, Jeong JW, Young SL, Lessey BA, et al. Progesterone resistance in endometriosis is modulated by the altered expression of MicroRNA-29c and FKBP4. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(1): 141–9.
 131. Zhou M, Fu J, Xiao L, Yang S, Song Y, Zhang X, et al. miR-196a overexpression activates the MEK/ERK signal and represses the progesterone receptor and decidualization in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Hum Reprod* 2016; 31(11): 2598–608.
 132. Pei T, Liu C, Liu T, Xiao L, Luo B, Tan J, et al. MiR-194-3p represses the progesterone receptor and decidualization in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Endocrinology* 2018; 159(7): 2554–62.
 133. Li M, Peng J, Shi Y, Sun P. miR-92a promotes progesterone resistance in endometriosis through PTEN/AKT pathway. *Life Sci* 2020; 242: 117190.
 134. Liu T, Xiao L, Pei T, Luo B, Tan J, Long Y, et al. miR-297 inhibits expression of progesterone receptor and decidualization in eutopic endometria of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2023; 49(3): 956–65.
 135. Lin S-C, Li W-N, Lin S-C, Hou H-T, Tsai Y-C, Lin T-C, et al. Targeting YAP1 ameliorates progesterone resistance in endometriosis. *Hum Reprod* 2023; 38(6): 1124–34.
 136. Hawkins SM, Creighton CJ, Han DY, Zariff A, Anderson ML, Gunaratne PH, et al. Functional microRNA involved in endometriosis. *Mol Endocrinol* 2011; 25(5): 821–32.
 137. Long M, Wan X, La X, Gong X, Cai X. MiR-29c is downregulated in the ectopic endometrium and exerts its effects on endometrial cell proliferation, apoptosis and invasion by targeting c-Jun. *Int J Mol Med* 2015; 35(4): 1119–25.
 138. Yang H, Hu T, Hu P, Qi C, Qian L. miR-143-3p inhibits endometriotic stromal cell proliferation and invasion by inactivating autophagy in endometriosis. *Mol Med Rep* 2021; 23(5): 356.
 139. Li N, Yi K, Li X, Wang Y, Jing J, Hu J, et al. MiR-143-3p facilitates motility and invasiveness of endometriotic stromal cells by targeting VASH1/TGF- β signaling. *Reprod Biol* 2022; 22(1): 100592.

Comprehensive Review of Genetic and Epigenetic Dimensions of Endometriosis, New Treatment Strategies

Seyed Morteza Javadi Rad¹, Yalda Riahi², Fariba Behnamfar³

Review Article

Abstract

Background: Endometriosis is a benign condition with an unidentified genetic cause, and conventional therapeutic methods are ineffective.

Methods: Articles pertaining to the genetic and epigenetic dimensions of endometriosis were extracted. Theories concerning the etiology of endometriosis were examined. Therapeutic prospects were evaluated considering both genetic and epigenetic factors of endometriosis.

Findings: Retrograde menstruation, coelomic metaplasia, embryonic rest, metastatic endometriosis, and endometrial stem cell recruitment are regarded as etiological factors of endometriosis. Genome-wide investigations have found variables linked to an elevated incidence of endometriosis. Epigenetic modifications, such as diminished COX2 promoter methylation, can influence the quantity and functionality of neutrophils by elevating estrogen synthesis, hence contributing to the onset of endometriosis. Two critical factors in the onset and advancement of endometriosis are the evasion of endometriotic lesions from the immune response and elevated concentrations of inflammatory cytokines. Novel therapeutic alternatives for endometriosis encompass aromatase inhibitors, and their combination with gestagens, oral contraceptives, or gonadotropin-releasing hormone agonists not only demonstrates efficacy but also alleviates pain, diminishes the size of ectopic lesions, and enhances patients' quality of life. Histone deacetylase inhibitors limit the growth of endometriotic stromal cells while exhibiting little negative effects on normal stromal cells.

Conclusion: Genetics and epigenetics significantly influence the development of endometriosis, and therapeutic approaches utilizing epigenome-modulating agents present promising new options, demonstrating superior efficacy compared to conventional treatments.

Keywords: Endometriosis, Genetics, Epigenetics, Treatment

Citation: Javadi Rad SM, Riahi Y, Behnamfar F. **Comprehensive Review of Genetic and Epigenetic Dimensions of Endometriosis, New Treatment Strategies.** J Isfahan Med Sch 2025; 43(835): 1337-53.

1- Assistant Professor, Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, School of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2- Student, Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, School of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran

3- Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Seyed Morteza Javadi Rad, Assistant Professor, Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, School of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran; Email: javadirad@yahoo.com