

مقاله مروری

نقش مسیرهای سیگنال دهی، microRNAها و lncRNAها در پاتوفیزیولوژی اندومتريوز

رضا فانی کیسمی^۱، فاطمه قاسمیان^{۱*}

^۱ گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

* (نویسنده مسئول مکاتبات): Ghasemian@guilan.ac.ir

تاریخ پذیرش: اردیبهشت ۱۴۰۴

تاریخ دریافت: آذر ۱۴۰۳

چکیده

اندومتريوز یک بیماری مزمن وابسته به استروژن در زنان است که با رشد بافت مشابه آندومتر در خارج از رحم مشخص می شود و باعث درد لگن، ناباروری و التهاب می شود. با وجود تحقیقات گسترده، علت دقیق این بیماری همچنان نامشخص است. این مرور به بررسی جامع مکانیسم های مولکولی اندومتريوز می پردازد و بر عوامل ژنتیکی، مسیرهای سیگنال دهی، میکرو RNAها (miRNAها) و RNAهای بلند غیرکدکننده (lncRNA) تمرکز دارد. استعداد ژنتیکی نقش مهمی ایفا می کند و پلی مورفیسم ها و جهش در ژن هایی مانند PTEN، TP53، KRAS و گیرنده های هورمونی با افزایش خطر ابتلا به بیماری مرتبط هستند. مسیرهای سیگنال دهی مختل شده از جمله MAPK، Akt/PI3K، Wnt/β-catenin و TGF-β منجر به تکثیر سلولی غیرطبیعی، تهاجم و مقاومت در برابر آپوپتوز می شوند. میکروRNAها با هدف گیری ژن های کلیدی دخیل در چسبندگی و مهاجرت، پاسخ های التهابی و فرایندهای سلولی را تعدیل می کنند، در حالی که lncRNAها از طریق تعامل با RNA رقابتی (ceRNA)، بازسازی کروماتین و اتصال به پروتئین ها بیان ژن را تنظیم کرده و بر مسیرهایی مانند NF-κB و p38-MAPK تأثیر می گذارند. lncRNAهایی مانند MEG3-210 و MALAT1 نشان می دهند که چگونه عوامل ژنتیکی و اپی ژنتیکی بر رفتار سلولی در اندومتريوز تأثیر می گذارند. درک این شبکه های مولکولی پیچیده بینشی عمیق تر از پاتوژنز ارائه داده و اهداف درمانی بالقوه ای را برجسته می کند که نویدبخش درمان های مؤثرتر هستند.

کلیدواژه ها: اندومتريوز، مسیرهای سیگنال دهی، lncRNAs، micRNAs.

مقدمه

ناباروری های رحمی، اختلالات هورمونی، یا کاهش کیفیت تخمک [۲] به دلیل افزایش سن باشد [۳]. توسعه بافت های مشابه آندومتر خارج از رحم ویژگی بارز اندومتريوز است که علائمی مانند ناباروری، خونریزی شدید قاعدگی و درد مزمن لگنی را به همراه دارد. اندومتريوز یک پاتوفیزیولوژی پیچیده است که شامل ترکیبی از متغیرهای محیطی، هورمونی و ژنتیکی

ناباروری به ناتوانی یک زوج در بارداری پس از ۱۲ ماه رابطه جنسی منظم و بدون پیشگیری گفته می شود. این مشکل می تواند به عوامل زنانه، مردانه یا هر دو مربوط باشد [۱]. ناباروری زنانه می تواند ناشی از اختلالات تخمک گذاری مانند سندروم تخمدان پلی کیستیک [۱]، آسیب لوله های فالوپ، اندومتريوز،

این مرور با جستجو در پایگاه‌های داده PubMed و Google Scholar برای مقالات منتشر شده بین سال‌های ۲۰۰۲ تا ۲۰۲۴ انجام شد. واژه‌های کلیدی مانند "اندومتريوز"، "مسیرهای سیگنال‌دهی"، "miRNA"، "lncRNA"، "تنظیم اپی‌ژنتیک" و "بیان ژن" برای گردآوری ادبیات مرتبط با این مرور استفاده شدند.

علل اندومتريوز

اگرچه علت دقیق اندومتريوز هنوز ناشناخته است، اما به نظر می‌رسد چندین عامل در توسعه آن نقش دارند:

۱. عوامل هورمونی: معمولاً اندومتريوز به عنوان یک بیماری وابسته به استروژن شناخته می‌شود. افزایش سطح استروژن می‌تواند تشکیل بافت‌های مشابه اندومتر خارج از رحم را تحریک کند [۱۲]. آسیب‌پذیری ژنتیکی، وضعیت‌های سیستم ایمنی که ممکن است شناسایی بافت اندومتر خارج از رحم را دشوار کند و آلاینده‌های محیطی که ممکن است تعادل هورمونی را مختل کنند، از دیگر علل ممکن هستند. علاوه بر این، مطالعات نشان می‌دهند که اندومتريوز ممکن است به طور قابل توجهی تحت تاثیر خونریزی قاعدگی برگشتی باشد، جایی که خون قاعدگی از طریق لوله‌های فالوپ وارد حفره لگنی می‌شود به جای اینکه از بدن خارج شود [۱۳].

۲. استعداد ژنتیکی: احتمال ابتلا به اندومتريوز در صورت داشتن سابقه خانوادگی بیماری افزایش می‌یابد [۱۴]. زنانی که اعضای خانواده‌شان مبتلا به اندومتريوز هستند، بیشتر احتمال دارد که خودشان به این بیماری مبتلا شوند، که اهمیت درک هر دو عامل محیطی و ژنتیکی که به این بیماری پیچیده کمک می‌کنند را نشان می‌دهد. هدف از مطالعات جاری، درک بهتر این روابط است که می‌تواند به راهکارهای پیشگیرانه و درمانی بهتری برای بیماران مبتلا به اندومتريوز منجر شود [۱۵].

۳. مشکلات جریان قاعدگی: مشکل می‌تواند با خونریزی قاعدگی برگشتی تشدید شود، جایی که خون قاعدگی از طریق لوله‌های فالوپ وارد حفره لگنی می‌شود به جای اینکه از بدن خارج شود [۱۶]. در نتیجه این اتفاق، بافت اندومتر ممکن است خارج از رحم کاشته شود و علائم و مشکلات

می‌باشد. اختلالات در سیستم‌های سیگنال‌دهی اهمیت زیادی دارند زیرا این سیستم‌ها عملکردهای سلولی مانند تکثیر و مرگ سلولی را کنترل می‌کنند. سیگنال‌دهی هورمونی، به ویژه آنچه مربوط به استروژن است، در اندومتريوز اغلب به طور نامنظم است که رشد سلول‌های اندومتريال غیرطبیعی را تشویق می‌کند [۴]. همچنین مسیرهای التهابی تحریک می‌شوند که منجر به التهاب مزمن و ناراحتی همراه با آن می‌گردد [۵]. تصور می‌شود که این بیماری تا ۵۰ درصد از زنان نابارور و ۱۰-۵ درصد از زنان و نوجوانان در سن باروری را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۶]. اختلال در مسیرهای سیگنال‌دهی یکی از جنبه‌های بحرانی اندومتريوز است، زیرا این مسیرها مسئول تنظیم عملکردهای سلولی مانند رشد، تمایز و آپوپتوز هستند [۷]. در افراد مبتلا به اندومتريوز ممکن است تغییراتی در مکانیسم‌های سیگنال‌دهی طبیعی که رفتار سلول‌های اندومتر را کنترل می‌کنند، ایجاد شود [۸]. به عنوان مثال، ناهنجاری‌های موجود در سیگنال‌دهی هورمونی، به ویژه در ارتباط با استروژن، می‌تواند تکثیر سلول‌های مشابه اندومتر خارج از رحم را تشویق کند. علاوه بر این، مسیرهای التهابی ممکن است فعال شوند که به التهاب مزمنی که اغلب در اندومتريوز مشاهده می‌شود، دامن می‌زنند و می‌تواند درد را تشدید کرده و به عوارض دیگر منجر شود [۹]. درک اندومتريوز نیازمند فهم تغییرات در بیان ژن‌ها نیز می‌باشد. این بیماری می‌تواند باعث بی‌نظمی در برخی ژن‌ها که پاسخ ایمنی، مهاجرت و چسبندگی سلولی را کنترل می‌کنند، شود [۱۰]. بافت اندومتر غیرطبیعی که معمولاً توسط سیستم ایمنی بدن حذف می‌شود، ممکن است به دلیل این بی‌نظمی زنده بماند و تکثیر یابد. علاوه بر این، شدت و بیان اندومتريوز می‌تواند تحت تاثیر استعدادهای ژنتیکی قرار گیرد که پاسخ فرد به محرک‌های محیطی و تغییرات هورمونی را تحت تاثیر قرار می‌دهند. درک این مکانیسم‌های بنیادین برای بهبود مدیریت این بیماری چالش‌برانگیز و توسعه درمان‌های هدفمند ضروری است [۱۱].

بر اساس تحقیقات اخیر، این مطالعه مهم‌ترین miRNAهای مرتبط با اندومتريوز، ژن‌های هدف آن‌ها و مسیرهای سیگنال‌دهی درگیر را معرفی می‌کند.

منابع و معیارهای انتخاب

و درمان کاهش می‌یابد. توسعه استراتژی‌های درمانی جامع نیازمند درک نحوه تعامل نقایص ساختاری با سایر عوامل از جمله تأثیرات هورمونی و ژنتیکی است [۲۳].

عوامل ژنتیکی در اندومتریوز

عوامل ژنتیکی بسیاری در اندومتریوز موثر هستند (جدول ۱) که می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

کلاسترینگ خانوادگی

تحقیقات مکرراً نشان داده‌اند که اندومتریوز در خانواده‌ها تجمع می‌یابد، به طوری که بستگان درجه یک پنج تا هفت برابر بیشتر از جمعیت عمومی احتمال دارد که بیماری تأیید شده جراحی داشته باشند [۲۴]. بر اساس مطالعات انجام شده بر دوقلوها، دوقلوهای همسان نسبت به دوقلوهای غیر همسان نرخ‌های همسانی بالاتری دارند که نشان‌دهنده اثرات ژنتیکی است [۲۵]. ضریب خویشاوندی بالاتر و خطر نسبی بیشتر برای اندومتریوز در میان اعضای نزدیک خانواده‌ها توسط پایگاه‌های داده‌های ژنتیکی مبتنی بر جمعیت در ایسلند و یوتا تأیید شده است [۲۶].

الگوی وراثت

الگوی وراثت به نظر می‌رسد که پلی ژنتیک/چندعاملی باشد و نه ساده [۲۷]. در موارد خانوادگی، اندومتریوز تمایل دارد که شدیدتر باشد، که نشان‌دهنده استعداد ژنتیکی بالاتر است [۲۷]. خانواده‌های مبتلا تمایل دارند که سن شروع بیماری در آن‌ها زودتر باشد [۲۸].

جنبه‌های آسیب‌پذیری ژنتیکی

از دست دادن هموزیگوتی در بافت‌های اندومتریوزی، به ویژه در کروموزوم‌های ۹p، ۱۱q، ۲۲q و ۵q مشاهده شده است [۲۹]. جهش در ژن‌های سرکوبگر تومور، از جمله RB1، PTEN و TP53، در ارتباط با اندومتریوز مشخص شده است [۳۰]. پلی مورفیسم‌ها در ژن‌های دخیل در متابولیسم/ترکیب هورمون‌ها (گیرنده پروژسترون و استروژن)، سم‌زدایی و سایر مسیرها مرتبط بوده‌اند [۳۱].

اندومتریوز را تشدید کند. درک علل مختلف اندومتریوز اهمیت دارد زیرا می‌تواند در توسعه درمان‌های هدفمند که علل زمینه‌ای این بیماری چالش‌برانگیز را به جای صرفاً علائم آن هدف قرار دهند، کمک کند [۱۷].

۴. اختلالات سیستم ایمنی: اگر اختلالاتی در سیستم ایمنی وجود داشته باشد، بدن ممکن است نتواند بافت‌های مشابه اندومتر که خارج از رحم در حال رشد هستند را شناسایی و حذف کند [۱۸]. این نقص در سیستم ایمنی می‌تواند منجر به التهاب و ناراحتی بیشتر شود و مراقبت از اندومتریوز را دشوارتر کرده و نیاز به تحقیقات بیشتر در زمینه درمان‌های ایمنی را برجسته می‌سازد [۱۹]. تحقیقات بیشتر بر روی نحوه تنظیم پاسخ ایمنی متمرکز است تا گزینه‌های درمانی جدیدی را ایجاد کند و برای افرادی که از این بیماری ناتوان‌کننده رنج می‌برند، تسکین فراهم کند [۲۰].

۵. عوامل محیطی: نقش پیچیده‌ای در توسعه و پیشرفت اندومتریوز ایفا می‌کنند. برخی از عوامل عمده محیطی مرتبط با اندومتریوز شامل قرارگیری در معرض برخی مواد شیمیایی در دوران جنینی می‌باشد که می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

قرارگیری جنینی در معرض دی اتیل استیل بسترول (DES)، دیوکسین‌ها، پلی کلروبنیل‌ها، بیسفنول A و مواد شیمیایی مختل‌کننده غدد درون‌ریز با افزایش خطر ابتلا به اندومتریوز در بزرگسالی دارد [۲۱].

۶. ناهنجاری‌های ساختاری: اندومتریوز می‌تواند به دلیل ناهنجاری‌های ساختاری در سیستم تولید مثل مانند نقایص مادرزادی که جریان طبیعی خون قاعدگی را مسدود می‌کنند، توسعه یابد. این ناهنجاری‌ها می‌توانند منجر به خونریزی قاعدگی برگشتی شوند که در آن خون قاعدگی به جای اینکه از بدن خارج شود، از طریق لوله‌های فالوپ وارد حفره لگنی می‌شود. این امکان را برای سلول‌های اندومتر فراهم می‌کند که خارج از رحم رشد کرده و کاشته شوند [۲۲].

درک این عناصر ساختاری برای شناسایی افرادی که در معرض خطر اندومتریوز هستند و توسعه برنامه‌های درمانی که به علائم بیماری و همچنین علل زمینه‌ای آن پرداخته شود، اهمیت دارد. تأثیر اندومتریوز بر باروری و کیفیت زندگی با تشخیص زودهنگام

مطالعات مرتبط با ژنوم و توارث

در مطالعات پیوندی، احتمالات مواضع آسیب‌پذیری در کروموزوم‌های ۱۰، ۲۰ و ۷ شناسایی شده‌است [۳۲].

تغییرات در ژنوم

مطالعات استفاده از میکروآرایه‌های DNA نشان داده‌اند که اندومتريوز الگوهای مختلفی از بیان ژن‌ها در مقایسه با اندومتر طبیعی دارد. ژن‌های دخیل در سیگنال‌دهی هورمونی، پاسخ ایمنی و چسبندگی سلولی اغلب دچار بی‌نظمی هستند [۳۳].

نقش میکروRNAها در اندومتريوز

miRNAs مولکول‌های RNA غیرکدکننده تک‌ رشته‌ای هستند که به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های مهم در فرایندهای پس از رونویسی بیان ژن و همچنین در فرایندهای مختلف فیزیولوژیکی و بیولوژیکی نقش دارند [۳۴]. پاتوفیزیولوژی اندومتريوز تحت تأثیر قابل توجهی از میکروRNAها (miRNAs) قرار دارد که بر تعدادی از فرایندهای بیولوژیکی و مسیرهای سیگنال‌دهی تأثیر می‌گذارند. درک نحوه تعامل miRNA ها با ژن‌های هدفشان برای فهم فرایندهای مولکولی زیربنایی اندومتريوز ضروری است [۳۵]. به عنوان مثال، نشان داده شده است که برخی از miRNA ها بیان ژن‌های دخیل در پاسخ التهابی که ویژگی بارز اندومتريوز است، را تغییر می‌دهند [۳۶]. این میکروRNAها همچنین بر فرایندهایی مانند سیگموبیدی شدن تأثیر می‌گذارند، که نحوه تغییر سلول‌های اندومتريال به یک فنوتیپ مهاجمی‌تر را توصیف می‌کند. miRNA ها می‌توانند با هدف قرار دادن ژن‌هایی که چسبندگی، مهاجرت و تهاجم سلولی را کنترل می‌کنند، رشد و پایداری بافت اندومتريال نابجا را تشویق کنند و بیماری را تشدید نمایند [۳۷].

LncRNA ها، تغییردهنده مسیرهای سیگنال‌دهی

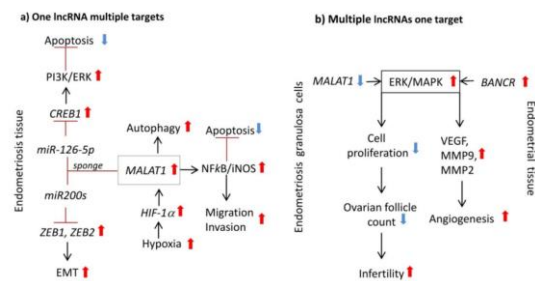
RNA های بلند غیرکدکننده (lncRNAs) به عنوان تنظیم‌کننده‌های مهم در چندین فرآیند بیولوژیکی، از جمله پاتولوژی سرطان و اندومتريوز ظاهر شده‌اند [۳۸ و ۳۹]. این بیماری مزمن با حضور بافت‌های مشابه اندومتر خارج از رحم شناخته می‌شود که منجر به درد و ناباروری می‌شود [۴۰]. درک چگونگی تأثیر

lncRNA ها بر مسیرهای سیگنال‌دهی سلولی برای روشن کردن مکانیسم‌های زیربنایی اندومتريوز ضروری است [۴۱]. مهم‌ترین مسیرهای سیگنال‌دهی که تحت تأثیر lncRNA ها قرار می‌گیرند در جدول ۲ ذکر شده است. به عنوان مثال، نشان داده شده است که lncRNA MEG3-210 قادر است تحرک، تهاجم و آپوپتوز سلول‌های استرومای اندومتريوتیک را از طریق مسیرهای سیگنال‌دهی p38 MAPK و PKA/SERCA2 کنترل کند که این نمونه‌ای از تنظیم مستقیم یک مسیر سیگنال‌دهی در اندومتريوز است. در یک مدل موشی از این بیماری، MEG3-210 به طور مستقیم با گالکتین-۱ در آزمایشگاه تعامل دارد و بر توسعه ضایعات اندومتريوتیک در بدن تأثیر می‌گذارد. برای جلوگیری از تأثیر گالکتین-۱ بر مسیرهای سیگنال‌دهی p38 MAPK و PKA/SERCA2 در سلول‌های استرومای آندومتر، MEG3-210 به صورت مکانیکی سطح سلولی گالکتین-۱ را کاهش می‌دهد. فعال‌سازی بعدی سیگنال‌دهی p38 MAPK و فسفریلاسیون ATF2 با کاهش MEG3-210 و افزایش گالکتین-۱ آزاد در اندومتريوز همراه است. ATF فعال‌شده به ویژگی‌های مهاجرتی، تهاجمی و ضدآپوپتوتیک سلول‌های اندومتريوزاز طریق افزایش بیان BCL-2 (پروتئین ضد آپوپتوتیک) و MMPs (که در تخریب ماتریکس خارج سلولی و تهاجم نقش دارند)، کمک می‌کند. در عین حال، به دلیل کاهش MEG3-210، مسیر سیگنال‌دهی PKA/SERCA2 سرکوب می‌شود [۴۹]. همچنین در سلول‌های اندومتريوز، کاهش بیان lncRNA MALAT1 منجر به افزایش مرگ سلولی، کاهش مهاجرت و تهاجم مرتبط با فعال‌سازی Caspase-3 و کاهش بیان MMP-9 و مسیر سیگنال‌دهی NfκB/Inos می‌شود [۴۲]. این نمونه‌ای از تنظیم غیرمستقیم یک سیستم سیگنال‌دهی است. بیان MALAT1 در سلول‌های گرانولوزای بیماران اندومتريوز کاهش می‌یابد، برخلاف اینکه در بافت‌های اندومتريوز MALAT1 بیش از حد بیان می‌شود [۴۳]. به دلیل توقف چرخه سلولی وابسته به ERK/MAPK و p21/p53، تکثیر سلولی مختل می‌شود که این با کاهش تعداد فولیکول‌ها مرتبط است. این موضوع ناباروری ناشی از اندومتريوز را به تغییرات بیان MALAT1 مرتبط می‌کند. تخلیه MALAT1 از طریق کاهش بیان siRNA باعث سرکوب اتوفاژی القا شده توسط هیپوکسی در سلول‌های استرومای آندومتريال اولیه کشت شده

ایجاد و رشد ضایعه، بقای سلول های آندومتریوز، تکثیر و تهاجم، استرس اکسیداتیو، اتوفاژی و پذیرش آندومتر.

MicroRNA اسفنجی چیست؟

هنگامی که lncRNA ها به عنوان اسفنج های مولکولی عمل می کنند، می توانند میکروRNA ها (miRNA) را محصور یا سرکوب کنند. این پدیده به عنوان "miRNA اسفنجی" شناخته می شود که مهمترین آنها در جدول ۳ ذکر شده است. سایت های اتصال مکمل برای miRNA های خاص در lncRNA ها یافت می شود که به طور مؤثر این میکروRNA ها را از تعامل با mRNA های هدفشان مسدود می کند (شکل ۲) [۴۸].



شکل ۲. miRNA اسفنجی. (a) lncRNA-MALAT1 به عنوان اسفنج miR-200c و احتمالاً کل خانواده miR-200 عمل می کند، که با افزایش بیان ZEB1 و ZEB2 منجر به EMT بیشتر در آندومتریوز می شود. در HESC ها، MALAT1 با miR-126-5p تعامل کرده و از طریق محور CREB1-PI3K/AKT، آپتوز را مهار می کند. همچنین از طریق مسیر NFkB/iNOS و افزایش اتوفاژی ناشی از هیپوکسی مهاجرت و تهاجم سلولی را تقویت می کند. (b) در سلول های گرانولوزای بیماران آندومتریوز، کاهش بیان MALAT1 با افزایش p-ERK1/2 و اختلال در تکثیر سلولی همراه است. در مدل موش، مهار BANCR حجم بافت اکتوپیک و سطح VEGF، MMP-2، MMP-9، ERK و MAPK را کاهش می دهد.

مکانیسم عملکرد

۱. جایگاه های اتصال: lncRNA هایی که به عنوان اسفنج طراحی شده اند، سایت های اتصال با تمایل بالا برای miRNA های خاص دارند. این سایت های اتصال معمولاً مکمل ناحیه دانه ای miRNA هستند که امکان تعاملات قوی را فراهم می آورد [۴۹].

۲. ممانعت از عملکرد: با اتصال به این miRNA ها، lncRNA ها از انجام عملکردهای تنظیمی آن ها بر mRNA های هدف جلوگیری می کنند. این منجر به افزایش بیان ژن هایی می شود که معمولاً توسط عملکرد miRNA ها خاموش می شوند [۵۰].

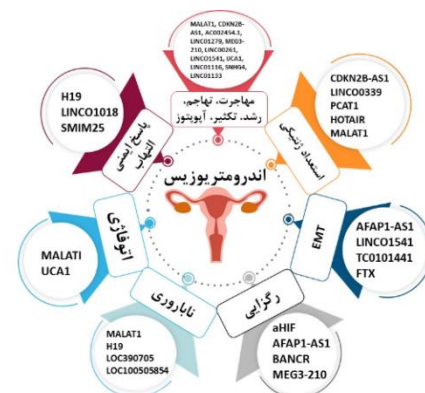
می شود، که با کاهش بیان نشانگرهای اتوفاژی LC3-II و Beclin-1 ثابت می شود [۴۴]. مشخص شده است که HIF1α در ضایعات آندومتریوز بیش از حد بیان می شود و تعدادی از اهداف ژنی را در پاسخ به هیپوکسی تنظیم می کند و بیان MALAT1 را در این مسیر سیگنال دهی کنترل می کند [۴۵].

مکانیسم های عملکرد lncRNA

lncRNA ها می توانند از طریق چندین مکانیسم، مسیرهای سیگنال دهی سلولی را تنظیم کنند:

RNA های اندوژن رقابت کننده (ceRNAs): lncRNA ها قادرند با عمل به عنوان اسفنج های مولکولی برای miRNA ها، تولید mRNA های هدف را تنظیم کنند. این تعامل می تواند مسیرهای سیگنال دهی مرتبط با مهاجرت سلولی، آپتوز و تکثیر را به طور قابل توجهی تحت تأثیر قرار دهد [۴۶]. تعامل مستقیم با پروتئین ها: lncRNA ها توانایی پیوستن به پروتئین های سیگنال دهنده را دارند که وضعیت فعال سازی آن ها را تغییر داده و مسیرهای سیگنال دهی بعدی را اصلاح می کنند. به عنوان مثال، اجزای مسیر سیگنال دهی PI3K/Akt که برای رشد و بقای سلولی ضروری است، ممکن است با lncRNA ها تعامل داشته باشند [۴۶].

تنظیم کروماتین: تعدادی از lncRNA ها با تعامل با فاکتورهای رونویسی یا کروماتین، مسیرهای سیگنال دهی مرتبط با آندومتریوز را تحت تأثیر قرار می دهند و بیان ژن ها را در سطح رونویسی کنترل می کنند (شکل ۱) [۴۷].



شکل ۱. تغییرات فنوتیپی ناشی از تغییر بیان lncRNA در آندومتریوز. بیان lncRNA ها در آندومتریوز در تنظیم فرآیندهای متعدد نقش دارد و با پاتوژن بیماری مرتبط است. این فرآیندها شامل EMT سلول آندومتریوز، رگ زایی،

تنظیم می‌شود. miRNAهایی مانند miR-29c در تغییر این مسیر نقش دارند که به بقای سلول‌های اندومتریال نابجا کمک می‌کند. مسیر $TGF-\beta$: فیروز و التهاب در اندومتریوز تحت تأثیر سیتوکین پروفیبروتیک $TGF-\beta$ قرار دارد. miRNAها قادر به کنترل بیان $TGF-\beta$ و گیرنده آن هستند که می‌تواند فرایندهای فیبروتیک را تحت تأثیر قرار دهد [۵۴].

عوامل التهابی و خودایمنی در اندومتریوز

اندومتریوز به عنوان یک بیماری التهابی وابسته به استروژن شناخته می‌شود که با تولید بیش از حد پروستاگلاندین‌ها، متالوپروتئینازها، سیتوکین‌ها و کموکین‌ها همراه است [۱۳]. این عوامل در ایجاد محیطی که رشد و بقای بافت‌های اندومتریال اکتوپیک را تسهیل می‌کند، نقش دارند. همچنین، ویژگی‌های خودایمنی متعددی نیز در بیماران مبتلا به اندومتریوز مشاهده شده که بیانگر هم‌پوشانی مکانیزم‌های ایمنی در این بیماری است [۶۸].

عوامل التهابی

سیتوکین‌های التهابی

سیتوکین‌هایی مانند اینترلوکین-۱ ($IL-1\beta$)، اینترلوکین-۶ ($IL-6$) و فاکتور نکروز تومور آلفا ($TNF-\alpha$) در مایع پریتونال و بافت‌های بیماران مبتلا به اندومتریوز افزایش یافته‌اند [۶۹]. این سیتوکین‌ها موجب چسبندگی بیشتر قطعات اندومتریال به سطوح پریتونال و پیشرفت بیماری می‌شوند. به‌ویژه $TNF-\alpha$ که توسط ماکروفاژهای فعال‌شده ترشح می‌شود، نقش کلیدی در تقویت پاسخ التهابی و القای تولید سایر سیتوکین‌ها مانند $IL-1$ و $IL-6$ دارد [۷۰].

کموکین‌ها

کموکین‌هایی مانند MCP-1 و RANTES با جذب سلول‌های ایمنی به محل ضایعات اندومتریوتیک، التهاب موضعی را تشدید می‌کنند. حضور ماکروفاژها و سایر سلول‌های ایمنی در ضایعات، بقای بافت اندومتریال اکتوپیک را تقویت می‌نماید [۷۱].

متالوپروتئینازها

آنزیم‌هایی مانند متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs) از طریق

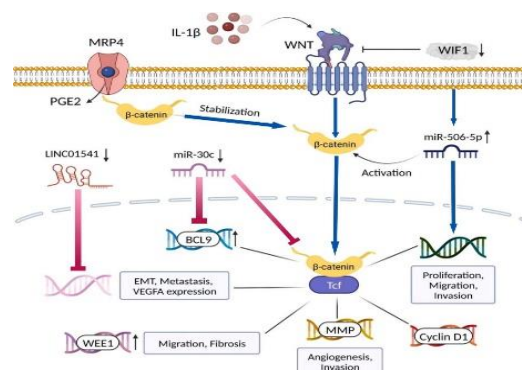
۳. مدل RNA های اندوژن رقابتی (ceRNA): این مدل نشان می‌دهد که چگونه lncRNA ها با mRNA ها برای سایت‌های اتصال miRNA مشترک رقابت می‌کنند و بدین ترتیب شبکه‌های بیان ژن را تنظیم می‌کنند [۵۱].

نقش مسیرهای سیگنال دهی

miRNA هایی که بیان غیرطبیعی دارند بر تعدادی از مسیرهای سیگنال دهی مهم در اندومتریوز تأثیر می‌گذارند، از جمله:

مسیر MAPK: مسیر سیگنال دهی پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوز (MAPK) بر تقسیم و تکثیر سلولی تأثیر می‌گذارد. تعدادی از miRNA ها اجزای این مسیر را هدف قرار می‌دهند و بدین ترتیب پاسخ‌های سلولی لازم برای توسعه بافت اندومتریال را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این تغییرات می‌تواند منجر به رشد و بقای غیرطبیعی سلولی شود که به پاتوفیزیولوژی اندومتریوز کمک کرده و ممکن است علائم مربوط به این بیماری را تشدید کند [۵۲].

مسیر Wnt/β -catenin: این مسیر نقش حیاتی در تمایز سلولی و هموستاز بافتی ایفا می‌کند. بی‌نظمی در سیگنال دهی Wnt/β -catenin می‌تواند به تکثیر و مهاجرت بیش از حد سلول‌های اندومتریال منجر شده و در نتیجه به ایجاد و پیشرفت اندومتریوز کمک کند (شکل ۳) [۵۳].



شکل ۳. نقش مسیر Wnt/β -catenin در اندومتریوز. فعالیت مسیر Wnt/β -catenin نقش مهمی در رشد و تکامل اندام‌های تناسلی، کارسینوم‌ز اندومتر، اندومتریوز، و فرایندهای مرتبط با فیروز، متاستاز و تنظیم ژن‌های هدف مانند MMP و Cyclin D1 ایفا می‌کند. مولکول‌هایی مانند MRP4، miR-30c، و LINC01541 نیز از طریق تنظیم این مسیر، بر بیماری‌ها و درمان‌های مرتبط اثرگذار هستند.

مسیر PI3K-Akt: تکثیر و بقاء سلولی توسط این مکانیسم

تخریب ماتریکس خارج سلولی، امکان نفوذ و استقرار بافت اندومتریال در مکان‌های غیرطبیعی را فراهم می‌کنند [۷۲].

تغییرات سلول‌های ایمنی

در اندومتریوز، تغییراتی در جمعیت سلول‌های ایمنی مشاهده می‌شود؛ به عنوان مثال، در مراحل اولیه بیماری افزایش ماکروفاژهای M1 (التهابی) و کاهش ماکروفاژهای M2 (ضدالتهابی) گزارش شده، در حالی که در مراحل پیشرفته‌تر، نسبت M2 افزایش می‌یابد [۷۳].

عوامل خودایمنی

اندومتریوز اشتراکات متعددی با بیماری‌های خودایمنی دارد، از

جمله فعال‌سازی پلی‌کلونال سلول‌های B، اختلال در عملکرد سلول‌های T و B، افزایش نرخ آپوپتوز، آسیب بافتی و درگیری چندارگانی [۶۸]. حضور آنتی‌بادی‌های خودایمن مانند آنتی‌بادی ضد اندومتریوم، ضد تخمدان و ضد هسته‌ای در بیماران مبتلا به اندومتریوز گزارش شده است، به طوری که شیوع آنتی‌بادی‌های ضد اندومتریوم تا ۷۳ درصد برآورد شده است [۱۳]. همچنین، آنتی‌بادی‌های ضد فاکتور مستعمره‌سازی ماکروفاژ (anti-GM-CSF) در سرم این بیماران با شدت بیماری همبستگی داشته و می‌توانند به عنوان نشانگر تشخیصی بالقوه مطرح شوند. این آنتی‌بادی‌ها با تنظیم پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی، در پاتوژنز بیماری نقش دارند [۶۸].

جدول ۱. مهم‌ترین ژن‌های دخیل در اندومتریوز

ژن هدف	بررسی آزمایش	هدف	نتایج	منابع
GSTM1	ارتباط بین ژن GSTM1 و اندومتریوز در زنان از مناطق مرکزی و جنوبی ایران.	بررسی ارتباط بین ژنوتیپ null ژن GSTM1 و حساسیت به اندومتریوز.	ژنوتیپ null GSTM1 با حساسیت به اندومتریوز یا شدت آن ارتباطی ندارد. مطالعات بیشتری برای بررسی تعاملات ژن-محیط و ژن-ژن مورد نیاز است.	[۵۵]
GSTT1	ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های GSTM1 و GSTT1 و خطر ابتلا به اندومتریوز از طریق متآنالیز	بررسی ارتباط بین ژن‌های GSTM1 و GSTT1 و خطر ابتلا به اندومتریوز از طریق متآنالیز.	ژنوتیپ‌های null در GSTM1 و GSTT1 می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی برای حساسیت به اندومتریوز عمل کنند	[۵۵]
PGR	بررسی نقش گیرنده‌های پروژسترون (PGR) در فیزیولوژی اندومتر و پاتوفیزیولوژی اندومتریوز می‌پردازد.	بررسی مکانیسم‌های مقاومت به پروژسترون و نقش گیرنده‌های پروژسترون در اندومتریوز.	دو فرم PGR-A و PGR-B از یک ژن تولید می‌شوند. PGR-A در سلول‌های استرومایه و PGR-B در سلول‌های اپیتلیالی غددی بیان می‌شوند. مقاومت به پروژسترون: تغییرات در بیان PGR ممکن است به مقاومت به پروژسترون و بقای بافت‌های ضایعه‌ای کمک کند.	[۵۶]
ESR2	این ژن گیرنده استروژن (ERβ) را کد می‌کند که در اندومتریوز غالب است. بیان بالاتر ESR2 با پیشرفت بیماری مرتبط است.	ژن کدکننده گیرنده استروژن β (ERβ)	توسعه بافت اندومتر در خارج رحم	[۵۷]
CYP19A1	این ژن آروماتاز، آنزیمی که برای بیوسنتز استروژن ضروری است، را کد می‌کند. افزایش بیان CYP19A1 در اندومتریوز منجر به تولید بیشتر استروژن محلی می‌شود.	کدکننده آنزیمی برای بیوسنتز استروژن	منجر به تولید بیشتر استروژن	[۲۶ و ۵۷]
IL1A	ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی (SNPs) در ژن IL1A و خطر ابتلا به اندومتریوز	بررسی ارتباط بین SNP‌های ژن IL1A و خطر ابتلا به اندومتریوز. - روش‌ها: استفاده از داده‌های GWA و متآنالیز برای بررسی	تایح اصلی SNP : rs6542095 با خطر ابتلا به اندومتریوز به طور قابل توجهی مرتبط است. - اهمیت یافته‌ها: این نتایج نشان‌دهنده ارتباط بین پاسخ‌های التهابی و پاتوژنز اندومتریوز است.	[۵۸]

		هشت SNP در نمونه‌های اروپایی و ژاپنی.		
[۵۹]	- تأثیرات: این کمپلکس باعث کاهش تکثیر سلول‌های اندومتريال و افزایش مرگ سلولی در این سلول‌ها شد.	هدف: بررسی اثرات کمپلکس روی (II) نیفلوماتو بر سلول‌های اندومتريال برای کاهش التهاب و تکثیر سلولی.	اثرات کمپلکس روی (II) نیفلوماتو بر فعالیت و بیان ژن‌های MMP-2 و MMP-9 در سلول‌های اندومتريال انسانی	MMPs
[۵۹]	- افزایش بیان Wnt4: این SNP باعث افزایش بیان ژن Wnt4 در بافت اندومتر در مراحل پروستروس و استروس می‌شود. - تغییرات در بیان ژن‌های مرتبط با بارداری: افزایش بیان ژن‌های مرتبط با پذیرش جنین و کاهش مقاومت به تهاجم سرطان و اندومتريوز. - استفاده از مدل موش: این تغییرات با استفاده از مدل موش تراریخته که این SNP را دارد، بررسی شده‌اند.	هدف این مطالعه، تعیین مکانیسم‌های مولکولی این SNP و تأثیرات آن بر روی بارداری، سرطان‌های تولیدمثلی و اندومتريوز است.	بررسی یک SNP مشترک (rs3820282) که باعث افزایش بیان ژن Wnt4 در بافت اندومتر می‌شود.	Wnt4
[۶۰]	هدف درمانی: مسیر TNF- α -نکروپتوزیس به عنوان یک هدف بالقوه برای مداخلات درمانی آینده در درد نوروپاتی پیشنهاد شده است.	TNF- α و درد نوروپاتی: TNF- α یک سیتوکین پیش التهابی است که با تحریک مسیرهای درد، به تسهیل حساسیت محیطی و مرکزی کمک می‌کند. - نکروپتوزیس: نوعی مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است که می‌تواند التهاب عصبی را تحریک کرده و درد نوروپاتی را تشدید کند.	بررسی مکانیسم‌های نورواپاتی در درد نوروپاتی و نقش احتمالی مسیر TNF- α -نکروپتوزیس	TNF- α

جدول ۲. مکانیسم‌های تنظیم سیگنال‌دهی سلولی از طریق lncRNA ها در اندومتريوز

منابع	عملکرد در اندومتريوز	نوع یا مدل تنظیمی	مسیر سیگنال‌دهی	مولکول‌های سیگنالینگ	بررسی روش آزمایش / مدل	lncRNA
[۶۱]	EMT و چرخه سلولی را تنظیم می‌کند	غیر مستقیم	PI3K/AKT	E-Cadherin, N-cadherin, ZEB1, vimentin	HESC, EESC	FTX
[۶۲]	تنظیم رگ زایی	غیر مستقیم	MAPK/ERK	VEGF, MMP-9, MMP-2	مدل EM، بافت نابجا و سرم موش	BANCR
[۴۲]	تنظیم آپوپتوز، مهاجرت، تهاجم	غیر مستقیم	NFkB/iNOS	Caspase-3, MMP-9	سلول‌های EMs	MALAT1
[۴۳]	تنظیم تکثیر سلولی، تعداد فولیکول‌های تخمدان، ناباروری	غیر مستقیم	ERK/MAPK	p21, p53, CDK1	سلول‌های گرانولوزا (رده سلولی KGN)	MALAT1
[۶۳]	تنظیم بقا و اتوفژی ناشی از هیپوکسی	غیر مستقیم	-	HIF-1 α , LC3-II, beclin1	HESC	MALAT1
[۶۴]	تنظیم مهاجرت، تهاجم و آپوپتوز، رشد ضایعه و عروق‌زایی	مستقیم	P38 MAPK, PKA/SERCA2	Galectin-1	HESC اولیه، HECC مدل موش EM	MEG3-210
[۶۵]	EMT، مهاجرت، تهاجم، بقا و رگرایی را تنظیم می‌کند	غیر مستقیم	WNT/ β -Catenin	β -Catenin, VEGFA, BCL2, caspase-3	HESC	LINC01541

EMT: تبدیل سلول‌های اپی‌تلیالی - مزانشیمی، EESC: سلول‌های استرومایی آندومتر نابجا، HESC: سلول‌های استرومایی طبیعی

جدول ۳. LncRNA های دخیل در اندومتریوز به عنوان اسفنج های مولکولی miRNA ها

منابع	mRNA هدف (مسیر) در اندومتریوز	miRNA اسفنجی	LncRNA
[۴۲]	CREB1 (PI3K/AKT); ZEB1, ZEB2, VIM (EMT); ZEB1, ZEB2; CDH2 (EMT)	miR-126-5p; miR200s; miR200c	MALAT1
[۶۸]	c-Met	miR-148a-3p	SNHG4
[۶۴]	FASCIN1, SOX2, MSI2, SERPIN	miR-145	PCAT1
[۶۶]	BCL2L1 (آپتوز*)	miR-132-3p	LINC00261
[۶۷]	CHLI (التهاب)	miR-182-5p	SMIM25
[۶۷]	CHLI (التهاب)	miR-182-5p	LINC01018
[۶۷]	IGF1R; ITGB3; IER3; ACTA2	Let-7; miR-125-3p; miR-342-3p; miR-216a-5p	H19

endometriosis: current state of knowledge. J Mol Endocrinol, 2018;60(3): R97-R113.

- [10] Langan KL, Farrell ME, Keyser EA, Salyer BA, Burney RO. Endometriosis: translation of molecular insights to management. Minerva Endocrinol, 2014; 39(3): 141-54.
- [11] Begum T, Chowdhury SR. Etiology and pathogenesis of endometriosis - a review. Mymensingh Med J, 2013;22(1):218-21.
- [12] Rosales AAL, Rodríguez JAL, Mendoza AA, Medina AL, González EM, Rodríguez RA. Factors causing infertility in women diagnosed with endometriosis. Int J Med Scie Clinic Res Stud, 2022; 2(10), 1099-1103.
- [13] Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. Cell, 2021; 184(11): 2807-2824.
- Painter J, Zondervan K, Montgomery G. Understanding the pathogenesis of endometriosis: Gene map stud, 2012; 54-64.
- [15] Dun EC, Taylor RN, Wieser F. Advances in the genetics of endometriosis. Genome Med, 2010; 2(10): 75.
- [16] Garai J, Molnar V, Varga T, Koppan M, Torok A, Bodis J. Endometriosis: harmful survival of an ectopic tissue. Front Biosci. 2006; 11: 595-619.
- [17] Greene AD, Lang SA, Kendzioriski JA, Sroga-Rios JM, Herzog TJ, Burns KA. Endometriosis: where are we and where are we going? Reproduction. 2016;152(3):R63-78.
- [18] Wagstaff D, Becker CM. Do we know what causes endometriosis? British J Hospital Medicine, 2008; 69: 314-315.
- [19] Králíčková M, Vetríčka V. Immunological aspects of endometriosis: a review. Ann Transl Med., 2015; 3(11): 153.
- [20] Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Satake E, Takeuchi A, et al. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. J Obstet Gynaecol Res, 2018; 44(2): 191-198.

منابع

- [1] Ghasemian F, S Esmaeilnezhad S. Metformin, clomiphene citrate and flutamide effects on oocyte ultrastructure status and quality in PCOS mouse model. Reproductive BioMedicine Online, 2022; 2022; 45(2): 191-201.
- [2] Ghasemian F, Faraji R, Asgharnia M, Zahiri Z, Bahadori MH. The impact of different time intervals between hCG priming and oocyte retrieval on ART outcomes. Iran J Reprod Med, 2013; 11(7): 559-564.
- [3] Aghajani S, Salehzadeh A, Ghasemian F, Mehrafza M. The impact of maternal age on chromosomal aneuploidy, blastocyst quality, and pregnancy outcomes during intracytoplasmic sperm injection cycles. J Advanc Biomed Sci, 2021; 11: 4107-4117.
- [4] Rohloff N, Götte M, Kiesel L. Regulation of proliferation and invasion in endometriosis. menstrual cycle related disorders. ISGE Series. Springer, Cham, 2019; 167-175.
- [5] Leyland N, Estes SJ, Lessey BA, Advincula AP, Taylor HSA. Clinician's guide to the treatment of endometriosis. J Women Health, 2020; 30: 569-578.
- [6] Sridhar S, Gallant T, Brunn E. Overview of pathogenesis, symptoms, diagnosis, management, and prognosis of endometriosis and its role in infertility. J Gynecol Surgery, 2022; 38: 3-6.
- [7] Bora G, Yaba A. The role of mitogen-activated protein kinase signaling pathway in endometriosis. J Obstet Gynaecol Res, 2021; 47(5): 1610-1623.
- [8] Santulli P, Marcellin L, Tosti C, Chouzenoux S, Cerles O, Borghese B, et al. MAP kinases and the inflammatory signaling cascade as targets for the treatment of endometriosis? Expert Opin Ther Targets, 2015; 19(11): 1465-83.
- [9] Cho YJ, Lee SH, Park JW, Han M, Park MJ, Han SJ. Dysfunctional signaling underlying

- [21] Hoorsan H, Mirmiran P, Chaichian S, Chaichian S, Moradi Y, Akhlaghdoust M, et al. Diet and Risk of Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Iran Red Crescent Med J*, 2017; 19(9):e41248.
- [22] Signorile PG, Viceconte R, Baldi A. New Insights in Pathogenesis of Endometriosis. *Front Med*, 2022; 9: 879015
- [23] Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Mol Sci*, 2023; 24(5): 4254.
- [24] Fung J, Sapkota Y, Nyholt D, Montgomery G. Genetic risk factors for endometriosis. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, 2017; 9(2): 69-76.
- [25] Saha R, Pettersson H, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, et al. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril*, 2015; 104: 947-952.
- [26] Hansen KA, Eyster KM. Genetics and genomics of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*, 2010; 53(2): 403-412.
- [27] Rahmioglu N, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetics of endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2015; 11(5): 577-86.
- [28] Krishnamoorthy K, Decherney AH. Genetics of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*, 2017; 60(3): 531-538.
- [29] Fung JN, Montgomery GW. Genetics of endometriosis: State of the art on genetic risk factors for endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 50: 61-71.
- [30] Bischoff F, Simpson JL. Genetic basis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2004; 1034: 284-99.
- [31] Simpson JL, Bischoff FZ. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2002; 955: 239-51; discussion 293-5, 396-406
- [32] 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): 5881-5886.
- [33] Lalami I, Abo C, Borghese B, Chapron C, Vaiman D. Genomics of Endometriosis: From Genome Wide Association Studies to Exome Sequencing. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(14): 7297.
- [34] Aghajani S, Salehzadeh A, Ghasemian F, Mehrafza M. Evaluating the expression of miRNAs in the culture medium of human embryos with normal sex chromosomes and embryos with an X sex chromosome (Turner syndrome). *J Ilam University Medical Sciences*, 2023; 4:68-78.
- [35] Ghasemi F, Alemzadeh E, Allahqoli L, Alemzadeh E, Mazidimoradi A, Salehiniya H, et al. MicroRNAs dysregulation as potential biomarkers for early diagnosis of endometriosis. *biomedicines*, 2022; 10(10): 2558.
- [36] Dabi Y, Suisse S, Jornea L, Bouteiller D, Touboul C, Puchar A, et al. Clues for improving the pathophysiology knowledge for endometriosis using plasma micro-RNA expression. *diagnostics (Basel)*, 2022; 12(1): 175.
- [37] Raja MHR, Farooqui N, Zuberi N, Ashraf M, Azhar A, Baig R, et al. Endometriosis, infertility and microRNA's: A review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021; 50(9): 102157.
- [38] Fazaeli H, Sheikholeslami A, Ghasemian F, Amini E. The emerging role of LncRNA FENDRR in multiple cancers: a review. *Current Molecular Medicine*, 2023; 23: 606-629.
- [39] Wang Y, Li Y, Yang Z, Liu K, Wang D. Genome-wide microarray analysis of long non-coding RNAs in eutopic secretory endometrium with endometriosis. *Cell Physiol Biochem*, 2015; 37(6): 2231-2245.
- [40] Panir K, Schjenken JE, Robertson SA, Hull ML. Non-coding RNAs in endometriosis: a narrative review. *Hum Reprod Update*, 2018; 24(4): 497-515.
- [41] Yin M, Zhai L, Wang J, Yu Q, Li T, Xu X, et al. Comprehensive analysis of RNA-Seq in endometriosis reveals competing endogenous RNA network composed of circRNA, lncRNA and mRNA. *Front Genet*, 2022; 13: 828238.
- [42] Liu Y, Huang X, Lu D, Feng Y, Xu R, Li X, Yin C, Xue B, Zhao H, Wang S, Ma Y, Jia C. LncRNA SNHG4 promotes the increased growth of endometrial tissue outside the uterine cavity via regulating c-Met mediated by miR-148a-3p. *Mol Cell Endocrinol*, 2020; 514: 110887.
- [43] Yu J, Chen LH, Zhang B, Zheng QM. The modulation of endometriosis by lncRNA MALAT1 via NF-κB/iNOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019; 23(10): 4073-4080.
- [44] Li Y, Liu YD, Chen SL, Chen X, Ye DS, Zhou XY, et al. Down-regulation of long non-coding RNA MALAT1 inhibits granulosa cell proliferation in endometriosis by up-regulating P21 via activation of the ERK/MAPK pathway. *Mol Hum Reprod*, 2019; 25(1): 17-29.
- [45] Liu J, Wang Y, Chen P, Ma Y, Wang S, Tian Y, et al. AC002454.1 and CDK6 synergistically promote endometrial cell migration and invasion in endometriosis. *Reproduction*, 2019; 157(6), 535-543.
- [46] Zhang M, Xu T, Tong D, Li S, Yu X, Liu B, et al. Research advances in endometriosis-related

- signaling pathways: A review. *Biomed Pharmacother*, 2023; 164: 114909.
- [47] Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Taheri M. Role of non-coding RNAs in the pathogenesis of endometriosis. *Front Oncol*. 2020 Aug 4; 10: 1370.
- [48] Alkan AH, Akgül B. Endogenous miRNA sponges. *Methods Mol Biol*, 2022; 2257: 91-104.
- [49] Figueroa-Bossi N, Bossi L. Sponges and predators in the small RNA world. *Microbiol Spectr*, 2018; 6(4).
- [50] Migault M, Donnou-Fournet E, Galibert MD, Gilot D. Definition and identification of small RNA sponges: Focus on miRNA sequestration. *Methods*, 2017; 117: 35-47.
- [51] Ebert MS, Sharp PA. MicroRNA sponges: progress and possibilities. *RNA*, 2010; 16(11): 2043-50.
- [52] Azam INA, Wahab NA, Mokhtar MH, Shafiee MN, Mokhtar NM. Roles of microRNAs in regulating apoptosis in the pathogenesis of endometriosis. *Life (Basel)*, 2022; 12(9): 1321.
- [53] Markowska A, Pawłowska M, Lubin J, Markowska J. Signalling pathways in endometrial cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2014; 18(3): 143-148.
- [54] Marí-Alexandre J, Sánchez-Izquierdo D, Gilabert-Estellés J, Barceló-Molina M, Braza-Boils A, Sandoval J. miRNAs regulation and its role as biomarkers in endometriosis. *Int J Mol Sci*, 2016; 17(1): 93.
- [55] Seifati SM, Parivar K, Aflatoonian A, Dehghani Firouzabadi R, Sheikhha MH. No association of GSTM1 null polymorphism with endometriosis in women from central and southern Iran. *Iran J Reprod Med*, 2012; 10(1): 23-28.
- [56] Nothnick WB. MicroRNAs and progesterone receptor signaling in endometriosis pathophysiology. *Cells*, 2022; 11(7): 1096.
- [57] Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. The genetic background of endometriosis: can ESR2 and CYP19A1 genes be a potential risk factor for its development? *Int J Mol Sci*, 2020; 21(21): 8235.
- [58] Sapkota Y, Low SK, Attia J, Gordon SD, Henders AK, Holliday EG, et al. Association between endometriosis and the interleukin 1A (IL1A) locus. *Hum Reprod*, 2015; 30(1): 239-48.
- [59] Rabajdová M, Špaková I, Klepcová Z, Smolko L, Abrahamovská M, Urdzík P, et al. Zinc (II) niflumato complex effects on MMP activity and gene expression in human endometrial cell lines. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 19086.
- [60] Duan YW, Chen SX, Li QY, Zang Y. Neuroimmune mechanisms underlying neuropathic pain: The potential role of TNF- α -necroptosis pathway. *Int J Mol Sci*, 2022; 23(13):7191.
- [61] Mai H, Wei Y, Yin Y, Huang S, Lin H, Liao Y, et al. LINC01541 overexpression attenuates the 17 β -Estradiol-induced migration and invasion capabilities of endometrial stromal cells. *Syst Biol Reprod Med*, 2019;65(3):214-222.
- [62] Qiu JJ, Lin XJ, Zheng TT, Tang XY, Zhang Y, Hua KQ. The Exosomal long noncoding RNA aHIF is upregulated in serum from patients with endometriosis and promotes angiogenesis in endometriosis. *Reprod Sci*, 2019; 26(12): 1590-1602.
- [63] Hudson QJ, Proestling K, Perricos A, Kuessel L, Husslein H, Wenzl R, et al. The role of long non-coding RNAs in endometriosis. *Int J Mol Sci*, 2021; 22(21):11425.
- [64] Wang H, Sha L, Huang L, Yang S, Zhou Q, Luo X, et al. LINC00261 functions as a competing endogenous RNA to regulate BCL2L1 expression by sponging miR-132-3p in endometriosis. *Am J Transl Res*, 2019; 11(4): 2269-2279.
- [65] Liu H, Zhang Z, Xiong W, Zhang L, Du Y, Liu Y, et al. Long non-coding RNA MALAT1 mediates hypoxia-induced pro-survival autophagy of endometrial stromal cells in endometriosis. *J Cell Mol Med*, 2019; 23(1): 439-452.
- [66] Feng Y, Tan BZ. LncRNA MALAT1 inhibits apoptosis of endometrial stromal cells through miR-126-5p-CREB1 axis by activating PI3K-AKT pathway. *Mol Cell Biochem*, 2020; 475(1-2): 185-194.
- [67] Jiang L, Zhang M, Wang S, Xiao Y, Wu J, Zhou Y, et al. LINC01018 and SMIM25 sponged miR-182-5p in endometriosis revealed by the ceRNA network construction. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2020; 34: 2058738420976309.
- [68] Vanni VS, Villanacci R, Salmeri N, Papaleo E, Delprato D, Ottolina J, Rovere-Querini P, Ferrari S, Viganò P, Candiani M. Concomitant autoimmunity may be a predictor of more severe stages of endometriosis. *Sci Rep*. 2021; 28: 11(1): 15372.
- [69] Prima AT, Hendry D, Bachtar H. Correlation between levels of interleukin-6 in peritoneal fluid with degree of pain, adhesion, and endometriosis fertility index score in endometriosis. *Andalas Obst Gyneco J*, 2021;5(2):193-205.
- [70] Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Association of the Precursor of Interleukin-1 β and Peritoneal Inflammation-Role in Pathogenesis of Endometriosis. *J Clin Lab Anal*. 2016; 30(6): 831-837.

- [71] Hogg C, Panir K, Dhami P, Rosser M, Mack M, Soong D, Pollard JW, Jenkins SJ, Horne AW, Greaves E. Macrophages inhibit and enhance endometriosis depending on their origin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(6):e2013776118.
- [72] Dobroch J, Bojczuk K, Kołakowski A, Baczewska M, Knapp P. The Exploration of Chemokines Importance in the Pathogenesis and Development of Endometrial Cancer. *Molecules*. 2022; 27(7): 2041.
- [73] Gogacz M, Winkler I, Bojarska-Junak A, Tabarkiewicz J, Semczuk A, Rechberger T, Adamiak A. Increased percentage of Th17 cells in peritoneal fluid is associated with severity of endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2016; 117: 39-44.