



Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Artigo de revisão

Caracterização da produção científica sobre polimorfismo genético e endometriose



Gabriela Pimentel Porfírio^a e Alessandra Bernadete Trovó de Marqui^{b,*}

^a Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil

^b Disciplina de Genética, Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 20 de agosto de 2016

Aceito em 24 de outubro de 2016

On-line em 7 de dezembro de 2016

Palavras-chave:

Endometriose

Polimorfismo genético

Revisão

R E S U M O

A endometriose é considerada uma doença crônica, caracterizada principalmente por dor pélvica crônica e infertilidade. Sua etiologia permanece incerta. Entretanto, fatores genéticos, tais como os polimorfismos de único nucleotídeo, podem contribuir para seu desenvolvimento. Nesse sentido, este estudo teve por objetivo caracterizar a produção científica sobre polimorfismo genético e endometriose. Foi feita uma pesquisa bibliográfica no PubMed com os termos *genetic polymorphism and endometriosis*. Os critérios de inclusão foram: idioma inglês, artigos completos, disponíveis gratuitamente e publicados nos últimos três anos (2014-2016). Foram excluídos artigos não relacionados diretamente ao assunto, pela leitura do título ou *abstract*, e do tipo de revisão. Foram identificados 35 artigos e 14 inclusos nesta revisão. Houve predomínio de artigos publicados em 2015 (50%), conduzidos no Brasil (43%), e a maioria foi publicada em revistas com fator de impacto com valores de até 2,5. Houve uma heterogeneidade quanto aos genes investigados, com um pequeno destaque para aqueles classificados como enzimas metabólicas. Metade das pesquisas associou os polimorfismos investigados à endometriose, indicou que eles podem estar implicados na patogênese dessa doença. Em conclusão, é crescente e significativa a produção científica sobre o papel dos polimorfismos genéticos na etiologia da endometriose.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Characterization of the scientific production about genetic polymorphism and endometriosis

A B S T R A C T

Endometriosis is considered a chronic disease, mainly characterized by chronic pelvic pain and infertility. Your etiology remains unclear, though genetic factors such as single nucleotide polymorphisms may contribute to the development of endometriosis. Thus, this study aimed to characterize the scientific production about genetic polymorphism and endometriosis. A literature survey was conducted in PubMed using the terms "genetic polymorphism

Keywords:

Endometriosis

Genetic polymorphism

Review

* Autor para correspondência.

E-mail: alessandratrovo@hotmail.com (A.B. Trovó de Marqui).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2016.10.003>

1413-2087/© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

and endometriosis". Inclusion criteria were: English, free full text and published in the last three years (2014-2016). Items not directly related to the subject were excluded by reading the title or abstract, and review articles. 35 articles were identified and 14 were included in this review. There was a predominance of articles published in 2015 (50%), conducted in Brazil (43%) and most of them were published in journals with impact factor up to 2.5. There was heterogeneity in the investigated genes with a small emphasis on those classified as metabolic enzymes. Half of the researches associated the polymorphisms that were being investigated with endometriosis, indicating that they may be implicated in the pathogenesis of this disease. In conclusion, the scientific production is growing and it is significant on the role of genetic polymorphisms in the etiology of endometriosis.

© 2016 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A endometriose é considerada uma doença crônica, caracterizada pela existência de tecido endometrial fora do útero, e afeta 6-10% das mulheres em idade reprodutiva. Seus sintomas incluem dor pélvica crônica, dismenorreia, dispareunia, disquezia, disúria e infertilidade.¹ Tais sintomas causam impacto negativo na qualidade de vida das pacientes, na sua produtividade no âmbito profissional² e até mesmo provocam o aparecimento de distúrbios psicológicos.³

O diagnóstico é feito por um procedimento cirúrgico denominado laparoscopia, seguido pela confirmação histológica. Devido à natureza invasiva, é frequente um atraso significativo no diagnóstico dessa condição ginecológica.⁴

Sua etiologia permanece incerta. Entretanto, há evidência de fatores imunológicos,⁵ genéticos⁶ e ambientais⁷ que contribuem para o desenvolvimento da endometriose. Dentre os fatores genéticos, merecem destaque os polimorfismos de único nucleotídeo (SNPs), os quais foram associados a diversas doenças humanas, tais como câncer,⁸⁻¹⁰ distúrbios cromossômicos¹¹⁻¹³ e condições ginecológicas.^{14,15} Nesse sentido, nosso estudo visa apresentar um panorama do estado da arte atual sobre a contribuição dos polimorfismos para o desenvolvimento da endometriose.

O objetivo foi caracterizar a produção científica sobre polimorfismo genético e endometriose.

Métodos

Pesquisa bibliográfica feita no PubMed em 15/07/2016 com os termos *genetic polymorphism and endometriosis*. Tais termos estão de acordo com o DeCs (Descritores em Ciências da Saúde) da Biblioteca Virtual em Saúde.

Os seguintes filtros foram ativados: idioma inglês, artigos completos e disponíveis gratuitamente e publicados nos últimos três anos (2014-2016). Foram excluídos artigos não relacionados diretamente ao assunto, pela leitura do título ou abstract, e do tipo de revisão. Foram identificados 35 artigos e 14 incluídos nesta revisão.

Os dados foram apresentados de forma descritiva e não houve necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa por se tratar de uma revisão da literatura.

Resultados

A **tabela 1** apresenta uma visão geral dos 14 artigos incluídos nesta revisão, quanto a gene/polimorfismo analisado, técnica empregada e associação com endometriose. Todos pertenciam à categoria caso-controle.

Quanto ao ano de publicação, dois ocorreram em 2016 (14,3%), sete em 2015 (50%) e cinco em 2014 (35,7%). A **figura 1** apresenta o fator de impacto das revistas nas quais os 14 estudos foram publicados.

Em relação à origem dos estudos, seis (43%) foram desenvolvidos no Brasil, três (21,4%) no Irã, dois (14,3%) na China e um cada em Taiwan, Índia e Itália (7,1%).

Os polimorfismos apresentados na **tabela 1** também foram categorizados, de acordo com a classificação proposta por Tempfer et al. (2009),³⁰ em cinco grupos: (1) genes mediadores de inflamação, (2) genes envolvidos na atividade dos hormônios sexuais, (3) enzimas metabólicas, (4) genes reguladores da função vascular e remodelamento tecidual e (5) outros genes relacionados com a endometriose. Assim, um artigo pertenceu ao grupo 2,²⁰ três pertenceram ao grupo 3^{16,22,28} dois ao grupo 4^{25,26} e dois também ao grupo 5.^{13,24,27} Um dos estudos¹⁷ avaliou seis genes, pertencentes aos grupos 2 (ER β e PR), 3 (GSTM1, GSTT1 e CYP1A1) e 5 (TP53). Cinco genes avaliados não se enquadravam na classificação de Tempfer et al. (2009),³⁰ porém estão associados a doença inflamatória e autoimune,^{18,29} a proliferação celular e estabilidade genômica^{19,23} e a regulação do metabolismo de lipídeos.²¹

Discussão

Os dados apresentados na **tabela 1** mostraram uma heterogeneidade quanto aos genes investigados, com um pequeno destaque para aqueles pertencentes à classe três, que incluem as enzimas metabólicas, dentre eles a família da glutathione S-transferase (GSTs) e citocromo (CYP). Seis estudos recentes do tipo metanálise foram conduzidos e mostraram que os polimorfismos nos genes GSTT1 e GSTM1 podem contribuir para o desenvolvimento de endometriose.³¹⁻³⁵ Tais enzimas são responsáveis por inativar as dioxinas, toxinas com efeito adverso sobre fatores de crescimento, citocinas, hormônios e

Tabela 1 – Caracterização dos artigos incluídos nessa revisão quanto a gene(s) e polimorfismo(s) avaliado(s) e sua associação com endometriose

Autor	Gene(s)	Polimorfismo(s)	Técnica(s)	Associação com endometriose
Hassani et al. (2016) ¹⁶	GSTM1/GSTT1	deleção nula	PCR multiplex	+: GSTM1 e GSTP1
Silva e Moura, (2016) ¹⁷	GSTP1	313 A/G (rs1695)	PCR- RFLP	+
	TP53	códon 72	PCR	
	ERβ		PCR-RFLP	
	PR	PROGINS	PCR	
	GSTM1; GSTT1; CYP1A1		PCR	
Zhang et al. (2015) ¹⁸	FCRL3	rs7528684 - FCRL3.3, rs11264799 - FCRL3.4, rs945635 - FCRL3.5 e rs3761959 -FCRL3.6	PCR-RFLP	+: FCRL3.3 -: FCRL3.4, FCRL3.5 e FCRL3.6.
Yang et al. (2015) ¹⁹	MUC17	rs4729645, rs10953316, rs74974199, rs4729655 e rs4729656	PCR em tempo real	+
Schmitz et al. (2015) ²⁰	LH	Trp8Arg/Ile15Thr	PCR	+: LHR
	LHR	insLQ		-: LH e FSHR
	FSHR	Asn680Ser		
Sahmani et al. (2015) ²¹	PLA2G2A	763C>G	PCR-RFLP	+
Christofolini et al. (2015) ²²	CYP2C19	A/G 85952	PCR em tempo real	+: CYP2C19
Govatati et al. (2015) ²³	HSD17B1	A/G 937	PCR e sequenciamento	+: rs71361504 (BRCA1)
	BRCA1	13 SNPs		-: BRCA2
Farahani et al. (2015) ²⁴	BRCA2	2 SNPs	PCR-RFLP	-
Perini et al. (2014) ²⁵	KRAS	LCS6 (rs61764370, T > G)	PCR em tempo real	+: VEGF -1154G>A
	VEGF	-2578C > A (rs699947), -460 T > C (rs833061), -1154G > A (rs1570360), +405G > C (rs2010963) e +936C > T (rs3025039)		haplótipo CCGG: proteção
Oliveira et al. (2014) ²⁶	EGF	+61 G/A (rs4444903)	PCR-RFLP	-
Camargo-Kosugi et al. (2014) ²⁷	TP53	códon 11 Glu/Gln ou Lys (GAG->CAG or AAG), codon 72 Arg/Pro (CCG->CCC), códon 248 Arg/Thr (CGG->TCG)	PCR-RFLP	+: códon 72
Wang et al. (2014) ²⁸	CYP19	rs2236722:T>C,	PCR	-: CYP19
		rs700518:A>G,	PCR-RFLP	+: CYP19 rs700518AA
		rs10046:T>C e [TTTA]n	PCR-RFLP	(endometriose/infertilidade)
			PCR	
Megiorni et al. (2014) ²⁹	5-HTT	L/S	PCR	-

BRCA1, câncer de mama 1; BRCA2, câncer de mama 2; CYP2C19, citocromo P450 2C19; CYP19, citocromo P450; EGF, fator de crescimento epidérmico; ERβ, receptor beta de estrogênio; FCRL3, receptor tipo 3 Fc; FSHR, receptor do hormônio foliculo-estimulante; GSTM1, glutationa-S-transferase M1; GSTP1, glutationa-S-transferase P1; GSTT1, glutationa-S-transferase T1; HSD17B1, hidroxisteróide dehidrogenase 17 beta 1; KRAS, sarcoma de rato kirsten; LH, hormônio luteinizante; LHR, receptor do hormônio luteinizante; L/S, longo/curto; MUC17, mucina 17; PR, receptor de progesterona; PCR, reação em cadeia da polimerase; PLA2G2A, fosfolipase do grupo A2; RFLP, polimorfismo no comprimento de fragmento de restrição; SNPs, polimorfismos único de nucleotídeo; TP53, proteína tumoral p53; VEGF, fator de crescimento vascular endotelial; 5-HTT, transportador de serotonina.

sistema imune, geradas pelo metabolismo. Quando alteradas geneticamente, têm sua atividade enzimática diminuída, atuam de forma ineficiente na detoxificação, o que contribui para a manutenção de um ambiente com maior estresse oxidativo e, portanto, mais suscetível à endometriose.^{35,36}

Quanto à técnica empregada para análise dos polimorfismos, houve predomínio da PCR-RFLP, que usa enzimas de restrição e é considerada padrão para essa finalidade.

Metade dos estudos associou os polimorfismos à endometriose, enquanto três deles não os associaram a essa condição ginecológica. As quatro pesquisas restantes revelaram associação para alguns polimorfismos, mas não para

outros. Isso evidenciou que os SNPs podem estar implicados na patogênese dessa doença.

O ano com maior número de publicações sobre o assunto foi 2015, em que houve predomínio de pesquisas conduzidas no Brasil. Esse achado mostrou destaque de nosso país quanto à produção científica no âmbito mundial e a preocupação de nossos pesquisadores quanto à geração de conhecimento científico. Outro resultado positivo foi que três dessas pesquisas brasileiras foram publicadas em periódicos com fator de impacto significativo. Ainda em relação a fator de impacto, a maioria dos artigos foi publicada em revistas com valores de até 2,5. Um achado interessante foi que

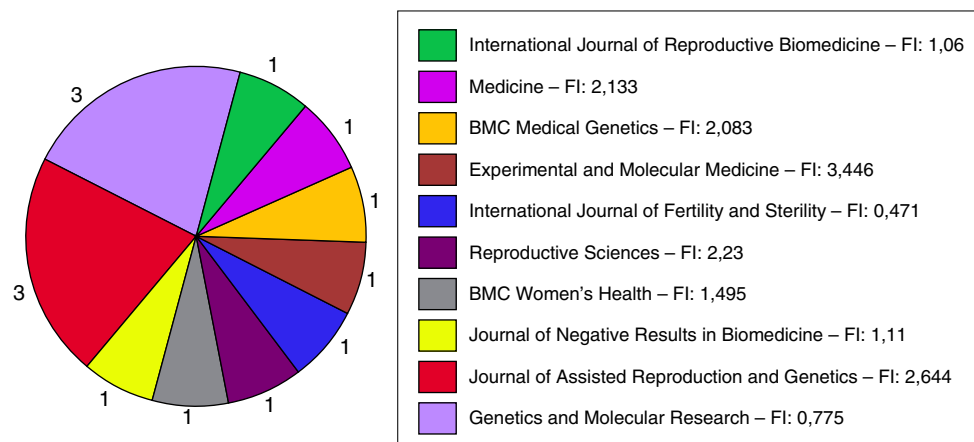


Figura 1 – Distribuição dos artigos por periódico publicado e seu respectivo fator de impacto/FI (<http://www.citefactor.org/journal-impact-factor-list-2015.7.html>).

os artigos foram publicados em periódicos da área médica apesar de abordar o aspecto genético da endometriose. Menos de um terço das publicações ocorreu em periódicos específicos (*Genetics and Molecular Research* e *Experimental and Molecular Medicine*), o primeiro deles nacional e o escolhido para publicação pelos pesquisadores brasileiros.

Conclusão

Os resultados apresentados mostram que é crescente e significativa a produção científica sobre o papel dos polimorfismos genéticos na etiologia da endometriose.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360:268–79.
2. Fourquet J, Báez L, Figueroa M, Iriarte RI, Flores I. Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. *Fertil Steril*. 2011;96:107–12.
3. Pope CJ, Sharma V, Sharma S, Mazmanian D. A systematic review of the association between psychiatric disturbances and endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37:1006–15.
4. Hsu AL, Khachikyan I, Stratton P. Invasive and noninvasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53:413–9.
5. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:795976.
6. Trovó de Marqui AB. Genetic polymorphisms and endometriosis: contribution of genes that regulate vascular function and tissue remodeling. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58:620–32.
7. Bellelis P, Podgaec S, Abrão MS. Environmental factors and endometriosis. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57:448–52.
8. Shukla RK, Kant S, Mittal B, Bhattacharya S. Polymorphism of cytochrome p450, glutathione-S-transferase and N-acetyltransferases: influence on lung cancer susceptibility. *Niger J Med*. 2010;19:257–63.
9. de Mello RA. Genetic polymorphisms and non-small-cell lung cancer: future paradigms. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014;12:524–6.
10. Köberle B, Koch B, Fischer BM, Hartwig A. Single nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and putative cancer risk. *Arch Toxicol*. 2016;90:2369–88.
11. Victorino DB, Godoy MF, Goloni-Bertollo EM, Pavarino EC. Meta-analysis of methylenetetrahydrofolate reductase maternal gene in Down's syndrome: increased susceptibility in women carriers of the MTHFR 677T allele. *Mol Biol Rep*. 2014;41:5491–504.
12. Trovó de Marqui AB. Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33:364–71.
13. Jackson RA, Nguyen ML, Barrett AN, Tan YY, Choolani MA, Chen ES. Synthetic combinations of missense polymorphic genetic changes underlying Down's syndrome susceptibility. *Cell Mol Life Sci*. 2016.
14. Casarini L, Simoni M. Gene polymorphisms in female reproduction. *Methods Mol Biol*. 2014;1154:75–90.
15. Simoni M, Tempfer CB, Destenaves B, Fauser BC. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders. Part I: Polycystic ovary syndrome and ovarian response. *Hum Reprod Update*. 2008;14:459–84.
16. Hassani M, Saliminejad K, Heidarizadeh M, Kamali K, Memariani T, Khorram Khorshid HR. Association study of glutathione S-transferase polymorphisms and risk of endometriosis in an Iranian population. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2016;14:241–6.
17. Silva KS, Moura KK. Genetic polymorphisms in patients with endometriosis: an analytical study in Goiania (Central West of Brazil). *Genet Mol Res*. 2016;15.
18. Zhang H, Zhang Z, Li G, Wang S, Zhang S, Xie B. Association of FCRL3 genetic polymorphisms with endometriosis-related infertility risk: an independent study in Han Chinese. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1168.
19. Yang CW, Chang CY, Lai MT, Chang HW, Lu CC, Chen Y, et al. Genetic variations of MUC17 are associated with endometriosis development and related infertility. *BMC Med Genet*. 2015;16:60.
20. Schmitz CR, Souza CA, Genro VK, Matte U, Conto Ed, Cunha-Filho JS. LH (Trp8Arg/Ile15Thr), LHR (insLQ) and FSHR (Asn680Ser) polymorphisms genotypic prevalence in women

- with endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32:991–7.
21. Sahmani M, Darabi M, Darabi M, Dabaghi T, Alizadeh SA, Najafipour R. The 763C>G polymorphism of the secretory PLA2IIa gene is associated with endometriosis in Iranian women. *Int J Fertil Steril.* 2015;8:437–44.
 22. Christofolini DM, Amaro A, Mafra F, Sonnewend A, Bianco B, Barbosa CP. CYP2C19 polymorphism increases the risk of endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32:91–4.
 23. Govatati S, Challa K, Reddy SB, Pramod K, Deenadayal M, Chakravarty B, et al. BRCA1 alterations are associated with endometriosis, but BRCA2 alterations show no detectable endometriosis risk: a study in Indian population. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32:277–85.
 24. Farahani MS, Shahbazi S, Moghaddam SA, Mahdian R. Evaluation of KRAS gene expression and LCS6 variant in genomic and cell-free DNA of Iranian women with endometriosis. *Reprod Sci.* 2015;22:679–84.
 25. Perini JA, Cardoso JV, Berardo PT, Vianna-Jorge R, Nasciutti LE, Bellodi-Privato M, et al. Role of vascular endothelial growth factor polymorphisms (-2578C>A, -460 T>C, -1154G>A, +405G>C and +936C>T) in endometriosis: a case-control study with Brazilians. *BMC Womens Health.* 2014;14:117.
 26. Oliveira CB, Falagan-Lotsch P, Souza MG, Santos RP, Encinas F, Teles H, et al. Association between the epidermal growth factor gene polymorphism and endometriosis in women from Brazil. *Genet Mol Res.* 2014;13:7239–45.
 27. Camargo-Kosugi CM, D'Amora P, Kleine JP, Carvalho CV, Sato H, Schor E, et al. TP53 gene polymorphisms at codons 11, 72, and 248 and association with endometriosis in a Brazilian population. *Genet Mol Res.* 2014;13:6503–11.
 28. Wang L, Lu X, Wang D, Qu W, Li W, Xu X, et al. CYP19 gene variant confers susceptibility to endometriosis-associated infertility in Chinese women. *Exp Mol Med.* 2014;46:e103.
 29. Megiorni F, Resta S, Yazdanian D, Cavaggioni G, Lia C, Benedetti Panici P, et al. Lack of association between serotonin transporter 5-HTT gene polymorphism and endometriosis in an Italian patient population. *J Negat Results Biomed.* 2014;13:12.
 30. Tempfer CB, Simoni M, Destenaves B, Fauser BC. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: part II-endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2009;15:97–118.
 31. Ding B, Sun W, Han S, Cai Y, Ren M. Polymorphisms of glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) and endometriosis risk: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;183:114–20.
 32. Zhu H, Bao J, Liu S, Chen Q, Shen H. Null genotypes of GSTM1 and GSTT1 and endometriosis risk: a meta-analysis of 25 case-control studies. *PLoS One.* 2014;9:e106761.
 33. Chen XP, Xu DF, Xu WH, Yao J, Fu SM. Glutathione-S-transferases M1/T1 gene polymorphisms and endometriosis: a meta-analysis in Chinese populations. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31:840–5.
 34. Li H, Zhang Y. Glutathione S-transferase M1 polymorphism and endometriosis susceptibility: a meta-analysis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015;44:136–44.
 35. Xin X, Jin Z, Gu H, Li Y, Wu T, Hua T, et al. Association between glutathione S-transferase M1/T1 gene polymorphisms and susceptibility to endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2016;11:1633–46.
 36. Chen X, Yan Y, Li P, Yang Z, Qin L, Mo W. Association of GSTP1-313A/G polymorphisms and endometriosis risk: a meta-analysis of case-control studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171:362–7.