



Endometriosis and the potential role of biomarkers in its diagnosis and treatment: A narrative review

Seyed Alireza Miraboutalebi ¹, Mahmood Dehghani Ashkezari ^{1*}, Seyed Morteza Seifati ¹

¹ Department of Biology, Medical Biotechnology Research Center, Ashkezar Branch, Islamic Azad University, Ashkezar, Yazd, Iran

*Corresponding author: Mahmood Dehghani Ashkezari, Department of Biology, Medical Biotechnology Research Center, Ashkezar Branch, Islamic Azad University, Ashkezar, Yazd, Iran

Email: mdashkezary@yahoo.com

Received: 6 January 2023 Revised: 18 November 2023 Accepted: 18 November 2023

Abstract

Lesions originating from endometrial tissue in extrauterine organs such as pelvic peritoneum, ovaries and intestines are called endometriosis. This condition, which is related to infertility, is associated with chronic pain in most women. Although the exact cause of this condition has not yet been fully determined, the immunological, hormonal and neurological factors are involved in the mechanisms that cause its symptoms. The gold standard method for diagnosing this disease is laparoscopy, which, due to its invasiveness nature, delays the diagnosis of this disease by 7-11 years, and may lead to irreversible consequences. Therefore, there is always a need for non-invasive biomarkers for early diagnosis of the disease. In this review, the diagnostic value of MicroRNAs (MiRs) in endometriosis was discussed. The expression of a number of MiRs in the tissue and serum of patients with endometriosis increases for various reasons, and the rapid investigation of these biomarkers can help in the early and non-invasive diagnosis of this disease by preventing harmful complications. In general, although it is difficult to identify genes that are related to endometriosis, it can be very helpful in the diagnosis, prognosis and treatment management of this disease.

In this narrative review, at first, the classification and investigation of clinical symptoms as well as some hypotheses about the cause of endometriosis are examined, and finally, some biomarkers that have acceptable sensitivity and characteristics for the diagnosis and treatment of endometriosis are introduced.

Keywords: Endometriosis, Biomarkers, Genetics, Ovaries, Hormone



اندومتریوز و نقش بالقوه بیومارکرها در تشخیص و درمان آن: مطالعه مروری روایتی

سید علیرضا میرابوطالبی^۱، محمود دهقانی اشکذری^۱، سید مرتضی سیفتی^{۱*}

^۱ گروه زیست شناسی، مرکز تحقیقات زیست فناوری پزشکی، واحد اشکذر، دانشگاه آزاد اسلامی، اشکذر، یزد، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۱۶ اصلاح مقاله: ۱۴۰۲/۰۸/۲۷ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۸/۲۷

چکیده

ضایعاتی که از بافت آندومتر در اندام‌های خارج رحمی مانند صفاق لگن، تخمدان‌ها و روده‌ها منشأ می‌گیرند، اندومتریوز نامیده می‌شود. این شرایط که در ارتباط با ناباروری است، در بیشتر خانم‌ها با درد مزمن همراه است. اگرچه علت دقیق این عارضه هنوز بطور کامل مشخص نشده اما عوامل ایمنولوژیکی، هورمونی و نورولوژیکی در مکانیسم‌های ایجادکننده علائم آن دخیل هستند. روش استاندارد طلایی برای تشخیص این بیماری، لاپاروسکوپی است که به دلیل تهاجمی بودن آن، تشخیص این بیماری را به‌طور متوسط ۱-۷ سال به‌تأخیر می‌اندازد که ممکن است عواقب جبران ناپذیری را به دنبال داشته باشد. بنابراین، همواره نیاز به بیومارکرهای غیرتهاجمی برای تشخیص زودهنگام بیماری وجود دارد. در مطالعه مروری حاضر به ارزش تشخیصی miRها در اندومتریوز پرداخته شد. بیان تعدادی از miRها در بافت و سرم بیماران مبتلا به آندومتریوز به دلایل مختلفی افزایش می‌یابد، که بررسی سریع این بیومارکرها می‌تواند با جلوگیری از عوارض آسیب‌زا، به تشخیص زودهنگام و غیرتهاجمی این بیماری کمک کند. در مجموع، شناسایی ژن‌هایی که با بیماری اندومتریوز در ارتباط هستند اگرچه دشوار است اما می‌تواند در تشخیص و پیش‌آگهی و مدیریت درمان این بیماری بسیار کمک‌کننده باشد.

در این مطالعه مروری روایتی، در ابتدا، طبقه‌بندی و بررسی علائم بالینی و همچنین فرضیه‌های موجود در مورد علت آندومتریوز بررسی می‌شود و در نهایت انواع بیومارکرهایی که دارای حساسیت و ویژگی‌های قابل قبولی برای تشخیص آندومتریوز هستند، معرفی می‌گردند.

کلیدواژه‌ها: آندومتریوز، بیومارکرها، ژنتیک، تخمدان، هورمون

*نویسنده مسئول: سید مرتضی سیفتی پست الکترونیک: mdashkezary@yahoo.com

آدرس: گروه زیست شناسی، مرکز تحقیقات زیست فناوری پزشکی، واحد اشکذر، دانشگاه آزاد اسلامی، اشکذر، یزد، ایران

مقدمه

آندومتريوز يك بيماری مزمن عصبی و التهابی است كه با ضایعات بافت مشابه آندومتر در مكانهای مختلف خارج از رحم مانند لگن، صفاق، تخمدانها و سیتوم رکتوواژینال مشخص می‌شود [۱] و يك بيماری وابسته به استروژن خوش‌خیم در زنان است. با این حال به دليل بيماری‌های همراه و ماهیت مزمن، بعنوان چالش مهم پزشکی، اجتماعی و اقتصادی در نظر گرفته می‌شود [۲،۳]. این بيماری شایع و مقاوم به درمان در ۱۰ درصد از زنان در سنين باروری رخ میدهد كه در ۳۵ تا ۵۰ درصد زنان با درد لگن یا ناباروری مشخص می‌شود. اگرچه شیوع آن با توجه به روش تشخیصی و جمعیت مورد مطالعه متفاوت است [۴،۵]. علائم قابل تشخیص شامل دردهایی مانند دیسمنوره مزمن، كمر درد، درد شكم و لگن بين قاعدگی است [۶،۷]. در کنار این علائم، آندومتريوز با ایجاد چسبندگی لوله‌های فالوپ، تغییر در ساختار آناتومی لگن و محیط هورمونی تخمك‌ها كه خود باعث تغییر کیفیت تخمك‌ها و اختلال در لانه‌گزینی جنین می‌شود می‌تواند یکی از دلایل حائز اهمیت در ناباروری این افراد باشد [۲]. در مطالعات متعددی به تعیین ریسك فاکتورهایی برای این بيماری پرداخته شده است از جمله این ریسك فاکتورها می‌توان به داشتن سیکل ماهانه کوتاه‌تر از ۲۷ روز، باریك شدن دهانه رحم، BMI پایین، سن بين ۲۵-۲۹ سال [۸-۱۰] اشاره كرد و همچنین در مطالعاتی نژاد قفقازی را جز ریسك فاکتورهای این بيماری در نظر گرفته‌اند [۱۱].

تشخیص قطعی یا به عبارتی «استاندارد طلایی» از طریق عمل جراحی لاپاروسكوبی صورت می‌گیرد و ترجیحاً همراه با تأیید بافت‌شناسی غدد آندومتر و استروما در بیوپسی و ضایعاتی كه مشكوك هستند، می‌باشد. تهاجمی بودن این روش، عوارض اجتناب‌ناپذیر عمل جراحی و همچنین گاهی به دليل تعبیر نادرست علائم آندومتريوز به‌عنوان دردهای معمول قاعدگی، باعث میشود كه تشخیص این بيماری به‌طور متوسط ۷-۱۱ سال به تعویق افتد [۱۲،۱۳]. با توجه به اینکه مطالعات نسبتاً کمی در زمینه معرفی بیوماركرهای تشخیصی برای این بيماری انجام شده، مطالعه حاضر به مرور رویكردهای جدید در استفاده از روش‌های غیرتهاجمی مانند استفاده از بیوماركرهای خونی دارای اختصاصیت و حساسیت قابل قبول برای غربالگری بالینی پرداخته است. همچنین، این مطالعه مروری، سعی بر توضیح پاتوبیولوژی این بيماری از طریق مطالعه مسیرهای احتمالی درگیر و دسته‌بندی مراحل پیشرفت این بيماری و علائم بالینی دارد.

طبقه‌بندی آندومتريوز

آندومتريوز يك بيماری پیچیده با فنوتیپ‌ها و ویژگی‌های متفاوت است. بنابراین ثبت آن در يك سیستم طبقه‌بندی چالش برانگیز است. بر همین اساس سیستم‌های طبقه‌بندی متفاوتی در رابطه با آندومتريوز وجود دارد. در حال حاضر اسكور تجدیدنظر شده

انجمن پزشکی باروری آمریکا (rASRM) شناخته‌شده‌ترین طبقه‌بندی آندومتريوز است كه استفاده از آن نیز نسبتاً آسان است [۱۴]. به كمك این امتیازدهی، آندومتريوز به ۴ مرحله شامل مرحله I با حداقل نفوذ، مرحله II یا خفیف، مرحله III به‌عنوان مرحله متوسط و مرحله IV به‌عنوان شدیدترین نوع آندومتريوز تقسیم‌بندی می‌شود [۱۵-۱۷]. همان‌طور كه گفته شد آندومتريوز در محدوده آناتومیکی اندام‌های تولیدمثل داخلی باقی نمی‌ماند. این بيماری صفاق، تخمدان‌ها، لوله‌ها، كيسه داگلاس و رحم را درگیر ميكند و ساختارهای خلفی صفاقی در آندومتريوز با نفوذ عمقی را دربرنمی‌گیرد. به همین دلیل، طبقه‌بندی Enzian [۱۸] به عنوان تکمیل‌کننده rASRM، به منظور ارائه يك طبقه‌بندی مورفولوژیکی توصیفی از آندومتريوز با نفوذ عمقی، ارایه یافته است. اگرچه در ابتدای امر طبقه‌بندی Enzian سطح پایینی از پذیرش بین‌المللی داشت اما با بازنگری آن در سال ۲۰۱۱ استفاده از آن آسان‌تر شد [۱۹]. سیستم امتیازدهی دیگری بر اساس امتیازدهی شاخص باروری در سال ۲۰۱۰ بر اساس شانس باروری پس از جراحی EFI در کنار دو سیستم rASRM و طبقه‌بندی Enzian فراهم گردید [۲۰]. در واقع EFI يك ابزار بالینی ساده، قوی و معتبر است كه استفاده از آن به بیماران با پیش‌آگهی خوب اطمینان می‌دهد و از اتلاف وقت و درمان برای کسانی كه پیش‌آگهی ضعیف دارند جلوگیری می‌کند. امتیاز EFI چهار سطح درمانی (I-IV) را توصیف می‌کند [۲۰]. با این حال هیچ يك از سه سیستم طبقه‌بندی آندومتريوز درد و عود ضایعه و مهمتر از همه، پاسخ به درمان را پیش‌بینی نمی‌کنند [۲۰]. علاوه بر این با توجه به استفاده روتین از روش‌های غیرتهاجمی عكس‌برداری از جمله سونوگرافی ترانس واژینال و تصویربرداری مغناطیسی (MRI) فقط سیستم طبقه‌بندی Enzian قابل انجام است [۱۵].

علائم آندومتريوز

یکی از علائم بالینی مهم در بين زنان مبتلا به آندومتريوز درد در ناحیه لگن است. درد لگنی معمولاً در ابتدای قاعدگی احساس می‌شود [۲۱-۲۳]. مقاومت به درمان با داروهای ضدالتهابی استروئیدی باعث می‌شود كه این درد بعنوان یکی از نشانه‌های تشخیص آندومتريوز در نظر گرفته شود. با این حال، توجه به این نکته حائز اهمیت است كه گاهی در مراحل اولیه آندومتريوز، درد لگن به این داروها پاسخ می‌دهد لذا باید احتیاط لازم در این رابطه لحاظ شود [۱۵]. یکی دیگر از مواردی كه به تشخیص بالینی این بيماری كمك می‌کند، سابقه خانوادگی آندومتريوز و همچنین سابقه ناباروری، سابقه جراحی لگنی [۲۴] و سابقه كيست تخمدان است كه در این گروه، شیوع بالاتر آندومتريوز گزارش شده است [۲۵]. با این حال یکی از دلایل بالاتر بودن شیوع آندومتريوز در این گروه ارزیابی دقیق‌تر این بیماران عنوان می‌شود [۲۱]. از دیگر علائم آندومتريوز به خونریزی شدید و نامنظم شدن قاعدگی، لخته شدن

استروژن در انواع الفا، بتا و GPER1 ديده مي‌شوند. در مطالعه‌اي بر روی موش‌ها، با غيرفعال کردن گیرنده الفا يا بتای استروژن، بافت‌های نابجا رشد نکردند [۴۶] همچنين در مطالعه‌اي از طريق مهار گیرنده‌های الفا و بتا استروژن، رشد بافت اندومتريوز مهار شد [۴۷].

سيگنال دهی نابجای پروژسترون در اندومتر نیز نقش مهمی در ایجاد بافت‌های آندومتر نابجا دارد. در واقع عمل پروژسترون برای کاهش التهاب در آندومتر بسيار مهم است و سيگنالینگ و بيان اشتباه پروژسترون منجر به ایجاد یک فنوتیپ پیش التهابی می‌شود. برعکس، التهاب مزمن می‌تواند باعث ایجاد حالت مقاوم در برابر پروژسترون گردد [۴۸]. در آندومتر طبیعی، پروژسترون بر روی سلول‌های استرومایی و از طريق ترشح فاکتورها و القای آنزیم دیگری به نام ۱۷ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز عمل می‌کند که مسئول متابولیزه کردن استروژن فعال از نظر بیولوژیکی استرادیول E2 به استرون E1 است. در واقع (E2) بهترین میتوزن تعريف شده برای فرآیندهای رشد و التهاب در بافت اندومتريوز خارج رحمی است که معمولاً در اندام‌های لگنی قرار دارد [۴۹]. در بافت‌های نابجای آندومتر، گیرنده‌های پروژسترون کاهش (PRs) پیدا می‌کند و در نتیجه منجر به غلظت‌های بالای میتوزن‌های موضعی می‌شود. از دیگر آنزیم‌های درگیر در این مسیر، p450 کاتالاز [۵۰]، سيکلوآکسیژناز نوع دو COX2 [۵۱] را می‌توان نام برد.

ژنتیک آندومتريوز

با توجه به مطالعات انجام شده، اندومتريوز اگرچه یک بیماری خوش‌خیم است و تنها در یک درصد موارد به سمت بدخیمی پیشرفت می‌کند [۵۲]، با این حال به لحاظ ژنتیکی شباهت‌های زیادی را با سلول‌های سرطانی نشان می‌دهد و ویژگی‌هایی مانند تکثیر کنترل نشده سلول، عدم چسبندگی سلول و مقاومت به آپوپتوز و آنژیوژنز را که از ویژگی‌های یک سلول سرطانی است، دارد [۵۳، ۵۴]. اندومتريوز مانند سرطان‌ها جزو بیماری‌های چندعاملی ژنتیکی دسته‌بندی می‌شود و هر دو عامل ژنتیک و محیط در کنار هم بر ایجاد این بیماری تأثیر می‌گذارند. در مطالعات متعدد اپیدمیولوژی بر تجمع خانوادگی این بیماری که نشان دهنده نقش پر رنگ ژنتیک در این بیماری است تأکید شده است [۵۵، ۵۶]. در مطالعه‌اي میزان آندومتريوز در بستگان درجه اول زنان مبتلا به اندومتريوز شديد ۶ برابر بیشتر از بستگان زنان سالم بود [۵۷]. همچنين در مطالعه به بررسی دوقلوهای دوتخمکی و تک‌تخمکی پرداخته شد و به تطابق بیشتر دوقلوهای تک‌تخمکی اشاره گردید [۵۸]. علاوه بر این، محیط نیز گاهی به‌طور مستقیم از طريق عوامل جهش‌زا با ایجاد جهش‌های نقطه‌ای، کروموزومی، حذف‌ها و مضاعف‌شدگی‌ها بر سطح ژنوم تأثیر خود را اعمال می‌کند [۵۹] و گاهی بدون تغییر مستقیم، با تغییر عوامل مؤثر در تنظیم پروفايل

خون و لکه بينی قبل از قاعدگی می‌توان اشاره کرد [۲۶]. علاوه بر این علائمی مانند علائم روده و مثانه، تب، حالت تهوع، سرگیجه و سردرد، علائم افسردگی، اضطراب، هیپوگلیسمی، خونریزی معقدی، وجود خون در ادرار در طول قاعدگی یا حساسیت به عفونت و آلرژی و همچنین مواردی که با سایر شرایط درد مزمن مانند خستگی و افسردگی نیز همراه هستند نیز قابل اشاره است. در مجموع اندومتريوز با طیف گسترده‌اي از علائم شناخته می‌شود که این نکته می‌تواند باعث تاخیر در تشخيص گردد [۲۷، ۲۸].

نحوه ایجاد آندومتريوز

تاکنون، در تئوری‌های مختلفی سعی در توضیح نحوه تشکیل اندومتريوز شده است، با این حال هنوز به‌طور قطع نحوه ایجاد اندومتريوز ارایه نگردیده است. در تئوری سامسوين گفته می‌شود که اندومتريوز به دلیل بازگشت خون قاعدگی به لوله‌های فالوپ و همچنين انتقال به حفره صفاقی ایجاد می‌شود [۲۹، ۳۰]. این فرضیه قابل قبول‌ترین فرضیه برای اندومتريوز است و مقالات متعددی از این فرضیه حمایت می‌کند [۳۱]. با این حال این نظریه قادر به توضیح تمام انواع آندومتريوز در زنان نیست [۳۲، ۳۳]. تئوری دیگری توسط مایر در سال ۱۹۹۱ ارائه شد که در این تئوری با فرض وجود سلول‌های جنینی که قادر به تمایز هستند مانند سلول‌های مزودرمی پیش‌ساز اپی‌تلیوم تخمدان و صفاق لگن، این سلول‌ها تحت تأثیر هورمون‌ها به سلول‌های مولر تبدیل می‌شوند [۳۴، ۳۵]. نقطه قوت نظریه‌های ذکر شده این است که می‌توانند آندومتريوز را در زنان بدون قاعدگی یا آندومتر توضیح دهند [۳۶]. از سوی دیگر مطالعات جنین‌شناسی نشان می‌دهد که حضور سلول‌های مولرین در مکان‌هایی مانند تخمدان، کولون سيگموئید، آپاندیس یا سایر مکان‌های ديستال مانند دیافراگم و پلور توسط این فرضیه حمایت نمی‌شود [۳۷]. همچنين تئوری دیگری که در راستای دو تئوری قبلی است اشاره به این دارد که دخالت داشتن عوامل بیوشیمیایی و ایمونولوژیک که مانع از عملکرد فاکتورهای آندومتر هستند در اندومتريوز، عملکرد خود را از دست می‌دهند [۳۸-۴۰].

نقش هورمون‌ها

در یک آندومتر سالم، فعل و انفعالات کاملاً تنظیم شده و پویایی هورمون‌ها برای داشتن یک چرخه قاعدگی طبیعی برقرار است. زمانی که سطح هورمون‌ها به دلیل اثرات فیزیولوژیکی، مولکولی و همچنین عوامل محیطی دچار تغییر می‌شوند، با ایجاد تغییراتی در مسیرهای سيگنال دهی می‌توانند در ایجاد اندومتريوز نقش داشته باشند که موضوع مطالعات بسیاری است [۴۱-۴۳] و عمده این مطالعات به استروژن و گیرنده استروژن اشاره کرده اند [۴۴، ۴۵]. نقش استروژن در بقا و توسعه بافت اندومتريوتیک توسط گیرنده‌های استروژن (ER) واسطه‌گری می‌شود. گیرنده‌های

بیانی سلول مانند عوامل تغییرات پس از ترجمه مانند هیستون داستیلازها (HDACs)، متیلاسیون [۵۷] مانند DNMA میتل ترانسفرازها (DNMTs) RNA غیرکدکننده [۶۰، ۶۱] که تحت عنوان عوامل اپی ژنتیکی خوانده می‌شود، تأثیر خود را اعمال می‌کند [۶۲]. در واقع این تغییرات اپی ژنتیکی به‌طور بالقوه شامل یک فنوتیپ پایدار و ارثی است که در اثر تغییرات کروموزومی بدون تغییرات توالی ژنومی ایجاد می‌شود [۶۳]. تغییرات اپی ژنتیکی پویا و برگشت‌پذیر، ممکن است پیامدهای بالقوه‌ای برای تشخیص، پیش‌آگهی و درمان بیماری داشته باشند [۳۵].

بیومارکرها تشخیصی

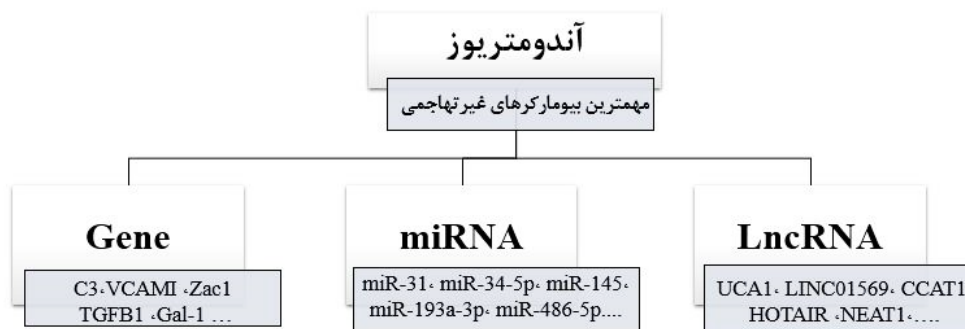
تا به امروز، تعدادی از بیومارکرها پیشنهادی برای اندومتريوز در خون محیطی، آندومتر و ادرار مورد بررسی قرار گرفته است، با این حال هیچ یک دارای اختصاصیت و حساسیت قابل قبول برای تشخیص و پاسخ به درمان آندومتريوز، به‌طور قطع تأیید نشده است. این می‌تواند به دلایل متفاوتی همچون انتخاب بیمار، جمع‌آوری نمونه، یا روش‌های تحلیلی باشد. در واقع محصولات پروتئومی بیش از ۱۴۰۰ ژن مرتبط با آندومتريوز شناسایی شده که می‌توانند کاندیدهای بالقوه نشانگرهای زیستی باشند. یکی از این نشانگرها برای تمایز آندومتريوز از گروه کنترل که به‌صورت روتین در خون محیطی بیمار مورد ارزیابی قرار می‌گیرد، CA125 است [۶۴]. چندین مطالعه کاربرد CA-125 را برای تشخیص آندومتريوز و ارتباط آن با شدت بیماری، به‌ویژه کیست‌های تخمدان آندومتريوز نشان داده‌اند [۶۵، ۶۶]. با این حال CA-125 یک گلیکوپروتئین است که به‌عنوان نشانگر توموری شناخته می‌شود که در سرطان تخمدان افزایش می‌یابد و برای آندومتريوز اختصاصی نیست [۶۷، ۶۸]. این بیومارکر تنها در پیگیری بعد از عمل مفید است. معمولاً پس از جراحی کاهش می‌یابد و با عود یا پیشرفت بیماری افزایش می‌یابد [۶۹]. بر همین اساس در مطالعات متعدد به‌منظور ارتقا حساسیت و اختصاصیت تشخیصی، این مارکر را کنار مارکرها دیگر سنجیده‌اند. یکی دیگر از نشانگرهای تومور تخمدان، CA-19-9 است. اگرچه حساسیت کمتری نسبت به CA-125 برای تشخیص آندومتريوز دارد اما در آندومتريوز افزایش قابل توجهی را نشان می‌دهد [۷۰]. در مطالعه Mabrouk و همکاران علاوه بر بیومارکر CA-125، مارکر CA-19-9 و میزان بیان ژن SURIVIN مورد ارزیابی قرار گرفتند و حساسیت ۸۷٪ با میزان ۱۰ درصد منفی کاذب از خود نشان دادند [۷۱]. همچنین در مطالعه Ozhan و همکاران بیومارکر CA-125 در کنار syntaxin-5 و laminin-1 تا ۹۰ درصد حساسیت و ۷۰ درصد اختصاصیت را از خود نشان داد [۷۲]. علاوه بر نشانگرهای گلیکوپروتئینی، عنوان شده نشانگرهای التهابی و ایمونولوژیک نیز در پاتوژنز آندومتريوز نقش دارند و به‌طور گسترده به‌عنوان نشانگرهای زیستی ممکن برای آندومتريوز مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۷۳، ۷۴].

در کنار این دسته از بیومارکرها، گروه جدیدی تحت عنوان RNAهای غیرکدکننده کوتاه (miRNA) مورد توجه محققان قرار گرفته است. این دسته جز عوامل گروه اپی ژنتیکی دسته‌بندی می‌شوند و بدون تغییر در ژنوم، در تنظیم بیان ژن‌ها و فاکتورهای رونویسی و همچنین تعیین پروفایل بیانی سلول نقش دارند. miRNA طیف گسترده‌ای از فرایندهای سلولی از جمله تمایز سلولی، تکثیر و آپوپتوز را تنظیم می‌کنند [۷۵، ۷۶]. اگرچه اکثر miRNAها در داخل سلول قرار دارند، تعداد قابل توجهی از miRNAها در مایعات خارج سلولی بدن مانند سرم، پلاسما، مایع نخاعی، مایع فولیکولی، بزاق و ادرار شناسایی شده‌اند [۷۷]. مطالعات متعددی به تغییر پروفایل بیانی miRNA در آندومتريوز اشاره دارد [۷۸-۸۰]. به‌طور مثال خانواده miR-200 شامل miR-200a، miR-200b، miR-200c، miR-141 و miR-429 به‌طور گسترده در آندومتريوز مورد مطالعه قرار گرفته است [۸۱] و در اکثر این مطالعات ادعان به کاهش بیان این خانواده از miRها شده است [۸۲]. از اهداف این خانواده از miRها می‌توان به PTEN که به‌عنوان یک سرکوبگر تومور شناخته می‌شود، اشاره داشت [۸۳]. نتایج مطالعه‌ای که به بررسی سه خانواده miRNAها، miR-181، miR-183 و miR-200 پرداخته به کاهش بیان این خانواده از miRها اشاره شده است. در این مطالعه با استفاده از الگوریتم‌های پیش‌بینی هدف miRNA، اهداف و مسیرهای بالقوه تنظیم شده توسط این miRNAها شامل پرولاکتین، IGFBP-1، MPlF-1، TIMP-3، HOXA10، COX2، SP1، C/EBPβ، FOXO1 و بررسی گردید [۸۴]. طی تجزیه و تحلیل ریزآرایه، ۶ miRNA شناسایی شده که بیان متفاوتی از سلول‌های استرومال آندومتريال انسان را نشان می‌دهند و تنها miR-524-3p افزایش و بقیه کاهش بیان داشتند [۸۵]. Sun و همکاران بررسی بیوانفورماتیک یک شبکه تنظیمی جدید miRNA-mRNA و پیش‌آگهی در سرطان آندومتر را با استفاده از داده‌های RNA-seq و miR-seq از پایگاه داده‌های TCGA ترسیم کردند و سپس با استفاده از Real time-PCR بیان miRNAها را در بافت‌های سرطان آندومتريوز و بافت‌های طبیعی مجاور تعیین نمودند. نتایج بیان miRNA-18a-5p، miRNA-18b-5p، miRNA-449c-5p، miRNA-1224-5p و ژن‌های هدف آنها NR3C1، CTGF، MYC، و TNS1 با نتایج به دست آمده از RNA-seq و miR-seq سازگار بود و همچنین بیان NR3C1، EZH2، و GATA4 ارزش پیش‌آگهی قابل توجهی را نشان داد [۸۶]. مطالعه Zhang و همکاران نیز نشان داد که miR-22-3p و miR-320a به‌طور معناداری در سرم بیماران مبتلا به آندومتريوز افزایش می‌یابد [۸۷]. بیان miR-17-5p، miR-20a، miR-22 و miR-22 در پلاسما زنان مبتلا به آندومتريوز در مقایسه با زنان بدون آندومتريوز در چین، کاهش داشته است [۸۸]. سطوح پایین این microRNAها ممکن است باعث عدم سرکوب پس از رونویسی

شده [96]. در مطالعه Petracco و همكاران نقش ژن Homeo box A10 (HOXA10) كه پذيرش آندومتر و استروئيدهاي جنسي را تنظيم مي‌كند، بررسي شد. در اين مطالعه به ارزيابي MIR-135a و mir-135b كه از اهداف پيش‌بيني شده HOXA10 است، پرداخته شد و مشخص گرديد كه HOXA10 در آندومتر زنان مبتلا به آندومتريوز توسط miR135a و miR135b به‌طور نايجا تنظيم مي‌شود [97]. در مطالعه Zhang و همكاران نيز نشان داده شده كه miR-22-3p و miR-320a به‌طور معناداري در سرم بيماران مبتلا به آندومتريوز افزايش يافته است [87]. Liu و همكاران نشان دادند كه بيان تغيير يافته miR449b3p در آندومتريوز بر گسترش بيماري تأثير مي‌گذارد [98].

علاوه بر اين گروه ديگري از RNAهاي غير كدكننده تحت عنوان RNAهاي غير كدكننده بلند نيز به مانند miRNA در تنظيم بيان ژن‌ها نقش بسزايي دارند، با اين تفاوت كه اين دسته در انتخاب ژن هدف اختصاصي‌تر از miRNA عمل مي‌كنند. همان‌طور كه در مطالعه Liu و همكاران نشان داده شده، lncRNA H19 يك پيش‌بيني‌كننده بالقوه جديد براي عود آندومتريوز است، بر اين اساس كه احتمالاً در مكانيسم عود اين بيماري نقش دارد [99]. علاوه بر اين Zhang و همكاران نشان دادند كه HOTAIR در بافت آندومتريوز افزايش بيان دارد و با تحت تأثير قرار دادن ژن‌هايي همچون HADC1/miR-761 در القاي رگ‌زايي و پيشرفت آندومتريوز نقش بسزايي ايفا مي‌كند [100]. در مطالعه‌اي توسط WU براي اولين بار به ترسيم شبكه‌اي از lncRNA و miRNA در آندومتريوز پرداخته شد كه بر اساس اين مطالعه lncRNA 938 و miRNA 1449 با بيان متفاوت نشان مي‌دهند كه مي‌تواند توضيح دهنده مكانيسم مولكولي جديدي از آندومتريوز باشد و منابع جديدي براي تشخيص و درمان آندومتريوز فراهم نمايد [101]. همچنين، در جديدترين مطالعات مرتبط با بيماري آندومتريوز، گفته شده كه تغييرات بياني برخي ژن‌هاي خاص از جمله C3، VCAMI، Zac1، TGFBI و Gal-1 (جدول 1) ممكن به عنوان بيوماركر تشخيصي براي شناسايي زود هنگام بيماران استفاده شوند. در جدول 1، 2 و 3 خلاصه‌اي از ژن‌هايي كه در آندومتريوز دچار تغيير مي‌شوند، آورده شده است.

اهداف اين دسته از mirها از جمله پروتئين ضد آپوپتوزي سلول B CLL/ لنفوم 2 (BCL2) و مهاركننده چرخه سلولي (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A/p21) كه منجر به افزايش بقاي سلولي و سرکوب تكثير سلولي در آندومتريوز مي‌گردد [88-92]. در مطالعه‌اي كه به بررسي پروفایل بياني miRها در پلاسمای بيماران مبتلا به آندومتريوز در مقايسه با افراد مبتلا به سرطان تخمدان پرداخته شد حاكي از كاهش بيان MIR191، MIR195 و mir-16 بود [93]. در مطالعه Wang و همكاران نيز شناسايي miRNAهايي كه در پلاسمای افراد مبتلا به آندومتريوز نسبت به افراد سالم بيان متفاوت دارند، انجام شد و در مجموع 765 miRNA پلازما با استفاده از يك آرايه TaqMan microRNA در مجموعه‌اي متشكل از 10 بيمار آندومتريوز و مجموعه‌اي از 10 كنترل منفي، ارزيابي گرديد. بيان miR-122 و miR-199a در نمونه‌هاي بيماران آندومتريوز در مقايسه با نمونه‌هاي كنترل افزايش داشت، در حالي كه miR-145*، miR-9* و miR-542-3p در بيماران آندومتريوز كاهش يافت. گفته شد كه بيان miR-199a و miR-122 مي‌تواند براي تمايز بين آندومتريوز شديد و خفيف استفاده گردد. همچنين miR-199a به خوبي با چسبندگي لگن و توزيع ضايعه و با مسيرهاي سيگنالينگ با واسطه هورمون ارتباط داشت. علاوه بر اين، تركيب miR-199a، miR-122، miR-145* و miR-542-3p با حساسيت 93/2٪ و ويژگي 96٪ توانست به‌طور بالقوه به عنوان نشانگرهاي زيستي غيرتهاجمي براي آندومتريوز عمل نمايد [94]. در مطالعه Cosar و همكاران با بررسي پروفایل miRNA با استفاده از روش Microarray نشان داده شد كه miR-125b-5p، miR-3613-5p، miR-145-5p، miR-143-3p، miR-342-3p، miR-150-5p، miR-18a-5p، miR-451a، miR-500a-3p، 5p، real time-PCR در پي تاثير نتايج توسط تكنيك miR-125b-5p بيشترين پتانسيل را به عنوان يك نشانگر زيستي تشخيصي داشت. تركيبی از آن miRNA با miR-451a و miR-3613-5p عملكرد تشخيصي را بيشتر بهبود بخشيد [95]. در مطالعه‌اي در زنان مبتلا به آندومتريوز خفيف و شديد، افزايش بيان آندومتر miR-21 و DICER در مراحل پيشرفته‌تر بيماري مشاهده



نمودار 1. مهمترين بيوماركرهاي بالقوه براي بيماران با آندومتريوز

جدول ۱. ژن‌های بیومارکر در بیماری آندومتریوز

نویسنده	ژن	افزایش / کاهش / بدون تغییر بیان	نوع نمونه	روش	سال انتشار مطالعه	رفرنس
Yanan He et al	C3 و VCAM1	↑	بافت	qRT-PCR	۲۰۲۳	[۱۰۷]
Tahermanesh et al	Zac1	↓	بافت و پلاسما	qRT-PCR	۲۰۲۳	[۱۰۸]
Jansa et al	TGFBI و CA-125	↑	پلاسما	ELISA	۲۰۲۳	[۱۱۱]
Kizilgedik et al	Gal-3	↑	پلاسما	ELISA و qRT-PCR	۲۰۲۳	[۱۲۰]

جدول ۲. miRNAهای بیومارکر در بیماری آندومتریوز

نویسنده	miRNA	افزایش / کاهش / بدون تغییر بیان	نمونه	روش	سال انتشار مطالعه	رفرنس
Bashti et al	miR-31	↓	پلاسما	qRT-PCR	۲۰۲۰	[۱۰۲]
	MiR-145	↑				
Misir et al	miR-34-5p	↓	پلاسما	qRT-PCR	۲۰۰۶	[۱۰۳]
	miR-200C	↑				
Karaayvaz et al	miR-26a	Not difference	بافت	qRT-PCR	۲۰۱۳	[۱۰۴]
	let-7g	Not difference				
	miR-21	Not difference				
	miR-181b	Not difference				
	miR-200c	↑				
	miR-192	Not difference				
	miR-215	Not difference				
Wang et al	miR-205	↑	بافت	microarray and qRT-PCR	۲۰۱۱	[۹۶]
	miR-145	↓				
	miR-141	↓				
	miR-542-3p	↓				
	miR-9	↓				
	miR-128a	↓				
	miR-548b-5p	↓				
	miR-572	↓				
	miR-1825	↓				
	miR-139-3p	↓				
	miR-489	↓				
	miR-1243	↓				
	miR-337-5p	↓				
	miR-378	↑				
	miR-193a-3p	↑				
	miR-504	↑				
	miR-708	↑				
miR-122	↓					
miR-130a	↑					
miR-199a	↑					
miR-330-5p	↑					
miR-218-1	↑					
Zheng et al	miR-486-5p	↑	بافت	qRT-PCR	۲۰۱۸	[۱۰۵]
Wang et al	miR-23b	↓	پلاسما	qRT-PCR	۲۰۲۰	[۸۰]
	miR-17	↓				
Zhou et al	miR-205-5p	↓	بافت	qRT-PCR	۲۰۲۰	[۱۰۶]
	miR-4497	↓				
	miR-3154	↑				
	miR-3926	↑				

Anesh et al	miR-1271-5p, hsa-miR-490-3pin	↑	بافت و پلاسما	qRT-PCR	۲۰۲۳	[۱۰۸]
Gao et al	miR-451	↓	بافت	qRT-PCR	۲۰۱۹	[۱۰۹]
Kumari et al	miR-16	↓	پلاسما	qRT-PCR	۲۰۲۲	[۱۱۶]
	miR-99b,	↑				
	miR-125a,	↑				
	miR-143	↑				
Nematian et al	miR-145	↑	پلاسما	qRT-PCR	۲۰۱۸	[۱۱۷]
	miR-125b	↑				
	Let-7b	↓				

جدول ۳. LncRNA های بیومارکر در بیماری آندومتریوز

نویسنده	LncRNA	افزایش / کاهش / بدون تغییر بیان	نوع نمونه	روش	سال انتشار	رفرنس
Huang et al	UCA1	↓	بافت	qRT-PCR	۲۰۱۹	[۱۱۲]
Shan S et al	LINC01569	↓	پلاسما	RNAseq and qRT-PCR	۲۰۲۲	[۱۱۳]
	RP3-399L15.2	↓				
	FAM138B	↓				
	CH507-513H4.6	↓				
	RP11-326N17.2	↑				
	KLHL7-AS1	↑				
MIR548XHG	↑					
Yu et al	CCAT1	↑	بافت	qRT-PCR	۲۰۱۹	[۱۱۴]
Zhang et al	HOTAIR	↑	بافت	qRT-PCR	۲۰۲۲	[۱۱۰]
Lingchuan Li et al	NEAT1	↑	بافت	qRT-PCR	۲۰۲۳	[۱۱۵]
Tahermanesh et al	KCNQ1OT1 KCNQ1, TONSL-AS1 TONSL	↓	بافت و پلاسما	qRT-PCR	۲۰۲۳	[۱۰۸]
Song et al	LINC01465	↓	بافت	qRT-PCR	۲۰۲۳	[۱۱۸]
Szaflik et al	SNHG4	↑	پلاسما	qRT-PCR	۲۰۲۳	[۱۱۹]

نتیجه گیری

شناسایی ژن‌هایی که با اندومتریوز در ارتباط هستند اگرچه دشوار است اما می‌تواند در تشخیص، پیش‌بینی و مدیریت درمان این بیماری بسیار کمک‌کننده باشد [۱۰۲]. همچنین با توجه به نیاز به جراحی به‌عنوان یک روش تهاجمی برای تشخیص اندومتریوز، این رویکرد با هزینه‌های مالی مرتبط با بیمار و سیستم مراقبت‌های بهداشتی و همچنین دوری طولانی مدت از کار و خانواده همراه است. بنابراین، در انجمن جهانی آندومتریوز اتفاق نظر وجود دارد که توسعه یک آزمایش غیرتهاجمی قابل اعتماد یکی از اولویت‌های تحقیقاتی در آندومتریوز است [۱۰۳، ۱۳]. با این حال، علیرغم انبوهی از مطالعات بر روی نشانگرهای زیستی آندومتریوز، وجود تست تشخیصی غیرتهاجمی با حساسیت و ویژگی کافی تأیید نشده است [۱۰۴]. با توجه به پیشرفت دانش، به‌ویژه در سطح ژنتیک،

که در سال‌های اخیر اتفاق افتاده، باید دید که آیا تحقیقات ژنتیکی اجازه ایجاد راهکارهای تشخیصی قابل اطمینان و بهبود نتایج درمانی را می‌دهد.

تشکر و قدردانی: از همه اساتیدی که در غنای مطالب حاضر یاری‌رسان بودند، نهایت تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تأیید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. Hum Reproduct [Oxford, England]. 2013; 28(6): 1552-68. doi: 10.1093/humrep/det050 PMID: 23528916

2. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. Am J Obstet Gynecol 2019; 220(4): 354. e1-e12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.039. PMID: 30625295.

3. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160(8): 784-96. doi: 10.1093/aje/kwh275. PMID: 15466501.
4. Sarria-Santamera A, Orazumbekova B, Terzic M. Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence and Prevalence of Endometriosis. 2020; 9(1). doi: 10.3390/healthcare9010029. PMID: 33396813. PMID: PMC7824417.
5. Wolfhagen N, Simons NE, de Jong KH, van Kesteren PJM, Simons MP. Inguinal endometriosis, a rare entity of which surgeons should be aware: clinical aspects and long-term follow-up of nine cases. *Hernia: the journal of hernias and abdominal wall surgery*. 2018; 22(5):881-6. doi: 10.1007/s10029-018-x. PMID: 30078093.
6. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines - Short version. *J Gynecol Obstet Hum Reproduct* 2018; 47(7): 265-74. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.06.003. PMID: 29920379.
7. Ahn SH, Singh V, Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. *Fertil Steril* 2017; 107(3): 523-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.009. PMID: 28189296.
8. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *Jama*. 1986;255(14):1904-8 doi:10.1001/jama.1986.03370140102032 PMID:3951117.
9. Falcone T, Flyckt R. Clinical management of endometriosis. *Obstet Gynecol* 2018; 131(3): 557-71. doi: 10.1097/AOG.0000000000002469. PMID: 29420391.
10. Parazzini F, LA Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Cecchetti G. Risk factors for endometrioid, mucinous and serous benign ovarian cysts. *Int J Epidemiol*. 1989; 18(1):108-12. doi: 10.1093/ije/18.1.108. PMID: 2722352.
11. Molgaard CA, Gresham L, Golbeck AL. Current concepts in endometriosis. *Western J Med* 1985; 143(1):42. PMID: 2930948; PMID: PMC1306221.
12. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertility Sterility*. 2011; 96(2): 366-73. e8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090. PMID: 21718982.
13. Rogers PA, D'Hooghe TM, Fazleabas A, Giudice LC, Montgomery GW, Petraglia F, et al. Defining future directions for endometriosis research: workshop report from the 2011 World Congress of Endometriosis in Montpellier, France. *Reprod Sci*. 2013; 20(5):483-99. doi: 10.1177/1933719113477495. PMID: 23427182. PMID: PMC3635070.
14. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2013; 92(1):3-7. doi: 10.1111/aogs.12026. PMID: 23061819
15. Metzemaekers J, Haazebroek P, Smeets M, English J, Blikkendaal M, Twijnstra A, et al. EQU-SUM: Endometriosis QUality and grading instrument for surgical performance: proof of concept study for automatic digital registration and classification scoring for r-ASRM, EFI and Enzian. *Hum Reprod Open*. 2020; 2020(4): hoaa053. doi: 10.1093/hropen/hoaa053. PMID: 33409380. PMID: PMC7772248.
16. Leonardi M, Espada M, Vanza K, Choi S, Chou D, Chang T, et al. Ultrasound is highly accurate at predicting the american society of reproductive medicine (AARM) stage of endometriosis. *J Minimally Invasive Gynecol* 2019; 26(7): S70-S1. doi: 10.1093/humrep/deab085. PMID: 33864088.
17. Abrão MS, Andres MP, Barbosa RN, Bassi MA, Kho RM. Optimizing perioperative outcomes with selective bowel resection following an algorithm based on preoperative imaging for bowel endometriosis. *J Minimally Invasive Gynecol* 2020; 27(4):883-91. doi: 10.1016/j.jmig.2019.06.010. PMID: 31238150.
18. Keckstein J, Ulrich U, Possover M, Schweppe K. ENZIAN-classifikation der tief infiltrierenden Endometriose. *Zentralbl Gynäkol*. 2003; 125:291. doi: 10.1055/s-2005-836904. PMID: 16195969.
19. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013; 92(1): 3-7. doi: 10.1111/aogs.12026. PMID: 23061819.
20. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010;94(5):1609-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.035. PMID: 19931076.
21. Saha R, Marions L, Tornvall P. Validity of self-reported endometriosis and endometriosis-related questions in a Swedish female twin cohort. *Fertil Steril* 2017; 107(1):174-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.038. PMID: 27793372.
22. Ilangavan K, Kalu E. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril*. 2010; 93(3): e10. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.056. PMID: 18684448.
23. DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218(3): 324. e1-. e11. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.007. PMID: 29247637.
24. Ashrafi M, Sadatmahalleh SJ, Akhoond MR, Talebi M. Evaluation of risk factors associated with endometriosis in infertile women. *Int J Fertil Steril* 2016; 10(1): 11. doi: 10.22074/ijfs.2016.4763. PMID: 27123195. PMID: PMC4845520.
25. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH, Jenkinson C, Zondervan KT, Consortium WERFWsHSS. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil Steril* 2012; 98(3): 692-701. e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.022. PMID: 22657249. PMID: PMC3679490.
26. Heitmann RJ, Langan KL, Huang RR, Chow GE, Burney RO. Premenstrual spotting of ≥ 2 days is strongly associated with histologically confirmed endometriosis in women with infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(4): 358. e1-. e6. doi: 10.1016/j.ajog.2014.04.041. PMID: 2479931.
27. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*

- 2019; 220(4): 354.e1-. e12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.039. PMID: 30625295.
28. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci* 2021; 22(19): 10554. doi: 10.3390/ijms221910554. PMID: 34638893. PMCID: PMC8508982.
29. Sampson JA. Endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927; 14: 422-69.
30. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol*. 1927;3(2):93. PMID: 19969738; PMCID: PMC1931779.
31. Vercellini P, Aimi G, De Giorgi O, Maddalena S, Carinelli S, Crosignani PG. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *BJOG: An Int J Obstet Gynaecol* 1998; 105(9): 1018-21. doi: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10267.x. PMID: 9763055.
32. Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary: their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type (adenomyoma of the uterus, rectovaginal septum, sigmoid, etc.). *Arch Surg* 1921; 3(2):245-323. doi:10.1001/archsurg.1921.01110080003001.
33. Batt RE, Mitwally MF. Endometriosis from the larche to midteens: pathogenesis and prognosis, prevention and pedagogy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16(6): 337-47. doi: 10.1016/j.jpag.2003.09.008. PMID: 14642954.
34. Fujii S. Secondary müllerian system and endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165(1): 219-25. doi: 10.1016/0002-9378(91)90255-p. PMID: 1853900.
35. 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. doi: 10.3390/ijms20225615. PMID: 31717614; PMCID: PMC6888544.
36. Nawroth F, Rahimi G, Nawroth C, Foth D, Ludwig M, Schmidt T. Is there an association between septate uterus and endometriosis? *Hum Reprod*. 2006; 21(2): 542-4. doi: 10.1093/humrep/dei344. PMID: 16210382.
37. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, D'Armiento M, De Falco M, Baldi A. Ectopic endometrium in human fetuses is a common event and sustains the theory of müllerianosis in the pathogenesis of endometriosis, a disease that predisposes to cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28(1):1-5. doi: 10.1186/1756-9966-28-49. PMID: 19358700; PMCID: PMC2671494.
38. Reese K, Reddy S, Rock J. Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1996; 9(3):125-8. doi: 10.1016/s1083-3188(96)70021-9. PMID: 8795787.
39. Vercellini P, Abbiati A, Viganò P, Somigliana E, Daguati R, Meroni F, et al. Asymmetry in distribution of diaphragmatic endometriotic lesions: evidence in favour of the menstrual reflux theory. *Hum Reprod* 2007; 22(9): 2359-67. doi: 10.1093/humrep/dem224. PMID: 17636274.
40. Rei C, Williams T, Feloney M. Endometriosis in a man as a rare source of abdominal pain: a case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018; 2018: 2083121. doi: 10.1155/2018/2083121. PMID: 29670782; PMCID: PMC5833878.
41. Winterhager E. Role of steroid hormones: estrogen and endometriosis. *Endometriosis: Sci Pract*. 2011:140-4. doi.org/10.1002/9781444398519.ch13.
42. Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother*. 2018; 106: 163-74. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.109. PMID: 29958140.
43. Wang Y, Nicholes K, Shih I-M. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Ann Rev Pathol* 2020; 15:71. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654. PMID: 31479615; PMCID: PMC798095.
44. Maruyama T, Yoshimura Y. Molecular and cellular mechanisms for differentiation and regeneration of the uterine endometrium. *Endocr J* 2008; 55(5): 795-810. doi: 10.1507/endocrj.k08e-067. PMID: 18580040.
45. Liang Y, Xie H, Wu J, Liu D, Yao S. Villainous role of estrogen in macrophage-nerve interaction in endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16(1): 1-11. doi: 10.1186/s12958-018-0441-z. PMID: 30518376; PMCID: PMC6282253.
46. Burns KA, Rodriguez KF, Hewitt SC, Janardhan KS, Young SL, Korach KS. Role of estrogen receptor signaling required for endometriosis-like lesion establishment in a mouse model. *Endocrinology*. 2012; 153(8):3960-71. doi: 10.1210/en.2012-1294. PMID: 22700766; PMCID: PMC3404357.
47. Han SJ, Jung SY, Wu S-P, Hawkins SM, Park MJ, Kyo S, et al. Estrogen receptor β modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis. *Cell*. 2015; 163 (4): 960-74. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.034. PMID: 26544941; PMCID: PMC4640214.
48. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis :origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; 96(6):623-32. doi: 10.1111/aogs.13156. PMID: 28423456.
49. Li Y, Adur MK, Kannan A, Davila J, Zhao Y, Nowak RA, et al. Progesterone alleviates endometriosis via inhibition of uterine cell proliferation ,inflammation and angiogenesis in an immunocompetent mouse model. *PloS One* 2016; 11(10): e0165347. doi: 10.1371/journal.pone.0165347. PMID: 27776183; PMCID: PMC5077092.
50. Jęda-Golonka A, Witek A, Paul-Samojedny M, Kruszniwska-Rajs C, editors. Analysis of correlation between transcription activity of estrogen-dependent genes of cytochrome P450 and profile of estrogen receptor in endometrial adenocarcinoma. *Ann Acad Med Silesien*; 2020; 47(24).
51. Liu Y, Li H, Zhao C, Jia H. MicroRNA-101 inhibits angiogenesis via COX-2 in endometrial carcinoma. *Mol Cell Biochem*. 2018; 448(1):61-9. doi: 10.1007/s11010-018-3313-0. PMID: 29404887.
52. Nannini M, Dondi G, Santini D, De Leo A, Dei Tos AP, Zamagni C, et al. A single-centre experience on the management of adenosarcoma: a successful report of an integrated medical and surgical approach. *Clin Med Insight: Oncol*. 2018; 12: 1179554918782477. doi: 10.1177/1179554918782477. PMID: 29977120; PMCID: PMC6024524.
53. Hanley GE, Pearce CL, Talhouk A, Kwon JS, Finlayson SJ, McAlpine JN, et al. Outcomes from opportunistic salpingectomy for ovarian cancer prevention. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(2): e2147343

- doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.47343. PMID: 35138400; PMCID: PMC8829665.
54. Moore M, McCluggage WG. Uterine endometrial stromal tumors with limited infiltration: first report of a case series indicating potential for malignant behavior. *Int J Gynecol Pathol* 2020; 39(3): 221-6. doi: 10.1097/PGP.0000000000000593. PMID: 30807369.
55. Zubrzycka A, Zubrzycki M, Perdas E, Zubrzycka M. Genetic, epigenetic, and steroidogenic modulation mechanisms in endometriosis. *J Clin Med* 2020; 9(5): 1309. doi: 10.3390/jcm9051309. PMID: 32370117; PMCID: PMC7291215.
56. Stefansson H, Geirsson R, Steinhorsdottir V, Jonsson H, Manolescu A, Kong A, et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod.* 2002; 17(3):555-9. doi: 10.1093/humrep/17.3.555. PMID: 11870102.
57. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod.* 2006; 21(11):3001-7. doi: 10.1093/humrep/del260. PMID: 16950827.
58. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril.* 1997; 68(5):941-2. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00359-2. PMID: 9389831.
59. Meirson T, Gil-Henn H, Samson AO. Invasion and metastasis: The elusive hallmark of cancer. *Oncogene.* 2020; 39(9):2024-6. doi: 10.1038/s41388-019-1110-1. PMID: 31745295.
60. Durmus S, Gelisgen R, Uzun H. DNA Methylation Biomarkers in Cancer: Current Clinical Utility and Future Perspectives. *Biomarkers Med.* 2022;95. doi: 10.12998/wjcc. v6. i15.869. PMID: 30568941; PMCID: PMC6288499.
61. Wang H, Tang J, Ding Y, Guo F. Exploring associations of non-coding RNAs in human diseases via three-matrix factorization with hypergraph-regular terms on center kernel alignment. *Briefings Bioinform.* 2021; 22(5): bbaa409. doi: 10.1093/bib/bbaa409. PMID: 33443536.
62. Al Aboud NM, Tupper C, Jialal I. Genetics, epigenetic mechanism. 2018. PMID: 30422591.
63. Ganesan A. Epigenetics: the first 25 centuries. *The Royal Society;* 2018.5;373(1748):20170067. doi: 10.1098/rstb.2017.0067. PMID: 29685971; PMCID: PMC5915711.
64. Irungu S, Mavrelou D, Worthington J, Blyuss O, Saridogan E, Timms JF. Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis. *Clin Proteomics* 2019; 16(1): 14. doi: 10.1186/s12014-019-9235-3. PMID: 30992697; PMCID: PMC6451201.
65. Socolov R, Butureanu S, Angioni S, Sindilar A, Boiculescu L, Cozma L, et al. The value of serological markers in the diagnosis and prognosis of endometriosis: a prospective case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 154(2): 215-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.10.008. PMID: 21075501.
66. Oikonomou M, Pergialiotis V, Goula K, Chrelias G, Chrelias C, Moutsatsou P, et al. Correlation of serum CA-125, CA 19-9, CEA and CA 15.3 in endometrial cancer with the histological grade. *Eur J Obstetrics Gynecol Reproductive Biol* 2019; 234: e88. doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.350.
67. Wei-Chun C, Chang TC, Cheng CM. Urinary analysis of biomarkers in endometriosis. 2020 (Abstract): 236 doi.org/10.11239/jsmbe.Annual58.236.
68. Check JH. CA-125 as a biomarker for malignant transformation of endometriosis. *Fertility and sterility.* 2009; 91(5): e35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.036. PMID: 19338996.
69. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 50: 50-60. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006. PMID: 29576469.
70. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):651-74. doi: 10.1093/humupd/dmq009. PMID: 20462942; PMCID: PMC2953938.
71. Mabrouk M, Elmakky A, Caramelli E, Farina A, Mignemi G, Venturoli S, et al. Performance of peripheral (serum and molecular) blood markers for diagnosis of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285(5): 1307-12. doi: 10.1007/s00404-011-2122-4. PMID: 22065163.
72. Ozhan E, Kokcu A, Yanik K, Gunaydin M. Investigation of diagnostic potentials of nine different biomarkers in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 178:128-33. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.04.037. PMID: 24813083.
73. Liu Y, Li M. TSP1-CD47-SIRPα signaling facilitates the development of endometriosis by mediating the survival of ectopic endometrium. 2020; 83(6): e13236. doi: 10.1111/aji.13236. PMID: 32196807.
74. Li J, Yan S, Li Q, Huang Y, Ji M, Jiao X, et al. Macrophage-associated immune checkpoint CD47 blocking ameliorates endometriosis. 2022; 28(5). doi: 10.1093/molehr/gaac010. PMID: 35404426.
75. Moreno-Moya JM, Vilella F, Simón C. MicroRNA: key gene expression regulators. *Fertil Steril.* 2014; 101(6):1516-23. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.10.042. PMID: 24314918.
76. Bjorkman S, Taylor HS. MicroRNAs in endometriosis: biological function and emerging biomarker candidates. *Biol Reprod.* 2019; 101(6): 1167-78. doi: 10.1093/biolre/iox014. PMID: 30721951; PMCID: PMC6497525.
77. Scalici E, Hamamah S. Reply: Cell-free nucleic acids as non-invasive biomarkers of gynecological disorders, fetal aneuploidy and constitutional maternal chromosomal mosaicism. *Hum Reprod Update.* 2015; 21(5): 692. doi: 10.1093/humupd/dmv014. PMID: 257658.
78. Zhang M, Wang S, Tang L, Wang X, Zhang T, Xia X, et al. Downregulated circular RNA hsa_circ_0067301 regulates epithelial-mesenchymal transition in endometriosis via the miR-141/Notch signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 514(1):71-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.04.109. PMID: 31023528.
79. Hu W, Xie Q, Xu Y, Tang X, Zhao H. Integrated bioinformatics analysis reveals function and regulatory network of miR-200b-3p in endometriosis. *BioMed Res Int.* 2020; 3962953. doi: 10.1155/2020/3962953. PMID: 32802844; PMCID: PMC7414375.
80. Wang F, Wang H, Jin D, Zhang Y. Serum miR-17, IL-4, and IL-6 levels for diagnosis of endometriosis. *Medicine* 2018; 97(24). doi:

- 10.1097/MD.0000000000010853. PMID: 29901577; PMCID: PMC6023682.
81. 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. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.029. PMID: 26206343.
82. Saare M, Rekker K, Laisk-Podar T, Rahmioglu N, Zondervan K, Salumets A, et al. Challenges in endometriosis miRNA studies—From tissue heterogeneity to disease specific miRNAs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(9):2282-92. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.06.018. PMID: 28651916.
83. Hamberg M, Backes C, Fehlmann T, Hart M, Meder B, Meese E, et al. MiRTargetLink—miRNAs, genes and interaction networks. *Int J Mol Sci* 2016; 17(4): 564. doi: 10.3390/ijms17040564. PMID: 27089332; PMCID: PMC4849020.
84. Estella C, Herrero I, Moreno-Moya JM, Quiñonero A, Martínez S, Pellicer A, et al. miRNA signature and Dicer requirement during human endometrial stromal decidualization in vitro. *PLoS One* 2012; 7(7): e41080. doi: 10.1371/journal.pone.0041080. PMID: 22911744; PMCID: PMC3401238.
85. Tochigi H, Kajihara T, Mizuno Y, Mizuno Y, Tamaru S, Kamei Y, et al. Loss of miR-542-3p enhances IGFBP-1 expression in decidualizing human endometrial stromal cells. *Sci Rep.* 2017; 7: 40001. doi: 10.1038/srep40001. PMID: 28051155; PMCID: PMC5209665.
86. Sun R, Liu J, Nie S, Li S, Yang J, Jiang Y, et al. Construction of miRNA-mRNA Regulatory Network and Prognostic Signature in Endometrial Cancer. 2021; 14:2363-78. doi: 10.2147/OTT.S272222. PMID: 33854334; PMCID: PMC8039850.
87. Zhang L, Li H, Yuan M, Li D. Serum Exosomal MicroRNAs as Potential Circulating Biomarkers for Endometriosis. 2020; 2020:2456340. doi: 10.1155/2020/2456340. PMID: 32076458; PMCID: PMC7008302.
88. Jia SZ, Yang Y, Lang J, Sun P, Leng J. Plasma miR-17-5p, miR-20a and miR-22 are down-regulated in women with endometriosis. *Hum Reprod (Oxford, England).* 2013; 28(2): 322-30. doi: 10.1093/humrep/des413. PMID: 23203215; PMCID: PMC3733164.
89. Ramón LA, Braza-Boïls A, Gilabert-Estellés J, Gilabert J, España F, Chirivella M, et al. microRNAs expression in endometriosis and their relation to angiogenic factors. *Hum Reprod.* 2011; 26(5):1082-90. doi: 10.1093/humrep/der025. PMID: 21335415.
90. Inomata M, Tagawa H, Guo YM, Kameoka Y, Takahashi N, Sawada K. MicroRNA-17-92 down-regulates expression of distinct targets in different B-cell lymphoma subtypes. *Blood* 2009;113(2):396-402. doi: 10.1182/blood-2008-07-163907. PMID: 18941111.
91. Cloonan N, Brown MK, Steptoe AL, Wani S, Chan WL, Forrest AR, et al. The miR-17-5p microRNA is a key regulator of the G1/S phase cell cycle transition. *Genome Biol* 2008; 9(8):1-14. doi: 10.1186/gb-2008-9-8-r127. PMID: 18700987; PMCID: PMC2575517.
92. Flores I, Rivera E, Ruiz LA, Santiago OI, Vernon MW, Appleyard CB. Molecular profiling of experimental endometriosis identified gene expression patterns in common with human disease. *Fertil Steril.* 2007; 87(5): 1180-99. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.07.1550. PMID: 17478174; PMCID: PMC1927082.
93. Suryawanshi S, Vlad AM, Lin HM, Mantia-Smaldone G, Laskey R, Lee M, et al. Plasma microRNAs as novel biomarkers for endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(5):1213-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2726. PMID: 23362326; PMCID: PMC3596045.
94. Wang WT, Zhao YN, Han BW, Hong SJ, Chen YQ. Circulating microRNAs identified in a genome-wide serum microRNA expression analysis as noninvasive biomarkers for endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(1):281-9. doi: 10.1210/jc.2012-2415. PMID: 23118427.
95. Cosar E, Mamillapalli R, Ersoy GS, Cho S, Seifer B, Taylor HS. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis. *Fertil Steril* 2016;106(2):402-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.013. PMID: 27179784.
96. Aghajanova L, Giudice LC. Molecular evidence for differences in endometrium in severe versus mild endometriosis. *Reprod Sci.* 2011; 18(3):229-51. doi: 10.1177/1933719110386241. PMID: 21063030; PMCID: PMC3118406.
97. 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-E33. doi: 10.1210/jc.2011-1231. PMID: 21956427; PMCID: PMC3232619.
98. Liu Y, Chen J, Zhu X, Tang L, Luo X, Shi Y. Role of miR-449b-3p in endometriosis via effects on endometrial stromal cell proliferation and angiogenesis. *Mole Med Rep.* 2018; 18(3):3359-65. doi: 10.3892/mmr.2018.9341. PMID: 30066926; PMCID: PMC6102748.
99. Liu S, Xin W, Tang X, Qiu J, Zhang Y, Hua K. LncRNA H19 overexpression in endometriosis and its utility as a novel biomarker for predicting recurrence. *Reprod Sci* 2020; 27(9):1687-97. doi: 10.1007/s43032-019-00129-x. PMID: 32468268.
100. Zhang L, Yu Z, Qu Q, Li X, Lu X, Zhang H. Exosomal lncRNA HOTAIR Promotes the Progression and Angiogenesis of Endometriosis via the miR-761/HDAC1 Axis and Activation of STAT3-Mediated Inflammation. *Int J Nanomed.* 2022; 17:1155-70. doi: 10.2147/IJN.S354314. PMID: 35321026; PMCID: PMC8935629.
101. Wu J, Huang H, Huang W, Wang L, Xia X. Analysis of exosomal lncRNA, miRNA and mRNA expression profiles and ceRNA network construction in endometriosis. 2020; 12(14):1193-213. doi: 10.2217/epi-2020-0084. PMID: 32462942.
102. Montgomery GW, Mortlock S, Giudice LC. Should genetics now be considered the pre-eminent etiologic factor in endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27(2):280-6. doi: 10.1016/j.jmig.2019.10.020. PMID: 31683028; PMCID: PMC7863762
103. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86(5):1296-301. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.04.054. PMID: 17070183.
104. Fassbender A, Vodolazkaia A, Saunders P, Lebovic D, Waelkens E, De Moor B, et al. Biomarkers of

- endometriosis. *Fertil Steril* 2013; 99(4):1135-45. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.097. PMID: 23414923.
105. Zheng X, Xu K, Zhu L, Mao M, Zhang F, Cui L. MiR-486-5p Act as a Biomarker in Endometrial Carcinoma: Promotes Cell Proliferation, Migration, Invasion by Targeting MARK1. *Onco Targets Ther*. 2020; 13: 4843-53. doi: 10.2147/OTT.S246841. PMID: 32547110; PMCID: PMC7266516.
106. Zhou CF, Liu MJ, Wang W, Wu S, Huang YX, Chen GB, et al. Correction to: miR-205-5p inhibits human endometriosis progression by targeting ANGPT2 in endometrial stromal cells. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11(1): 188. doi: 10.1186/s13287-020-01686-8. PMID: 32434593; PMCID: PMC7238729.
107. He Y, Li J, Qu Y, Sun L, Zhao X, Wu H, Zhang G. Identification and Analysis of Potential Immune-Related Biomarkers in Endometriosis. *J Immunol Res* 2023; 2023:2975581. doi: 10.1155/2023/2975581. PMID: 36660246; PMCID: PMC9845045.
108. Tahermanesh K, Hakimpour S, Govahi A, Rokhgireh S, Mehdizadeh M, Minaeian S, et al. Evaluation of expression of biomarkers of PLAGL1 (ZAC1), microRNA, and their non-coding RNAs in patients with endometriosis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2023; 52(4): 102568. doi: 10.1016/j.jogoh.2023.102568. PMID: 36868502.
109. Gao S, Liu S, Gao ZM, Deng P, Wang DB. Reduced microRNA-451 expression in eutopic endometrium contributes to the pathogenesis of endometriosis. *World J Clin Cases* 2019; 7(16): 2155-2164. doi: 10.12998/wjcc.v7.i16.2155. PMID: 31531311; PMCID: PMC6718782.
110. Zhang L, Yu Z, Qu Q, Li X, Lu X, Zhang H. Exosomal lncRNA HOTAIR Promotes the Progression and Angiogenesis of Endometriosis via the miR-761/HDAC1 Axis and Activation of STAT3-Mediated Inflammation. *Int J Nanomed* 2022; 17: 1155-1170. doi: 10.2147/IJN.S354314. PMID: 35321026; PMCID: PMC8935629.
111. Janša V, Pušić Novak M, Ban Frangež H, Rižner TL. TGFBI as a candidate biomarker for non-invasive diagnosis of early-stage endometriosis. *Hum Reprod*. 2023; 38(7): 1284-96. doi: 10.1093/humrep/dead091. PMID: 37187159; PMCID: PMC10320490.
112. 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): 336-341. doi: 10.1590/1806-9282.65.3.336. PMID: 30994830.
113. Shan S, Yang Y, Jiang J, Yang B, Yang Y, Sun F, Zhang J, Lin Y, Xu H. Extracellular vesicle-derived long non-coding RNA as circulating biomarkers for endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2022; 44(5): 923-933. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.11.019. PMID: 35341703.
114. Yu J, Jiang L, Gao Y, Sun Q, Liu B, Hu Y, et al. LncRNA CCAT1 negatively regulates miR-181a-5p to promote endometrial carcinoma cell proliferation and migration. *Exp Ther Med*. 2019; 17(5): 4259-66. doi: 10.3892/etm.2019.7422. PMID: 30988798; PMCID: PMC6447908.
115. Li L, Ye K, Wang D. Upregulation of HTRA1 mediated by the lncRNA NEAT1/miR-141-3p axis contributes to endometriosis development through activating NLRP3 inflammasome-mediated pyroptotic cell death and cellular inflammation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2023; 59(3):166-178. doi: 10.1007/s11626-023-00760-8. PMID: 37017808.
116. Kumari P, Sharma I, Saha SC, Srinivasan R, Bhardwaj P. Role of serum microRNAs as biomarkers for endometriosis, endometrioid carcinoma of ovary & endometrioid endometrial cancer. *Indian J Med Res* 2022; 156(3): 516. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_288_20. PMID: 36751747; PMCID: PMC10101355.
117. Nematian SE, Mamillapalli R, Kadakia TS, Majidi Zolbin M, 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 Metabol* 2018; 103(1):64-74. doi: 10.1210/jc.2017-01199. PMID: 29040578.
118. Song Y, Huang R, Hu X, Wu S, Chen S, Liu G, et al. Downregulation of lncRNA LINC01465 predicts ovarian endometriosis and its prognosis. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2023;1-6. doi: 10.1007/s00508-023-02219-y. PMID: 37256422.
119. Szaflik T, Romanowicz H, Szyłło K, Smolarz B. Long Non-Coding RNA SNHG4 Expression in Women with Endometriosis: A Pilot Study. *Genes*. 2023; 14(1):152. doi: 10.3390/genes14010152. PMID: 36672893; PMCID: PMC9859099.
120. Kizilgedik DF, Caner A, Yildiz Ç, Okşaşoğlu B, Misir S, Yaylim I, et al. Investigation of Galectin-3 Levels of Endometriosis Patients According to Stages. *Experimed*. 2023; 13(1):15-20. doi.org/10.26650/experimed.1148905.

How to Cite this Article:

Miraboutalebi SA, Dehghani Ashkezari M, Seifati SM. Endometriosis and the potential role of biomarkers in its diagnosis and treatment: A narrative review. *Feyz Med Sci J*. 2023;27(5):566-578. doi: 10.48307/FMSJ.2023.0.5.568