

## ΛΑΖΑΡΟΣ ΛΑΤΑΝΙΩΤΗΣ

### “Μελέτη των επιδράσεων των πολυμορφισμών των γονιδίων ESR1, ESR2, AR και NRIP1 στην εμφάνιση της ενδομητρίωσης”

#### Περίληψη

Η ενδομητρίωση είναι μια γυναικολογική πάθηση που χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενδομητριοσικού ιστού σε ανατομικές περιοχές εκτός από την ενδομητρική κοιλότητα. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου κυμαίνεται από 6-10% στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας ενώ σε ομάδες γυναικών που πάσχουν από υπογονιμότητα το ποσοστό αυτό αυξάνεται στις τάξεις του 60%. Τα συμπτώματα που παρουσιάζουν ενδομητριοσικές γυναίκες ποικίλουν και κυμαίνονται από ελαφριά έως έντονα με σημαντικότερα από αυτά το χρόνιο πυελικό άλγος και την υπογονιμότητα. Πρόκειται για μια οιστρογονοεξαρτώμενη ασθένεια με αποδεδειγμένο γενετικό υπόβαθρο με πολυάριθμα γονίδια να έχουν συσχετισθεί με την εμφάνισή της, τα οποία αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Το γενετικό υπόβαθρο της ενδομητρίωσης υπαγορεύεται από πολυάριθμες μελέτες οικογενικού ιστορικού καθώς και από ποικίλες περιπτώσεις μονοζυγωτικών διδύμων με ενδομητρίωση που έχουν περιγραφεί.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη της επίδρασης των συνηθειών των Ελληνίδων και των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών τους στην εμφάνιση της ενδομητρίωσης αλλά και η συμμετοχή των πολυμορφισμών των γονιδίων των υποδοχέων οιστρογόνων τύπου 1 και 2 (ESR1 και ESR2, αντίστοιχα), του υποδοχέα των ανδρογόνων (AR) και του γονιδίου NRIP1 στην εμφάνιση της ασθένειας, γονίδια που έχουν συσχετισθεί με την ενδομητρίωση.

Η μελέτη αποκάλυψε τη συσχέτιση του ύψους με αυξημένες πιθανότητες για την ανάπτυξη ενδομητρίωσης με την πιθανότητα για την εμφάνιση της ασθένειας να αυξάνεται κατά 1.14 φορές για κάθε εκατοστό που αυξανόταν το ύψος. Στη συνέχεια, κανένας από τους πολυμορφισμούς του γονιδίου ESR1 (XbaI και PvuII) πολυμορφισμοί και επαναλήψεις (TA)<sub>n</sub> δεν συσχετίστηκε με την ασθένεια σε αντίθεση με τις επαναλήψεις (CA)<sub>n</sub> στο εσώνιο 5 του γονιδίου ESR2 που συσχετίστηκαν ισχυρά με την ενδομητρίωση. Ειδικότερα, οι ασθενείς δείχθηκε ότι είναι σε αυξημένα ποσοστά ομόζυγοι για τις μικρότερες επαναλήψεις του τρινουκλεοτιδίου σε σχέση με τις μη ενδομητριοσικές γυναίκες (80% και 26,9% αντίστοιχα). Οι επαναλήψεις του τρινουκλεοτιδίου (CAG)<sub>n</sub> του AR συσχετίστηκαν με την ασθένεια, αν και όχι ισχυρά (0,005 < p-value < 0,010), με τις φυσιολογικές γυναίκες να εμφανίζουν σε υψηλότερα ποσοστά ομοζυγωτία σε μικρές επαναλήψεις του δινουκλεοτιδίου (50% έναντι 24%) και τις ενδομητριοσικές υψηλά ποσοστά ετεροζυγωτίας (40% έναντι 15,4%). Τέλος, η μελέτη του γονιδίου NRIP1 αποκάλυψε τη συνύπαρξη του πολυμορφισμού Nt c.1629C>G με τις νουκλεοτιδικές αλλαγές c.3691C>G και c.1454T>C μόνο στην περίπτωση των ενδομητριοσικών γυναικών υποδεικνύοντας μια πιθανή συσχέτιση των συνδυασμών αυτών με την εμφάνιση της ενδομητρίωσης.

## Abstract

Endometriosis is a common gynaecological condition defined as the presence of endometrium like tissue outside the uterine cavity. It affects 6-10% of women during their reproductive years whilst this percentage rises up to 60% for women affected by subfertility. The severity of the endometriosis' symptoms varies and the most relevant among them are the chronic pelvic pain and the subfertility. Endometriosis is an oestrogen dependent disease with a proven genetic basis and with numerous genes being suspected to correlate with the development of the disease, genes that interact with environmental factors. The genetic background of endometriosis is supported both by various studies of affected families and by several cases of monozygotic twins with endometriosis which have been described.

The aim of the present study is to investigate how both the habits and the epidemiologic characteristics of the Greek women influence the the development of endometriosis. Moreover, we investigated the influence of a number polymorphisms of the estrogen receptor 1 and 2 (ESR1 and ESR2), of androgen receptor (AR) and of the Nuclear Receptor Interacting Protein 1 gene (NRIP1) in the development of endometriosis. These four genes are thought to be involved in endometriosis.

The present study showed that tall women are more likely to be affected by endometriosis and the possibility of developing the disease augments by 1.14 times for every centimetre of height increase. Additionally, none of the ESR1 gene (XbaI και PvuII) polymorphisms and (TA)<sub>n</sub> repeats correlates with endometriosis in contrast with the (CA)<sub>n</sub> repeats of ESR2 intron 5 which is highly correlated with the disease. Endometriotic women were homozygous for low repeats of the (CA)<sub>n</sub> dinucleotide more frequently in comparison with healthy women (80% vs 26,9% respectively). The AR (CAG)<sub>n</sub> repeats were correlated with endometriosis, although not strongly (0,005<p-value<0,010), with healthy women being homozygous for low repeats of the trinucleotide more frequently (50% vs 24%) and endometriotic women high percentages of heterozygosity (40% vs 15,4%). Finally, the study of the NRIP1 gene revealed the coexistence of the Nt c.1629C>G polymorphism with the c.3691C>G and c.1454T>C polymorphisms only in the case of endometriotic women thus showing a possible correlation of this coexistence with the developing of the disease.