

Polimorfismos genéticos e endometriose: a contribuição dos genes que regulam a função vascular e o remodelamento de tecidos

ALESSANDRA BERNADETE TROVÓ DE MARQUI

Doutorado em Genética, Professora Adjunta da Disciplina de Genética da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil

RESUMO

A endometriose é uma doença ginecológica benigna caracterizada pela presença e crescimento de células endometriais fora do útero. Fatores genéticos, endócrinos, imunológicos e ambientais têm sido sugeridos em sua patogênese. Um grande número de estudos tem relacionado polimorfismos genéticos como um fator que contribui para o desenvolvimento da endometriose. Nesta revisão, apresentamos uma descrição detalhada da contribuição de polimorfismos genéticos nos genes que regulam a função vascular e o remodelamento do tecido em endometriose (*AHSG*, *EGFR*, *EGF*, *VEGF*, endostatina, *PAI-1*, *ACE* e *MMPs*). Alguns polimorfismos dos genes *VEGF* (-460 C/T, +405 G/C, +936 C/T), *PAI*, *MMP-1*, 2 e 3 foram amplamente estudados, enquanto outros dos genes *AHSG*, *EGF*, endostatina e *VEGF* (-1154 G/A, -2578 A/C), não. Nesse último caso, estudos adicionais tornam-se necessários para confirmar os achados encontrados pelos poucos trabalhos que analisaram esses polimorfismos de único nucleotídeo (SNP). Além disso, os estudos que encontraram associação positiva ou negativa do SNP com endometriose enfatizam a importância de estudos com grande número de casos-controles para confirmar os achados por eles publicados. A análise por haplótipo foi realizada apenas para os genes *VEGF* (-460, +405, -1154 e -2578), *ACE* (-240/2350) e *MMP-1*, 2, 3 e 9, e, na maioria deles, não houve associação com endometriose. Dos oito trabalhos que analisaram haplótipos do gene *VEGF*, cinco deles não os associaram à endometriose. Os haplótipos dos genes *ACE* e *MMP-2* não foram associados à endometriose, enquanto aqueles dos genes *MMP-1*, 3 e 9 foram relacionados a risco elevado da doença.

Unitermos: Endometriose; polimorfismos genéticos; fator de crescimento endotelial vascular; metaloproteínas da matriz; inativadores de plasminogênio; peptidil dipeptidase A.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

SUMMARY

Genetic polymorphisms and endometriosis: contribution of genes that regulate vascular function and tissue remodeling

Endometriosis is a benign gynecological disease characterized by the presence and growth of endometrial cells outside the uterus. Genetic, endocrine, immunological, and environmental factors have been suggested in its pathogenesis. A great number of studies have related genetic polymorphisms as a factor that contributes to the development of endometriosis. This review presents a detailed description of the contribution of genetic polymorphisms in genes that regulate vascular function and tissue remodeling in endometriosis (alpha 2-HS glycoprotein [AHSG], epidermal growth factor receptor [EGFR], vascular endothelial growth factor [VEGF], endostatin, plasminogen activator inhibitor 1 [PAI-1], angiotensin I-converting enzyme [ACE], and matrix metalloproteinases [MMPs]). Some polymorphisms of the VEGF (-460 C/T, +405 G/C, +936 C/T), PAI, MMP-1, 2, and 3 genes were widely studied, while polymorphisms of the AHSG, EGF, endostatin, and VEGF (-1154 G/A, -2578 A/C) genes were not. In this latter case, additional studies are required to confirm the findings of the few studies that have analyzed these single nucleotide polymorphisms (SNPs). Additionally, studies that found a positive or negative association of SNP with endometriosis emphasize the relevance of studies with a large number of control cases to confirm their findings. The haplotype analysis was performed only for the VEGF (-460, +405, -1154 and -2578), ACE (-240/2350) and MMP-1, 2, 3, and 9 genes, and in most of them, there was no association with endometriosis. Of the eight works that analyzed haplotypes of the VEGF gene, five did not associate them with endometriosis. Haplotypes of ACE and MMP-2 genes were not associated with endometriosis, while those of MMP-1, 3, and 9 genes were related to a high risk for the disease.

Keywords: Endometriosis; genetic polymorphisms; vascular endothelial growth factor; matrix metalloproteinases; plasminogen activator inhibitors; peptidyl dipeptidase A.

©2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Trabalho realizado na Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil

Artigo recebido: 13/12/2011
Aceito para publicação: 11/05/2012

Correspondência para:
Alessandra Bernadete Trovó de Marqui
Instituto de Ciências Biológicas e Naturais
Disciplina de Genética
Campus I
Praça Manoel Terra, 330
Uberaba – MG, Brasil
CEP: 38015-050
alessandratrovo@hotmail.com

Conflito de interesse: Não há.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma condição ginecológica complexa, caracterizada por tecido endometrial em sítios extrauterinos. Os principais sintomas clínicos incluem dismenorrea, dor pélvica crônica, dispareunia de profundidade, infertilidade e sintomas intestinais e urinários cíclicos, como dor ou sangramento ao evacuar/urinar durante o período menstrual^{1,2}. Pesquisa realizada por Bellelis *et al.*³ mostrou que a principal queixa relatada pelas pacientes com endometriose foi dismenorrea, com prevalência de 62,2%. Entretanto, quando todos os sintomas relatados foram considerados, a dor pélvica crônica foi o sintoma mais prevalente, seguido pela dispareunia de profundidade, sendo referidos por 56,8% e 54,7% das pacientes, respectivamente. A infertilidade foi referida por 39,8% das 892 pacientes. Um estudo com o objetivo de conhecer as práticas dos ginecologistas brasileiros em relação ao diagnóstico da endometriose mostrou que ocorre uma suspeita precoce de endometriose por parte do médico quando a paciente se queixa de infertilidade, dismenorrea ou dor pélvica crônica⁴. Um achado interessante deste estudo mostrou que o tempo até a indicação de um procedimento diagnóstico foi menor para médicos que participaram de congressos e aulas sobre endoscopia ginecológica e endometriose, evidenciando assim que ginecologistas mais informados suspeitam da doença mais precocemente⁴.

A endometriose exibe similaridade com o câncer uma vez que os implantes de células endometriais requerem neovascularização para se estabelecerem, crescerem e invadirem tecidos. Além disso, as teorias etiopatogênicas da endometriose envolvem fatores de crescimento e citocinas associados à regulação da multiplicação celular e a neoangiogênese que podem atuar na carcinogênese. Estima-se que 1% dos casos de endometriose esteja relacionado com câncer e para alguns tipos de endometriose o seu caráter benigno tem sido questionável^{5,6}.

Apesar do diagnóstico definitivo da endometriose necessitar de uma intervenção cirúrgica, denominada videolaparoscopia, diversos achados nos exames físico, de imagem e laboratoriais já podem predizer, com alto grau de confiabilidade, que a paciente apresenta essa doença. Durante esse procedimento cirúrgico é possível a visualização das lesões sugestivas da doença e a obtenção de amostra tecidual para análise anatomopatológica e confirmação do diagnóstico da endometriose⁷. A classificação utilizada para endometriose é a da *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM), revisada em 1996, que gradua essa doença em mínima (estágio I), leve (estágio II), moderada (estágio III) ou severa (estágio IV)⁸. Atualmente, os tratamentos mais difundidos são a cirurgia, a terapia de supressão ovariana ou a associação de ambas^{5,7}.

A causa da endometriose permanece desconhecida. Entretanto, há evidências de fatores imunológicos^{9,10}, ambientais¹¹ e genéticos¹²⁻¹⁴ envolvidos na sua patogênese.

Em relação à resposta imune, destaca-se o papel das citocinas no desenvolvimento da endometriose¹⁵ e níveis elevados de diversas delas foram encontrados em pacientes com endometriose¹⁶⁻¹⁸. O mesmo grupo de pesquisadores^{16,18}, em trabalhos independentes, avaliou os níveis de citocinas envolvidas nos padrões de resposta imune Th1 [interleucina (IL)-2, fator de necrose tumoral (TNF)-alfa e interferon (IFN)-gama] e Th2 (IL-4 e IL-10) em pacientes com endometriose (n = 65) e naquelas sem a doença (n = 33). Podgac *et al.*¹⁶ observaram elevação nos níveis de IFN-gama e IL-10 nas pacientes com endometriose, evidenciando coexistência de ambas as respostas. No entanto, ao se considerar a razão entre os níveis de citocinas e essas respostas houve predomínio de IL-4 e IL-10, refletindo assim uma possível mudança para o componente de resposta imune Th2. No estudo posterior¹⁸, os níveis das citocinas foram associados aos sintomas clínicos da endometriose. Pacientes com endometriose que apresentavam dispareunia de profundidade e infertilidade exibiram níveis elevados de TNF-alfa e IL-2, respectivamente. Essas citocinas são relativas à resposta imune Th1 e quase 70% das pacientes que apresentaram esses resultados exibiram endometriose profunda. Os autores concluem que, quando dados clínicos específicos associam-se a uma produção elevada de certas citocinas, ocorre um padrão de resposta Th1 que pode estar associado à endometriose profunda. Indução de resposta imune Th1 também foi relatada por Fairbanks *et al.*¹⁷, que mostraram níveis elevados de IL-12 em pacientes com endometriose severa.

A contribuição de fatores ambientais no desenvolvimento da endometriose foi revisada por Bellelis *et al.*¹¹ que relacionaram a influência desses e da dieta na gênese dessa doença. Os autores concluem que o mecanismo pelo qual a dioxina e seus símiles (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina/TCDD e bifenilos policlorados/PCBs) atuam na alteração da fisiologia endometrial é incerta e especulativa. Ainda afirmam que não há evidências suficientes quanto à utilização de dietas como fatores preventivos ou mesmo adjuvantes no tratamento da endometriose.

A base genética e hereditária da endometriose foi evidenciada no estudo de Bellelis *et al.*³ na qual aproximadamente 5,3% das pacientes relataram antecedentes familiares de primeiro grau com história de endometriose. A agregação familiar, uma alta taxa de concordância em gêmeos monozigóticos e um risco de 4-7% para parentes em 1º grau suportam uma contribuição de fatores genéticos para a patogênese desta doença¹⁴. Neste contexto, a identificação de variantes genéticas ou polimorfismos de único nucleotídeo (SNPs), responsáveis pela suscetibilidade à endometriose, tem sido alvo de investigação nos últimos anos¹⁹⁻²¹. Foram propostas classificações distintas para os genes candidatos à endometriose (Quadro 1).

Quadro 1 – Classificação dos genes de suscetibilidade à endometriose segundo (a) Falconer *et al.*¹⁹ e (b) Tempfer *et al.*²¹. *NI: não informado

a) Grupo de genes e frequência de correlação positiva com endometriose	b) Grupo de genes
1) Citocinas/inflamação, 42,9%	1) Mediadores inflamatórios
2) Enzimas sintetizantes de esteroides e enzimas de detoxificação e receptores, 46,2%	2) Envolvidos na atividade de hormônio sexual
3) Receptores de hormônios, 60%	3) Enzimas metabólicas
4) Metabolismo do estradiol, *NI	4) Reguladores da função vascular e remodelamento de tecidos
5) Outras enzimas e sistemas metabólicos, 42,9%	5) Outros genes ligados à endometriose
6) Sistemas de fator de crescimento, 66,7%	
7) Moléculas de adesão e enzimas da matriz, 40%	
8) Apoptose, regulação do ciclo celular e oncogenes, 22,2%	
9) Sistema do antígeno leucocitário humano e componentes imunes, *NI	

Na presente revisão bibliográfica, nós apresentamos uma descrição detalhada da contribuição de polimorfismos genéticos nos genes que regulam a função vascular e o remodelamento de tecidos para a patogênese da endometriose. Os genes que pertencem a essa categoria incluem: glicoproteína α 2-HS (AHSG), o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), endostatina, inibidor 1 do ativador de plasminógeno (PAI-1), enzima conversora da angiotensina I (ACE) e metaloproteinases de matriz (MMPs).

Para isso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica no PubMed, sem limite de período, usando os seguintes termos (n = número de artigos encontrados na busca eletrônica):

1. endometriosis and AHSG polymorphisms (n = 1);
2. endometriosis and EGFR polymorphisms (n = 2);
3. endometriosis and VEGF polymorphisms (n = 19, sendo 14 artigos selecionados para leitura);
4. endometriosis and endostatin polymorphisms (n = 1);
5. endometriosis and PAI-1 polymorphisms (n = 6, sendo quatro artigos selecionados para leitura);
6. endometriosis and ACE polymorphisms (n = 4);
7. endometriosis and MMPs polymorphisms (n = 11, sendo nove artigos selecionados para leitura).

A seleção dos artigos foi baseada nos títulos ou resumos e foram analisados os textos completos ou resumos daqueles relacionados ao assunto. Um total de 35 publicações sobre polimorfismos nesses genes foram incluídos nessa revisão. A Tabela 1 apresenta uma síntese dos principais resultados desses estudos.

Os artigos excluídos associavam polimorfismos nesses genes a outros tipos de doença/amostra (adenomiiose, pterígio e placenta, n = 4), ou associavam endometriose a

polimorfismo em outro gene (IL-10, n = 1), ou pertenciam à categoria revisão (n = 3) ou eram publicados em chinês cujo *abstract* não estava disponível (n = 1).

Foram também pesquisados artigos que abordavam informações gerais sobre endometriose e outros citados nas referências dos estudos obtidos do PubMed por serem considerados relevantes para essa revisão.

AHSG E ENDOMETRIOSE

A glicoproteína Schmidt α -2 Heremans (AHSG) é uma proteína do plasma humano secretada pelo fígado. O gene *AHSG* é expresso no endométrio de mulheres com endometriose e tais mulheres exibiram níveis elevados de AHSG no soro e fluido peritoneal, além de anticorpos anti-AHSG²²⁻²⁴.

O gene *AHSG* está localizado em 3q27-29²⁵, consiste em sete exons e seis introns²⁶. Dois polimorfismos denominados AHSG1 e AHSG2 têm sido descritos, e ocorrem nos exons 6 e 7, respectivamente. O alelo 1 é caracterizado por uma substituição de citosina por timina, ou seja a trinca ACG (treonina) de posição 230 foi modificada para ATG (metionina), resultando na alteração missense p.T230M (rs4917). O alelo 2 corresponde à mudança de citosina para guanina, com a respectiva alteração missense na posição 238 da proteína de treonina (ACC) para serina (AGC), ou seja, p.T238S (rs4918)²⁷.

Considerando a possibilidade de associação desses SNPs à endometriose, Kim *et al.*²⁸ investigaram esses polimorfismos em 79 mulheres coreanas com endometriose e 105 mulheres sem essa doença. Eles observaram que aquelas que não carregavam o alelo AHSG2 tinham duas vezes mais risco de desenvolver endometriose do que aquelas com pelo menos uma cópia deste alelo, evidenciando assim uma associação positiva entre endometriose e polimorfismos no gene *AHSG* nessa população.

Tabela 1 – Síntese dos artigos que avaliaram polimorfismos nos genes que regulam a função vascular e o remodelamento de tecidos em endometriose. No tamanho amostral, as mulheres com endometriose pertencentes ao grupo de estudo seguiram a classificação em estádios da ASRM, 1996⁸

Gene	Troca de nucleotídeo/ haplótipos	Tamanho amostral	Origem	Principais achados	Referência
AHSG	p.T230M (alelo 1) p.T238S (alelo 2)	79 mulheres com endometriose (I = 14, II = 32, III = 8, IV = 25) 105 mulheres sem endometriose	Coreia	Mulheres que não carregavam o alelo AHSG2 tinham duas vezes mais risco de endometriose que aquelas carregando pelo menos uma cópia deste alelo.	Kim <i>et al.</i> 2004 ²⁸
EGFR	+ 2073 A/T	122 mulheres com endometriose 159 mulheres com leiomioma 139 mulheres-controles	Taiwan/China	Associação com risco elevado de endometriose e leiomioma: genótipos e alelos relacionados ao EGFR + 2073T	Hsieh <i>et al.</i> 2005 ³⁴
EGFR EGF	+ 2073 A/T + 61 G/A	146 mulheres com endometriose 181 controles	Japão	Esses SNPs <u>não</u> foram associados à endometriose	Inagaki <i>et al.</i> 2007 ³⁵
VEGF	- 460 C>T	122 mulheres com endometriose 131 mulheres sem a doença	Taiwan/China	Associação com risco elevado de endometriose: genótipo VEGF – 460TT e alelo VEGF –460T	Hsieh <i>et al.</i> 2004 ⁴⁵
VEGF	- 460 C>T + 936 C>T - 2578 A>C - 1154 G>A -460T/-1154G/-2578C -460C/-1154A/-2578A -460C/-1154A/-2578C -460C/-1154G/-2578A -460C/-1154G/-2578C -460T/-1154A/-2578A -460T/-1154A/-2578C -460T/-1154G/-2578A	344 mulheres com endometriose (III/IV) 360 mulheres sem a doença	Norte da China	Nenhuma associação com endometriose: SNPs VEGF – 460 C>T e VEGF + 936 C>T Associação com risco diminuído de endometriose: genótipos VEGF -2578AA e VEGF -1154AA (alelos VEGF -1154A e -2578A protetivos contra o desenvolvimento de endometriose) Haplótipos que diminuíram o risco de endometriose: -460C/-1154A/-2578A -460T/-1154A/-2578A -460T/-1154A/-2578C Haplótipo que aumentou o risco de endometriose: -460C/-1154A/-2578C	Liu <i>et al.</i> 2009 ⁴⁶
VEGF	- 460 C>T - 1154 G>A	344 mulheres com endometriose (III/IV) 360 controles de endometriose 174 mulheres com adenomiose 199 controles de adenomiose	Norte da China	Nenhuma associação com endometriose e adenomiose: SNP VEGF – 460 C>T Associação com risco aumentado de endometriose e adenomiose: genótipo VEGF -1154GG	Liu <i>et al.</i> 2009 ⁴⁷
VEGF	- 460 C>T + 405 G>C -460C/+405G -460C/+405C -460T/+405G -460T/+405C	215 mulheres com endometriose estágio avançado (III = 65 e IV = 150) 219 mulheres-controles 70 mulheres férteis	Coreia	Nenhuma associação com endometriose: SNP VEGF -460C>T e os haplótipos -460/+405 Associação com risco elevado de endometriose: genótipo VEGF + 405CC	Kim <i>et al.</i> 2005 ⁴⁸
VEGF endostatina	+ 936 C>T 4349 G>A	105 mulheres com endometriose (I = 20, II = 41, III = 11, IV = 33) 101 mulheres-controles	Coreia	Os polimorfismos testados <u>não</u> foram relacionados à endometriose	Kim <i>et al.</i> 2008 ⁴⁹

(continua)

Tabela 1 – Síntese dos artigos que avaliaram polimorfismos nos genes que regulam a função vascular e o remodelamento de tecidos em endometriose. No tamanho amostral, as mulheres com endometriose pertencentes ao grupo de estudo seguiram a classificação em estádios da ASRM, 1996⁸ (continuação)

Gene	Troca de nucleotídeo/ haplótipos	Tamanho amostral	Origem	Principais achados	Referência
VEGF	- 460 C>T + 405 G>C -460C/+405G -460C/+405C -460T/+405G -460T/+405C	215 mulheres com endometriose (III = 80 e IV = 135) 210 mulheres sem a doença	Sul da Índia	Nenhuma associação com endometriose: SNP VEGF -460C>T O genótipo VEGF +405GG foi encontrado mais frequente em pacientes com endometrioma > 3cm comparado a controles. A frequência do haplótipo -460T/+405C foi significativamente mais baixa em mulheres com endometriose comparada a controles.	Bhanoori <i>et al.</i> 2005 ⁵⁰
VEGF	- 460 C>T + 405 G>C + 936 C>T -460C/+405G -460C/+405C -460T/+405G -460T/+405C	147 casos de endometriose (I = 9, II = 15, III = 27 e IV = 96) 181 controles	Japão	Nenhuma associação com endometriose: SNP VEGF -460C>T, SNP VEGF + 405G>C e haplótipos -460/+405 Associação com risco elevado de endometriose estágio III-IV: alelo VEGF +936T	Ikuhashi <i>et al.</i> 2007 ⁵¹
VEGF	+ 405 G>C	203 mulheres com endometriose (I/II = 78, III/IV = 125) 140 mulheres sem a doença	Itália	Associação com risco elevado de endometriose: alelo VEGF + 405C	Gentilini <i>et al.</i> 2008 ⁵²
VEGF	- 460 C>T + 405 G>C + 936 C>T -460C/+405G -460C/+405C -460T/+405G -460T/+405C	186 mulheres com endometriose (I/II = 19, III/IV = 167) 180 controles	Espanha	Nenhuma associação com endometriose: SNP VEGF -460C>T, SNP VEGF + 405G>C e haplótipo -460/+405 Associação com risco elevado de endometriose: alelo VEGF + 936T	Cosin <i>et al.</i> 2009 ⁵³
VEGF	- 460 C>T + 405 G>C	98 mulheres com endometriose (I = 4, II = 18, III = 41, IV = 35) 94 mulheres sem a doença	Turquia	Nenhuma associação com endometriose: SNP VEGF - 460 C>T Associação com risco elevado de endometriose: genótipo VEGF + 405GC e alelo VEGF +405G	Altinkaya <i>et al.</i> 2009 ⁵⁴
VEGF	- 460 C>T + 405 G>C -460C/+405G -460C/+405C -460T/+405G -460T/+405C	52 mulheres com endometriose (I/II=11 e III/IV=41) 60 mulheres sem endometriose	Turquia	Nenhuma associação com endometriose: SNPs VEGF - 460 C>T Associação com risco elevado de endometriose: genótipo VEGF + 405CC (risco 2.3 vezes mais alto de desenvolver endometriose) e haplótipo -460T/+405C Fator protetivo contra endometriose: alelo VEGF +405G (exibiu frequência mais alta no grupo controle)	Attar <i>et al.</i> 2010 ⁵⁵
VEGF	- 460 C>T + 405 G>C + 936 C>T - 2578 A>C -2578A/-460C/+405G -2578C/-460T/+405C -2578C/-460T/+405G	958 casos familiares de endometriose (I/II = 559, III/IV = 394) 959 controles	Austrália	A análise por SNP individual ou por haplótipo mostrou que <u>não</u> houve uma associação com endometriose	Zhao <i>et al.</i> 2008 ⁵⁶

(continua)

Tabela 1 – Síntese dos artigos que avaliaram polimorfismos nos genes que regulam a função vascular e o remodelamento de tecidos em endometriose. No tamanho amostral, as mulheres com endometriose pertencentes ao grupo de estudo seguiram a classificação em estádios da ASRM, 1996⁸ (continuação)

Gene	Troca de nucleotídeo/ haplótipos	Tamanho amostral	Origem	Principais achados	Referência
VEGF	+ 405 G>C + 936 C>T - 2578 A>C - 1154 G>A -2578A/-1154G/+405G -2578A/-1154A/+405C -2578C/-1154G/+405G -2578C/-1154A/+405C	150 mulheres com endometriose (I = 53, II = 39, III = 36, IV = 22) 199 mulheres-controles	Estônia	Associação com risco reduzido de endometriose: genótipo VEGF -2578CC. Os outros SNPs e haplótipos dos genes VEGF e ACE <u>não</u> foram associados à doença.	Lamp <i>et al.</i> 2010 ⁵⁷
ACE	-240 A>T 2350 A>G -240A/2350A -240A/2350G -240T/2350A -240T/2350G				
VEGF	- 460 C>T + 405 G>C	480 mulheres com endometriose 600 controles	Norte do Ira	Associação com risco elevado de endometriose: genótipo VEGF + 405CC e alelo VEGF +405C. O SNP VEGF -460C/T <u>não</u> foi associado à doença.	Emamifar <i>et al.</i> 2011 ⁵⁸
PAI-1	4G/5G	75 mulheres com endometriose 43 mulheres-controles	Canadá	O genótipo 4G/4G foi observado em 52 (69%) das 75 mulheres com endometriose e em apenas cinco (12%) das 43 mulheres sem a doença. Assim, o alelo 4G foi associado à endometriose. O genótipo 5G/5G foi encontrado em duas (3%) das 75 mulheres com endometriose comparado com 24 (56%) das 43 controles. Associação com endometriose: genótipo PAI-1 4G/4G, 4G/5G e alelo PAI-1 4G	Bedaiwy <i>et al.</i> 2006 ⁶⁷
PAI-1	4G/5G	170 mulheres com endometriose (I/II = 17, III/IV = 153) 219 mulheres-controles	Espanha	Esse polimorfismo <u>não</u> foi associado à endometriose	Ramon <i>et al.</i> 2008 ⁶⁸
PAI-1	4G/5G	204 mulheres com endometriose (I = 34, II = 25, III = 66, IV = 79) 164 grupo controle ginecológico 329 grupo controle da população geral	Itália	Esse polimorfismo <u>não</u> foi associado à endometriose	Gentilini <i>et al.</i> 2009 ⁶⁹
PAI-1	4G/5G	140 mulheres com endometriose (I/II = 79, III/IV = 61) 148 controles	Brasil	Esse SNP foi relacionado a risco elevado de endometriose associado à infertilidade	Gonçalves-Filho <i>et al.</i> 2011 ⁷⁰
ACE	2350 A>G -240 A>T	150 mulheres com endometriose (III/IV) 159 mulheres sem endometriose	Taiwan/China	Associação com risco elevado de endometriose: genótipos e alelos relacionados ao ACE 2350G e ACE -240T	Hsieh <i>et al.</i> 2005 ⁷³

(continua)

Tabela 1 – Síntese dos artigos que avaliaram polimorfismos nos genes que regulam a função vascular e o remodelamento de tecidos em endometriose. No tamanho amostral, as mulheres com endometriose pertencentes ao grupo de estudo seguiram a classificação em estádios da ASRM, 1996⁸ (continuação)

Gene	Troca de nucleotídeo/ haplótipos	Tamanho amostral	Origem	Principais achados	Referência
ACE	I/D	125 mulheres com endometriose (III/IV) 120 mulheres com leiomioma 128 mulheres sem as duas patologias	Taiwan/China	Associação com risco elevado de endometriose: genótipos e alelos relacionados ao ACE I Associação com risco moderado de leiomioma: genótipos e alelos relacionados ao ACE I	Hsieh <i>et al.</i> 2007 ⁷⁴
ACE	I/D	121 mulheres com endometriose 122 mulheres sem endometriose	Polônia	Esse polimorfismo <u>não</u> foi associado à endometriose	Kowalczyńska <i>et al.</i> 2011 ⁷⁵
MMP-1 MMP-3	1G/2G 5A/6A 1G/5A 1G/6A 2G/5A 2G/6A	100 mulheres com endometriose 150 mulheres controle 80 pacientes com adenomiose	China	Associação com risco elevado de endometriose: genótipos MMP-1 2G/2G e 1G/2G, alelo MMP-1 2G e haplótipo 2G/6A Associação com risco elevado de adenomiose: genótipo MMP-1 2G/2G e alelo MMP-1 2G Nenhuma associação com endometriose e adenomiose: SNP MMP-3 5A/6A	Kang <i>et al.</i> 2005 ⁸⁸
MMP-1 MMP-3	1G/2G 5A/6A 1G/6A 1G/5A 2G/6A 2G/5A	100 mulheres com endometriose (III/IV) 150 mulheres-controles	Norte da China	Associação com risco elevado de endometriose: genótipos MMP1 2G/2G, 1G/2G, alelo MMP1 2G e haplótipo 2G/6A Nenhuma associação com endometriose: SNP MMP3 5A/6A	Shan <i>et al.</i> 2005 ⁸⁹
MMP-1 MMP-3	1G/2G 5A/6A	56 mulheres com endometriose 71 grupo controle	Itália	Polimorfismos nesses genes <u>não</u> foram associados à endometriose.	Ferrari <i>et al.</i> 2006 ⁹⁰
MMP-1 MMP-2 MMP-3 MMP-7 MMP-13	1G/2G -1575 G>A (MMP2.1) -1306 C>T (MMP2.2) 5A/6A -153C/T (MMP 7.1) -181 A/G (MMP 7.2) -82 A/G -77 A/G	227 mulheres com endometriose (endometriose ovariana ou endometrioma = 64, endometriose superficial = 24 e endometriose profunda = 139) 241 controles	Paris/França	O genótipo combinado MMP12-MMP13 A/G-A/A foi relacionado com endometriose superficial	Borghese <i>et al.</i> 2008 ⁹¹
MMP-2 TIMP-2	-1306 C>T -735 C>T -1306C/-735C -1306C/-735T -1306T/-735C -1306T/-735T -418 G>C	298 mulheres com endometriose 324 controles 180 pacientes com adenomiose	China	Associação com risco elevado de adenomiose: genótipo MMP-2 -1306CC Associação com risco diminuído de endometriose: genótipo TIMP-2 -418CC (a frequência deste genótipo foi mais baixa em pacientes com endometriose que em mulheres-controles) Nenhuma associação com endometriose: SNP MMP-2 -1306 C>T Nenhuma associação com adenomiose: SNP TIMP-2 -418G>C Nenhuma associação com endometriose e adenomiose: haplótipos MMP-2 -1306/-735 e SNP MMP-2 -735 C>T	Zhao <i>et al.</i> 2008 ⁹²

(continua)

Tabela 1 – Síntese dos artigos que avaliaram polimorfismos nos genes que regulam a função vascular e o remodelamento de tecidos em endometriose. No tamanho amostral, as mulheres com endometriose pertencentes ao grupo de estudo seguiram a classificação em estádios da ASRM, 1996⁸ (continuação)

Gene	Troca de nucleotídeo/ haplótipos	Tamanho amostral	Origem	Principais achados	Referência
MMP-2	-1306 C/T -735 C/T -1306C/-735C -1306C/-735T -1306T/-735C -1306T/-735T	298 mulheres com endometriose (III/IV) 324 controles	Norte da China	Associação com risco reduzido de endometriose: genótipo TIMP-2 -418CC Nenhuma associação com endometriose: SNPs -1306C/T, -735C/T e haplótipos -1306/-735	Kang <i>et al.</i> 2008 ⁹³
TIMP-2	-418 G/C				
MMP-2	-735 C/T -790T/G -1575 G/A -735C/-790T/-1575G -735C/-790G/-1575A -735T/-790T/-1575G -735T/-790G/-1575A -735C/-790T/-1575A -735C/-790G/-1575G -735T/-790T/-1575A -735T/-790G/-1575G	150 mulheres com endometriose (I/II = 92, III/IV = 58) 199 mulheres saudáveis	Estônia	Associação com risco elevado de endometriose: genótipo MMP-2 -735CC (endometriose estádios I/II) genótipo MMP-9 -1562 TT ou TC (endometriose estádios III/IV). Para os oito haplótipos testados <u>não</u> houve associação com endometriose. Os SNPs MMP-2 -790T/G e -1575G/A <u>não</u> foram relacionados à doença.	Saare <i>et al.</i> 2010 ⁹⁴
MMP-9	-1562 C/T				
MMP-7 MMP-9	-181 A/G -1562 C/T	143 mulheres com endometriose (III/IV) 160 mulheres-controles 76 mulheres com adenomiose	Norte da China	Associação com endometriose e adenomiose: alelo MMP-7 -181G O SNP do gene MMP-9 <u>não</u> foi associado com ocorrência de endometriose e adenomiose.	Shan <i>et al.</i> 2006 ⁹⁵
MMP-9	-1562 C>T R279Q (2678G>A) P574R (4859C>G) R668Q (5546G>A) 2678G/4859C 2678A/4859G 2678G/4859G 2678A/4859C -1562C/5546G -1562C/5546A -1562T/5546G -1562T/5546A	225 pacientes com endometriose (III/IV) 198 mulheres-controles	Coreia	O risco de desenvolver endometriose <u>não</u> foi associado ao SNP estudado individualmente. Houve associação significativa com a doença na análise por haplótipo. Associação com endometriose dos haplótipos AC (279Q/P574), GG (R279/ 574R) e CA (-1562C/668Q)	Han <i>et al.</i> 2009 ⁹⁶

EGFR, VEGF, ENDOSTATINA E ENDOMETRIOSE

A endometriose exibe características similares a neoplasias, tais como invasividade e neovascularização, essa última considerada um fenômeno importante na implantação de células endometriais em sítios ectópicos. Deste modo, fatores de crescimento e outros fatores angiogênicos, tais como o VEGF e o EGFR, poderiam estar relacionados ao desenvolvimento de endometriose²⁹⁻³².

O EGFR é uma glicoproteína transmembrana que desempenha papéis importantes no controle do crescimento, diferenciação e motilidade celular. O gene *EGFR* está localizado em 7p12 e um polimorfismo caracterizado pela troca da base A por T na posição 2073 do exon 21 tem sido relatado³³. Essa modificação altera o *stop códon* (TGA) por sintetizar o aminoácido cisteína (TGT). Com o objetivo de avaliar se o SNP *EGFR* +2073A/T poderia ser usado como

um marcador de suscetibilidade à endometriose, Hsieh *et al.*³⁴ avaliaram 122 mulheres de Taiwan com essa patologia e 139 controles e associaram os genótipos TT e AT e o alelo T a risco elevado da doença. No entanto, estudos posteriores não associaram esse SNP à endometriose na população japonesa³⁵.

O VEGF induz a proliferação celular endotelial, migração, diferenciação e formação de capilares, que contribuem para a patogênese e progressão da endometriose. Além disso, estudos têm demonstrado níveis elevados de VEGF no fluido peritoneal, soro, expressão de RNA e proteínas em pacientes com endometriose³⁶⁻⁴². Esses dados reforçam o papel do VEGF na patogênese da endometriose.

O gene VEGF está localizado em 6p21.3⁴³, consiste em oito exons e exibe *splicing* alternativo responsável por formar diversas proteínas. Pelo menos, 30 SNPs foram descritos nesse gene⁴⁴. Com a finalidade de determinar uma predisposição genética à endometriose, alguns estudos foram desenvolvidos para investigar polimorfismos do gene VEGF em mulheres com endometriose. Essas pesquisas foram realizadas na China⁴⁵⁻⁴⁷, Coreia^{48,49}, Índia⁵⁰, Japão⁵¹, Itália⁵², Espanha⁵³, Turquia^{54,55}, Austrália⁵⁶, Estônia⁵⁷ e Irã⁵⁸. Os SNPs avaliados foram -460 C/T (rs833061), +405 G/C (também conhecido como -634 G/C, rs2010963), +936 C/T (rs3025039), -1154 G/A (rs1570360) e -2578 A/C (rs699947).

O polimorfismo -460 C/T foi alvo de investigação em várias pesquisas^{45-48,50,51,53-56,58}. Apenas o estudo de Hsieh *et al.*⁴⁵ associou o genótipo TT e o alelo T a risco elevado de endometriose.

Em relação ao polimorfismo +405 G/C, nenhuma associação entre esse SNP e endometriose foi relatada por Ikushashi *et al.*⁵¹; Zhao *et al.*⁵⁶; Cosin *et al.*⁵³ e Lamp *et al.*⁵⁷, mas uma associação significativa foi relatada em outros seis estudos^{48,50,52,54,55,58}. Entretanto, tais pesquisas apresentaram resultados divergentes quanto aos genótipos e alelos relacionados à endometriose. Considerando o genótipo e alelo, Kim *et al.*⁴⁸; Gentilini *et al.*⁵²; Attar *et al.*⁵⁵ e Emamifar *et al.*⁵⁸ associaram o +405 CC e, portanto, alelo C à endometriose; Bhanoori *et al.*⁵⁰ e Altinkaya *et al.*⁵⁴ relacionaram à doença os genótipos +405 GG e +405 GC, respectivamente. Assim, alguns trabalhos associaram o alelo C à endometriose^{48,52,55,58}, enquanto outros associaram o alelo G^{50,54} à doença. Uma associação positiva entre endometriose e o SNP de posição 405 ficou evidente, sugerindo uma contribuição efetiva deste polimorfismo para a patogênese da endometriose. A discrepância em relação aos resultados da análise do SNP VEGF +405 G/C entre os trabalhos publicados poderia ter ocorrido graças às diferentes populações estudadas, cujas diferenças étnicas explicariam as causas destes achados divergentes.

Os trabalhos realizados por Ikushashi *et al.*⁵¹ e Cosin *et al.*⁵³ investigaram os mesmos polimorfismos (-460 C/T, +405 G/C e +936 C/T) em populações de diferentes origens étnicas. Ambos referiram uma associação positiva em relação ao alelo VEGF 936 T em mulheres com

endometriose, enquanto outros autores^{46,49,56,57} não confirmaram essa associação.

O polimorfismo -1154 G/A foi avaliado por Liu *et al.*^{46,47} e Lamp *et al.*⁵⁷. Estudos do mesmo grupo de pesquisadores^{46,47} mostraram resultados diferentes, pois o genótipo AA foi associado a risco reduzido de endometriose⁴⁶ e o GG, a risco elevado da doença⁴⁷. Alelos diferentes do SNP -2578 C/A foram associados a risco reduzido de endometriose. O alelo A deste polimorfismo foi relatado ser protetor no desenvolvimento de endometriose⁴⁶ e Lamp *et al.*⁵⁷ associaram o alelo C. Esse polimorfismo não foi associado à endometriose em pesquisa realizada por Zhao *et al.*⁵⁶.

Os trabalhos de Zhao *et al.*⁵⁶, que avaliaram os SNPs VEGF -460 C/T, +405 G/C, -2578 A/C e +936 C/T, esse último polimorfismo também investigado por Kim *et al.*⁴⁹, foram os únicos a não associarem os SNPs estudados à endometriose. Apesar dos resultados um pouco divergentes em relação a alguns SNPs, nos trabalhos acima referidos pelo menos um polimorfismo foi associado à endometriose.

O polimorfismo 4349 G/A do gene da endostatina foi avaliado por Kim *et al.*⁴⁹. A endostatina é um fator antiangiogênico endógeno específico derivado da proteólise do colágeno tipo XVIII e induz inibição de proliferação de células endoteliais, migração e apoptose. Estudos demonstraram o papel da endostatina em lesões endometrióticas em modelos animais^{59,60}. Esse SNP não foi relacionado à endometriose, mas o nível de endostatina no soro foi correlacionado negativamente com o desenvolvimento dessa doença⁴⁹.

Além da análise individual por SNP do gene VEGF, alguns estudos realizaram a investigação por haplótipos. O haplótipo -460/+405 não foi associado à endometriose na pesquisa realizada por Kim *et al.*⁴⁸; Ikushashi *et al.*⁵¹ e Cosin *et al.*⁵³. O haplótipo -460T/+405C exibiu uma frequência mais baixa em mulheres com endometriose⁵⁰ e em outro estudo foi associado a risco elevado dessa doença⁵⁵. Outros haplótipos não relacionados à endometriose foram -2578/-460/+405⁵⁶ e -2578/-1154/+405⁵⁷. Os haplótipos -460C/-1154A/-2578A, -460T/-1154A/-2578A, -460T/-1154A/-2578C foram associados a risco reduzido de endometriose, enquanto o -460C/-1154A/-2578C, a risco elevado da doença⁴⁶. Deste modo, dos 14 trabalhos que avaliaram o gene VEGF, apenas oito deles fizeram análise por haplótipo, com resultado de associação positiva com endometriose para apenas três estudos.

PAI-1 E ENDOMETRIOSE

O sistema ativante de plasminógeno inclui os ativadores de plasminógeno e seus inibidores e estão envolvidos em degradação e remodelamento de tecido sob condições normais e patológicas. Dois inibidores do ativador de plasminógeno (PAI), denominados PAI-1 e PAI-2 regulam o sistema ativante de plasminógeno^{61,62}. O principal PAI é

o PAI-1, também conhecido como PAI de células endoteliais, que também desempenha um importante papel na transdução de sinal, aderência e migração celular⁶³.

O gene *PAI-1*, cujo símbolo oficial é *SERPINE 1*, está localizado em 7q21.3-q22 e contém nove exons. Um polimorfismo inserção/deleção de guanina (G) na região promotora do gene *PAI-1* na posição -675, denominado 4G/5G, têm sido descrito e está envolvido na regulação da síntese deste inibidor. Estudos *in vitro* mostraram que o alelo 4G está associado à expressão gênica aumentada desde que ele se liga a uma proteína ativadora enquanto o alelo 5G contém um sítio de ligação adicional para a proteína de ligação ao DNA atuando como um repressor transcricional⁶⁴⁻⁶⁶.

Quatro estudos têm sido conduzidos em mulheres com endometriose originárias do Canadá⁶⁷, Espanha⁶⁸, Itália⁶⁹ e Brasil⁷⁰. Uma associação positiva entre o SNP PAI-1 4G/5G foi relatada por Bedaiwy *et al.*⁶⁷ e Gonçalves-Filho *et al.*⁷⁰. De acordo com Bedaiwy *et al.*⁶⁷, pacientes com genótipos 4G/5G e 4G/4G têm, respectivamente, 38 e 441 vezes mais chances a ter endometriose do que aquelas com genótipo 5G/5G. Nesse estudo, foram avaliadas 118 mulheres (75 com endometriose e 43 controles) e a frequência do alelo 4G foi significativamente mais alta naquelas com endometriose. Entretanto, esses achados não foram replicados em dois estudos envolvendo um grande número de pacientes e controles, um deles com 389 mulheres, sendo 170 com endometriose e 219 controles⁶⁸, e o outro com 204 mulheres com endometriose e 164 do grupo controle⁶⁹. Portanto, de acordo com os estudos de Ramon *et al.*⁶⁸ e Gentilini *et al.*⁶⁹, a predisposição à endometriose não envolveu o polimorfismo PAI-1 4G/5G.

ACE E ENDOMETRIOSE

A enzima conversora da angiotensina I (ACE) catalisa a conversão de angiotensina I a angiotensina II, um potente vasoconstritor. Assim, a atividade ACE está associada à angiogênese, a qual desempenha um papel-chave na patogênese da endometriose. A presença de receptores de angiotensina tem sido demonstrada no tecido endometrial. A angiotensina II em células do estroma endometrial foi mediada via receptores da angiotensina I⁷¹ e poderia aumentar a concentração de cálcio intracelular por interação com receptor de angiotensina em células do estroma endometrial⁷². Esses achados sugerem uma contribuição da ACE para o desenvolvimento da endometriose e do endométrio.

O gene *ACE* está localizado em 17q23.3; três SNPs foram investigados para verificar associação com endometriose: -240 A/T (região promotora – rs4291), 2350 A/G (alteração no exon 17, Thr776Thr – rs4343) e uma inserção/deleção (I/D) de uma sequência Alu (287 pb) no intron 16.

Hsieh *et al.*⁷³ e Lamp *et al.*⁵⁷ investigaram os polimorfismos de posição 240 e 2350 e encontraram resultados

discordantes. Hsieh *et al.* em 2005⁷³ avaliaram 150 mulheres com endometriose e 159 mulheres-controles de Taiwan/China. Eles observaram que os genótipos e alelos relacionados ao ACE 2350G (heterozigoto AG, homozigoto GG e alelo G) e ACE -240T (heterozigoto AT, homozigoto TT e alelo T) foram associados com elevada suscetibilidade à endometriose nessa população. Entretanto, Lamp *et al.* em 2010⁵⁷ não identificaram qualquer associação entre esses dois SNPs e endometriose em 150 mulheres com endometriose e 199 controles da Estônia. Esses mesmos pesquisadores investigaram os haplótipos -240/2350 e não os associaram à endometriose.

Em relação ao polimorfismo no gene *ACE* I/D (inserção/deleção), os genótipos e alelos relacionados à ACE I foram fortemente relacionados à ocorrência de endometriose em 125 pacientes com endometriose e 128 controles⁷⁴. Entretanto, Kowalczyńska *et al.*⁷⁵ analisaram esse mesmo SNP em 121 mulheres com e 122 sem endometriose e não o associaram à doença. Portanto, apenas estudos em populações de Taiwan/China^{73,74} evidenciaram associações positivas do polimorfismo ACE de posição 2350, 240 e ACE I/D com endometriose. Quando tais polimorfismos são avaliados em populações de outra origem étnica, os resultados de associação positiva não foram confirmados^{57,75}.

MMPs E ENDOMETRIOSE

Metaloproteínas de matriz (MMPs) pertencem a um grande grupo de 23 proteases que regulam o remodelamento de tecidos por degradar os componentes estruturais da matriz extracelular (ECM). As MMPs também controlam funções celulares básicas (proliferação, diferenciação, motilidade e apoptose) por regular as proteínas da ECM com as quais as células interagem⁷⁶.

Altos níveis de MMPs foram encontrados em endométrio ectópico, quando comparado a endométrio eutópico em mulheres com endometriose. Portanto, a superexpressão de MMPs pode contribuir para o desenvolvimento da endometriose⁷⁷⁻⁸⁴.

Polimorfismos genéticos localizados na região promotora dos genes *MMPs* poderiam aumentar os níveis de expressão gênica e estarem associados com predisposição genética a várias doenças⁸⁵⁻⁸⁷.

Deste modo, polimorfismos nos genes *MMP-1*⁸⁸⁻⁹¹, *MMP-2*⁹¹⁻⁹⁴, *MMP-3*⁸⁸⁻⁹¹, *MMP-7*^{91,95}, *MMP-9*⁹⁴⁻⁹⁶, *MMP-12*⁹¹, *MMP-13*⁹¹ e *TIMP-2*^{92,93} foram investigados para verificar se contribuem para o desenvolvimento de endometriose.

Uma inserção/deleção (I/D) de guanina na região promotora do gene *MMP1* (-1607 1G/2G) (rs112925) foi associada a risco elevado de endometriose em mulheres chinesas por Kang *et al.*⁸⁸ e Shan *et al.*⁸⁹. Ambos os estudos evidenciaram um papel do alelo 2G na patogênese da endometriose em 100 mulheres com endometriose e 150 controles. Polimorfismos nesse gene não foram associados à endometriose na população italiana⁹⁰ e francesa⁹¹.

Quatro SNPs na região promotora do gene *MMP-2* têm sido descritos: -735 C/T (rs2285053), -790 T/G (rs243864), -1306 C/T (rs243865) e -1575 G/A (rs243866). O polimorfismo -735 C/T foi avaliado por Zhao *et al.*⁹²; Kang *et al.*⁹³; Saare *et al.*⁹⁴. Apenas no estudo de Saare *et al.*⁹⁴, o genótipo -735CC foi associado a risco elevado de endometriose estágio I-II. O SNP -790 T/G avaliado por Saare *et al.*⁹⁴; -1306 C/T por Zhao *et al.*⁹²; Kang *et al.*⁹³ e Bhorghese *et al.*⁹¹ e -1575 G/A analisado por Bhorghese *et al.*⁹¹ e Saare *et al.*⁹⁴ não mostraram associação significativa com endometriose.

Nenhuma associação com endometriose foi relatada para os SNPs -1612 5A/6A e -1171 5A/6A do gene *MMP-3*⁸⁸⁻⁹¹.

Os haplótipos 1G/6A, 1G/5A, 2G/6A, 2G/5A referentes aos genes *MMP-1* e *MMP-3* foram investigados por Kang *et al.*⁸⁸ e Shan *et al.*⁸⁹ e, em ambos os estudos, o haplótipo 2G/6A foi associado a risco elevado de endometriose. Para os haplótipos -1306/-735 e -735/-790/-1575 do gene *MMP-2*, nenhuma associação com endometriose foi relatada por Zhao *et al.*⁹²; Kang *et al.*⁹³ e Saare *et al.*⁹⁴.

Dois polimorfismos na região promotora do gene *MMP-7* (-153 C/T e -181 A/G) foram investigados para verificar associação com endometriose^{91,95}. Apenas o alelo G do SNP -181 A/G (rs1799750) foi associado a risco elevado de endometriose e adenomiose em mulheres da China⁹⁵.

Os polimorfismos R279Q (2678G>A), P574R (4859C>G), R668Q (5546G>A) e -1562 C>T (rs3918242) do gene *MMP-9* foram investigados por Han *et al.*⁹⁶; na análise por SNP individual não houve associação com endometriose. Entretanto, os haplótipos AC (279Q/P574), GG (R279/574R) e CA (-1562C/668Q) foram significativamente associados à endometriose. Em sua pesquisa, Han *et al.*⁹⁶ concluíram que a análise por haplótipo do gene *MMP-9* foi mais informativa que aquela por polimorfismo estudado individualmente. Em relação ao SNP -1562 C>T, que havia sido avaliado previamente por Shan *et al.*⁹⁵, o resultado foi concordante com o estudo de Han *et al.*⁸². No entanto, em pesquisa realizada por Saare *et al.*⁹⁴, os genótipos -1562 TT e TC do gene *MMP-9* foram associados à endometriose estágio avançado (III-IV).

O genótipo combinado *MMP-12* – *MMP-13* A/G-A/A dos genes *MMP-12* e *MMP-13* contribuiu para o desenvolvimento de endometriose superficial em mulheres francesas⁹¹.

Em relação ao SNP -418 G/C do gene *TIMP-2*, o genótipo -418CC foi associado a risco reduzido de endometriose nos dois estudos^{92,93} e o alelo C constituiu um fator protetor contra o desenvolvimento de endometriose em mulheres chinesas.

Com relação à análise por haplótipo, dos nove estudos dos genes *MMPs*, seis deles avaliaram haplótipos, sendo relatada uma associação positiva entre endometriose e os haplótipos dos genes *MMP-1, 3* e ^{88,89,96} e uma associação negativa para haplótipos do gene *MMP-2*⁹²⁻⁹⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nessa revisão, apresentamos uma descrição detalhada da contribuição de polimorfismos genéticos nos genes que regulam a função vascular e o remodelamento de tecidos para a patogênese da endometriose. Alguns polimorfismos dos genes *VEGF* (-460 C/T, +405 G/C, +936 C/T), *PAI*, *MMP-1*, 2 e 3 foram amplamente estudados, enquanto outros dos genes *AHSG*, *EGF*, endostatina e *VEGF* (-1154 G/A, -2578 A/C), não. Nesse último caso, estudos adicionais tornam-se necessários para confirmar os achados encontrados pelos poucos trabalhos que analisaram esses SNPs. Além disso, os estudos que encontraram associação positiva ou negativa do SNP com endometriose enfatizam a importância de estudos com grande número de casos-controles para confirmar os achados por eles publicados. A análise por haplótipo foi realizada apenas para os genes *VEGF* (-460, +405, -1154 e -2578), *ACE* (-240/2350) e *MMP-1*, 2, 3 e 9 e, na maioria deles, não houve associação com endometriose. Dos oito trabalhos que analisaram haplótipos do gene *VEGF*, cinco deles não os associaram à endometriose. Os haplótipos dos genes *ACE* e *MMP-2* não foram associados à endometriose, enquanto aqueles dos genes *MMP-1*, 3 e 9 foram relacionados a risco elevado da doença. Vale ainda destacar que estudos envolvendo polimorfismos são complexos porque uma associação genética, embora válida para uma população étnica específica, pode não ser relevante para indivíduos de outra etnicidade.

REFERÊNCIAS

- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789-99. Review.
- Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360(3):268-79. Review.
- Bellelis P, Dias JA Jr, Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrão MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis—a case series. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(4):467-71.
- Petta CA, Matos AM, Bahamondes L, Faúndes D. Current practice in the management of symptoms of endometriosis: a survey of Brazilian gynecologists. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(6):525-9.
- Baldi A, Campioni M, Signorile PG. Endometriosis: pathogenesis, diagnosis, therapy and association with cancer (review). *Oncol Rep*. 2008;19(4):843-6. Review.
- Bassi MA, Podgaec S, Dias Júnior JA, Sobrado CW, D Amico Filho N, Abrão MS. Bowel endometriosis: a benign disease?. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(5):611-6. Review.
- Nácul AP, Spritzer PM. Current aspects on diagnosis and treatment of endometriosis. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(6):298-307. Review.
- Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817-21.
- Mathur SP. Autoimmunity in endometriosis: relevance to infertility. *Am J Reprod Immunol*. 2000;44(2):89-95. Review.
- Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2003;50(1):48-59. Review.
- Bellelis P, Podgaec S, Abrão MS. Environmental factors and endometriosis. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(4):448-52.
- Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH. The genetic basis of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001;13(3):309-14. Review.
- Bischoff F, Simpson JL. Genetic basis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1034:284-99. Review.
- Simpson JL, Bischoff FZ, Kamat A, Buster JE, Carson SA. Genetics of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2003;30(1):21-40. Review.
- Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;76(1):1-10. Review.
- Podgaec S, Abrão MS, Dias Jr JA, Rizzo LV, Oliveira RM, Baracat EC. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Hum Reprod*. 2007;22(5):1373-9.
- Fairbanks F, Abrão MS, Podgaec S, Dias Jr JA, de Oliveira RM, Rizzo LV. Interleukin-12 but not interleukin-18 is associated with severe endometriosis. *Fertil Steril*. 2009;91(2):320-4.

18. Podgaec S, Dias Junior JA, Chapron C, Oliveira RM, Baracat EC, Abrão MS. Th1 and Th2 immune responses related to pelvic endometriosis. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(1):92-8.
19. Falconer H, D'Hooghe T, Fried G. Endometriosis and genetic polymorphisms. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62(9):616-28. Review.
20. Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, Treloar SA, Painter JN, Missmer SA *et al.* The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update.* 2008;14(5):447-57. Review.
21. Tempfer CB, Simoni M, Destenaves B, Fauser BC. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: part II--endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2009;15(1):97-118. Review.
22. Pillai S, Zhou GX, Arnaud P, Jiang H, Butler WJ, Zhang H. Antibodies to endometrial transferrin and alpha 2-Heremans Schmidt (HS) glycoprotein in patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1996;35(5):483-94.
23. Mathur SP, Holt VL, Lee JH, Jiang H, Rust PF. Levels of antibodies to transferrin and alpha 2-HS glycoprotein in women with and without endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1998;40(2):69-73.
24. Mathur SP, Lee JH, Jiang H, Arnaud P, Rust PF. Levels of transferrin and alpha 2-HS glycoprotein in women with and without endometriosis. *Autoimmunity.* 1999;29(2):121-7.
25. Magnuson VL, McCombs JL, Lee CC, Yang F, Bowman BH, McGill JR. Human alpha 2-HS-glycoprotein localized to 3q27-q29 by *in situ* hybridization. *Cytogenet Cell Genet.* 1988;47(1-2):72-4.
26. Osawa M, Umetsu K, Sato M, Ohki T, Yukawa N, Suzuki T *et al.* Structure of the gene encoding human alpha 2-HS glycoprotein (AHSG). *Gene.* 1997;196(1-2):121-5.
27. Osawa M, Umetsu K, Ohki T, Nagasawa T, Suzuki T, Takeichi S. Molecular evidence for human alpha 2-HS glycoprotein (AHSG) polymorphism. *Hum Genet.* 1997;99(1):18-21.
28. Kim JG, Kim H, Ku SY, Kim SH, Choi YM, Moon SY. Association between human alpha 2-Heremans Schmidt glycoprotein (AHSG) polymorphism and endometriosis in Korean women. *Fertil Steril.* 2004;82(6):1497-500.
29. Deguchi M, Ishiko O, Sumi T, Yoshida H, Yamamoto K, Ogita S. Expression of angiogenic factors in extrapelvic endometriosis. *Oncol Rep.* 2001;8(6):1317-9.
30. Taylor RN, Lebovic DI, Mueller MD. Angiogenic factors in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;955:89-100; discussion 118, 396-406. Review.
31. May K, Becker CM. Endometriosis and angiogenesis. *Minerva Ginecol.* 2008;60(3):245-54. Review.
32. García Manero M, Olarte-coechea B, Aubá M, Alcázar JL, López G. [Angiogenesis and endometriosis]. *Rev Med Univ Navarra.* 2009;53(2):8-13. Review.
33. Shintani S, Matsuo K, Crohin CC, McBride J, Tsuji T, Donoff RB *et al.* Intragenic mutation analysis of the human epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in malignant human oral keratinocytes. *Cancer Res.* 1999;59(16):4142-7.
34. Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, Lin CC, Tsai CH. T homozygote and allele of epidermal growth factor receptor 2073 gene polymorphism are associated with higher susceptibility to endometriosis and leiomyomas. *Fertil Steril.* 2005;83(3):796-9.
35. Inagaki M, Yoshida S, Kennedy S, Takemura N, Deguchi M, Ohara N *et al.* Association study between epidermal growth factor receptor and epidermal growth factor polymorphisms and endometriosis in a Japanese population. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(8):474-8.
36. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1996;11(1):220-3.
37. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod.* 1998;13(6):1686-90.
38. Mahnke JL, Dawood MY, Huang JC. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2000;73(1):166-70.
39. Tan XJ, Lang JH, Liu DY, Shen K, Leng JH, Zhu L. Expression of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 mRNA in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;78(1):148-53.
40. Matalliotakis IM, Goumenou AG, Koumantakis GE, Neonaki MA, Koumantakis EE, Dionyssopoulou E, *et al.* Serum concentrations of growth factors in women with and without endometriosis: the action of anti-endometriosis medicines. *Int Immunopharmacol.* 2003;3(1):81-9.
41. Gilabert-Estellés J, Ramón LA, España F, Gilabert J, Vila V, Réganon E *et al.* Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems. *Hum Reprod.* 2007;22(8):2120-7.
42. Pupo-Nogueira A, de Oliveira RM, Petta CA, Podgaec S, Dias JA Jr, Abrao MS. Vascular endothelial growth factor concentrations in the serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99(1):33-7.
43. Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, Persico G. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circulation.* 1996;93(8):1493-5.
44. Watson CJ, Webb NJ, Bottomley MJ, Brenchley PE. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine.* 2000;12(8):1232-5.
45. Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, Yeh LS, Lin CC, Peng CT. T allele for VEGF gene-460 polymorphism at the 5'-untranslated region: association with a higher susceptibility to endometriosis. *J Reprod Med.* 2004;49(6):468-72.
46. Liu Q, Li Y, Zhao J, Sun DL, Duan YN, Wang N *et al.* Association of polymorphisms -1154G/A and -2578C/A in the vascular endothelial growth factor gene with decreased risk of endometriosis in Chinese women. *Hum Reprod.* 2009;24(10):2660-6.
47. Liu Q, Li Y, Zhao J, Zhou RM, Wang N, Sun DL *et al.* Association of single nucleotide polymorphisms in VEGF gene with the risk of endometriosis and adenomyosis. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2009;26(2):165-9.
48. Kim SH, Choi YM, Choung SH, Jun JK, Kim JG, Moon SY. Vascular endothelial growth factor gene +405 C/G polymorphism is associated with susceptibility to advanced stage endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2904-8.
49. Kim JG, Kim JY, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Choi YM. Association between endometriosis and polymorphisms in endostatin and vascular endothelial growth factor and their serum levels in Korean women. *Fertil Steril.* 2008;89(1):243-5.
50. Bhanoori M, Arvind Babu K, Pavankumar Reddy NG, Lakshmi Rao K, Zondervan K, Deenadayal M *et al.* The vascular endothelial growth factor (VEGF) +405G>C 5'-untranslated region polymorphism and increased risk of endometriosis in South Indian women: a case control study. *Hum Reprod.* 2005;20(7):1844-9.
51. Ikuhashi Y, Yoshida S, Kennedy S, Zondervan K, Takemura N, Deguchi M *et al.* Vascular endothelial growth factor +936 C/T polymorphism is associated with an increased risk of endometriosis in a Japanese population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(11):1352-8.
52. Gentilini D, Somigliana E, Vignano P, Vignali M, Busacca M, Di Blasio AM. The vascular endothelial growth factor +405G>C polymorphism in endometriosis. *Hum Reprod.* 2008;23(1):211-5.
53. Cosin R, Gilabert-Estellés J, Ramón LA, España F, Gilabert J, Romeu A *et al.* Vascular endothelial growth factor polymorphisms (-460C/T, +405G/C, and 936C/T) and endometriosis: their influence on vascular endothelial growth factor expression. *Fertil Steril.* 2009;92(4):1214-20.
54. Altinkaya SO, Ugur M, Ceylaner G, Ozat M, Gungor T, Ceylaner S. Vascular endothelial growth factor +405 C/G polymorphism is highly associated with an increased risk of endometriosis in Turkish women. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Feb;283(2):267-72.
55. Attar R, Agachan B, Kuran SB, Toptas B, Eraltan IY, Attar E *et al.* Genetic variants of vascular endothelial growth factor and risk for the development of endometriosis. *In Vivo.* 2010;24(3):297-301.
56. Zhao ZZ, Nyholt DR, Thomas S, Treloar SA, Montgomery GW. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and the risk of familial endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2008;14(9):531-8.
57. Lamp M, Saare M, Laik T, Karro H, Kadastik U, Metspalu A *et al.* Genetic variations in vascular endothelial growth factor but not in angiotensin I-converting enzyme genes are associated with endometriosis in Estonian women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;153(1):85-9.
58. Emamifard B, Salehi Z, Mehrafza M, Mashayekhi F. The vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphisms and the risk of endometriosis in northern Iran. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(6):447-60.
59. Becker CM, Sampson DA, Rupnick MA, Rohan RM, Efsthathiou JA, Short SM *et al.* Endostatin inhibits the growth of endometriotic lesions but does not affect fertility. *Fertil Steril.* 2005;84(Suppl 2):1144-55.
60. Becker CM, Sampson DA, Short SM, Javaherian K, Folkman J, D'Amato RJ. Short synthetic endostatin peptides inhibit endothelial migration *in vitro* and endometriosis in a mouse model. *Fertil Steril.* 2006;85(1):71-7.
61. Lijnen HR. Pathophysiology of the plasminogen/plasmin system. *Int J Clin Lab Res.* 1996;26(1):1-6. Review.
62. Gilabert-Estellés J, Castello R, Gilabert J, Ramon LA, España F, Romeu A *et al.* Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors in endometriosis. *Front Biosci.* 2005;10:1162-76. Review.
63. Harbeck N, Krüger A, Sinz S, Kates RE, Thomssen C, Schmitt M *et al.* Clinical relevance of the plasminogen activator inhibitor type 1--a multifaceted proteolytic factor. *Onkologie.* 2001;24(3):238-44. Review.
64. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem.* 1993;268(15):10739-45.
65. Eriksson P, Kallin B, Van't Hooft FM, Bavenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92(6):1851-5.
66. Grancha S, Estellés A, Tormo G, Falco C, Gilabert J, España F *et al.* Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter 4G/5G genotype and increased PAI-1 circulating levels in postmenopausal women with coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 1999;81(4):516-21.
67. Bedaiwy MA, Falcone T, Mascha EJ, Casper RF. Genetic polymorphism in the fibrinolytic system and endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2006;108(1):162-8.
68. Ramón LA, Gilabert-Estellés J, Cosin R, Gilabert J, España F, Castelló R *et al.* Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism and endometriosis. Influence of PAI-1 polymorphism on PAI-1 antigen and mRNA expression. *Thromb Res.* 2008;122(6):854-60.
69. Gentilini D, Vignano P, Castaldi D, Mari D, Busacca M, Vercellini P *et al.* Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and susceptibility to endometriosis in the Italian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146(2):219-21.

70. Gonçalves-Filho RP, Brandes A, Christofolini DM, Lerner TG, Bianco B, Barbosa CP. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in infertile women with and without endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(5):473-7.
71. Braileanu GT, Simasko SM, Speth RC, Daubert D, Hu J, Miranda MA. Angiotensin II increases intracellular calcium concentration in pig endometrial stromal cells through type 1 angiotensin receptors, but does not stimulate phospholipase C activity or prostaglandin F2alpha secretion. *Reprod Fertil Dev*. 2002;14(3-4):199-205.
72. Braileanu GT, Simasko SM, Hu J, Assiri A, Miranda MA. Effects of arginine- and lysine-vasopressin on phospholipase C activity, intracellular calcium concentration and prostaglandin F2alpha secretion in pig endometrial cells. *Reproduction*. 2001;121(4):605-12.
73. Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, Hsu CM, Lin CC, Tsai CH. Angiotensin I-converting enzyme ACE 2350*G and ACE-240*T-related genotypes and alleles are associated with higher susceptibility to endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2005;11(1):11-4.
74. Hsieh YY, Lee CC, Chang CC, Wang YK, Yeh LS, Lin CS. Angiotensin I-converting enzyme insertion-related genotypes and allele are associated with higher susceptibility of endometriosis and leiomyoma. *Mol Reprod Dev*. 2007;74(7):808-14.
75. Kowalczyńska LJ, Tomasz F, Wojciechowski M, Mordalska A, Pogoda K, Malinowski A. ACE I/D polymorphism in Polish patients with endometriosis. *Ginekol Pol*. 2011;82(2):102-7.
76. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8(3):221-33. Review.
77. Kokorine I, Nisolle M, Donnez J, Eeckhout Y, Courtoy PJ, Marbaix E. Expression of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) is related to the activity of human endometriotic lesions. *Fertil Steril*. 1997;68(2):246-51.
78. Cox KE, Piva M, Sharpe-Timms KL. Differential regulation of matrix metalloproteinase-3 gene expression in endometriotic lesions compared with endometrium. *Biol Reprod*. 2001;65(4):1297-303.
79. Chung HW, Lee JY, Moon HS, Hur SE, Park MH, Wen Y, Polan ML. Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. *Fertil Steril*. 2002;78(4):787-95.
80. Szamatowicz J, Ludański P, Tomaszewska I. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1: a possible role in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod*. 2002 Feb;17(2):284-8.
81. Gilabert-Estellés J, Estellés A, Gilabert J, Castelló R, España F, Falcó C *et al*. Expression of several components of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in endometriosis. *Hum Reprod*. 2003;18(7):1516-22.
82. Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21(2):155-64. Review.
83. Shaco-Levy R, Sharabi S, Benharroch D, Piura B, Sion-Vardy N. Matrix metalloproteinases 2 and 9, E-cadherin, and beta-catenin expression in endometriosis, low-grade endometrial carcinoma and non-neoplastic eutopic endometrium. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2008;139(2):226-32.
84. Di Carlo C, Bonifacio M, Tommaselli GA, Bifulco G, Guerra G, Nappi C. Metalloproteinases, vascular endothelial growth factor, and angiopoietin 1 and 2 in eutopic and ectopic endometrium. *Fertil Steril*. 2009;91(6):2315-23.
85. Ye S. Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases. *Matrix Biol*. 2000;19(7):623-9. Review.
86. Vairaktaris E, Yapijakis C, Yiannopoulos A, Vassiliou S, Serefoglou Z, Vylliotis A *et al*. Strong association of the tissue inhibitor of metalloproteinase-2 polymorphism with an increased risk of oral squamous cell carcinoma in Europeans. *Oncol Rep* 2007;17(4):963-8.
87. Decock J, Paridaens R, Ye S. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases in lung, breast and colorectal cancer. *Clin Genet*. 2008;73(3):197-211.
88. Kang S, Wang Y, Zhang JH, Jin X, Fang SM, Li Y. [Single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinases promoter is associated with susceptibility to endometriosis and adenomyosis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2005;40(9):601-4.
89. Shan K, Ying W, Jian-Hui Z, Wei G, Na W, Yan L. The function of the SNP in the MMP1 and MMP3 promoter in susceptibility to endometriosis in China. *Mol Hum Reprod*. 2005;11(6):423-7.
90. Ferrari MM, Biondi ML, Rossi G, Grijuela B, Gaita S, Perugino G *et al*. Analysis of two polymorphisms in the promoter region of matrix metalloproteinase 1 and 3 genes in women with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(2):212-7.
91. Borghese B, Chiche JD, Vernerey D, Chenot C, Mir O, Bijaoui G *et al*. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase 12 and 13 genes are implicated in endometriosis progression. *Hum Reprod*. 2008;23(5):1207-13.
92. Zhao XW, Li Y, Wang N, Zhao J, Li XL, Liu Q *et al*. [Study on the association of SNPs of MMP-2 and TIMP-2 genes with the risk of endometriosis and adenomyosis]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2008;25(3):280-3.
93. Kang S, Zhao XW, Wang N, Chen SC, Zhou RM, Li Y. Association of polymorphisms of the MMP-2 and TIMP-2 genes with the risk of endometriosis in North Chinese women. *Fertil Steril*. 2008;90(5):2023-9.
94. Saare M, Lamp M, Kaart T, Karro H, Kadastik U, Metspalu A *et al*. Polymorphisms in MMP-2 and MMP-9 promoter regions are associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1560-3.
95. Shan K, Lian-Fu Z, Hui D, Wei G, Na W, Xia J *et al*. Polymorphisms in the promoter regions of the matrix metalloproteinases-7, -9 and the risk of endometriosis and adenomyosis in China. *Mol Hum Reprod*. 2006;12(1):35-9.
96. Han YJ, Kim HN, Yoon JK, Yi SY, Moon HS, Ahn JJ *et al*. Haplotype analysis of the matrix metalloproteinase-9 gene associated with advanced-stage endometriosis. *Fertil Steril*. 2009;91(6):2324-30.