

نقش ژنتیک در اندومتريوز

● مهدیه یاوری

دانشجوی دکتری ژنتیک مولکولی، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و تکنولوژی، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی، بخش ژنتیک

● دکتر صادق ولیان بروجنی

استاد ژنتیک، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و تکنولوژی، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی، بخش ژنتیک

svallian@sci.ui.ac.ir

چکیده

اندومتريوز یک بیماری مزمن است که ۱۰ تا ۱۵ درصد از زنان در سال‌های باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد و بین ۲۵ تا ۳۵ سالگی به اوج خود می‌رسد. در این بیماری بافت آندومتر رحم در خارج از آن تشکیل شده و رشد می‌کند. مطالعات خانوادگی و بررسی دوقلوها نشان می‌دهد که اندومتريوز در بین افراد خویشاوند فرد مبتلا بیشتر بروز می‌کند. بررسی‌ها بر روی نقش ژنتیک و محیط در بروز اندومتريوز نشان می‌دهد که این بیماری از تداخل بین ژنتیک و محیط ناشی می‌شود. البته روشن شدن مؤلفه ژنتیکی آن بسیار دشوار است زیرا به نظر می‌رسد چندین ژن باعث ایجاد استعداد برای ابتلا به اندومتريوز هستند. مطالعات مختلفی نقص در ژن‌های مختلف را در بروز اندومتريوز نشان داده است. در این مقاله با مروری بر عوامل ژنتیکی و مسیرهای سلولی شناخته شده، نقش ژنتیک را در ایجاد اندومتريوز مورد بررسی قرار می‌دهیم.

کلمات کلیدی: اندومتريوز، بارداری، تغییرات ژنتیکی، عوامل محیطی

مقدمه

توالی یابی کامل ژنوم انسان در سال ۲۰۰۱ تحولی را در تشخیص مولکولی بیماری‌های انسانی ایجاد کرد (۱). برای مثال، برای بیماری‌های چند عاملی^۱ مثل دیابت نوع ۲، بیماری‌های عروق کرونری و اندومتريوز مشخص کردن وضعیت ژنتیکی کار دشواری است، زیرا الگوی وراثت مندلی را نشان نمی‌دهند. اختلالات چند ژنی^۲ یا چند عاملی توسط چندین ژن کنترل می‌شوند. مطالعات اولیه (۳ و ۴) نشان داد که اندومتريوز دارای یک فاکتور ارثی است. اندومتريوز یک بیماری شایع، مزمن، التهابی و وابسته به استروژن است که در نتیجه ترکیبی از استعداد های ژنتیکی و عوامل محیطی ایجاد می‌شود. در مورد علت ایجاد اندومتريوز، در خصوص نقش عوامل احتمالی ژنتیکی، هورمونی، ایمنونولوژیکی و محیطی یک اتفاق نظر در

1- Multifactorial

2- Multigenic



روی ۵۲۲ بیمار نروژی همان یافته‌های قبلی ارتباط خانوادگی را حمایت کردند به طوری که ۳/۹ درصد از مادران و ۴/۸ درصد از خواهران افراد مبتلا به آندومتريوز مبتلا بودند در حالی که تنها ۰/۶ درصد از خواهران گروه کنترل مبتلا بودند (۱۲). جالب توجه است که در این مطالعه نروژی همچنین به این نتیجه رسیدند که شدت علائم در میان زنانی که خویشاوندان مبتلا به آندومتريوز داشتند افزایش یافته است (۱۳).

مردم ایسلند که از نظر جغرافیایی و ژنتیکی جدا مانده‌اند، جمعیت جالبی برای مطالعات فامیلی می‌باشند. یک مطالعه‌ای برای تشخیص سهم جداگانه ژن‌ها و محیط بر روی دوقلوها انجام شده است و شش جفت از هشت دوقلوی تک تخمکی برای آندومتريوز همخوانی داشته‌اند (۱۴). همچنین مشاهدات نشان داد که ژن‌های مرتبط با ایجاد آندومتريوز ممکن است با ژن‌هایی که باعث ناباروری می‌شوند مرتبط باشند.

□ مطالعات آنالیز پیوستگی^۴

آنالیز پیوستگی یک تکنیک مهم برای کشف مکان کروموزومی ژن‌های مرتبط با بیماری‌های ژنتیکی می‌باشد. این تکنیک برای تشخیص نشانگرهای ژنتیکی آندومتريوز نیز استفاده شده است. یک مطالعه آنالیز پیوستگی بزرگ توسط Treloar و همکاران که بر روی خانواده‌های استرالیایی و بریتانیایی انجام شد و ۴۹۸۵ زن از جمله ۲۷۰۹ زن مبتلا به آندومتريوز را تعیین ژنوتیپ کردند (۱۵). این مطالعه از تکنیک آنالیز پیوستگی برای یافتن جایگاه پیوستگی قابل توجه در کروموزوم 10q26 و ناحیه دیگری در کروموزوم 20p13 استفاده کرد. ناحیه 10q26 قبلاً در مطالعه‌ای یک ژن کاندید مرتبط با آندومتريوز را معرفی کرده بود و بیان نابجای ژن EMX2 را در زنان بیمار گزارش کرده بود (۱۶). EMX2 یک فاکتور رونویسی مورد نیاز برای تکامل دستگاه تناسلی را رمز می‌کند. اگر چه آنالیز پیوستگی امیدوارکننده بود، اما ارتباط نشانگرهای ژنتیکی معدودی را به آندومتريوز نشان داد.

جامعه علمی دیده می‌شود. این اختلال ۱۰ تا ۱۵ درصد از زنان در سال‌های باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۵) و با رشد بافت آندومتر (پوشش رحم) در خارج از رحم (آندومتر نابجا) مشخص می‌شود. مکان‌های رایج قرار گرفتن آندومتر خارج از رحم صفاق لگن، تخمدان‌ها، روده، مثانه و به صورت نادر در کبد و کلیه‌ها می‌باشند. آندومتريوز در ۳۰-۴۰ درصد زنان مبتلا به ناباروری یا دردهای لگنی تشخیص داده می‌شود (۶). زنان مبتلا اغلب دارای قاعدگی دردناک، درد حین مقاربت، درد در هنگام ادرار و مشکلاتی را در دفع مدفوع تجربه می‌کنند. شدت بیماری توسط انجمن باروری آمریکا از یک تا چهار درجه بندی می‌شود (۷). بیماری را بر اساس مقدار بافت خارجی آندومتر موجود در محل و میزان آن در لگن طبقه بندی می‌کنند. مراحل^۲ یک و دو به صورت حداقلی تا خفیف و مرحله سه و چهار به عنوان متوسط تا شدید توصیف می‌شود (۸). آندومتريوز سالانه ۲۲ میلیارد دلار از کل هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی آمریکا را به خود اختصاص می‌دهد درمان‌های پزشکی اغلب دارای اثر بخشی محدودی هستند و برای باروری مضر هستند و به دلیل سرکوب سطوح هورمون استروئید می‌تواند عوارض جانبی نامطلوبی را ایجاد کنند و در بیش از ۳۰ درصد بیماران با کاهش باروری و درد لگن همراه است (۹). زنان مبتلا به آندومتريوز که درد لگن دارند در معرض خطر ابتلا به چندین بیماری از جمله آلرژی، آسم، بیماری‌های خود ایمنی، کم کاری تیروئید و سندرم خستگی مزمن می‌باشند.

□ بررسی‌های خانوادگی و مطالعات دوقلوها

با شروع دهه ۱۹۴۰ تحقیقات در مورد علت آندومتريوز شامل گزارش‌های متعددی از بستگان افراد مبتلا بود که نشان دهنده فامیلی بودن عارضه می‌باشد (۱۰). در بررسی انجام شده در سال ۱۹۷۱ روی ۳۵۰ زن مبتلا به آندومتريوز ۲۲/۵ درصد از پاسخ دهندگان یکی از بستگان درجه اول یا دوم خود را به آندومتريوز گزارش کردند (۱۱). مؤن و مگنوس در یک مطالعه بزرگ بر

3- Stages

4- Linkage analysis studies

□ مطالعات همبستگی ژنتیکی^۵

در دسته دیگری از مطالعات انجام شده بر پایه همبستگی ژنتیکی، ارتباط تعدادی از ژن‌های کاندید بر اساس ارتباط پاتولوژی و فیزیولوژی با اندومتريوز نشان داده شد. متداول‌ترین ژن‌های مورد مطالعه در جدول شماره ۱ خلاصه شده‌اند. به طور کلی ژن‌های کاندید را می‌توان به دسته‌های مختلف تقسیم کرد. برای مثال، ژن‌های دخیل در متابولیسم زنوبیوتیک‌ها شامل آن دسته از ژن‌هایی که در عملکرد گیرنده‌های استروئیدی نقش دارند و همین طور ژن‌هایی که در پاسخ‌های التهابی و یارگ زایی نقش دارند (۱۷) آندومتر انسان چه در محل طبیعی خود^۶ و یا

خارج از رحم^۷ یک بافت پاسخ دهنده به هورمون است که استروئیدهایی از جمله استروژن را تولید می‌کند. استروژن از جمله هورمون‌هایی است که نشان داده است که اندومتريوز را تشدید می‌کند (۱۸). به طوری که از عوامل خطر آندومتريوز، قرار گرفتن طولانی مدت در معرض استروژن درون زا^۸ و استروژن بیرون زا^۹ می‌باشد. استروژن درون زا مانند آنچه در نتیجه قاعدگی زودرس و یا یائسگی دیررس ایجاد می‌شود. اختلال در مسیر پیام رسان سلولی پروژسترون در آندومتر در محل طبیعی خود و خارج از رحم منجر به اختلال در عملکردهای فیزیولوژیکی از جمله نابرووری و اندومتريوز در زنان می‌شود (۱۹).

جدول ۱. ژن‌های کاندید آندومتريوز که در مطالعات همبستگی گزارش شده‌اند

ژن کاندید	نام ژن	ناحیه کروموزومی	مطالعات
گلوکاتینون M ترانسفراز ۱	GStM1	1P 13.3	9
گلوکاتینون S ترانسفراز ۱	GStT1	22q 11.2	7
N-استیل ترانسفراز ۲	NAT2	8p22	1
مهارکننده گیرنده آریل هیدروکربن	AHRR	5p15	3
گیرنده آلفا استروژن	ESR1	6P 27-24	8
گیرنده پروژسترون	PR	11q 23-22	4
سیتوکروم p450 خانواده ۱۷ زیرخانواده A-پلی پپتید ۱	CYP17A1	10q24	3
سیتوکروم p450 خانواده ۱۹ زیرخانواده A-پلی پپتید ۱	CYP19A1	15q21	5
سیتوکروم p450 خانواده ۱ زیرخانواده A-پلی پپتید ۱	CYP11A1	15q24	1
هیدروکسی استروئید دهیدروژناز ۱	HSD17B1	17q21-11	3
فاکتور آلفا تومورنکروزیس	TNFA	6p21.3	2
اینترلوکین ۶	IL-6	7p15.3	4
اینترلوکین ۱۰	IL-10	1q 32-31	7
فاکتور رشد اپیدرمال رگ زایی	VEGFA	6p21-12	5
مولکول چسبنده بین سلولی ۱	ICAM1	19p13	2
گالاکتوز ۱ فسفات یوریدیل ترانسفراز	GALT	9p13	2
تومورسایپروسر p53	TP53	17p13	2
Hla کلاس دو	HLA-DRB1	6p21	3

5- Genetic association studies

6- eutopic

7- ectopic

8- endogenous

9- exogenous





□ مطالعات گسترده ژنومی^{۱۴}

ابزارهای ژنومی با وضوح بالا با مطالعات گسترده ژنوم چشم‌انداز وسیعی در کشف ژن‌های جدید مرتبط با بیماری‌های چند عاملی از جمله اندومتریوز ارائه می‌دهند (۲۶). این مطالعات موفق به کشف نواحی ژنومی جدید مرتبط با بیماری‌های چند عاملی شده‌اند (۲۷). چندین گروه بزرگ در آمریکا، اروپا، استرالیا و ژاپن اطلاعات مربوط به این مطالعات را در بیماران مبتلا به اندومتریوز را جمع‌آوری و ارتباط اندومتریوز را با rs109652335 را در ژن CDKN2BAS^{۱۵} و rs16826658 روی ژن WNT4 را شناسایی کردند (۶۳). همین‌طور مشخص شده که مسیر WNT4 در هماهنگی رشد فولیکول تخمدان زن و تکامل لوله‌های فالوپ و رحم از مجاری مولر نقش دارد (۲۸). در مطالعه دیگری پلی مورفیسم rs11592737 واقع در ژن CYP2C19 به عنوان پلی مورفیسم مرتبط با اندومتریوز معرفی شد که نقش مهمی را در متابولیسم استروژن ایفا می‌کند (۲۹). در سال ۲۰۱۶ تکنیک GWAS بر روی ۷۰۹۰ فرد (۲۵۹۴ بیمار و ۴۴۹۶ کنترل) انجام شد و یک پلی مورفیسم rs3820282 را در ژن با ارتباط بسیار قوی با اندومتریوز مشخص کرد (۳۰). ژن CDKN2BAS که بیان CDKN2A را تنظیم می‌کند یک مهارکننده چرخه سلولی است که تکثیر آندومتر را کنترل می‌کند و برای آن نقشی در آندومتر نسبت داده شده است (۳۱). جالب توجه این است که GWAS جایگاه‌های کروموزومی از جمله 9p21 را تأیید کرده است که با نواحی که قبلاً تصور می‌شد ربطی به آندومتریوز ندارند از جمله بیماری عروق کرونر مشترک هستند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که واریانت‌های ژنتیکی در 9p21 با بیماری‌های چند عاملی از جمله بیماری عروق کرونر-دیابت نوع دو و ... مشترک است (۳۲). در شکل شماره ۱ تعدادی از ژن‌های مهم شناخته شده در فیزیوپاتولوژی آندومتر نشان داده شده است.

مطالعات مختلفی بر روی ارتباط پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی^{۱۰} ژن‌های گیرنده استروئیدی و ژن‌های متابولیزه‌کننده استروئید و اندومتریوز انجام شده است. نتایج در مورد ارتباط پلی مورفیسم‌های گیرنده استروژن و اندومتریوز متناقض است. برخی مطالعات ارتباط پلی مورفیسم گیرنده استروژن^{۱۱} و اندومتریوز را نشان داده‌اند (۲۰). در حالی که مطالعات دیگر این ارتباط را تأیید نکردند (۲۱). این تناقضات احتمالاً ناشی از تفاوت‌های قومیتی و حجم نمونه کوچک مطالعات ارتباطی است. در مطالعه دیگری فراوانی ژنوتیپ^{۱۰} پلی مورفیسم در ژن‌های متابولیزه‌کننده استروژن در بیماران مبتلا به اندومتریوز در مقایسه با گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفته است. از میان این پلی مورفیسم‌ها، واریانت‌هایی در ژن HSD17B1 به طور قابل توجهی معنی‌دار بودند (۲۲). در مطالعه دیگری نشان داده شده است که پلی مورفیسم شناسایی شده در ژن گیرنده پروژسترون به اختلالات رشد در بافت‌های حساس به هورمون کمک می‌کند و با سرطان پستان و تخمدان مرتبط است (۲۳). به نظر می‌رسد که تغییر گیرنده به وسیله واریانت‌ها بر خواص اتصال لیگاند و هورمون تأثیر گذاشته و منجر به کنترل ناکافی میتنی بر گیرنده استروژن و فعال شدن بیش از حد استروژن می‌شود. این پلی مورفیسم‌ها در زنانی که مبتلا به اندومتریوز می‌باشند بیشتر دیده می‌شود (۲۴). پلی مورفیسم‌های موجود در ژن‌های سیتوکین به دلیل درگیری آن‌ها در اندومتریوز به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفتند (۲۵). گلوکاتینون S ترانسفرازها^{۱۲} آنزیم‌هایی هستند که در سم‌زدایی طیف وسیعی از ترکیبات سمی و سرطان‌زا از جمله دیوکسین^{۱۳} نقش دارند. دو مورد از SNP‌های مورد مطالعه در آنزیم‌های سم‌زدایی در ژن‌های GSt، GStM1 و GStT1 هستند که به ترتیب بر روی کروموزوم‌های 1p13.3 و 22q11.2 قرار دارند.

10- SNP

11- ESR1

12- GSts

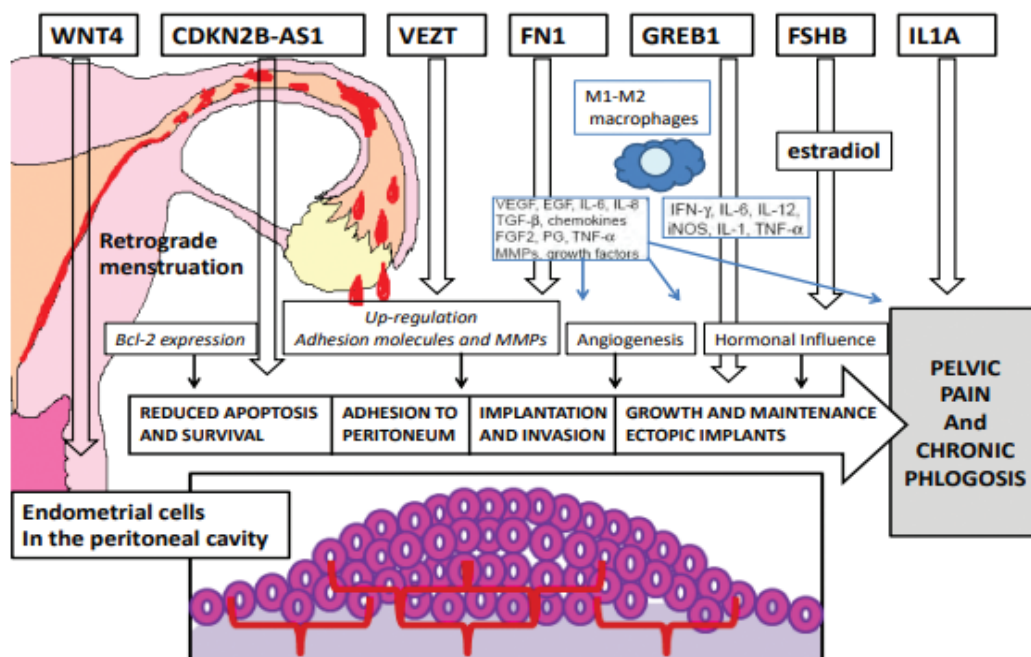
13- dioxin

14- Genome-wide association

15- cyclin-dependent kinase inhibitor 2B anti sense RNA



عکس ۱: مهم ترین ژن های مرتبط با اندومتریوز در این تصویر نشان داده شده است جهش در ژن های ذکر شده در تصویر می تواند با کاهش مرگ برنامه ریزی شده سلولی، تاثیر بر روی مولکول های چسبنده سلولی، رگ زایی، اختلالات هورمونی در شروع و پیشرفت اندومتریوز نقش داشته باشند (۲)



نتیجه گیری

نقش متغیرهای مهم خطر ابتلا به اندومتریوز مهم است. با این که در دهه های گذشته از طریق تکنیک های مولکولی و مطالعات ارتباطی شاهد پیشرفت های فراوانی در درک عوامل مؤثر در بروز اندومتریوز بوده ایم، با این حال پاتوفیزیولوژی دقیق آندومتر هنوز نامشخص است. اهداف بلند مدت در کشف اساس ژنتیکی اندومتریوز تشخیص زود هنگام و بهبود روند درمان می باشد.

مطالعات صورت گرفته شواهد زیادی از نقش عوامل متعدد ژنتیکی در بروز عارضه اندومتریوز را نشان می دهد. با این وجود، واضح است که تفاوت هایی در ارتباط ژنتیکی در اندومتریوز بین جمعیت های مختلف در سراسر جهان وجود دارد. بنابراین، مطالعه اساس ژنتیکی این واریانت ها در چندین جمعیت و تکرار نتایج قبلی به منظور تعریف

References:

- 1- Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291(5507):1304-51.
- 2- Angioni S, D'Alterio MN, Coiana A, Anni F, Gessa S, Deiana D. Genetic characterization of endometriosis patients: review of the literature and a prospective cohort study on a Mediterranean population. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(5):1765.
- 3- Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC, Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1980;137(3):327-31.
- 4- Lamb K, Hoffmann RG, Nichols TR. Family trait analysis: a case-control study of 43 women with endometriosis and their best friends. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1986;154(3):596-601.
- 5- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9447):1789-99.
- 6- Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2002;77(6):1148-55.
- 7- Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Human Reproduction Update*. 2007;13(4):395-404.
- 8- Sinaii N, Cleary SD, Younes N, Ballweg ML, Stratton P. Treatment utilization for endometriosis symptoms: a cross-sectional survey study of lifetime experience. *Fertility and Sterility*. 2007;87(6):1277-86.
- 9- Frey GH. The familial occurrence of endometriosis; report of five instances and review of the literature. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1957;73(2):418-21.
- 10- Ranney B. Endometriosis. IV. Hereditary tendency. *Obstetrics and gynecology*. 1971;37(5):734-7.
- 11- Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1993;72(7):560-4.
- 12- Malinak LR, Buttram VC, Jr., Elias S, Simpson JL. Heritage aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1980;137(3):332-7.
- 13- Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1997;76(6):559-62.
- 14- Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, Montgomery GW, Bahlo M, Smith V, et al. Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *American Journal of Human Genetics*. 2005;77(3):365-76.
- 15- Daftary GS, Taylor HS. EMX2 gene expression in the female reproductive tract and aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(5):2390-6.
- 16- Taylor R, Lebovic D, Barbieri S. Endometriosis. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. WB Saunders, Philadelphia; 2009.
- 17- Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Xue Q, Attar E, Trukhacheva E, et al. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2010;28(1):36-43.
- 18- Aghajanova L, Velarde MC, Giudice LC. The progesterone receptor coactivator Hic-5 is involved in the pathophysiology of endometriosis. *Endocrinology*. 2009;150(8):3863-70.
- 19- Kitawaki J, Obayashi H, Ishihara H, Koshiba H, Kusuki I, Kado N, et al. Oestrogen receptor-alpha gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2001;16(1):51-5.
- 20- Luisi S, Galleri L, Marini F, Ambrosini G, Brandi ML, Petraglia F. Estrogen receptor gene polymorphisms are associated with recurrence of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2006;85(3):764-6.
- 21- Huber A, Keck CC, Heffler LA, Schneeberger C, Huber JC, Bentz EK, et al. Ten estrogen-related polymorphisms and endometriosis: a study of multiple gene-gene interactions. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;106(5 Pt 1):1025-31.
- 22- Govindan S, Ahmad SN, Vedicherla B, Kodati V, Jahan P, Rao KP, et al. Association of progesterone receptor gene polymorphism (PROGINS) with endometriosis, uterine fibroids and breast cancer. *Cancer Biomarkers: Section A of Disease Markers*. 2007;3(2):73-8.
- 23- De Carvalho CV, Nogueira-De-Souza NC, Costa AM, Baracat EC, Girão MJ, D'Amora P, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450c17alpha (CYP17) and progesterone receptor genes (PROGINS) in the assessment of endometriosis risk. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2007;23(1):29-33.
- 24- Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2001;75(1):1-10.
- 25- Hardy J, Singleton A. Genomewide association studies and human disease. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(17):1759-68.
- 26- Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2008;118(5):1590-605.
- 27- Gaetje R, Holtrich U, Engels K, Kissler S, Rody A, Karn T, et al. Endometriosis may be generated by mimicking the ontogenetic development of the female genital tract. *Fertility and Sterility*. 2007;87(3):651-6.
- 28- Cribb AE, Knight MJ, Dryer D, Guernsey J, Hender K, Tesch M, et al. Role of polymorphic human cytochrome P450 enzymes in estrone oxidation. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2006;15(3):551-8.
- 29- Powell JE, Fung JN, Shakhbuzov K, Sapkota Y, Cloonan N, Hemani G, et al. Endometriosis risk alleles at 1p36.12 act through inverse regulation of CDC42 and LINC00339. *Human Molecular Genetics*. 2016;25(22):5046-58.
- 30- Goumenou AG, Arvanitis DA, Matalliotakis IM, Koumantakis EE, Spandidos DA. Loss of heterozygosity in adenomyosis on hMSH2, hMLH1, p16Ink4 and GALT loci. *International Journal of Molecular Medicine*. 2000;6(6):667-71.
- 31- Home BD, Carlquist JF, Muhlestein JB, Bair TL, Anderson JL. Association of variation in the chromosome 9p21 locus with myocardial infarction versus chronic coronary artery disease. *Circulation Cardiovascular Genetics*. 2008;1(2):85-92.