

Endometriosisa eta ezaugarri antropometriko eta menstrualak: oinarri genetiko komunaren bila

*Endometriosis and anthropometric and menstrual traits:
searching for common genetic roots*

Aiara Garitazelaia, Jose Ramon Bilbao, Nora Fernandez-Jimenez, Iraia García-Santisteban

UPV/EHU, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Genetika, Antropologia Fisikoa eta
Animalien Fisiologia Saila eta Biocruces-Bizkaia Osasun Ikerketan Institutua

agaritazelaia001@ikasle.ehu.eus

Laburpena

Endometriosisa kausa ezezaguneko gaixotasun ginekologiko ohikoenetariko bat da, funtzionalki aktiboa den endometrio-ehuna umetoki-barrunbetik kanpo haztean agertzen dena. Fenotipo ugariarekin erlazionatu da, hala nola neurri antropometrikoekin eta ezaugarri menstrualekin. Hala ere, ez da oraindik ezagutzen azken horiek eta endometriosiak oinarri genetiko bera partekatzen duten. Genetika komun hori aztertzeko, bi lagineko ausazkotze mendeldarraren (2SMR) analisia egin genuen, GWAS ikerketetako datu publikoak erabiliz. Gure emaitzen arabera, pisu baxuak eta hilekoaren ziklo laburrek endometriosiarekin harreman genetikoa dute. Are gehiago, badirudi erlazio hori kausala izan litekeela.

Gako-hitzak: Endometriosisa, ausazkotze mendeldarra, ezaugarri antropometrikoak, ezaugarri menstrualak

Abstract

Endometriosis, of unknown cause, is one of the most prevalent gynecological diseases, characterized by the presence of functionally active endometrial tissue outside the womb. It has been associated with many phenotypes, such as anthropometric and menstrual traits. However, whether these traits and endometriosis share common genetic roots is still undetermined. To investigate this, we performed a two-sample Mendelian randomization (2SMR) analysis, using public data from GWAS studies. Our results showed a genetic link between low weight and short menstrual cycles and endometriosis. Furthermore, it seems that this relationship could be causal.

Keywords: Endometriosis, mendelian randomization, anthropometric traits, menstrual traits

<https://doi.org/10.26876/osagaiz.2.2021.417>

1. Sarrera eta motibazioa

Endometriosisa kausa ezezaguneko gaixotasun ginekologiko ohikoenetariko bat da eta ugaltze-adinean dauden emakumeen % 10ek pairatzen du (1). Gaitz kroniko eta multisistemiko hori funtzionalki aktiboa den endometrio-ehuna umetoki-barrunbetik kanpo hazten denean azaltzen da (2). Lekuz kanpoko endometrio-ehun horrek estrogeno bidezko hantura-erantzun kronikoa pizten du eta pelbiseko mina eta antzutasuna eragiten ditu (3,4). Bi sintoma klasiko horietaz gain, endometriosisa

Aiara Garitazelaia, Jose Ramon Bilbao, Nora Fernandez-Jimenez etalraia García-Santisteban

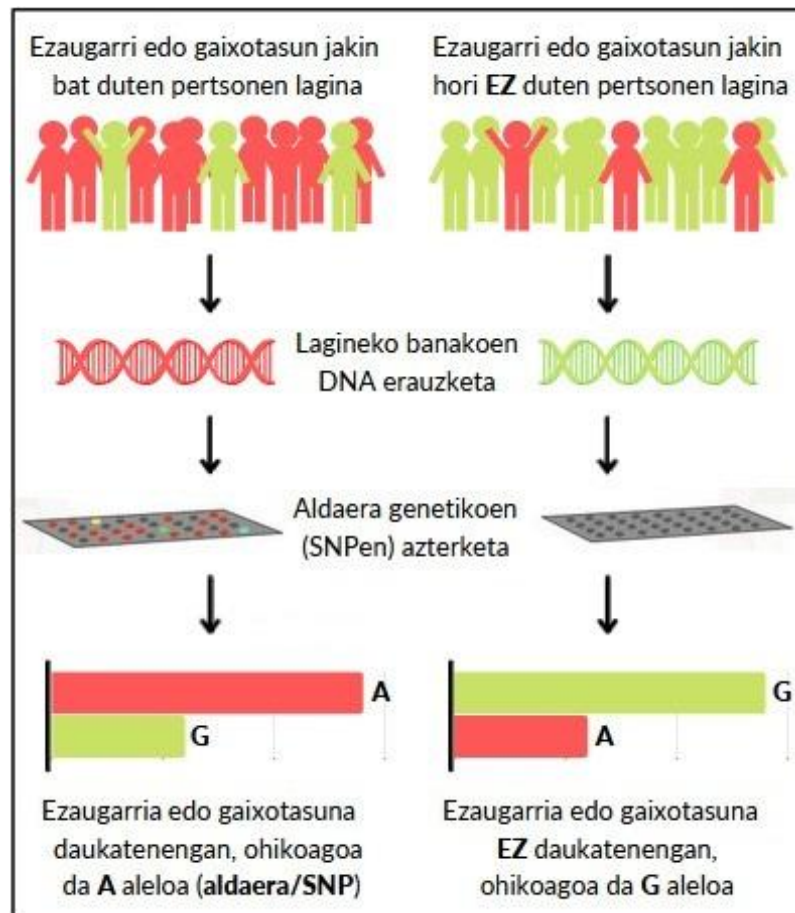
duten emakumeetan era askotako sintomak ager daitezke, haren aurkezpena konplexu eta heterogeneoa den seinale (2). Gainera, eritasuna fenotipo ugariarekin erlazionatu da, hala nola neurri antropometrikoekin eta hilekoaren hainbat ezaugarriekin (5, 6).

Ezaugarri antropometrikoetan sakonduz, zenbait azterketak endometriosisa izateko arrisku handiagoa aurkitu dute pisu eta gorputz-masaren indize (GMI) txikiagoa duten emakumeen artean, baita garaiera handiagoa dutenen artean ere. Horietaz gain, gerri-aldaka indizearekin ere lotu izan da, indize baxuagoarekin zehazki (7, 8). Indize horrek gorputzaren gantz-antolaketa adierazle gisa jokatzen du. Horrela, indize baxuagoak gorpuzkera ginekoiderako joera erakusten du (aldaka inguruan gerrian baino gantz-pilaketa gehiago). Dena den, esan beharra dago endometriosiak neurri horiekin daukan erlazioaren norakoak ezezagunak direla oraindik.

Beste alde batetik, asoziazioa aurkitu da endometriosiaren eta hilekoarekin erlazionatutako zenbait ezaugarriren artean. Hain zuzen ere, eritasunaren intzidentzia altuagoa ikusi da menarkia (lehen hileko) goiztiarra, hileko arteko ziklo laburragoak eta hilekoaren fluxu eta iraupen handiagoa duten emakumeen artean (9, 10). Horrek guztiak iradokitzen du hilekoarekiko esposizio luzeagoak endometriosisa pairatzeko arriskua areagotzen duela (11). Menopausiaren adinari dagokionez, aldiz, ikerketa batzuek endometriosisa menopausia berantiarrarekin erlazionatzen dute (11, 12) eta beste batzuek menopausia goiztiarrarekin (13, 14). Berrito ere, patologia horien eta ezaugarri menstrualen arteko lotura zer-nolakoa den oraindik ez da argitu, ez eta erlazio horiek jatorri genetikoak duten ere.

Endometriosisa gaixotasun konplexua da, hots, ingurunearen eta gene askoren parte-hartze txikien eraginpekoa (15). Genetikaren eragina nahiko handia da, % 47-51koa hain zuzen (16, 17); hori dela eta, ikerkuntza ugari egin dira endometriosisian eragina duten geneak edota aldaera genetikoak ezagutzeko, gaitzaren oinarria ulertze aldera (18). Endometriosisa bezala, eritasun horrekin erlazionatuta dauden fenotipoak ere ezaugarri konplexuak dira eta baliteke genetikak horiengan ere eragin aldakorra edukitzea.

1. irudia. Genoma osoaren asoziazio-ikerketek (GWASek) jarraitzen duten prozesua.



Ezaugarri eta gaixotasun konplexuak aztertzeko, genoma osoaren asoziazio-ikerketak (ingelesezko Genome-WideAssociationStudy edo GWAS) erabiltzen dira. GWASetan gaixotasun edo ezaugarri jakina duten eta ez duten indibiduen bi talderen DNA laginak analizatzen dira, nukleotido bakarreko polimorfismoen (ingelesezko Single-NucleotidePolymorphism edo SNP) mailan. SNPak DNA sekuentziaren kokapen zehatz batean dauden aldaketak dira. Kokapen bakoitzean egon daitekeen aldaera bakoitzari alelo deritzogu eta GWASaren bi taldeetan aurkitzen diren aleloen maiztasunak konparatuz, ezaugarri edo eritasun konkretua edukitzeko suszeptibilitatearekin erlazionatzen diren SNPak ezagutuko ditugu (19) (1. irudia).

Aurretik aipatu dugun bezala, behaketazko ikerlan epidemiologikoez endometriosia ezaugarri antropometriko eta menstrualekin erlazionatu dute, baina loturaren bat badagoela aurkitzeaz haratago, ezin izan dute bestelako informaziorik eman. Izan ere, azterlan horietan inferentzia kausala oztopa dezaketen nahaste-faktoreak sartzen dira jokoan (20). Arazoa gainditzeko, ikerlariak entsegu klinikoetan erabiltzen den ausazkotzeaz baliatzen dira. Hala ere, entsegu horiek desabantailak ere badituzte, besteak beste, lagin-tamaina oso handien beharra. Horri guztiari irtenbidea ematen, ausazkotze mendeldar (ingelesezko MendelianRandomization edo MR) deituriko metodo estatistikoa daukagu, esposizioaren eta ondorioaren arteko erlazio kausala aztertuko duena, GWASetan ikertutako aldaera genetikoak (SNPak) bitartekari gisa erabiliz. MRanGWASetatik esposizioarekin erlazioa erakutsi duten SNPak lor daitezke, baita ondorioarekin erlazioa erakutsi dutenak ere. Bi SNP-multzo horiek konparatzean, esposizioarekin zein ondorioarekin harremana duten SNPak identifikatzen baditugu, bi ezaugarriek oinarri genetikoren bat partekatzen duela suposa dezakegu. Genetika zorizkoa denez banakoetan, aurkitutako emaitzak fidagarriak direla ziurta dezakegu, hau da, ez daudela nahaste-faktoreen menpe (21, 22). Beste era batera esanda, metodo honekin ausazkotzea guk egin beharrean genetikak berak egingo du.

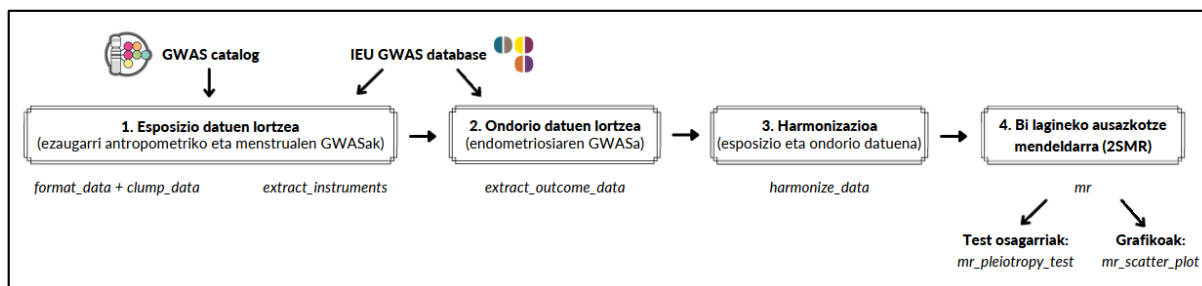
GWASen azken urteotako gorakadari esker, SNPei buruzko datu asko publiko bihurtu dira, ausazkotze mendeldarraren hedapena ahalbidetuta. MR metodoan hainbat aukera dago. Horietako batek, bi lagineko ausazkotze mendeldarrak (TwoSample MR edo 2SMR) hain zuzen, esposizio- eta ondorio-datuak bi lagin ezberdinetatik hartzen ditu (2. irudia). 2SMR analisiaren helburua, bi GWAS independenteren datuak esposizio eta ondorio gisa erabiliz, haien arteko asoziazio kausala aurkitzea izango da.

2. irudia. Bi lagineko ausazkotze mendeldarraren (2SMR) metodoaren oinarria azaltzen duen eskema.



Batzuetan, ordea, asoziazio horren oinarrian ez da kausalitatea egongo, pleiotropia baizik. Pleiotropia agertzen denean, aldaera genetikoek (SNPeek) esposizioari eta ondorioari bide ezberdinetatik eragingo diete, bi horien artean erlazio kausalik egon gabe (3. irudia).

4. irudia. 2SMR analisia egiteko jarraitutako pausoen eskema, erabilitako komandoekin.



3.2. Emaitzak

Endometriasiarekin erlazionaturiko fenotipo antropometriko eta menstrualek gaitasunarekin oinarri genetiko konpartitzen duten aztertzeko, bi lagineko ausazkotze mendeldarraren (2SMR) analisia burutu genuen. 2SMRan bi lagin ezberdin behar dira, esposizioa eta ondorioa ordezkatzeko dituztenak, hain zuzen. Gure kasuan, esposizio-datuak ezaugarri konplexuen (antropometriko eta menstrualen) GWASetatik lortu genituen, eta ondorio-datuak, berriz, endometriasiaren GWAS batetik.

Neurri antropometrikoen eta endometriasiaren arteko loturaren 2SMR analisiari dagokionez, pisua, garaiera, GMIa eta gerri-aldaka indizea hartu genituen esposizio moduan. Emaitzen arabera, endometriasiak pisuarekin erlazio genetiko estatistikoki esanguratsua du (1. taula). 5. irudiko sakabanatze-diagrametan (ingelesezko scatter-plot) adierazten denez, pisu baxuagoa izateko joera genetikoak endometriosia garatzeko arrisku handiagoa ematen du.

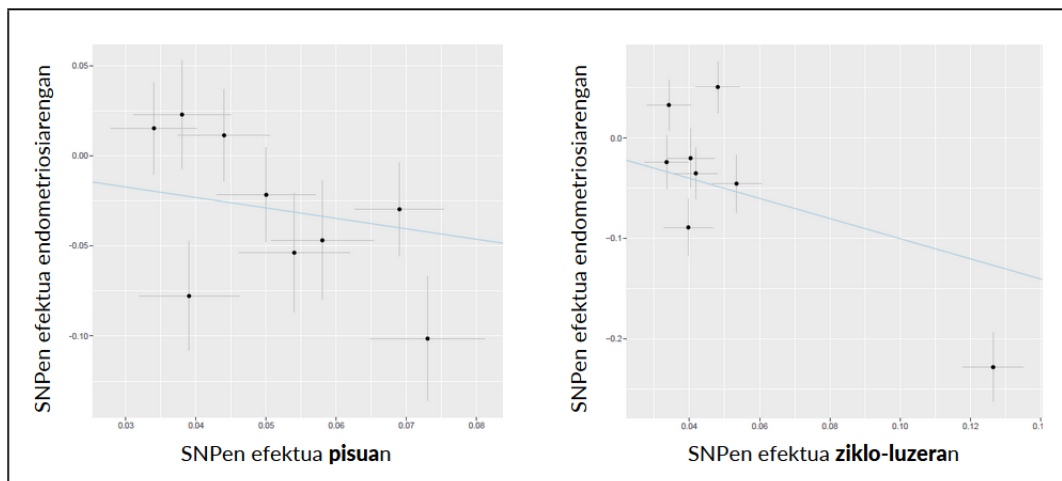
Ezaugarri menstrualei dagokienez, aztertutako ezaugarriak menarkia eta menopausiaren adinak, hilekoaren ziklo-luzera eta hileko-fluxuaren kantitate eta iraupena izan ziren. Kasu honetan, ziklo-luzerak asoziazio genetiko esanguratsua aurkeztu zuen endometriasiarekin (1. taula). Hain zuzen ere, analisiak eritasuna jasateko probabilitate altuagoa erakutsi zuen hileko arteko denbora laburrerako joera genetikoak duten emakumeetan (5. irudia).

Esan beharra dago hileko-fluxuaren eta endometriasiaren arteko 2SMR analisiak SNP bakarra aurkitu zuela harremana bultzatzen, eta ondorio sendoak ateratzeko ezintasunagatik emaitzak analititik kanpo utzi ditugu.

1. taula. Ezaugarri antropometriko eta menstrual bakoitza esposiziotzat hartuta lortutako 2SMR analisiaren emaitzak, alderantzizko bariantza haztatua (ingelesezko InverseVarianceWeighted edo IVW) metodoa erabiliz. Emaitza esanguratsuak ($p < 0,05$) beltzez markatuta.

Esposizioa	Beta balioa	Errore estandarra	p balioa
Pisua	-0,579	0,239	0,015
Garaiera	-0,025	0,104	0,808
Gorputz-masaren indizea	-0,279	0,144	0,053
Gerri-aldaka indizea	-0,108	0,249	0,665
Menarkiaren adina	-0,315	0,169	0,061
Hilekoaren ziklo-luzera	-1,004	0,403	0,013
Menopausiaren adina	-1,883	1,042	0,071

5. irudia. Pisu eta hilekoaren ziklo-luzera ezaugarrien sakabanatze-diagramak. Bi hauek dira endometriosiarekin asoziazio genetiko estatistikoki esanguratsua erakutsi dutenak.



Aurretik azaldutako analisiek ezaugarri ezberdinen eta endometriosiaren arteko erlazio genetikoak dagoen erakuts diezagukete. Harremana kausala edo pleiotropikoa den aztertzeko, pleiotropia-analisia gauzatu genuen. Emaitzek GMIaren eta endometriosiaren artean lotura pleiotropikoa dagoela erakutsi zuten, baina gainerako ezaugarri guztien eta endometriosiaren arteko harreman esanguratsurik ez zen identifikatu. Horien artean garrantzitsuenak pisu eta ziklo-luzeraren ezaugarriak izango lirateke (2SMR esanguratsua lortu dutenak) eta bi horietan pleiotropia-analisia esanguratsua ez izateak haien eta endometriosiaren artean erlazio kausalak egon litezkeela iradokitzen du.

3.3. Eztabaida

Azken urte hauetan zehar, endometriosisa ohikoak diren fenotipo edo ezaugarri konplexu askorekin batera azaldu ohi dela aditzera eman dute ikerketa epidemiologiko ugariak (2). Askoz murriztagoak izan dira, ordea, asoziazio horren oinarri genetikoak ikertzen literaturan aurkitutako azterlanak. Esku artean daukagun lan honetan, bi lagineko ausazkotze mendeldarraren metodoa dela medio, endometriosiaren eta ohiko ezaugarri horien arteko lotura genetikoak aztertu dugu, lehenengo aldiz, guztiz publikoak diren GWAS azterketen datuak erabilia.

Lehenik eta behin, endometriosiaren eta hainbat neurri antropometrikoren (pisu, garaiera, GMI eta gerri-aldaka indize) arteko harremanari buruz gehiago jakiteko analisiak gauzatu genituen. Horien artean, gaitzaren eta pisuaren arteko erlazio estatistikoki esanguratsua azaldu zaigu. Zehazki, pisu baxuagorako joerak endometriosisa garatzeko arriskua handitzen duela erakutsi digute eskuratutako datuek, orain arte literaturako ebidentziak zioen bezalaxe (8). Gainera, bi horien arteko loturaren oinarrian ez da pleiotropiarik aurkitu, hortaz, pisuak endometriosiaren eragin kausala izan dezakeela dirudi.

Era berean, ezaugarri menstrualen (menarkia eta menopausiaren adinak, hilekoaren ziklo-luzera eta hileko-fluxuaren kantitate eta iraupena) endometriosiarekiko asoziazioa miatu genuen. Oraingoan, gaitzaren eta hilekoaren ziklo-luzerarekin lotura esanguratsua duela ikusi dugu, hain zuzen ere, ziklo-luzera laburrarekin lotutako predisposizio genetikoak endometriosisa pairatzeko aukera handitzen duela aurkitu dugu, sarreran aipatutako ebidentziak erakutsi moduan (10). Beraz, hein batean behintzat, informazio hau bat dator hilekoarekiko esposizio handiagoak eritasuna azaltzeko aukerak emendatzen dituela defendatzen duen orain arteko teoriarekin (11). Aipatzekoa da hilekoen arteko iraupenak eta endometriosiak ez dutela harreman pleiotropikorik azaldu, horrenbestez, hilekoarekiko esposizio handiagoa eragiten duen oinarri genetikoak patologiarenean kausatzen duela izan liteke.

Ikerlan honen abantaila nabarmenetako bat 2SMR analisia publikoak diren datuak erabiliz aurrera eramanez izan da. Izan ere, datu publikoak erabiltzeak ezagutza zientifikoa modu efizientean



lortzea ahalbidetzen du. Hau esanda, ezin dugu ahaztu muga batzuk ere badituela ikerlan honek. Hasteko, ondorio-datuak lortzeko egokiena izan zitekeen GWASa ez zegoen publikoki eskuragarri. Halaber, esposizio-datuak lortzeko erabilitako GWASek ere euren mugak izan dituzte. Alde batetik, emakumeetan soilik burututako azterlanen lagin-tamainak ez ziren oso handiak, eta bestetik, europar jatorrikoak ziren guztiak, lortutako emaitzak beste jatorrietako emakumeetara zabaltzea zailduz.

4. Ondorioak

Guztiz publikoak diren datuak eta 2SMR metodoa erabiliz, endometriosiaren eta berarekin erlasionaturiko ohiko ezaugarri konplexuen genetika komun posiblea aztertu duen lehen analisi sistematikoa da hau. Lan honi esker, pisu baxua eta hilekoaren ziklo laburrak, genetika tartean dela, endometriosiaren kausa direla ezagutu dugu.

5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Lagin-tamaina handiagoko eta beste jatorrietako GWASak publikoki eskuragarri daudenean, horiek erabiliz mota honetako ikerketaren bat berregitea aproposa litzateke, lan honen potentzia estatistiko txikiagatik erantzun gabe geratu diren galderak argitzeko eta lortutako datuak europar jatorria ez duten emakumeetara zabaltzeko.

Bestalde, egindako 2SMR analisiak lotura genetikoak ezarri ditu endometriosiaren eta hainbat ezaugarriaren artean, aldaera genetikoak (SNPak) bitarteko gisa erabiliz. SNP konkretu horiek zeintzuk diren eta erlazio genetiko horretan zer-nolako ekarpena duten aztertzea izango litzateke lan honen hurrengo pausoa. Horrela, genetikak endometriosisian duen ekarpena hobeto ulertu ahalko genuke.

Azkenik, aurkitutako emaitzek (edota emaitza hauek oinarri hartuta etorkizunean lor daitezkeen emaitza berriek) praktika klinikoan eduki lezaketean erabilgarritasuna sakonago aztertzea interesgarria litzateke. Azken finean, lan honekin endometriosisia edukitzeko arriskua handitzen duten faktoreak aurkitu ditugu, gaitza daukaten emakumeak identifikatzen lagundu gaitzaketanak. Esaterako, geureganatutako informazioarekin, badakigu pelbiseko minagatik kontsultatzen duten pazienteek pisu baxua edota hileko-ziklo laburrak dituztenean euren jarraipena arreta handiagoz egitea probetxugarria izan litekeela. Honen inguruan ikertzen jarraitzeak endometriosisia pairatzen duten emakumeen egunerokotasunean onurak eduki litzake etorkizun hurbilean.

6. Eskerrak eta oharrak

Eskerrak eman nahiko genizkieke Rebeca Arauzo, Jokin de Miguel eta Aintzane Rueda ikerketa-kideei, euren laguntzagatik. Era berean, FinnGen ikerketako partaide eta aztertzaileak eskertu nahiko genituzke.

7. Erreferentziak

1. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan KT, Missmer SA. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:1-15.
2. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1244-1256.
3. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS, Allen L, Arendas K, Leyland N, Allaire C, Awadalla A, Best C, Contestabile E, Dunn S, Heywood M, Leroux N, Potestio F, Rittenberg DA, Singh SS, Soucy R, Wolfman WL, Senikas V. Endometriosis: Diagnosis and Management. *J Endometr Pelvic Pain Disord.* 2010;2(3):107-134.

Aiara Garitazelaia, Jose Ramon Bilbao, Nora Fernandez-Jimenez et al. Garcia-Santisteban

4. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):261-275.
5. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209: 3-7.
6. Viganò P, Somigliana E, Panina P, Rabellotti E, Vercellini P, Candiani M. Principles of phenomics in endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(3):248-259.
7. Shah DK, Correia KF, Vitonis AF, Missmer SA. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1783-1792.
8. Farland LV, Missmer SA, Bijon A, Gusto G, Gelot A, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis. *Hum Reprod*. 2017;32(8):1732-1742.
9. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil Steril*. 2012;98(3):702-712.
10. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Malspeis S, Willett WC, Hunter DJ. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2004;104(5):965-974.
11. Giudice LC. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010;362(25), 2389–2398.
12. Coleman L, Overton C. GPs have key role in early diagnosis of endometriosis. *Practitioner*. 2015;259(1780):13-17.
13. Ruth KS, Beaumont RN, Tyrrell J, Jones SE, Tuke MA, Yaghootkar H, Wood AR, Freathy RM, Weedon MN, Frayling TM, Murray A. Genetic evidence that lower circulating FSH levels lengthen menstrual cycle, increase age at menopause and impact female reproductive health. *Hum Reprod*. 2016;31(2):473-481.
14. Boneva RS, Lin J-MS, Unger ER. Early menopause and other gynecologic risk indicators for chronic fatigue syndrome in women. *Menopause*. 2015;22(8):826–834.
15. Boyle EA, Li YI, Pritchard JK. An Expanded View of Complex Traits: From Polygenic to Omnigenic. *Cell*. 2017;169(7):1177-1186.
16. Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, Tornvall P, Kuja-Halkola R. Heritability of endometriosis. *Fertil Steril*. 2015;104(4):947-952.
17. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril*. 1999;71(4):701-710.
18. Chou Y-C, Chen M-J, Chen P-H, Chang C-W, Yu M-H, Chen Y-J, Tsai E-M, Tsai S-F, Kuo W-S, Tzeng C-R. Integration of genome-wide association study and expression quantitative trait locus mapping for identification of endometriosis-associated genes. *Sci Rep*. 2021;11(1):478.
19. Frayling TM. Genome-wide association studies: the good, the bad and the ugly. *Clin Med*. 2014;14(4):428–431.
20. Haycock PC, Burgess S, Wade KH, Bowden J, Relton C, Davey Smith G. Best (but oft-forgotten) practices: the design, analysis, and interpretation of Mendelian randomization studies. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):965-978.
21. Zheng J, Baird D, Borges M-C, Bowden J, Hemani G, Haycock P, Evans DM, Davey Smith G. Recent Developments in Mendelian Randomization Studies. *Curr Epidemiol Rep*. 2017;4(4):330–345.
22. Davey Smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. *Hum Mol Genet*. 2014;23(R1):R89-98.