

TESIS DOCTORAL



UNIVERSIDAD DE GRANADA

ESTUDIO DE LOS FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES ASOCIADOS AL RIESGO DE DESARROLLO DE ENDOMETRIOSIS

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

MARÍA TERESA DE HARO ROMERO

Directoras de la Tesis Doctoral:

Dra. Carmen Freire Warden y Dra. Olga Ocón Hernández

Granada, Septiembre 2025

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: María Teresa De Haro Romero
ISBN: 979-13-7015-092-1
URI: <https://hdl.handle.net/10481/113361>

Esta tesis doctoral ha sido apoyada por las siguientes **fuentes de financiación**:

- Proyecto "Contribución de la exposición humana a disruptores endocrinos en la génesis y desarrollo de endometriosis en mujeres en edad fértil. Proyecto EndEA". Co-IPs del proyecto: Dra. Olga Ocón y Dr. Francisco Artacho-Cordón. Financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III (PI17/01743).
- **Contrato Río Hortega** concedido a María Teresa de Haro Romero en la convocatoria 2022 de la Acción Estratégica en Salud por el Instituto de Salud Carlos III (CM21/00219). IP de la ayuda: Carmen Freire Warden.
- **European Project Human Biomonitoring for Europe Initiative (HBM4EU)**, cofinanciado por *Horizon 2020 Research and Innovation Program* (Código de expediente #733032). IP UGR: Mariana Fátima Fernández Cabrera.



UNIVERSIDAD
DE GRANADA



Instituto de Salud Carlos III



science and policy
for a healthy future

D./D^a María Teresa de Haro Romero ,

matriculado/a en el Programa de Doctorado en:

Medicina Clínica y Salud Pública

de la Escuela de Doctorado: Ciencias de la Salud de la Universidad de Granada, declara que la

tesis doctoral presentada con título: Estudio de los factores genéticos y ambientales asociados al riesgo de desarrollo de endometriosis

/

D./D^a María Teresa de Haro Romero ,

enrolled in the Doctoral Program in: Medicina Clínica y Salud Pública

of the Doctoral School: Ciencias de la Salud

of the University of Granada, declares that the doctoral

thesis submitted under the title: Estudio de los factores genéticos y ambientales asociados al riesgo de desarrollo de endometriosis

cumple los requisitos recogidos en el artículo 13.1 del R.D. 99/2011, de 28 de enero, es un trabajo original de investigación, sin contribución significativa de otra fuente que no aparezca convenientemente citada en la misma, y declarando adecuadamente la procedencia del contenido no original -incluidas, en su caso, herramientas de inteligencia artificial de acuerdo con la guía para uso y citación de herramientas de IA en Tesis doctorales de la Universidad de Granada y conforme a la normativa vigente.

/

meets the requirements of article 13.1 of R.D. 99/2011, of January 28, it is an original research work, without significant contribution from another source that is not conveniently cited in it, and adequately declaring the origin of the non-original content -including, where appropriate, artificial intelligence tools in accordance with the guide for use and citation of AI tools in doctoral theses of the University of Granada and in accordance with current regulations.

Asimismo, declaro que este trabajo no ha sido presentado y no lo será en el futuro como tesis doctoral, en ninguna universidad o institución de investigación, en España o en el extranjero.

La tesis doctoral que presento es el resultado de mi trabajo intelectual y creativo, y ha sido elaborado de acuerdo con los principios éticos y las normas de integridad vigentes en la comunidad académica.

Entiendo la política de la Universidad de Granada de tolerancia cero frente a prácticas inaceptables tales como la invención y/o falsificación de resultados y el plagio, y soy consciente de que la universidad se reserva el derecho a retirar mi título de doctor/a y adoptar cuantas medidas procedan legalmente, en caso de incumplimiento de este compromiso.

Por último, he garantizado la confidencialidad de los datos empleados y he tratado la información de forma adecuada, evitando sesgos y discriminación.

/

I also declare that this work has not been presented and will not be presented in the future as a doctoral thesis in any university or research institution, in Spain or abroad.

The doctoral thesis that I present is the result of my intellectual and creative work, and has been prepared in accordance with the ethical principles and standards of integrity in force in the academic community.

I understand the University of Granada's policy of zero tolerance towards unacceptable practices such as invention and/or falsification of results and plagiarism, and I am aware that the University reserves the right to withdraw my doctoral degree and to take whatever measures are legally appropriate in case of non-compliance with this commitment.

Finally, I have guaranteed the confidentiality of the data used and I have treated the information appropriately, avoiding bias and discrimination.

Fecha / Date: 08/09/2025

Firma / Signed: Firmado por DE HARO
ROMERO MARIA TERESA -
***2308** el día
08/09/2025 con un
certificado emitido
por AC FNMT Usuarios

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| RESUMEN | 5 |
| LISTADO DE ABREVIATURAS | 10 |
| LISTADO DE FIGURAS | 12 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 14 |
| 1.1 DEFINICIÓN DE ENDOMETRIOSIS..... | 14 |
| 1.2 EPIDEMIOLOGÍA..... | 16 |
| 1.3 ASPECTOS CLÍNICOS..... | 17 |
| 1.3.1 Tipos de lesión | 17 |
| 1.3.2 Anatomía microscópica | 19 |
| 1.3.3 Estadificación clínica de la endometriosis | 20 |
| 1.4 SINTOMATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO | 25 |
| 1.4.1 Sintomatología | 25 |
| 1.4.1.1 Dolor pélvico crónico | 26 |
| 1.4.1.2 Infertilidad | 28 |
| 1.4.1.3 Calidad de vida | 31 |
| 1.4.1.4 Riesgo de malignización | 32 |
| 1.4.2 Diagnóstico..... | 33 |
| 1.4.3 Tratamiento | 36 |
| 1.5 COSTES..... | 39 |
| 1.6 ETIOPATOGENIA..... | 40 |
| 1.7 FACTORES DE RIESGO..... | 44 |
| 1.8 DISRUPTORES ENDOCRINOS..... | 48 |
| 1.8.1 Definición | 48 |
| 1.8.2 Clasificación | 51 |
| 1.8.3 Sustancias perfluoroalquiladas (PFAS) | 54 |
| 1.8.4 PFAS en endometriosis | 62 |
| 1.9 FACTORES GENÉTICOS | 64 |
| 1.9.1 Predisposición genética | 64 |
| 1.9.1.1 Estudio de la predisposición genética de las enfermedades multifactoriales | 64 |
| Estudios de asociación del genoma completo (GWAS)..... | 67 |

| | |
|---|-----------|
| Estudios familiares. Tecnología <i>Next-Generation Sequencing</i> (NGS)..... | 67 |
| 1.9.1.2 Resultados actuales de los estudios de predisposición genética en endometriosis..... | 68 |
| 1.9.2 Mutaciones somáticas..... | 70 |
| 1.9.3 Alteraciones epigenéticas..... | 70 |
| 1.9.4 Clasificación de variantes..... | 72 |
| 1.9.4.1 Clasificación molecular de variantes..... | 72 |
| 1.9.4.2 Clasificación de variantes desde el punto de vista clínico. Recomendaciones del <i>American College of Medical Genetics and Genomics</i> (ACMG)..... | 75 |
| 2. HIPÓTESIS..... | 77 |
| 3. OBJETIVOS..... | 79 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 80 |
| 4.1 DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO..... | 80 |
| 4.2 RECOGIDA DE VARIABLES..... | 81 |
| 4.3 RECOGIDA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS..... | 82 |
| 4.4 OBJETIVO 1: EVALUAR LA EXPOSICIÓN A PFAS EN MUJERES CON Y SIN ENDOMETRIOSIS, ESTIMANDO SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO DE DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD..... | 83 |
| 4.4.1 Cuantificación de PFAS en muestras de plasma..... | 83 |
| 4.4.2 Procesamiento y pretratamiento de las muestras..... | 83 |
| 4.4.3 Condiciones de cromatografía y espectrometría de masas..... | 84 |
| 4.4.4 Control de calidad..... | 85 |
| 4.4.5 Análisis estadístico..... | 86 |
| 4.5 OBJETIVO 2: REALIZAR UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA SOBRE EL ESTUDIO DE LAS VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS AL DESARROLLO DE ENDOMETRIOSIS ESTUDIADAS POR TECNOLOGÍA <i>NEXT-GENERATION SEQUENCING</i> (NGS). | 90 |
| 4.5.1 Protocolo y registro..... | 90 |
| 4.5.2 Estrategia de búsqueda..... | 90 |
| 4.5.3 Criterios de elegibilidad..... | 91 |
| 4.5.4 Protocolo de selección..... | 91 |
| 4.5.5 Extracción de datos..... | 92 |
| 4.5.6 Evaluación de la calidad..... | 92 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 4.5.7 | Análisis de Ontología Génica (GO) y redes de interacción proteína-proteína (PPI)..... | 93 |
| 4.6 | OBJETIVO 3: DESCRIBIR LAS VARIANTES GENÉTICAS GERMINALES HALLADAS POR TECNOLOGÍA DE EXOMA CLÍNICO DIRIGIDO EN MUJERES CON ENDOMETRIOSIS | 93 |
| 4.6.1 | Obtención de las muestras | 93 |
| 4.6.2 | Extracción y purificación de ADN | 94 |
| 4.6.3 | Secuenciación del ADN | 94 |
| 4.6.4 | Anotación e interpretación de variantes en genes diana | 96 |
| 4.6.5 | Análisis <i>in silico</i> del impacto funcional y de la conservación evolutiva de las variantes en genes de interés..... | 98 |
| 5. | RESULTADOS..... | 102 |
| 5.1 | RESULTADOS OBJETIVO 1..... | 102 |
| 5.1.1 | Características de la población del estudio..... | 102 |
| 5.1.2 | Concentraciones de PFAS..... | 104 |
| 5.1.3 | Asociación entre PFAS y endometriosis..... | 107 |
| 5.2 | RESULTADOS OBJETIVO 2..... | 112 |
| 5.3 | RESULTADOS OBJETIVO 3..... | 138 |
| 6. | DISCUSIÓN..... | 159 |
| 6.1 | ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN A PFAS Y RIESGO DE ENDOMETRIOSIS | 159 |
| 6.2 | VARIANTES GENÉTICAS DESCRITAS EN ENDOMETRIOSIS | 164 |
| 6.2.1 | Revisión sistemática de variantes genéticas en endometriosis | 164 |
| 6.2.2 | Variantes genéticas halladas en los casos del proyecto EndEA | 173 |
| 6.3 | PERSPECTIVA INTEGRADORA DE LA SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA Y LA EXPOSICIÓN AMBIENTAL EN EL DESARROLLO DE LA ENDOMETRIOSIS..... | 181 |
| 6.4 | FORTALEZAS Y LIMITACIONES..... | 186 |
| 7. | CONCLUSIONES | 188 |
| | REFERENCIAS..... | 191 |
| | ANEXOS..... | 242 |
| | ANEXO 1. Protocolo PROSPERO | 242 |
| | ANEXO 2. Estrategia de búsqueda | 244 |
| | ANEXO 3. Artículo del objetivo 1 | 248 |
| | ANEXO 4. Tablas suplementarias del Objetivo 2..... | 249 |

RESUMEN

Introducción

La endometriosis es un trastorno ginecológico multifactorial que afecta aproximadamente al 10% de las mujeres en edad reproductiva. Se caracteriza por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, lo que genera dolor pélvico crónico, infertilidad y un notable impacto en la calidad de vida. Su etiología implica la interacción entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Entre los posibles factores de riesgo ambientales destacan disruptores endocrinos (DEs) como las sustancias perfluoroalquiladas (PFAS), compuestos persistentes ampliamente utilizados en productos de consumo y frecuentemente detectados en agua potable. Paralelamente, se estima que la predisposición genética puede explicar hasta el 50% de la variabilidad en el riesgo de desarrollar endometriosis. El conocimiento actual sobre la predisposición genética está basado en estudios GWAS (*Genome Wide Association Studies*); sin embargo, en los últimos años, las tecnologías de secuenciación masiva de nueva generación (NGS, *Next Generation Sequencing*) han permitido identificar múltiples variantes genéticas asociadas a la enfermedad, ampliando significativamente la comprensión de su base molecular y de los mecanismos patogénicos implicados.

Objetivos

El objetivo general de este trabajo fue evaluar el papel que desempeñan la exposición a PFAS y la presencia de variantes genéticas en el riesgo de desarrollar endometriosis. Para ello, se plantearon los siguientes objetivos específicos: 1) Evaluar la exposición a PFAS en mujeres con y sin endometriosis, estimando su asociación con el riesgo de desarrollo de la enfermedad; 2) Realizar una revisión sistemática de la literatura científica sobre las variantes genéticas asociadas a endometriosis, identificadas mediante NGS, con el fin de sintetizar la evidencia disponible, caracterizar los

principales genes implicados y comparar los hallazgos con GWAS; y 3) Describir las variantes genéticas germinales detectadas mediante exoma clínico dirigido en mujeres con endometriosis, analizando su frecuencia, potencial relevancia funcional y posible implicación en procesos biológicos relacionados con la fisiopatología de la enfermedad.

Material y métodos

Este trabajo se enmarca en el proyecto EndEA, un estudio observacional de casos y controles llevado a cabo entre 2018 y 2020 en dos hospitales públicos de Granada, en el que se incluyeron mujeres de edad reproductiva sometidas a cirugía abdominal, 57 de ellas diagnosticadas de endometriosis mediante inspección laparoscópica y confirmación histológica, y 135 controles sin evidencia de la enfermedad.

Esta tesis doctoral está estructurada en tres partes diferenciadas:

Para dar respuesta al Objetivo 1, se determinaron las concentraciones de diez PFAS (PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDODA, PFTrDA, PFOS y PFHxS) en muestras de plasma obtenidas de las participantes de EndEA mediante HPLC-MS/MS. La asociación entre la exposición a PFAS y el riesgo de endometriosis se evaluó mediante modelos de regresión logística, ajustados por edad, nivel educativo y paridad y se empleó regresión g-computacional para analizar el efecto conjunto de la mezcla de PFAS.

Para dar respuesta al Objetivo 2, se realizó una revisión sistemática de variantes genéticas identificadas por NGS, que incluyó artículos originales publicados hasta el 31 de diciembre de 2024, consultando las bases de datos *PubMed*, *Scopus*, *Embase* y *Web of Science*. Los términos de búsqueda combinaron descriptores relacionados con endometriosis, NGS y variantes genéticas. La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó mediante la herramienta Q-genie. Para explorar la funcionalidad de los genes identificados, se realizaron análisis de enriquecimiento ontológico de

términos de *Gene Ontology* (GO) y redes de interacción proteína-proteína (PPI) mediante las plataformas DAVID y STRING, respectivamente, aplicando un umbral de significación estadística de $p < 0,05$.

Para dar respuesta al Objetivo 3, se realizó un estudio descriptivo de variantes genéticas germinales en las mujeres con endometriosis del proyecto EndEA. El estudio se llevó a cabo mediante un análisis de exoma clínico dirigido, orientado a la detección de variantes germinales potencialmente implicadas en la enfermedad detectadas en la revisión sistemática. La interpretación de variantes se realizó conforme a los criterios del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG), valorando su posible patogenicidad, frecuencia poblacional y relevancia funcional. Además, se aplicaron predictores *in silico* para estimar el impacto funcional de las variantes identificadas, incluyendo herramientas bioinformáticas de predicción de deleteriedad y conservación evolutiva.

Resultados

Resultados del Objetivo 1: Exposición a PFAS y riesgo de endometriosis. Se observaron concentraciones plasmáticas más elevadas de varios compuestos PFAS en las mujeres con endometriosis respecto a los controles. Entre los analitos cuantificados, el ácido perfluorotridecanoico (PFTrDA) mostró una asociación significativa con un mayor riesgo de endometriosis (OR = 1,74; IC 95% = 1,11 – 2,73 por cada incremento de dos veces en la concentración plasmática). Asimismo, se identificaron asociaciones marginalmente significativas para el perfluorohexano sulfonato (PFHxS) y para la suma de PFAS de cadena corta. El efecto combinado de la mezcla total de PFAS se asoció de forma no significativa con un incremento del riesgo de la enfermedad (OR = 1,70; IC 95% = 0,73–3,80).

Resultados del Objetivo 2: Revisión sistemática de variantes genéticas identificadas por NGS. La revisión incluyó 17 estudios que reportaron variantes en un total de 951 genes (859 en línea somática, 104 en línea germinal y 12 en ambas). Se identificaron 45

genes descritos en más de un estudio, incluyendo *ABL2*, *ARHGAP35*, *ARID1A*, *ATP1A4*, *BMF*, *BRIP1*, *CSMD1*, *CSMD3*, *CTNNB1*, *DLGAP3*, *DMD*, *DNAH7*, *DSCAM*, *FAM161B*, *FAT3*, *FGFR4*, *GEN1*, *GPR128*, *HEATR1*, *HERC2*, *HIP1*, *KLHL6*, *KRAS*, *LONRF1*, *MTUS2*, *MUC16*, *MUC3A*, *MYH13*, *MYO3A*, *NEB*, *PCDHGA1*, *PCMTD1*, *PIK3CA*, *PKD1L1*, *PPP2R1A*, *PTEN*, *PTPN13*, *RNASEL*, *SYNE1*, *SYNE2*, *TP53*, *TTN*, *TYK2*, y *ZNF366*, y 24 genes previamente asociados a endometriosis en estudios GWAS, como *ACTL9*, *CCDC170*, *CIITA*, *CNTLN*, *CSMD1*, *CYP19A1*, *ESR1*, *FAM120B*, *FN1*, *GREB1*, *ID4*, *IL1A*, *KCNG2*, *MAP3K4*, *MPP4*, *OR10P1*, *PRUNE2*, *SMARCA2*, *SYNE1*, *TP53*, *VEGFA*, *VEZT*, *WT1* y *ZEB2*. Los análisis de enriquecimiento funcional mostraron implicación de rutas relacionadas con señalización hormonal, remodelado tisular, angiogénesis, procesos inmunitarios y adhesión celular.

Resultados del Objetivo 3. Estudio descriptivo de variantes genéticas germinales de las mujeres con endometriosis. Se identificaron variantes raras en el 88% de las muestras analizadas, localizadas en 38 de los 66 genes de interés seleccionados a partir de la revisión sistemática. La gran mayoría de las variantes fueron clasificadas como de significado clínico incierto (VUS, *Variant Uncertain Singnificance*) según los criterios ACMG. Los predictores *in silico* indicaron un potencial impacto funcional en variantes localizadas en genes asociados a proliferación y supervivencia celular, remodelado tisular, señalización hormonal estrogénica, angiogénesis y regulación epigenética.

Conclusión

Los resultados de este trabajo confirman que la exposición a determinados PFAS, en particular PFHxS y PFTrDA, se asocian con un incremento de la probabilidad de desarrollar endometriosis, probablemente a través de su acción como DEs que modulan vías hormonales, inflamatorias y angiogénicas. La revisión sistemática y el análisis de variantes genéticas mediante tecnologías de secuenciación de nueva generación permitieron identificar un conjunto de genes relevantes, implicados en procesos biológicos clave como la señalización estrogénica, la regulación

transcripcional, la angiogénesis, la adhesión celular y la resistencia a la apoptosis, si bien la elevada proporción de variantes VUS subraya la complejidad de su interpretación en enfermedades multifactoriales.

De forma conjunta, estos hallazgos sostienen la hipótesis de que la exposición ambiental y la predisposición genética confluyen en rutas biológicas comunes que favorecen el establecimiento y la progresión de las lesiones endometriósicas, con implicación de genes como *ESR1*, *VEGFA*, *PTEN* y *CTNNB1* y su interacción potencial con los efectos de los PFAS.

Este enfoque integrador pone de manifiesto la necesidad de desarrollar herramientas predictivas más precisas, basadas en la combinación de biomarcadores genéticos y ambientales, que permitan diseñar estrategias preventivas personalizadas y mejorar la identificación de mujeres con mayor riesgo de enfermedad. Finalmente, es prioritario investigar más acerca de la interacción entre tóxicos ambientales y predisposición genética, e impulsar políticas que reduzcan la exposición a DEs.

Palabras clave: Endometriosis, PFAS, disruptores endocrinos, susceptibilidad genética, variantes genéticas, NGS, exoma clínico, salud reproductiva femenina.

LISTADO DE ABREVIATURAS

- AMH:** *Anti-Müllerian hormone* (Hormona antimülleriana)
- BCF:** *Bioconcentration Factor* (Factor de bioconcentración)
- CLP:** *Classification, Labelling and Packaging Regulation* (Clasificación, etiquetado y envasado)
- ddPCR:** *Droplet digital PCR* (PCR digital)
- DDT:** Dicloro difenil tricloroetano
- DE:** Disruptor endocrino
- DIE:** *Deep Infiltrating Endometriosis* (Endometriosis infiltrante profunda)
- E2:** Estradiol
- EFSA:** *European Food Safety Authority* (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria)
- ER α :** *Estrogen Receptor alpha* (Receptor de estrógenos alfa)
- FDR:** *False Discovery Rate* (Tasa de detección de falsos positivos)
- FSH:** *Follicle stimulating hormone* (Hormona foliculoestimulante)
- GO:** *Gene ontology* (ontología génica)
- GWAS:** *Genome Wide Association Studies*
- IMC:** Índice de masa corporal
- HCB:** Hexaclorobenceno
- HPLC-MS/MS:** Cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas en tándem
- IGF-1:** *Insulin-like Growth Factor 1* (Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1)
- L-FABP:** *Liver-type Fatty Acid Binding Protein* (Proteína hepática de unión a ácidos grasos)
- LC PFAS:** *Long-Chain PFAS* (PFAS de cadena larga, con más de 7 átomos de carbono)
- LH:** *Luteinizing hormone* (Hormona luteinizante)
- MAF:** *Minor Allele Frequency* (fracción alélica menor)
- miRNAs:** MicroARNs
- NGS:** *Next Generation Sequencing* (secuenciación masiva)
- OAT:** *Organic Anion Transporter* (Transportador de aniones orgánicos)
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- PBDE:** *Polybrominated Diphenyl Ethers* (Éteres difenílicos polibromados)
- PCB:** *Polychlorinated biphenyls* (Bifenilos policlorados)
- PCDF:** *Polychlorinated dibenzofurans* (Furanos policlorados)
- PCO:** Plaguicidas organoclorados
- PFAA:** *Perfluoroalkyl substances* (Sustancias perfluoroalquiladas)

PFAS: *Polyfluoroalkyl substances* (Sustancias polifluoroalquiladas)

PFBS: *Perfluorobutane sulfonic acid* (Ácido perfluorobutanosulfónico)

PFCA: *Perfluoroalkyl carboxylic acids* (Ácidos perfluoroalquilcarboxílicos)

PFDA: *Perfluorodecanoic acid* (Ácido perfluorodecanoico)

PFDoDA: *Perfluorododecanoic acid* (Ácido perfluorododecanoico)

PFHpA: *Perfluoroheptanoic acid* (Ácido perfluoroheptanoico)

PFHxA: *Perfluorohexanoic acid* (Ácido perfluorohexanoico)

PFHxS: *Perfluorohexane sulfonate* (Sulfonato de perfluorohexano)

PFNA: *Perfluorononanoic acid* (Ácido perfluorononanoico)

PFOA: *Perfluorooctanoic acid* (Ácido perfluorooctanoico)

PFOS: *Perfluorooctane sulfonate* (Sulfonato de perfluorooctano)

PFSA: *Perfluoroalkyl sulfonic acids* (Ácidos perfluoroalquilsulfónicos)

PFTrDA: *Perfluorotridecanoic acid* (Ácido perfluorotridecanoico)

PFUnDA: *Perfluoroundecanoic acid* (Ácido perfluoroundecanoico)

PGE₂: Prostaglandina E₂

PI3K/AKT: *Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signals* (señales fosfatidilinositol 3-quinasa/proteína quinasa B)

POPs: *Persistent organic pollutants* (contaminantes orgánicos persistentes)

PPARs: Receptores activados por el proliferador de peroxisomas

PPI: *Protein-Protein Interaction* (interacción proteína-proteína)

PR: *Progesterone Receptor* (Receptor de progesterona)

PXR: *Pregnane X Receptor* (Receptor del pregnano X)

RANTES: *Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and Secreted*. Quimiocina también conocida como CCL5

RFA: Recuento de folículos antrales

ROS: *Reactive oxygen species* (especies reactivas de oxígeno)

SC PFAS: *Short-Chain PFAS* (PFAS de cadena corta cadena corta, con menos de 7 átomos de carbono)

SHBG: *Sex Hormone Binding Globulin* (Globulina fijadora de hormonas sexuales)

SNPs: *Single-Nucleotide Polymorphism* (Polimorfismos de un solo nucleótido)

SOP: Síndrome de ovario poliquístico

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor-alpha* (Factor de necrosis tumoral alfa)

TVS: *Transvaginal sonography* (Ecografía transvaginal)

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor* (factor de crecimiento endotelial vascular)

WES: *Whole Exome Sequencing* (secuenciación del exoma completo)

WGS: *Whole Genome Sequencing* (secuenciación del genoma completo)

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Hoja de trabajo para la clasificación quirúrgica de la endometriosis de la ASRM (American Society for Reproductive Medicine, 1997).

Figura 2. Esquema de los procesos inflamatorios desencadenados por el tejido endometriósico, que inducen la secreción de citoquinas y factores de crecimiento, lo que provoca la activación continua de las vías nociceptivas, alterándolas (Maddern et al., 2020).

Figura 3. Características clave de los DEs (La Merrill et al., 2020).

Figura 4. Estructura química básica de los PFAS (Blake & Fenton, 2020).

Figura 5. Clasificación de los PFAA según grupo funcional y número de átomos de carbono (adaptación de ITRC, 2023).

Figura 6. Interacciones entre factores genéticos y ambientales que intervienen en la etiología de la enfermedad compleja y la aparición de distintos fenotipos (Barnette et al., 2005).

Figura 7. Gráfico acíclico dirigido (*Directed acyclic graph*, DAG) utilizado para seleccionar factores de confusión en la asociación entre la exposición a PFAS y la endometriosis, diseñado con www.dagitty.net.

Figura 8. Matriz de correlación entre las concentraciones plasmáticas de PFAS en la población del estudio EndEA (n = 132).

Figura 9. Modelo G-computacional para el efecto de mezcla de PFAS en el riesgo de endometriosis. (a) Modelo ajustado por edad, nivel educativo y paridad. (b) Modelo ajustado por edad, nivel educativo, paridad e IMC. Las barras de color oscuro corresponden a PFAS con un efecto en la misma dirección que el efecto general. Las barras de color gris se refieren a PFAS con un efecto en la dirección opuesta al efecto global.

Figura 10. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios según PRISMA 2020.

Figura 11. Gráfico de barras de términos enriquecidos en genes de interés de esta revisión sistemática, coloreados por valores *p*.

Figura 12. *STRING clustering* mediante *clustering k-means* con 5 números de clúster basados en sus centroides. El clúster 1 (nodos de color rosa), el clúster 2 (nodos de color

amarillo) y el clúster 3 (nodos de color verde). Los conglomerados 4 (nodo de color azul marino) y 5 (nodo de color azul) comprometen un solo gen.

Figura 13. Distribución porcentual de los tipos de variantes identificadas mediante WES en las mujeres con endometriosis del proyecto EndEA en los 66 genes de interés. Se muestran los principales tipos de variantes moleculares detectadas: Variantes *missense* (cambio de sentido), *frameshift* (cambio del marco de lectura), variantes *in-frame* disruptivas, variantes que podrían afectar al *splicing* y variantes *nonsense*.

Figura 14. Resultados en las muestras de mujeres con endometriosis del proyecto EndEA. Se representa el número de variantes de alto impacto funcional identificadas en cada gen mediante WES, en orden decreciente de frecuencia.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN DE ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es una enfermedad ginecológica crónica, estrógeno-dependiente y multifactorial, caracterizada por la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad uterina (Shim et al., 2024).

Su extensión puede variar desde pequeñas lesiones hasta grandes endometriomas, con extensas fibrosis y adherencias a tejidos. Los órganos afectados difieren entre pacientes, aunque las localizaciones más comunes se encuentran dentro de la pelvis, incluyendo las trompas de Falopio, los ovarios, ligamentos uterosacros, la pared peritoneal, el intestino y el fondo del saco de Douglas (Zondervan et al., 2020). No obstante, aun siendo raros, cualquier órgano puede verse afectado (Andres et al., 2020).

Los síntomas de la enfermedad pueden tener un impacto sustancial en la calidad de vida de las pacientes y pueden variar desde dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico crónico e irregularidades menstruales, hasta infertilidad, complicaciones en el embarazo y el parto, e incluso se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer ginecológico en los casos más graves (Matias-Guiu & Stewart, 2018; Vercellini et al., 2023; Zondervan et al., 2020).

La amplia y compleja sintomatología asociada a la endometriosis contribuye significativamente al retraso en su diagnóstico. Transcurren una media aproximada de seis años desde la aparición de los primeros síntomas hasta la obtención de un diagnóstico definitivo (Armour et al., 2020; Shim et al., 2024). Este retraso se ha atribuido también en parte a que hasta hace pocos años la cirugía laparoscópica con la visualización de las lesiones endometriósicas eran los métodos de referencia para el diagnóstico de la enfermedad. En la actualidad, las guías de práctica clínica más recientes recomiendan como pruebas diagnósticas de primera línea las técnicas de imagen comúnmente empleadas en ginecología, como la ecografía transvaginal y la

resonancia magnética, debido a su carácter no invasivo y creciente precisión diagnóstica (ESHRE *Endometriosis Guideline Development Group*, 2022).

El tejido endometriósico presenta una marcada dependencia hormonal y su crecimiento, infiltración y diseminación están afectados por las fluctuaciones hormonales propias del ciclo menstrual (Kitawaki et al., 2002; Wu et al., 2022). Además, la enfermedad comparte características con procesos inflamatorios crónicos, como la formación de fibrosis y adherencias, y la presencia aumentada de macrófagos y monocitos en el líquido peritoneal (Ahn et al., 2016; Cousins et al., 2023; Giacomini et al., 2021; Zondervan et al., 2020). Una de las hipótesis más aceptadas sobre el mecanismo de acción de la enfermedad es la menstruación retrógrada, sustentada por la localización típica de las lesiones en la cavidad abdominal y la capacidad de las células endometriales para implantarse fuera del útero durante la menstruación (H. Masuda et al., 2021; Sampson, 1927). Sin embargo, dado que la menstruación retrógrada se observa en el 90% de las mujeres, se postula que la aparición de la enfermedad requiere de factores adicionales y de una susceptibilidad que depende de la interacción de factores genéticos, inmunológicos, hormonales y medioambientales (Cousins et al., 2023).

La endometriosis afecta predominantemente a mujeres en edad reproductiva; sin embargo, sus manifestaciones clínicas y las secuelas derivadas del tratamiento pueden persistir incluso durante la posmenopausia. Es por eso por lo que, al tratarse de una enfermedad crónica, las pacientes con endometriosis necesitan de un plan de atención sanitaria a largo plazo que incluya un seguimiento y un tratamiento médico y/o farmacológico eficaces, orientado a mejorar su calidad de vida, y tratando en lo posible reducir las intervenciones quirúrgicas ya que, hasta la fecha, no existe un tratamiento curativo eficaz para la endometriosis.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La estimación precisa de la prevalencia y tasa de incidencia de la endometriosis presenta importantes dificultades, principalmente debido a la amplia, variada y compleja sintomatología asociada a la enfermedad, lo que contribuye de forma significativa al retraso en su diagnóstico. No obstante, se sabe que la endometriosis es la causa más común de dolor pélvico crónico en mujeres fértiles y, a pesar de la falta de registros nacionales y de la ausencia o levedad de los síntomas en algunas mujeres, los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estiman que, globalmente, aproximadamente el 10% de las mujeres en edad reproductiva la padecen, unas 190 millones de mujeres, con una incidencia de diagnóstico incrementada entre los 40 y 45 años (OMS, 2024).

Según estimaciones recientes, la prevalencia global de la endometriosis puede llegar a estar entre el 16 y 20% (Moradi et al., 2021); sin embargo, estudios realizados en poblaciones específicas reportan cifras más bajas: un 6,1% en Estados Unidos (Fuldeore & Soliman, 2017), un 6,4% en Brasil (Szylit et al., 2025) y un 7% en Canadá (Singh et al., 2020). La prevalencia real en la población general sigue siendo incierta, probablemente debido a sesgos de selección en las poblaciones estudiadas y a las limitaciones de las técnicas diagnósticas disponibles, que tienden a infraestimar la enfermedad en mujeres asintomáticas o con síntomas leves, y a sobreestimarla en aquellas con sintomatología más grave. Recientemente se ha estimado que la incidencia global de la endometriosis en España es de 16,1 por 10.000 mujeres (0,16%), con una edad media de aparición de $36,8 \pm 5,4$ años (Ávalos Marfil et al., 2021), resultados que coinciden con los observados en otros países del entorno. En el norte de Italia, la incidencia bruta combinada de endometriosis y adenomiosis en mujeres premenopáusicas entre los 15 y 55 años de edad fue del 0,14%, incluyendo tanto los casos con confirmación histológica como aquellos diagnosticados clínicamente (Morassutto et al., 2016). Algo más baja que la reportada por un estudio israelí que situaba la incidencia en 10,8 por

cada 1.000 mujeres (1,08%) en el mismo rango de edad (Eisenberg et al., 2018). Por su parte, en Francia, un estudio centrado en mujeres hospitalizadas con sintomatología compatible con endometriosis reveló tasas de incidencia que oscilaron entre el 0,4 y el 0,6% en mujeres de 15 a 49 años (Von Theobald et al., 2016), lo que pone de manifiesto la variabilidad en los registros según la fuente de datos y el contexto clínico usado.

La endometriosis está reconocida desde hace tiempo como causa de infertilidad. De hecho, la infertilidad se considera uno de los dos síntomas cardinales, junto con el dolor pélvico crónico. Se estima que, de las mujeres en edad reproductiva que padecen endometriosis, aproximadamente un tercio de ellas presenta problemas de fertilidad, lo que supone casi el doble de la tasa observada en mujeres sin esta condición (Macer & Taylor, 2012). Asimismo, se ha reportado que hasta el 50% de las mujeres con infertilidad presentan endometriosis (Healy et al., 1994).

1.3 ASPECTOS CLÍNICOS

Las lesiones endometriósicas se localizan fundamentalmente en la pelvis, siendo las localizaciones más frecuentes los ovarios, las trompas de Falopio y el peritoneo pélvico. También pueden verse afectados el útero, el apéndice cecal, la vejiga, el recto y los uréteres (Lebovic & Falcone, 2022; Mason et al., 2020).

1.3.1 Tipos de lesión

Los tipos de lesión en endometriosis se definen según la infiltración del tejido endometriósico en el peritoneo pélvico. Existen tres formas: las lesiones peritoneales superficiales o no invasivas (menos de 5 mm de profundidad), los endometriomas ováricos o quísticos y la endometriosis infiltrante profunda (DIE, por sus siglas en inglés *Deep Infiltrating Endometriosis*) (más de 5 mm de profundidad) (Andres et al., 2020; Hsu et al., 2010).

Tipo I: Endometriosis peritoneal superficial

Se trata de lesiones tisulares similares al endometrio que afectan a la superficie peritoneal (Tomassetti et al., 2021). Suelen localizarse en los órganos pélvicos o en el peritoneo pélvico.

- Lesiones clásicas: de color azulado o negro-azulado, se asemeja al endometrio y puede estar asociada a depósitos de hemosiderina.
- Lesiones no clásicas: incluyen lesiones claras y rojas, con diferentes aspectos como lesiones petequiales, polipoides, hemorrágicas o en llamarada; o lesiones blancas, que incluyen áreas de fibrosis y cicatrización.

La endometriosis también puede encontrarse en la base de un defecto peritoneal denominado 'ventana de Allen-Masters' (Hsu et al., 2010).

Tipo II: Endometriosis ovárica o endometrioma ovárico/quístico

Se trata de tejido similar al endometrio en forma de quistes ováricos y se encuentra presente en un tercio de los casos de endometriosis. Estos quistes suelen formar adherencias con las estructuras pélvicas cercanas, como el peritoneo de la fosa ovárica, las trompas y el intestino (Lebovic & Falcone, 2022).

Podemos encontrar:

- Quistes invaginantes o pseudoquistes, formados por la invaginación de la endometriosis dentro de la corteza ovárica.

Endometriomas o 'quistes de chocolate' en cuya pared también hay tejido similar al endometrio y en su interior hay un líquido denso, marrón oscuro teñido de sangre de aspecto achocolatado (Tomassetti et al., 2021).

Tipo III: Endometriosis infiltrante profunda o endometriosis profunda

Es la forma más severa de endometriosis y consiste en la presencia de lesiones tisulares similares al endometrio en el abdomen, que se extienden sobre o bajo la superficie peritoneal. Suelen ser nodulares, capaces de invadir estructuras adyacentes y

asociadas a fibrosis y alteración de la anatomía normal (Tomassetti et al., 2021). La endometriosis profunda puede provocar infertilidad (Vercellini et al., 2023) y se reconoce una asociación entre la intensidad del dolor, su localización y la profundidad de la infiltración del tejido endometriósico, que suele manifestarse como dismenorrea, dispareunia, disquecia y dolor pélvico crónico, a menudo acompañado de síntomas como rectorragia o hematuria, dependiendo de los órganos afectados (Montanari et al., 2019). La invasión del tejido endometriósico puede causar la formación de tejido cicatricial (fibrosis), adherencias entre órganos y, en casos graves, bloquear o dañar la estructura anatómica comprometida. En raras ocasiones, la endometriosis puede descubrirse en otros órganos del abdomen (zona parietal o visceral), o en el tórax (diafragma, pleura o pulmón) (Andres et al., 2020).

1.3.2 Anatomía microscópica

El tejido endometriósico presenta un aspecto microscópico similar al del endometrio eutópico. El diagnóstico histopatológico de la endometriosis se basa en el hallazgo microscópico de al menos 2 de los siguientes elementos: glándulas endometriales, estroma endometrial y macrófagos cargados de hemosiderina (Mason et al., 2020).

Un quiste endometriósico ovárico, o endometrioma, se forma cuando el tejido endometrial ectópico dentro del ovario sangra y da lugar a un hematoma rodeado de parénquima ovárico. A diferencia de los quistes ováricos fisiológicos hemorrágicos, los endometriomas suelen tener paredes fibróticas y adherencias superficiales, y presentan un contenido espeso de color marrón oscuro, característico, compuesto por sangre degradada. Están revestidos por epitelio endometrial y estroma, y frecuentemente se observan vasos sanguíneos dilatados y congestionados. Durante la menstruación, suele producirse hemorragia dentro de las lesiones e inflamación secundaria con histiocitos, que convierten la sangre extravasada en glicolípidos y en un pigmento marrón granular, convirtiéndose así en las denominadas células de pseudoxantoma (Mason et al., 2020).

Las glándulas y el estroma endometriósicos expresan receptores de estrógenos y progesterona y muestran inmunorreactividad característica para CD10, un marcador útil especialmente en casos donde el diagnóstico es complejo (Clement, 2007; Mason et al., 2020). Además, pueden observarse hallazgos histopatológicos que requieren especial atención por su posible asociación con procesos neoplásicos, tales como nódulos pseudoxantomatosos necróticos, crecimiento polipoide, lesiones voluminosas o evidencia de invasión venosa, linfática o perineural (Clement, 2007).

1.3.3 Estadificación clínica de la endometriosis

La clasificación de la endometriosis ha sido controvertida y difícil debido a las múltiples manifestaciones de la enfermedad, no existiendo un consenso actualmente.

Su principal finalidad radica en agrupar a las pacientes en categorías homogéneas que presenten características clínicas, evolución y pronóstico similares, lo que resulta fundamental para proporcionar un asesoramiento clínico adecuado a las pacientes y definir la estrategia terapéutica más apropiada en cada caso. Además, contar con grupos comparables permitiría avanzar en la investigación etiológica de la enfermedad y facilitaría el diseño de ensayos clínicos controlados, que puedan evaluar la eficacia de diferentes opciones terapéuticas en función de resultados clínicos relevantes, como la reducción del dolor, la mejora de la fertilidad o la calidad de vida (Johnson et al., 2017).

En 1995, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM, por sus siglas en inglés *American Society for Reproductive Medicine*) propuso una clasificación con el objetivo de evaluar la relación entre la puntuación revisada de los estadios de la clasificación ASRM y la consecución de embarazo espontáneo. Aunque se vio que no servía para tal fin, sí que proporcionó un sistema de estandarización para documentar la extensión y la localización de la enfermedad y, actualmente, su clasificación revisada es la más conocida y utilizada (American Society for Reproductive Medicine, 1997).

Esta clasificación consta de 4 estadios que se establecen según un sistema de puntos que evalúa la localización de las lesiones (ovario o peritoneo), su diámetro (menor de 1 cm, entre 1 y 3 cm, mayor de 3 cm), su profundidad (superficial o profunda) y la densidad de las adherencias (finas o densas) determinadas por visualización directa durante cirugía abdominal (Figura 1).



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name _____ Date _____
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - >40
 Total _____ Prognosis _____

| PERITONEUM | ENDOMETRIOSIS | <1cm | 1-3cm | >3cm |
|---------------------------------|---------------|----------------|-------------------|----------------|
| | | Superficial | 1 | 2 |
| | Deep | 2 | 4 | 6 |
| OVARY | R Superficial | 1 | 2 | 4 |
| | Deep | 4 | 16 | 20 |
| | L Superficial | 1 | 2 | 4 |
| | Deep | 4 | 16 | 20 |
| POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION | | Partial | Complete | |
| | | 4 | 40 | |
| OVARY | ADHESIONS | <1/3 Enclosure | 1/3-2/3 Enclosure | >2/3 Enclosure |
| | R Filmy | 1 | 2 | 4 |
| | Dense | 4 | 8 | 16 |
| | L Filmy | 1 | 2 | 4 |
| | Dense | 4 | 8 | 16 |
| | TUBE | R Filmy | 1 | 2 |
| Dense | | 4* | 8* | 16 |
| L Filmy | | 1 | 2 | 4 |
| Dense | | 4* | 8* | 16 |

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.
 Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red pink, flamelike, vesicular blobs, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R___%, W___% and B___%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

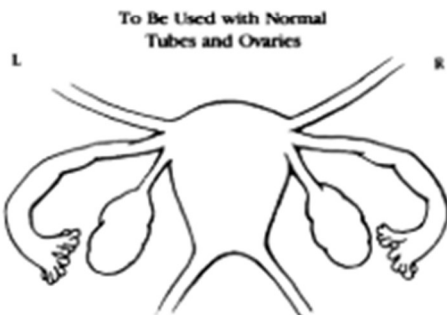


Figura 1. Hoja de trabajo para la clasificación quirúrgica de la endometriosis de la ASRM (American Society for Reproductive Medicine, 1997).

Según esta clasificación, la endometriosis se presenta en los siguientes estadios:

- Estadio I, Mínima (de 1 a 5 puntos): Implantes aislados y sin adherencias.
- Estadio II, Leve (de 6 a 15 puntos): Implantes superficiales con tamaño de diámetro inferior a 5 cm. Adheridos o diseminados sobre la superficie del peritoneo y ovarios.
- Estadio III, Moderada (de 16 a 40 puntos): Implantes múltiples superficiales o invasivos. Adherencias alrededor de las trompas o periováricas, que pueden ser evidentes.
- Estadio IV, Severa (más de 40 puntos): Implantes múltiples, superficiales y profundos que incluyen grandes endometriomas ováricos. Usualmente se observan adherencias membranosas extensas.

A pesar de que esta clasificación es la más extendida, presenta limitaciones significativas. No permite una evaluación detallada de la extensión de la endometriosis profunda, ni contempla la presencia de recurrencias o implantes de tejido endometriósico en localizaciones atípicas. Además, excluye de su análisis síntomas clínicos claves, como el dolor pélvico crónico, que constituyen manifestaciones frecuentes e incapacitantes de la enfermedad. Debido a estas limitaciones, la clasificación carece de valor pronóstico.

Con el objetivo de abordar las limitaciones en la clasificación de la endometriosis profunda, en 2005 se propuso el sistema de clasificación ENZIAN (Tuttlies et al., 2005), que fue posteriormente ampliado en 2011 y ha sido objeto de una revisión actualizada recientemente (Keckstein et al., 2021).

El sistema #ENZIAN permite describir de forma estructurada las lesiones de endometriosis mediante hallazgos obtenidos por imagen o cirugía. Cada órgano o compartimento afectado se codifica con letras mayúsculas: P (peritoneo), O (ovario), T (unidad tubo-ovárica), A (vagina/espacio rectovaginal), B (ligamentos uterosacos/cardinales y pared lateral), C (recto) y F (localizaciones a distancia, como

adenomiosis, FA; vejiga, FB; uréteres, FU, u otras FO). Los compartimentos A, B, C y F se centran en la endometriosis profunda, y en órganos pares se indica el lado afectado. Además, las lesiones se clasifican en una escala de 1 a 3 según su tamaño, y se utilizan las anotaciones m (ausente) y x (desconocido) cuando no es posible evaluar un órgano. Aunque la clasificación #ENZIAN es útil para describir la extensión anatómica de la endometriosis profunda, su capacidad para predecir infertilidad, síntomas clínicos o calidad de vida sigue siendo limitada.

Existen otras guías para el estadiaje de la endometriosis, como la clasificación endoscópica de la endometriosis (EEC), que fue el primer sistema de clasificación; la clasificación francesa de la Endometriosis (FOATI) (Tran & Belaisch, 2012) y la clasificación americana de la endometriosis (AAGL 2021), que está especialmente diseñada para medir la complejidad quirúrgica (Abrao et al., 2021). Sin embargo, a pesar de los esfuerzos, ni la guía rASRM, ni la clasificación ENZIAN, ni estas últimas son capaces de correlacionar el estadio con la gravedad de los síntomas y/o la infertilidad, como tampoco pueden establecer el impacto de la enfermedad en la calidad de vida de las mujeres, por lo que no cuentan con valor pronóstico predictivo (Johnson et al., 2017).

En este sentido, la única clasificación que ha conseguido tener un valor pronóstico predictivo ha sido el Índice de Fertilidad de la Endometriosis (EFI, por sus siglas en inglés *Endometriosis Fertility Index*) (Adamson & Pasta, 2010). Este índice fue diseñado para predecir la probabilidad de embarazo espontáneo en mujeres con endometriosis confirmada quirúrgicamente. Su puntuación, que varía de 0 (peor pronóstico) a 10 (mejor pronóstico), se basa en factores históricos (edad, años de infertilidad, paridad) y quirúrgicos (evaluación intraoperatoria de la función reproductiva, puntuación rASRM y características de las lesiones).

Este índice demostró una buena correlación entre todos los estadios de endometriosis y los resultados de gestación espontánea, postulándose como una herramienta eficaz

en la predicción de la infertilidad de gran utilidad para el abordaje clínico de las pacientes.

Como puede observarse, ninguna de las herramientas actuales logra clasificar a las pacientes en grupos homogéneos que permitan predecir con precisión el pronóstico de la enfermedad. Por ello, es fundamental individualizar el abordaje clínico en función de los objetivos específicos de cada paciente, considerando su sintomatología, así como sus expectativas personales y reproductivas.

1.4 SINTOMATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

1.4.1 Sintomatología

La presentación clínica de la endometriosis abarca un espectro amplio, que va desde mujeres completamente asintomáticas hasta formas graves y crónicas de la enfermedad (Lebovic & Falcone, 2022). Los síntomas pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de las pacientes, manifestándose como dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico crónico, irregularidades menstruales, infertilidad, complicaciones gestacionales y obstétricas, e incluso, en los casos más avanzados, se ha observado una posible asociación con un mayor riesgo de padecer ciertos cánceres ginecológicos (Matias-Guiu & Stewart, 2018; Vercellini et al., 2023; Zondervan et al., 2020).

Se estima que entre el 15 y el 30% de las mujeres con endometriosis son asintomáticas. En las pacientes sintomáticas, el dolor pélvico cíclico es el signo más común, presentándose como dismenorrea severa (75%), dispareunia profunda (44%), dolor pélvico crónico (70%), disquecia o dolor ovulatorio. Estos síntomas suelen agravarse durante la menstruación y pueden acompañarse de sangrado anormal, síntomas intestinales o urinarios, infertilidad y fatiga crónica (Lebovic & Falcone, 2022).

1.4.1.1 Dolor pélvico crónico

En la endometriosis, el síntoma principal y más común es el dolor pélvico crónico (Maddern et al., 2020). Este dolor suele presentarse en torno al periodo menstrual y puede asociarse con sangrado anormal, síntomas intestinales o urinarios, infertilidad y/o fatiga crónica (Servicio Andaluz de Salud, 2018). La recurrencia y persistencia del dolor han llevado a describir el síndrome de dolor asociado a endometriosis (*endometriosis-associated pain syndrome*), el cual se define como dolor pélvico persistente o recurrente en mujeres con endometriosis diagnosticadas por cirugía abdominal (laparoscopia o laparotomía), en los que los síntomas persisten tras un tratamiento adecuado, y que se asocia a consecuencias cognitivas, conductuales, sexuales o emocionales (McNamara et al., 2021).

La intensidad del dolor, generalmente, no se correlaciona con la extensión o estadio de la enfermedad (Vercellini et al., 2007), sin embargo, en la endometriosis profunda sí se reconoce una asociación entre la intensidad del dolor, su localización y la profundidad de la infiltración del tejido endometriósico (Montanari et al., 2019). Se han identificado diversos patrones de dolor en la endometriosis, entre ellos la dismenorrea (dolor menstrual), la dispareunia (dolor durante o después de las relaciones sexuales), la disquecia (dolor intestinal), la disuria (dolor relacionado con el tracto urinario), el dolor de mitad de ciclo asociado con la ovulación y el dolor pélvico no cíclico (Tomassetti et al., 2021).

Además, muchas pacientes con endometriosis presentan comorbilidades como el síndrome de dolor crónico, el síndrome del intestino irritable, el síndrome de vejiga dolorosa, la vestibulodinia vulvar y la mialgia abdominopélvica, lo cual sugiere la existencia de mecanismos complejos en el origen del dolor (McNamara et al., 2021).

Los conocimientos más recientes sobre los mecanismos del dolor crónico en la endometriosis señalan la implicación de procesos inflamatorios y nociceptivos locales

como factores clave en su desarrollo. El sangrado cíclico de las lesiones endometriósicas provoca daño tisular tanto en los focos de implantación como en la cavidad peritoneal, lo que desencadena la liberación de sustancias proinflamatorias como hierro, especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés *reactive oxygen species*), prostaglandinas (especialmente la PGE₂) y compuestos que generan acidosis en el líquido peritoneal.

Este entorno inflamatorio favorece la activación del peritoneo, promoviendo la liberación de citoquinas, quimiocinas, factores de crecimiento y neutrófilos, que intensifican la inflamación local. Entre los principales mediadores implicados en este proceso se encuentran la PGE₂, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el factor de crecimiento nervioso (NGF), RANTES (una quimiocina también conocida como CCL5), así como las interleucinas IL-8 e IL-1 β , que son sustancias capaces de activar directamente las terminaciones nerviosas periféricas, pero que además promueven, de forma indirecta, el reclutamiento de células inmunitarias y la producción de más mediadores proinflamatorios, amplificando así la respuesta inflamatoria.

Esta activación continua de las terminaciones nerviosas periféricas en la cavidad peritoneal (sensibilización periférica) incrementa el estímulo doloroso transmitido por la médula espinal, iniciando y manteniendo alteradas las vías nociceptivas (sensibilización central), lo que contribuye a la cronificación del dolor en las pacientes con endometriosis (Maddern et al., 2020; McNamara et al., 2021; Servicio Andaluz de Salud, 2018; Vercellini et al., 2014) (Figura 2).

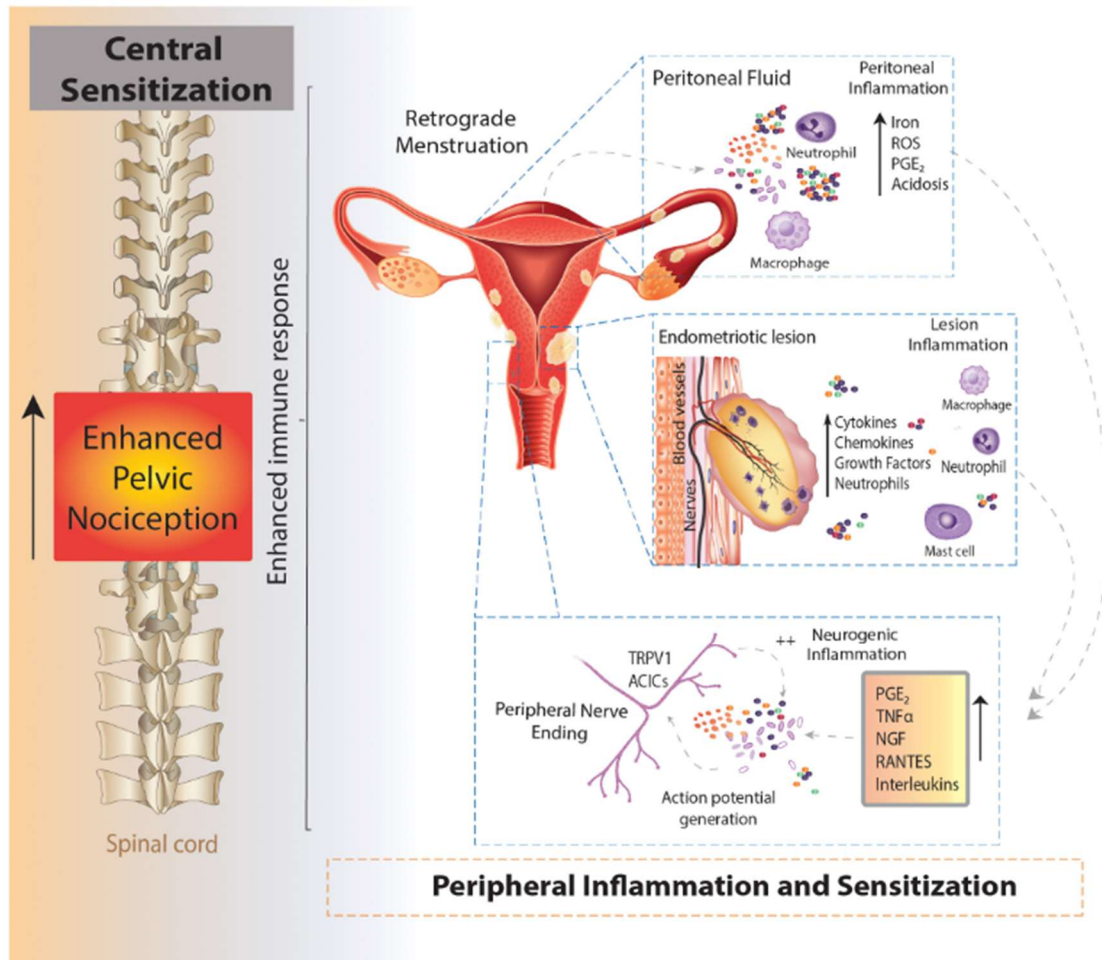


Figura 2. Esquema de los procesos inflamatorios desencadenados por el tejido endometriósico, que inducen la secreción de citoquinas y factores de crecimiento, lo que provoca la activación continua de las vías nociceptivas, alterándolas (Maddern et al., 2020).

1.4.1.2 Infertilidad

La endometriosis está reconocida como causa de infertilidad y se estima que un tercio de las pacientes que la presentan la padecen (Macer & Taylor, 2012), habiéndose reportado que hasta el 50% de las mujeres con infertilidad pueden presentar endometriosis (Healy et al., 1994).

Los mecanismos subyacentes implicados en la infertilidad asociada a la endometriosis son complejos y siguen siendo investigados. Algunas de las hipótesis propuestas son las siguientes:

- Factores mecánicos y el proceso inflamatorio

La endometriosis se considera una enfermedad inflamatoria crónica. Este proceso de inflamación participa en el desarrollo de adherencias pélvicas y distorsiones anatómicas, que pueden afectar al proceso de concepción en pacientes con endometriosis. Parece comprensible que en los casos en los que se generan adherencias, estas pueden provocar un factor tubárico al obstruir parcial o totalmente una o ambas trompas de Falopio, alterar la relación tubo-ovárica o dificultar el acceso de las trompas a la bolsa de Douglas, donde normalmente se acumula el líquido folicular que contiene el ovocito tras la ovulación (Ata & Somigliana, 2024). Además, las distorsiones anatómicas pueden afectar también al proceso de concepción.

- Alteración de la foliculogénesis y la reserva ovárica

Esta teoría apunta a que la presencia de endometriosis, en particular la ovárica, afecta a la reserva ovárica y a la calidad de los ovocitos.

La endometriosis, especialmente en estadios avanzados o con endometriomas ováricos, se asocia con una disminución de la reserva ovárica, evidenciada por niveles reducidos de hormona antimülleriana (AMH) y recuento de folículos antrales (RFA), así como un aumento de la hormona foliculoestimulante (FSH) en sangre. En estudios realizados en mujeres con endometriomas unilaterales, esta disminución en el RFA fue más marcada en el ovario afectado por el endometrioma, mientras que en casos sin afectación ovárica o en fases iniciales, la reserva ovárica no variaba significativamente de la de mujeres sin endometriosis (Tian et al., 2021). Por otro lado, la cirugía para extirpar endometriomas ováricos puede reducir aún más la reserva ovárica, afectando al éxito de técnicas de reproducción asistida (TRA), aunque no necesariamente la fertilidad natural (Ata & Telek, 2021; Somigliana et al., 2023).

No obstante, estudios recientes en pacientes sometidas a TRA han demostrado de forma consistente que los ovocitos obtenidos de mujeres con endometriosis y endometriomas presentan una competencia reproductiva comparable a la de mujeres

sin endometriosis. Específicamente, estos ovocitos muestran tasas similares de fecundación, desarrollo hasta estadio de blastocisto y formación de blastocistos euploides (Ata & Telek, 2021; Somigliana et al., 2023).

- Receptividad del endometrio eutópico

El endometrio eutópico en mujeres con endometriosis presenta diversas alteraciones asociadas a la enfermedad (Bonavina & Taylor, 2022), lo que ha llevado a plantear la hipótesis de si es menos receptivo, sin embargo, estudios observacionales sugieren que los blastocistos euploides cuentan con tasas de implantación y de nacidos vivos similares en pacientes con y sin endometriosis (Ata & Telek, 2021; Somigliana et al., 2023), y un reciente meta-análisis demostró que las tasas de implantación y de nacidos vivos en los ciclos de donación de ovocitos no se reducen, o sólo se reducen ligeramente, en las receptoras con endometriosis (Paffoni et al., 2024).

- Afectación espermática

Se ha propuesto también que el microambiente proinflamatorio del líquido peritoneal en pacientes con endometriosis también puede perjudicar la función espermática. Este microambiente podría alterar diversos parámetros espermáticos, incluyendo la fragmentación del ADN, la integridad y permeabilidad de la membrana, la motilidad, la interacción entre el espermatozoide y el ovocito, así como la inducción de una reacción acrosómica anómala (Leone Roberti Maggiore et al., 2024).

Sólo una herramienta ha demostrado su utilidad para predecir la fertilidad en pacientes con endometriosis, el Índice de Fertilidad de la Endometriosis antes mencionado, que sí ayuda a establecer una correlación entre la fertilidad espontánea y el estado funcional de las trompas de Falopio y las fimbrias (Adamson & Pasta, 2010). El uso de esta herramienta permite identificar a las pacientes con un buen pronóstico reproductivo, optimizando así las intervenciones médicas, al mismo tiempo que evita someter a mujeres con un pronóstico menos favorable a tratamientos invasivos o

emocionalmente desgastantes, permitiendo ofrecerles alternativas más adecuadas y un acompañamiento más respetuoso en su proceso.

1.4.1.3 Calidad de vida

Los síntomas de la endometriosis impactan significativamente en el bienestar psicológico y social de las pacientes, motivo por el cual esta enfermedad se considera una afección discapacitante, que puede afectar de forma considerable las relaciones interpersonales, la sexualidad y la salud mental, y que por lo tanto afecta considerablemente a la calidad de vida de las pacientes que la sufren (Bourdel et al., 2019). El dolor crónico y la infertilidad asociados comprometen seriamente la vida personal, laboral y social, y esta situación, agravada por la incertidumbre respecto a la evolución de la enfermedad y su posible impacto en la fertilidad, contribuye a generar elevados niveles de ansiedad y estrés emocional (Lara-Ramos et al., 2021; Mundo-López et al., 2020; Servicio Andaluz de Salud, 2018).

El dolor pélvico crónico, uno de los síntomas más frecuentes de la endometriosis, se ha identificado como el principal factor asociado a altos niveles de ansiedad y depresión, pérdida de productividad laboral y restricciones en la vida social (Gambadauro et al., 2019; Laganà, La Rosa, et al., 2017; Mundo-López et al., 2021), que llegan incluso a limitar la realización de actividades de la vida diaria (Lozano-Lozano et al., 2021). En un meta-análisis reciente se reportó que los síntomas de enfermedad mental más frecuentes en pacientes con endometriosis son la ansiedad y la depresión, con una prevalencia del 31,8% y del 28,9%, respectivamente (Delanerolle et al., 2021). Además, la ansiedad y la depresión no son sólo consecuencias del dolor, sino que también pueden amplificar su percepción al reducir la tolerancia y aumentar la sensibilidad a los estímulos físicos (Sepulcri & Amaral, 2009).

Por su parte, a nivel físico, la endometriosis y sus síntomas asociados pueden desencadenar un proceso de desacondicionamiento físico generalizado que afecta a la

fuerza muscular, la flexibilidad lumbar, la resistencia y el equilibrio. Estas limitaciones funcionales pueden generar dificultades significativas en la realización de actividades de la vida diaria, como tareas domésticas, laborales y de ocio. En este contexto, los programas de rehabilitación individualizados, especialmente aquellos basados en ejercicio terapéutico enfocado en múltiples componentes de la condición física, han demostrado ser útiles para reducir la disfunción relacionada con la endometriosis y mejorar la calidad de vida de las pacientes (Álvarez-Salvago et al., 2020).

Por lo tanto, sería deseable que las pacientes con endometriosis pudieran contar en su tratamiento con el apoyo psicológico necesario, tomando parte de las decisiones respecto a su tratamiento, lo que acompañado de un programa de rehabilitación individualizado podría mejorar tanto el bienestar físico como emocional de las pacientes.

1.4.1.4 Riesgo de malignización

La endometriosis, aunque se clasifica como una enfermedad benigna, comparte varias características biológicas que la asemejan al cáncer. Entre ellas se incluyen el crecimiento de lesiones tanto localizadas como diseminadas, la resistencia a la apoptosis y la capacidad de invadir tejidos adyacentes, lo que puede ocasionar daño en los órganos diana (Kvaskoff et al., 2015). Además, la presencia de tejido endometrial ectópico promueve un entorno inflamatorio crónico, tanto a nivel local como sistémico (Zondervan et al., 2018) que se ha vinculado con diversos factores de riesgo que también están asociados con el desarrollo de distintos tipos de cáncer (Shafrir et al., 2018).

Los tumores malignos más frecuentemente asociados a la endometriosis son el adenocarcinoma ovárico endometriode y el cáncer de ovario de células claras (Kvaskoff et al., 2015; C. Wang et al., 2016), cada uno de los cuales representa aproximadamente el 10% de los carcinomas ováricos en los países occidentales.

Diversos estudios respaldan que las mujeres con endometriosis infiltrante profunda y/o endometriomas ováricos presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario, especialmente los tumores de tipo I, endometriode, células claras, mucinoso y seroso de bajo grado (M. E. Barnard et al., 2024; Kvaskoff et al., 2021). En este sentido, resulta fundamental esclarecer si este aumento del riesgo se relaciona con todos los fenotipos de endometriosis o si, por el contrario, está específicamente asociado a los endometriomas ováricos (Saavalainen et al., 2018).

La mayoría de las investigaciones han sugerido que no existe asociación entre la endometriosis y el cáncer de endometrio (Shafrir et al., 2018). Asimismo, en un metaanálisis reciente no se identificaron asociaciones consistentes con los tumores serosos de alto grado ni con los carcinomas mucinosos de ovario. No obstante, este mismo estudio cuantificó asociaciones positivas entre la endometriosis y cáncer de ovario, mama y tiroides, sin encontrar relación con cáncer colorrectal (Kvaskoff et al., 2021).

La endometriosis atípica podría representar una fase intermedia en la progresión hacia la neoplasia, dado que algunas de estas lesiones muestran alteraciones inmunohistoquímicas y moleculares similares a las presentes en los tumores relacionados con la endometriosis. El mecanismo de transformación maligna de la endometriosis no se ha dilucidado claramente y se cree que puede estar relacionado con la activación de oncogenes, como *KRAS* y *PIK3CA*, así como con la inactivación de genes supresores de tumores, como *PTEN* y *ARID1A* (Gan et al., 2023; Grandi et al., 2015). Lo más probable es que este proceso sea multifactorial, e involucre componentes genéticos, hormonales e inmunológicos.

1.4.2 Diagnóstico

Establecer el diagnóstico de endometriosis en base sólo a los síntomas es complejo, debido a la elevada variabilidad en su presentación clínica y al solapamiento con otras

enfermedades, como el síndrome del intestino irritable, la enfermedad inflamatoria pélvica, o diversas patologías digestivas y ginecológicas (Lebovic & Falcone, 2022). Esta dificultad diagnóstica se ve agravada por la frecuente normalización del dolor menstrual, la estigmatización de los síntomas, que a menudo no se expresan abiertamente, y el desconocimiento generalizado de la enfermedad, tanto en la población como entre empleadores e incluso entre profesionales sanitarios (Zondervan et al., 2020). Todo ello contribuye a un retraso diagnóstico que puede prolongarse durante varios años desde la aparición de los primeros síntomas (Armour et al., 2020; Shim et al., 2024).

Los hallazgos en la exploración física que pueden sugerir la presencia de endometriosis incluyen la palpación de pelvis dolorosa, un útero fijo en retroversión, ligamentos uterosacros dolorosos y el aumento del tamaño de los ovarios. Un signo más específico es la palpación de nódulos infiltrativos profundos en los ligamentos uterosacros o el fondo de saco de Douglas y la visualización directa de las lesiones características en la vagina o cérvix. La presencia de estos nódulos dolorosos tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 50% para el diagnóstico de endometriosis infiltrativa, cuya exploración es más fiable si se realiza durante la menstruación (ESHRE Endometriosis Guideline Development Group, 2022).

La visualización de las lesiones endometriósicas mediante laparoscopia, seguida de confirmación histológica, ha sido considerada tradicionalmente el *gold standard* para el diagnóstico (Dunselman et al., 2014). Sin embargo, a pesar de que esta técnica aún se realiza de forma rutinaria en muchos países, se trata de un procedimiento invasivo que conlleva riesgos de morbilidad e incluso mortalidad (Byrne et al., 2018). Estas limitaciones, junto con los avances significativos en las técnicas de diagnóstico por imagen, han modificado el enfoque diagnóstico de la endometriosis, dando lugar en los últimos años a nuevas recomendaciones en las guías de práctica clínica.

La exploración de las mujeres con sospecha de endometriosis con técnicas de imagen no invasivas como la ecografía transvaginal y la resonancia magnética muestran de moderada a alta sensibilidad en el diagnóstico de endometriosis cuando son realizadas por personal clínico con la formación adecuada. La ecografía transvaginal se recomienda como herramienta de imagen de primera línea, por su disponibilidad, buen rendimiento, rentabilidad y bajo impacto medioambiental. Es especialmente eficaz para detectar endometriosis profunda en el recto, compartimento rectovaginal y vejiga, aunque presenta menor precisión en la evaluación del parametrio y los ligamentos uterosacros. Por su parte, la resonancia magnética, utilizada en algunos centros como técnica inicial, según los recursos disponibles, ofrece una visualización más detallada de estas zonas y es particularmente útil para identificar la afectación profunda en estructuras complejas. En consecuencia, la elección entre ambas técnicas debe basarse en una valoración clínica individualizada, considerando la experiencia del equipo médico y los recursos disponibles (Condous et al., 2024).

Las guías clínicas más recientes recomiendan ofrecer una ecografía a todas las mujeres que presenten síntomas sugestivos de endometriosis, como parte del proceso diagnóstico estándar. Esta estrategia permite identificar endometriomas ováricos o lesiones de endometriosis profunda, así como detectar otras patologías que podrían explicar los síntomas (NICE guideline, 2024). Es importante tener en cuenta que un resultado negativo en la ecografía no excluye el diagnóstico de endometriosis, especialmente en casos de enfermedad peritoneal superficial. En pacientes con resultados de imagen negativos o en las que el tratamiento empírico no ha tenido éxito o ha sido inadecuado, se recomienda que los médicos consideren ofrecer la laparoscopia para el diagnóstico y tratamiento de la sospecha de endometriosis (ESHRE Endometriosis Guideline Development Group, 2022).

Reducir el retraso diagnóstico de la endometriosis requiere un enfoque más integral que vaya más allá de la cirugía o la identificación de lesiones, incorporando síntomas,

signos, hallazgos de la exploración física y técnicas de imagen no invasivas. Tanto la laparoscopia diagnóstica como el diagnóstico por imagen acompañado de tratamiento empírico (anticonceptivos hormonales o progestágenos) son opciones válidas, sin evidencia clara de superioridad entre ellas, por lo que la elección debe basarse en una decisión compartida con la paciente, valorando los beneficios y riesgos de cada enfoque.

1.4.3 Tratamiento

El tratamiento de la endometriosis debe individualizarse en función de diversos factores, principalmente la sintomatología, la edad de la paciente y su deseo gestacional. Como principio general, debe priorizarse un enfoque terapéutico eficaz a largo plazo, con el menor grado de invasividad y riesgo posible (Servicio Andaluz de Salud, 2018).

Actualmente, la endometriosis se considera una enfermedad crónica, por lo que los objetivos del tratamiento incluyen la eliminación de las lesiones endometriósicas, el control de los síntomas (principalmente dolor y subfertilidad) y la prevención de recurrencias.

- Tratamiento hormonal

Si se acepta la teoría de la transición de la amenorrea prolongada a la ciclación prolongada, la hemorragia uterina debe evitarse tan pronto como se realice el diagnóstico de endometriosis, y la amenorrea debe mantenerse hasta que la paciente desee concebir. Este enfoque no solo alivia los síntomas, sino que también contribuye a preservar el potencial reproductivo, evitar la progresión de la enfermedad y prevenir la cronificación del dolor (Jarrell & Arendt-Nielsen, 2016).

El tratamiento hormonal actúa mediante la supresión de los niveles de estrógenos, inhibiendo la actividad de las células endometriales, que dependen de esta hormona

para sobrevivir. La inhibición de la función ovárica puede reducir el dolor en un plazo aproximado de seis meses.

Según las directrices de la ESHRE (ESHRE Endometriosis Guideline Development Group, 2022), los tratamientos hormonales se clasifican en:

- Terapias de primera línea: Anticonceptivos hormonales combinados (estrógenos y progestágenos) y progestágenos en monoterapia.
- Terapias de segunda línea: Agonistas y antagonistas de la GnRH.

Los agonistas de GnRH presentan múltiples efectos adversos. A corto plazo pueden provocar sofocos, cambios de humor y aumento de peso, y a largo plazo se asocian con una disminución de la densidad mineral ósea, posiblemente irreversible. Es por eso que se emplean generalmente cuando el tratamiento de primera línea ha fracasado (Vercellini et al., 2024).

Cabe destacar que los tratamientos hormonales son sólo parcialmente eficaces, pueden presentar efectos secundarios que limitan su tolerancia, no son adecuados para mujeres que desean concebir y, lo más relevante, no curan la enfermedad. Por tanto, la reaparición del dolor tras su suspensión es común (Vercellini et al., 2024).

- Tratamiento empírico:

En el ámbito de la atención primaria, cuando se sospecha endometriosis y las pruebas de imagen son negativas, si la paciente no busca un embarazo de forma inmediata, suele ofrecerse tratamiento hormonal empírico como primera línea, utilizando anticonceptivos hormonales combinados o progestágenos en monoterapia. Si los síntomas mejoran, se presume que la endometriosis es la causa subyacente (ESHRE Endometriosis Guideline Development Group, 2022).

- Analgésicos

El manejo del dolor debe ser individualizado, según la intensidad y características del dolor. Se recomienda el uso de analgésicos, principalmente antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), paracetamol solo o en combinación con codeína, así como la combinación de anticonceptivos hormonales con AINEs.

- Cirugía

La cirugía laparoscópica es otra opción terapéutica, orientada a la extirpación de los núcleos o focos de endometriosis, con el objetivo de reducir los síntomas y mejorar la fertilidad. El abordaje quirúrgico debe ir encaminado a la extirpación lo más completa posible de las lesiones, respetando al máximo el tejido ovárico. La intervención quirúrgica se recomienda cuando los síntomas afectan significativamente la calidad de vida de la paciente (Kalra et al., 2024).

En algunos casos, además de la ablación de las lesiones, puede realizarse una ablación laparoscópica del nervio uterino, lo cual ha demostrado reducir el dolor en un plazo de seis meses (Jacobson et al., 2009). Asimismo, la extirpación laparoscópica de quistes ováricos mayores de 4 cm se ha asociado con una mejora en la fertilidad y un aumento de las tasas de embarazo espontáneo en mujeres con subfertilidad previa (Kalra et al., 2024). Por último, en el caso de que la paciente no tenga deseo gestacional se puede recurrir a la histerectomía, que se reserva para casos de endometriosis severa y refractaria a otros tratamientos (ESHRE Endometriosis Guideline Development Group, 2022).

Tras la cirugía laparoscópica, la administración de tratamientos hormonales como danazol o agonistas de GnRH (por ejemplo, acetato de nafarelina) durante seis meses ha demostrado reducir significativamente el dolor y retrasar la recurrencia entre 12 y 24 meses, en comparación con la conducta expectante o el placebo. Este tratamiento adyuvante también contribuye a la reabsorción de los depósitos endometriósicos

residuales no eliminados quirúrgicamente (ESHRE Endometriosis Guideline Development Group, 2022).

- Apoyo psicológico y otras terapias

El acompañamiento psicológico y emocional es un componente esencial del manejo integral de la endometriosis. Es fundamental que las pacientes reciban información clara y actualizada, y participen activamente en la toma de decisiones terapéuticas. En cuanto a tratamientos no farmacológicos, el ejercicio físico moderado, la fisioterapia del suelo pélvico, la terapia cognitivo-conductual y cambios en la dieta pueden contribuir a la reducción del dolor y la mejora de la calidad de vida, aunque la evidencia científica aún es limitada y heterogénea (Mazur-Bialy et al., 2024).

1.5 COSTES

La prevalencia de la endometriosis representa una carga significativa para los sistemas sanitarios y para la sociedad en su conjunto, lo que, sumado a las graves consecuencias de la endometriosis en términos de calidad de vida e infertilidad, supone un importante coste médico y social.

Los costes médicos directos asociados a la endometriosis presentan una amplia variabilidad, con estimaciones que varían entre 1.459 y 16.573 dólares por paciente y por año (valores ajustados a 2022) (Darbà & Marsà, 2022). Uno de los componentes más elevados es la cirugía, que por sí sola puede llegar a triplicar el coste médico directo por paciente, a pesar de que con frecuencia no logra prevenir la recurrencia de la enfermedad (Soliman et al., 2016). Otros factores que incrementan los costes directos son las hospitalizaciones y los tratamientos de fertilidad. Un factor clave en el incremento de gasto es el retraso en el diagnóstico de la endometriosis, que se asocia a un incremento sustancial en los costes médicos acumulados. En los cinco años previos al diagnóstico, los costes totales ascienden a 25.885 dólares en pacientes con un retraso inferior a un año, y se incrementaron hasta 41.510 dólares en aquellos con un retraso

diagnóstico de entre tres y cinco años (Surrey et al., 2020). A estos gastos deben añadirse los costes derivados del tratamiento farmacológico, que podrían verse reducidos por el uso de las nuevas terapias farmacológicas a base de inhibidores de la aromatasa, anticonceptivos hormonales combinados o progestágenos en monoterapia y los antagonistas de la GnRH, lo que se traduciría en una potencial reducción del coste total de la enfermedad. Por otro lado, muchas pacientes a menudo requieren terapias complementarias, como la psicoterapia y la fisioterapia. Sin embargo, estas intervenciones no siempre están incluidas en la cobertura de los sistemas de salud pública, lo que supone una carga económica adicional para las pacientes (Arakawa et al., 2018).

En lo que respecta a los costes indirectos, se han identificado importantes pérdidas de productividad relacionadas con el dolor crónico y la discapacidad funcional en las pacientes con endometriosis (Armour et al., 2020). Se estima que estas pérdidas pueden alcanzar hasta los 33.428 dólares anuales por paciente (Nnoaham et al., 2019), considerando tanto el coste del presentismo, tiempo que los empleados están en el trabajo, pero no trabajan, como el absentismo, consistente en ausencias no programadas. Además, diversos estudios han evidenciado que las mujeres con endometriosis tienden a percibir salarios anuales más bajos y experimentan un menor crecimiento salarial a lo largo del tiempo, lo que acentúa aún más el impacto económico de la enfermedad (Agarwal et al., 2019).

Resulta crucial continuar promoviendo la investigación en nuevas terapias que mejoren la calidad de vida de las pacientes y, al mismo tiempo, reduzcan los elevados costes asociados a la endometriosis.

1.6 ETIOPATOGENIA

Se han propuesto varias teorías para dilucidar la patogénesis de la endometriosis, siendo la teoría de la menstruación retrógrada una de las más aceptadas. Sin embargo,

la presencia de endometriosis fuera de la pelvis y en mujeres sometidas a histerectomía e incluso en hombres nos indica que no puede ser la única vía para su desarrollo.

A continuación, se abordan las diferentes teorías propuestas:

- Menstruación retrógrada

Sampson fue el primero en introducir el término 'endometriosis' en la medicina y en proponer la teoría de la menstruación retrógrada (Sampson, 1927). Esta teoría plantea que, durante la menstruación, el flujo de sangre y tejido endometrial puede desplazarse hacia la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio, impulsado por contracciones uterinas. Una vez en la cavidad abdominal, estos fragmentos endometriales pueden adherirse, implantarse, crecer e incluso invadir estructuras pélvicas adyacentes (Vercellini et al., 2014). Aunque la menstruación retrógrada ocurre en aproximadamente el 90% de las mujeres en edad fértil, solo en una minoría conduce a endometriosis, lo que sugiere que otros factores deben estar involucrados.

La distribución anatómica de las lesiones endometriósicas respalda la teoría de la menstruación retrógrada, ya que suelen localizarse con mayor frecuencia en el compartimento posterior de la pelvis y en la hemipelvis izquierda (Al-Fozan & Tulandi, 2003), regiones donde el fluido menstrual tiende a acumularse debido a la gravedad. Además, una posición uterina retrovertida podría facilitar este flujo hacia el compartimento posterior, favoreciendo la implantación de tejido ectópico (Burney & Guidice, 2012).

- Metaplasia celómica

La metaplasia celómica, que implica la transformación del mesotelio peritoneal en tejido endometrial, ha sido propuesta como una posible etiología, especialmente en mujeres con defectos de los conductos müllerianos. Esta teoría se ve respaldada por la alta prevalencia de endometriosis en adolescentes con obstrucciones congénitas del tracto de salida (Sanfilippo et al., 1986). Explica la aparición de lesiones en el peritoneo y la formación de endometriomas, dado que el mesotelio ovárico, derivado del epitelio

celómico, posee un alto potencial metaplásico. Este puede invaginarse en la corteza ovárica, donde las inclusiones mesoteliales podrían transformarse en tejido endometrial (Signorile et al., 2023).

- Teoría de los restos embrionarios müllerianos

Esta teoría plantea que células remanentes del conducto de Müller pueden persistir desde el desarrollo embrionario y, bajo la influencia de estrógenos tras la pubertad, o incluso por exposición a miméticos estrogénicos, se diferenciarían en tejido endometriósico (Klemmt & Starzinski-Powitz, 2018). Al igual que la metaplasia celómica, esta teoría propone que células derivadas de los conductos de Müller o de Wolff conservan la capacidad de generar lesiones endometriósicas, lo que también explicaría casos en hombres, quienes poseen restos embrionarios de los conductos de Wolff (Maruyama, 2022; Signorile et al., 2023).

- Diseminación linfática y vascular

La metástasis linfática y vascular, es decir, el transporte de células endometriales a través de vasos linfáticos o sanguíneos, ha sido propuesta como una vía para el desarrollo de la endometriosis extrapélvica (Zondervan et al., 2018).

Esta teoría sostiene que los implantes ectópicos resultan de la diseminación vascular o linfática de células endometriales. Estudios microvasculares han mostrado flujo linfático desde el útero hacia el ovario, lo que sugiere un posible rol del sistema linfático en la endometriosis ovárica. Además, se ha identificado tejido endometriósico en los ganglios linfáticos de mujeres sometidas a linfadenectomía (Jerman & Hey-Cunningham, 2015). La evidencia más contundente proviene de casos confirmados histológicamente en sitios distantes como hueso, pulmón o cerebro (Burney & Guidice, 2012).

- Teoría de las células madre

Se ha planteado que células madre provenientes de la médula ósea y células madre del endometrio podrían estar implicadas en el desarrollo de la endometriosis. Las primeras podrían diseminarse hacia distintos tejidos a través de vías vascular o linfática (Y. Wang et al., 2020), mientras que las células madre provenientes del endometrio, presentes en la sangre menstrual, pueden migrar a la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio. En ciertos casos y en presencia de un microambiente permisivo, estas células podrían asentarse en tejidos blandos, dando origen a lesiones endometriósicas, o bien diferenciándose en tejido endometriósico fuera del útero, lo que explicaría casos raros de endometriosis en mujeres sin menstruación o de endometriosis en hombres (Signorile et al., 2023; Y. Wang et al., 2020).

Ninguna de las teorías propuestas hasta el momento logra por sí sola explicar la totalidad de casos de la endometriosis. Esto ha llevado a pensar que la etiología de la enfermedad probablemente no responda a un único mecanismo, sino que se trate de una convergencia de varias de ellas, que actúan de manera simultánea o secuencial, dependiendo del contexto individual de cada paciente.

Lo que sí parece claro es que, independientemente del mecanismo inicial que desencadene la enfermedad, debe existir un microambiente favorable que permita la implantación, supervivencia, desarrollo y progresión del tejido endometrial ectópico. Se han identificado cinco procesos clave que intervienen en el desarrollo y establecimiento de las lesiones endometriósicas (Seli et al., 2003). El primero de ellos es la adhesión de las células endometriales ectópicas a la superficie peritoneal, seguida por su invasión del mesotelio, lo que permite que estas células penetren y se establezcan en los tejidos subyacentes. A continuación, se produce el reclutamiento de células inmunitarias e inflamatorias hacia el sitio del implante, un fenómeno que contribuye a crear un microambiente inflamatorio favorable para su desarrollo. El

cuarto paso es la angiogénesis, es decir, la formación de nuevos vasos sanguíneos alrededor del implante, que garantiza el suministro de oxígeno y nutrientes necesarios para su mantenimiento. Finalmente, ocurre la proliferación de las células endometriales ectópicas, lo que facilita la expansión y persistencia de la lesión.

Aunque el tejido endometriósico se desarrolla gracias a la presencia de un entorno hormonal local concreto, caracterizado por una exposición aumentada a estrógenos y por la resistencia a la progesterona, también necesita otros factores para su desarrollo, como son las células inmunitarias (aumento de macrófagos y linfocitos T reguladores o Treg y disminución de células NK) (Cousins et al., 2023), un microambiente proinflamatorio (con aumento de citoquinas, quimiocinas, factores de crecimiento y neutrófilos) (Maddern et al., 2020), así como diversos factores ambientales, genéticos y epigenéticos, que también desempeñan un papel esencial en la facilitación y perpetuación de estos mecanismos.

1.7 FACTORES DE RIESGO

La endometriosis es una enfermedad multifactorial y compleja, en la que influyen diversos factores de riesgo: Hormonales, inmunológicos, genéticos y ambientales. Todos estos factores podrían explicar no solo la variabilidad en la presentación clínica de la enfermedad, sino también su evolución, respuesta al tratamiento y eventual recurrencia.

- Factores reproductivos:

Desde una perspectiva epidemiológica, la probabilidad de desarrollar endometriosis se ve influida por diversos factores reproductivos y personales. Entre estos factores destacan una menarquia precoz, ciclos menstruales cortos, y una menstruación prolongada y abundante que aumentan el riesgo de endometriosis (Matalliotakis et al., 2008; Missmer et al., 2004); mientras que la paridad (Peterson et al., 2013) y el uso de anticonceptivos hormonales (Vercellini et al., 2011) lo disminuyen. También se ha

observado una asociación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y la endometriosis (Backonja et al., 2017).

- Factores inmunológicos

Las células inmunitarias, tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa, desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y la progresión de la endometriosis (Cousins et al., 2023). En relación con la respuesta inmunitaria innata, se ha observado un aumento de monocitos y macrófagos en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis (Berbic et al., 2009; Bunis et al., 2022). Este hallazgo se asocia con una mayor expresión de moléculas como la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) en el líquido peritoneal y en el suero (Heidari et al., 2021), lo que sugiere un entorno inflamatorio favorable para el reclutamiento y activación de células inmunes.

En cuanto a la inmunidad adaptativa, estudios basados en citometría de masas han revelado una mayor activación de células T en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis en comparación con mujeres sin la enfermedad (Guo et al., 2020). Además, se ha descrito un incremento en la proporción de células T reguladoras (Tregs) en el líquido peritoneal, las cuales se correlacionan con concentraciones elevadas de las citocinas inmunosupresoras IL-10 y TGF- β 1 (Olkowska-Truchanowicz et al., 2021). Estas citocinas, a su vez, inducen la expresión de FGL2 (proteína 2 similar al fibrinógeno), cuya presencia también se ha detectado elevada en las Tregs (Hou et al., 2021). FGL2 favorece la conversión de los macrófagos hacia un fenotipo pro-reparador, lo que sugiere la existencia de un circuito de retroalimentación positiva entre las células T y los macrófagos que podría promover la progresión de las lesiones endometriósicas.

Además, la citotoxicidad de las células NK disminuye en el líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis independientemente del estadio de la enfermedad

(Ushiwaka et al., 2022). Esta disfunción inmunitaria podría permitir la supervivencia de fragmentos endometriales en la cavidad peritoneal, contribuyendo a la implantación y persistencia del tejido ectópico.

- Factores hormonales

En la endometriosis, cuando el tejido endometrial crece fuera de la cavidad uterina, la señalización de la progesterona y los estrógenos se ve alterada, lo que suele provocar una resistencia a la progesterona y un predominio de los estrógenos. Este desequilibrio hormonal conduce a una mayor inflamación y también puede aumentar el dolor pélvico de la enfermedad y disminuir la receptividad endometrial para la implantación del embrión (Marquardt et al., 2019). La endometriosis es una enfermedad en la que se produce resistencia a la progesterona, la cual se debe, en gran parte, a una deficiencia del receptor de progesterona (PR) en las células estromales de las lesiones endometriósicas. Esta disminución en la expresión del PR impide la inducción de la enzima 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (17β -HSD2), responsable de metabolizar el estradiol (E2) a una forma menos activa. Como consecuencia, se mantienen niveles elevados de E2, que perpetúan la inflamación, la proliferación celular y la angiogénesis. Esta disfunción hormonal también contribuye a una diferenciación celular deficiente y una menor apoptosis, procesos clave para el mantenimiento de la homeostasis tisular (Bulun et al., 2019).

- Factores genéticos

A finales del siglo pasado Hadfield et al. (1997) y Treolar et al (1999) demostraron en estudios en gemelos y familiares una mayor aparición de la enfermedad entre gemelos monocigóticos frente a dicigóticos y estimaron que hasta el 51% del riesgo de desarrollar la endometriosis podría atribuirse a componentes genéticos (Hadfield et al., 1997; Treolar et al., 1999). Estos hallazgos apuntan a que existe un componente hereditario detrás del desarrollo de la endometriosis, aunque la investigación genética enfrenta varios desafíos, como la heterogeneidad fenotípica de la enfermedad, el

diagnóstico invasivo, la coexistencia de comorbilidades y la subestimación de casos debido a la ausencia o levedad de síntomas (Deiana et al., 2019).

A nivel molecular, se han identificado mutaciones somáticas en genes asociados a cáncer (como *KRAS*, *PIK3CA*, *ARID1A* y *PPP2R1A*) en lesiones de endometriosis, incluyendo la endometriosis profunda (Anglesio et al., 2017), los quistes endometriósicos (Suda et al., 2018) y la endometriosis iatrogénica (Lac et al., 2019). Aunque el tejido endometriósico parece normal y el desarrollo de la endometriosis no sigue el mismo patrón clásico de la carcinogénesis (Vogelstein & Kinzler, 2015), estas mutaciones podrían influir en la persistencia del tejido ectópico y en procesos como la resistencia a la apoptosis y la invasividad celular (Y. Wang et al., 2020).

Además, se han descrito importantes alteraciones epigenéticas tanto en células epiteliales como estromales del endometrio de mujeres con endometriosis. Estas incluyen metilación aberrante del ADN, modificaciones de histonas (X. Li et al., 2014) y desregulación de microRNAs (miRNAs) (Kobayashi et al., 2024), lo que afecta la expresión de genes implicados en inflamación, proliferación, angiogénesis y resistencia a la progesterona. En particular, se han observado diferencias epigenéticas entre el endometrio eutópico y el ectópico en genes clave como *ESR1*, *ESR2*, *PGR*, *CYP19A1*, *HOXA10* y *GATA* (Elias et al., 2023; Marquardt et al., 2019).

Por lo tanto, el desarrollo de la endometriosis parece tener una base genética y epigenética compleja, donde la predisposición genética junto con la presencia de mutaciones somáticas y la desregulación epigenética podría desempeñar un papel clave en el establecimiento, mantenimiento y progresión de la enfermedad.

- Factores ambientales

Diversos factores relacionados con el ambiente y el estilo de vida pueden influir en el riesgo de desarrollar endometriosis, una enfermedad que es dependiente de los estrógenos. Se ha observado que una dieta baja en grasas y rica en fibra puede reducir los niveles circulantes de estrógenos, lo que podría tener un efecto protector.

Asimismo, un mayor consumo de carne roja se ha asociado con un aumento del riesgo de padecer la enfermedad, mientras que una dieta rica en antioxidantes, como las vitaminas C, E y D, parece ayudar a aliviar los síntomas (N. D. Barnard et al., 2023). El ejercicio físico regular también se ha propuesto como un factor protector, posiblemente por su capacidad para modular el metabolismo hormonal y reducir la inflamación sistémica (Tourny et al., 2023). Por el contrario, el consumo de alcohol se ha relacionado con un mayor riesgo de endometriosis, ya que aumenta la actividad de la aromatasa, promoviendo la conversión de testosterona a estrógenos, y estimula la secreción de estrógeno ovárico al interferir con la producción de hormona luteinizante (LH) (Parazzini et al., 2017). Además, el alcohol puede alterar la función inmunológica y favorecer la producción de citoquinas proinflamatorias, lo que podría contribuir a la progresión de la enfermedad (Parazzini et al., 2013).

Además de los factores anteriormente citados, cada vez existe mayor evidencia sobre la vinculación de la exposición a disruptores endocrinos (DEs) con el desarrollo y la progresión de la endometriosis (Smarr et al., 2016). Estos compuestos químicos son agentes exógenos capaces de interferir en la síntesis, secreción, transporte, señalización y metabolismo de las hormonas, alterando así procesos clave como la homeostasis, la reproducción y el desarrollo (Dutta et al., 2023).

1.8 DISRUPTORES ENDOCRINOS

1.8.1 Definición

Según la OMS, un disruptor endocrino (DE) se define como aquella sustancia o mezcla de sustancias exógenas que alteran la función del sistema endocrino y, en consecuencia, causa efectos adversos sobre la salud en un organismo, en su progenie, o en una población (Bergman et al., 2022).

En la última década, ha aumentado significativamente el número de estudios centrados en esclarecer la relación entre la exposición a tóxicos con potencial de DE y

su implicación en diversas enfermedades. Cada vez preocupa más el impacto que la exposición a estos compuestos, especialmente durante etapas críticas como la gestación, la infancia o la adolescencia, podría tener en la etiología de múltiples trastornos endocrinos y enfermedades crónicas. En este contexto, en 2020 se publicó un documento de consenso internacional que definió las características clave de los DEs, identificando las diez vías principales de señalización mediante las cuales estos compuestos ejercen su acción biológica (Figura 3) (La Merrill et al., 2020), las cuales se detallan a continuación:

1. Activación de receptores hormonales: Los DEs pueden unirse y activar receptores hormonales nucleares o de membrana, como los receptores de estrógenos, andrógenos, progesterona, glucocorticoides, o receptores tiroideos, alterando la señalización hormonal normal.
2. Antagonismo de receptores hormonales: Algunos DEs actúan como antagonistas hormonales al bloquear la unión de hormonas endógenas a sus receptores, especialmente los nucleares.
3. Alteración de la expresión del receptor hormonal: Estos compuestos pueden alterar la expresión, internalización y degradación de los receptores hormonales, modificando así la intensidad y duración de las respuestas hormonales.
4. Alteración de las señales de transducción intracelulares dependientes de hormonas: Los DEs pueden alterar la transducción de señales hormonales en células diana, interfiriendo con receptores de membrana o nucleares, modificando rutas intracelulares clave como la señalización del calcio o la acción de coactivadores, lo que puede amplificar o inhibir respuestas hormonales normales.
5. Alteraciones epigenéticas: Algunos DEs pueden inducir modificaciones epigenéticas en células hormonales o sensibles a hormonas, alterando la expresión génica mediante cambios en el ADN, histonas o ARN no codificante, lo que puede afectar de forma duradera la acción hormonal, especialmente durante el desarrollo.

6. Alteración de la síntesis de hormonas: Estos compuestos pueden alterar la síntesis hormonal interfiriendo con los mecanismos celulares y sistémicos que regulan la producción de hormonas.
7. Alteración del transporte intracelular de hormonas: Debido a su lipofilidad, las hormonas esteroideas atraviesan pasivamente las membranas celulares, mientras que otras hormonas requieren transporte selectivo, un proceso que puede ser alterado por los DEs.
8. Alteración de los niveles circulantes de hormonas: Los DEs pueden alterar la distribución y los niveles circulantes de hormonas al interferir con su transportador, lo que afecta su disponibilidad biológica.
9. Alteración del metabolismo y aclaramiento de hormonas: La acción de los DEs a este nivel influye en los niveles hormonales y sus efectos biológicos.
10. Alteración del crecimiento de las células productoras de hormonas o de las células reguladas por hormonas: Las hormonas influyen en la estructura y organización de los tejidos al regular procesos como proliferación, diferenciación, migración o muerte celular, y los DEs pueden alterar estos procesos en tejidos hormono-dependientes, afectando así su desarrollo, función o morfología a largo plazo.

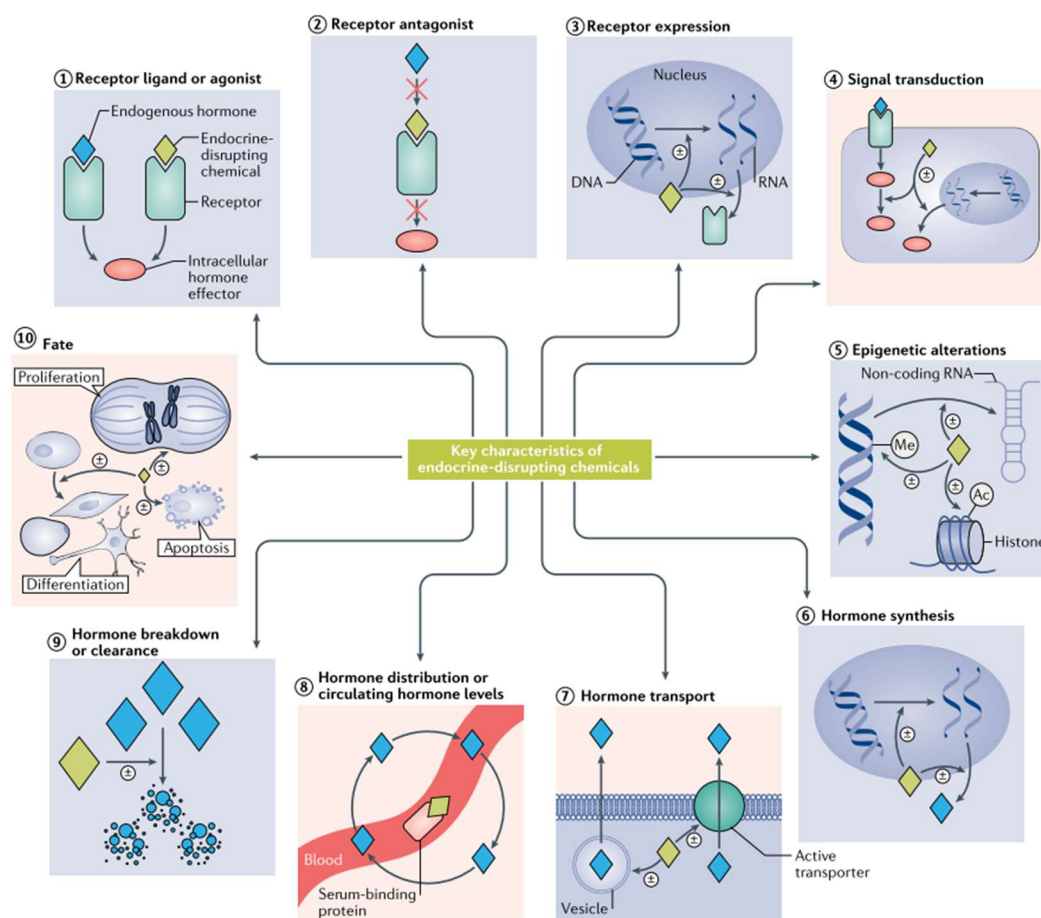


Figura 3. Características clave de los DEs (La Merrill et al., 2020).

1.8.2 Clasificación

Los DEs pueden ser clasificados según sus diferentes características, como su estructura química, su actividad, su origen y su persistencia en el ambiente. Tradicionalmente han sido clasificados según su persistencia, es decir, según su resistencia a la degradación biológica o ambiental:

- **DEs persistentes:** La gran mayoría son contaminantes orgánicos persistentes (POPs, *Persistent organic pollutants*), compuestos organohalogenados caracterizados por su larga vida media en los organismos vivos y el medio ambiente (años o décadas). Se trata de compuestos altamente hidrófobos y lipofílicos que pueden bioacumularse fácilmente, especialmente en el tejido adiposo, y sufrir biomagnificación en las cadenas tróficas. Su persistencia en el medio ambiente y en

los tejidos vivos los convierte en una grave amenaza para el medio ambiente y la salud humana (Fernández-Rodríguez et al., 2015; Monica Lind & Lind, 2020).

El grupo de POPs incluye sustancias químicas de uso industrial y técnico, como bifenilos policlorados (PCBs), éteres difenílicos polibromados (PBDEs) y sustancias perfluoroalquiladas (PFAS); pesticidas organoclorados, como el dicloro difenil tricloroetano (DDT) y el hexaclorobenceno (HCB); y residuos de procesos industriales como las dioxinas y los furanos policlorados (PCDFs) (Monica Lind & Lind, 2020).

- **DEs no persistentes:** Los contaminantes no persistentes tienen tiempos de permanencia característicamente cortos en el medio ambiente, son rápidamente metabolizados y excretados, presentando vidas medias cortas (de horas a días) en el cuerpo humano. Sin embargo, a pesar de no bioacumularse, muchos de ellos están presentes en los alimentos, el agua, el aire y los productos de consumo, sobre todo en los plásticos, y esa exposición continua y diaria puede ocasionar un impacto negativo en la salud por sus efectos acumulativos. En este grupo se encuentran fenoles sintéticos como los bisfenoles, los parabenos y los ftalatos, entre otros (Raghavan et al., 2021).

Recientemente, la Unión Europea (UE) ha modificado el Reglamento (CE) 1272/2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado (CLP, por sus siglas en inglés *Classification, Labelling and Packaging Regulation*) mediante el nuevo Reglamento (UE) 2024/2865, en el que se introducen nuevas clases de DEs (Kättström et al., 2025). Las nuevas clases descritas son: Alteración endocrina para la salud humana (ED HH, *endocrine disruption for human health*) y el medio ambiente (ED ENV, *endocrine disruption for the environment*), persistente, bioacumulativa y tóxica (PBT, *persistent, bioaccumulative and toxic*), muy persistente y muy bioacumulativa (PBT/vPvB, *very persistent and very bioaccumulative*), persistente, móvil y tóxica (PMT, *persistent, mobile and toxic*, y muy persistente y muy móvil (PMT/vPvM, *very persistent and very mobile*) [3, 4]. La normativa CLP define criterios para identificar DEs, basado en tres aspectos:

- Primer criterio: La sustancia presenta actividad endocrina, cuando la sustancia tenga un 'modo de acción endocrino', es decir, que altere funciones del sistema endocrino.
- Segundo criterio: Se refiere a la presencia de efectos adversos. Se establece que debe haber evidencia de un efecto adverso en un organismo intacto o su descendencia o generaciones futuras.
- Tercer criterio: Debe existir una relación entre los dos criterios anteriores. Es decir, debe existir una relación biológicamente plausible entre la actividad endocrina y el efecto adverso.

Según estos criterios, en el CLP, se clasifica una sustancia como DE 'conocido/presunto' (Categoría 1) o 'sospechoso' (Categoría 2) para la salud humana o el medio ambiente, dependiendo del nivel de evidencia.

Por otra parte, para que una sustancia sea considerada dentro de las categorías de PBT o vPvB debe cumplir los criterios siguientes:

Persistencia: Para que una sustancia sea considerada 'persistente' debe cumplir con alguna de las siguientes condiciones:

- (a) La vida media de degradación en agua marina es superior a 60 días;
- (b) La vida media de degradación en agua dulce o estuarina es superior a 40 días;
- (c) La vida media de degradación en sedimentos marinos es superior a 180 días;
- (d) La vida media de degradación en sedimentos de agua dulce o estuarina es superior a 120 días;
- (e) La vida media de degradación en suelo es superior a 120 días.

Mientras que para ser considerado 'muy persistente' debe cumplirse alguna de las siguientes condiciones de persistencia:

- (a) La vida media de degradación en agua marina, dulce o estuarina es superior a 60 días;

(b) La vida media de degradación en sedimentos marinos, dulces o estuarinos es superior a 180 días;

(c) La vida media de degradación en suelo es superior a 180 días.

Bioacumulación: Una sustancia se considerará 'bioacumulativa' si el factor de bioconcentración (BCF) en especies acuáticas es superior a 2.000, y 'muy bioacumulativa' cuando el BCF en especies acuáticas es superior a 5.000.

Toxicidad: Si se da cualquiera de las siguientes situaciones:

(a) La concentración que no produce efecto a largo plazo (NOEC, *no-observed effect concentration*) o ECx (por ejemplo, EC10) para organismos marinos o de agua dulce es inferior a 0,01 mg/L;

(b) La sustancia cumple los criterios de clasificación como carcinógeno (categoría 1A ó 1B), mutágeno de células germinales (categoría 1A ó 1B), o tóxico para la reproducción (categoría 1A, 1B ó 2);

(c) Existen otras evidencias de toxicidad crónica, identificadas por el cumplimiento de los criterios de clasificación como toxicidad específica en órganos diana tras exposición repetida (STOT RE, *specific target organ toxicity after repeated exposure*, categoría 1 ó 2);

(d) La sustancia cumple con los criterios de clasificación como DE (categoría 1) para la salud humana o el medio ambiente.

Esta tesis doctoral se centra en el estudio de la exposición a las sustancias perfluoradas (PFAS), pertenecientes a la familia de DEs persistentes, y su posible asociación con la endometriosis.

1.8.3 Sustancias perfluoroalquiladas (PFAS)

Las sustancias perfluoroalquiladas (PFAS) son DEs ampliamente distribuidos en el medio ambiente y los organismos vivos y extremadamente persistentes en el medio ambiente, caracterizados por una alta estabilidad térmica y química (Cornelis et al., 2012; Stableski et al., 2016).

Estructura química y propiedades de los PFAS

Los PFAS se clasifican en compuestos poliméricos y no poliméricos; estos últimos, a su vez, se dividen en sustancias perfluoroalquiladas y polifluoroalquiladas. Se considera que los PFAS poliméricos suponen un riesgo menor para la salud humana y el medioambiente, aunque su producción contribuye a la presencia de los no poliméricos en el entorno. Dentro del grupo de los PFAS no poliméricos, los polifluoroalquilados pueden transformarse en perfluoroalquilados (PFAA), por lo que a estos últimos se les ha denominado 'PFAS terminales' y constituyen los compuestos más persistentes, estudiados y regulados (Blake & Fenton, 2020; ITRC, 2023). Es por este motivo que son el objeto de estudio de este proyecto.

La estructura química básica de las PFAA consiste en una cadena lineal de dos o más átomos de carbono completamente fluorada, a la cual se une en uno de sus extremos un grupo funcional cargado, que generalmente corresponde con un grupo carboxilato o sulfonato. Su estructura básica puede representarse con la fórmula general $C_n F_{2n+1} - R$, siendo n mayor o igual a 2 átomos de carbono y R el grupo funcional cargado. Una nomenclatura alternativa y común de nombrarlos es la forma PFX Y , donde PF corresponde a perfluoro, X corresponde al número de átomos de carbono e Y al grupo funcional.

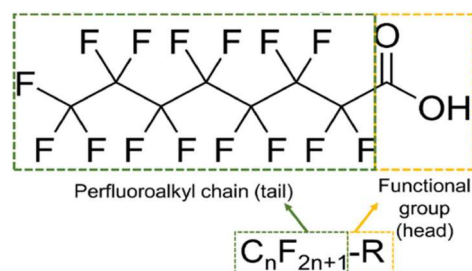


Figura 4. Estructura química básica de los PFAS (Blake & Fenton, 2020).

Existen diversas clasificaciones, entre ellas, según el grupo funcional que poseen: Ácidos perfluoroalquilcarboxílicos (PFCA) o ácidos perfluoroalquilsulfónicos (PFSA).

Otra forma de clasificación se basa en la longitud de la cadena alquílica (Figura 4), distinguiéndose:

- Compuestos de cadena larga con más de 7 átomos de carbono (*long chain* PFAS LC PFAS): Ácido perfluorohexanoico (PFHxA), ácido perfluoroheptanoico (PFHpA) y sulfonato de perfluorohexano (PFHxS).
- Compuestos de cadena corta con menos de 7 átomos de carbono (*short-chain* SC PFAS): Ácido perfluorooctanoico (PFOA), ácido perfluorononanoico (PFNA), ácido perfluorodecanoico (PFDA), ácido perfluoroundecanoico (PFUnDA), ácido perfluorododecanoico (PFDoDA), sulfonato de perfluorooctano (PFOS) y ácido perfluorotridecanoico (PFTrDA) (Figura 5) (ITRC, 2023).

| nº átomos C | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|-------------|------------------------|-------|------------------------|------|------|--------|--------|--------|
| | Cadena corta (SC PFAS) | | Cadena larga (LC PFAS) | | | | | |
| PFCA | PFHxA | PFHpA | PFOA | PFNA | PFDA | PFUnDA | PFDoDA | PFTrDA |
| PFSA | PFHxS | | PFOS | | | | | |

Figura 5. Clasificación de los PFAA según grupo funcional y número de átomos de carbono (adaptación de ITRC, 2023).

La estructura química de los PFAS, formada por un enlace fuerte entre el carbono y el flúor, les confiere gran estabilidad química y térmica, presentando además propiedades lipofílicas e hidrofílicas. A medida que los átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de flúor y aumenta la longitud de la cadena carbonada, los PFAS presentan una mayor estabilidad química, mientras que, por el contrario, una cadena de carbono más corta se asocia con una mayor solubilidad en agua (Rosato et al., 2024). Estas características han favorecido su incorporación, desde la década de 1940, a multitud de productos comerciales e industriales, debido a sus excelentes propiedades tensioactivas que les confiere la posibilidad de reducir la fricción y repeler tanto el aceite como el agua. Entre sus principales aplicaciones se encuentra su uso como tensioactivos en procesos industriales, en espumas contra incendios,

semiconductores, en pinturas y barnices, productos de cuidado personal, dispositivos médicos, biocidas, productos farmacéuticos y como protectores en envases en contacto con alimentos, para productos de embalaje de papel, alfombras y textiles resistentes a las manchas o impermeables, a los que protege repeliendo del agua, la grasa y la suciedad (ATSDR, 2024; Gluge et al., 2020; Haug et al., 2011; Schrenk et al., 2020).

Estas propiedades químicas de los PFAS les confieren propiedades indeseables desde el punto de vista medioambiental y biológico, incluyendo su persistencia indefinida en el medio ambiente y su larga vida media en muchos organismos vivos, incluidos los seres humanos, que puede ir desde unos pocos días hasta más de 8 años dependiendo del compuesto PFAS (Blake & Fenton, 2020). Los PFAS han sido detectados en múltiples matrices biológicas humanas, como la placenta, leche materna, líquido folicular y meconio (Bjerve et al., 2012; Domínguez-Liste et al., 2024; Y. R. Kim et al., 2020; Vela-Soria et al., 2020; Zheng et al., 2022), a pesar de que, a diferencia de otros POPs, estas sustancias no se acumulan en el tejido adiposo (Pérez et al., 2013).

Mecanismo de acción de los PFAS

Los PFAS han demostrado su persistencia y toxicidad debido a su gran afinidad para unirse a proteínas séricas, receptores nucleares y membranas celulares (Zhao, Teng, et al., 2023).

Unión a proteínas séricas: Estructuralmente, los PFAS son muy similares a los ácidos grasos, con una cola de perfluorocarbono altamente hidrófoba combinada con un grupo de cabeza de carboxilato o sulfonato fuertemente polar, que les permiten establecer interacciones tanto hidrófobas como iónicas con varias proteínas *in vivo*, como por ejemplo a la albúmina, mecanismo que usarían para viajar en sangre (Gao et al., 2019).

Otras proteínas transportadoras, como la proteína hepática de unión a ácidos grasos (L-FABP) o el transportador de aniones orgánicos (OAT), desempeñan un papel

importante en la distribución y acumulación de PFAS en diferentes tejidos en el organismo. Estos compuestos tienden a acumularse especialmente en el hígado y la sangre, mientras que presentan una baja afinidad por el tejido adiposo (Zhao, Teng, et al., 2023).

Unión a receptores nucleares: Los mecanismos de bioacumulación y persistencia antes mencionados influyen en la capacidad de los PFAS para llegar a interactuar con receptores nucleares, lo que puede tener importantes efectos biológicos. La estructura química de los PFAS es similar a la de los ligandos endógenos de algunos receptores nucleares, como son los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPARs), los receptores de estrógenos alfa ($ER\alpha$), y el receptor del pregnano X (PXR) (Roy et al., 2024; Zhao, Teng, et al., 2023).

La toxicidad de los PFAS se ha asociado a la modulación del receptor PPAR, un factor de transcripción activado por ligando perteneciente a la superfamilia de los receptores nucleares. Esta familia de receptores regula la homeostasis energética mediante la expresión de genes involucrados en el metabolismo de ácidos grasos, pero también participa en procesos como la utilización de glucosa, proliferación y diferenciación celular, inflamación y adipogénesis. Aunque los PFAS no actúan como agonistas directos de PPAR, se ha sugerido que pueden modular su actividad en presencia de agonistas (Søderstrøm et al., 2022). Por ejemplo, se ha visto que los tres subtipos de PPAR son capaces de unirse a los PFAS, destacando una fuerte afinidad entre $PPAR\alpha$ y compuestos como PFHxA y PFNA, entre $PPAR\gamma$ y PFOA, y entre $PPAR\delta$ y PFBA, PFHxS y PFOS (Khazaei et al., 2021).

Por otra parte, el $ER\alpha$ es un receptor nuclear activado por ligandos que regula la expresión génica en el núcleo en respuesta a estímulos hormonales. Su principal ligando endógeno es el estradiol, pero se ha demostrado que los PFAS se pueden unir al receptor con mayor afinidad. La unión de PFHxS y PFOS al $ER\alpha$ conduce a una

mayor activación del receptor de estrógenos y a una sobreexpresión de genes dependientes de estrógenos (J. Li et al., 2020).

También, el PXR está implicado en la regulación del metabolismo intermedio a través de la activación y represión de genes que controlan la homeostasis de la glucosa, los lípidos, el colesterol, los ácidos biliares y la bilirrubina (Pavek, 2016). Se han realizado estudios en los que se detallan las interacciones entre los PFAS y el receptor PXR humano, y la unión produce una sobreactivación del receptor (Lai et al., 2020; Roy et al., 2024).

Unión a membranas: La estructura química de los PFAS, junto con su pequeño tamaño molecular, les permite atravesar fácilmente la membrana celular y permanecer en la bicapa lipídica, donde tienden a acumularse (Lv & Sun, 2021; Meneguzzi et al., 2021). Los PFAS con grupos sulfonato muestran más tendencia a penetrar que los que tienen grupos carboxilo. Además, un mayor grado de fluoración aumenta la bioacumulación de los PFAS en las membranas celulares (Camdzic et al., 2022). Una vez dentro de la membrana, los PFAS pueden acceder a receptores nucleares y modificar la expresión génica y la síntesis de proteínas (Duan et al., 2021). Asimismo, afectan a la fluidez de la membrana celular al reducir la concentración de colesterol (Seacat et al., 2002; Zhao, Teng, et al., 2023).

Toxicocinética de los PFAS

Absorción: La exposición a PFAS en la población general es ubicua ya que existen múltiples vías posibles de exposición, siendo las más relevantes la vía oral a través de la ingesta de agua potable y alimentos (Ghisi & Manzetti, 2019; Hammarstrand et al., 2021; Y. Li et al., 2018; Rickard et al., 2022).

Distribución: Se han detectado PFAS en sangre, hígado, riñones, corazón, músculos y cerebro de diversas especies (Y. Cao & Ng, 2021). Esta amplia distribución por todo el organismo es posible gracias a su unión a proteínas plasmáticas, en especial a la

albúmina sérica (Gao et al., 2019). En el hígado, su transporte está mediado por la proteína hepática de unión a ácidos grasos L-FABP (Zhao, Teng, et al., 2023). En general, las moléculas con grupos sulfónicos son más polares y más persistentes que los ácidos carboxílicos.

Otro transportador que participa en la distribución de los PFAS es el copolipéptido transportador de taurocolato sódico (NTCP), que facilita el transporte de los PFAS desde el hígado a la bilis (H. Cao et al., 2022), desde donde éstos se reabsorben en las células epiteliales intestinales siguiendo el mismo mecanismo que los ácidos biliares. Finalmente, el transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (ASBT) los devuelve al sistema portal (Zhao, Teng, et al., 2023), completando así un ciclo enterohepático que contribuye a su persistencia.

Metabolismo: Los PFAS son compuestos extremadamente estables debido a la fortaleza del enlace carbono-flúor, el cual es resistente a la hidrólisis, oxidación y reducción por enzimas metabólicas. La mayoría de los compuestos PFAS no se biotransforman significativamente y se eliminan sin cambios (ATSDR, 2024).

Eliminación: La eliminación de los PFAS se produce mayormente por la vía renal (Yao et al., 2023). La filtración glomerular depende del grado de afinidad de la sustancia a las proteínas plasmáticas, puesto que sólo la fracción libre se filtra, mientras que su permeabilidad depende del peso molecular del compuesto y de la naturaleza del grupo funcional, siendo mayor en los grupos carboxílicos y sulfonatos. Los PFAS con baja permeabilidad presentan interacciones más fuertes con los transportadores renales OAT, destacando OAT1 y OAT3, presentes en los túbulos proximales, que median el proceso de secreción tubular y facilitan el paso de los PFAS desde la sangre al túbulo renal. Además, el transportador OAT4 parece mediar la reabsorción renal de los PFAS con cadenas fluorocarbonadas relativamente cortas. Estos PFAS se unen fuertemente al transportador lo que disminuye su aclaramiento renal y favorece su bioacumulación en el organismo (Zhao, Teng, et al., 2023).

La vida media biológica de los PFAS varía en función de la longitud de la cadena, la especie, el sexo y la interacción con transportadores, siendo especialmente prolongada para los PFAS de cadena larga. En este sentido, un metaanálisis reciente estimó que las vidas medias de los PFAS oscilan entre 2,73 años para el PFOA, 4,70 años para el PFOS y 5,31 años para el PFHxS, siendo la eliminación de los LC PFAS significativamente más lenta que la de los SC-PFAS (Rosato et al., 2024).

Regulación internacional

La creciente preocupación por los efectos de la exposición a estos compuestos llevó a que, en 2009, el Convenio de Estocolmo incluyera a PFOS, sus sales y el PFOS-F en la lista de POPs controlar. En el ámbito de la Unión Europea (UE), el uso de PFOS está restringido desde hace más de 10 años, mientras que el PFOA y el PFHxS se prohibieron en 2020 y 2022, respectivamente. En ese mismo año 2020, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) estableció un nuevo umbral de seguridad para los principales PFAS, fijando una ingesta semanal tolerable (*tolerable weekly intake*, TWI) de 4,4 ng/kg semana para los PFAS más frecuentemente detectados en la población: PFOA, PFOS, PFNA y PFHxS (Schrenk et al., 2020). Posteriormente, el Reglamento Europeo (UE) 2022/2388 estableció concentraciones máximas permitidas para estos cuatro PFAS en los alimentos generalmente más contaminados: Huevos, carne de pescado, crustáceos, moluscos bivalvos, carne y despojos de animales de granja y salvajes.

Dado que la eliminación de los LC PFAS es significativamente más lenta que la de los SC PFAS, su regulación ha sido más intensa y su producción ha ido disminuyendo de forma progresiva, siendo en muchos casos sustituidos por SC PFAS, o por otros PFAS escasamente estudiados y, por tanto, no regulados (Z. Wang et al., 2015; Zhao, Teng, et al., 2023). Como consecuencia, se ha observado una tendencia a la disminución de las concentraciones séricas o plasmáticas de PFOS, PFOA y PFHxS. Sin embargo, en la actualidad se siguen usando varios PFAS tanto de cadena larga, corta o mezcla de

ambos, junto con PFAS sustitutivos emergentes cuyo efecto toxicológico no se ha probado y que, por tanto, no están regulados. Esta situación explica los niveles crecientes en el medioambiente de PFNA, PFDA y PFUnDA, entre otros compuestos (Schrenk et al., 2020; Schröter-Kermani et al., 2013; Stableski et al., 2016). Por el momento, no está claro si estas alternativas causan efectos similares o más graves en los organismos que los PFAS clásicos (Espartero et al., 2022). La Iniciativa Europea de Biomonitorización Humana (HBM4EU) pretende mejorar la información sobre la exposición de los europeos a los PFAS, entre otras sustancias químicas prioritarias, y su impacto en la salud, y varios PFAS emergentes están en la lista de evaluación de la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA) para esclarecer el riesgo potencial que representan para la salud humana.

A pesar de los esfuerzos, numerosos estudios recientes en población general, mujeres embarazadas y niños (Fábelová et al., 2023; Freire et al., 2023; McAdam & Bell, 2023; Zheng et al., 2022), han notificado concentraciones séricas o plasmáticas ampliamente detectables de PFAS, especialmente PFAS clásicos como PFOS, PFOA, PFNA y PFHxS (Richterova et al., 2023; Y. Zhang et al., 2023).

1.8.4 PFAS en endometriosis

En 2007, Buck Louis y Cooney propusieron la hipótesis de que ciertos factores ambientales podrían interferir en el desarrollo del sistema reproductor femenino y contribuir a la aparición de trastornos de la fertilidad (G. Buck Louis et al., 2011; G. Buck Louis & Cooney, 2007; Hunt et al., 2016). Desde entonces, numerosos estudios han señalado que la exposición generalizada a contaminantes persistentes puede alterar las funciones endocrinas del organismo y contribuir al desarrollo de enfermedades reproductivas como la endometriosis (Dutta et al., 2023; Smarr et al., 2016; Szczesna et al., 2023). En este sentido, investigaciones recientes han evaluado la asociación entre la exposición a diversos DEs, incluidos metales pesados, pesticidas organoclorados, PCBs, PBDEs, PCDFs y PFAS, y el riesgo de endometriosis. Los

resultados más consistentes se encontraron en el caso de los pesticidas organoclorados, el plomo, ciertos PCBs y PCDFs. En cambio, los hallazgos asociados al resto de compuestos, incluidos los PFAS, han resultado hasta el momento inconcluyentes (Szczęsna et al., 2023).

Diversos PFAS se han asociado con efectos adversos en la salud reproductiva femenina, incluyendo alteraciones en el ciclo menstrual, así como en la edad de aparición de la menarquia y la menopausia. Además, su posible implicación en un mayor riesgo de desarrollar síndrome de ovario poliquístico (SOP) y cáncer de mama u ovario resalta la necesidad de continuar investigando sus efectos en la salud reproductiva (Rickard et al., 2022).

Se ha observado que los PFAS pueden alterar los niveles de hormonas reproductivas en mujeres en edad fértil, afectando concentraciones de estradiol, progesterona, globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), FSH y testosterona (Barrett et al., 2015; Tsai et al., 2015; Xie et al., 2021). No obstante, los efectos de estos compuestos sobre la salud reproductiva femenina aún no están completamente esclarecidos.

En particular, la posible asociación entre la exposición a PFAS y el riesgo de endometriosis ha sido poco estudiada y los resultados disponibles son contradictorios. Algunos estudios han encontrado asociaciones positivas entre las concentraciones séricas o plasmáticas de PFOA, PFOS, PFNA y/o ácido perfluorobutanosulfónico (PFBS) y un mayor riesgo de endometriosis (Ao et al., 2024; Campbell et al., 2016; Louis et al., 2012; B. Wang et al., 2017). Sin embargo, otros trabajos no han identificado ninguna relación significativa asociada a la exposición a diversos PFAS, incluidos los compuestos mencionados (Hammarstrand et al., 2021; Matta et al., 2022).

1.9 FACTORES GENÉTICOS

Como ya se ha comentado previamente (1.7. Factores de riesgo – Factores genéticos), existen diversas vías por las que los factores genéticos pueden influir en el inicio y desarrollo de la endometriosis.

1.9.1 Predisposición genética

El término predisposición genética implica que una persona tiene variantes en su ADN que aumentan la probabilidad de desarrollar una enfermedad, pero no la garantizan. Es decir, la persona no desarrollará necesariamente la enfermedad, pero presentará una mayor susceptibilidad a padecerla.

Al tratarse la endometriosis de una enfermedad multifactorial, el estudio de su predisposición genética es complejo y desafiante. Estos estudios presentan grandes retos debido a la complejidad genética que presentan estas enfermedades caracterizadas por involucrar muchas variantes con efectos pequeños. Además, es importante destacar que la mayoría de los estudios se hacen en poblaciones de origen europeo, lo que limita la aplicabilidad global de los resultados obtenidos.

1.9.1.1 Estudio de la predisposición genética de las enfermedades multifactoriales

A diferencia de las enfermedades mendelianas causadas por variantes en un solo gen, las enfermedades complejas son consecuencia de múltiples variaciones genéticas, cada una de las cuales contribuye en una fracción al riesgo global de la enfermedad. Además, tanto la aparición como la progresión de estas enfermedades están fuertemente influenciadas por la interacción entre múltiples genes y entre factores genéticos y ambientales o relacionados con el estilo de vida (Figura 6) (Barnetche et al., 2005; Hoffjan, 2016).

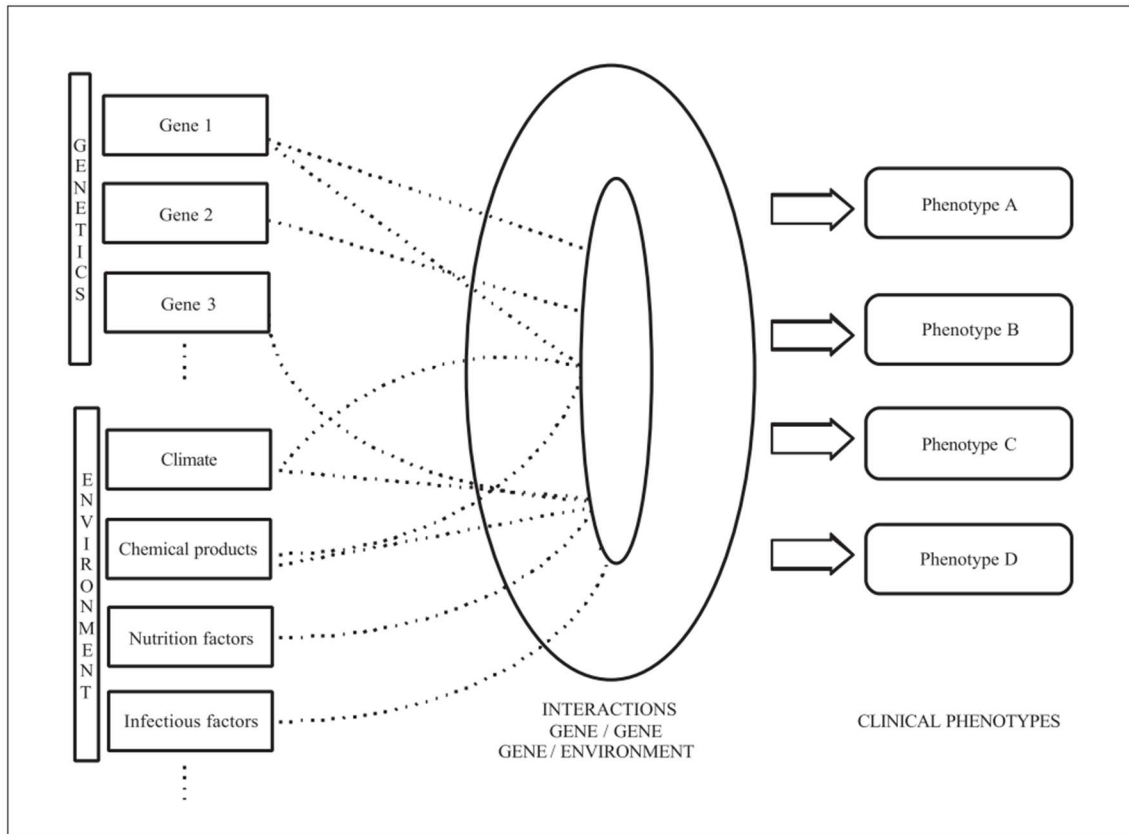


Figura 6. Interacciones entre factores genéticos y ambientales que intervienen en la etiología de la enfermedad compleja y la aparición de distintos fenotipos (Barnette et al., 2005).

Para el estudio de la predisposición genética en enfermedades complejas, se emplean principalmente dos tipos de diseños:

- Estudios poblacionales de casos y controles: Dentro de estos estudios, se encuadran los estudios GWAS (por sus siglas en inglés, *Genome Wide Association Studies*).

Los estudios de casos y controles son un enfoque común y un diseño eficiente para investigar los efectos de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), ya que permiten tener en cuenta muchas variables de estratificación como los factores de riesgo ambientales, los lugares de estudio o la etnia; sin embargo, presentan un gran coste debido al gran número de sujetos que es necesario estudiar. Además, presentan una limitación en relación a la heterogeneidad de la población incluida, que debe estratificarse de manera precisa, puesto que podría afectar a los resultados obtenidos

en caso de omitir alguna variable de confusión importante, haciendo que los hallazgos sean susceptibles de falsos positivos (Gjerdevik et al., 2020).

- Estudios de ligamiento familiar: Analizan la asociación entre variantes genéticas conocidas o desconocidas y el riesgo de padecer la enfermedad, identificando aquellas que son raras en la población general, pero debido a la consecuente co-segregación en sujetos afectados dentro de una familia son probablemente responsables de la agregación familiar (Haldar & Ghosh, 2011).

Proporcionan una asociación sin sesgo de estratificación poblacional, debido al fondo genético común entre los miembros de la familia. Esta estrategia, muy adecuada para enfermedades monogénicas, tiene limitaciones e introduce un sesgo potencial en enfermedades multifactoriales, ya que los miembros de la familia suelen estar expuestos a factores ambientales similares que no se tienen en cuenta (Evangelou et al., 2006; Haldar & Ghosh, 2011). Por lo tanto, las variantes encontradas en cohortes clínicas y familiares pueden tener una penetrancia mayor en comparación con los estudios con casos no seleccionados, ya que una presentación clínica específica tenderá a sobreestimar la penetrancia de cualquier variante identificada causante de la enfermedad (Forrest et al., 2022; Wright et al., 2019).

Por ello, la investigación de las enfermedades complejas, como es el caso de la endometriosis, debería incluir un adecuado control de las poblaciones para validar los resultados y así conocer la magnitud del riesgo, que se basaría en la frecuencia de identificación de variantes en los casos, pero también en los controles (Gjerdevik et al., 2020; Haldar & Ghosh, 2011). De este modo, podría determinarse el riesgo poligénico, cuyo objetivo es combinar el efecto de cientos o miles de SNPs para estimar el riesgo genético individual.

Dado que las enfermedades multifactoriales son altamente prevalentes y representan una carga significativa tanto para los pacientes como para los sistemas de salud, merece la pena abordar la caracterización genética precisa de estos trastornos, puesto

que esto contribuirá al desarrollo de la medicina de precisión, facilitando también el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y preventivas en el futuro (Hoffjan, 2016). Cada variante genética asociada a una enfermedad puede señalar un gen o una vía biológica relevante, que se espera pueda ayudar a predecir el riesgo de enfermedad y tener una utilidad clínica (Lewis & Vassos, 2020).

Estudios de asociación del genoma completo (GWAS)

Los GWAS han sido una herramienta fundamental para la identificación de variantes genéticas candidatas asociadas a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades multifactoriales en la población general. No obstante, en numerosos casos, los resultados obtenidos a través de GWAS, particularmente aquellos hallazgos de SNPs, no han podido ser replicados en estudios posteriores con tamaños muestrales más reducidos. Estas discrepancias se han atribuido, en parte, a una aparente sobreestimación inicial del efecto de ciertos SNPs, lo que puede deberse a una verdadera asociación con un locus específico o, alternativamente, a una mayor frecuencia alélica de dichos polimorfismos en la población estudiada, especialmente si esta presenta un tamaño limitado (Lalami et al., 2021; Rahmioglu et al., 2014; Tam et al., 2019).

La no replicabilidad de los estudios también puede atribuirse a la heterogeneidad genética de las poblaciones de estudio, a una incorrecta estratificación o al hecho de que algunas variantes pueden ser polimórficas en determinadas poblaciones y monomórficas en otras, lo que limita su aplicabilidad generalizada (Evangelou et al., 2006; Lalami et al., 2021).

Estudios familiares. Tecnología *Next-Generation Sequencing* (NGS)

Los estudios de ligamiento familiar han permitido investigar asociaciones entre variantes genéticas, tanto conocidas como aún no caracterizadas, y el riesgo de desarrollar endometriosis. Estos enfoques han identificado variantes genéticas raras

en la población general que, no obstante, parecen contribuir a la agregación familiar de casos de la enfermedad mediante su co-segregación en individuos afectados (Angioni et al., 2020; Haldar & Ghosh, 2011).

Gracias a los recientes avances tecnológicos en el análisis genético basado en la secuenciación masiva (NGS, *Next Generation Sequencing*), como la secuenciación del exoma completo (WES, *Whole Exome Sequencing*) y la secuenciación del genoma completo (WGS, *Whole Genome Sequencing*), se pueden identificar variantes raras en regiones codificantes y no codificantes, lo que puede mejorar la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes a la patogénesis de la endometriosis (Deiana et al., 2019).

Este enfoque permite abordar todo el exoma (genes codificantes) o el genoma completo y no requiere la preselección de un gen o grupo de genes concreto, lo que facilita el descubrimiento de nuevos genes y vías asociados a la endometriosis y es aplicable en estudios a escala genómica y análisis de ligamiento familiar, entre otros.

1.9.1.2 Resultados actuales de los estudios de predisposición genética en endometriosis

El conocimiento actual sobre la susceptibilidad genética a la endometriosis se basa en estudios familiares y de gemelos realizados desde finales del siglo pasado. En uno de los primeros trabajos, Hadfield et al. (1997) analizaron una cohorte de 627 mujeres con endometriosis, identificando 16 pares de gemelas monocigóticas: 9 concordantes en enfermedad y estadio, 5 concordantes solo en enfermedad, y 2 discordantes, con una de las hermanas asintomática o sin diagnóstico (Hadfield et al., 1997). Posteriormente, Treloar et al. (1999) compararon gemelos monocigóticos y dicigóticos, observando una relación de 2:1 entre las correlaciones de pares de gemelos monocigóticos y dicigóticos, lo que sugiere una influencia genética aditiva. Estimaron un riesgo genético de 2,34

entre hermanas, concluyendo que el 51% de la predisposición a la endometriosis podría atribuirse a factores genéticos (Treloar et al., 1999).

Desde entonces, se han centrado numerosos esfuerzos en identificar variantes genéticas asociadas al desarrollo de la endometriosis. El conocimiento actual sobre los SNPs relacionados con esta enfermedad se basa principalmente en estudios GWAS, los cuales han permitido la identificación de varios loci genéticos de riesgo, como 7p12.3 y 7p15.2. Asimismo, se ha asociado la presencia de variantes específicas en una serie de genes relevantes, entre ellos *ABO*, *C2*, *CDKN2B-AS1*, *ESR1/SYNE1*, *FN1*, *FSHB*, *GDAP1*, *GREB1*, *HLA-DRA*, *HOXB9*, *ID4*, *IL1A*, *MAP3K4*, *MLLT10*, *RHOJ*, *SRP14*, *TRA2A*, *VEZT* y *WNT4* (Angioni et al., 2020; Rahmioglu et al., 2014, 2023; Sapkota et al., 2017; Sobalska-Kwapis et al., 2017; Uimari et al., 2017). Estos hallazgos, recogidos y sistematizados en revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes basados en estudios GWAS, han contribuido de manera significativa a la comprensión de las bases genéticas de la endometriosis y al esclarecimiento de sus posibles mecanismos moleculares subyacentes. No obstante, hasta el momento, son escasos los estudios que han abordado esta asociación utilizando tecnologías NGS. A pesar del potencial de estas técnicas para identificar variantes raras y mutaciones estructurales que podrían no ser detectadas mediante enfoques convencionales como los GWAS, su aplicación en el estudio de la endometriosis sigue siendo limitada. Esto puede deberse, en parte, a factores como el alto coste de la secuenciación o la complejidad en el análisis e interpretación de los datos generados. No obstante, el uso de NGS podría ofrecer una oportunidad valiosa para profundizar en el conocimiento del componente genético de la enfermedad, especialmente en casos familiares o con fenotipos severos, contribuyendo así a una caracterización más precisa y personalizada de la endometriosis.

1.9.2 Mutaciones somáticas

Hallazgos genéticos moleculares han identificado mutaciones somáticas en genes comúnmente asociados al cáncer en distintos tipos de endometriosis, incluyendo la DIE (Anglesio et al., 2017), los quistes endometriósicos (Suda et al., 2018) y la endometriosis iatrogénica (Lac et al., 2019). Aunque el tejido endometriósico parece normal y es histopatológicamente indistinguible del endometrio eutópico, algunos estudios han hallado que el 83% de las lesiones en la DIE contenían mutaciones somáticas, y el 26% albergaban mutaciones impulsoras del cáncer, como son *KRAS*, *PIK3CA*, *ARID1A* y *PPP2R1A* (Anglesio et al., 2017), los cuales mutan con frecuencia en los carcinomas endometrioides uterinos y en los cánceres de ovario relacionados con la endometriosis (Anglesio et al., 2017; Lac et al., 2019; Suda et al., 2018).

Si bien la carcinogénesis suele requerir al menos tres mutaciones impulsoras (Vogelstein & Kinzler, 2015), este patrón no se ha observado en la endometriosis, lo que coincide con la baja frecuencia de transformación maligna. No obstante, mutaciones en genes específicos pueden influir en otros aspectos de la enfermedad. De hecho, se ha demostrado que una mayor actividad de *KRAS* puede contribuir a la supervivencia del endometrio ectópico y a la resistencia a la apoptosis, mientras que *ARID1A* puede contribuir al fenotipo clínico de la endometriosis aumentando la invasividad y afectando a la vía de señalización del factor de crecimiento transformante (TGF)- β (Y. Wang et al., 2020).

1.9.3 Alteraciones epigenéticas

Investigaciones recientes han revelado que tanto las células epiteliales como estromales del endometrio de mujeres con endometriosis presentan alteraciones epigenéticas significativas. En 2014, Li et al. identificaron mutaciones somáticas en células epiteliales endometriales, incluidas modificaciones de la histona H3 en la lisina 4, que generan cambios epigenéticos. Estas modificaciones, que no alteran la secuencia

del ADN pero sí su expresión, afectan procesos clave como la proliferación celular, inflamación, apoptosis, angiogénesis y evasión inmunitaria (X. Li et al., 2014).

Las células estromales, por su parte, presentan alteraciones epigenéticas que incluyen metilación aberrante del ADN, modificaciones de histonas y regulación por ARN no codificantes. Estas alteraciones contribuyen a la resistencia a la progesterona, mediante el aumento de *ESR2* y la disminución de *PGR*, perpetuando la inflamación. Se han documentado diferencias epigenéticas adicionales entre el endometrio eutópico y el ectópico, incluyendo perfiles distintos de metilación y expresión de genes como *ESR1*, *ESR2*, *PGR*, *NR5A1*, *CYP19A1*, así como miembros de las familias *HOXA10* y *GATA* (Elias et al., 2023; Marquardt et al., 2019). Estas diferencias podrían conformar una red de señalización compleja que favorece el fenotipo endometriósico.

Por otro lado, los microARNs (miRNAs), pequeños ARN no codificantes que regulan la expresión génica postranscripcionalmente, también juegan un papel relevante en la fisiopatología de la endometriosis. Transportados por exosomas o vesículas extracelulares, pueden influir en la comunicación intercelular, afectando funciones como la proliferación, diferenciación, migración y respuesta inmune. Se ha observado que los perfiles de expresión de miRNAs difieren entre el tejido endometriósico y el endometrio eutópico.

Tanto las alteraciones epigenéticas como la desregulación de los miRNAs representan mecanismos clave en el desarrollo y progresión de la endometriosis, pero a pesar de estos hallazgos, aún no se comprende completamente cómo estas alteraciones epigenéticas reprograman el microambiente celular ni cómo difieren entre compartimentos celulares como el epitelio y el estroma (Kobayashi et al., 2024).

1.9.4 Clasificación de variantes.

1.9.4.1 Clasificación molecular de variantes

La nomenclatura usada para la identificación inequívoca y descripción de las variantes encontradas debe seguir la normativa propuesta por la *Human Genome Variation Society* (HGVS) (den Dunnen et al., 2016).

A continuación, se muestran los tipos de variantes moleculares más frecuentemente detectadas por NGS y una breve descripción de su efecto funcional.

1. Mutaciones puntuales (SNP, *single nucleotide polymorphism*): Cambios de un solo nucleótido. Según el efecto funcional sobre la proteína nos encontramos con:

- **Variantes *silent* o sinónimas:** Se produce el cambio de un nucleótido por otro, pero esto no cambia el aminoácido codificado. Esto es debido a la degeneración del genoma, es decir, a que cada aminoácido puede estar codificado por más de un codón o triplete. Estas variantes se consideran neutras.

- **Variantes *missense* o de cambio de sentido:** El cambio del nucleótido provoca una alteración en el aminoácido codificado, lo que puede afectar a la función proteica. Será relevante si se ven afectados dominios funcionales.

- **Variantes *nonsense* o sin sentido:** El cambio de nucleótido provoca la introducción de un codón de parada prematuro, lo que da lugar a una proteína truncada con pérdida de función.

2. Variantes indels (inserciones/delecciones pequeñas): Consisten en la adición o eliminación de pocos nucleótidos, inferior a 50 pares de bases. De este tipo de variantes se describen las siguientes:

- **Variantes *frameshift* o cambio del marco de lectura:** Se introduce o elimina uno o varios nucleótidos, no múltiplos de tres, cambiando el marco de lectura a partir de esa posición. Se consideran de alto impacto puesto que alteran la proteína y suelen generar

un codón de parada prematuro, lo que dará lugar a proteínas truncadas o no funcionales.

- **Variantes *in-frame* o sin cambio del marco de lectura:** Se introducen o eliminan nucleótidos múltiplos de 3, lo que provoca cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína, pero no interrumpe el marco de lectura. Pueden afectar la estructura tridimensional de la proteína o sus dominios funcionales. Hay dos tipos:

- **Deleciones *in-frame*:** se eliminan nucleótidos múltiplos de 3. Puede dar lugar a la eliminación de aminoácidos clave si se ven afectadas regiones estructurales o dominios importantes.

- **Inserciones *in-frame*:** se introducen nucleótidos múltiplos de 3, lo que mantiene el marco, pero añade residuos. Dependiendo del lugar y los aminoácidos insertados se puede alterar la función de la proteína.

3. Variantes que afectan al *splicing* (o de empalme del ARN): Podrían alterar el *splicing*, es decir, la zona de eliminación de intrones durante la maduración del ARN mensajero, e inducir pérdidas funcionales relevantes. Existen varios tipos:

- **Variante de donación de *splicing*:** Se ve afectado el sitio de inicio del intrón, lo que podría tener consecuencias importantes en el procesamiento del ARN mensajero (ARNm), ya que este sitio marca el inicio del intrón que debe ser eliminado durante el empalme.

- **Variante intrónica:** Si se afecta la zona de empalme y está en el intrón. El nucleótido afectado está situado en un intrón cercano a la zona de empalme o de *splicing*, lo que podría interferir con el *splicing* y alterar la estructura final del ARNm, afectando a su función.

- **Variante sinónima:** Se encuentran en el exón próximas al sitio de *splicing*; estas variantes no modifican el aminoácido de la proteína, pero pueden afectar al *splicing* y verse afectada la estabilidad del ARNm o la velocidad de la traducción.

- **Variante *missense*:** Se encuentran en el exón próximas al sitio de *splicing*. Estas variantes, además de modificar el aminoácido de la proteína, pueden alterar el procesamiento del ARNm, generando efectos potencialmente graves sobre la función génica.

4. Variantes en regiones UTR (*Untranslated Regions*, por sus siglas en inglés): No alteran directamente la proteína, pero pueden influir en la estabilidad o traducción del ARNm. Hay 3 tipos:

- **Variantes en región 5' *upstream* del gen o región promotora:** Puede afectar a la regulación transcripcional y ser relevante en el control de la expresión del gen.

- **Variantes en región 5' UTR:** Se ve afectada la región anterior al codón de inicio, lo que puede afectar a la traducción o regulación transcripcional.

- **Variantes en la región no codificante 3' UTR:** Puede alterar la estabilidad del ARNm o la unión de microARNs, siendo relevantes en la regulación post-transcripcional.

5. Variantes intrónicas: Se cambia un nucleótido en una región no codificante dentro de un gen, el intrón. Se consideran generalmente de bajo impacto, salvo que se afecten regiones de *splicing*.

6. Variantes *stop-loss/start-loss*, de 2 tipos:

- **Variantes *stop-loss* o de pérdida del codón de stop:** El cambio produce la pérdida del codón de parada, lo que da lugar a una proteína extendida. Puede deberse a una variante *frameshift* o *missense*.

- **Variantes *start-loss* o con ganancia de un codón de parada prematuro:** Al contrario que las anteriores, el cambio causa un codón de parada prematuro que tendrá alta relevancia porque provocará una proteína truncada con pérdida de función.

1.9.4.2 Clasificación de variantes desde el punto de vista clínico. Recomendaciones del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

El American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) publicó en el año 2000 las primeras recomendaciones para la correcta interpretación y notificación de variantes genéticas (Kazazian et al., 2000), que ha sido la guía para los genetistas de todo el mundo. Tras varias revisiones, su última actualización sigue vigente y clasifica las variantes genéticas en cinco categorías: variantes patogénicas, variantes probablemente patogénicas, variantes de significado incierto, variantes probablemente benignas y variantes benignas (Richards et al., 2015).

Esta clasificación se basa en 28 criterios, que se dividen en dos grupos: uno a favor de la patogenicidad de la variante y otro grupo a favor de la benignidad de la variante. Además, cada criterio de patogenicidad se agrupa según la fuerza de su evidencia en: muy fuerte (*VS, very strong*), fuerte (*S, strong*), moderada (*M, moderate*) y de apoyo o débil (*P, poor o supporting*); mientras que cada criterio de benignidad se pondera como independiente (*A, stand-alone*), fuerte (*S, strong*) y de apoyo o débil (*P, poor o supporting*).

La variante genética se clasifica en las cinco categorías descritas según la combinación de estos criterios, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Combinación de criterios para la clasificación de variantes genéticas según la ACMG.

| | |
|--------------------------------|---|
| Variante patogénica, VP | i.1 criterio muy fuerte (PVS1), <i>y</i> a. ≥ 1 criterio fuerte (PS1–PS4), <i>o</i> b. ≥ 2 criterios moderados (PM1–PM6), <i>o</i> c. 1 criterio moderado (PM1–PM6) y 1 de apoyo (PP1–PP5), <i>o</i> d. ≥ 2 criterios de apoyo (PP1–PP5). ii. ≥ 2 criterios fuertes (PS1–PS4), <i>o</i> iii 1 criterio fuerte (PS1–PS4), <i>y</i> , |
|--------------------------------|---|

| | |
|--|--|
| | a. ≥ 3 criterios moderados (PM1–PM6), <i>o</i> |
| | b. 2 criterios moderados (PM1–PM6) y ≥ 2 criterios de apoyo (PP1–PP5), <i>o</i> |
| | c. 1 criterio moderado (PM1–PM6) y ≥ 4 criterios de apoyo (PP1–PP5). |

| | |
|---|---|
| Variante probablemente patogénica, VPP | <ul style="list-style-type: none"> i. 1 criterio muy fuerte (PVS1), y 1 criterio moderado (PM1–PM6), <i>o</i> ii. 1 criterio fuerte (PS1–PS4), y 1–2 criterios moderados (PM1–PM6), <i>o</i> iii. 1 criterio fuerte (PS1–PS4), y ≥ 2 criterios de apoyo (PP1–PP5), <i>o</i> iv. ≥ 3 criterios moderados (PM1–PM6), <i>o</i> v. 2 criterios moderados (PM1–PM6), y ≥ 2 criterios de apoyo (PP1–PP5), <i>o</i> vi. 1 criterio moderado (PM1–PM6), y ≥ 4 criterios de apoyo (PP1–PP5). |
| Variante de significado incierto, VUS | <ul style="list-style-type: none"> i. No se cumplen los criterios suficientes para ser clasificada, <i>o</i> ii. Los criterios de benignidad y patogenicidad son contradictorios. |
| Variante probablemente benigna, VPB | <ul style="list-style-type: none"> i. 1 criterio fuerte (BS1–BS4), y 1 criterio de apoyo (BP1–BP7), <i>o</i> ii. ≥ 2 criterios de apoyo (BP1–BP7). |
| Variante benigna, VB | <ul style="list-style-type: none"> i. 1 criterio independiente (BA1), <i>o</i> ii. ≥ 2 criterios fuertes (BS1–BS4). |

2. HIPÓTESIS

La endometriosis es una enfermedad multifactorial cuyo origen implica la interacción de factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Es conocido que los niveles hormonales desempeñan un papel fundamental en su desarrollo, tratándose de una patología claramente estrógeno-dependiente. En este contexto, diversos estudios han evidenciado que ciertos DEs, como los PFAS, ampliamente utilizados en la fabricación de productos industriales y comerciales, pueden alterar los niveles de hormonas reproductivas en mujeres en edad fértil. Debido a su alta persistencia y amplia distribución en el medio ambiente, la exposición a estos compuestos es prácticamente ubicua en la población general y resulta plausible plantear la hipótesis de que los PFAS, a través de su acción como DEs, podrían estar asociados con un aumento del riesgo de aparición de la endometriosis y jugar un papel clave en su progresión.

Por otra parte, se ha constatado que la predisposición genética aumenta la susceptibilidad de determinadas mujeres a desarrollar endometriosis, aunque el conjunto completo de variantes genéticas implicadas en dicho riesgo aún no se conoce con precisión. Esta predisposición parece que se debe a la acumulación de muchas variantes de pequeño efecto, que en conjunto incrementan el riesgo. En este sentido, las tecnologías NGS han abierto nuevas posibilidades para el estudio exhaustivo del exoma y del genoma, tanto en estudios familiares como en diseños de casos y controles. Sin embargo, aún es necesario profundizar en cómo estas tecnologías han contribuido al avance del conocimiento genético sobre la endometriosis y evaluar su potencial para identificar nuevas variantes asociadas que permitan una mejor comprensión y abordaje de la enfermedad.

Además, se ha propuesto que la exposición a factores ambientales con actividad hormonal, como los PFAS, podría inducir tanto la aparición de mutaciones somáticas en las lesiones endometriósicas como alteraciones epigenéticas en las células

endometriales, afectando procesos clave como la expresión génica, la inflamación y la resistencia hormonal.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO: Evaluar la influencia de la exposición a PFAS y de variantes genéticas en el riesgo de desarrollar endometriosis.

Objetivo 1: Evaluar la exposición a sustancias perfluoroalquiladas (PFAS) en mujeres con y sin endometriosis, estimando su asociación con el riesgo de desarrollo de la enfermedad.

Objetivo 2: Realizar una revisión sistemática de la literatura científica sobre el estudio de las variantes genéticas asociadas al desarrollo de endometriosis estudiadas por tecnología *Next-generation sequencing* (NGS).

Objetivo 3: Describir las variantes genéticas germinales halladas por tecnología de exoma clínico dirigido en mujeres con endometriosis.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Este trabajo de Tesis Doctoral forma parte del proyecto EndEA (Contribución de la exposición humana a disruptores endocrinos en la génesis y desarrollo de endometriosis en mujeres en edad fértil. Instituto de Salud Carlos III, PI17/01743), un estudio de casos y controles de base hospitalaria sobre los factores ambientales asociados a la endometriosis y la exploración de sus posibles mecanismos de acción (Martín-Leyva et al., 2024; Peinado, Lendínez, et al., 2020; Peinado, Ocón-Hernández, et al., 2020; Peinado, Olivas-Martínez, Iribarne-Durán, et al., 2023). Entre enero de 2018 y julio de 2020, se reclutaron 57 mujeres con endometriosis y 135 controles entre pacientes de las Unidades de Cirugía y Ginecología y Obstetricia de los dos hospitales públicos de Granada, el Hospital Universitario Clínico San Cecilio y el Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Los casos fueron mujeres con endometriosis diagnosticada por laparotomía o cirugía laparoscópica y confirmada por histología. Los controles fueron mujeres sometidas a cirugía abdominal por enfermedad no maligna (por ejemplo, apendicitis aguda, enfermedad biliar, hernia de hiato, torsión ovárica, cuerpo lúteo, fibromas uterinos o cistadenomas), sin antecedentes de endometriosis y con confirmación visual y/o histológica de la ausencia de lesiones endometriales.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron:

- Estado premenopáusico
- Edad comprendida entre 20 y 54 años
- Someterse a cirugía abdominal en el momento de la inclusión en el estudio
- Índice de masa corporal (IMC) inferior a 35 kg/m²

Los criterios de exclusión fueron:

- Antecedentes de cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma)
- Embarazo en el momento de la inclusión en el estudio

- Incapacidad para leer/firmar el consentimiento informado.

Los casos se emparejaron por frecuencia con los controles por edad. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada participante, y el estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación (CEI) de Granada (aprobación nº 0464-N-18, 1 de febrero de 2017). Para la realización del objetivo 3 se presentó una adenda adicional al CEI para que autorizase la realización de los estudios genéticos en las mujeres del grupo de casos del proyecto EndEA, dado que este objetivo no estaba contemplado en el protocolo original del estudio, obteniéndose el dictamen favorable por su parte (código de solicitud S1800084 y código interno de PEIBA: 1165-N-23, 6 de junio de 2023). Todos los datos del estudio se codificaron y están almacenados en archivos encriptados para garantizar su confidencialidad.

El diseño y la población del estudio descritos en esta sección fueron fundamentales para abordar los objetivos experimentales de esta tesis doctoral (Objetivos 1 y 3). Por otro lado, el Objetivo 2 consistió en identificar, a través de una revisión sistemática, variantes genéticas previamente asociadas a endometriosis, con el fin de orientar la búsqueda de dichas variantes en las muestras biológicas de las mujeres con endometriosis incluidas en el proyecto EndEA (Objetivo 3).

4.2 RECOGIDA DE VARIABLES

La información sociodemográfica y de estilo de vida de la población de estudio fue recogida a través de un cuestionario *ad hoc* completado por cada participante en el momento de su inclusión en el estudio. Este cuestionario es una adaptación del cuestionario WERF EPHect, un cuestionario clínico de la *World Endometriosis Research Foundation*, que se usa para estudiar el fenotipo de las pacientes (Becker et al., 2014).

Los datos recogidos de las participantes se detallan a continuación:

- Características demográficas, como la edad, el lugar de residencia, el nivel de estudios y la ocupación.

- Peso y altura, autorreportada por las participantes.
- Historial ginecológico, que comprendió aspectos relacionados con la historia hormonal y menstrual de las participantes, como la edad de la menarquía, la regularidad del ciclo, la cantidad del sangrado, la presencia e intensidad del dolor u otros síntomas asociados. En cuanto a la evaluación del dolor, se usó la escala de BENS, una herramienta que ha sido creada y validada para la caracterización del dolor ginecológico (Riiskjær et al., 2018).
- Historial reproductivo: se recogió información sobre el uso de anticonceptivos orales, el número de embarazos e hijos, el uso de tratamientos de fertilidad, el intervalo de tiempo transcurrido desde su último embarazo y la duración de la lactancia materna.
- Historial médico, farmacológico y antecedentes familiares, como historia previa de cáncer, enfermedades autoinmunes y otras condiciones de interés. Por último, se incluyeron preguntas sobre antecedentes familiares de endometriosis.

Por otra parte, la información quirúrgica fue obtenida a través de un cuestionario realizado a los cirujanos, que informaron acerca de las características de las intervenciones realizadas (laparoscopia, laparotomía abdominal u otras técnicas), las indicaciones para la realización de la intervención, y el diagnóstico postoperatorio. En los casos de endometriosis, también se recabó información sobre la presencia de endometriomas, así como del número, tamaño y localización de las lesiones, utilizando la clasificación quirúrgica de la endometriosis de la ASRM.

4.3 RECOGIDA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

Siguiendo el protocolo del proyecto EHPect (<https://endometriosisfoundation.org/ephect/>), en el que participa nuestro grupo de investigación, se recogieron muestras de sangre antes de la cirugía, en ayunas, utilizando tubos EDTA-K2 (Becton Dickinson, Sunnyvale, CA, EE.UU.). Las muestras fueron procesadas mediante procedimientos operativos estándar para obtener las diferentes fracciones,

entre ellas el plasma, y se almacenaron a - 80°C en el Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía hasta su análisis. Estas muestras fueron usadas para dar respuesta al objetivo 1.

4.4 OBJETIVO 1: EVALUAR LA EXPOSICIÓN A PFAS EN MUJERES CON Y SIN ENDOMETRIOSIS, ESTIMANDO SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO DE DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD

4.4.1 Cuantificación de PFAS en muestras de plasma

Se analizaron las muestras de plasma disponibles de una submuestra de la población del proyecto EndEA, compuesta por 42 casos (74% del total de casos) y 90 controles (67% del total de controles). La metodología empleada permitió cuantificar las concentraciones plasmáticas de tres PFAS de cadena corta (PFHxA, PFHpA, y PFHxS) y siete PFAS de cadena larga (PFOA, PFOS, PFNA, (PFDA, PFUnDA, PFDoDA, y PFTTrDA), mediante cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas en tándem (HPLC-MS/MS).

4.4.2 Procesamiento y pretratamiento de las muestras

El pretratamiento de las muestras consistió en tomar una alícuota de 0,25 mL de plasma, la cual fue sometida a una extracción químico-analítica combinando extracción líquido-líquido asistida por sal (SALLE) y microextracción líquido-líquido dispersiva (DLLME), con el fin de preparar la muestra para su posterior inyección en el sistema de cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem (HPLC-MS/MS).

A continuación, se describen en detalle los pasos seguidos durante este proceso de pretratamiento.

Se colocan 0,25 mL de muestra de plasma en un tubo de centrífuga de polipropileno, se añaden 0,25 mL de agua Milli-Q y 5,0 mL de acetonitrilo, y la mezcla se agita en vórtex durante 30 s.

A continuación, se realiza la SALLE añadiendo una mezcla salina de 600 mg de NaCl, 200 mg de citrato de hidrógeno disódico y 200 mg de citrato trisódico, seguido de agitación manual durante 60 s y centrifugación a 4000 rpm durante 10 min. El sobrenadante se transfiere a un vial de vidrio de 7 mL, se concentra a 1 mL bajo corriente de nitrógeno y se vierte en un tubo de ensayo de vidrio con tapón de rosca de 15 mL.

Posteriormente, se prepara la muestra para DLLME añadiendo 10 mL de solución acuosa de NaCl al 10% (p/v) a un pH de 2. A continuación, se inyecta rápidamente 1500 µL de triclorometano con una jeringa, se agita suavemente la mezcla durante 40 s y se centrifuga durante 5 min a 4000 rpm.

Todo el volumen de fase sedimentada se transfiere a un vial de vidrio limpio, la fase orgánica se evapora bajo una corriente de nitrógeno, y el residuo se disuelve con 100 µL de una mezcla de acetato de amonio 5 mM (pH 4,5) y acetonitrilo 30:70 (v/v) y luego se agita en vórtex durante 30 s, preparando así la muestra para su inyección en el sistema de HPLC-MS/MS.

4.4.3 Condiciones de cromatografía y espectrometría de masas

El análisis HPLC-MS/MS se llevó a cabo en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada, que dispone de un sistema de cromatografía líquida NexeraXR LC-20A (Shimadzu, Japón) y un espectrómetro de masas 4500 QTRAP MS/MS4500 (ABSciex, EE.UU.).

Para la cromatografía se utilizó una columna Gemini C18 (100 mm × 2 mm i.d., partícula de 3µm) de Phenomenex (Torrance, CA, EE.UU.) y una fase móvil de gradiente compuesta por una solución acuosa de acetato de amonio 5 mM con pH de 4,5 (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B). El volumen de inyección fue de 10 µL, y la temperatura de la columna se mantuvo a 25 °C. Las condiciones del gradiente fueron las siguientes: 0,0-1,0 min, 30% B; 1,0-5,0 min, 30-60% B; 6,0-8,0 min, 70% B; 8,0-

8,50, 70-90% B; 8,50-9,50, 90% B y vuelta al 30% en 0,1 min. El caudal fue de 0,35 mL/min. El tiempo total de ejecución fue de 12,0 min. Los compuestos se determinaron en modo de ión negativo.

El espectrómetro de masas en tándem funcionó en modo de monitorización de reacción seleccionada (SRM), y los cuadrupolos Q1 y Q3 se ajustaron a resolución de masa unitaria. Las condiciones de espectrometría de masas se optimizaron para cada compuesto mediante la infusión continua de soluciones patrón (50 µg/L). La temperatura de la fuente de iones se mantuvo a 400 °C y el voltaje capilar se fijó en -4,5 kV. Se utilizó nitrógeno como gas de cortina a 35 psi y como gas de la fuente de iones 1 y 2 a 40 psi. También se optimizó cada potencial espectrométrico para cada compuesto. El tiempo de permanencia se fijó en 50 ms.

Los límites de detección (LOD) y cuantificación (LOQ) fueron de 0,01 µg/L y 0,05 µg/L, respectivamente, para todos los PFAS.

4.4.4 Control de calidad

La contaminación de fondo se controló analizando los blancos de procedimiento (obtenidos a partir de alícuotas de 1 ml de agua Milli-Q tratadas como muestras reales).

En el caso de los patrones internos marcados en masa, las muestras se enriquecieron a 250 pg/mL con 25 µL de una solución que contenía ¹³C₅-PFHxA, ¹³C₄-PFOA, ¹³C₂-PFDA, ¹³C₂-PFD_oDA y ¹³C₄-PFOS a 10 µg/L.

Todos los reactivos eran de grado analítico a menos que se especificara lo contrario. El agua (18,2 MΩ cm) se purificó utilizando un sistema Milli-Q de Millipore (Bedford, MA). Ocho ácidos perfluoroalquilcarboxílicos con 6-13 átomos de carbono en la cadena alquílica (PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFD_oDA, PFTrDA) y dos sulfonatos de perfluoroalcano (PFHxS y PFOS) fueron suministrados por SigmaAldrich (Madrid, España). Estándares internos marcados con masa (¹³C₅-PFHxA, ¹³C₄-PFOA, ¹³C₂-PFDA, ¹³C₂-PFD_oDA, ¹³C₄-PFOS) fueron suministrados

por Wellington Laboratories (Ontario, Canadá). Las soluciones patrón madre de los compuestos (200 mg/L) se prepararon en acetonitrilo y se almacenaron a 4 °C en la oscuridad. Las soluciones fueron estables durante 4 meses. Los estándares de trabajo se prepararon mezclando y diluyendo con acetonitrilo. Se preparó un conjunto de soluciones de 2 a 50 µg/L para calibración y validación. Se utilizaron acetonitrilo (grado HPLC), hexano y triclorometano (TCM) se adquirieron de Merck (Darmstadt, Alemania). Cloruro de sodio, sulfato de magnesio, citrato de hidrógeno disódico-1,5-hidrato, citrato trisódico-2-hidrato, acetato de amonio, acetonitrilo de grado LC-MS y ácido acético se adquirieron a Sigma-Aldrich (Madrid, España).

4.4.5 Análisis estadístico

Para los análisis estadísticos se utilizaron SPSS versión 28 (IBM SPSS, Armonk, NY) y el software estadístico R (versión 3.6.2; *R Foundation for Statistical Computing Platform*, Viena, Austria; www.R-project.org/). El nivel de significación se estableció en 0,05.

Las características sociodemográficas, reproductivas y clínicas de las participantes se expresaron como medias con intervalos de confianza o como frecuencias absolutas y relativas, dependiendo de la naturaleza continua o categórica de la variable. Los datos ausentes en variables con más del 95% de datos completos se imputaron utilizando la moda para las variables categóricas y la mediana para las variables continuas. En la variable escolaridad, no se disponía de información en 14% de las mujeres (1 caso y 18 controles), y se realizó una imputación múltiple con cinco iteraciones basadas en la zona de residencia (rural/urbana) y la ocupación. Las diferencias en las características entre los casos y los controles se evaluaron con las pruebas de chi-cuadrado y Mann-Whitney.

Todas las muestras de plasma tenían concentraciones detectables de PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS y PFOS, y en casi todas se detectó PFHpA, PFDoDA y PFTrDA, asignando el valor $LOD/\sqrt{2}$ a las no detectadas (Croghan, C., Egeghy, 2003).

Sólo se detectó PFHxA en 34 muestras (25,7%), por lo que se excluyó de los análisis posteriores. Las concentraciones de PFHpA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA y PFTrDA estaban entre el LOD y el LOQ en el 62,9, 6,8, 9,8, 32,6 y 33,3% de las muestras, respectivamente. En el análisis principal, todos los valores de estas sustancias que se situaban entre LOD y LOQ se estimaron por extrapolación utilizando la curva de calibración de línea recta. Posteriormente, a las concentraciones de PFDA y PFUnDA entre LOD y LOQ se les asignó la mediana entre los dos límites (es decir, 0,03 µg/L), mientras que las concentraciones de PFHpA, PFDoDA y PFTrDA se categorizaron de la siguiente manera: por debajo del LOQ, entre el LOQ y la mediana de las concentraciones cuantificadas y por encima de esta mediana. Las concentraciones plasmáticas de los distintos PFAS se expresaron como medias aritméticas, medianas, percentiles 25º y 75º y máximos. Se calculó la suma molar de las concentraciones de todos los PFAS analizados ($\Sigma\text{PFAS} = (\text{PFOA}/414,07 + \text{PFOS}/538,22 + \text{PFNA}/464,08 + \text{PFDA}/514,08 + \text{PFUnDA}/564,09 + \text{PFDoDA}/614,10 + \text{PFTrDA}/664,11 + \text{PFHxA}/314,05 + \text{PFHpA}/364,06 + \text{PFHxS}/400,11) \times 414,07$), de los cuatro PFAS más abundantes en muestras de sangre humana ($\Sigma 4 \text{ PFAS} = (\text{PFOA}/414,07 + \text{PFOS}/538,22 + \text{PFNA}/464,08 + \text{PFHxS}/400,11) \times 414,07$) (Schrenk et al., 2020), de LC PFAS ($\Sigma\text{LC PFAS} = (\text{PFOA}/414,07 + \text{PFOS}/538,22 + \text{PFNA}/464,08 + \text{PFDA}/514,08 + \text{PFUnDA}/564,09 + \text{PFDoDA}/614,10 + \text{PFTrDA}/664,11) \times 414,07$), y de SC PFAS ($\Sigma\text{SC PFAS} = (\text{PFHxA}/314,05 + \text{PFHpA}/364,06 + \text{PFHxS}/400,11) \times 400,11$) en base al peso molecular (Schrenk et al., 2020) y expresando los resultados como PFOA (o PFHxS en el caso de $\Sigma\text{SC PFAS}$). Mediante el test de Spearman se evaluaron las correlaciones entre los PFAS.

Para examinar las asociaciones entre los biomarcadores de exposición a PFAS y el riesgo endometriosis, se realizaron modelos de regresión logística incondicional ajustados por los factores de confusión. Las concentraciones de PFAS y sus sumatorios mostraron distribuciones no normales y se transformaron en el logaritmo natural (ln)

antes de ser incluidas en los modelos de regresión. De forma secundaria, se realizaron modelos basados en terciles de PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS y PFOS. Las posibles variables de confusión se seleccionaron mediante un gráfico acíclico dirigido (DAG) (Figura 7) (Textor et al., 2011) e incluyeron la edad (continua, en años) (Cornelis et al., 2012; Haug et al., 2009; Wise et al., 2023), la escolarización (primaria, secundaria o universitaria) (Fábelová et al., 2023) y la paridad (nulíparas o multíparas). Una mayor paridad se ha asociado con menores concentraciones sanguíneas de PFAS en mujeres (Fábelová et al., 2023; McAdam & Bell, 2023), lo que sugiere que la paridad puede influir en la carga corporal de estas sustancias. La lactancia materna también se incluyó en la DAG, porque es una vía de eliminación de PFAS y se ha asociado con un menor riesgo de endometriosis (Youseflu et al., 2022); sin embargo, no pudimos ajustar por esta variable debido al elevado porcentaje de datos faltantes. Dado que el IMC puede actuar como mediador entre la exposición a PFAS y la endometriosis a través del efecto obesogénico que ejercen estos compuestos (Inoue et al., 2020; McAdam & Bell, 2023; Montazeri et al., 2023), y de acuerdo con otros estudios (Ao et al., 2024; G. M. Buck Louis et al., 2011; Campbell et al., 2016; Matta et al., 2022; B. Wang et al., 2017), se construyó un último modelo que incluía el IMC (categorizado como peso normal, sobrepeso u obesidad) para evaluar su posible papel mediador. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las mujeres con un IMC menor parecen tener un mayor riesgo de endometriosis (Rowlands et al., 2022).

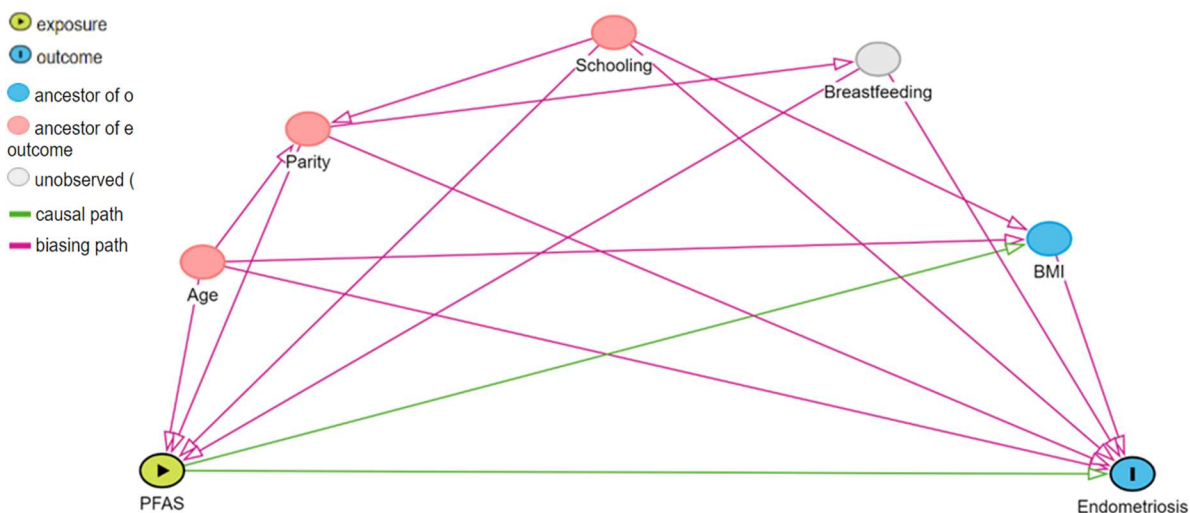


Figura 7. Gráfico acíclico dirigido (*Directed acyclic graph*, DAG) utilizado para seleccionar factores de confusión en la asociación entre la exposición a PFAS y la endometriosis, diseñado con www.dagitty.net.

Las asociaciones se expresaron como *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza (IC del 95% por cada incremento del doble en la concentración plasmática de cada PFAS ($OR = \exp(\beta \times \ln(2))$).

Para evaluar el efecto de la mezcla de nueve PFAS (todos los analizados excepto PFHxS) sobre el riesgo de endometriosis, se empleó el modelo de regresión *g*-computacional basado en cuantiles (*quantile-based g-computation*). Este método permite evaluar la relación exposición-efecto individual dentro de la mezcla en direcciones opuestas, produciendo una estimación mejorada del efecto conjunto global con una cobertura de IC adecuada, además de ser una herramienta útil para tamaños de muestra pequeños (Eick et al., 2021; Keil et al., 2020). Cada PFAS recibe una ponderación negativa o positiva en la mezcla, y todas estas ponderaciones suman la unidad. Si uno de los compuestos muestra una dirección diferente del efecto global, el peso se interpreta como la proporción del efecto parcial en dirección negativa o positiva.

4.5 OBJETIVO 2: REALIZAR UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA SOBRE EL ESTUDIO DE LAS VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS AL DESARROLLO DE ENDOMETRIOSIS ESTUDIADAS POR TECNOLOGÍA *NEXT-GENERATION SEQUENCING* (NGS).

4.5.1 Protocolo y registro

La estrategia de búsqueda, la extracción de datos y la presentación de resultados se realizaron de acuerdo con la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Page et al., 2021). El protocolo está disponible en el Anexo 1 y se registró en la plataforma PROSPERO (CRD42024543224).

4.5.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos PubMed, Scopus, Embase y Web of Science. Los detalles completos de la estrategia de búsqueda están disponibles en el Anexo 2. Se buscaron artículos con los siguientes términos clave, adaptados al formato de búsqueda de cada base de datos: ('endometriosis') AND ('next generation sequencing' OR 'exome sequencing' OR 'genome sequencing'). La búsqueda se restringió a publicaciones en lengua inglesa y estudios en humanos, con el 31 de diciembre de 2024 como fecha límite y sin restricción temporal. Para identificar otros estudios pertinentes, también se revisaron las listas de referencias de los artículos recuperados en busca de revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica recientes.

Los resultados de la búsqueda se compararon con hallazgos previos mediante búsquedas en la base de datos del catálogo GWAS (Sollis et al., 2023), una colección de todos los GWAS humanos desarrollada por el *European Molecular Biology Laboratory - European Bioinformatics Institute* (EMBL-EBI) y la *National Human Genome Research* (NHGR), y mediante la recopilación de datos a partir de investigaciones y revisiones

sistemáticas publicadas (Adachi et al., 2010; Albertsen et al., 2013; Chou et al., 2021; T. Masuda et al., 2020; Méar et al., 2020; Nyholt et al., 2012; Painter et al., 2011; Rahmioglu et al., 2023; Sapkota et al., 2017; Sobalska-Kwapis et al., 2017; Uimari et al., 2017; Uno et al., 2010; Venkatesh et al., 2024; W. Wang et al., 2017).

4.5.3 Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron: a) estudio original en humanos, b) aportar datos sobre variantes genéticas obtenidos mediante NGS, incluyendo secuenciación de panel, exoma o genoma, y c) la inclusión de pacientes con endometriosis en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: a) estudio experimental (líneas celulares o modelos animales), b) utilización de otras herramientas genéticas (por ejemplo, expresión génica o GWAS), c) idioma no inglés, d) artículos no originales (por ejemplo, capítulos de libros, secciones de libros, cartas, editoriales, actas de congresos y otras revisiones sistemáticas y metaanálisis), y e) pacientes sin endometriosis.

4.5.4 Protocolo de selección

En una búsqueda primaria realizada por la doctoranda, los artículos recuperados de cada base de datos se exportaron al software Mendeley Desktop (www.mendeley.com) para eliminar los estudios duplicados. Los títulos y resúmenes de los artículos recuperados fueron examinados de forma independiente por dos revisores (THR y LPR, nombre completo de los investigadores en el Anexo 1. Protocolo PROSPERO), cegados a las decisiones del otro, utilizando el software Rayyan (Ouzzani et al., 2016) y considerando cada artículo como 'incluido', 'excluido' o 'posible'. A continuación, los revisores leyeron el texto completo de los estudios potencialmente elegibles para confirmar su elegibilidad, reuniéndose con un tercer investigador (SGL) para resolver cualquier discrepancia y tomar una decisión final sobre los artículos clasificados como 'posibles'. Se obtuvo un consenso total sobre la lista final de artículos a incluir.

4.5.5 Extracción de datos

De cada estudio se extrajeron los siguientes datos: Título, autores, revista, año de publicación, país de la investigación, diseño del estudio, tamaño de la muestra, método de determinación de los casos/diagnóstico de la endometriosis, tipo de muestra biológica (tejido o sangre), técnica de genotipado y variantes genéticas encontradas. Las variantes se caracterizaron por el gen y el cromosoma afectados según el genoma humano de referencia citado en el artículo (Nurk et al., 2022), ID dbSNP, cambio de base y alteración de la base nitrogenada de referencia, transcripción NCBI RefSeq, cambios de aminoácidos, frecuencia alélica menor (MAF) y profundidad de lectura (*read depth*). Los resultados se estratificaron por linaje somático y línea germinal, pues los estudios de linaje somático tienen como objetivo realizar un diagnóstico mediante el análisis de tejido sospechoso, mientras que los estudios de línea germinal están diseñados para establecer la propensión de un individuo a la enfermedad y la probabilidad de su transmisión a la descendencia.

4.5.6 Evaluación de la calidad

La calidad metodológica de los estudios se evaluó con la herramienta Q-Genie, diseñada para evaluar la calidad de los estudios de asociación genética (Sohani et al., 2015). Las evaluaciones fueron realizadas de forma independiente por dos investigadores (THR y LPR), y las dudas o discrepancias se resolvieron en una reunión con un tercer investigador (SGL).

Q-Genie consta de 11 preguntas agrupadas en 9 categorías: Justificación del estudio, selección de la muestra, clasificación de la exposición, clasificación del resultado, fuentes de sesgo, presentación del plan estadístico, calidad de los métodos estadísticos, comprobación de las hipótesis iniciales e interpretación de los resultados. Cada ítem se puntúa de 1 (deficiente) a 7 (excelente) y después se asigna a una de las tres categorías de calidad: Baja, 0-2; moderada, 3-4; o alta, 5-7. Las puntuaciones de los

ítems se suman para obtener la puntuación total de cada artículo y clasificar su calidad como 'mala', 'moderada' o 'buena'.

4.5.7 Análisis de Ontología Génica (GO) y redes de interacción proteína-proteína (PPI)

El análisis de la ontología génica (GO) y el enriquecimiento de los genes de interés identificados en esta revisión sistemática se realizaron utilizando la *Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery* (DAVID, <https://david.ncifcrf.gov/>), un recurso bioinformático en línea (Huang et al., 2009; Sherman et al., 2022). Este análisis facilitó la interpretación de los términos GO y la visualización de los procesos biológicos asociados, las funciones moleculares, los componentes celulares y las vías moleculares en las que participa. Además, se generó un gráfico de barras que ilustraba los procesos biológicos GO significativamente enriquecidos, con puntuaciones de enriquecimiento representadas como $-\log_{10}$ (valor p). Se aplicó un umbral significativo de $p < 0,05$. El análisis de la red de interacción proteína-proteína (PPI, *protein-protein interaction*) se realizó posteriormente utilizando la herramienta de búsqueda para la recuperación de genes/proteínas que interactúan entre sí (base de datos STRING, <https://string-db.org/>) (Szklarczyk et al., 2023).

4.6 OBJETIVO 3: DESCRIBIR LAS VARIANTES GENÉTICAS GERMINALES HALLADAS POR TECNOLOGÍA DE EXOMA CLÍNICO DIRIGIDO EN MUJERES CON ENDOMETRIOSIS

4.6.1 Obtención de las muestras

Debido a la falta de muestra disponible para la realización del estudio genético y a que este objetivo no estaba incluido en el protocolo original del proyecto EndEA, durante el tercer trimestre del año 2023, se contactó por teléfono con todas las mujeres del grupo de casos (57 mujeres) para solicitarles de nuevo su participación en el proyecto, explicarles el nuevo objetivo y realizarles una nueva extracción de sangre. Un total de

42 mujeres (73,7%) aceptaron participar, firmando de nuevo el consentimiento informado por escrito y realizándose una nueva extracción de sangre en tubos EDTA-K2 (Becton Dickinson, Sunnyvale, CA, EE.UU.).

El análisis genético de las muestras fue realizado por la Unidad de Genética del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada, siguiendo el protocolo que se detalla a continuación.

4.6.2 Extracción y purificación de ADN

El ADN genómico fue extraído y purificado a partir de los leucocitos de 300 μ L de sangre total en el extractor automático Maxwell® RSC, con el kit Maxwell® RSC Blood DNA Kit (Promega, Madison, WI, USA), siguiendo el protocolo establecido por la casa comercial. Posteriormente, la concentración de ADN extraída fue cuantificada mediante el uso del fluorómetro Qubit 4, con el Qubit dsDNA BR Assay kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA).

El ADN extraído fue almacenado a -80°C hasta su secuenciación en el Laboratorio de la Unidad de Genética del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, donde el ADN restante permanece custodiado conforme a lo establecido en el artículo 8 de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

4.6.3 Secuenciación del ADN

La secuenciación del exoma completo fue realizada en el secuenciador DNBSEQ-G400 (MGI Tech Co., Ltd., Shenzhen, China), y se siguieron los pasos según el protocolo establecido por la casa comercial MGI Tech para esta plataforma. Para ello se utilizó el HubExome Plus Panel-GeneSGKit®, un panel de captura que permite la secuenciación de todas las regiones exónicas del genoma humano (más de 19.000 genes), las regiones flanqueantes (\pm 20 pares de bases, pb) y el ADN mitocondrial (ADNmt), con una cobertura total aproximada de 40 Mb.

Preparación de librerías

Para la preparación de las librerías se usó ADN genómico fragmentado, con un tamaño comprendido entre 150 y 250 pb, obtenido mediante digestión enzimática. Posteriormente, los extremos de los fragmentos fueron reparados, se les añadió una adenina en el extremo 3' (*A-tailing*) y se ligaron adaptadores específicos que contienen secuencias índice únicas ('códigos de barra'), para la identificación individual de cada muestra. A continuación, se realizó una amplificación por PCR para enriquecer las moléculas correctamente ligadas, obteniendo así las librerías enriquecidas.

La preparación de las librerías es un paso crítico en el flujo de trabajo, ya que influye directamente en la calidad y la fiabilidad de los datos obtenidos en la secuenciación posterior.

Captura del exoma y conversión a ADN circular

Una vez generadas las librerías indexadas, se procedió a la captura de regiones exónicas mediante hibridación con sondas biotinizadas. Estas sondas están diseñadas para capturar selectivamente las regiones codificantes del genoma, sus secuencias flanqueantes inmediatas (± 20 pb) y el ADN mitocondrial. Las regiones capturadas fueron seleccionadas mediante unión a perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina, seguidas de pasos de lavado y elución.

Conversión a librerías de secuenciación

Las librerías seleccionadas fueron sometidas a desnaturalización para obtener cadenas simples y posteriormente circularizadas mediante ligación enzimática, dando lugar a librerías de ADN circular monocatenario, esenciales para la tecnología DNB de MGI.

Generación de nanobolas de ADN (DNBs)

El ADN circular monocatenario fue amplificado mediante amplificación por desplazamiento de cadena (*rolling circle replication*), dando lugar a múltiples copias

concatenadas que se compactan formando estructuras esféricas denominadas *DNA Nanoballs* (DNBs).

Carga y secuenciación

Los DNBs generados fueron cargados de forma uniforme sobre un chip de secuenciación *flowcell* MGIDL-200H, utilizando un sistema de adsorción electrostática sobre una matriz con patrón fijo (*patterned array*). La secuenciación se realizó en la plataforma DNBSEQ-G400 (MGI Tech Co., Ltd., Shenzhen, China), utilizando tecnología de síntesis por ligación con escaneo óptico bidireccional. Se empleó un modo de lectura por pares de extremos de 150 pb (PE150), con una profundidad de lectura superior a 100x en las regiones codificantes capturadas.

4.6.4 Anotación e interpretación de variantes en genes diana

El análisis genético descrito en este objetivo se centró en la búsqueda de variantes germinales en las mujeres con endometriosis del proyecto EndEA. La selección de genes de interés se basó en los resultados obtenidos en la revisión sistemática (Objetivo 2), lo que permitió priorizar variantes en genes previamente asociados a la enfermedad en la literatura científica.

Tras la secuenciación, las variantes obtenidas fueron sometidas a un proceso de filtrado y anotación bioinformática con el software de GeneSystems® (Sistemas Genómicos, España), con el objetivo de identificar aquellas con potencial relevancia clínica y funcional.

Para el filtrado de variantes se usaron los siguientes criterios:

- Se excluyeron aquellas variantes que no alcanzaban una profundidad mínima de lectura de 20x, es decir, cada nucleótido debe haberse leído al menos 20 veces.
- Se aplicó una MAF inferior a 0.05 utilizando la base de datos poblacional gnomAD (*Genome Aggregation Database*), con el objetivo de incluir variantes de frecuencia intermedia. La MAF indica la proporción con la que el alelo menos frecuente

aparece en una población determinada. Las guías ACMG/AMP establecen que una variante puede considerarse benigna si su frecuencia es mayor de lo esperado para el trastorno en cuestión, pero no proporciona valores específicos, ya que estos deben determinarse en función de la prevalencia de la enfermedad, el modo de herencia y otros factores relacionados con el trastorno y el gen en estudio (Richards et al., 2015). Nuestra elección se fundamenta en la naturaleza multifactorial de la endometriosis, una enfermedad influida por múltiples variantes genéticas de efecto modesto y frecuencia intermedia o común ($MAF > 0,05$), que se desarrolla en conjunción con factores ambientales y epigenéticos (Manolio et al., 2009; Visscher et al., 2017).

- Eliminación de variantes recurrentes. La recurrencia se refiere a cuántas veces una variante se ha observado en la base de datos del software de análisis. Si la variante es recurrente significa que aparece en muchos individuos y puede ser benigna por ser frecuente en la población de estudio o por deberse a errores o limitaciones de la secuenciación, propios de la tecnología usada. En el presente estudio, el objetivo es buscar la presencia de variantes recurrentes dentro del grupo de casos, pero que no lo sean dentro de la población general.
- Umbral de frecuencia alélica superior a 30 ($VAF > 30$). Este parámetro se usa para garantizar la fiabilidad en la detección de variantes germinales mediante NGS y se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula: $VAF = Var / Depth$, donde *Var* es el número de lecturas que contiene la variante (el alelo alternativo) y *Depth* es la profundidad o el número total de lecturas en esa posición, incluyendo tanto las lecturas iguales a las de referencia como las variantes. En variantes germinales, el VAF debería ser aproximadamente del 100% en las variantes homocigóticas y 50% en las variantes heterocigóticas. Sin embargo, varios factores pueden influir en que esta VAF sea inferior a la esperada, incluyendo varios factores dependientes de la muestra, como el daño del ADN o la presencia de variantes somáticas, y otros

errores introducidos durante el procesamiento de las muestras, como los errores de duplicación durante la preparación de bibliotecas, errores de secuenciación y las propias limitaciones bioinformáticas pueden llevar a VAF algo menores. No existe consenso sobre el umbral que debe establecerse, pero en el contexto de WES, un umbral conservador del 30% se ha visto que mejora la especificidad sin comprometer la sensibilidad (Sears et al., 2024).

- Tipos de variantes: Se excluyeron variantes sinónimas e intrónicas, siempre que no afecten a los sitios de *splicing*, puesto que se consideran variantes de bajo impacto. Se retuvieron y analizaron únicamente aquellas variantes localizadas en regiones codificantes del exoma o en límites intrón-exón (+/- 10 pb), con especial atención a las variantes no sinónimas, *nonsense*, *frameshift*, *indels*, y aquellas que afectan sitios de empalme (*splice-site variants*), por su mayor probabilidad de tener un impacto funcional relevante.
- Criterios del ACMG: Se incluyeron únicamente variantes clasificadas como patogénicas, probablemente patogénicas y de significado incierto. La clasificación sigue la nomenclatura y los criterios propuestos por la *Human Genome Variation Society* (HGVS) (den Dunnen et al., 2016).

La versión del genoma usada para la anotación de variantes es la GRCh38 - hg38.

4.6.5 Análisis *in silico* del impacto funcional y de la conservación evolutiva de las variantes en genes de interés

Las variantes identificadas fueron anotadas mediante herramientas predictivas *in silico*, con el objetivo de estimar su posible impacto funcional. Este enfoque, ampliamente utilizado en el análisis de datos de NGS, permite evaluar el efecto potencial de las variantes sobre la estructura y función proteica sin necesidad de validación experimental directa. Su fiabilidad se incrementa cuando diferentes predictores coinciden en clasificar una variante como dañina, lo que refuerza su priorización como potencialmente relevante.

Se aplicaron los predictores GERP, CADD, SIFT, PolyPhen-2, REVEL, distancia de Grantham y LoFtool, con el objetivo de aportar una valoración complementaria sobre la patogenicidad potencial de las variantes identificadas. A continuación, se muestra cómo deben ser interpretadas estas herramientas:

Predictor de conservación evolutiva

La puntuación GERP (*Genomic Evolutionary Rate Profiling*) mide la conservación evolutiva de las posiciones genómicas mediante el cálculo de sustituciones rechazadas a partir de alineamientos múltiples entre especies (Davydov et al., 2010). Los valores positivos reflejan conservación, siendo especialmente relevantes los más altos (GERP > 4), que indican fuerte restricción selectiva y, por tanto, posible importancia funcional. Los valores cercanos a cero sugieren evolución neutra y los negativos (GERP < 0) una mayor variabilidad de la esperada, lo que apunta a regiones poco conservadas o sometidas a evolución acelerada. En consecuencia, las variantes localizadas en posiciones con puntuaciones GERP altas y positivas son candidatas a tener un mayor impacto biológico.

Predictor de daño general

CADD (*Combined Annotation Dependent Depletion*) proporciona una puntuación que combina múltiples anotaciones genómicas (conservación evolutiva, estructura, función, etc.). Valores ≥ 20 indican variantes clasificadas entre el 1% de las más potencialmente dañinas del genoma (Rentzsch et al., 2021).

Predictores de impacto sobre la proteína

SIFT (*Sorting Intolerant From Tolerant*) predice el efecto de las sustituciones aminoacídicas. Valores $\leq 0,05$ predicen que la variante es deletérea, mientras que valores $> 0,05$ corresponden a variantes toleradas (Ng & Henikoff, 2003).

PolyPhen-2 (*Polymorphism Phenotyping v2*) evalúa el posible impacto estructural y funcional de las variantes sobre la proteína, clasificándolas como benignas (score <

0,15), posiblemente deletéreas (0,15 – 0,85) o probablemente deletéreas (score > 0,85) (Adzhubei et al., 2013).

REVEL (*Rare Exome Variant Ensemble Learner*) integra diferentes predictores para variantes *missense*, proporcionando un valor entre 0 y 1. Valores $\geq 0,5$ son indicativos de variantes potencialmente patogénicas. Las variantes sin valor REVEL corresponden a aquellas para las que el predictor no ofrece resultado (p. ej., no *missense*) (Ioannidis et al., 2016).

La distancia de Grantham cuantifica el impacto bioquímico de sustituir un aminoácido por otro en variantes *missense*, considerando diferencias en composición química, polaridad y volumen molecular. Valores en el rango de 0 – 50 indican cambios conservadores; 50 – 100 cambios moderadamente radicales; y > 100 cambios radicales o disruptivos, con alta probabilidad de afectar la función proteica. Las variantes sin cambio puntual de aminoácido, como las *indels* o *frameshift* se marcaron como 'no aplica' (Grantham, 1974).

Predictor de intolerancia a la pérdida de función

LoFtool estima la intolerancia de cada gen a variantes de pérdida de función. Un valor LoFtool cercano a 0 indica alta intolerancia y, por tanto, mayor probabilidad de impacto patogénico cuando se afectan estos genes; valores cercanos a 1 indican mayor tolerancia. Los scores LoFtool fueron clasificados en función de la tolerancia del gen a variantes de pérdida de función: Alta intolerancia ($\leq 0,1$), intolerancia moderada (0,1 – 0,5) y alta tolerancia ($> 0,5$) (Fadista et al., 2017).

Los valores de los predictores *in silico* (CADD, SIFT, PolyPhen-2, REVEL, GERP, LoFtool y distancia de Grantham) fueron obtenidos a través del portal *Ensembl Variant Effect Predictor* (<https://www.ensembl.org>), utilizando la versión correspondiente al genoma de referencia GRCh38. Esta herramienta proporciona anotaciones funcionales

y predicciones bioinformáticas para cada variante, integrando múltiples recursos y algoritmos de predicción.

Estos análisis *in silico* complementan la caracterización de las variantes identificadas, aportando criterios adicionales para su priorización e interpretación en el contexto del estudio.

5. RESULTADOS

5.1 RESULTADOS OBJETIVO 1

Evaluar la exposición a sustancias perfluoroalquiladas (PFAS) en mujeres con y sin endometriosis, estimando su asociación con el riesgo de desarrollo de la enfermedad.

El presente capítulo recoge los resultados del Objetivo 1, los cuales han sido publicados en forma de artículo original en la revista *Science of the Total Environment*. Esta publicación se incluye en el Anexo 3 y su contenido se muestra a continuación.

5.1.1 Características de la población del estudio

En la Tabla 2 se resumen las características sociodemográficas, reproductivas y clínicas de la población estudiada. La edad media de los casos y los controles en el momento del reclutamiento fue de 37,7 (IC 95 % = 34,9-40,5) y 37,0 (IC 95 % = 34,7-39,3) años, respectivamente. La mayoría de las participantes tenían un peso normal (60%), vivían en una zona rural (68%) y habían completado estudios secundarios o universitarios (77%), y más de la mitad de ellas habían tenido algún parto previo (54%). Los casos y los controles no presentaban diferencias significativas en cuanto a edad, IMC, zona de residencia, escolarización o paridad. En el 59% de los casos, la intensidad de la hemorragia menstrual era moderada/grave, el 36% presentaba endometriosis infiltrante profunda y en el 62% se diagnosticó endometriosis en estadio I/II.

Tabla 2. Características de la población del estudio EndEA (n = 132).

| Variables | Casos (n = 42) | | Controles (n = 90) | | |
|---|----------------|-------------|--------------------|-------------|----------------|
| Características antropométricas y sociodemográficas | Media | IC | Media | IC | p-valor |
| Edad (años) | 38 | 34,9 - 40,5 | 37 | 34,7 - 39,3 | 0,90 |
| Peso (kg) | 67,5 | 62,9 - 70,4 | 66,3 | 63,4 - 69,2 | 1,00 |
| Altura (m) | 1,64 | 1,61 - 1,66 | 1,63 | 1,61 - 1,64 | 0,46 |
| | n | % | N | % | p-valor |
| Índice de masa corporal (kg/m²) | | | | | 0,29 |
| Normopeso (< 25) | 25 | 59,5 | 54 | 60,0 | |
| Sobrepeso (25 - 30) | 8 | 19,0 | 25 | 27,8 | |
| Obesidad (> 30) | 9 | 21,4 | 11 | 12,2 | |
| Área de residencia | | | | | 0,80 |
| Rural | 28 | 66,7 | 62 | 68,9 | |
| Urbana | 14 | 33,3 | 28 | 31,1 | |
| Estudios | | | | | 0,06 |
| Primaria | 8 | 19,0 | 23 | 25,6 | |
| Secundaria | 15 | 35,7 | 45 | 50,0 | |
| Universidad | 19 | 45,2 | 22 | 24,4 | |
| Características reproductivas | n | % | n | % | p-valor |
| Paridad | | | | | 0,47 |
| Nulíparas | 21 | 50,0 | 39 | 43,3 | |
| Multíparas | 21 | 50,0 | 51 | 56,7 | |
| Intensidad de sangrado menstrual | | | | | - |
| Suave | 15 | 35,7 | - | - | |
| Moderado/Severo | 27 | 64,3 | - | - | |
| Clasificación de endometriosis según rASRM | | | | | - |
| I | 15 | 35,7 | - | - | |
| II | 11 | 26,2 | - | - | |
| III | 9 | 21,4 | - | - | |
| IV | 7 | 16,7 | - | - | |
| Localización anatómica de las lesiones | | | | | - |
| Endometriosis no profunda | 27 | 64,3 | - | - | |
| Endometriosis infiltrante profunda | 15 | 35,7 | - | - | |

IC: Intervalo de confianza.

5.1.2 Concentraciones de PFAS

Todas las muestras de plasma tenían concentraciones detectables de PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS y PFOS, mientras que PFHpA, PFDoDA y PFTrDA estaban por debajo del LD en el 34%, 17% y 5% de las muestras, respectivamente (Tabla 3). PFOS fue el PFAS con la concentración más alta (mediana = 1,60 µg/L), que fue más de tres veces superior a la de PFNA (mediana = 0,53 µg/L), y dos veces superior a la de PFOA (mediana = 0,81 µg/L) o PFHxS (mediana = 0,68 µg/L). La concentración de la suma de LC PFAS fue cuatro veces mayor que la de SC PFAS (mediana = 2,99 frente a 0,71 µg/L). Los casos y los controles no difirieron significativamente en la concentración de PFAS, excepto para PFTrDA, que mostró una concentración significativamente mayor en los casos (mediana = 0,07 frente a 0,04 µg/L, $p = 0,02$). Las concentraciones de PFHxS también fueron mayores en los casos que en los controles, pero la diferencia no alcanzó significación estadística (mediana = 1,10 frente a 0,60 µg/L) (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de concentraciones de PFAS por debajo del LOD, entre el LOD y el LOQ y por encima del LOQ en la población del estudio EndEA (n = 132).

| | Casos (n = 42) | | | Controles (n = 90) | | |
|---------------|----------------|---------------|-------------|--------------------|---------------|-------------|
| | N (%) < LOD | N (%) LOD-LOQ | N (%) > LOQ | N (%) < LOD | N (%) LOD-LOQ | N (%) > LOQ |
| PFHpA | 14 (33,3) | 23 (54,8) | 5 (11,9) | 23 (25,6) | 60 (66,7) | 7 (7,8) |
| PFOA | 0 | 0 | 42 (100) | 0 | 0 | 90 (100) |
| PFNA | 0 | 0 | 42 (100) | 0 | 0 | 90 (100) |
| PFDA | 0 | 3 (7,1) | 39 (82,9) | 0 | 6 (6,7) | 84 (93,3) |
| PFUnDA | 0 | 5 (11,9) | 37 (88,1) | 0 | 8 (8,9) | 82 (91,1) |
| PFDoDA | 8 (19,0) | 16 (38,1) | 18 (42,9) | 13 (14,4) | 27 (30,0) | 50 (55,6) |
| PFTrDA | 3 (7,1) | 18 (42,9) | 21 (50,0) | 5 (5,6) | 26 (28,9) | 59 (65,6) |
| PFHxS | 0 | 0 | 42 (100) | 0 | 1 (1,1) | 89 (98,9) |
| PFOS | 0 | 0 | 42 (100) | 0 | 0 | 90 (100) |

LOD: Límite de detección (0,02 µg/L).

LOQ: Límite de cuantificación (0,05 µg/L).

Tabla 4. Concentraciones plasmáticas de PFAS (µg/L) en la población del estudio EndEA (n=132).

| PFAS | | Casos (n = 42) | | | | | | Controles (n = 90) | | | | | | p-valor |
|-----------------------------|---|----------------|-------|-------------|------|------|------|--------------------|-------|-------------|------|------|-------|---------|
| | | N (%) > LOD | Media | Percentiles | | | Máx | N (%) > LOD | Media | Percentiles | | | Máx | |
| | | | | 25 | 50 | 75 | | | | 25 | 50 | 75 | | |
| PFHpA | Ácido perfluoroheptanoico | 28 (66) | 0,09 | 0,01 | 0,02 | 0,03 | 2,72 | 67 (74) | 0,02 | 0,01 | 0,02 | 0,03 | 0,12 | 0,43 |
| PFOA | Ácido perfluorooctanoico | 42 (100) | 0,93 | 0,63 | 0,74 | 0,92 | 3,54 | 90 (100) | 1,11 | 0,63 | 0,87 | 1,10 | 14,60 | 0,19 |
| PFNA | Ácido perfluorononanoico | 42 (100) | 0,81 | 0,28 | 0,54 | 0,89 | 6,70 | 90 (100) | 0,73 | 0,32 | 0,51 | 0,78 | 7,44 | 0,70 |
| PFDA | Ácido perfluorodecanoico | 42 (100) | 0,19 | 0,08 | 0,12 | 0,20 | 1,67 | 90 (100) | 0,15 | 0,08 | 0,12 | 0,18 | 1,40 | 0,32 |
| PFUnDA | Ácido perfluoroundecanoico | 42 (100) | 0,33 | 0,08 | 0,19 | 0,33 | 3,79 | 90 (100) | 0,24 | 0,08 | 0,18 | 0,32 | 1,13 | 0,82 |
| PFDoDA | Ácido perfluorododecanoico | 34 (81) | 0,09 | 0,02 | 0,04 | 0,09 | 0,88 | 77 (86) | 0,07 | 0,01 | 0,03 | 0,07 | 0,73 | 0,20 |
| PFTTrDA | Ácido perfluorotridecanoico | 39 (83) | 0,10 | 0,04 | 0,07 | 0,11 | 0,78 | 85 (94) | 0,06 | 0,02 | 0,04 | 0,08 | 0,24 | 0,02 |
| PFHxS | Ácido perfluorooctano sulfónico | 42 (100) | 1,32 | 0,35 | 1,10 | 1,82 | 5,50 | 90 (100) | 1,02 | 0,32 | 0,60 | 1,17 | 8,22 | 0,08 |
| PFOS | Ácido perfluorohexano sulfónico | 42 (100) | 1,87 | 1,03 | 1,67 | 2,47 | 6,04 | 90 (100) | 1,84 | 1,00 | 1,61 | 2,29 | 5,71 | 0,83 |
| Suma de PFAS | | | | | | | | | | | | | | |
| ΣPFAS^a | Suma de los 10 PFAS | - | 5,15 | 3,16 | 4,33 | 5,77 | - | - | 4,64 | 2,98 | 4,21 | 5,34 | - | 0,38 |
| Σ4 PFAS^b | PFOA + PFOS + PFNA + PFHxS | - | 4,45 | 2,83 | 3,96 | 5,18 | - | - | 4,23 | 2,67 | 3,77 | 4,95 | - | 0,51 |
| ΣLC PFAS^c | PFOA + PFOS + PFNA + PFDA + PFUnDA + PFDoDA + PFTTrDA | - | 3,61 | 2,19 | 2,86 | 4,14 | - | - | 3,55 | 2,12 | 3,08 | 4,06 | - | 0,98 |
| ΣSC PFAS^d | PFHxA + PFHpA + PFHxS | - | 1,50 | 0,40 | 1,14 | 1,84 | - | - | 1,06 | 0,36 | 0,64 | 1,19 | - | 0,10 |

LOD: Límite de detección.

Máx.: Concentración máxima.

^aSuma de las concentraciones molares de los PFAS basada en sus pesos moleculares (expresadas como PFOA).

^bSuma de las concentraciones molares de los PFAS más abundantes en sangre en la población general (expresadas como PFOA): PFOS, PFOA, PFNA y PFHxS (EFSA, 2020).

^cSuma de las concentraciones molares de los PFAS de cadena larga (expresadas como PFOA): PFOA, PFOS, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA y PFTTrDA.

^dSuma de las concentraciones molares de los PFAS de cadena corta (expresadas como PFHxS): PFHxA, PFHpA y PFHxS.

p-valor obtenido en la prueba de Mann-Whitney.

La mayoría de los PFAS estaban correlacionados positivamente, observándose correlaciones positivas moderadamente fuertes ($\rho = 0,40 - 0,80$) entre PFNA y PFDA, PFUnDA y PFOS, entre PFDA y PFUnDA y PFOS, y entre PFUnDA y PFOS, y correlaciones negativas entre PFHxS y PFNA y PFUnDA (Figura 8).

| rho (ρ) p valor | PFHpA | PFOA | PFNA | PFDA | PFUnDA | PFDoDA | PFTTrDA | PFHxS | PFOS | |
|---------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|------------------|-------|----|
| PFHpA | 1 | | | | | | | | 1 | |
| PFOA | 0,35** p < 0,01 | 1 | | | | | | | 0,75 | |
| PFNA | 0,09 p = 0,28 | 0,46** p < 0,01 | 1 | | | | | | 0,5 | |
| PFDA | 0,19* p = 0,03 | 0,47** p < 0,01 | 0,77** p < 0,01 | 1 | | | | | 0,25 | |
| PFUnDA | 0,09 p = 0,30 | 0,17* p = 0,05 | 0,79** p < 0,01 | 0,70** p < 0,01 | 1 | | | | 0 | |
| PFDoDA | 0,11 p = 0,21 | 0,18* p = 0,04 | 0,22* p = 0,01 | 0,31** p < 0,01 | 0,06 p = 0,50 | 1 | | | -0,25 | |
| PFTTrDA | 0,08 p = 0,34 | 0,12 p = 0,17 | 0,26** p < 0,01 | 0,38** p < 0,01 | 0,20* p = 0,02 | 0,57** p < 0,01 | 1 | | -0,5 | |
| PFHxS | 0,05 p = 0,58 | 0,23** p = 0,01 | -0,25** p < 0,01 | 0,11 p = 0,20 | -0,35** p < 0,01 | 0,31** p < 0,01 | 0,31** p < 0,01 | 1 | -0,75 | |
| PFOS | 0,09 p = 0,31 | 0,33** p < 0,01 | 0,74** p < 0,01 | 0,70** p < 0,01 | 0,69** p < 0,01 | 0,35** p < 0,01 | 0,39** p < 0,01 | 0,02 p = 0,84 | 1 | -1 |

Rho (ρ): Coeficiente de correlación de Spearman.

** Correlación muy fuerte (nivel de significancia 0,01).

* Correlación fuerte (nivel de significancia 0,05).

Figura 8. Matriz de correlación entre las concentraciones plasmáticas de PFAS en la población del estudio EndEA (n = 132).

Además, no se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de PFAS entre los casos de endometriosis en estadios III/IV y los estadios I/II (Tabla 5) o entre los casos de endometriosis infiltrante profunda y no profunda (datos no mostrados).

Tabla 5. Concentraciones plasmáticas de PFAS ($\mu\text{g/L}$) en los casos del estudio EndEA ($n = 42$), según el estadio de la rASRM.

| PFAS | Total | Estadios I/II ($n = 26$) | | | Estadios III/IV ($n = 16$) | | | <i>p</i> -valor | | |
|-------------------------------|-------------|----------------------------|-------------|------|------------------------------|-------|-------------|-----------------|------|------|
| | N (%) > LOD | Media | Percentiles | | | Media | Percentiles | | | |
| | | | 25 | 50 | 75 | | 25 | | 50 | 75 |
| PFHpA | 28 (66) | 0,13 | 0,01 | 0,02 | 0,03 | 0,02 | 0,01 | 0,01 | 0,02 | 0,45 |
| PFOA | 42 (100) | 1,02 | 0,62 | 0,73 | 1,26 | 0,77 | 0,63 | 0,74 | 0,89 | 0,43 |
| PFNA | 42 (100) | 0,94 | 0,27 | 0,53 | 0,94 | 0,59 | 0,31 | 0,57 | 0,73 | 0,43 |
| PFDA | 42 (100) | 0,23 | 0,09 | 0,13 | 0,21 | 0,14 | 0,08 | 0,12 | 0,19 | 0,39 |
| PFUnDA | 42 (100) | 0,39 | 0,07 | 0,19 | 0,32 | 0,22 | 0,10 | 0,17 | 0,35 | 0,43 |
| PFDODA | 34 (81) | 0,07 | 0,02 | 0,04 | 0,06 | 0,12 | 0,02 | 0,06 | 0,12 | 0,21 |
| PFTTrDA | 39 (83) | 0,12 | 0,04 | 0,08 | 0,12 | 0,08 | 0,03 | 0,05 | 0,10 | 0,57 |
| PFHxS | 42 (100) | 1,40 | 0,32 | 1,11 | 1,87 | 1,19 | 0,37 | 1,08 | 1,78 | 0,43 |
| PFOS | 42 (100) | 1,93 | 1,03 | 1,66 | 2,27 | 1,76 | 1,07 | 1,67 | 2,63 | 0,43 |
| Suma de PFAS | | | | | | | | | | |
| Σ PFAS ^a | - | 5,67 | 3,09 | 4,36 | 6,23 | 4,32 | 3,22 | 4,33 | 5,75 | 0,43 |
| Σ 4 PFAS ^b | - | 4,79 | 2,83 | 3,85 | 5,72 | 3,88 | 2,85 | 3,98 | 5,09 | 0,43 |
| Σ LC PFAS ^c | - | 3,94 | 2,28 | 2,83 | 4,53 | 3,05 | 2,19 | 2,86 | 3,99 | 0,43 |
| Σ SC PFAS ^d | - | 1,67 | 0,39 | 1,15 | 1,90 | 1,22 | 0,38 | 1,12 | 1,80 | 0,43 |

LOD: Límite de detección.

^aSuma de las concentraciones molares de los PFAS basada en sus pesos moleculares (expresadas como PFOA).

^bSuma de las concentraciones molares de los PFAS más abundantes en sangre en la población general (expresadas como PFOA): PFOS, PFOA, PFNA y PFHxS (EFSA, 2020).

^cSuma de las concentraciones molares de los PFAS de cadena larga (expresadas como PFOA): PFOA, PFOS, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDODA y PFTTrDA.

^dSuma de las concentraciones molares de los PFAS de cadena corta (expresadas como PFHxS): PFHxA, PFHpA y PFHxS.

p-valor obtenido en la prueba de Mann-Whitney.

5.1.3 Asociación entre PFAS y endometriosis

En los modelos de regresión logística ajustados por los confusores, PFHrDA se asoció significativamente con mayor riesgo de endometriosis (OR = 1,74; IC 95 % = 1,11-2,73 por cada incremento del doble de las concentraciones plasmáticas y OR = 2,40; IC 95 % = 1,00 - 5,79 para concentraciones > mediana frente a < LOQ). PFHxS y Σ SC PFAS también se asociaron con mayor riesgo de endometriosis, aunque las asociaciones no

alcanzaron significación estadística (OR = 1,45; IC 95% = 0,94 - 2,21 y OR = 1,48; IC 95% = 0,96 - 2,30, respectivamente). No se encontraron asociaciones para los PFAS restantes (Tabla 6). En el análisis basado en terciles de PFAS, los resultados fueron similares (Tabla 10). Las OR brutas y ajustadas fueron muy similares, y los resultados de los modelos permanecieron prácticamente inalterados cuando se ajustaron por el IMC, lo que sugiere que el IMC no actúa como mediador; sin embargo, la asociación con la PFTTrDA se atenuó ligeramente en el modelo ajustado por IMC (OR = 1,70; IC 95% = 1,07 - 2,72).

Tabla 6. Asociación entre concentraciones plasmáticas de PFAS (en continuo) y riesgo de endometriosis en la población del estudio EndEA.

| PFAS | OR ^a (IC 95%) | <i>p</i> -valor | aOR ^b (IC 95%) | <i>p</i> -valor | aOR ^c (IC 95%) | <i>p</i> -valor |
|---------------------|--------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|
| PFHpA | 0,98 (0,64 - 1,50) | 0,92 | 0,93 (0,59 - 1,47) | 0,76 | 0,92 (0,58 - 1,46) | 0,72 |
| PFOA | 0,80 (0,41 - 1,57) | 0,52 | 0,75 (0,38 - 1,47) | 0,40 | 0,80 (0,40 - 1,62) | 0,54 |
| PFNA | 1,11 (0,70 - 1,74) | 0,67 | 1,00 (0,62 - 1,62) | 1,00 | 1,02 (0,63 - 1,65) | 0,94 |
| PFDA | 1,45 (0,83 - 2,55) | 0,19 | 1,30 (0,72 - 2,33) | 0,39 | 1,41 (0,77 - 2,55) | 0,27 |
| PFUnDA | 0,58 (0,76 - 1,63) | 0,58 | 1,04 (0,69 - 1,57) | 0,84 | 1,04 (0,68 - 1,57) | 0,86 |
| PFDODA | 1,24 (0,89 - 1,71) | 0,20 | 1,19 (0,85 - 1,65) | 0,32 | 1,16 (0,83 - 1,63) | 0,38 |
| PFTTrDA | 1,76 (1,14 - 2,73) | 0,01 | 1,74 (1,11 - 2,73) | 0,02 | 1,70 (1,07 - 2,72) | 0,03 |
| PFHxS | 1,44 (0,96 - 2,14) | 0,08 | 1,45 (0,94 - 2,21) | 0,09 | 1,53 (0,98 - 2,39) | 0,06 |
| PFOS | 1,09 (0,59 - 2,02) | 0,78 | 0,95 (0,48 - 1,88) | 0,89 | 0,94 (0,48 - 1,87) | 0,94 |
| Suma de PFAS | | | | | | |
| ΣPFAS | 1,46 (0,70 - 3,03) | 0,31 | 1,29 (0,60 - 2,81) | 0,52 | 1,38 (0,63 - 3,02) | 0,42 |
| Σ4 PFAS | 1,37 (0,66 - 2,84) | 0,39 | 1,22 (0,56 - 2,63) | 0,62 | 1,31 (0,60 - 2,85) | 0,50 |
| ΣLC PFAS | 1,09 (0,55 - 2,16) | 0,81 | 0,94 (0,45 - 1,93) | 0,86 | 0,96 (0,46 - 2,00) | 0,92 |
| ΣSC PFAS | 1,47 (0,97 - 2,22) | 0,07 | 1,48 (0,96 - 2,30) | 0,08 | 1,57 (0,99 - 2,50) | 0,06 |

OR: Odds ratio; IC 95% Intervalo de confianza del 95%. aOR: OR ajustada; PFHpA: Ácido perfluoroheptanoico; PFOA: Ácido perfluorooctanoico; PFNA: Ácido perfluorononanoico; PFDA: Ácido perfluorodecanoico; PFUnDA: Ácido perfluoroundecanoico; PFDODA: Ácido perfluorododecanoico; PFTTrDA: Ácido perfluorotridecanoico; PFHxS: Ácido perfluorooctano sulfónico; PFOS: Ácido perfluorohexano sulfónico.

^aOR sin ajustar.

^bOR ajustada por edad (años), paridad (nulípara o primípara/multiípara) y nivel de estudios (primarios, secundarios o universitarios).

^cOR ajustada por edad (años), paridad (nulípara o primípara/multiípara), nivel de estudios (primarios, secundarios o universitarios) e IMC (normopeso, sobrepeso u obesidad).

En los modelos de efecto combinado, se observó una asociación no significativa entre la mezcla de PFAS y un riesgo 1,7 veces mayor de padecer endometriosis, y los principales contribuyentes a este efecto fueron PFNA (peso: 40,7%), PFHxS (35,4%) y PFTTrDA (23,8%). Los resultados del modelo de mezcla no cambiaron tras el ajuste por el IMC (Tabla 7; Figura 9).

Tabla 7. Modelo G-computacional para evaluar el efecto de la mezcla de 9 PFAS sobre el riesgo de endometriosis en la población del estudio EndEA (n = 132).

| Modelo de mezcla | OR | IC 95% |
|--|------|-------------|
| Modelo 1: Ajustado por edad, nivel de estudios y paridad | 1,63 | 0,72 - 3,67 |
| Modelo 2: Ajustado por edad, nivel de estudios, paridad e IMC | 1,66 | 0,73 - 3,80 |

Mezcla de componentes: PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTTrDA, PFHxS y PFOS.

OR: *Odds ratio* para el incremento de un cuartil en la concentración de la mezcla.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

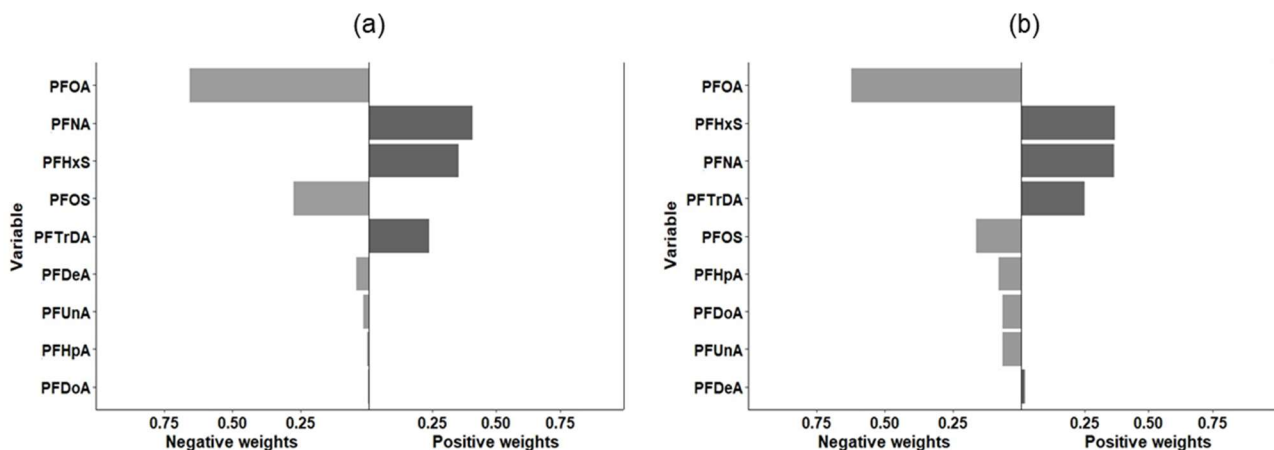


Figura 9. Modelo G-computacional para el efecto de mezcla de PFAS en el riesgo de endometriosis. (a) Modelo ajustado por edad, nivel educativo y paridad. (b) Modelo ajustado por edad, nivel educativo, paridad e IMC. Las barras de color oscuro corresponden a PFAS con un efecto en la misma dirección que el efecto global. Las barras de color gris se refieren a PFAS con un efecto en la dirección opuesta al efecto global.

Dado que no todos los PFAS presentaron concentraciones detectables y cuantificables, se realizaron análisis adicionales para garantizar la validez de los resultados. En el caso de PFDA y PFUnDA, ambos fueron detectables en la totalidad de las muestras, sin embargo, un 6,8% y un 9,8%, respectivamente, presentaron concentraciones por debajo

del LOQ. Para estos casos, se imputaron los valores situados entre el LOD y el LOQ utilizando la mediana de ambos límites y se examinaron las asociaciones con endometriosis, observándose que los resultados se mantuvieron sin cambios (Tabla 8).

Tabla 8. Asociación entre PFDA y PFUnDA como variables continuas y riesgo de endometriosis, asignando a valores entre LOD y LOQ la mediana entre los dos límites (0,03 µg/L).

| PFAS | OR ^a | p-valor | aOR ^b (IC 95%) | p-valor | aOR ^c (IC 95%) | p-valor |
|--------|--------------------|---------|---------------------------|---------|---------------------------|---------|
| PFDA | 1,43 (0,83 - 2,47) | 0,20 | 1,29 (0,73 - 2,27) | 0,38 | 1,40 (0,79 - 2,49) | 0,26 |
| PFUnDA | 1,09 (0,74 - 1,60) | 0,66 | 1,02 (0,68 - 1,54) | 0,94 | 1,02 (0,67 - 1,55) | 0,94 |

LOD: Límite de detección (0,02 µg/L).

LOQ: Límite de cuantificación (0,05 µg/L).

^aOR sin ajustar.

^bOR ajustada por edad, paridad y nivel de estudios.

^cOR ajustada por edad, paridad, nivel de estudios e IMC.

En el caso de PFHpA, PFDoDA y PFTrDA, se observó una elevada proporción de valores no detectados y no cuantificados. Concretamente, las concentraciones estuvieron por debajo del LOD en el 28%, 15,9% y 6,1% de las muestras, y por debajo del LOQ en el 62,9%, 32,6 % y 33,3%, respectivamente. Por este motivo, se realizó una categorización de los resultados de estos compuestos, permitiendo analizar su asociación con la endometriosis como se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9. Asociación entre PFHpA, PFDoDA y PFTrDA categorizados y riesgo de endometriosis.

| PFAS | OR ^a (IC 95%) | p-valor | aOR ^b (IC 95%) | p-valor | aOR ^c (IC 95%) | p-valor |
|------------------------------|--------------------------|---------|---------------------------|---------|---------------------------|---------|
| PFHpA (ref: <LOQ) | | | | | | |
| 0,05 - Med (0,09) | 1,08 (0,19 - 6,15) | 0,93 | 0,86 (0,42 - 5,22) | 0,87 | 0,78 (0,13 - 4,74) | 0,78 |
| > 0,09 | 1,08 (0,19 - 6,15) | 0,93 | 0,85 (0,14 - 0,15) | 0,85 | 1,05 (0,17 - 6,65) | 0,96 |
| PFDoDA (ref: <LOQ) | | | | | | |
| 0,05 - Med (0,11) | 1,07 (0,41 - 2,81) | 0,89 | 1,00 (0,37 - 2,69) | 1,00 | 1,02 (0,37 - 2,83) | 0,97 |
| > 0,11 | 1,28 (0,50 - 3,29) | 0,60 | 1,06 (0,39 - 2,86) | 0,91 | 0,89 (0,32 - 2,45) | 0,82 |
| PFTrDA (ref: <LOQ) | | | | | | |
| 0,05 - Med (0,09) | 1,02 (0,40 - 2,61) | 0,97 | 0,79 (0,29 - 2,14) | 0,65 | 0,78 (0,28 - 2,16) | 0,63 |
| > 0,09 | 2,40 (1,00 - 5,79) | 0,05 | 2,36 (0,94 - 5,89) | 0,07 | 2,25 (0,88 - 5,78) | 0,09 |

LOQ: Límite de cuantificación (0,05 µg/L).

Med: Mediana de los valores cuantificados para cada PFAS.

^aOR sin ajustar.

^bOR ajustada por edad, paridad y nivel de estudios.

^cOR ajustada por edad, paridad, nivel de estudios e IMC.

Por último, se realizaron otros modelos basados en terciles para ver la asociación entre los PFAS más detectados y cuantificados en nuestras muestras, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS y PFOS, y el riesgo de endometriosis. Este análisis se llevó a cabo mediante regresión logística (Tabla 10) y mediante regresión g-computacional (Tabla 11).

Tabla 10. Análisis de regresión logística basado en terciles de PFAS.

| PFAS | OR ^a (IC 95%) | p-valor | aOR ^b (IC 95%) | p-valor | aOR ^c (IC 95%) | p-valor |
|-------------------------------|--------------------------|---------|---------------------------|---------|---------------------------|---------|
| PFOA (ref: ≤0,69) | | | | | | |
| > 0,69 - 0,99 | 1,00 (0,42 - 2,38) | 1,00 | 1,06 (0,43 - 2,60) | 0,91 | 0,94 (0,37 - 2,36) | 0,89 |
| > 0,99 | 0,52 (0,20 - 1,31) | 0,16 | 0,53 (0,20 - 1,39) | 0,19 | 0,53 (0,20 - 1,42) | 0,21 |
| PFNA (ref: <0,37) | | | | | | |
| > 0,37 - 0,65 | 1,52 (0,62 - 3,76) | 0,36 | 1,42 (0,55 - 3,67) | 0,46 | 1,42 (0,53 - 3,77) | 0,48 |
| > 0,65 | 1,24 (0,50 - 3,12) | 0,64 | 1,14 (0,43 - 3,05) | 0,79 | 1,09 (0,40 - 3,00) | 0,86 |
| PFDA (ref: 0,09) | | | | | | |
| > 0,09 - 0,16 | 0,77 (0,31 - 1,95) | 0,58 | 0,71 (0,27 - 1,84) | 0,48 | 0,73 (0,26 - 1,99) | 0,53 |
| > 0,16 | 1,53 (0,61 - 3,83) | 0,36 | 1,28 (0,48 - 3,38) | 0,62 | 1,37 (0,50 - 3,75) | 0,54 |
| PFUnDA (ref: <0,12) | | | | | | |
| > 0,12 - 0,28 | 1,32 (0,54 - 3,24) | 0,55 | 1,19 (0,47 - 3,05) | 0,71 | 1,25 (0,48 - 3,28) | 0,65 |
| > 0,28 | 1,15 (0,47 - 2,84) | 0,76 | 1,01 (0,38 - 2,68) | 0,98 | 1,05 (0,39 - 2,83) | 0,93 |
| PFHxS (ref: <0,44) | | | | | | |
| > 0,44 - 1,10 | 0,50 (0,18 - 1,36) | 0,17 | 0,47 (0,17 - 1,33) | 0,16 | 0,40 (0,13 - 1,17) | 0,09 |
| > 1,10 | 2,11 (0,87 - 5,08) | 0,10 | 2,05 (0,82 - 5,15) | 0,13 | 2,29 (0,87 - 6,07) | 0,10 |
| PFOS (ref: <1,21) | | | | | | |
| > 1,21 - 2,14 | 1,11 (0,46 - 2,70) | 0,82 | 0,94 (0,37 - 2,38) | 0,89 | 1,00 (0,38 - 2,64) | 0,99 |
| > 2,14 | 0,90 (0,36 - 2,23) | 0,82 | 0,68 (0,25 - 1,85) | 0,45 | 0,64 (0,23 - 1,78) | 0,39 |

LOD: Límite de detección (0,02 µg/L).

^aOR sin ajustar.

^bOR ajustada por edad, paridad y nivel de estudios.

^cOR ajustada por edad, paridad, nivel de estudios e IMC.

Tabla 11. Modelo G-computacional para evaluar el efecto de la mezcla de 6 PFAS sobre el riesgo de endometriosis.

| Modelo de mezcla | OR | IC 95% |
|--|------|-------------|
| Modelo 1: Ajustado por edad, nivel de estudios y paridad | 1,21 | 0,59 - 2,47 |
| Modelo 2: Ajustado por edad, nivel de estudios, paridad e IMC | 1,30 | 0,63 - 2,67 |

Componentes de la mezcla: PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS y PFOS.

OR: Odds ratio de endometriosis por un incremento de un cuartil en la concentración de la mezcla.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

5.2 RESULTADOS OBJETIVO 2

Realizar una revisión sistemática de la literatura científica sobre el estudio de las variantes genéticas asociadas al desarrollo de endometriosis estudiadas por tecnología *Next-generation sequencing* (NGS).

Con los resultados contenidos en este capítulo se ha elaborado una revisión sistemática (Título: '*Endometriosis and genetic variants by Next-generation sequencing: A systematic review*'; Autores: Teresa de Haro-Romero, Lara Papay-Ramirez, Susana García-Linares, Olga Ocon-Hernandez, Carmen Freire y Antonio Poyatos-Andujar), que está siendo revisada para su publicación en la revista *Reproductive Science* (Fecha de envío: 12 de mayo de 2025).

Búsqueda bibliográfica

A partir de la búsqueda bibliográfica en las bases de datos se recuperaron 872 artículos. Tras la eliminación de duplicados, se evaluaron los títulos y resúmenes de 482 publicaciones, de las cuales 405 fueron excluidas por no cumplir con los criterios de elegibilidad. Posteriormente, se realizó el cribado a texto completo de los 77 artículos restantes, excluyéndose 60 estudios adicionales. Finalmente, 17 artículos cumplieron con los criterios establecidos y fueron incluidos en esta revisión sistemática (Albertsen et al., 2019; Anglesio et al., 2017; Farolfi et al., 2022; Kearns et al., 2024; Kina et al., 2023; Koppolu et al., 2021; Kurose et al., 2021; Linder et al., 2024; Liu et al., 2022; Matalliotaki et al., 2018; Nousiainen et al., 2023; Santin et al., 2023; Suda et al., 2018; Tomita et al., 2021; Yamagata et al., 2024; Zhao, Liu, et al., 2023; Y. Zhu et al., 2022).

Como se muestra en la Figura 10, los estudios no seleccionados se excluyeron por no ser originales (n = 25), no utilizar NGS para el análisis genético (n = 15), ser estudios de expresión génica (n = 6), no aplicar ningún filtro para el análisis de llamada de variantes (n = 1), no incluir mujeres con endometriosis (n = 12) y ser un estudio *in vitro* (n = 1).

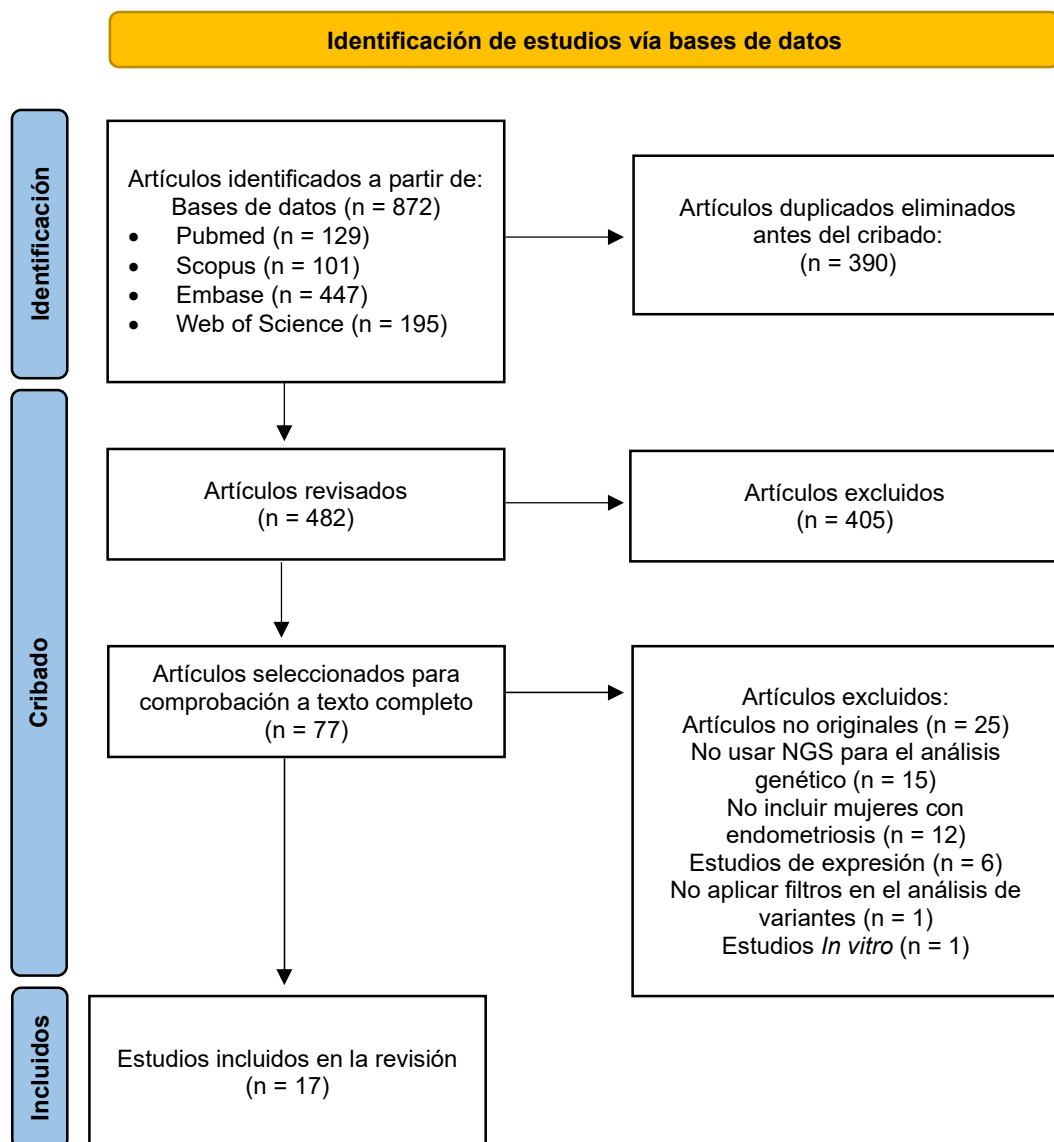


Figura 10. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios según PRISMA 2020.

Características de los estudios

La tabla 12 resume las principales características de los 17 artículos revisados, 10 de los cuales estudiaban muestras de tejido y 7 muestras de sangre. Se trataba de estudios de casos (n = 4), series de casos (n = 10, incluidos 4 estudios de vinculación familiar) y estudios de casos y controles (n = 3). El número de casos en cada estudio osciló entre 1 y 158, abarcando un total de 421 pacientes con endometriosis estudiadas mediante NGS. Los estudios informan de los resultados genéticos de un total de 1.846 mujeres con endometriosis, y 4 de los estudios validaron sus resultados utilizando una

herramienta diferente en una nueva cohorte. En 15 de los 17 estudios se aplicó la tecnología WES como método de genotipado, incluidos 4 que examinaron genes diana seleccionados en lugar del exoma completo, mientras que los 2 estudios restantes utilizaron un panel personalizado de NGS. Se aplicaron otras técnicas como la secuenciación de Sanger y la PCR digital *Droplet* (ddPCR) para confirmar los resultados en cohortes de validación. La mayoría de los estudios (n = 14, 82,3%) confirmaron la presencia de endometriosis mediante inspección quirúrgica, mientras que 2 estudios utilizaron herramientas de imagen y uno no informó del método de diagnóstico usado.

Tabla 12. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

| Autor | País | Diseño | Muestra | Población y tamaño muestral | Diagnóstico de casos | Método de genotipado |
|--|----------------------------|------------------------------------|---------|---|--|---|
| Anglesio et al, 2017 (Anglesio et al., 2017) | EE. UU. Japón Canadá | SERIE DE CASOS | TEJIDO | 27 pacientes con endometriosis infiltrante profunda 12 pacientes adicionales con lesiones epiteliales y estromales | Confirmación quirúrgica y evaluación histopatológica | Secuenciación del exoma completo (WES) y secuenciación dirigida de genes diana Las variantes ausentes en la línea germinal y detectadas en ambas librerías fueron validadas mediante PCR digital (ddPCR) |
| Matalliotaki et al, 2018 (Matalliotaki et al., 2018) | Grecia | CASO CLÍNICO | SANGRE | 1 paciente Estudio caso-control: - Casos: Pacientes con endometriosis: 54 sujetos con endometriosis ovárica (107 muestras de epitelio endometriósico ovárico) y 32 endometriosis benigna (muestras de endometriosis y de epitelio endometrial uterino) | Confirmación quirúrgica | Secuenciación del exoma completo (WES) |
| Suda et al, 2018 (Suda et al., 2018) | Japón | CASO-CONTROL | TEJIDO | - Controles: 32 sujetos (82 muestras de tejido de endometrio uterino normal) Validación de resultados: - Casos: 19 pacientes con endometriosis (72 muestras de epitelio endometriósico) - Controles: 27 sujetos (77 muestras de epitelio uterino normal) | Confirmación quirúrgica | Secuenciación del exoma completo (WES) y secuenciación dirigida de genes diana PCR digital (para validación de resultados) |
| Albertsen et al, 2019 (Albertsen et al., 2019) | Grecia | SERIE DE CASOS ESTUDIO FAMILIAR | SANGRE | ESTUDIO FAMILIAR: 7 mujeres afectadas en una familia de tres generaciones | Confirmación quirúrgica | Secuenciación del exoma completo (WES) |
| Koppolu et al, 2021 (Koppolu et al., 2021) | Polonia | SERIE DE CASOS | TEJIDO | 21 mujeres con endometriosis profunda (muestras de lesiones endometriales ectópicas y ectópicas) | Confirmación quirúrgica y evaluación histopatológica | Secuenciación del exoma completo (WES) |
| Kurose et al, 2021 (Kurose et al., 2021) | Japón | SERIE DE CASOS | TEJIDO | 2 pacientes con tumores intestinales asociados a endometriosis (muestras de endometriosis intestinal extragonadal) | No reportada | Panel personalizado de secuenciación NGS |
| Tomita et al, 2021 (Tomita et al., 2021) | EE. UU. | CASO CLÍNICO | TEJIDO | 1 paciente (muestras de endometriosis ovárica) | Confirmación quirúrgica | Panel personalizado de secuenciación NGS |
| Farolfi et al, 2022 (Farolfi et al., 2022) | Italia | SERIE DE CASOS | TEJIDO | 2 pacientes (muestras de endometriosis extraovárica y ovárica) | Confirmación quirúrgica y evaluación histopatológica | Secuenciación del exoma completo (WES) Secuenciación Sanger (para validación de resultados) |

| | | | | | | |
|--|-----------|------------------------------------|--------|---|--|---|
| Liu et al, 2022 (Liu et al., 2022) | China | CASO-CONTROL | SANGRE | <p>Estudio de casos y controles:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Casos: 158 pacientes con endometriosis ovárica. - Controles: 385 mujeres de control local sin endometriosis <p>Validación de resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Casos: 1176 mujeres con endometriosis ovárica - Controles: 600 mujeres de control local sin endometriosis | Ecografías ginecológicas y abdominales | Secuenciación del exoma completo (WES) Secuenciación Sanger (para validación de resultados) |
| Zhu et al, 2022 (Y. Zhu et al., 2022) | China | SERIE DE CASOS ESTUDIO FAMILIAR | SANGRE | <p>ESTUDIO FAMILIAR: 3 hermanas y madre afectadas</p> <p>Validación de resultados: 111 pacientes con endometriosis</p> | Ecografía transvaginal y ecografía urológica. Confirmación quirúrgica y evaluación histopatológica. | Secuenciación del exoma completo (WES) Secuenciación Sanger (para validación de resultados) |
| Kina et al, 2023 (Kina et al., 2023) | Turquía | SERIE DE CASOS ESTUDIO FAMILIAR | SANGRE | <p>ESTUDIO FAMILIAR: 4 mujeres afectadas junto con sus 2 madres no afectadas</p> | Ecografía transvaginal (TVS) y anamnesis | Secuenciación del exoma completo (WES) Secuenciación Sanger (para validación de resultados) |
| Nousiainen et al, 2023 (Nousiainen et al., 2023) | Finlandia | SERIE DE CASOS ESTUDIO FAMILIAR | SANGRE | <p>ESTUDIO FAMILIAR: 4 mujeres afectadas en dos generaciones familiares</p> <p>Validación de resultados: 92 mujeres finlandesas con endometriosis y 19 pacientes con endometriosis asociada a cáncer de ovario</p> <p>Estudio caso-control:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Casos: 80 pacientes con endometriosis - Controles: 105 | Confirmación quirúrgica | Secuenciación del exoma completo (WES) y secuenciación de genes diana de la literatura |
| Santin et al, 2023 (Santin et al., 2023) | Italia | CASO-CONTROL | SANGRE | <p>Estudio caso-control:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Casos: 80 pacientes con endometriosis - Controles: 105 | Confirmación quirúrgica | Secuenciación del exoma completo (WES) |
| Zhao et al, 2023 (Zhao, Liu, et al., 2023) | China | CASO CLÍNICO | TEJIDO | 1 paciente (muestra de endometrio eutópico) | Confirmación quirúrgica y evaluación histopatológica | Secuenciación del exoma completo (WES) y secuenciación dirigida de genes diana Las variantes ausentes en la línea germinal y detectadas en ambas librerías fueron validadas mediante PCR digital (ddPCR) |
| Kearns et al, 2024 (Kearns et al., 2024) | EE. UU. | SERIE DE CASOS | TEJIDO | 12 pacientes (pares de muestras de tejido endometriósico y de control) | Confirmación quirúrgica | Secuenciación del exoma completo (WES) |
| Linder et al, 2024 (Linder et al., 2024) | Suecia | SERIE DE CASOS | TEJIDO | 11 pacientes con 2 muestras: Tejido de endometriosis ovárica y tejido de carcinoma | Confirmación quirúrgica y evaluación histopatológica | Secuenciación del exoma completo (WES) Como controles de línea germinal se utilizaron muestras de tejido o sangre recogidas en el momento del diagnóstico del cáncer. |
| Yamagata et al, 2024 (Yamagata et al., 2024) | Japón | CASO CLÍNICO | TEJIDO | 1 paciente: 3 glándulas endometriales ectópicas diferentes | Confirmación quirúrgica | Secuenciación del exoma completo (WES) |

Evaluación de la calidad




Las puntuaciones de calidad obtenidas con la herramienta Q-Genie oscilaron entre 22 y 58 puntos (media = 38,4; mediana = 41,0; desviación estándar = 10,1). De los estudios incluidos, nueve fueron clasificados como de calidad buena, dos como calidad moderada y seis como de baja calidad. Ninguno alcanzó la puntuación máxima. La mayoría de los estudios eran casos clínicos o series de casos de pequeño tamaño, lo que contribuyó a una puntuación reducida en los apartados de tamaño muestral y potencia estadística. Además, al tratarse principalmente de estudios descriptivos, obtuvieron bajas puntuaciones en los apartados relacionados con el uso de métodos estadísticos y el control de factores de confusión. Finalmente, en la mayoría de los trabajos no se informaron posibles sesgos ni su impacto sobre los resultados (Tabla 13).

Tabla 13. Evaluación de la calidad mediante la herramienta Q-Genie

| Referencia del estudio | | Escala graduada de 1 (deficiente) a 7 (excelente) | | | | | | | | | | | PUNTUACIÓN | |
|------------------------|----------------------------------|---|---|--|--|---|------------------------|---------------------------------|--|---|---|---|------------|--|
| | | Justificación del estudio | Selección y definición del resultado de interés | Selección y comparación de grupos (si procede) | Clasificación técnica de la exposición | Clasificación no técnica de la exposición | Otras fuentes de sesgo | Tamaño de la muestra y potencia | Planificación a priori de los análisis | Métodos estadísticos y control de los factores de confusión | Comprobación hipótesis e inferencias análisis genéticos | Adecuación de las inferencias extraídas de los resultados | | |
| 1 | Anglesio <i>et al</i> , 2017 | 7 | 5 | - | 5 | 5 | 3 | 1 | 5 | 5 | 3 | 3 | 42 | |
| 2 | Matalliotaki <i>et al</i> , 2018 | 7 | 5 | - | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 3 | 26 | |
| 3 | Suda <i>et al</i> , 2018 | 5 | 7 | 2 | 6 | 4 | 3 | 1 | 7 | 5 | 5 | 6 | 51 | |
| 4 | Albertsen <i>et al</i> , 2019 | 7 | 7 | - | 7 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 5 | 5 | 41 | |
| 5 | Koppolu <i>et al</i> , 2021 | 3 | 7 | - | 5 | 5 | 3 | 3 | 7 | 5 | 4 | 4 | 46 | |
| 6 | Kurose <i>et al</i> , 2021 | 7 | 6 | - | 5 | 3 | 7 | 1 | 3 | 1 | 1 | 5 | 39 | |
| 7 | Tomita <i>et al</i> , 2021 | 3 | 5 | - | 3 | 2 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 22 | |
| 8 | Farolfi <i>et al</i> , 2022 | 3 | 5 | - | 5 | 5 | 3 | 1 | 5 | 1 | 1 | 1 | 30 | |
| 9 | Liu <i>et al</i> , 2022 | 7 | 4 | 3 | 5 | 4 | 3 | 5 | 6 | 4 | 5 | 5 | 51 | |
| 10 | Zhu <i>et al</i> , 2022 | 7 | 1 | - | 4 | 1 | 3 | 1 | 3 | 1 | 5 | 5 | 31 | |
| 11 | Kina <i>et al</i> , 2023 | 7 | 7 | - | 6 | 4 | 5 | 1 | 1 | 1 | 5 | 5 | 42 | |
| 12 | Nousiainen <i>et al</i> , 2023 | 3 | 7 | - | 7 | 7 | 1 | 1 | 3 | 3 | 5 | 5 | 42 | |
| 13 | Santin <i>et al</i> , 2023 | 7 | 7 | 5 | 5 | 5 | 5 | 3 | 6 | 5 | 3 | 7 | 58 | |
| 14 | Zhao <i>et al</i> , 2023 | 7 | 7 | - | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 27 | |
| 15 | Kearns <i>et al</i> , 2024 | 3 | 3 | - | 5 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 5 | 4 | 31 | |
| 16 | Linder <i>et al</i> , 2024 | 7 | 4 | - | 5 | 6 | 6 | 3 | 5 | 1 | 1 | 5 | 43 | |
| 17 | Yamagata <i>et al</i> , 2024 | 5 | 5 | - | 5 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 5 | 30 | |

Para estudios con grupo de control: Las puntuaciones ≤ 35 indican mala calidad, >35 y ≤ 45 indican calidad moderada, y >45 indican buena calidad.

Para los estudios sin grupo de control: Las puntuaciones ≤ 32 indican mala calidad, >32 y ≤ 40 indican calidad moderada, y >40 indican buena calidad.

| | |
|---|------------------|
|  | Mala calidad |
|  | Calidad moderada |
|  | Buena calidad |

Extracción y síntesis de datos

La información extraída de los artículos se presenta en las tablas suplementarias S1 y S2 (Anexo 4) por tipo de muestra (tejido o sangre), incluido el linaje somático o el origen germinal de las variantes.

Principales hallazgos en el linaje somático

Los artículos que utilizaron NGS para estudiar el linaje somático comprendían un total de 195 casos de endometriosis, con variantes identificadas en 859 genes (Tabla Suplementaria S1, Anexo 4). Entre ellos, sólo 33 genes (3,8%) se describieron en más de un estudio, incluyendo *ARHGAP35*, *ARID1A*, *ATP1A4*, *BMF*, *BRIP1*, *CSMD3*, *CTNNB1*, *DMD*, *DNAH7*, *DSCAM*, *FAM161B*, *FAT3*, *GPR128*, *HEATR1*, *HERC2*, *HIP1*, *KLHL6*, *KRAS*, *MTUS2*, *MUC16*, *MUC3A*, *MYO3A*, *NCOA1*, *PCDHGA1*, *PCMTD1*, *PIK3CA*, *PKD1L1*, *PPP2R1A*, *PTEN*, *PTPN13*, *RNASEL*, *TP53*, y *TTN*, mientras que 13 genes más, *ACTL9*, *CCDC170*, *CNTLN*, *CSMD1*, *ESR1*, *FAM120B*, *ID4*, *MPP4*, *OR10P1*, *PRUNE2*, *SMARCA2*, *SYNE1*, *ZEB2* han sido reportados por GWAS (Tabla 14).

Principales hallazgos en el linaje germinal

Los artículos que utilizaron NGS para estudiar el linaje germinal incluyeron 257 casos de endometriosis analizados mediante NGS e identificaron variantes en 104 genes (Tabla Suplementaria S2, Anexo 4). Ninguno de estos genes se describió en más de uno de estos estudios, pero 12 de ellos, *ABL2*, *CSMD1*, *DLGAP3*, *FGFR4*, *GEN1*, *LONRF1*, *MYH13*, *NEB*, *SYNE1*, *SYNE2*, *TYK2* y *ZNF366* se describieron en estudios tanto de

linaje somático como de línea germinal (Tabla 15). También se identificaron doce genes previamente descritos en GWAS: *CIITA*, *CSMD1*, *CYP19A1*, *FN1*, *GREB1*, *IL1A*, *KCNG2*, *MAP3K4*, *SYNE1*, *VEGFA*, *VEZT* y *WT1* (Tabla 14).

Tabla 14. Genes identificados en esta revisión sistemática y descritos en los estudios GWAS.

| Símbolo | OMIM | Locus | Cromosoma | Localización (GRCh38) | Nombre | Artículos identificados en esta revisión sistemática | GWAS |
|-----------------------|--------|--------------|-----------|-----------------------|---|--|--|
| LÍNEA SOMÁTICA | | | | | | | |
| <i>ACTL9</i> | 619251 | 19p13.2 | 19 | 8697400-8698795 | ACTIN-LIKE 9 | Linder <i>et al</i> , 2024 | Rahmioglu <i>et al</i> , 2023 |
| <i>CCDC170</i> | NO | 6q25.1 | 6 | 151494017-151621193 | COILED-COIL DOMAIN CONTAINING 170 | Linder <i>et al</i> , 2024 | Sapkota <i>et al</i> , 2017 |
| <i>CNTLN</i> | 611870 | 9p22.2 | 9 | 17135040-17528634 | CENTLEIN, CHROMOSOME 9 OPEN READING FRAME | Linder <i>et al</i> , 2024 | Painter <i>et al</i> , 2011 |
| <i>CSMD1</i> | 608397 | 8p23.2 | 8 | 2935361-4994914 | CUB AND SUSHI MULTIPLE DOMAINS 1 | Linder <i>et al</i> , 2024 | Uimari <i>et al</i> , 2017 |
| <i>ESR1</i> | 133430 | 6q25.1-q25.2 | 6 | 151656672-152129619 | ESTROGEN RECEPTOR 1 | Farolfi <i>et al</i> , 2022 | Uno <i>et al</i> , 2010 Venkatesh <i>et al</i> , 2024 |
| <i>FAM120B</i> | 612266 | 6q27 | 6 | 170290703-170407067 | FAMILY WITH SEQUENCE SIMILARITY 120, MEMBER B | Linder <i>et al</i> , 2024 | Rahmioglu <i>et al</i> , 2023 |
| <i>ID4</i> | 600581 | 6p22.3 | 6 | 19837370-19842197 | INHIBITOR OF DNA BINDING 4 | Anglesio <i>et al</i> , 2017 | Uimari <i>et al</i> , 2011 Sapkota <i>et al</i> , 2017 Rahmioglu <i>et al</i> , 2023 |

| | | | | | | | |
|----------------|--------|---------|----|---------------------|---|---|--|
| <i>MPP4</i> | 606575 | 2q33.1 | 2 | 201644874-201698644 | MEMBRANE PROTEIN, PALMITOYLATED 4 | Yamagata <i>et al</i> , 2024 | Chou <i>et al</i> , 2021 |
| <i>OR10P1</i> | NO | 12q13.2 | 12 | 55636892-55637833 | OLFACTORY RECEPTOR FAMILY 10 SUBFAMILY P MEMBER 1 | Linder <i>et al</i> , 2024 | Adachi <i>et al</i> , 2010 |
| <i>PRUNE2</i> | 610691 | 9q21.2 | 9 | 76611376-76906114 | PRUNE HOMOLOG 2 WITH BCH DOMAIN | Linder <i>et al</i> , 2024 | Sapkota <i>et al</i> , 2017 |
| <i>SMARCA2</i> | 600014 | 9p24.3 | 9 | 2015347-2193620 | SWI/SNF-RELATED, MATRIX- ASSOCIATED, ACTIN-DEPENDENT REGULATOR OF CHROMATIN, SUBFAMILY A, MEMBER 2 | Linder <i>et al</i> , 2024 | Chou <i>et al</i> , 2021 |
| <i>SYNE1</i> | 608441 | 6q25.2 | 6 | 152121687-152637362 | SPECTRIN REPEAT-CONTAINING NUCLEAR ENVELOPE PROTEIN 1 | Linder <i>et al</i> , 2024 | Painter <i>et al</i> , 2011 Sapkota <i>et al</i> , 2017 Rahmioglu <i>et al</i> , 2023 Venkatesh <i>et al</i> , 2024 |
| <i>TP53</i> | 191170 | 17p13.1 | 17 | 7668421-7687490 | TUMOR PROTEIN p53 | Koppolu <i>et al</i> , 2021 Kurose <i>et al</i> , 2021 | Mear <i>et al</i> , 2021 |
| <i>ZEB2</i> | 605802 | 2q22.3 | 2 | 144384081-144520119 | ZINC FINGER E BOX-BINDING HOMEBOX 2 | Linder <i>et al</i> , 2024 | Venkatesh <i>et al</i> , 2024 |

LÍNEA GERMINAL

| | | | | | | | |
|----------------|--------|----------|----|---------------------|--|----------------------------------|--|
| <i>CIITA</i> | 600005 | 16p13.13 | 16 | 10866206-10943021 | CLASS II MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX TRANSACTIVATOR | Zhu <i>et al</i> , 2022 | Sapkota <i>et al</i> , 2017 |
| <i>CSMD1</i> | 608397 | 8p23.2 | 8 | 2935361-4994914 | CUB AND SUSHI MULTIPLE DOMAINS 1 | Santin <i>et al</i> , 2023 | Uimari <i>et al</i> , 2017 |
| <i>CYP19A1</i> | 107910 | 15q21.2 | 15 | 51208057-51338596 | CYTOCHROME P450, FAMILY 19, SUBFAMILY A, POLYPEPTIDE 1 | Santin <i>et al</i> , 2023 | Mear <i>et al</i> , 2021 |
| <i>FN1</i> | 135600 | 2q35 | 2 | 215360865-215436068 | FIBRONECTIN 1 | Albertsen <i>et al</i> , 2019 | Painter <i>et al</i> , 2011 Uimari <i>et al</i> , 2011 Sapkota <i>et al</i> , 2017 |
| <i>GREB1</i> | 611736 | 2p25.1 | 2 | 11482888-11642788 | GREB1 PROTEIN | Santin <i>et al</i> , 2023 | Adachi <i>et al</i> , 2010 Nyholt <i>et al</i> , 2012 Sapkota <i>et al</i> , 2017 Masuda <i>et al</i> , 2020 Rahmioglu <i>et al</i> , 2023 |

| | | | | | | | |
|---------------|--------|--------|----|---------------------|---|----------------------------|---|
| | | | | | | | Venkatesh <i>et al</i> , 2024 |
| <i>IL1A</i> | 147760 | 2q14.1 | 2 | 112773925-112784493 | INTERLEUKIN 1-ALPHA | Santin <i>et al</i> , 2023 | Sapkota <i>et al</i> , 2017 |
| <i>KCNQ2</i> | 605696 | 18q23 | 18 | 79797938-79900100 | POTASSIUM CHANNEL, VOLTAGE-GATED, SUBFAMILY G, MEMBER 2 | Zhu <i>et al</i> , 2022 | Masuda <i>et al</i> , 2020 |
| <i>MAP3K4</i> | 602425 | 6q26 | 6 | 160991769-161117380 | MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE KINASE KINASE 4 | Santin <i>et al</i> , 2023 | Uimari <i>et al</i> , 2017 |
| | | | | | | | Painter <i>et al</i> , 2011 |
| <i>SYNE1</i> | 608441 | 6q25.2 | 6 | 152121687-152637362 | SPECTRIN REPEAT-CONTAINING NUCLEAR ENVELOPE PROTEIN 1 | Santin <i>et al</i> , 2023 | Sapkota <i>et al</i> , 2017 Rahmioglu <i>et al</i> , 2023 Venkatesh <i>et al</i> , 2024 |
| <i>VEGFA</i> | 192240 | 6p21.1 | 6 | 43770211-43786487 | VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR A | Santin <i>et al</i> , 2023 | Mear <i>et al</i> , 2021 |
| <i>VEZT</i> | 619749 | 12q22 | 12 | 95217807-95302799 | VEZATIN, ADHERENS JUNCTIONS TRANSMEMBRANE PROTEIN | Santin <i>et al</i> , 2023 | Sapkota <i>et al</i> , 2017 Rahmioglu <i>et al</i> , 2023 |
| <i>WT1</i> | 607102 | 11p13 | 11 | 32387775-32435539 | WT1 TRANSCRIPTION FACTOR | Santin <i>et al</i> , 2023 | Rahmioglu <i>et al</i> , 2023 |

Tabla 15. Variantes genéticas descritas en más de un estudio de los incluidos en esta revisión sistemática.

| Gen | Versión del genoma humano de referencia | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Tráncrito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | Autor |
|-----------------|---|-----------|--------------|--------------|--------------|-----------------------|--------------|----------------------|-----------------------------|
| <i>ABL2</i> | GRCh37/hg19 | 1 | 179100496 | C | A | NM_007314.4 | - | p.Ala114Glu | Koppolu et al, 2021 |
| <i>ABL2</i> | GRCh37/hg19 | 1 | 179078174 | G | C | NM_007314.3 | rs1336932476 | p.Gly743Ala | Zhu et al, 2022 |
| <i>ARHGAP35</i> | GRCh37/hg19 | 19 | 47422875 | C | T | NM_004491.5 | - | p.Gln315* | Suda et al, 2018 |
| <i>ARHGAP35</i> | GRCh37/hg19 | 19 | 47422343 | C | A | NM_004491.5 | - | p.Asp137Glu | Suda et al, 2018 |
| <i>ARHGAP35</i> | GRCh37/hg19 | 19 | 47424584 | G | C | NM_004491.5 | - | p.Gln884His | Suda et al, 2018 |
| <i>ARHGAP35</i> | GRCh37/hg19 | 19 | 47423926 | A | C | NM_004491.5 | - | p.Tyr665Ser | Suda et al, 2018 |
| <i>ARHGAP35</i> | No informado | 19 | 46918772 | A | T | NM_004491.5 | - | p.Ile33Phe | Yamagata et al, 2024 |
| <i>ARID1A</i> | hg18 | 1 | 26979733 | CT | C | NM_006015.6 | - | p.Leu2253Cysfs*14 | Anglesio et al, 2017 |
| <i>ARID1A</i> | hg18 | 1 | 26896302 | TG | T | NM_006015.6 | - | p.Gly276Glufs*87 | Anglesio et al, 2017 |
| <i>ARID1A</i> | No informado | 1 | 27089542 | AC | A | NM_006015.6 | - | p.Met835Trpfs*24 | Kurose et al, 2021 |
| <i>ARID1A</i> | No informado | 1 | 27023620 | TGCC | T | NM_006015.6 | - | p.Ala247del | Zhao et al, 2023 |
| <i>ARID1A</i> | No informado | 1 | 26780651 | T | G | NM_006015.6 | - | p.Phe2251Leufs*16 | Yamagata et al, 2024 |
| <i>ARID1A</i> | No informado | 1 | 26780017 | No informado | No informado | NM_006015.6 | - | p.Val2041_Ser2285del | Yamagata et al, 2024 |
| <i>ATP1A4</i> | GRCh37/hg19 | 1 | 160134155 | A | AT | NM_144699.4 | - | p.Leu332Serfs*11 | Suda et al, 2018 |
| <i>ATP1A4</i> | GRCh38/hg38 | 1 | 160143933 | A | C | NM_144699.4 | - | p.Glu675Ala | Linder et al, 2024 |
| <i>BMF</i> | hg18 | 15 | 38185300 | G | A | NM_001003940.2 | - | p.Arg94del | Anglesio et al, 2017 |
| <i>BMF</i> | GRCh37/hg19 | 15 | 40398186 | C | CAGGT | NM_001003940.2 | - | p.Phe35Profs*57 | Suda et al, 2018 |
| <i>BRIP1</i> | GRCh37/hg19 | 17 | 59858259 | G | A | NM_032043.2 | rs768224857 | p.Arg579His | Koppolu et al, 2021 |
| <i>BRIP1</i> | GRCh38/hg38 | 17 | 59761367 | C | T | NM_032043.3 | - | p.Gly1014Ser | Linder et al, 2024 |
| <i>CSMD1</i> | GRCh38/hg38 | 8 | 3263564 | C | T | NM_033225.6 | rs369449812 | p.Val752Met | Linder et al, 2024 |
| <i>CSMD1</i> | GRCh38/hg38 | 8 | 3369370 | C | T | NM_033225.6 | rs1486469825 | p.Ala928Val | Santin et al, 2023 |
| <i>CSMD1</i> | GRCh38/hg38 | 8 | 3367124 | T | A | NM_033225.6 | - | p.Ile1008Asn | Santin et al, 2023 |
| <i>CSMD1</i> | GRCh38/hg38 | 8 | 3219374 | T | C | NM_033225.6 | rs756141932 | p.Ile1518Thr | Santin et al, 2023 |
| <i>CSMD1</i> | GRCh38/hg38 | 8 | 3348133 | T | A | NM_033225.6 | rs371414165 | p.Asn1111Lys | Santin et al, 2023 |
| <i>CSMD3</i> | GRCh37/hg19 | 8 | 113323366 | G | A | NM_198123.2 | - | p.Pro2472Ser | Suda et al, 2018 |
| <i>CSMD3</i> | GRCh37/hg19 | 8 | 114186025 | C | A | NM_198123.2 | - | p.Gly212Val | Suda et al, 2018 |

| | | | | | | | | | |
|----------------|--------------|----|-----------|------|---|----------------|--------------|--------------|-------------------------------|
| <i>CSMD3</i> | GRCh37/hg19 | 8 | 113662424 | G | T | NM_198123.2 | rs1005865709 | p.Asn1053Lys | Suda et al, 2018 |
| <i>CSMD3</i> | GRCh37/hg19 | 8 | 113599443 | C | T | NM_198123.1 | rs368354252 | p.Thr1246Met | Koppolu et al, 2021 |
| <i>CSMD3</i> | GRCh37/hg19 | 8 | 113314018 | CCCC | T | NM_198123.1 | - | - | Koppolu et al, 2021 |
| <i>CTNNB1</i> | No informado | 3 | 41268835 | T | C | NM_001904.4 | - | p.Val358Ala | Kurose et al, 2021 |
| <i>CTNNB1</i> | No informado | 3 | 41266113 | C | G | NM_001904.4 | rs121913403 | p.Ser37Cys | Tomita et al, 2021 |
| <i>DLGAP3</i> | GRCh38/hg38 | 1 | 35369989 | C | A | NM_001080418.3 | - | p.Trp332Cys | Linder et al, 2024 |
| <i>DLGAP3</i> | GRCh37/hg19 | 1 | 35369897 | G | A | NM_001080418.1 | - | p.Arg363Lys | Zhu et al, 2022 |
| <i>DMD</i> | GRCh37/hg19 | X | 31222181 | G | A | NM_004006.2 | - | p.Gly3235Asp | Koppolu et al, 2021 |
| <i>DMD</i> | GRCh38/hg38 | X | 31893307 | T | G | NM_004006.3 | rs1800275 | p.Lys2366Gln | Linder et al, 2024 |
| <i>DNAH7</i> | GRCh37/hg19 | 2 | 196759863 | C | A | NM_018897.2 | - | p.Ala1578Asp | Koppolu et al, 2021 |
| <i>DNAH7</i> | GRCh37/hg19 | 2 | 196912202 | G | T | NM_018897.2 | - | p.Gly91Val | Koppolu et al, 2021 |
| <i>DNAH7</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 196866549 | T | A | NM_018897.3 | - | p.Gln341His | Linder et al, 2024 |
| <i>DNAH7</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 196866550 | T | A | NM_018897.3 | - | p.Gln341Leu | Linder et al, 2024 |
| <i>DSCAM</i> | GRCh37/hg19 | 21 | 41465717 | G | C | NM_001389.3 | rs199595481 | p.Val1261Leu | Koppolu et al, 2021 |
| <i>DSCAM</i> | No informado | 21 | 40087191 | G | T | NM_001389.5 | - | p.Ala1316Glu | Yamagata et al, 2024 |
| <i>FAM161B</i> | GRCh38/hg38 | 14 | 74404756 | T | C | NM_152445.3 | rs28927675 | p.Lys550Arg | Linder et al, 2024 |
| <i>FAM161B</i> | No informado | 14 | 73942709 | T | C | NM_152445.3 | - | p.Glu311Gly | Yamagata et al, 2024 |
| <i>FAT3</i> | GRCh37/hg19 | 11 | 92534506 | G | A | NM_001367949.2 | - | p.Ser2776Asn | Koppolu et al, 2021 |
| <i>FAT3</i> | GRCh38/hg38 | 11 | 92539648 | G | A | NM_001367949.2 | - | p.Gly3072Arg | Linder et al, 2024 |
| <i>FGFR4</i> | GRCh38/hg38 | 5 | 176520243 | G | A | NM_213647.3 | rs351855 | p.Gly388Arg | Linder et al, 2024 |
| <i>FGFR4</i> | GRCh38/hg38 | 5 | 177093318 | C | T | NM_213647.3 | rs748057716 | p.Pro413Leu | Nousiainen et al, 2023 |
| <i>GEN1</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 17962518 | C | T | NM_001130009.3 | rs300169 | p.Thr680Ile | Linder et al, 2024 |
| <i>GEN1</i> | GRCh37/hg19 | 2 | 17962053 | C | T | NM_001130009.3 | rs765954836 | p.Ser525Leu | Kina et al, 2023 |
| <i>GPR128</i> | hg18 | 3 | 101832284 | G | T | NM_032787.3 | rs1178316553 | p.Arg92Ile | Anglesio et al, 2017 |
| <i>GPR128</i> | GRCh38/hg38 | 3 | 100354524 | A | G | NM_032787.3 | rs1144122 | p.Lys151Glu | Linder et al, 2024 |
| <i>HEATR1</i> | GRCh37/hg19 | 1 | 236717929 | G | T | NM_018072.6 | - | p.Ala2016Glu | Suda et al, 2018 |
| <i>HEATR1</i> | GRCh37/hg19 | 1 | 236737515 | C | A | NM_018072.6 | - | p.Ser1149Ile | Suda et al, 2018 |
| <i>HEATR1</i> | GRCh37/hg19 | 1 | 236732358 | C | A | NM_018072.6 | - | p.Asp1339Tyr | Suda et al, 2018 |
| <i>HEATR1</i> | GRCh38/hg38 | 1 | 236749649 | T | C | NM_018072.6 | rs2794763 | p.Met607Val | Linder et al, 2024 |
| <i>HERC2</i> | GRCh37/hg19 | 15 | 28419619 | G | A | NM_004667.5 | rs141441362 | p.Val3327Met | Koppolu et al, 2021 |
| <i>HERC2</i> | GRCh38/hg38 | 15 | 28386626 | C | T | NM_004667.6 | rs11636232 | p.Gln3989= | Linder et al, 2024 |

| | | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----|-----------|------|---|----------------|--------------|---------------|------------------------------|
| <i>HIP1</i> | GRCh37/hg19 | 7 | 75176334 | GGGG | A | NM_005338.7 | - | - | Koppolu et al, 2021 |
| <i>HIP1</i> | GRCh38/hg38 | 7 | 75182802 | C | T | NM_005338.7 | rs117129747 | p.Asp749Asn | Linder et al, 2024 |
| <i>KLHL6</i> | GRCh37/hg19 | 3 | 183217602 | G | A | NM_130446.2 | rs79021441 | p.Arg308His | Koppolu et al, 2021 |
| <i>KLHL6</i> | GRCh38/hg38 | 3 | 183210345 | C | G | NM_130446.4 | - | p.Ala501Pro | Linder et al, 2024 |
| <i>KRAS</i> | hg18 | 12 | 25289551 | C | A | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Val | Anglesio et al, 2017 |
| <i>KRAS</i> | GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | C | A | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Val | Suda et al, 2018 |
| <i>KRAS</i> | GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | C | A | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Val | Suda et al, 2018 |
| <i>KRAS</i> | GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | C | T | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Asp | Suda et al, 2018 |
| <i>KRAS</i> | GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | C | G | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Asp | Suda et al, 2018 |
| <i>KRAS</i> | GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | C | A | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Val | Suda et al, 2018 |
| <i>KRAS</i> | GRCh37/hg19 | 12 | 25398285 | C | A | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Cys | Suda et al, 2018 |
| <i>KRAS</i> | GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | C | A | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Val | Suda et al, 2018 |
| <i>KRAS</i> | GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | C | T | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Asp | Suda et al, 2018 |
| <i>KRAS</i> | GRCh37/hg19 | 12 | 25380275 | T | G | NM_004985.5 | rs17851045 | p.Gln61His | Suda et al, 2018 |
| <i>KRAS</i> | GRCh37/hg19 | 12 | 25398281 | C | T | NM_004985.5 | rs112445441 | p.Gly13Asp | Suda et al, 2018 |
| <i>KRAS</i> | GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | C | A | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Val | Suda et al, 2018 |
| <i>KRAS</i> | GRCh37/hg19 | 12 | 25398285 | C | A | NM_004985.5 | rs121913530 | p.Gly12Cys | Suda et al, 2018 |
| <i>KRAS</i> | GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | G | A | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Asp | Koppolu et al, 2021 |
| <i>KRAS</i> | No informado | 12 | 25398285 | G | A | NM_004985.5 | rs121913530 | p.Gly12Ser | Farolfi et al, 2022 |
| <i>KRAS</i> | No informado | 12 | 25398284 | G | T | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Val | Zhao et al, 2023 |
| <i>KRAS</i> | GRCh38/hg38 | 12 | 25398284 | C | A | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Val | Linder et al, 2024 |
| <i>LONRF1</i> | GRCh38/hg38 | 8 | 12586698 | C | G | NM_152271.5 | - | p.Ser611Thr | Linder et al, 2024 |
| <i>LONRF1</i> | GRCh38/hg38 | 8 | 12586702 | C | T | NM_152271.5 | - | p.Val610Ile | Linder et al, 2024 |
| <i>LONRF1</i> | GRCh37/hg19 | 8 | 12600720 | T | A | NM_152271.5 | rs1139354 | p.Ile265Leu | Albertsen et al, 2019 |
| <i>MTUS2</i> | GRCh37/hg19 | 13 | 29600208 | G | A | NM_001033602.2 | rs191121454 | p.Arg458Gln | Koppolu et al, 2021 |
| <i>MTUS2</i> | GRCh38/hg38 | 13 | 29599109 | T | A | NM_001033602.4 | rs1248090947 | p.Ser102Thr | Linder et al, 2024 |
| <i>MTUS2</i> | GRCh38/hg38 | 13 | 29599110 | C | G | NM_001033602.4 | rs1199047394 | p.Ser102Cys | Linder et al, 2024 |
| <i>MUC16</i> | GRCh37/hg19 | 19 | 9062196 | G | T | NM_024690.2 | - | p.Gly8417Val | Koppolu et al, 2021 |
| <i>MUC16</i> | No informado | 19 | 9090128 | C | A | NM_024690.2 | rs199777644 | p.Pro563Thr | Kurose et al, 2021 |
| <i>MUC16</i> | GRCh38/hg38 | 19 | 9048035 | G | C | NM_024690.2 | rs10417358 | p.Ala11199Gly | Linder et al, 2024 |
| <i>MUC16</i> | GRCh38/hg38 | 19 | 9059232 | T | C | NM_024690.2 | rs12710265 | p.Gln9405Arg | Linder et al, 2024 |

| | | | | | | | | | |
|----------------|--------------|----|-----------|---|----|----------------|--------------|-------------------|-----------------------------|
| <i>MUC16</i> | GRCh38/hg38 | 19 | 9047267 | C | T | NM_024690.2 | rs10410169 | p.Gly11455Asp | Linder et al, 2024 |
| <i>MUC3A</i> | GRCh38/hg38 | 7 | 100550191 | C | T | NM_005960.2 | rs35523587 | p.Pro258Ser | Linder et al, 2024 |
| <i>MUC3A</i> | GRCh38/hg38 | 7 | 100549865 | C | T | NM_005960.2 | rs35420758 | p.Thr149Met | Linder et al, 2024 |
| <i>MUC3A</i> | GRCh38/hg38 | 7 | 100549967 | C | T | NM_005960.2 | rs73714231 | p.Thr183Met | Linder et al, 2024 |
| <i>MUC3A</i> | No informado | 7 | 100955320 | G | GT | NM_005960.2 | - | p.Thr1182Asnfs*89 | Yamagata et al, 2024 |
| <i>MYH13</i> | GRCh38/hg38 | 17 | 10223714 | T | C | NM_003802.3 | rs2074877 | p.Met1071Val | Linder et al, 2024 |
| <i>MYH13</i> | GRCh37/hg19 | 17 | 10263380 | C | A | NM_003802.2 | rs773173964 | p.Ser181Tyr | Zhu et al, 2022 |
| <i>MYO3A</i> | GRCh37/hg19 | 10 | 26482197 | C | A | NM_017433.4 | - | p.Thr1501Lys | Koppolu et al, 2021 |
| <i>MYO3A</i> | GRCh38/hg38 | 10 | 26459373 | A | C | NM_017433.5 | - | p.Gln1101His | Linder et al, 2024 |
| <i>NCOA1</i> | GRCh37/hg19 | 2 | 24962341 | C | T | NM_003743.4 | - | p.Ala1081Val | Koppolu et al, 2021 |
| <i>NCOA1</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 24929807 | A | T | NM_003743.5 | - | p.Arg490Trp | Linder et al, 2024 |
| <i>NEB</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 152394750 | G | C | NM_001164508.2 | - | p.Tyr6967* | Linder et al, 2024 |
| <i>NEB</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 152394750 | G | C | NM_001164508.2 | - | p.Tyr6967* | Linder et al, 2024 |
| <i>NEB</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 151576242 | A | G | NM_001164508.2 | rs372049328 | p.Tyr5606Cys | Santin et al, 2023 |
| <i>NEB</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 151640366 | C | T | NM_001164508.2 | - | p.Leu2892Phe | Santin et al, 2023 |
| <i>NEB</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 151672563 | G | A | NM_001164508.2 | rs779213215 | p.Glu1369Lys | Santin et al, 2023 |
| <i>NEB</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 151669080 | C | A | NM_001164508.2 | - | p.Pro1520Thr | Santin et al, 2023 |
| <i>NEB</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 151672379 | T | A | NM_001164508.2 | rs773404854 | p.Ile1430Asn | Santin et al, 2023 |
| <i>NEB</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 151642630 | C | T | NM_001164508.2 | rs776175154 | p.Arg2773Trp | Santin et al, 2023 |
| <i>NEB</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 151684842 | A | C | NM_001164508.2 | rs199903114 | p.Tyr924Ser | Santin et al, 2023 |
| <i>NEB</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 151562640 | G | A | NM_001164508.2 | rs201886728 | p.Val6288Ile | Santin et al, 2023 |
| <i>PCDHGA1</i> | GRCh38/hg38 | 5 | 140710705 | G | A | NM_018912.3 | rs2472647 | p.Val152Ile | Linder et al, 2024 |
| <i>PCDHGA1</i> | No informado | 5 | 141331660 | G | T | NM_018912.3 | - | p.Gly326Trp | Yamagata et al, 2024 |
| <i>PCMTD1</i> | hg18 | 8 | 52895795 | C | T | NM_052937.4 | rs79820636 | p.Arg248His | Anglesio et al, 2017 |
| <i>PCMTD1</i> | GRCh38/hg38 | 8 | 52733050 | T | A | NM_052937.4 | rs12335014 | p.Asn312Ile | Linder et al, 2024 |
| <i>PIK3CA</i> | hg18 | 3 | 180434766 | A | G | NM_006218.4 | rs1057519936 | p.Met1043Val | Anglesio et al, 2017 |
| <i>PIK3CA</i> | GRCh37/hg19 | 3 | 178916854 | G | A | NM_006218.4 | rs1057519929 | p.Glu81Lys | Suda et al, 2018 |
| <i>PIK3CA</i> | GRCh37/hg19 | 3 | 178916890 | C | T | NM_006218.4 | - | p.Arg93Trp | Suda et al, 2018 |
| <i>PIK3CA</i> | GRCh37/hg19 | 3 | 178916957 | G | T | NM_006218.4 | rs200018596 | p.Arg115Leu | Suda et al, 2018 |
| <i>PIK3CA</i> | GRCh37/hg19 | 3 | 178952072 | A | G | NM_006218.4 | rs1057519936 | p.Met1043Val | Suda et al, 2018 |
| <i>PIK3CA</i> | GRCh37/hg19 | 3 | 178952085 | A | G | NM_006218.4 | rs121913279 | p.His1047Arg | Suda et al, 2018 |

| | | | | | | | | | |
|----------------|--------------|----|-----------|------|---|-------------|--------------|--------------------|-----------------------------|
| <i>PIK3CA</i> | GRCh37/hg19 | 3 | 178938934 | G | A | NM_006218.4 | rs867262025 | p.Glu726Lys | Suda et al, 2018 |
| <i>PIK3CA</i> | GRCh37/hg19 | 3 | 178952085 | A | G | NM_006218.4 | rs121913279 | p.His1047Arg | Suda et al, 2018 |
| <i>PIK3CA</i> | GRCh37/hg19 | 3 | 178952085 | A | G | NM_006218.4 | rs121913279 | p.His1047Arg | Suda et al, 2018 |
| <i>PIK3CA</i> | GRCh37/hg19 | 3 | 178916944 | A | C | NM_006218.4 | - | p.Lys111Gln | Suda et al, 2018 |
| <i>PIK3CA</i> | GRCh37/hg19 | 3 | 178916936 | G | A | NM_006218.4 | rs886042002 | p.Arg108His | Suda et al, 2018 |
| <i>PIK3CA</i> | GRCh37/hg19 | 3 | 178928079 | G | A | NM_006218.4 | rs1057519925 | p.Glu453Lys | Suda et al, 2018 |
| <i>PIK3CA</i> | No informado | 3 | 178952085 | A | T | NM_006218.4 | rs121913279 | p.His1047Leu | Tomita et al, 2021 |
| <i>PIK3CA</i> | No informado | 3 | 178916876 | G | A | NM_006218.4 | rs121913287 | p.Arg88Gln | Farolfi et al, 2022 |
| <i>PIK3CA</i> | No informado | 3 | 178952074 | G | T | NM_006218.4 | rs121913283 | p.Met1043Ile | Farolfi et al, 2022 |
| <i>PIK3CA</i> | No informado | 3 | 178952085 | A | G | NM_006218.4 | rs121913279 | p.His1047Arg | Zhao et al, 2023 |
| <i>PKD1L1</i> | GRCh37/hg19 | 7 | 47880066 | TA | T | NM_138295.5 | - | p.Phe1848Leufs*3 | Suda et al, 2018 |
| <i>PKD1L1</i> | GRCh37/hg19 | 7 | 47976477 | GT | G | NM_138295.5 | - | p.Gln122_Leu125del | Koppolu et al, 2021 |
| <i>PPP2R1A</i> | hg18 | 19 | 57408135 | C | T | NM_014225.6 | - | p.Ser256Phe | Anglesio et al, 2017 |
| <i>PPP2R1A</i> | GRCh37/hg19 | 19 | 52716325 | T | G | NM_014225.6 | - | p.Trp257Gly | Suda et al, 2018 |
| <i>PPP2R1A</i> | GRCh37/hg19 | 19 | 52716209 | A | T | NM_014225.6 | - | p.Asp218Val | Suda et al, 2018 |
| <i>PPP2R1A</i> | GRCh37/hg19 | 19 | 52716327 | G | C | NM_014225.6 | - | p.Trp257Cys | Suda et al, 2018 |
| <i>PTEN</i> | No informado | 10 | 89624280 | GGAT | G | NM_000314.8 | - | p.Asp19fs26 | Kurose et al, 2021 |
| <i>PTEN</i> | No informado | 10 | 89692803 | C | T | NM_000314.8 | rs1554898074 | p.Pro96Leu | Tomita et al, 2021 |
| <i>PTEN</i> | No informado | 10 | 89711999 | T | C | NM_000314.8 | - | p.Phe309Ser | Tomita et al, 2021 |
| <i>PTPN13</i> | GRCh37/hg19 | 4 | 87656846 | C | A | NM_080683.3 | - | p.His751Asn | Suda et al, 2018 |
| <i>PTPN13</i> | GRCh37/hg19 | 4 | 87653582 | G | T | NM_080683.3 | - | p.Met546Ile | Suda et al, 2018 |
| <i>PTPN13</i> | GRCh37/hg19 | 4 | 87653592 | C | A | NM_080683.3 | rs746820043 | p.Pro550Thr | Suda et al, 2018 |
| <i>PTPN13</i> | GRCh38/hg38 | 4 | 87707075 | G | C | NM_080683.3 | - | p.Glu2116Gln | Linder et al, 2024 |
| <i>RNASEL</i> | GRCh37/hg19 | 1 | 182555647 | G | A | NM_021133.3 | - | p.Ala99Thr | Koppolu et al, 2021 |
| <i>RNASEL</i> | GRCh38/hg38 | 1 | 182551337 | A | C | NM_021133.4 | rs627928 | p.Asp541Glu | Linder et al, 2024 |
| <i>SYNE1</i> | GRCh38/hg38 | 6 | 152772264 | A | G | NM_182961.4 | rs214976 | p.Val1035Ala | Linder et al, 2024 |
| <i>SYNE1</i> | GRCh38/hg38 | 6 | 152230647 | A | G | NM_182961.4 | rs752508132 | p.Gln7032Arg | Santin et al, 2023 |
| <i>SYNE1</i> | GRCh38/hg38 | 6 | 152321363 | C | T | NM_182961.4 | rs772587027 | p.Arg5371* | Santin et al, 2023 |
| <i>SYNE2</i> | GRCh37/hg19 | 14 | 64676687 | C | A | NM_182914.2 | - | p.Leu6190Ile | Koppolu et al, 2021 |
| <i>SYNE2</i> | GRCh38/hg38 | 14 | 64119442 | A | C | NM_182914.3 | rs763081757 | p.Ile4286Leu | Santin et al, 2023 |
| <i>SYNE2</i> | GRCh38/hg38 | 14 | 64190200 | G | A | NM_182914.3 | rs769737846 | p.Asp6001Asn | Santin et al, 2023 |

| | | | | | | | | | |
|---------------|--------------|----|-----------|-----|---|----------------|--------------|---------------|-----------------------------|
| <i>SYNE2</i> | GRCh38/hg38 | 14 | 64152681 | G | T | NM_182914.3 | - | p.Glu5253* | Santin et al, 2023 |
| <i>SYNE2</i> | GRCh38/hg38 | 14 | 64159366 | G | T | NM_182914.3 | rs200214648 | p.Val5340Phe | Santin et al, 2023 |
| <i>SYNE2</i> | GRCh38/hg38 | 14 | 64209966 | C | T | NM_182914.3 | rs1366404251 | p.Arg6189Trp | Santin et al, 2023 |
| <i>TP53</i> | GRCh37/hg19 | 17 | 7577127 | G | A | NM_000546.5 | rs1060501191 | p.Glu271Lys | Koppolu et al, 2021 |
| <i>TP53</i> | No informado | 17 | 7577505 | GTC | G | NM_000546.6 | - | p.Arg259fs*6 | Kurose et al, 2021 |
| <i>TTN</i> | GRCh37/hg19 | 2 | 179647626 | G | A | NM_001267550.2 | rs774551765 | p.Arg1003Cys | Suda et al, 2018 |
| <i>TTN</i> | GRCh37/hg19 | 2 | 179560847 | C | T | NM_001267550.2 | rs73038324 | p.Glu10318Lys | Suda et al, 2018 |
| <i>TTN</i> | GRCh37/hg19 | 2 | 179648872 | C | A | NM_001267550.2 | - | p.Lys900Asn | Suda et al, 2018 |
| <i>TTN</i> | GRCh37/hg19 | 2 | 179426671 | C | T | NM_001267550.2 | rs570847832 | p.Arg28063His | Suda et al, 2018 |
| <i>TTN</i> | GRCh37/hg19 | 2 | 179482548 | G | T | NM_001267550.2 | - | p.Pro15844Thr | Suda et al, 2018 |
| <i>TTN</i> | GRCh37/hg19 | 2 | 179444429 | G | A | NM_001267550.2 | rs574660186 | p.Arg22499* | Suda et al, 2018 |
| <i>TTN</i> | GRCh37/hg19 | 2 | 179393587 | C | A | NM_001267550.2 | - | p.Ala35631Ser | Suda et al, 2018 |
| <i>TTN</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 179583496 | T | G | NM_001267550.2 | rs16866465 | p.Glu8144Ala | Linder et al, 2024 |
| <i>TTN</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 179468908 | G | C | NM_001267550.2 | - | p.Pro18169Arg | Linder et al, 2024 |
| <i>TTN</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 179468909 | G | C | NM_001267550.2 | - | p.Pro18169Ala | Linder et al, 2024 |
| <i>TTN</i> | GRCh38/hg38 | 2 | 179634438 | T | G | NM_001267550.2 | - | p.Asn2957Thr | Linder et al, 2024 |
| <i>TTN</i> | No informado | 2 | 178720177 | T | C | NM_001267550.2 | - | p.Gln7822Arg | Yamagata et al, 2024 |
| <i>TYK2</i> | No informado | 9 | 10354128 | C | T | NM_003331.5 | - | p.Arg941His | Yamagata et al, 2024 |
| <i>TYK2</i> | GRCh38/hg38 | 19 | 10350923 | C | T | NM_003331.5 | rs753470142 | p.Arg1159Cys | Santin et al, 2023 |
| <i>TYK2</i> | GRCh38/hg38 | 19 | 10368356 | C | A | NM_003331.5 | rs141466711 | p.Pro86Thr | Santin et al, 2023 |
| <i>ZNF366</i> | GRCh38/hg38 | 5 | 71757266 | T | C | NM_152625.3 | rs74460472 | p.Lys20Glu | Linder et al, 2024 |
| <i>ZNF366</i> | GRCh38/hg38 | 5 | 72456526 | G | A | NM_152625.1 | - | p.Val468Met | Santin et al, 2023 |

Resultados de la función biológica y la interacción proteína-proteína de los genes candidatos asociados a la endometriosis

Los términos enriquecidos identificados en cada categoría GO mediante el software DAVID se muestran en la Figura 11 y en la Tabla 16.

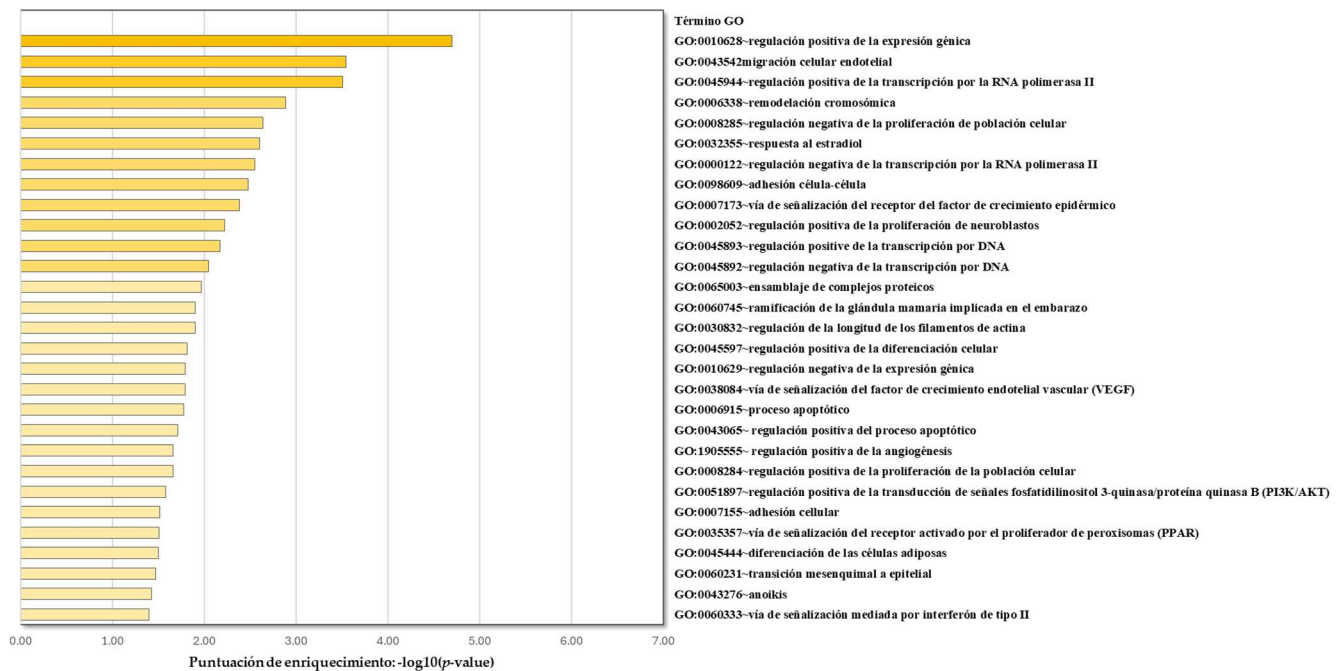


Figura 11. Gráfico de barras de términos enriquecidos en genes de interés de esta revisión sistemática, coloreados por valores p .

El término GO más significativo entre los genes analizados fue «GO:0010628: Regulación positiva de la expresión génica» (puntuación de enriquecimiento = 4,70), que comprende genes como *IL1A*, *WT1*, *ID4*, *FN1*, *CTNNB1*, *KRAS*, *FGFR4*, *TP53*, *TTN* y *VEGFA*. Esto sugiere una fuerte representación de reguladores transcripcionales y moléculas de señalización, muchas de las cuales se sabe que están desreguladas en la endometriosis. El segundo término más enriquecido fue «GO:0043542 - migración de células endoteliales» (puntuación de enriquecimiento = 3,54), que implica a los genes *ZEB2*, *PIK3CA*, *FN1* y *VEGFA* y refleja procesos críticos para la neovascularización y la remodelación tisular, que facilitan la implantación ectópica y el crecimiento del tejido endometrial. El tercer término, «GO:0045944 - regulación positiva de la transcripción por la ARN polimerasa II» (puntuación de enriquecimiento = 3,51), implica a múltiples

reguladores transcripcionales como *NCOA1*, *CIITA*, *RNASEL*, *PTEN*, *SMARCA2*, *ESR1*, *VEGFA*, *IL1A*, *ZEB2*, *WT1*, *ID4*, *CTNNB1* y *TP53*, todos los cuales desempeñan funciones en la respuesta hormonal, la supervivencia celular y la proliferación, y estas vías están frecuentemente alteradas en la endometriosis. En conjunto, estos procesos biológicos enriquecidos ponen de relieve mecanismos moleculares clave que probablemente contribuyen a la patogénesis y persistencia de las lesiones endometriósicas.

Tabla 16. Análisis de términos de ontología génica (GO) de los genes de interés identificados en esta revisión sistemática, realizado mediante la base de datos DAVID.

| Término GO | Contaje | % | p valor | Puntuación de enriquecimiento -log ₁₀ (p valor) | Genes | Enriquecimiento relativo | Bonferroni | Benjamini | Tasa de detección de falsos positivos, FDR |
|--|---------|-------|-------------|---|---|--------------------------|------------|-----------|--|
| GO:0010628~regulación positiva de la expresión génica | 10 | 15,38 | 2.00E+00 | 4,70 | <i>IL1A, WT1, ID4, FN1, CTNNB1, KRAS, FGFR4, TP53, TTN, VEGFA</i> | 6,42 | 0,019 | 0,019 | 0,019 |
| GO:0043542~migración celular endotelial | 4 | 6,15 | 0,000286217 | 3,54 | <i>ZEB2, PIK3CA, FN1, VEGFA</i> | 30,65 | 0,235 | 0,072 | 0,072 |
| GO:0045944~regulación positiva de la transcripción por la RNA polimerasa II | 13 | 20,00 | 0,000307348 | 3,51 | <i>NCOA1, CIITA, RNASEL, PTEN, SMARCA2, ESR1, VEGFA, IL1A, ZEB2, WT1, ID4, CTNNB1, TP53</i> | 3,39 | 0,250 | 0,072 | 0,072 |
| GO:0006338~remodelación cromosómica | 9 | 13,85 | 0,001287907 | 2,89 | <i>NCOA1, CIITA, MYO3A, PTEN, ARID1A, PTPN13, ESR1, SMARCA2, TTN</i> | 4,12 | 0,701 | 0,201 | 0,200 |
| GO:0008285~regulación negativa de la proliferación de población celular | 7 | 10,77 | 0,002305977 | 2,64 | <i>IL1A, BRIP1, WT1, PTEN, CTNNB1, SMARCA2, TP53</i> | 5,08 | 0,885 | 0,292 | 0,290 |
| GO:0032355~respuesta al estradiol | 4 | 6,15 | 0,002486422 | 2,60 | <i>NCOA1, CTNNB1, ESR1, CYP19A1</i> | 14,61 | 0,903 | 0,292 | 0,290 |
| GO:0000122~regulación negativa de la transcripción por la RNA polimerasa II | 10 | 15,38 | 0,002814484 | 2,55 | <i>CIITA, ZEB2, WT1, ID4, CTNNB1, ESR1, SMARCA2, TP53, ZNF366, VEGFA</i> | 3,28 | 0,929 | 0,293 | 0,291 |
| GO:0098609~adhesión célula-célula | 5 | 7,69 | 0,003317301 | 2,48 | <i>VEZT, PKD1L1, CTNNB1, FAT3, VEGFA</i> | 8,01 | 0,956 | 0,311 | 0,309 |
| GO:0007173~vía de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico | 4 | 6,15 | 0,004138064 | 2,38 | <i>PIK3CA, ABL2, CTNNB1, FGFR4</i> | 12,20 | 0,980 | 0,353 | 0,351 |
| GO:0002052~regulación positiva de la proliferación de neuroblastos | 3 | 4,62 | 0,005987873 | 2,22 | <i>ID4, CTNNB1, VEGFA</i> | 25,47 | 0,996 | 0,432 | 0,429 |

| | | | | | | | | | |
|--|---|-------|-------------|------|---|--------|-------|-------|-------|
| GO:0045893~regulación positiva de la transcripción por DNA | 8 | 12,31 | 0,006763056 | 2,17 | <i>NCOA1, CIITA, WT1, CTNNB1, ARID1A, ESR1, SMARCA2, TP53</i> | 3,52 | 0,998 | 0,453 | 0,450 |
| GO:0045892~regulación negativa de la transcripción por DNA | 7 | 10,77 | 0,00891709 | 2,05 | <i>CIITA, ZEB2, WT1, ID4, CTNNB1, SMARCA2, TP53</i> | 3,84 | 1,000 | 0,523 | 0,519 |
| GO:0065003~ensamblaje de complejos proteicos | 4 | 6,15 | 0,010812884 | 1,97 | <i>PPP2R1A, DMD, TP53, CNTLN</i> | 8,61 | 1,000 | 0,597 | 0,593 |
| GO:0060745~ramificación de la glándula mamaria implicada en el embarazo | 2 | 3,08 | 0,012469185 | 1,90 | <i>ESR1, CSMD1</i> | 157,08 | 1,000 | 0,616 | 0,612 |
| GO:0030832~regulación de la longitud de los filamentos de actina | 2 | 3,08 | 0,012469185 | 1,90 | <i>MYO3A, NEB</i> | 157,08 | 1,000 | 0,616 | 0,612 |
| GO:0045597~regulación positiva de la diferenciación celular | 3 | 4,62 | 0,015197798 | 1,82 | <i>CTNNB1, ARID1A, SMARCA2</i> | 15,71 | 1,000 | 0,673 | 0,669 |
| GO:0010629~regulación negativa de la expresión génica | 5 | 7,69 | 0,016140665 | 1,79 | <i>BRIP1, PIK3CA, CTNNB1, ESR1, VEGFA</i> | 5,07 | 1,000 | 0,673 | 0,669 |
| GO:0038084~vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) | 3 | 4,62 | 0,016172064 | 1,79 | <i>PIK3CA, FGFR4, VEGFA</i> | 15,20 | 1,000 | 0,673 | 0,669 |
| GO:0006915~proceso apoptótico | 7 | 10,77 | 0,016506825 | 1,78 | <i>IL1A, HIP1, PRUNE2, PTEN, BMF, TP53, VEGFA</i> | 3,35 | 1,000 | 0,673 | 0,669 |
| GO:0043065~regulación positiva del proceso apoptótico | 5 | 7,69 | 0,019430766 | 1,71 | <i>NCOA1, WT1, CTNNB1, BMF, TP53</i> | 4,79 | 1,000 | 0,709 | 0,705 |
| GO:1905555~regulación positiva de la angiogénesis | 2 | 3,08 | 0,021720591 | 1,66 | <i>CTNNB1, VEGFA</i> | 89,76 | 1,000 | 0,709 | 0,705 |
| GO:0008284~regulación positiva de la proliferación de la población celular | 6 | 9,23 | 0,021922254 | 1,66 | <i>PTEN, FN1, CTNNB1, FGFR4, SMARCA2, VEGFA</i> | 3,68 | 1,000 | 0,709 | 0,705 |

| | | | | | | | | | |
|--|---|------|-------------|------|---|-------|-------|-------|-------|
| GO:0051897~regulación positiva de la transducción de señales fosfatidilinositol 3-quinasa/proteína quinasa B (PI3K/AKT) | 4 | 6,15 | 0,026130142 | 1,58 | <i>HIP1, PIK3CA, FN1, VEGFA</i> | 6,16 | 1,000 | 0,817 | 0,812 |
| GO:0007155~adhesión celular | 6 | 9,23 | 0,030501591 | 1,52 | <i>DSCAM, MUC16, PCDHGA1, FN1, ABL2, CTNNB1</i> | 3,37 | 1,000 | 0,876 | 0,870 |
| GO:0035357~vía de señalización del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) | 2 | 3,08 | 0,030886735 | 1,51 | <i>NCOA1, FAM120B</i> | 62,83 | 1,000 | 0,876 | 0,870 |
| GO:0045444~diferenciación de las células adiposas | 3 | 4,62 | 0,031738896 | 1,50 | <i>RNASEL, FAM120B, ID4</i> | 10,59 | 1,000 | 0,876 | 0,870 |
| GO:0060231~transición mesenquimal a epitelial | 2 | 3,08 | 0,033923303 | 1,47 | <i>WT1, CTNNB1</i> | 57,12 | 1,000 | 0,909 | 0,903 |
| GO:0043276~anoikis | 2 | 3,08 | 0,036950512 | 1,43 | <i>PIK3CA, BMF</i> | 52,36 | 1,000 | 0,963 | 0,957 |
| GO:0060333~vía de señalización mediada por interferón de tipo II | 2 | 3,08 | 0,039968391 | 1,40 | <i>TYK2, TP53</i> | 48,33 | 1,000 | 0,987 | 0,980 |
| GO:0032956~regulación de la organización del citoesqueleto de actina | 3 | 4,62 | 0,042139961 | 1,38 | <i>IL1A, ABL2, ARHGAP35</i> | 9,06 | 1,000 | 1,000 | 0,995 |

Los 66 genes de interés identificados en esta revisión se analizaron utilizando la base de datos STRING, aplicando el *clustering* de *k-means* para agruparlos en cinco clústeres. Los resultados revelaron un clúster predominante que contenía 35 genes, un segundo clúster con 10 genes, un tercer clúster con 2 genes y dos clústeres adicionales con un solo gen cada uno (Figura 12). Al aumentar el número de clúster ($k = 6, 7$ y 8) se formaron clústeres adicionales de un solo gen, sin que se produjera ninguna subdivisión adicional del clúster principal. Esto sugiere que está formado por genes con una fuerte cohesión funcional que están muy interconectados y probablemente participan en funciones o vías biológicas compartidas. El primer clúster está relacionado con el cáncer de endometrio y contiene 35 genes (*ABL2, ARHGAP35, ARID1A, BMF, CTNNB1, FAT3, FGFR4, HERC2, KRAS, MTUS2, NCOA1, PIK3CA, PPP2R1A, PTEN, PTPN13, RNASEL, TP53, TYK2, CIITA, CCDC170, CNTLN, CYP19A1, ESR1, FAM120B, FN1, GREB1, ID4, IL1A, MAP3K4, SMARCA2, VEGFA, VEZT, WT1, ZEB2, ZNF366*), con 113 aristas, un grado medio de los nodos de 6,46 y un coeficiente medio de agrupamiento local de 0,751. El número esperado de aristas fue de 44, al tratarse de un número moderado de genes, lo que aumenta la probabilidad de obtener conexiones entre ellos, y de ser genes conocidos y estudiados. El análisis de PPI mostró un valor de p de enriquecimiento $< 1,0 \times 10^{-16}$, lo que indica un nivel altamente significativo de conectividad funcional dentro del clúster. El segundo clúster está relacionado con la contracción del músculo estriado y contiene diez genes (*CSMD1, CSMD3, DMD, MUC16, MUC3A, MYH13, NEB, SYNE1, SYNE2, TTN*). Este clúster comprende 10 nodos y 16 aristas, con un grado medio de los nodos de 3,2 y un coeficiente medio de agrupamiento local de 0,835. El número esperado de aristas fue de 0, es decir, se espera que no existan interacciones entre ellos, al tratarse de un número reducido de genes, que además han sido poco estudiados, y el análisis de PPI mostró un valor de p de enriquecimiento $< 1,0 \times 10^{-16}$, lo que indica un nivel altamente significativo de conectividad funcional dentro del clúster. El tercer clúster está

relacionado con la resolución del bucle D a través de los intermediarios de la unión *Holliday* y contiene dos genes (*BRIP1*, *GEN1*). Este clúster comprende 2 nodos y 1 arista, con un grado medio de los nodos de 1 y un coeficiente medio de agrupamiento local de 1. El número esperado de aristas fue de 0, al igual que en el clúster anterior, y el análisis de PPI arrojó un valor de p de enriquecimiento de 0,0154, lo que indica una conectividad funcional significativa entre ambos genes.

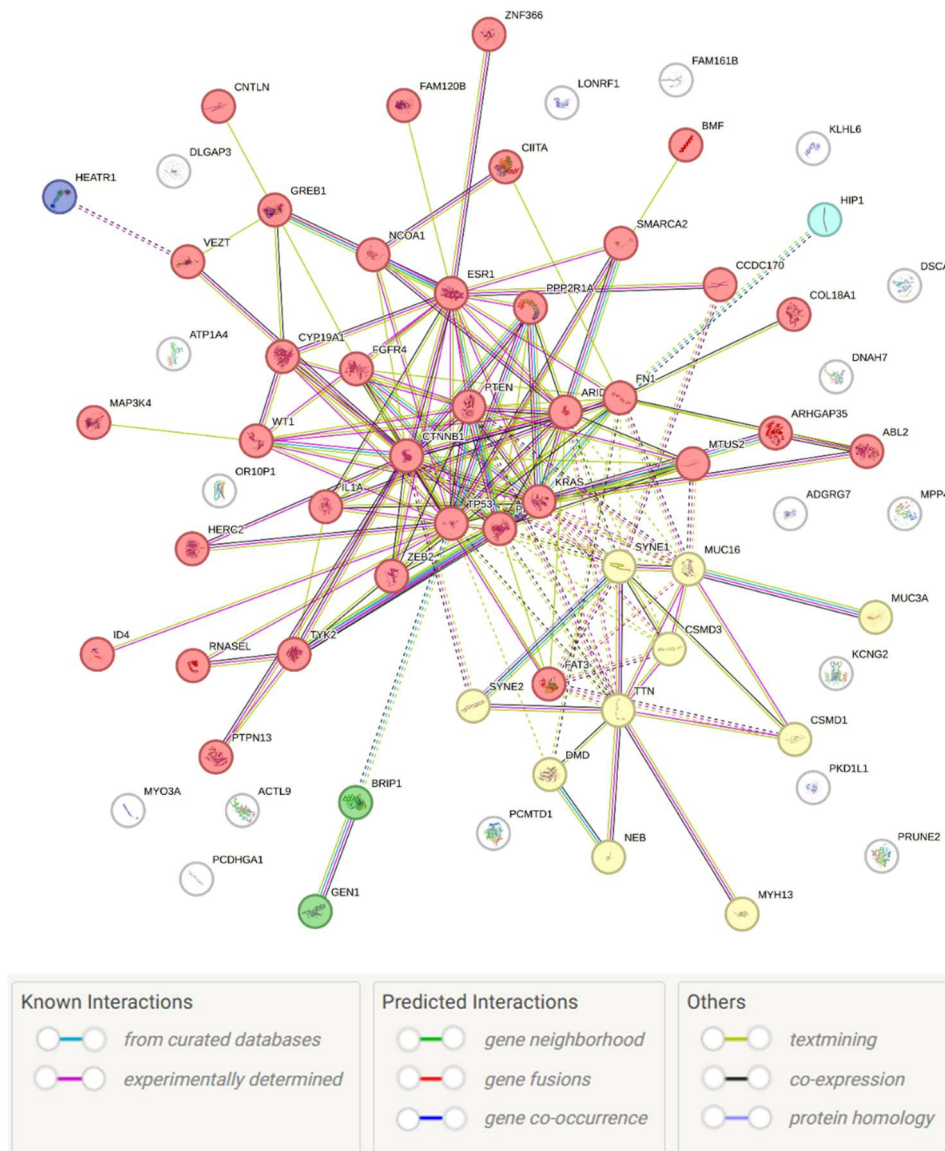


Figura 12. *STRING* clustering mediante clustering *k-means* con 5 números de clúster basados en sus centroides. El clúster 1 (nodos de color rosa), el clúster 2 (nodos de color amarillo) y el clúster 3 (nodos de color verde). Los conglomerados 4 (nodo de color azul marino) y 5 (nodo de color azul) comprometen un solo gen.

5.3 RESULTADOS OBJETIVO 3

Describir las variantes genéticas germinales halladas por tecnología de exoma clínico dirigido en mujeres con endometriosis.

El análisis por WES de las 42 mujeres del proyecto EndEA se centró en la lista de los 66 genes relevantes encontrados en la revisión sistemática (Objetivo 2). En la Tabla 17 se resumen las características sociodemográficas, reproductivas y clínicas de estas 42 mujeres. La edad media en el momento del reclutamiento fue de 37,8 (IC del 95 % = 35,6-40,1). La mayoría de ellas tenían un peso normal (64,3%), vivían en una zona rural (64,3%) y habían completado estudios secundarios o universitarios (85,8%), y la mitad de ellas habían tenido algún parto previo (50%). En el 64,3% de los casos, la intensidad de la hemorragia menstrual era moderada/grave, el 28,6% presentaba endometriosis infiltrante profunda y en el 71,4% se diagnosticó endometriosis en estadio I/II.

| Tabla 17. Características de los casos del estudio EndEA. | | |
|--|-----------------------|-------------|
| VARIABLES | Casos (n = 42) | |
| Características antropométricas y sociodemográficas | Media | IC |
| Edad (años) | 37,8 | 35,6 - 40,1 |
| Peso (kg) | 68,3 | 64,0 - 72,6 |
| Altura (m) | 1,65 | 1,63 - 1,67 |
| | n | % |
| Índice de masa corporal (kg/m²) | | |
| Normopeso (< 25) | 27 | 64,3 |
| Sobrepeso (25 - 30) | 6 | 14,3 |
| Obesidad (> 30) | 9 | 21,4 |
| Área de residencia | | |
| Rural | 27 | 64,3 |
| Urbana | 15 | 35,7 |
| Estudios | | |
| Primaria | 6 | 14,3 |
| Secundaria | 18 | 42,9 |
| Universidad | 18 | 42,9 |
| Características reproductivas | n | % |
| Paridad | | |
| Nulíparas | 21 | 50,0 |
| Uníparas/Multíparas | 21 | 50,0 |

| | | |
|---|----|------|
| Intensidad de sangrado menstrual | | |
| Suave | 15 | 35,7 |
| Moderado/Severo | 27 | 64,3 |
| Clasificación de endometriosis según rASRM | | |
| I | 15 | 35,7 |
| II | 15 | 35,7 |
| III | 6 | 14,3 |
| IV | 6 | 14,3 |
| Localización anatómica de las lesiones | | |
| Endometriosis no profunda | 30 | 71,4 |
| Endometriosis infiltrante profunda | 12 | 28,6 |

IC: Intervalo de confianza.

Esta estrategia permitió la identificación de 108 variantes raras (MAF < 0,1%), todas ellas fueron identificadas en estado heterocigoto. Los hallazgos mostraron variantes en 37 de las 42 mujeres con endometriosis (88%).

De estas variantes, 3 están clasificadas como patogénicas según los criterios del ACMG (NM_033066.3(*MPP4*):c.316dup(p.Glu106Argfs*5); NM_001267550.2(*TTN*):c.41326del (p.Glu13776Glyfs*34); y NM_001267550.2(*TTN*):c.33519T>G (p.Tyr11173*), mientras que el resto son variantes clasificadas como VUS (variante de significado incierto). Cabe señalar que algunos de los genes incluidos en la lista de interés presentan características que dificultan la interpretación de sus variantes, como un gran tamaño génico, la expresión de múltiples isoformas dependientes del tejido, una elevada frecuencia de variantes en la población general, la presencia de regiones de baja mapeabilidad o altamente repetitivas, y la homología con genes similares o pseudogenes. Estos factores pueden contribuir a la elevada proporción de variantes clasificadas como VUS en este estudio. Es por ello que la relevancia funcional y la posible implicación de dichas variantes en el desarrollo de la enfermedad no puede establecerse con certeza en el presente análisis.

De los 66 genes relevantes hallados en la revisión sistemática, se encontraron variantes en 38 genes (57,6%), concretamente en los siguientes: *ADGRG7*, *ARHGAP35*, *ARID1A*, *CCDC170*, *CIITA*, *CNTLN*, *CSMD1*, *CSMD3*, *CTNNB1*, *DMD*, *DNAH7*, *ESR1*,

FAM161B, FAT3, FGFR4, FN1, HEATR1, HERC2, ID4, KCNG2, LONRF1, MPP4, MTUS2, MUC16, MUC3A, MYH13, NEB, PCDHGA1, PCMTD1, PIK3CA, PRUNE2, PTEN, PTPN13, SYNE1, TTN, VEGFA, VEZT y ZNF366. De las 108 variantes identificadas se hallaron los siguientes tipos, 89 (82,4%) correspondieron a variantes *missense* o de cambio de sentido. Se detectaron además 6 (5,6%) variantes *frameshift* o de cambio del marco de lectura, que altera el marco de lectura y suele ocasionar un codón de parada prematuro que produce una proteína truncante; 2 (1,9%) variantes *in-frame* disruptivas (1 de delección y otra de inserción de un múltiplo de tres nucleótidos, lo que no altera el marco de lectura, pero podrían comprometer la función proteica), 6 (5,6%) variantes de *splicing*, que podrían afectar potencialmente al procesamiento del ARNm (4 variantes intrónicas, 1 sinónima y 1 *missense*) y 4 (3,7%) variantes en regiones UTR (2 en región 5' *upstream* o promotora, 1 en la región no codificante 5'-UTR y 1 en la región 3'-UTR, y por último 1 (0,9%) variante *nonsense* o de ganancia de codón de parada (Figura 13).

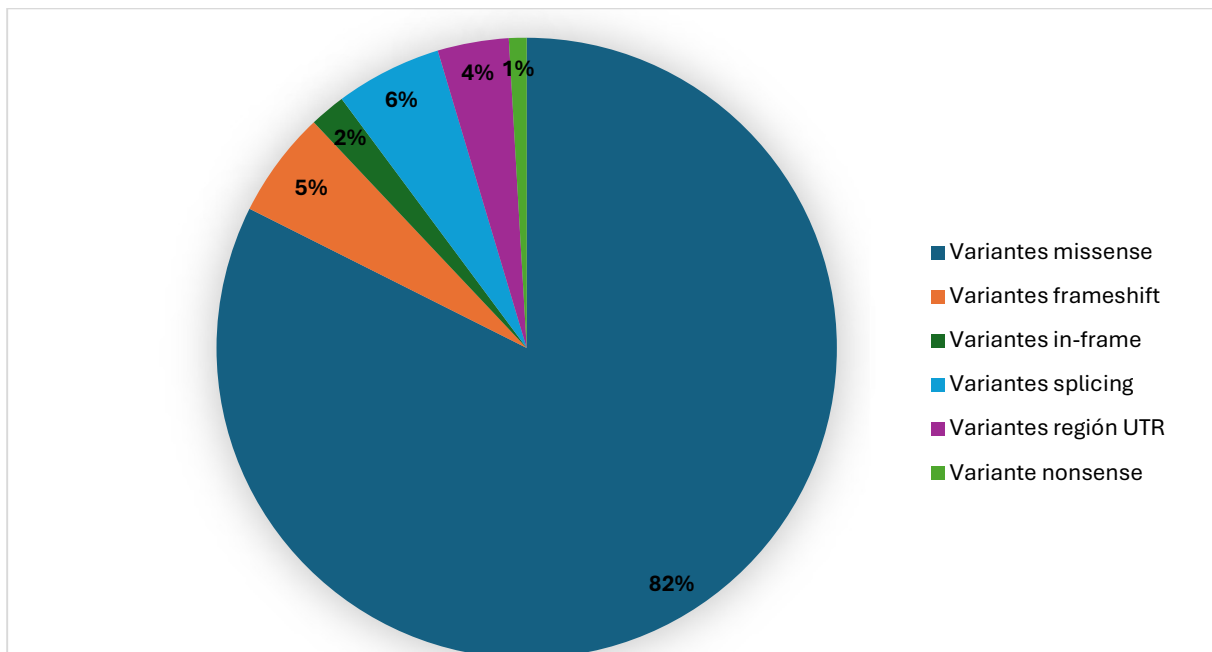


Figura 13. Distribución porcentual de los tipos de variantes identificadas mediante WES en las mujeres con endometriosis del proyecto EndEA en los 66 genes de interés. Se muestran los principales tipos de variantes moleculares detectadas: Variantes

missense (cambio de sentido), *frameshift* (cambio del marco de lectura), variantes *in-frame* disruptivas, variantes que podrían afectar al *splicing* y variantes *nonsense*.

En la Tabla 18 se presentan de forma detallada las variantes encontradas, informando para cada una de ellas la localización genómica (cromosoma, posición, nucleótido de referencia y variante alternativa), el gen afectado, el transcrito de referencia (RefSeq), el identificador en dbSNP (rsID), la nomenclatura HGVS a nivel de ADN complementario (HGVS.c) y a nivel proteico (HGVS.p), así como la MAF global y la MAF en mujeres. Además, se incluye la profundidad de lectura (*Read Depth*) y el porcentaje de alelo variante (VAF), proporcionando así una caracterización completa de las variantes detectadas.

Tabla 18. Variantes identificadas mediante WES en las mujeres con endometriosis del proyecto EndEA (n = 42).

| Caso ID | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tráncrito de referencia (RefSeq) | dbSNP | HGVS.c | HGVS.p | MAF | MAF en mujeres | Read Depth | VAF (%) |
|---------|-----------|--------------|------|-----|-----------------|----------------------------------|--------------|--------------|------------------|---------------|----------------|------------|---------|
| 34 | 3 | 100659707 | G | GA | <i>ADGRG7</i> | NM_032787 | rs574492402 | c.1845dup | p.Pro616Thrfs*40 | 0.0004767 | 0.0004716 | 85 | 45 |
| 30 | 19 | 46920819 | A | G | <i>ARHGAP35</i> | NM_004491 | rs768383434 | c.2144A>G | p.His715Arg | 0.0000136 | 0.0000136 | 83 | 48 |
| 1 | 1 | 26697129 | CGCG | C | <i>ARID1A</i> | NM_006015.6 | rs749970078 | c.735_737del | p.Ala246del | 0.00008 | 0.0000846 | 124 | 52 |
| 30 | 6 | 151544716 | G | A | <i>CCDC170</i> | NM_025059 | rs754319272 | c.588G>A | p.Lys196= | 0.0000006 | 0 | 110 | 50 |
| 42 | 16 | 10901532 | C | T | <i>CIITA</i> | NM_000246.4 | rs774695473 | c.455C>T | p.Pro152Leu | 0.0000409 | 0.0000431 | 95 | 42 |
| 1 | 9 | 17487007 | A | T | <i>CNTLN</i> | NM_017738.4 | rs200584493 | c.4060A>T | p.Ile1354Phe | 0.0000836 | 0.0000944 | 72 | 46 |
| 16 | 9 | 17236499 | T | C | <i>CNTLN</i> | NM_017738 | rs1230378579 | c.760T>C | p.Cys254Arg | No encontrada | No encontrada | 85 | 48 |
| 18 | 9 | 17135370 | C | T | <i>CNTLN</i> | NM_017738 | rs199893965 | c.305C>T | p.Thr102Met | 0.0009225 | 0.0009416 | 196 | 42 |
| 19 | 9 | 17462980 | C | G | <i>CNTLN</i> | NM_017738 | rs200095100 | c.3371C>G | p.Ala1124Gly | 0.0003326 | 0.0003287 | 134 | 45 |
| 21 | 9 | 17236497 | G | A | <i>CNTLN</i> | NM_017738 | rs756530551 | c.758G>A | p.Arg253His | 0.0000626 | 0.0000726 | 235 | 43 |
| 1 | 8 | 3029379 | G | A | <i>CSMD1</i> | NM_033225.6 | rs146413556 | c.7795C>T | p.Leu2599Phe | 0.0000124 | 0.0000086 | 221 | 45 |
| 5 | 8 | 3108686 | G | A | <i>CSMD1</i> | NM_033225.6 | rs199914130 | c.6671C>T | p.Thr2224Met | 0.0001661 | 0.0001834 | 198 | 50 |
| 12 | 8 | 3000104 | A | G | <i>CSMD1</i> | NM_033225.6 | rs750677822 | c.8057T>C | p.Ile2686Thr | 0.000014 | 0.0000189 | 146 | 41 |
| 12 | 8 | 112314593 | C | T | <i>CSMD3</i> | NM_198123.2 | rs148640280 | c.7385G>A | p.Arg2462Gln | 0.0000502 | 0.0000468 | 138 | 47 |
| 15 | 8 | 113173912 | C | A | <i>CSMD3</i> | NM_198123 | - | c.519G>T | p.Leu173Phe | No encontrada | No encontrada | 69 | 55 |
| 23 | 8 | 112306120 | C | T | <i>CSMD3</i> | NM_198123 | rs143305992 | c.7958G>A | p.Arg2653Gln | 0.0000267 | 0.0000246 | 253 | 45 |
| 35 | 8 | 112341626 | C | T | <i>CSMD3</i> | NM_198123 | rs139554725 | c.6503G>A | p.Arg2168Gln | 0.0002591 | 0.0002512 | 114 | 43 |
| 5 | 3 | 41224974 | A | G | <i>CTNNB1</i> | NM_001904.4 | rs773961563 | c.262A>G | p.Met88Val | 0.0000019 | 0.0000012 | 107 | 51 |
| 37 | 3 | 41227271 | G | A | <i>CTNNB1</i> | NM_001904 | rs1245266458 | c.1000G>A | p.Glu334Lys | 0.0000006 | 0.0000012 | 123 | 38 |
| 25 | X | 31929617 | C | A | <i>DMD</i> | NM_004006 | rs769249649 | c.6891G>T | p.Gln2297His | 0.0000066 | 0.0000037 | 69 | 39 |
| 12 | 2 | 195884785 | A | G | <i>DNAH7</i> | NM_018897.3 | - | c.5563T>C | p.Trp1855Arg | 0.0000006 | 0 | 149 | 58 |
| 18 | 2 | 195960603 | G | T | <i>DNAH7</i> | NM_018897 | rs770192166 | c.2548C>A | p.Arg850Ser | 0.0000006 | 0 | 244 | 44 |
| 30 | 2 | 195864259 | G | A | <i>DNAH7</i> | NM_018897 | rs149065769 | c.7396C>T | p.Arg2466Cys | 0.0002577 | 0.0002646 | 122 | 47 |
| 31 | 2 | 195858757 | A | T | <i>DNAH7</i> | NM_018897 | rs189913342 | c.7784T>A | p.Leu2595Gln | 0.0001035 | 0.0000862 | 107 | 50 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|--------|----|-----------|----|------|----------------|----------------|--------------|-------------------|-----------------|------------------|------------------|-----|----|
| 37 | 2 | 196019233 | T | A | <i>DNAH7</i> | NM_018897 | rs200888883 | c.806A>T | p.Asp269Val | 0.0000805 | 0.000079 | 91 | 38 |
| 40 | 2 | 195972315 | C | G | <i>DNAH7</i> | NM_018897.3 | rs755796258 | c.1985G>C | p.Arg662Thr | 0.0000781 | 0.0000739 | 208 | 55 |
| 13, 42 | 2 | 195861760 | C | T | <i>DNAH7</i> | NM_018897.3 | rs201185180 | c.5351G>A | p.Glu256Lys | 0.0003379 | 0.0003707 | 114 | 44 |
| 42 | 2 | 195888313 | C | T | <i>DNAH7</i> | NM_018897.3 | rs201256476 | c.7693G>A | p.Gly1784Asp | 0.00028 | 0.0003058 | 111 | 46 |
| 6 | 6 | 152098883 | G | A | <i>ESR1</i> | NM_000125.4 | rs199967983 | c.1705G>A | p.Ala569Thr | 0.00036 | 0.0003655 | 174 | 51 |
| 13 | 14 | 73942607 | C | T | <i>FAM161B</i> | NM_152445 | rs759477521 | c.1034G>A | p.Arg345His | 0.000013 | 0.0000086 | 199 | 52 |
| 24 | 14 | 73942578 | G | C | <i>FAM161B</i> | NM_152445 | - | c.1063C>G | p.Leu355Val | No encontrada | No encontrada | 283 | 44 |
| 10 | 11 | 92353921 | C | G | <i>FAT3</i> | NM_001367949.2 | rs199950146 | c.1809C>G | p.Ile603Met | 0.0005534 | 0.0005642 | 150 | 53 |
| 12 | 11 | 92524664 | G | A | <i>FAT3</i> | NM_001367949.2 | rs143194286 | c.3323G>A | p.Arg1108Gln | 0.0001023 | 0.0000985 | 161 | 49 |
| 17 | 5 | 177097539 | C | T | <i>FGFR4</i> | NM_213647 | rs148143006 | c.2272C>T | p.Arg758Cys | 0.0003322 | 0.0003854 | 297 | 44 |
| 33 | 5 | 177093734 | G | A | <i>FGFR4</i> | NM_213647 | rs750637669 | c.1478G>A | p.Arg493Gln | 0.0000328 | 0.0000382 | 121 | 44 |
| 37 | 5 | 177093460 | G | A | <i>FGFR4</i> | NM_213647 | rs754621505 | c.1306G>A | p.Val436Met | 0.0000291 | 0.0000332 | 119 | 42 |
| 12 | 2 | 215361963 | A | C | <i>FN1</i> | NM_212482.4 | - | c.7362+6T>G | - | No encontrada | No encontrada | 61 | 34 |
| 39 | 2 | 215379150 | C | T | <i>FN1</i> | NM_212482.4 | rs369072643 | c.5602G>A | p.Val1868Met | 0.0000217 | 0.0000222 | 72 | 51 |
| 34 | 1 | 236592046 | G | T | <i>HEATR1</i> | NM_018072 | rs201708653 | c.1369C>A | p.Gln457Lys | 0.0003518 | 0.000347 | 121 | 38 |
| 42 | 1 | 236553593 | G | C | <i>HEATR1</i> | NM_018072.6 | - | c.6225C>G | p.Asp2075Glu | 0.0000068 | 0.0000062 | 127 | 46 |
| 10 | 15 | 28214117 | G | A | <i>HERC2</i> | NM_004667.6 | rs539806708 | c.6514C>T | p.Arg2172Cys | 0.0000582 | 0.000048 | 162 | 46 |
| 34 | 15 | 28186662 | G | A | <i>HERC2</i> | NM_004667 | rs150853451 | c.8740C>T | p.Arg2914Cys | 0.0001165 | 0.0001292 | 140 | 52 |
| 3 | 6 | 19837771 | C | T | <i>ID4</i> | NM_001546.4 | - | c.17C>T | p.Pro6Leu | 0.0000062 | 0.0000084 | 171 | 52 |
| 7 | 6 | 19837874 | C | CGCG | <i>ID4</i> | NM_001546.4 | rs537169414 | c.138_140dup p | p.Ala47dup | 0.000801 | 0.0007744 | 127 | 49 |
| 11 | 18 | 79899542 | T | C | <i>KCNQ2</i> | NM_012283.2 | rs780985473 | c.1127T>C | p.Val376Ala | 0.0000368 | 0.0000334 | 146 | 53 |
| 16 | 8 | 12755258 | C | A | <i>LONRF1</i> | NM_152271 | - | c.163G>T | p.Gly55Trp | 0 | 0 | 171 | 50 |
| 6 | 2 | 201650151 | T | C | <i>MPP4</i> | NM_033066.3 | rs1342190958 | c.1396A>G | p.Lys466Glu | 0.0000019 | 0.0000025 | 99 | 48 |
| 16 | 2 | 201680982 | G | C | <i>MPP4</i> | NM_033066 | rs558191957 | c.785C>G | p.Pro262Arg | 0.000039 | 0.0000345 | 111 | 54 |
| 24 | 2 | 201687335 | CA | C | <i>MPP4</i> | NM_033066 | rs770356467 | c.315del | p.Glu106Argfs*5 | 0.0000233 | 0.0000175 | 135 | 43 |
| 21 | 13 | 29324655 | C | T | <i>MTUS2</i> | NM_001033602 | rs139420344 | c.2849C>T | p.Pro950Leu | 0.0005291 | 0.0005658 | 183 | 44 |
| 41 | 13 | 29100959 | G | A | <i>MTUS2</i> | NM_001033602.4 | rs766688382 | c.2633G>A | p.Arg878Gln | 0.0000198 | 0.0000227 | 147 | 56 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|-----------|----|---------------------------|----------------|--------------|--------------|---------------------|------------------|---------------|---------------|-----|----|
| 6 | 19 | 8971741 | G | T | <i>MUC16</i> | NM_024690.2 | - | c.9398C>A | p.Pro3133His | No encontrada | No encontrada | 115 | 49 |
| 11 | 19 | 8977154 | C | T | <i>MUC16</i> | NM_024690.2 | rs773205413 | c.3985G>A | p.Asp1329Asn | 0.0000737 | 0.0000763 | 91 | 42 |
| 18 | 19 | 8954763 | G | A | <i>MUC16</i> | NM_024690 | - | c.22007C>T | p.Thr7336Ile | 0.0000006 | 0.0000012 | 139 | 40 |
| 21 | 19 | 8938409 | G | T | <i>MUC16</i> | NM_024690 | rs371931919 | c.24029C>T | p.Thr10849Asn | 0.0001692 | 0.0001723 | 132 | 51 |
| 21 | 19 | 8952741 | G | A | <i>MUC16</i> | NM_024690 | rs750483248 | c.32546C>A | p.Ala8010Val | 0.0000118 | 0.0000098 | 201 | 50 |
| 24 | 19 | 8976457 | G | A | <i>MUC16</i> | NM_024690 | rs199772369 | c.4682C>T | p.Thr1561Met | 0.000163 | 0.0001637 | 105 | 42 |
| 27 | 19 | 8937485 | G | C | <i>MUC16</i> | NM_024690 | rs747933717 | c.33470C>G | p.Thr11157Ser | 0.0000285 | 0.0000295 | 111 | 39 |
| 28 | 19 | 8938286 | C | T | <i>MUC16</i> | NM_024690 | rs759263928 | c.32669G>A | p.Ser10890Asn | 0.0000056 | 0.0000012 | 63 | 44 |
| 31 | 19 | 8903850 | C | G | <i>MUC16</i> | NM_024690 | rs145468327 | c.38443+6G>C | - | 0.0010882 | 0.0011253 | 88 | 40 |
| 33 | 19 | 8939297 | A | C | <i>MUC16</i> | NM_024690 | rs375875694 | c.31658T>G | p.Leu10553Arg | 0.0001624 | 0.0001637 | 60 | 50 |
| 34 | 19 | 8957724 | C | T | <i>MUC16</i> | NM_024690 | rs770213922 | c.19046G>A | p.Arg6349Lys | 0.000044 | 0.0000431 | 93 | 40 |
| 35 | 19 | 8960476 | A | T | <i>MUC16</i> | NM_024690 | rs1397432360 | c.16294T>A | p.Ser5432Thr | 0.0000093 | 0.0000123 | 43 | 42 |
| 39 | 19 | 8915564 | C | T | <i>MUC16</i> | NM_024690.2 | rs775564548 | c.36746G>A | p.Arg12249His | 0.0000341 | 0.0000271 | 73 | 44 |
| 42 | 19 | 8980993 | A | G | <i>MUC16</i> | NM_024690.2 | - | c.146T>C | p.Val49Ala | 0.0000006 | 0 | 99 | 45 |
| 23 | 7 | 100958355 | T | TGATA | <i>MUC3A</i> | NM_005960 | rs1584803316 | c.6576_6577 insGATA | p.Thr2193Aspfs*5 | 0.0370183 | 0.0377682 | 124 | 31 |
| 28 | 7 | 100957279 | A | ACACCTAC A TCTGAGAC | <i>MUC3A</i> | NM_005960 | - | c.5508_5523dup | p.Pro1842Ilefs*2 | No encontrada | No encontrada | 67 | 42 |
| 40 | 7 | 100959242 | G | A | <i>MUC3A</i> | NM_005960.2 | rs75463292 | c.7463G>A | p.Ser2488Asn | 0.000005 | 0.0000072 | 174 | 43 |
| 31 | 17 | 10364382 | C | A | <i>MYH13</i> | NM_003802 | rs201528492 | c.149G>T | p.Gly50Val | 0.0000812 | 0.0000714 | 124 | 43 |
| 19 | 2 | 151633901 | T | C | <i>NEB</i> | NM_001164508 | - | c.9167A>G | p.Asp3056Gly | 0.0000006 | 0 | 190 | 43 |
| 15 | 5 | 141511135 | G | A | <i>PCDHGA1</i> | NM_018912 | rs200541479 | c.2758G>A | p.Gly920Ser | 0.0002775 | 0.0002597 | 129 | 52 |
| 16 | 5 | 141330911 | C | T | <i>PCDHGA1</i> | NM_018912 | - | c.227C>T | p.Ala76Val | 0.0000006 | 0.0000012 | 151 | 45 |
| 1 | 8 | 51899080 | C | A | <i>PCMTD1</i> | NM_052937.4 | rs1048978327 | - | - | 0.0002983 | 0.0003091 | 221 | 49 |
| 4 | 3 | 179204588 | G | A | <i>PIK3CA</i> | NM_006218.4 | rs587777794 | c.1145G>A | p.Arg382Lys | 0.0000021 | 0.0000014 | 86 | 44 |
| 10 | 3 | 179239974 | GA | G | <i>PIK3CA</i> | NM_006218.4 | - | c.*5612del | - | No encontrada | No encontrada | 58 | 57 |
| 35 | 3 | 179199904 | G | C | <i>PIK3CA</i> | NM_006218 | - | c.562+5G>C | - | 0.0000013 | 0.0000013 | 44 | 59 |
| 35 | 3 | 179201367 | G | A | <i>PIK3CA</i> | NM_006218 | - | c.640G>A | p.Asp214Asn | 0.0000006 | 0 | 89 | 46 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|-----------|-----|----|---------------|----------------|--------------|------------------------|------------------------|------------------|------------------|-----|----|
| 8 | 9 | 76705102 | G | A | <i>PRUNE2</i> | NM_015225.3 | rs559399349 | c.7172C>T | p.Pro2391Leu | 0.0000613 | 0.0000591 | 281 | 48 |
| 16 | 9 | 76905931 | T | G | <i>PRUNE2</i> | NM_015225 | rs957640349 | c.33A>C | p.Lys11Asn | 0.0000006 | 0 | 94 | 30 |
| 30 | 10 | 87862032 | C | T | <i>PTEN</i> | NM_000314 | rs1010950615 | | - | 0.0000027 | 0.0000026 | 174 | 53 |
| 26 | 4 | 86785267 | C | G | <i>PTPN13</i> | NM_080683 | rs199964451 | c.6155C>G | p.Ser2052Cys | 0.0003066 | 0.0002947 | 139 | 45 |
| 2 | 6 | 152326387 | T | C | <i>SYNE1</i> | NM_182961.4 | rs139805184 | c.2684C>T | p.Lys5068Glu | 0.0001295 | 0.0001243 | 152 | 42 |
| 2 | 6 | 152455929 | G | A | <i>SYNE1</i> | NM_182961.4 | rs373633207 | c.15202A>G | p.Thr895Met | 0.0000136 | 0.0000086 | 181 | 43 |
| 41 | 6 | 152628365 | G | C | <i>SYNE1</i> | NM_182961.4 | rs375171315 | c.-34C>G | - | 0.0000112 | 0.0000099 | 45 | 67 |
| 1 | 2 | 178590749 | C | T | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | rs370995867 | c.60976G>A | p.Ala20326Thr | 0.000059 | 0.000058 | 222 | 53 |
| 2 | 2 | 178725968 | G | A | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | rs201586695 | c.20354C>T | p.Ser6785Leu | 0.0000751 | 0.000069 | 174 | 48 |
| 4 | 2 | 178711143 | G | A | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | rs190600127 | c.28093C>T | p.Arg9365Trp | 0.0000477 | 0.0000443 | 197 | 58 |
| 6 | 2 | 178794464 | C | T | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | rs142414432 | c.1333G>A | p.Ala445Thr | 0.0002893 | 0.0002831 | 171 | 53 |
| 9 | 2 | 178583206 | C | T | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | - | c.65597G>A | p.Ser21866Asn | 0.0000037 | 0.0000025 | 103 | 37 |
| 11 | 2 | 178773129 | G | A | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | rs770391975 | c.7835C>T | p.Ser2612Phe | 0.0000037 | 0.0000012 | 81 | 46 |
| 12 | 2 | 178595708 | T | C | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | rs374058726 | c.41326dup | p.Ile19216Val | 0.0003201 | 0.0003134 | 136 | 59 |
| 12 | 2 | 178636400 | T | TC | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | - | c.57646A>G | p.Glu13776Glyfs* 34 | No encontrada | No encontrada | 102 | 45 |
| 13 | 2 | 178595659 | G | C | <i>TTN</i> | NM_001267550 | - | c.57695C>G | p.Thr19232Ser | No encontrada | No encontrada | 85 | 51 |
| 14 | 2 | 178784216 | G | A | <i>TTN</i> | NM_001267550 | rs751640052 | c.2629C>T | p.Pro877Ser | 0.0000006 | 0 | 105 | 57 |
| 19 | 2 | 178570302 | A | G | <i>TTN</i> | NM_001267550 | - | c.75830T>C | p.Phe25277Ser | No encontrada | No encontrada | 162 | 52 |
| 33 | 2 | 178527172 | CTG | C | <i>TTN</i> | NM_001267550 | - | c.107814_107 815del | p.His35938Glnfs* 10 | 0.0000019 | 0.0000037 | 92 | 43 |
| 34 | 2 | 178662186 | A | G | <i>TTN</i> | NM_001267550 | - | c.37076T>C | p.Val12359Ala | 0.0000023 | 0 | 61 | 49 |
| 35 | 2 | 178770123 | C | G | <i>TTN</i> | NM_001267550 | - | c.8578G>C | p.Asp2860His | 0.0000019 | 0.0000012 | 158 | 46 |
| 37 | 2 | 178534790 | G | A | <i>TTN</i> | NM_001267550 | - | c.101825C>T | p.Pro33942Leu | No encontrada | No encontrada | 111 | 49 |
| 40 | 2 | 178681137 | T | G | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | - | c.33282A>C | p.Lys11094Asn | No encontrada | No encontrada | 96 | 47 |
| 40 | 2 | 178776282 | C | T | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | rs140914855 | c.5582G>A | p.Arg1861His | 0.0000799 | 0.0000763 | 228 | 46 |
| 42 | 2 | 178537100 | C | A | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | - | c.33519C>G | p.Ala33337Ser | No encontrada | No encontrada | 80 | 50 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|-----------|---|---|---------------|----------------|-------------|-------------|---------------|------------------|------------------|-----|----|
| 42 | 2 | 178558524 | C | T | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | rs201687390 | c.86935G>A | p.Val28979Ile | 0.0001401 | 0.0001366 | 216 | 48 |
| 42 | 2 | 178679955 | G | C | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | - | c.100009G>T | p.Tyr11173* | No encontrada | No encontrada | 109 | 50 |
| 1 | 6 | 43777513 | A | G | <i>VEGFA</i> | NM_003376.6 | rs554561071 | c.703A>G | p.Ile235Val | 0.0000304 | 0.0000369 | 126 | 39 |
| 2 | 12 | 95217861 | A | G | <i>VEZT</i> | NM_017599.4 | rs777699219 | c.11A>G | p.Glu4Gly | 0.0000013 | 0.0000026 | 81 | 46 |
| 16 | 5 | 72460157 | C | G | <i>ZNF366</i> | NM_152625 | rs375204168 | c.1332+8G>C | - | 0.0000527 | 0.0000505 | 71 | 45 |
| 24 | 5 | 72460334 | C | T | <i>ZNF366</i> | NM_152625 | rs138158587 | c.1163G>A | p.Arg388Gln | 0.0002782 | 0.0002757 | 197 | 49 |

A continuación, se muestra una tabla resumen con información relevante sobre los genes en los que se han encontrado variantes (Tabla 19). Dicha información incluye el tamaño del transcrito canónico de cada gen, el número de los exones que lo componen y el número de isoformas transcripcionales descritas en la base de datos *Ensembl* (GRCh38.p14, versión 112), con el objetivo de valorar la complejidad del *splicing* de los genes analizados. Se consideraron genes de alta complejidad aquellos que presentaban más de 50 exones y/o más de 10 isoformas anotadas, de complejidad moderada los que muestran de 20 a 49 exones o entre 5 y 9 isoformas, y de baja complejidad aquellos con menos de 20 exones y menos de 4 isoformas.

Tabla 19. Información relevante de los genes de interés para el análisis de su complejidad.

| Gen | Inicio locus | Final locus | Tamaño (kb) | Nº exones | Nº Isoformas | Complejidad |
|-----------------|--------------|-------------|-------------|-----------|--------------|---------------------|
| <i>DMD</i> | 31,097,677 | 33,339,609 | 2.324,93 | 79 | > 20 | Alta |
| <i>CSMD1</i> | 2,935,353 | 4,994,972 | 2.059,62 | 70 | 14 | Alta |
| <i>CSMD3</i> | 112,222,928 | 113,436,939 | 1.214,01 | 71 | 8 | Moderada-alta |
| <i>MTUS2</i> | 28,820,339 | 29,505,947 | 685,61 | 23 | 3 | Baja-moderada |
| <i>FAT3</i> | 92,224,818 | 92,896,473 | 671,66 | 36 | 7 | Moderada |
| <i>SYNE1</i> | 152,121,687 | 152,637,801 | 516,12 | 147 | 17 | Alta |
| <i>ESR1</i> | 151,656,691 | 152,129,619 | 472,93 | 8 | 9 | Baja-moderada |
| <i>CNTLN</i> | 17,134,982 | 17,503,923 | 368,94 | 28 | 5 | Moderada |
| <i>DNAH7</i> | 195,737,703 | 196,068,837 | 331,14 | 78 | 9 | Alta |
| <i>TTN</i> | 178,525,989 | 178,830,802 | 304,81 | 363 | > 25 | Extremadamente alta |
| <i>PRUNE2</i> | 76,611,376 | 76,906,114 | 294,74 | 22 | 6 | Moderada |
| <i>NEB</i> | 151,485,336 | 151,734,487 | 249,15 | 183 | 11 | Alta |
| <i>PTPN13</i> | 86,594,315 | 86,815,171 | 221,86 | 53 | 5 | Alta |
| <i>HERC2</i> | 28,111,040 | 28,322,179 | 221,14 | 76 | 9 | Alta |
| <i>PCDHGA1</i> | 141,330,514 | 141,512,975 | 182,46 | 3 | 2 | Baja |
| <i>MUC16</i> | 8,848,844 | 9,010,390 | 161,55 | 63 | 2 | Moderada |
| <i>ARHGAP35</i> | 46,860,997 | 47,005,077 | 144,08 | 38 | 6 | Moderada |
| <i>CCDC170</i> | 151,494,017 | 151,621,193 | 127,18 | 4 | 2 | Baja |
| <i>PTEN</i> | 87,862,638 | 87,971,930 | 109,29 | 9 | 6 | Baja-moderada |
| <i>KCNQ2</i> | 79,797,938 | 79,900,184 | 102,25 | 2 | 1 | Baja |
| <i>PIK3CA</i> | 179,148,114 | 179,240,093 | 91,98 | 20 | 7 | Moderada |
| <i>ARID1A</i> | 26,693,236 | 26,782,104 | 88,87 | 20 | 8 | Moderada |
| <i>ADGRG7</i> | 100,609,601 | 100,695,479 | 85,88 | 8 | 2 | Baja |
| <i>VEZT</i> | 95,217,746 | 95,302,799 | 85,05 | 7 | 4 | Baja |

| | | | | | | |
|----------------|-------------|-------------|-------|----|---|---------------|
| <i>PCMTD1</i> | 51,817,575 | 51,899,186 | 81,61 | 6 | 2 | Baja |
| <i>CIITA</i> | 10,866,222 | 10,943,021 | 76,8 | 14 | 4 | Baja |
| <i>FN1</i> | 215,360,440 | 215,436,073 | 75,63 | 48 | 9 | Alta |
| <i>ZNF366</i> | 72,439,903 | 72,507,410 | 67,51 | 5 | 2 | Baja |
| <i>CTNNB1</i> | 41,194,741 | 41,260,096 | 65,36 | 15 | 5 | Baja-moderada |
| <i>MYH13</i> | 10,300,865 | 10,373,130 | 64,27 | 41 | 4 | Moderada |
| <i>HEATR1</i> | 236,549,005 | 236,604,516 | 55,51 | 31 | 5 | Moderada |
| <i>MPP4</i> | 201,644,870 | 201,698,694 | 53,83 | 14 | 2 | Baja |
| <i>LONRF1</i> | 12,721,906 | 12,756,073 | 36,17 | 10 | 2 | Baja |
| <i>FAM161B</i> | 73,931,501 | 73,950,414 | 18,91 | 7 | 1 | Baja |
| <i>MUC3A</i> | 100,949,534 | 100,968,347 | 18,81 | 23 | 1 | Baja |
| <i>VEGFA</i> | 43,770,184 | 43,786,487 | 16,3 | 8 | 4 | Baja-moderada |
| <i>FGFR4</i> | 177,086,905 | 177,098,144 | 11,24 | 18 | 3 | Baja |
| <i>ID4</i> | 19,837,370 | 19,842,197 | 4,83 | 2 | 2 | Baja |

Adicionalmente, en la tabla 20 se muestran los resultados de las herramientas de predicción *in silico* para las variantes identificadas en nuestra población, con el objetivo de profundizar en su caracterización funcional y facilitar su priorización. La Tabla 18 recoge, para cada variante, el ID del caso, el gen afectado, el transcrito de referencia (RefSeq) y su anotación conforme a la nomenclatura HGVS (nivel proteico). También se especifica el tipo de variante (por ejemplo, *missense*, *frameshift*, *nonsense*, entre otras), así como las frecuencias alélicas reportadas en la base de datos gnomAD, tanto a nivel general (MAF) como específicas en mujeres (MAF en mujeres).

La priorización de variantes se llevó a cabo mediante un enfoque combinado que integró múltiples predictores *in silico*. Para variantes *missense*, se consideraron de alto impacto funcional aquellas que cumplían al menos tres de los siguientes criterios: $CADD \geq 15$, $SIFT \leq 0,05$, $PolyPhen-2 \geq 0,15$, $REVEL \geq 0,5$, $GERP > 2$ y Distancia de Grantham > 100 . Adicionalmente, se incluyó el valor de LoFtool como medida de intolerancia del gen a variantes de pérdida de función, de manera que aquellas variantes localizadas en genes con $LoFtool < 0,5$ se consideraron podrían ser más susceptibles a cambios, si bien este score corresponde al nivel de gen y no de variante.

Para variantes *frameshift*, *nonsense*, de *splicing* y variantes en regiones UTR, se consideraron de alto impacto funcional aquellas que cumplían al menos dos de los siguientes criterios: CADD ≥ 15 , GERP > 2 y LoFtool $< 0,5$, dado que el resto de predictores únicamente aplican a variantes *missense*.

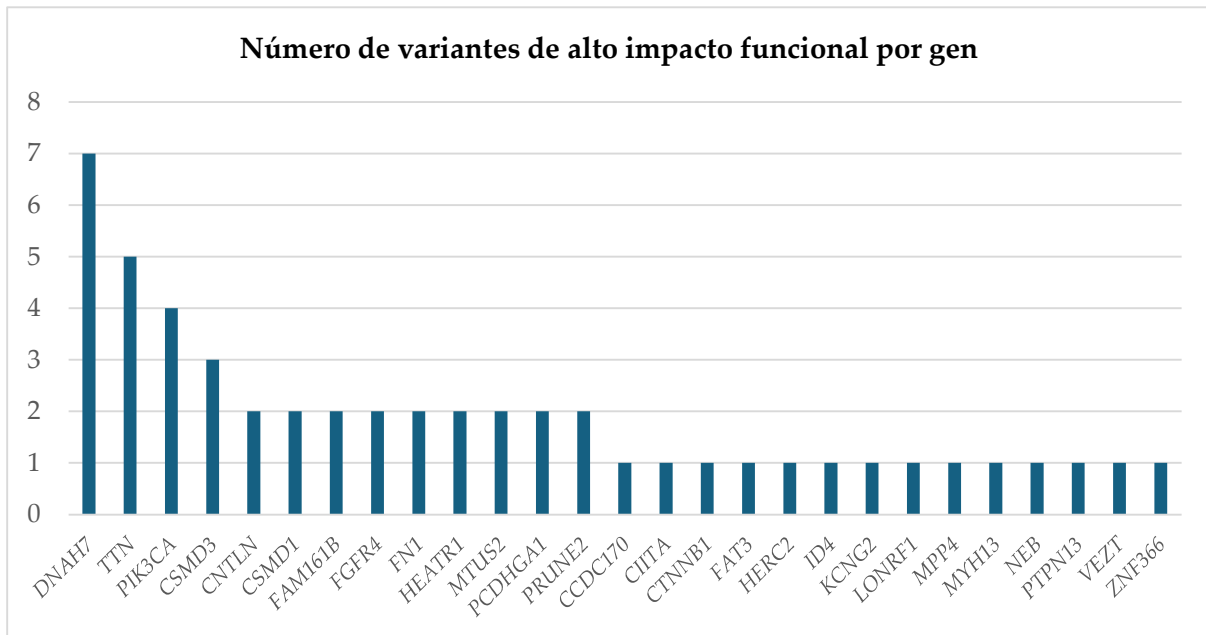


Figura 14. Resultados en las muestras de mujeres con endometriosis del proyecto EndEA. Se representa el número de variantes de alto impacto funcional identificadas en cada gen mediante WES, en orden decreciente de frecuencia.

De las 108 variantes analizadas mediante predictores *in silico* conforme a estos criterios, se identificaron 51 variantes con impacto funcional alto, distribuidas en 27 genes distintos (Figura 14). La distribución por genes y número de pacientes fue la siguiente: *DNAH7* (NM_018897.3), en 7 mujeres, incluyendo 2 variantes recurrentes en la misma posición (p.Glu2565Lys); *TTN* (NM_001267550.2), en 5 mujeres; *PIK3CA* (NM_006218), en 3 mujeres, presentando una misma mujer dos variantes, localizadas en posiciones muy alejadas entre sí; *CSMD3* (NM_198123.2), en 3 mujeres; *CNTLN* (NM_017738), en 2 mujeres; *CSMD1* (NM_033225.6), en 2 mujeres; *FAM161B* (NM_152445), en 2 mujeres; *FGFR4* (NM_213647), en 2 mujeres; *FN1* (NM_212482.4), en 2 mujeres; *HEATR1* (NM_018072.6), en 2 mujeres; *MTUS2* (NM_001033602.4), en 2 mujeres; ; *PCDHGA1*

(NM_018912), en 2 mujeres; *PRUNE2* (NM_015225), en 2 mujeres; *CCDC170* (NM_025059), en 1 mujer; *CIITA* (NM_000246.4), en 1 mujer; *CTNNB1* (NM_001904), en 1 mujer; *FAT3* (NM_001367949.2), en 1 mujer; *HERC2* (NM_004667), en 1 mujer; *ID4* (NM_001546.4), en 1 mujer; *KCNG2* (NM_012283.2), en 1 mujer; *LONRF1* (NM_152271), en 1 mujer; *MPP4* (NM_033066), en 1 mujer; *NEB* (NM_001164508), en 1 mujer; *PTPN13* (NM_080683), en 1 mujer; *VEZT* (NM_017599.4), en 1 mujer; y *ZNF366* (NM_152625), en 1 mujer.

Cabe señalar que algunas variantes no pudieron ser evaluadas debido a la ausencia de valores en varios predictores *in silico*.

Tabla 20. Predictores *in silico*, parámetros de conservación y frecuencia alélica de las variantes raras identificadas en las mujeres con endometriosis del proyecto EndEA

| Caso | Gen | Tránsito de referencia (RefSeq) | HGVS.c | HGVS.p | GnomAD MAF | GnomAD MAF mujeres | Tipo de variante | GERP | CADD | Sift | Polyphen | Revel | Distancia de Grantham | LoFtool |
|------|----------|---------------------------------|--------------|------------------|------------|--------------------|--|----------------------------------|---------------------------------|-------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 34 | ADGRG7 | NM_032787 | c.1845dup | p.Pro616Thrfs*40 | 0.0004767 | 0.0004716 | Variante <i>frameshift</i> | No conservado -0,89 | Probablemente deletérea 23,6 | NA | NA | NA | NA | NA |
| 30 | ARHGAP35 | NM_004491 | c.2144A>G | p.His715Arg | 0.0000136 | 0.0000136 | Variante <i>missense</i> | Conservado 2,58 | Probablemente benigna 17,07 | Tolerado 0,12 | Benigna 0,143 | NA | Cambio conservador 29 | NA |
| 1 | ARID1A | NM_006015.6 | c.735_737del | p.Ala246del | 0.00008 | 0.0000846 | Variante <i>delección in-frame</i> | NA | Probablemente benigna 18,87 | NA | NA | NA | NA | Alta intolerancia 0.0215 |
| 30 | CCDC170 | NM_025059 | c.588G>A | p.Lys196= | 0.0000006 | 0 | Variante sinónima en región de <i>splicing</i> | Conservado 2,78 | Probablemente deletérea 23,9 | NA | NA | NA | NA | NA |
| 42 | CIITA | NM_000246.4 | c.455C>T | p.Pro152Leu | 0.0000409 | 0.0000431 | Variante <i>missense</i> | Moderadamente conservado 1,21 | Probablemente benigna 14,79 | Deletéreo 0,05 | Posiblemente deletéreo 0,236 | Probablemente benigno 0,091 | Cambio moderado 98 | Intolerancia moderada 0.48 |
| 1 | CNTLN | NM_017738.4 | c.4060A>T | p.Ile1354Phe | 0.0000836 | 0.0000944 | Variante <i>missense</i> | Conservado 3,53 | Probablemente benigna 19,72 | Deletéreo 0,03 | Benigna 0,053 | Probablemente benigno 0,054 | Cambio conservador 21 | Alta tolerancia 0.983 |
| 16 | CNTLN | NM_017738 | c.760T>C | p.Cys254Arg | | | Variante <i>missense</i> | Conservado 2,62 | Probablemente deletérea 26,1 | Deletéreo 0 | Benigna 0,006 | Probablemente benigno 0,166 | Cambio significativo 180 | Alta tolerancia 0.983 |
| 18 | CNTLN | NM_017738 | c.305C>T | p.Thr102Met | 0.0009225 | 0.0009416 | Variante <i>missense</i> | Moderadamente conservado 1,59 | Probablemente deletérea 23,3 | Tolerado 0,1 | Probablemente deletéreo 0,967 | Probablemente benigno 0,068 | Cambio moderado 81 | Alta tolerancia 0.983 |
| 19 | CNTLN | NM_017738 | c.3371C>G | p.Ala1124Gly | 0.0003326 | 0.0003287 | Variante <i>missense</i> | Conservado 3,73 | Probablemente deletérea 22 | Tolerado 0,16 | Posiblemente deletéreo 0,688 | Probablemente benigno 0,031 | Cambio moderado 60 | Alta tolerancia 0.983 |
| 21 | CNTLN | NM_017738 | c.758G>A | p.Arg253His | 0.0000626 | 0.0000726 | Variante <i>missense</i> | No conservado -1,5 | Probablemente benigna 17,72 | Tolerado 0,18 | Benigna 0,001 | Probablemente benigno 0,021 | Cambio conservador 29 | Alta tolerancia 0.983 |
| 1 | CSMD1 | NM_033225.6 | c.7795C>T | p.Leu2599Phe | 0.0000124 | 0.0000086 | Variante <i>missense</i> | Conservado 2,12 | Probablemente benigna 18,55 | Tolerado 0,16 | Probablemente deletéreo 0,946 | NA | Cambio conservador 22 | NA |
| 5 | CSMD1 | NM_033225.6 | c.6671C>T | p.Thr2224Met | 0.0001661 | 0.0001834 | Variante <i>missense</i> | Conservado 2,33 | Probablemente deletérea 24,2 | Deletéreo 0 | Probablemente deletéreo 0,978 | NA | Cambio moderado 81 | NA |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|--------|-------------|-----------|--------------|-----------|-----------|-------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 12 | CSMD1 | NM_033225.6 | c.8057T>C | p.Ile2686Thr | 0.000014 | 0.0000189 | Variante missense | Conservado 2,25 | Probablemente deletérea 23,2 | Deletéreo 0,01 | Posiblemente deletéreo 0,686 | NA | Cambio moderado 89 | NA |
| 12 | CSMD3 | NM_198123.2 | c.7385G>A | p.Arg2462Gln | 0.0000502 | 0.0000468 | Variante missense | Moderadamente conservado 1,39 | Probablemente deletérea 24,9 | Deletéreo 0 | Probablemente deletéreo 0,973 | Probablemente benigno 0,261 | Cambio conservador 43 | Alta tolerancia 0.585 |
| 15 | CSMD3 | NM_198123 | c.519G>T | p.Leu173Phe | | | Variante missense | No conservado -1,56 | Probablemente benigna 17,69 | Deletéreo 0,01 | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,169 | Cambio conservador 22 | Alta tolerancia 0.585 |
| 23 | CSMD3 | NM_198123 | c.7958G>A | p.Arg2653Gln | 0.0000267 | 0.0000246 | Variante missense | Conservado 2,25 | Probablemente deletérea 24 | Deletéreo 0,03 | Probablemente deletéreo 0,933 | Probablemente benigno 0,279 | Cambio conservador 43 | Alta tolerancia 0.585 |
| 35 | CSMD3 | NM_198123 | c.6503G>A | p.Arg2168Gln | 0.0002591 | 0.0002512 | Variante missense | Conservado 3,69 | Probablemente deletérea 23,4 | Tolerado 0,11 | Probablemente deletéreo 0,983 | Probablemente benigno 0,217 | Cambio conservador 43 | Alta tolerancia 0.585 |
| 5 | CTNNB1 | NM_001904.4 | c.262A>G | p.Met88Val | 0.0000019 | 0.0000012 | Variante missense | Conservado 2,56 | Probablemente benigna 19,5 | Tolerado 0,07 | Benigna 0,029 | Probablemente benigno 0,145 | Cambio conservador 21 | Intolerancia moderada 0.208 |
| 37 | CTNNB1 | NM_001904 | c.1000G>A | p.Glu334Lys | 0.0000006 | 0.0000012 | Variante missense | Moderadamente conservado 1,62 | Deletérea 32 | Deletéreo 0 | Probablemente deletéreo 0,968 | Probablemente benigno 0,45 | Cambio moderado 56 | Intolerancia moderada 0.208 |
| 25 | DMD | NM_004006 | c.6891G>T | p.Gln2297His | 0.0000066 | 0.0000037 | Variante missense | Moderadamente conservado 0,932 | Probablemente benigna 18,34 | Tolerado 0,17 | Benigna 0,001 | Probablemente benigno 0,024 | Cambio conservador 24 | Intolerancia moderada 0.342 |
| 12 | DNAH7 | NM_018897.3 | c.5563T>C | p.Trp1855Arg | 0.0000006 | 0 | Variante missense | Conservado 2,36 | Probablemente deletérea 27,9 | Deletéreo 0 | Probablemente deletéreo 0,999 | Probablemente deletéreo 0,732 | Cambio significativo 101 | Alta tolerancia 0.996 |
| 18 | DNAH7 | NM_018897 | c.2548C>A | p.Arg850Ser | 0.0000006 | 0 | Variante missense | Conservado 2,16 | Probablemente deletérea 25,3 | Deletéreo 0 | Posiblemente deletéreo 0,496 | Probablemente benigno 0,431 | Cambio significativo 110 | Alta tolerancia 0.996 |
| 30 | DNAH7 | NM_018897 | c.7396C>T | p.Arg2466Cys | 0.0002577 | 0.0002646 | Variante missense | Moderadamente conservado 1,46 | Probablemente deletérea 28,4 | Deletéreo 0 | Probablemente deletéreo 0,996 | Probablemente benigno 0,415 | Cambio significativo 180 | Alta tolerancia 0.996 |
| 31 | DNAH7 | NM_018897 | c.7784T>A | p.Leu2595Gln | 0.0001035 | 0.0000862 | Variante missense | Conservado 2,56 | Probablemente deletérea 24,7 | Deletéreo 0 | Probablemente deletéreo 1 | Deletéreo 0,776 | Cambio significativo 113 | Alta tolerancia 0.996 |
| 37 | DNAH7 | NM_018897 | c.806A>T | p.Asp269Val | 0.0000805 | 0.000079 | Variante missense | Conservado 2,26 | Probablemente deletérea 22,7 | Tolerado 0,15 | Benigna 0,036 | Probablemente benigno 0,108 | Cambio significativo 152 | Alta tolerancia 0.996 |
| 40 | DNAH7 | NM_018897.3 | c.1985G>C | p.Arg662Thr | 0.0000781 | 0.0000739 | Variante missense | Moderadamente conservado 1,85 | Probablemente deletérea 25 | Deletéreo 0,03 | Posiblemente deletéreo 0,809 | Probablemente benigno 0,25 | Cambio moderado 71 | Alta tolerancia 0.996 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|----------------|----------------|-------------|--------------|-----------|-----------|--|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| 42 | <i>DNAH7</i> | NM_018897.3 | c.7693G>A | p.Gly1784Asp | 0.00028 | 0.0003058 | Variante <i>missense</i> | No conservado -1,29 | Benigna 8,81 | Tolerado 0,63 | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,184 | Cambio moderado 94 | Alta tolerancia 0.996 |
| 42, 13 | <i>DNAH7</i> | NM_018897.3 | c.5351G>A | p.Glu2565Lys | 0.0003379 | 0.0003707 | Variante <i>missense</i> | Conservado 2,66 | Probablemente deletérea 27,1 | Deletéreo 0 | Posiblemente deletéreo 0,772 | Probablemente benigno 0,489 | Cambio moderado 56 | Alta tolerancia 0.996 |
| 6 | <i>ESR1</i> | NM_000125.4 | c.1705G>A | p.Ala569Thr | 0.00036 | 0.0003655 | Variante <i>missense</i> | No conservado -2,37 | Probablemente benigna 10,19 | Tolerado 0,33 | Benigna 0,003 | Probablemente benigno 0,195 | Cambio moderado 58 | Alta intolerancia 0.0032 |
| 13 | <i>FAM161B</i> | NM_152445 | c.1034G>A | p.Arg345His | 0.000013 | 0.0000086 | Variante <i>missense</i> | Altamente conservado 4,05 | Probablemente deletérea 26,9 | Deletéreo 0 | Probablemente deletéreo 0,989 | Probablemente benigno 0,242 | Cambio conservador 29 | Alta tolerancia 0.949 |
| 24 | <i>FAM161B</i> | NM_152445 | c.1063C>G | p.Leu355Val | | | Variante <i>missense</i> | Altamente conservado 4,05 | Probablemente deletérea 26 | Deletéreo 0 | Probablemente deletéreo 0,998 | Probablemente benigno 0,208 | Cambio conservador 32 | Alta tolerancia 0.949 |
| 10 | <i>FAT3</i> | NM_001367949.2 | c.1809C>G | p.Ile603Met | 0.0005534 | 0.0005642 | Variante <i>missense</i> | No conservado -7,95 | Benigna 0,298 | Deletéreo 0 | Probablemente deletéreo 0,967 | Probablemente benigno 0,363 | Cambio conservador 10 | NA |
| 12 | <i>FAT3</i> | NM_001367949.2 | c.3323G>A | p.Arg1108Gln | 0.0001023 | 0.0000985 | Variante <i>missense</i> | Conservado 3,27 | Probablemente deletérea 28,5 | Tolerado 0,06 | Probablemente deletéreo 0,986 | Probablemente benigno 0,48 | Cambio conservador 43 | NA |
| 17 | <i>FGFR4</i> | NM_213647 | c.2272C>T | p.Arg758Cys | 0.0003322 | 0.0003854 | Variante <i>missense</i> | Moderadamente conservado 1,86 | Probablemente deletérea 24,8 | Deletéreo 0 | Posiblemente deletéreo 0,538 | Probablemente benigno 0,461 | Cambio significativo 180 | Alta intolerancia 0.0501 |
| 33 | <i>FGFR4</i> | NM_213647 | c.1478G>A | p.Arg493Gln | 0.0000328 | 0.0000382 | Variante <i>missense</i> | No conservado -6,29 | Probablemente deletérea 23,5 | Tolerado 0,39 | Benigna 0,003 | Probablemente benigno 0,202 | Cambio conservador 43 | Alta intolerancia 0.0501 |
| 37 | <i>FGFR4</i> | NM_213647 | c.1306G>A | p.Val436Met | 0.0000291 | 0.0000332 | Variante <i>missense</i> | Altamente conservado 4,44 | Probablemente deletérea 23,7 | Tolerado 0,06 | Posiblemente deletéreo 0,464 | Probablemente benigno 0,318 | Cambio conservador 21 | Alta intolerancia 0.0501 |
| 12 | <i>FN1</i> | NM_212482.4 | c.7362+6T>G | | | | Variante intrónica en región de <i>splicing</i> | Conservado 2,18 | Probablemente deletérea 22,8 | NA | NA | NA | NA | Alta tolerancia 0.719 |
| 39 | <i>FN1</i> | NM_212482.4 | c.5602G>A | p.Val1868Met | 0.0000217 | 0.0000222 | Variante <i>missense</i> | Conservado 2,29 | Probablemente deletérea 24,2 | Deletéreo 0,01 | NA | Probablemente benigno 0,317 | Cambio conservador 21 | Alta tolerancia 0.719 |
| 34 | <i>HEATR1</i> | NM_018072 | c.1369C>A | p.Gln457Lys | 0.0003518 | 0.000347 | Variante <i>missense</i> | Altamente conservado 6,13 | Probablemente deletérea 21,4 | Tolerado 0,55 | Benigna 0,011 | Probablemente benigno 0,089 | Cambio moderado 53 | Intolerancia moderada 0.195 |
| 42 | <i>HEATR1</i> | NM_018072.6 | c.6225C>G | p.Asp2075Glu | 0.0000068 | 0.0000062 | Variante <i>missense</i> | Conservado 3,11 | Probablemente benigna 19,43 | Deletéreo 0,01 | Benigna 0,022 | Probablemente benigno 0,073 | Cambio conservador 45 | Intolerancia moderada 0.195 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|--------|----------------|--------------|------------------|-----------|-----------|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 10 | HERC2 | NM_004667.6 | c.6514C>T | p.Arg2172Cys | 0.0000582 | 0.000048 | Variante missense | Moderadamente conservado 1,52 | Probablemente benigna 19,75 | NA | Benigna 0,001 | Probablemente benigno 0,052 | Cambio significativo 180 | Intolerancia moderada 0.307 |
| 34 | HERC2 | NM_004667 | c.8740C>T | p.Arg2914Cys | 0.0001165 | 0.0001292 | Variante missense | Altamente conservado 5 | Probablemente deletérea 27,6 | NA | Probablemente deletéreo 0,98 | Probablemente benigno 0,384 | Cambio significativo 180 | Intolerancia moderada 0.307 |
| 3 | ID4 | NM_001546.4 | c.17C>T | p.Pro6Leu | 0.0000062 | 0.0000084 | Variante missense | Conservado 2,11 | Probablemente deletérea 23,2 | Deletéreo 0,01 | Probablemente deletéreo 0,912 | Probablemente benigno 0,293 | Cambio moderado 98 | NA |
| 7 | ID4 | NM_001546.4 | c.138_140dup | p.Ala47dup | 0.000801 | 0.0007744 | Variante inserción in-frame | NA | Probablemente benigna 19,41 | NA | NA | NA | NA | NA |
| 11 | KCNG2 | NM_012283.2 | c.1127T>C | p.Val376Ala | 0.0000368 | 0.0000334 | Variante missense | Conservado 3,12 | Probablemente deletérea 28,3 | Deletéreo 0 | Probablemente deletéreo 0,999 | Probablemente benigno 0,362 | Cambio moderado 64 | NA |
| 16 | LONRF1 | NM_152271 | c.163G>T | p.Gly55Trp | 0 | 0 | Variante missense | Moderadamente conservado 1,6 | Probablemente deletérea 24,8 | Deletéreo 0 | Probablemente deletéreo 0,966 | Probablemente deletéreo 0,565 | Cambio significativo 184 | NA |
| 6 | MPP4 | NM_033066.3 | c.1396A>G | p.Lys466Glu | 0.0000019 | 0.0000025 | Variante missense | No conservado -1,1 | Probablemente deletérea 22,3 | Tolerado 0,29 | Posiblemente deletéreo 0,265 | Probablemente benigno 0,107 | Cambio moderado 56 | Alta tolerancia 0.693 |
| 16 | MPP4 | NM_033066 | c.785C>G | p.Pro262Arg | 0.000039 | 0.0000345 | Variante missense | Conservado 2,26 | Probablemente deletérea 28,1 | Deletéreo 0 | Probablemente deletéreo 0,973 | Deletéreo 0,919 | Cambio significativo 103 | Alta tolerancia 0.693 |
| 24 | MPP4 | NM_033066 | c.315del | p.Glu106Arg fs*5 | 0.0000233 | 0.0000175 | Variante frameshift | NA | Probablemente deletérea 23,1 | NA | NA | NA | NA | Alta tolerancia 0.693 |
| 21 | MTUS2 | NM_001033602 | c.2849C>T | p.Pro950Leu | 0.0005291 | 0.0005658 | Variante missense | Conservado 3,06 | Probablemente deletérea 23,2 | Deletéreo 0 | Probablemente deletéreo 0,945 | NA | Cambio moderado 98 | Intolerancia moderada 0.326 |
| 41 | MTUS2 | NM_001033602.4 | c.2633G>A | p.Arg878Gln | 0.0000198 | 0.0000227 | Variante missense | Moderadamente conservado 1,63 | Probablemente deletérea 24 | Deletéreo 0,01 | Posiblemente deletéreo 0,689 | NA | Cambio conservador 43 | Intolerancia moderada 0.326 |
| 6 | MUC16 | NM_024690.2 | c.9398C>A | p.Pro3133His | | | Variante missense | Moderadamente conservado 0,541 | Probablemente benigna 15,52 | NA | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,056 | Cambio moderado 77 | Alta tolerancia 0.998 |
| 11 | MUC16 | NM_024690.2 | c.3985G>A | p.Asp1329Asn | 0.0000737 | 0.0000763 | Variante missense | No conservado -1,23 | Probablemente benigna 13,5 | NA | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,141 | Cambio conservador 23 | Alta tolerancia 0.998 |
| 18 | MUC16 | NM_024690 | c.22007C>T | p.Thr7336Ile | 0.0000006 | 0.0000012 | Variante missense | No conservado -3,39 | Benigna 0,549 | NA | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,027 | Cambio moderado 89 | Alta tolerancia 0.998 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-------|-------------|---------------------|-------------------|-----------|-----------|--|--------------------------------|------------------------------|----------------|-----------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------|
| 21 | MUC16 | NM_024690 | c.32546C>A | p.Ala8010Val | 0.0000118 | 0.0000098 | Variante missense | No conservado -3,28 | Benigna 8 | NA | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,034 | Cambio moderado 64 | Alta tolerancia 0.998 |
| 21 | MUC16 | NM_024690 | c.24029C>T | p.Thr10849Asn | 0.0001692 | 0.0001723 | Variante missense | No conservado -1,52 | Benigna 0,771 | NA | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,101 | Cambio moderado 65 | Alta tolerancia 0.998 |
| 24 | MUC16 | NM_024690 | c.4682C>T | p.Thr1561Met | 0.000163 | 0.0001637 | Variante missense | No conservado -0,53 | Benigna 0,181 | NA | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,04 | Cambio moderado 81 | Alta tolerancia 0.998 |
| 27 | MUC16 | NM_024690 | c.33470C>G | p.Thr11157Ser | 0.0000285 | 0.0000295 | Variante missense | No conservado -1,19 | Probablemente benigna 14,89 | NA | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,047 | Cambio moderado 58 | Alta tolerancia 0.998 |
| 28 | MUC16 | NM_024690 | c.32669G>A | p.Ser10890Asn | 0.0000056 | 0.0000012 | Variante missense | No conservado -3,57 | Benigna 0,266 | NA | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,034 | Cambio conservador 46 | Alta tolerancia 0.998 |
| 31 | MUC16 | NM_024690 | c.38443+6G>C | | 0.0010882 | 0.0011253 | Variante intrónica en región de splicing | No conservado -3,94 | Benigna 7 | NA | NA | NA | NA | Alta tolerancia 0.998 |
| 33 | MUC16 | NM_024690 | c.31658T>G | p.Leu10553Arg | 0.0001624 | 0.0001637 | Variante missense | No conservado 1,01 | Benigna 7,792 | NA | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,013 | Cambio significativo 102 | Alta tolerancia 0.998 |
| 34 | MUC16 | NM_024690 | c.19046G>A | p.Arg6349Lys | 0.000044 | 0.0000431 | Variante missense | No conservado -2,88 | Benigna 0,059 | NA | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,018 | Cambio conservador 26 | Alta tolerancia 0.998 |
| 35 | MUC16 | NM_024690 | c.16294T>A | p.Ser5432Thr | 0.0000093 | 0.0000123 | Variante missense | No conservado -1,65 | Benigna 2,050 | NA | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,036 | Cambio moderado 58 | Alta tolerancia 0.998 |
| 39 | MUC16 | NM_024690.2 | c.36746G>A | p.Arg12249His | 0.0000341 | 0.0000271 | Variante missense | No conservado -4,11 | Benigna 3 | NA | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,006 | Cambio conservador 29 | Alta tolerancia 0.998 |
| 42 | MUC16 | NM_024690.2 | c.146T>C | p.Val49Ala | 0.0000006 | 0 | Variante missense | Moderadamente conservado 0,107 | Benigna 6,230 | NA | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,109 | Cambio moderado 64 | Alta tolerancia 0.998 |
| 23 | MUC3A | NM_005960 | c.6576_6577ins GATA | p.Thr2193Aspfs *5 | 0.0370183 | 0.0377682 | Variante frameshift | No conservado -1,25 | Probablemente deletérea 20,6 | NA | NA | NA | NA | NA |
| 28 | MUC3A | NM_005960 | c.5508_5523 dup | p.Pro1842Ilefs*2 | | | Variante frameshift | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| 40 | MUC3A | NM_005960.2 | c.7463G>A | p.Ser2488Asn | 0.000005 | 0.0000072 | Variante missense | No conservado -2,57 | Benigna 3,61 | Deletéreo 0,05 | Benigna 0 | NA | Cambio conservador 46 | NA |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|---------|--------------|------------|--------------|-----------|-----------|--|-------------------------------|------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 31 | MYH13 | NM_003802 | c.149G>T | p.Gly50Val | 0.0000812 | 0.0000714 | Variante missense | No conservado -1,63 | Probablemente benigna 15,71 | Deletéreo 0 | Posiblemente deletéreo 0,841 | Probablemente deletéreo 0,589 | Cambio significativo 109 | NA |
| 19 | NEB | NM_001164508 | c.9167A>G | p.Asp3056Gly | 0.0000006 | 0 | Variante missense | Conservado 2,23 | Probablemente deletérea 26,9 | NA | Posiblemente deletéreo 0,472 | Probablemente deletéreo 0,524 | Cambio moderado 94 | Alta tolerancia 0.995 |
| 15 | PCDHGA1 | NM_018912 | c.2758G>A | p.Gly920Ser | 0.0002775 | 0.0002597 | Variante missense | Moderadamente conservado 1,11 | Probablemente deletérea 24,1 | NA | Probablemente deletéreo 0,86 | Probablemente benigno 0,233 | Cambio moderado 56 | Alta tolerancia 0.749 |
| 16 | PCDHGA1 | NM_018912 | c.227C>T | p.Ala76Val | 0.0000006 | 0.0000012 | Variante missense | Conservado 2,23 | Probablemente deletérea 22,9 | Deletéreo 0,02 | Posiblemente deletéreo 0,373 | Probablemente benigno 0,104 | Cambio moderado 64 | Alta tolerancia 0.749 |
| 1 | PCMTD1 | NM_052937.4 | | | 0.0002983 | 0.0003091 | Variante en región 5' upstream | Moderadamente conservado 1,74 | Probablemente benigna 12,85 | NA | NA | NA | NA | Alta tolerancia 0.848 |
| 4 | PIK3CA | NM_006218.4 | c.1145G>A | p.Arg382Lys | 0.0000021 | 0.0000014 | Variante missense en región de splicing | Conservado 2,2 | Probablemente deletérea 26,5 | Tolerado 0,5 | Benigna 0,059 | Probablemente benigno 0,359 | Cambio conservador 26 | Intolerancia moderada 0.268 |
| 10 | PIK3CA | NM_006218.4 | c.*5612del | | | | Variante en región 3' UTR | Conservado 2,02 | Probablemente deletérea 23,9 | NA | NA | NA | NA | Intolerancia moderada 0.268 |
| 35 | PIK3CA | NM_006218 | c.562+5G>C | | 0.0000013 | 0.0000013 | Variante intrónica en región de splicing | Conservado 2,29 | Probablemente deletérea 21,2 | NA | NA | NA | NA | Intolerancia moderada 0.268 |
| 35 | PIK3CA | NM_006218 | c.640G>A | p.Asp214Asn | 0.0000006 | 0 | Variante missense | Conservado 2,29 | Probablemente deletérea 29 | Tolerado 0,17 | Probablemente deletéreo 0,95 | Probablemente benigno 0,199 | Cambio conservador 23 | Intolerancia moderada 0.268 |
| 8 | PRUNE2 | NM_015225.3 | c.7172C>T | p.Pro2391Leu | 0.0000613 | 0.0000591 | Variante missense | Conservado 2,85 | Probablemente deletérea 23,1 | Tolerado 0,2 | Probablemente deletéreo 0,929 | Probablemente benigno 0,238 | Cambio moderado 98 | Alta tolerancia 0.952 |
| 16 | PRUNE2 | NM_015225 | c.33A>C | p.Lys11Asn | 0.0000006 | 0 | Variante missense | Altamente conservado 4,18 | Probablemente deletérea 24 | Deletéreo 0,02 | Benigna 0,104 | Probablemente benigno 0,07 | Cambio moderado 94 | Alta tolerancia 0.952 |
| 30 | PTEN | NM_000314 | | | 0.0000027 | 0.0000026 | Variante en región 5' upstream | No conservado -1,32 | Benigna 1,604 | NA | NA | NA | NA | Alta intolerancia 0.0929 |
| 26 | PTPN13 | NM_080683 | c.6155C>G | p.Ser2052Cys | 0.0003066 | 0.0002947 | Variante missense | Conservado 2,66 | Probablemente deletérea 25,4 | Deletéreo 0 | NA | Probablemente benigno 0,117 | Cambio significativo 112 | Alta tolerancia 0.839 |
| 2 | SYNE1 | NM_182961.4 | c.15202A>G | p.Thr895Met | 0.0000136 | 0.0000086 | Variante missense | Moderadamente conservado 1,11 | Probablemente benigna 17,19 | NA | Posiblemente deletéreo 0,236 | Probablemente benigno 0,052 | Cambio moderado 81 | Alta tolerancia 0.881 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|--------------|----------------|--------------------|---------------------|-----------|-----------|---------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------|------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 2 | <i>SYNE1</i> | NM_182961.4 | c.2684C>T | p.Lys5068Glu | 0.0001295 | 0.0001243 | Variante missense | Moderadamente conservado 1,46 | Probablemente benigna 18,83 | NA | Benigna 0,023 | Probablemente benigno 0,144 | Cambio moderado 56 | Alta tolerancia 0.881 |
| 41 | <i>SYNE1</i> | NM_182961.4 | c.-34C>G | | 0.0000112 | 0.0000099 | Variante en región 5' UTR | NA | Benigna 5,098 | NA | NA | NA | NA | Alta tolerancia 0.881 |
| 1 | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | c.60976G>A | p.Ala20326Thr | 0.000059 | 0.000058 | Variante missense | No conservado -3,16 | Benigna 7,138 | NA | NA | NA | Cambio moderado 58 | Alta tolerancia 0.971 |
| 2 | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | c.20354C>T | p.Ser6785Leu | 0.0000751 | 0.000069 | Variante missense | Moderadamente conservado 1,23 | Probablemente benigna 16,84 | NA | NA | NA | Cambio significativo 145 | Alta tolerancia 0.971 |
| 4 | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | c.28093C>T | p.Arg9365Trp | 0.0000477 | 0.0000443 | Variante missense | No conservado -1,02 | Probablemente benigna 18,58 | NA | NA | NA | Cambio significativo 101 | Alta tolerancia 0.971 |
| 6 | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | c.1333G>A | p.Ala445Thr | 0.0002893 | 0.0002831 | Variante missense | Conservado 3,15 | Probablemente deletérea 23,5 | Deletéreo 0,04 | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,149 | Cambio moderado 58 | Alta tolerancia 0.971 |
| 9 | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | c.65597G>A | p.Ser21866Asn | 0.0000037 | 0.0000025 | Variante missense | Altamente conservado 4,07 | Probablemente benigna 18,45 | NA | NA | NA | Cambio conservador 46 | Alta tolerancia 0.971 |
| 11 | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | c.7835C>T | p.Ser2612Phe | 0.0000037 | 0.0000012 | Variante missense | Conservado 3,87 | Probablemente deletérea 22,8 | Deletéreo 0 | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,175 | Cambio significativo 155 | Alta tolerancia 0.971 |
| 12 | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | c.57646A>G | p.Glu13776Gly fs*34 | | | Variante frameshift | Conservado 3,63 | NA | NA | NA | NA | NA | Alta tolerancia 0.971 |
| 12 | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | c.41326dup | p.Ile19216Val | 0.0003201 | 0.0003134 | Variante missense | Moderadamente conservado 1,67 | Probablemente benigna 15,28 | NA | NA | NA | Cambio conservador 29 | Alta tolerancia 0.971 |
| 13 | <i>TTN</i> | NM_001267550 | c.57695C>G | p.Thr19232Ser | | | Variante missense | Conservado 3,25 | Probablemente deletérea 24,1 | NA | NA | NA | Cambio moderado 58 | Alta tolerancia 0.971 |
| 14 | <i>TTN</i> | NM_001267550 | c.2629C>T | p.Pro877Ser | 0.0000006 | 0 | Variante missense | Conservado 2,31 | Probablemente deletérea 20,2 | NA | NA | Probablemente benigno 0,179 | Cambio moderado 74 | Alta tolerancia 0.971 |
| 19 | <i>TTN</i> | NM_001267550 | c.75830T>C | p.Phe25277Ser | | | Variante missense | Altamente conservado 4,18 | Probablemente deletérea 25,6 | NA | NA | NA | Cambio significativo 155 | Alta tolerancia 0.971 |
| 33 | <i>TTN</i> | NM_001267550 | c.107814_107815del | p.His35938Gln fs*10 | 0.0000019 | 0.0000037 | Variante frameshift | NA | NA | NA | NA | NA | NA | Alta tolerancia 0.971 |
| 34 | <i>TTN</i> | NM_001267550 | c.37076T>C | p.Val12359Ala | 0.0000023 | 0 | Variante missense | No conservado -4,42 | Deletérea 52 | NA | NA | NA | Cambio moderado 64 | Alta tolerancia 0.971 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|---------------|----------------|-------------|---------------|-----------|-----------|---|----------------------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| 35 | <i>TTN</i> | NM_001267550 | c.8578G>C | p.Asp2860His | 0.0000019 | 0.0000012 | Variante <i>missense</i> | Muy conservado 4,03 | Probablemente deletérea 23,7 | Deletéreo 0 | Benigna 0 | Probablemente deletéreo 0,559 | Cambio moderado 81 | Alta tolerancia 0.971 |
| 37 | <i>TTN</i> | NM_001267550 | c.101825C>T | p.Pro33942Leu | | | Variante <i>missense</i> | Altamente conservado 4,18 | Probablemente deletérea 24,9 | NA | NA | NA | Cambio moderado 98 | Alta tolerancia 0.971 |
| 40 | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | c.33282A>C | p.Lys11094Asn | | | Variante <i>missense</i> | Conservado 2,43 | Probablemente deletérea 22,8 | NA | NA | NA | Cambio moderado 94 | Alta tolerancia 0.971 |
| 40 | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | c.5582G>A | p.Arg1861His | 0.0000799 | 0.0000763 | Variante <i>missense</i> | Conservado 3,66 | Probablemente deletérea 24,3 | Deletéreo 0,01 | Benigna 0 | Probablemente deletéreo 0,546 | Cambio conservador 29 | Alta tolerancia 0.971 |
| 42 | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | c.100009G>T | p.Tyr11173* | | | Variante de ganancia de <i>stop</i> | Moderadamente conservado 1,22 | Deletérea 47 | NA | NA | NA | NA | Alta tolerancia 0.971 |
| 42 | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | c.86935G>A | p.Val28979Ile | 0.0001401 | 0.0001366 | Variante <i>missense</i> | No conservado -2,47 | Probablemente benigna 11,99 | NA | NA | NA | Cambio conservador 29 | Alta tolerancia 0.971 |
| 42 | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | c.33519C>G | p.Ala33337Ser | | | Variante <i>missense</i> | Conservado 2,44 | Probablemente deletérea 21,4 | NA | NA | NA | Cambio moderado 99 | Alta tolerancia 0.971 |
| 1 | <i>VEGFA</i> | NM_003376.6 | c.703A>G | p.Ile235Val | 0.0000304 | 0.0000369 | Variante <i>missense</i> | Conservado 2,12 | Probablemente benigna 17,06 | Tolerado 0,06 | Posiblemente deletéreo 0,249 | NA | Cambio conservador 29 | NA |
| 2 | <i>VEZT</i> | NM_017599.4 | c.11A>G | p.Glu4Gly | 0.0000013 | 0.0000026 | Variante <i>missense</i> | Conservado 3,46 | Deletérea 31 | Deletéreo 0,02 | Benigna 0 | Probablemente benigno 0,101 | Cambio moderado 98 | Alta tolerancia 0.845 |
| 16 | <i>ZNF366</i> | NM_152625 | c.1332+8G>C | | 0.0000527 | 0.0000505 | Variante intrónica en región de <i>splicing</i> | Conservado 2,36 | Benigna 0,980 | NA | NA | NA | NA | NA |
| 24 | <i>ZNF366</i> | NM_152625 | c.1163G>A | p.Arg388Gln | 0.0002782 | 0.0002757 | Variante <i>missense</i> | Altamente conservado 4,35 | Probablemente deletérea 24,1 | Tolerado 0,25 | Posiblemente deletéreo 0,598 | Probablemente benigno 0,32 | Cambio conservador 43 | Intolerancia moderada 0,320 |

6. DISCUSIÓN

Esta tesis doctoral aborda el papel de los factores ambientales y genéticos en el riesgo de desarrollar endometriosis, una enfermedad de etiología aún incierta y de carácter multifactorial. Para ello, se han empleado tres enfoques metodológicos complementarios: Dos estudios observacionales, uno centrado en la asociación de la exposición ambiental a PFAS con el riesgo de la enfermedad y otro estudio orientado al análisis de variantes genéticas germinales en mujeres con endometriosis, y una revisión sistemática de variantes genéticas identificadas mediante tecnología NGS.

El marco conceptual de este estudio es el proyecto EndEA, un estudio observacional de casos y controles en el que hemos explorado el posible impacto de la exposición a PFAS sobre el riesgo de endometriosis. Adicionalmente, se realizó un estudio genético a las mujeres diagnosticadas con endometriosis de este proyecto para comprobar la presencia/ausencia de variantes genéticas previamente descritas como potencialmente predisponentes de la enfermedad.

6.1 ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN A PFAS Y RIESGO DE ENDOMETRIOSIS

En lo que a exposición ambiental se refiere, nuestro estudio analizó diez PFAS, incluidos algunos poco estudiados como PFTrDA y PFUnDA, proporcionando una imagen actualizada de la exposición en nuestra población. Las muestras, recogidas entre enero de 2018 y julio de 2019, reflejan niveles representativos de exposición no sólo durante ese periodo sino también en años previos y posteriores, dada la elevada persistencia de estos compuestos. Los PFAS más prevalentes en las muestras plasmáticas de los casos y controles del presente estudio están en consonancia con lo descrito en población general europea (Barrett et al., 2015; Canova et al., 2020; Schröter-Kermani et al., 2013; Stubleski et al., 2016), detectándose concentraciones cuantificables de PFOS, PFOA, PFHxS y PFNA en todas las participantes. No obstante, las

concentraciones de PFOS, PFOA y PFNA fueron inferiores a las observadas en estudios previos realizados en España, mientras que las de PFHxS fueron ligeramente superiores (Bartolomé et al., 2017). Es interesante destacar que se observaron correlaciones positivas significativas entre PFNA, PFDA, PFUnDA y PFOS, lo que sugiere fuentes comunes de exposición a estos compuestos, como ya se ha propuesto anteriormente (Matta et al., 2022). Como consecuencia de su regulación, las concentraciones sanguíneas de PFOS, PFOA y PFHxS en la población han experimentado una tendencia decreciente desde principios de la década de 2000 (Paul et al., 2009; Schröter-Kermani et al., 2013; Stubbleski et al., 2016), y son más bajas en el presente estudio en comparación con investigaciones anteriores. No obstante, diversos PFAS (de cadena corta y larga), así como de mezclas de PFAS y nuevos compuestos sustitutivos no evaluados, siguen produciéndose, lo que explica los niveles ambientales crecientes de PFNA, PFDA, PFUnDA y PFTrDA, entre otros (Ao et al., 2024; Espartero et al., 2022; Schrenk et al., 2020; Schröter-Kermani et al., 2013; Stubbleski et al., 2016).

Nuestros resultados muestran que las mujeres con concentraciones plasmáticas de PFTrDA más elevadas presentan una probabilidad de casi el doble de padecer endometriosis. Asimismo, los resultados sugieren asociaciones entre PFHxS y la suma de PFAS de cadena corta y mayor riesgo de endometriosis, que no parecen estar mediadas por el IMC. Por el contrario, no se hallaron asociaciones con PFOA, PFOS o PFNA, los PFAS más ampliamente estudiados hasta la fecha, y la evaluación del efecto conjunto de la mezcla total de PFAS no mostró un aumento significativo del riesgo de la enfermedad. Estos hallazgos sugieren que la exposición a concentraciones ambientalmente relevantes de ciertos PFAS puede aumentar el riesgo de endometriosis. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que describe una asociación entre PFTrDA y endometriosis, así como entre PFHxS y PFAS de cadena corta y un mayor riesgo de la enfermedad.

Los estudios epidemiológicos que investigan la relación entre PFAS y endometriosis son escasos todavía y sus resultados contradictorios. El primer estudio caso-control sobre esta temática fue el estudio ENDO (495 casos y 131 controles), realizado en entornos clínicos de Salt Lake City (Utah, EE.UU.) y el área de San Francisco (California, EE.UU.). El estudio utilizó laparoscopia para el diagnóstico de los casos e imagen por resonancia magnética en los controles, en lugar de la visualización directa. Los hallazgos sugirieron asociaciones positivas de PFOA y PFNA con el riesgo de endometriosis, pero que se atenuaron hacia la nulidad tras ajustar por paridad (Louis et al., 2012). Estudios caso-control posteriores describen resultados similares, con incremento del riesgo de endometriosis autodeclarada en mujeres con mayores concentraciones sanguíneas de PFOA, PFOS y PFNA (54 casos y 699 controles) (Campbell et al., 2016) y de PFBS (157 casos y 178 controles) (B. Wang et al., 2017). No obstante, en estos estudios la enfermedad no fue diagnosticada mediante laparoscopia ni laparotomía, lo que puede haber generado sesgos a la hora de la clasificación de las participantes.

En un estudio caso-control más reciente, con una muestra más amplia (240 casos, 334 controles), se analizaron 33 PFAS (incluidos PFTrDA y 12 isómeros) y se encontró una asociación con el riesgo de endometriosis para las concentraciones plasmáticas de PFOA, PFOS total y dos isómeros ramificados de PFOS (1m-PFOS y 6m-PFOS), pero no para PFTrDA (Ao et al., 2024). Sin embargo, no todos los controles fueron sometidos a laparoscopia, por lo que no se puede descartar un error de clasificación. En contrapartida, otro estudio caso-control que sí utilizó laparoscopia o laparotomía para el diagnóstico (75 casos, 12 controles) no encontró una asociación significativa entre ningún PFAS y el riesgo de endometriosis (Matta et al., 2022). De igual forma, un estudio de cohorte (n = 373) no halló ninguna asociación significativa entre las concentraciones de PFAS en el agua de consumo y el riesgo de endometriosis (Hammarstrand et al., 2021).

Las discrepancias entre estudios pueden atribuirse a diferencias en el criterio diagnóstico, el momento de recogida de las muestras, el tipo de matriz biológica analizada, los PFAS estudiados y las covariables utilizadas en los modelos de ajuste (Tabla suplementaria S3). En el presente estudio, la presencia o ausencia de tejido endometriósico fue determinada con precisión mediante cirugía laparoscópica o laparotomía y confirmada por análisis histológico, lo cual descarta un sesgo de clasificación. Además, todas las muestras se recogieron en ayunas, a primera hora de la mañana y antes de la intervención quirúrgica, con el fin de minimizar errores de clasificación en la exposición.

Algunos autores han informado que la exposición a PFHxS, el PFAS más abundante de la suma de SC PFAS y el que mayor peso en el efecto sobre el riesgo de la enfermedad muestra en nuestro estudio, aumenta los niveles circulantes de E2 en mujeres mediante la regulación de la expresión génica (Li et al., 2024; Rivera-Núñez et al., 2023; Yang et al., 2022). Este hallazgo es coherente con estudios *in vitro* que muestran que PFOS y PFHxS aumentan la expresión de TFF1 mRNA y EGR3 mRNA, genes regulados por estrógenos, y potencian efectos estrogénicos (Li et al., 2020). Tras este incremento de regulación génica, el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal regularía la producción y liberación de hormonas reproductivas para restablecer la función endocrina alterada por los PFAS (Rickard et al., 2022).

Nuestros resultados sugieren que la exposición a ciertos PFAS de cadena corta puede ejercer un efecto similar al de PFAS de cadena larga, mientras que la asociación observada con PFTrDA es la primera vez que se reporta. Estudios en peces cebrá mostraron que la exposición de hembras a PFTrDA reduce la expresión del gen *vtg1*, cuya transcripción está inducida por compuestos estrogénicos que se unen a receptores de estrógenos específicos (Jo et al., 2014). Se ha demostrado también que el PFTrDA afecta negativamente la función de las células de Leydig en hombres al reducir los niveles del factor 3 similar a la insulina (*insulin-like factor 3*), una hormona peptídica

cada vez más reconocida como marcador específico de la función de estas células, cuya deficiencia se ha relacionado con insuficiencia ovárica prematura en mujeres (Zhu et al., 2021).

Hasta la fecha, sólo un estudio caso-control bicéntrico de mayor tamaño muestral que nuestro estudio (240 casos y 334 controles) ha evaluado la asociación entre endometriosis y concentraciones sanguíneas de una mezcla de 14 PFAS (Ao et al., 2024). Los autores hallaron una asociación entre la mezcla de PFAS y un mayor riesgo de endometriosis en modelos ajustados por edad, IMC, nivel educativo, tabaquismo, consumo de alcohol, centro de estudio y número de embarazos (OR = 1,24; IC 95% = 1,05–1,48 por incremento de un cuartil en la concentración de la mezcla). Esto es parcialmente consistente con el incremento del riesgo observado en nuestro trabajo (OR = 1,66; IC 95% = 0,73–3,80), aunque los compuestos incluidos en la mezcla difieren entre ambos estudios. Ao et al. (2024) incluyeron en el modelo de mezcla los PFAS con mayor asociación en los modelos individuales (n-PFOS, 1m-PFOS, 6m-PFOS, Σ3,4,5m-PFOS, PFPeS, PFHpS, PFOA, PFHpA, PFNA, PFDA, PFUdA, PFDoDA, 6:2 Cl-PFESA y 8:2 Cl-PFESA), entre los cuales no se encontraban PFHxS ni PFTTrDA, los PFAS asociados con endometriosis en el presente trabajo.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el tamaño muestral relativamente reducido, que puede haber dado lugar a estimaciones imprecisas del efecto. Sin embargo, este el tamaño muestral se vio limitado en gran parte por la dificultad para reclutar mujeres que cumplieran con los criterios de inclusión, particularmente el diagnóstico quirúrgico. Además, debido al diseño del estudio, las ORs obtenidas podrían estar sobreestimadas, dado que la endometriosis es una condición con una prevalencia relativamente elevada. En segundo lugar, la población de estudio está constituida por mujeres en edad fértil de un área geográfica determinada, lo que limita la extrapolación de los resultados a otras poblaciones. En tercer lugar, la lactancia materna podría actuar como variable de confusión, como se

contempla en el DAG, pero no fue posible incluirla en los modelos porque había un porcentaje alto de datos faltantes. Por último, dado el carácter persistente y acumulativo de los PFAS y el retraso diagnóstico habitual en la endometriosis, de hasta una década tras la aparición de los primeros síntomas (Ellis & Wood, 2024), no podemos establecer con certeza si la exposición precede al desarrollo de la enfermedad.

6.2 VARIANTES GENÉTICAS DESCRITAS EN ENDOMETRIOSIS

6.2.1 Revisión sistemática de variantes genéticas en endometriosis

Los 17 artículos publicados entre 2017 y 2024 recogen datos de 421 mujeres con endometriosis estudiadas mediante tecnología NGS. En total, se identificaron variantes en 951 genes, 859 en línea somática (90,3%) y 104 en línea germinal (10,9%), con 12 genes comunes en ambas líneas, entre los que se encontraron 45 genes que se repetían en más de un estudio y 24 previamente reportados por estudios GWAS.

La tecnología NGS ha facilitado el descubrimiento de nuevos genes candidatos, y la interpretación de variantes ha mejorado gracias a las directrices publicadas por el ACMG/AMP, lo que conlleva beneficios diagnósticos y terapéuticos (Richards et al., 2015). Sin embargo, el escaso número de estudios elegibles confirma que la NGS aún no ha sido incorporada de manera sistemática en la búsqueda de variantes somáticas y germinales asociadas a la endometriosis, lo que podría explicarse tanto por el elevado coste de la NGS como por la menor inversión que históricamente se ha destinado a la investigación de enfermedades que afectan predominantemente a mujeres, como la endometriosis (Temkin et al., 2022). De hecho, solo tres estudios incluidos en esta revisión tenían un diseño caso-control, siendo la mayoría casos clínicos o series de casos derivados de la práctica clínica habitual más que de estudios planificados y, por tanto, con diseños adecuados. Además, se observó una amplia heterogeneidad en las estrategias utilizadas para identificar nuevas variantes genéticas

asociadas a la endometriosis, así como en el tamaño muestral, la potencia estadística y la forma de presentación de los resultados.

Los estudios genéticos de asociación en enfermedades multifactoriales se basan principalmente en diseños caso-control o en estudios de ligamiento familiar, sustentados en el concepto de desequilibrio de ligamiento entre los alelos genotipados y los alelos causales de la enfermedad (Evangelou et al., 2006; Haldar & Ghosh, 2011). Los estudios caso-control son una estrategia común y eficiente para analizar los efectos de SNPs y permiten explorar múltiples factores de riesgo potenciales (por ejemplo, factores ambientales, geográficos y étnicos). No obstante, requieren tamaños muestrales grandes y son susceptibles a sesgos si no se controla adecuadamente la estratificación poblacional. Este sesgo se mitiga en los estudios de ligamiento familiar debido al origen genético común entre los miembros de una misma familia. Sin embargo, aunque este enfoque resulta adecuado para enfermedades monogénicas, puede introducir sesgos en enfermedades multifactoriales, ya que los familiares suelen compartir también exposiciones ambientales y esto puede no ser tenido en cuenta (Evangelou et al., 2006; Gjerdevik et al., 2020; Haldar & Ghosh, 2011). De esta forma, la penetrancia de las variantes podría estar sobreestimada en series de casos clínicos o de familiares frente a los casos no seleccionados, dado que una presentación clínica específica tiende a sobrevalorar la penetrancia de las variantes supuestamente causales (Forrest et al., 2022; Wright et al., 2019). Por tanto, como enfermedad multifactorial, la endometriosis requiere un control riguroso de las poblaciones de estudio para obtener evidencia válida sobre la magnitud del riesgo genético, basada en la frecuencia de las variantes identificadas tanto en casos como en controles (Gjerdevik et al., 2020; Haldar & Ghosh, 2011).

Solo tres estudios incluidos en esta revisión incluyeron grupos control (Liu et al., 2022; Santin et al., 2023; Suda et al., 2018). Además, únicamente dos de los cuatro estudios de ligamiento familiar intentaron validar sus resultados (Nousiainen et al., 2023; Y.

Zhu et al., 2022), y lo hicieron solo en casos, sin incluir controles, lo que impide estimar el verdadero riesgo asociado a las variantes. Ni los estudios de casos ni el resto de las series de casos validaron sus hallazgos en cohortes independientes con grupo control. Estas limitaciones impidieron la realización de un metaanálisis.

El conocimiento actual sobre SNPs asociados a endometriosis proviene principalmente de estudios GWAS, pero sus resultados han sido inconsistentes, y solo una fracción de las variantes identificadas por GWAS han sido validadas en estudios por NGS. En esta revisión, la NGS solo identificó 24 de los más de 300 genes descritos por GWAS como potencialmente asociados al riesgo de endometriosis en el catálogo GWAS (Sollis et al., 2023) y otras publicaciones (Adachi et al., 2010; Albertsen et al., 2013; Chou et al., 2021; T. Masuda et al., 2020; Méar et al., 2020; Nyholt et al., 2012; Painter et al., 2011; Rahmioglu et al., 2023; Sapkota et al., 2017; Sobalska-Kwapis et al., 2017; Uimari et al., 2017; Uno et al., 2010; Venkatesh et al., 2024; W. Wang et al., 2017) (Tabla 14). Entre los factores que podrían explicar esta discrepancia se encuentran, incluyendo diferencias en la etnicidad de las poblaciones, el enfoque diagnóstico de la endometriosis, las estrategias de secuenciación, la sensibilidad clínica o analítica de las pruebas y las técnicas empleadas para el filtrado de variantes y su clasificación.

De los 17 estudios revisados, 8 se realizaron en Europa, 6 en Asia, 2 en Norteamérica y 1 en Asia y Norteamérica conjuntamente. No se identificaron estudios procedentes de Australia o África, lo que sugiere que el uso de pruebas genéticas sigue siendo poco frecuente en algunas regiones del mundo. Esta distribución limitada podría afectar la generalización de los hallazgos a poblaciones con diferentes contextos genéticos. Entre los 17 estudios incluidos, 14 aplicaron el *gold standard* para la endometriosis, es decir, la inspección visual (laparoscópica) del área pélvica, lo que garantiza que los resultados corresponden a casos confirmados de la enfermedad.

En cuanto a la tecnología de secuenciación usada, 15 estudios utilizaron WES, que se enfoca en las regiones codificantes del genoma (aproximadamente el 2%) y abarca el

85% de las variantes patogénicas conocidas. Sin embargo, no todas las regiones exónicas pueden evaluarse mediante WES, y las regiones no codificantes no se secuencian, lo que limita la detección de variantes funcionales fuera de los exones. Estas sólo pueden estudiarse mediante WGS, una técnica con mayor rendimiento diagnóstico, pero también con un coste más elevado. Además, 4 de los 17 estudios con WES utilizaron paneles de genes específicos, útiles para validar resultados previamente descritos, pero no para descubrir nuevas variantes, lo que además dificulta la comparación con futuros estudios. La WES resulta una estrategia adecuada cuando se aplica de forma integral, siendo más rentable que la WGS y más completa que la secuenciación dirigida a paneles de genes. Ningún estudio incluido en esta revisión utilizó WGS, a pesar de que esta técnica mejora la detección de variantes estructurales, variantes en regiones ricas en GC y variantes en regiones reguladoras no codificantes (Pagnamenta et al., 2023). Muchas de las variantes asociadas a endometriosis reportadas por GWAS se sitúan en regiones intrónicas no detectables por paneles personalizados ni por WES, por lo que no pudieron evaluarse en esta revisión. Los estudios pudieron examinar el genoma completo, el exoma o un conjunto selecto de genes según la tecnología empleada, pero la información de qué genes fueron evaluados sólo fue descrita en 7 de los 17 estudios. Algunos usaron paneles oncológicos prediseñados y otros seleccionaron genes descritos en la literatura, lo que añade heterogeneidad y complica aún más la comparación entre estudios. Como vemos, el valor diagnóstico de cada técnica depende de la región genómica analizada. Los resultados de cualquier secuenciación NGS, ya sea mediante WGS, WES o paneles personalizados, requieren necesariamente un proceso de filtrado de las variantes encontradas para reducir el número de aquellas que requieren interpretación. La cobertura de profundidad por gen se informó en seis estudios, y la variabilidad en este parámetro puede influir en la tasa diagnóstica, ya que una baja cobertura (por ejemplo, por escaso número de lecturas o dificultades en el mapeo) disminuye la probabilidad

de detectar variantes patogénicas. Cinco estudios emplearon herramientas adicionales (PCR digital o secuenciación Sanger) para verificar sus hallazgos. La información sobre las variables de secuenciación de cada estudio se detalla en el Anexo 4, Tabla Suplementaria S3.

Todos los artículos hallaron variantes genéticas en pacientes con endometriosis. Sin embargo, las comparaciones entre estudios están limitadas por las diferencias en la cobertura génica y los enfoques en el filtrado de variantes. Actualmente no existen guías estandarizadas sobre la búsqueda de nuevas variantes mediante NGS (Rotunno et al., 2021), lo que pone de manifiesto la necesidad de establecer criterios de consenso apropiados. Uno de ellos es la MAF, que debería ajustarse según la prevalencia de la enfermedad en la población, dado que ciertas variantes en enfermedades multifactoriales pueden oscilar de muy raras ($MAF < 0,01$) a frecuentes ($MAF < 0,1$). Considerando que la endometriosis afecta aproximadamente al 10% de la población, aplicar un umbral de MAF demasiado bajo podría excluir variantes más comunes que también podrían contribuir a la aparición de la enfermedad.

En esta revisión, se encontraron variantes en 45 genes que se repetían en más de un estudio (*ABL2, ARHGAP35, ARID1A, ATP1A4, BMF, BRIP1, CSMD1, CSMD3, CTNNB1, DLGAP3, DMD, DNAH7, DSCAM, FAM161B, FAT3, FGFR4, GEN1, GPR128, HEATR1, HERC2, HIP1, KLHL6, KRAS, LONRF1, MTUS2, MUC16, MUC3A, MYH13, MYO3A, NCOA1, NEB, PCDHGA1, PCMTD1, PIK3CA, PKD1L1, PPP2R1A, PTEN, PTPN13, RNASEL, SYNE1, SYNE2, TP53, TTN, TYK2* y *ZNF366*) (Tabla 15). Sólo dos de ellos (*TP53, SYNE1*) habían sido identificados previamente por GWAS, mientras que otros 22 genes más de los recogidos en un solo estudio ya habían sido reportados por GWAS (*ACTL9, CCDC170, CIITA, CNTLN, CSMD1, CYP19A1, ESR1, FAM120B, FN1, GREB1, ID4, IL1A, KCNG2, MAP3K4, MPP4, OR10P1, PRUNE2, SMARCA2, VEGFA, VEZT, WT1* y *ZEB2*) (Tabla 14). La detección de variantes no identificadas en GWAS podría deberse a los estrictos criterios estadísticos aplicados en estos estudios,

que, con el objetivo de reducir los falsos positivos, establecen un valor de significación de $p < 5 \times 10^{-8}$, lo que a su vez también incrementa el riesgo de falsos negativos (Marigorta et al., 2018).

Los análisis de enriquecimiento funcional realizados sobre los genes más relevantes identificados en la revisión sistemática aportaron información clave sobre los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo y la persistencia de las lesiones endometriósicas. El término más significativamente enriquecido fue GO:0010628, que está relacionado con la regulación positiva de la expresión génica y que incluye genes vinculados a la inflamación, la proliferación celular y la angiogénesis como *IL1A*, *CTNNB1*, *TP53* y *VEGFA*. De hecho, *IL1A* es un gen que codifica para una citoquina, conocida por activar la respuesta inmune en el microambiente peritoneal de las mujeres con endometriosis, contribuyendo de esta forma a la persistencia de las lesiones y la señalización inflamatoria sostenida (Sapkota et al., 2015). Asimismo, *VEGFA* juega un papel relevante en el desarrollo de la angiogénesis, un proceso que es crucial para la vascularización y mantenimiento de las lesiones ectópicas y cuya sobreexpresión se ha descrito en tejido endometriósico (Young et al., 2015; M. Zhang et al., 2023).

El segundo término más enriquecido fue GO:0043542, el cual está relacionado con la migración de células endoteliales y contiene genes como *FN1*, *VEGFA* y *PIK3CA*, que son conocidos por facilitar la motilidad del endotelio celular y remodelar la matriz extracelular, dos procesos que son esenciales para la adhesión e invasión del tejido endometrial a localizaciones ectópicas. En línea con lo anterior, la angiogénesis mediada por *VEGFA* es crítica para la expansión del tejido endometriósico a localizaciones ectópicas. Además, se ha descrito que la activación aberrante de la vía PI3K/AKT/mTOR en la endometriosis, de la que *PIK3CA* es un gen clave, favorece la angiogénesis y supervivencia celular (M. Zhang et al., 2023). La inhibición de esta vía se investiga como una posible opción de tratamiento para la endometriosis, basada en

la inhibición de la angiogénesis, en particular de los pequeños vasos, lo que se ha visto es una estrategia clínica eficaz en otras patologías como el cáncer (Cheng et al., 2025).

El tercer término enriquecido más significativo fue GO:0045944, el cual se corresponde con la regulación positiva de la transcripción por ARN polimerasa II y que engloba genes relacionados con la regulación genética hormono-dependiente como son *ESR1*, *NCOA1*, *CIITA*, *STAT3*, *CTNNB1* y *PTEN*. Estos genes juegan un papel crucial modulando la respuesta transcripcional que participa en la señalización hormonal, la inmunomodulación, la apoptosis, la angiogénesis y la proliferación celular, fundamentales en la patogénesis y progresión de la endometriosis. La desregulación de la actividad de la RNA polimerasa tipo II en el tejido endometriósico puede favorecer la supervivencia y capacidad de invasión de células endometriales ectópicas. El gen *PTEN* es un conocido supresor tumoral que regula la RNA polimerasa II mediante la desfosforilación de su dominio C-terminal, y la pérdida de función de *PTEN* aumenta la fosforilación de la RNA polimerasa II y la transcripción aberrante de genes relacionados con la proliferación y la supervivencia celular (Abbas et al., 2019; Steinbach et al., 2019). En paralelo, *CTNNB1*, que codifica la β -catenina, está frecuentemente activado o mutado en el tejido endometriósico, lo que favorece la acumulación nuclear de β -catenina y la inducción de la vía Wnt/ β -catenina, promoviendo la invasión celular y la resistencia a la apoptosis (Eritja et al., 2021). La activación persistente del receptor de estrógenos es otra consecuencia de la alteración de la regulación transcripcional en la endometriosis. El gen *ESR1* y su coactivador *NCOA1*, ambos esenciales en la señalización estrogénica necesaria para la función endometrial, presentan alteraciones en su regulación que favorecen la proliferación celular anómala y la resistencia a la progesterona características de la endometriosis. Aunque el gen *ESR1* a menudo se encuentra hipermetilado y su expresión disminuida en los endometriomas ováricos (Zhao et al., 2016), la actividad alterada de *NCOA1* puede seguir sosteniendo la actividad transcripcional que responde a los estrógenos a

través de vías reguladoras alternativas, lo que refuerza la naturaleza inflamatoria y hormono-dependiente de la enfermedad (Zelenko et al., 2012). Además, la evasión inmunitaria se ve facilitada por la desregulación de la vía JAK/STAT3, esencial para la señalización de las células inmunitarias, y especialmente por la fosforilación de *STAT3*, que está más expresada en el endometrio eutópico de las pacientes con endometriosis (B. G. Kim et al., 2015). El tofacitinib se ha propuesto como terapia dirigida para reducir la fosforilación de *STAT3* en las células estromales y epiteliales del endometrio eutópico, promoviendo la regresión de la endometriosis y reduciendo la carga de adherencias (Kotlyar et al., 2021).

El análisis de conglomerados de los 66 genes de interés, utilizando la base de datos STRING y el algoritmo *k-means*, reveló un conglomerado predominante de 35 genes altamente interconectados, lo que sugiere su fuerte cohesión funcional y su posible participación en vías biológicas compartidas. Este clúster incluye varios genes, como *CTNNB1*, *PIK3CA*, *PTEN*, *TP53*, *ESR1* y *NCOA1*, cuya vía puede participar en la señalización hormonal, la modulación inmunitaria, la regulación transcripcional y los procesos relacionados con el cáncer, en particular el cáncer de endometrio (Zondervan et al., 2020), con el que la endometriosis, a pesar de ser una afección benigna, comparte varias características moleculares, como el crecimiento invasivo, la resistencia a la apoptosis, la angiogénesis y el potencial de recurrencia (Anglesio et al., 2017). Un aumento del número de clúster por encima de $k = 5$ dio lugar principalmente a agrupaciones de un solo gen, sin subdivisión del clúster predominante, lo que subraya el alto grado de parentesco funcional entre estos 35 genes. Por su parte, el segundo clúster contenía 10 genes (*CSMD1*, *CSMD3*, *DMD*, *MUC16*, *MUC3A*, *MYH13*, *NEB*, *SYNE1*, *SYNE2* y *TTN*) y estaba asociado con vías relacionadas con la contracción del músculo estriado. Aunque no están directamente relacionados con la etiología clásica de la endometriosis, estos genes pueden ser relevantes para la remodelación muscular o la señalización nociceptiva asociada al dolor pélvico en la enfermedad (As-sanie et

al., 2019). El tercer grupo enriquecido está formado por *BRIP1* y *GEN1* y se relaciona con funciones de reparación del ADN, concretamente en la resolución de bucles D a través de uniones *Holliday*. *BRIP1*, una helicasa del ADN implicada en la reparación de roturas de doble cadena, y que se ha relacionado con el desarrollo mamario anormal y el aumento de la proliferación (Peng et al., 2009), mientras que su papel potencial en la endometriosis aún está por explorar. Su presencia en este clúster sugiere que la alteración de los mecanismos de reparación del ADN puede contribuir a la inestabilidad genómica y a la persistencia de las lesiones en los tejidos endometriósicos. La anotación funcional de estos clústeres pone de relieve procesos moleculares y mecanismos periféricos potencialmente implicados en la patogénesis y las manifestaciones clínicas de la endometriosis. El enriquecimiento de genes implicados en la reparación del ADN (clúster 3) y en la contracción muscular y la organización del citoesqueleto (clúster 2) puede reflejar procesos adicionales relevantes para la motilidad, invasividad o adaptabilidad mecánica de las células endometriales en sitios ectópicos. En conjunto, estos hallazgos apoyan un modelo en el que la transcripción desregulada, el aumento de la señalización inflamatoria y angiogénica y las respuestas hormonales alteradas contribuyen al establecimiento y la progresión de las lesiones endometriósicas.

Hasta donde sabemos, ésta es la primera revisión sistemática sobre el papel de las tecnologías NGS en la búsqueda de variantes genéticas asociadas a la endometriosis. Además, la comparación de los resultados con los hallazgos de GWAS, la base del conocimiento sobre las variantes genéticas asociadas a esta enfermedad, es otro punto fuerte de nuestro estudio.

No obstante, la interpretación del conjunto de resultados revisados se ve limitada por las diferencias entre los artículos en cuanto al diseño del estudio, la metodología, la región/genes investigados, el MAF aplicado, la estrategia de filtrado de variantes y su interpretación, la nomenclatura y la información comunicada. Esta variabilidad

subraya la necesidad de un consenso sobre normas y estrategias de filtrado para la identificación de variantes. Sugerimos que los datos mínimos en los estudios de búsqueda de variantes genéticas mediante NGS deberían incluir: características de los participantes, técnica de NGS, análisis/interpretación de variantes según las directrices ACMG/AMP y presentación de resultados según el NIH (Landrum et al., 2014).

En conjunto, estos hallazgos sugieren la existencia de un patrón en el que la desregulación transcripcional, la activación de señales inflamatorias y angiogénicas y las respuestas hormonales alteradas contribuyen al establecimiento y progresión de las lesiones en pacientes con endometriosis.

6.2.2 Variantes genéticas halladas en los casos del proyecto EndEA

Una vez realizada esta revisión sistemática e identificados los genes potencialmente implicados en la etiología y progresión de la endometriosis, se procedió a explorar la presencia de variantes en dichos genes en las mujeres con endometriosis incluidas en el proyecto EndEA. Cabe recordar que estas participantes fueron diagnosticadas mediante cirugía laparoscópica con confirmación histológica, considerado el *gold standard* diagnóstico, lo que garantiza que los casos incluidos la padecen y confiere un elevado valor a los resultados genéticos obtenidos.

Los hallazgos mostraron variantes genéticas raras en el 88% de las muestras de las mujeres con endometriosis a lo largo de 38 de los 66 genes investigados. No obstante, aunque los 66 genes considerados relevantes a partir de los resultados de la revisión sistemática fueron incluidos en el análisis, varios de ellos presentan características que hacen que la interpretación de sus variantes suponga un desafío.

Esta complejidad deriva de una serie de características intrínsecas al gen y a su secuenciación por la tecnología NGS, que provoca un incremento en la probabilidad de identificar variantes clasificadas como VUS que, como se ha señalado, representaron el 97 % de nuestros hallazgos y requieren, por tanto, una interpretación

cautelosa. Entre estos factores se encuentran: El gran tamaño de ciertos genes, lo que incrementa la probabilidad de detectar variantes al azar; la presencia de múltiples isoformas, que pueden modificar la relevancia funcional de una variante en función del contexto biológico y de la expresión génica en tejidos específicos; la elevada frecuencia de determinadas variantes en la población general, lo que dificulta discernir entre variantes benignas y potencialmente patogénicas en ausencia de correlación clínica o funcional; la existencia de regiones genómicas con baja mapeabilidad o alta repetitividad, que pueden inducir a errores de alineamiento en las lecturas de ADN generadas por las tecnologías NGS; y, por último, la homología con genes similares o la presencia de pseudogenes, que puede provocar una asignación incorrecta de lecturas y variantes.

Los tamaños génicos obtenidos en las muestras analizadas se presentan a continuación, ordenados de mayor a menor, según la fuente *Ensembl REST API* (<https://rest.ensembl.org>), utilizando coordenadas compatibles con *UCSC hg38* (GRCh38). Se pueden clasificar como:

- Genes muy grandes con más de 1.000 kb: *DMD, CSMD1, CSMD3*.
- Genes grandes con entre 500 y 1.000 kb: *FAT3, MTUS2, SYNE1*.
- Genes moderadamente grandes de entre 300 y 500 kb, *ESR1, CNTLN, DNAH7, TTN, PRUNE2, NEB*.
- Genes medianos de entre 100 y 300 kb, *PTPN13, HERC2, MUC16, PCDHGA1, ARHGAP35, CCDC170, PTEN, KCNG2*.
- Genes pequeños con menos de 100 kb, *ARID1A, ADGRG7, VEZT, PCMTD1, CIITA, FN1, ZNF366, CTNNB1, MYH13, HEATR1, MPP4, LONRF1, FAM161B, MUC3A, VEGFA, FGFR4 e ID4*.

Es importante destacar que pequeños cambios dentro de una estructura proteica de gran tamaño suelen ser mejor tolerados que en proteínas de menor tamaño y, por tanto, es más probable que no provoquen un efecto biológico adverso. En estos casos,

el impacto funcional de una variante dependerá de si altera o no el patrón de *splicing*, y de si los exones afectados se encuentran incluidos en las isoformas transcritas en el tejido específico. Por tanto, la evaluación del impacto de las variantes en estos genes debe realizarse en un marco contextualizado, que considere tanto la complejidad estructural y funcional del gen como el contexto tisular.

Como genes de especial dificultad para la interpretación podemos destacar *TTN*, *DMD*, *SYNE1*, *NEB*, *CSMD1*, *DNAH7*, *HERC2*, *PTPN13* y *FN1*. El gen *TTN* constituye un caso paradigmático, ya que a pesar de no tener el locus de mayor longitud es considerado el gen humano más grande debido a que cuenta con más de 350 exones, más de 25 isoformas descritas y codifica para la proteína más larga, la titina, que cuenta con un tamaño aproximado de 35.000 aminoácidos. Además, presenta un *splicing* alternativo extraordinariamente complejo que da lugar a un elevado número de VUS en la población general (Macarthur et al., 2014). Pese a todo, algunas variantes en el gen *TTN* se han asociado con miocardiopatía dilatada, por lo que la interpretación de sus variantes dependerá del contexto (Golbus et al., 2012). De manera similar, el gen *DMD*, con 79 exones y más de 20 isoformas, también se asocia a numerosas VUS, pese a que sus fenotipos patológicos están bien caracterizados (Savarese et al., 2020). Otros genes como *SYNE1* (147 exones), *NEB* (183 exones), *CSMD1* (70 exones), *DNAH7* (78 exones), *HERC2* (76 exones), *PTPN13* (53 exones) y *FN1* (con un *splicing* alternativo funcionalmente relevante) comparten un perfil de alta complejidad estructural y funcional que dificulta una valoración clínica precisa de las variantes encontradas. Adicionalmente, podemos considerar un segundo grupo de genes que cuentan con una dificultad moderada en cuanto a la interpretación de sus variantes, bien por presentar un tamaño genómico intermedio, un número de exones significativo o por la existencia de isoformas diversas. En este grupo se incluyen genes como *CSMD3*, *FAT3*, *CNTLN*, *PRUNE2*, *MUC16*, *ARGHGAP35*, *PIK3CA*, *ARID1A*, *MYH13* y *HEATR1*, todos ellos caracterizados por un número de exones y de isoformas que, sin alcanzar

los niveles de los genes previamente mencionados, superan los umbrales, lo que dificulta su interpretación.

Cabe destacar un último grupo de genes analizados que presentan un perfil de dificultad baja o baja-moderada para la interpretación de variantes, lo que facilita una valoración más robusta de las variantes identificadas. En este grupo están los siguientes: *ADGRG7*, *CCDC170*, *CIITA*, *CTNNB1*, *ESR1*, *FAM161B*, *FGFR4*, *ID4*, *KCNG2*, *LONRF1*, *MPP4*, *MTUS2*, *MUC3A*, *PCDHGA1*, *PCMTD1*, *PTEN*, *VEGFA*, *VEZT* y *ZNF366*.

En lo que respecta a la posible limitación derivada de que los genes presenten una elevada frecuencia de variantes en la población general, en nuestro estudio este factor no representa un problema, ya que todas las variantes identificadas presentan una MAF inferior a 0,05, lo que descarta la posibilidad de que la elevada frecuencia poblacional constituya un sesgo o una limitación en su interpretación.

Por último, es importante considerar los errores inherentes a las tecnologías NGS, consecuencia de las características intrínsecas del ADN. Es el caso de las regiones de baja mapeabilidad y alta repetitividad, entre las que destacan aquellas con alto contenido en dinucleótidos guanina-citosina (GC) (Benjamini & Speed, 2012; Monlong et al., 2018; Treangen & Salzberg, 2012), que dificultan una amplificación y secuenciación precisas. También destaca la presencia de regiones de homología elevada entre genes similares o entre genes y pseudogenes, que pueden originar errores en la alineación de los fragmentos secuenciados (Claes et al., 2021). Ambas circunstancias provocan errores de alineamiento de los fragmentos secuenciados por NGS dando lugar a variantes erróneas, lo que sigue siendo un reto importante. Con estas dificultades, entre nuestros genes estudiados nos encontramos con los siguientes: *TTN*, *DMD*, *NEB*, *SYNE1*, *DNAH7*, *CSMD1*, *CSMD3*, *FN1*, *HERC2*, *PTPN13*, *PRUNE2*, *MUC16*, *MUC3A* y *MYH13*.

Debido a la dificultad en la interpretación de variantes, el uso de las herramientas *in silico* son de gran ayuda para seleccionar aquellas variantes que puedan resultar de mayor interés. Nuestros resultados obtenidos a partir de los predictores *in silico* proporcionan información complementaria sobre el posible impacto funcional de las variantes identificadas. Estos predictores, ampliamente validados en la literatura, permiten priorizar variantes en función de su grado de conservación evolutiva, probabilidad de daño funcional, alteración de la estructura proteica y sensibilidad del gen a la pérdida de función (Garcia et al., 2022). En algunas variantes de entre los genes que hemos encontrado de alta complejidad y, por ello, de difícil interpretación, los predictores *in silico* han sugerido un impacto funcional elevado, como es el caso de ciertas variantes detectadas en los genes *CSMD1*, *CSMD3*, *DNAH7*, *FN1*, *HERC2*, *MYH13*, *NEB*, *PRUNE2*, *PTPN13* y *TTN*. En estas variantes es necesario extremar la precaución en su interpretación, ya que la complejidad intrínseca del gen aumenta el riesgo de sobredimensionar su relevancia clínica.

Por el contrario, en los genes clasificados como de baja o baja-moderada complejidad estructural, las variantes que muestran predictores altamente deletéreos merecen ser consideradas con especial atención y ser priorizadas, como es el caso de las variantes en *CCDC170*, *CIITA*, *CTNNB1*, *FAM161B*, *FGFR4*, *ID4*, *KCNQ2*, *LONRF1*, *MPP4*, *MTUS2*, *PCDHGA1*, *VEZT* y *ZNF366*.

En conjunto, la integración de los resultados de predictores *in silico* con el análisis de la complejidad estructural de los genes proporciona un marco más sólido para la valoración de las variantes detectadas, permitiendo jerarquizar aquellas con mayor probabilidad de relevancia biológica y clínica, y subrayando la necesidad de una interpretación especialmente cautelosa en genes de elevada complejidad (Garcia et al., 2022). En las variantes genéticas de nuestra población que han sido priorizadas siguiendo estos criterios hemos encontrado la presencia de genes asociados a procesos

biológicos clave en el desarrollo de la endometriosis, algunos de ellos compartidos por distintos genes.

Varias de las variantes prioritarias encontradas en nuestro estudio están implicadas en mecanismos epigenéticos y de la regulación de la transcripción, procesos relacionados con la etiopatogenia de la endometriosis, al proporcionar a las células endometriales un comportamiento singular y diferente a las células del endometrio eutópico. Estas alteraciones preceden a su desarrollo y mediante la alteración de la expresión de genes que controlan proliferación, apoptosis y diferenciación predisponen a las células a adherirse, resistir la apoptosis y hacerse invasivas (Bulun et al., 2019; Kobayashi et al., 2024; Li et al., 2014; Wang et al., 2020). Se identificaron variantes en genes que participan activamente en estos mecanismos de regulación génica, como los implicados en la regulación de la transcripción mediada por la RNA polimerasa II, tanto en sentido positivo, *CIITA*, *ID4* y *CTNNB1* (GO:0045944), como negativo, *CIITA*, *ID4*, *CTNNB1* y *ZNF366* (GO:0000122). Además, varios de estos genes, como *CIITA*, y *CTNNB1*, también participan en la regulación positiva (GO:0045893) y *CIITA*, *CTNNB1* e *ID4*, en la regulación negativa (GO:0045892) de la transcripción a nivel del ADN, evidenciando un papel transversal en el control de la expresión génica. Por otro lado, *CTNNB1*, *FGFR4*, *FN1*, *ID4* y *TTN* contribuyen a estimular la expresión génica en general (GO:0010628), mientras que *CTNNB1* puede también ejercer un efecto inhibitor (GO:0010629). Este conjunto de funciones sugiere que las proteínas codificadas por estos genes actúan como moduladores claves de la transcripción en distintos contextos celulares, pudiendo influir en los desequilibrios moleculares característicos de la endometriosis.

Por otro lado, la respuesta al estradiol es especialmente relevante en endometriosis por la dependencia estrogénica del tejido ectópico (Cousins et al., 2023) y, en este contexto, el gen *CTNNB1* está directamente implicado (GO:0032355). También la capacidad de adhesión de las células endometriales al peritoneo es una etapa clave para la expansión

del tejido endometriósico (Vercellini et al., 2014), en el que podrían estar implicados varios de los genes encontrados, como *CTNNB1*, *FN1* y *PCDHG1*, al haberse relacionado con la adhesión celular (GO:0007155), mientras que *FAT3*, *CTNNB1* y *VEZT* se han asociado a la adhesión célula-célula (GO:0098609). En este sentido, la regulación de la actividad GTPasa (GO:0043542), en la que participan *PIK3CA* y *FN1*, también favorece la migración y adhesión celular, procesos clave en la implantación de las lesiones.

La transición epitelio-mesenquimal es un proceso clave para la invasividad y la implantación peritoneal en la endometriosis (Zubrzycka et al., 2021) y el gen *CTNNB1* en esta vía puede ser muy relevante (GO:0060231). Asimismo, se identificaron genes asociados a la diferenciación celular, como *CTNNB1* (GO:0045597), cuyo papel en la diferenciación aberrante de células estromales contribuye a la resistencia a la progesterona, e *ID4* (GO:0045444), implicado en diferenciación de adipocitos y vinculado a la inflamación y el metabolismo lipídico, cada vez más relacionados con la endometriosis.

El microambiente inflamatorio e inmune de la endometriosis también se ve influido por mecanismos de remodelación de la cromatina (GO:0006338), en los que intervienen *CIITA*, *PTPN13* y *TTN*, modificando la accesibilidad al ADN y la expresión de genes inmunorreguladores. De manera paralela, la regulación de la polimerización de filamentos de actina (GO:0030832), dependiente de *NEB*, favorece la motilidad e invasividad celular, mientras que la regulación del crecimiento del blastocisto (GO:0060745), en la que participa *CSMD1*, refleja similitudes con la implantación ectópica del tejido endometrial.

El dolor asociado a la enfermedad se relaciona con la neuroangiogénesis, y en este proceso destacan *ID4* y *CTNNB1*, vinculados a la proliferación neuronal (GO:0002052). A nivel vascular, *CTNNB1* interviene en la regulación positiva de la apoptosis celular

endotelial (GO:1905555), proceso que, junto a la señalización de VEGF, modula la angiogénesis y el remodelado vascular en las lesiones.

Por su parte, también hemos encontrado genes que participan en la activación de vías que facilitan la supervivencia y proliferación celular, aspectos indispensables para la progresión de la endometriosis (Cheng et al., 2025; M. Zhang et al., 2023). Son las vías dependientes de PI3K/AKT, identificadas aquí con *PIK3CA* y *FN1* (GO:0051897), la señalización de EGFR mediada por los genes *CTNNB1*, *FGFR4* y *PIK3CA* (GO:0007173) y la mediada por *FGFR4* y *PIK3CA* implicadas en la señalización del VEGF (GO:0038084). Son procesos directamente relacionados con la angiogénesis, factor clave para el establecimiento y mantenimiento de los implantes ectópicos (Young et al., 2015; M. Zhang et al., 2023). Estas vías no sólo promueven la formación de nuevos vasos sanguíneos que nutren las lesiones, sino que también facilitan la supervivencia y proliferación celular, aspectos indispensables para la progresión de la enfermedad.

La resistencia a la apoptosis es también una característica distintiva de las células endometriósicas (Wang et al., 2020) y *PRUNE2* participa de forma general en esta regulación (GO:0006915). En paralelo, *CTNNB1* puede intervenir tanto en la activación del proceso apoptótico (GO:0043065) como en su regulación por señalización externa (GO:0043276), dependiendo del contexto celular.

Varias de las variantes prioritarias afectaron a genes asociados a la regulación positiva de la proliferación de poblaciones celulares (GO:0008284), incluyendo *CTNNB1*, *FGFR4* y *FN1*, lo que conecta directamente con el último de los cinco pasos clave en la implantación del tejido endometriósico: La proliferación anómala de células endometriales fuera del útero (Abbas et al., 2019; Eritja et al., 2021; Steinbach et al., 2019).

Entre las principales limitaciones de este estudio, cabe destacar la imposibilidad de realizar el análisis genético en el grupo control. Como se ha señalado previamente, el

estudio de enfermedades complejas, como la endometriosis, requiere un adecuado control poblacional que permita validar los resultados y estimar con mayor precisión la magnitud del riesgo. Esta estimación debe basarse no solo en la frecuencia de identificación de variantes en los casos, sino también en los controles y sólo así sería posible calcular con mayor exactitud el riesgo poligénico, cuyo objetivo es integrar el efecto combinado de cientos o miles de SNPs para estimar el riesgo genético individual.

En conjunto, estos hallazgos ponen de manifiesto que los genes priorizados no sólo presentan variantes con potencial impacto funcional, sino que además convergen en procesos biológicos fundamentales para el inicio y progresión de la endometriosis.

6.3 PERSPECTIVA INTEGRADORA DE LA SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA Y LA EXPOSICIÓN AMBIENTAL EN EL DESARROLLO DE LA ENDOMETRIOSIS

Para finalizar, se plantea la posibilidad de integrar ambos enfoques y explorar cómo la exposición ambiental a una familia de DEs de gran relevancia sanitaria, los PFAS, podría actuar sobre una base genética predisponente. En este sentido, parece plausible que las mujeres portadoras de ciertas variantes genéticas pudiesen presentar una mayor susceptibilidad a los efectos de los PFAS u otros DEs, lo que amplificaría el riesgo de desarrollar endometriosis. Con esta hipótesis, en mujeres sin variantes genéticas relevantes, la exposición a PFAS podría no ser suficiente por sí sola para provocar la enfermedad, mientras que, en mujeres con ciertas variantes de riesgo, la predisposición genética subyacente podría aumentar la vulnerabilidad a padecerla en caso de existir desencadenantes ambientales. No obstante, este planteamiento requiere ser evaluado mediante estudios específicamente diseñados para analizar dicha interacción.

En nuestro estudio se observó que la exposición a ciertos PFAS de cadena corta y larga, especialmente PFHxS y PFTrDA, se asociaron con un incremento en la probabilidad de desarrollar endometriosis. Estos compuestos son conocidos por su capacidad de

actuar como DEs, modulando la señalización hormonal, promoviendo procesos inflamatorios crónicos y afectando vías clave implicadas en la patogénesis de la enfermedad, como la angiogénesis o la migración celular. Paralelamente, los resultados de la revisión sistemática sobre variantes genéticas identificadas mediante tecnología NGS apuntaron a la implicación de genes clave en estas mismas rutas biológicas como, por ejemplo, los genes *ESR1*, *CTNNB1*, *PTEN* y *VEGFA*, entre otros. Además, se detectaron variantes en estos genes en algunas mujeres con endometriosis analizadas por WES en nuestro estudio.

Los mecanismos moleculares alterados en los que convergen la exposición a PFAS y la predisposición genética son los siguientes:

- Señalización hormonal:

Las mujeres con variantes en el gen *ESR1*, que codifica $ER\alpha$, o en su coactivador *NCOA1*, implicados en la señalización estrogénica, podrían ser más vulnerables a los efectos estrogénicos de PFAS como PFHxS y PFTrDA. Se conoce que el gen *ESR1* desempeña un papel clave en los tejidos reproductivos y no reproductivos del cuerpo humano (Arnal et al., 2017). En la endometriosis, la activación persistente de este receptor constituye una de las principales consecuencias de la desregulación transcripcional, favoreciendo la proliferación y supervivencia de las células ectópicas. El gen *ESR1* y su coactivador *NCOA1* son mediadores clave de la señalización estrogénica. Así, el gen *NCOA1*, que codifica el coactivador 1 del receptor nuclear, modula la señalización estrogénica actuando como coactivador transcripcional de *ESR1*, el cual es necesario para la función endometrial. En este contexto, diversos estudios han señalado que la exposición a PFAS puede inducir un aumento de la expresión de *ESR1*, lo que podría amplificar la señalización estrogénica y reforzar estos mecanismos patológicos (Chen et al., 2016; Du, Hu, et al., 2013; Du, Huang, et al., 2013). De manera específica, algunos autores han mostrado que la exposición a PFHxS, el PFAS más abundante de la suma de los PFAS de cadena corta y el que mayor peso en

el efecto sobre el riesgo de la enfermedad muestra en nuestro estudio, se asocia con niveles circulantes elevados de E2 en mujeres, mediante la regulación de la expresión génica (Li et al., 2024; Rivera-Núñez et al., 2023; Yang et al., 2022). Este hallazgo es coherente con estudios *in vitro* que muestran que PFOS y PFHxS aumentan la expresión de TFF1 mRNA y EGR3 mRNA, genes regulados por estrógenos, y potencian efectos estrogénicos (Li et al., 2020).

- Angiogénesis:

La angiogénesis desempeña un papel importante en la patogénesis y la fisiopatología de la endometriosis, y varios genes están implicados en este proceso molecular (Taylor et al., 2002). Entre ellos, destaca el gen *VEGFA*, que es crucial para la vascularización y la expansión del tejido endometriósico a localizaciones ectópicas y cuya sobreexpresión se ha reportado en el tejido endometriósico (Young et al., 2015; Zhang et al., 2023). En este sentido, como parte del proyecto EndEA, se estudió la expresión génica en tejido endometriósico de 33 casos, encontrándose que 23 de ellas (66%) presentaban expresión de *VEGFA* y su receptor soluble sVEGFR-1 (Peinado, Olivas-Martínez, Lendínez, et al., 2023). Paradójicamente a lo que cabría esperar, diversas investigaciones sobre la exposición a PFAS en otros contextos patológicos como la preeclampsia, apuntan a que estos compuestos pueden ejercer un efecto anti-angiogénico, al interferir con vías de señalización como PPAR γ y VEGFR2 (Forsthuber et al., 2022; Li et al., 2021). Se ha visto que los PFAS disminuyen el VEGFR2, la diana ascendente del *VEGF*, a nivel transcripcional y, en concreto, PFOS y PFHPS pueden suprimir la angiogénesis mediante la atenuación de la señalización mediada por VEGFR2, lo que proporciona un mecanismo molecular que vincula ciertos PFAS con la desregulación de las vías angiogénicas (Mishra et al., 2025). Este contraste subraya la complejidad de las interacciones entre contaminantes ambientales y rutas moleculares clave, y pone de manifiesto la necesidad de realizar más estudios que aclaren el impacto específico de los PFAS en el contexto de la endometriosis.

- Regulación transcripcional:

La desregulación de la actividad de la RNA polimerasa II en el tejido endometriósico se ha relacionado con una mayor supervivencia y capacidad invasiva de las células endometriales ectópicas. Varios estudios han destacado el papel del gen *PTEN* (Anglesio et al., 2017; Lalami et al., 2021), un conocido supresor tumoral que regula la actividad de la RNA polimerasa II mediante la desfosforilación de su dominio C-terminal. La pérdida de función de *PTEN* conduce a un aumento de la fosforilación de esta polimerasa y a una transcripción aberrante de genes implicados en la proliferación y supervivencia celular (Abbas et al., 2019; Steinbach et al., 2019). Recientemente, un estudio sugirió que proteínas clave, incluida *PTEN*, podrían participar en vías moleculares asociadas con alteraciones vinculadas al cáncer inducidas o moduladas por la exposición a PFAS (Hong et al., 2025).

- Adhesión e implantación del tejido ectópico:

El gen *CTNNB1*, que codifica la β -catenina, desempeña un papel central en la patogenia de la endometriosis. Su activación o mutación en el tejido endometriósico promueve la acumulación nuclear de β -catenina y la activación de la vía de señalización Wnt/ β -catenina, un mecanismo que favorece la invasión celular y la resistencia a la apoptosis (Eritja et al., 2021), habiéndose asociado el aumento de la expresión de *CTNNB1* con la extensión de la enfermedad (Varga et al., 2022). La activación de esta vía contribuye al inicio de la fibrosis circundante (Matsuzaki & Darcha, 2013) y potencia procesos fundamentales para el desarrollo de la endometriosis, como la proliferación, la implantación y la invasión de tejido ectópico (Matsuzaki & Darcha, 2012). Además, se ha demostrado que *CTNNB1* ejerce un papel determinante en la adhesión, invasión y capacidad metastásica del tejido endometrial a través de esta misma vía de señalización (Heinosalo et al., 2018). De forma complementaria, algunos trabajos sugieren que la regulación anómala de *CTNNB1* podría distorsionar el mesodermo, favoreciendo la localización ectópica de células

madre e induciendo el desarrollo de lesiones endometriósicas (Laganà, Vitale, et al., 2017; Matsuzaki & Darcha, 2012). Paralelamente, existen evidencias de que determinados PFAS pueden modular esta vía. En concreto, el PFDA ha demostrado inducir la polarización de macrófagos M2 a través de la señalización Wnt/ β -catenina y facilitar también la relocalización nuclear de β -catenina (Cui et al., 2024). En dicho estudio, los niveles de expresión de β -catenina fueron significativamente superiores en las células tratadas con PFDA, tanto a nivel de ARN mensajero como de proteína total, confirmándose también un aumento en su translocación nuclear.

En conjunto, los hallazgos de esta tesis refuerzan la importancia de adoptar un enfoque multidisciplinar que integre tanto la predisposición genética individual como la exposición ambiental acumulada a lo largo de la vida. Este planteamiento resulta especialmente relevante, ya que la interacción entre factores genéticos y contaminantes ambientales sigue constituyendo una importante laguna de conocimiento.

El uso combinado de marcadores genéticos y ambientales podría facilitar el desarrollo de herramientas predictivas más precisas, capaces de identificar subgrupos de mujeres con mayor vulnerabilidad, así como la implementación de intervenciones preventivas y estrategias de manejo clínico más personalizadas. Sin embargo, en nuestro estudio no fue posible evaluar la interacción gen-ambiente debido a la ausencia de datos genéticos en el grupo control, lo que constituye una de sus principales limitaciones y restringe la posibilidad de estimar la contribución relativa de ambos factores al riesgo de desarrollar endometriosis.

Asimismo, estos resultados subrayan la necesidad de seguir profundizando en el estudio de los contaminantes emergentes y de promover políticas públicas que fomenten la reducción de la exposición ambiental a estas sustancias mediante una legislación más estricta y recomendaciones dirigidas a mujeres en edad fértil, con el objetivo de mitigar su posible impacto sobre la salud reproductiva femenina.

6.4 FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Esta Tesis Doctoral presenta como principal fortaleza el diseño metodológico y conceptual del proyecto EndEA, que ha permitido una selección cuidadosa de las participantes y constituye un marco robusto para el desarrollo de los objetivos planteados. Entre los principales puntos fuertes destaca el empleo de criterios diagnósticos rigurosos, basados en la visualización laparoscópica directa con confirmación histológica de las lesiones, lo que es considerado el *gold standard* en el diagnóstico de la endometriosis. Este enfoque ha permitido minimizar de manera sustancial el riesgo de errores de clasificación, máxime cuando la tendencia actual es realizar tratamientos más conservadores y menos invasivos lo que ha reducido el número de intervenciones quirúrgicas y, por ende, la disponibilidad de muestras provenientes de pacientes diagnosticadas mediante este método. Además, la clasificación quirúrgica de las pacientes se realizó siguiendo la escala de la ASRM, el sistema más extendido y empleado en la práctica clínica, lo que facilita la comparabilidad de los resultados con otros estudios.

Otro aspecto destacable es que las muestras de plasma se recogieron en condiciones homogéneas, en ayunas y antes de la intervención quirúrgica, lo que reduce el riesgo de sesgos derivados de la variabilidad preanalítica en la determinación de la exposición a tóxicos ambientales.

En lo que respecta a la revisión sistemática incluida en esta tesis, se ha aplicado una estrategia exhaustiva de búsqueda, cribado y síntesis de las variantes genéticas asociadas a la endometriosis e identificadas mediante NGS. Esta caracterización de variantes ha permitido integrar la evidencia actual y relacionarla con rutas biológicas de especial relevancia para el desarrollo de la enfermedad.

No obstante, esta Tesis Doctoral también presenta limitaciones que deben ser reconocidas y tenidas en cuenta a la hora de interpretar sus hallazgos. En primer lugar, la clasificación de la endometriosis mediante la escala ASRM, aunque ampliamente

utilizada, tiene limitaciones importantes al no permitir una caracterización detallada de la endometriosis profunda, no contemplar la recurrencia de la enfermedad ni la afectación de localizaciones atípicas y excluir síntomas clínicos clave como el dolor pélvico crónico. Por lo tanto, el hecho de haber usado la escala ASRM aporta comparabilidad con la mayoría de los estudios previos, pero al mismo tiempo limita en parte la profundidad y precisión de la caracterización de las pacientes. Aunque existen otras clasificaciones, como la de #ENZIAN (útil para describir la extensión anatómica de la endometriosis profunda), la clasificación americana de la endometriosis (especialmente diseñada para medir la complejidad quirúrgica) o el Índice de Fertilidad de la Endometriosis (herramienta con valor pronóstico global sobre fertilidad), hasta la fecha, ninguna ha alcanzado todavía el grado de consenso necesario para sustituir al sistema ASRM en la práctica clínica e investigadora.

En cuanto a la revisión sistemática, la principal limitación radica en la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos. Se observaron diferencias sustanciales en el diseño, las regiones o genes investigados, los umbrales de frecuencia alélica empleados, las estrategias de filtrado y priorización de variantes, así como en la nomenclatura y el grado de detalle de la información reportada. Esta variabilidad dificulta la integración cuantitativa de resultados y pone de manifiesto la necesidad de un consenso internacional sobre normas de análisis e interpretación de variantes en endometriosis.

Otra limitación relevante del presente trabajo ha sido la imposibilidad de realizar el análisis genético en el grupo control. La endometriosis es una enfermedad multifactorial en la que la comparación con poblaciones de referencia es esencial para validar los hallazgos genéticos y estimar con precisión el riesgo asociado a variantes específicas. La ausencia de controles impide estimar el riesgo poligénico, cuyo objetivo sería integrar el efecto combinado de múltiples SNPs para estimar el riesgo individual. Por ello, los resultados obtenidos deben ser interpretados con cautela y validados en

muestras de sujetos independientes que incluyan controles adecuadamente caracterizados. Además, el tamaño muestral es limitado en relación con la complejidad poligénica de la endometriosis, lo que reduce la frecuencia de variantes halladas y la potencia estadística para detectar asociaciones robustas. No obstante, cabe destacar que la rigurosa selección de las participantes sí que garantiza que las mujeres incluidas en este estudio sean verdaderos casos, que padecen la enfermedad, lo que confiere alto valor a los resultados genéticos obtenidos. Por último, la muestra de casos analizada corresponde a un único entorno geográfico y sanitario (Granada, España), lo que podría restringir la generalización de los resultados a otras poblaciones con distinta composición genética y patrones de exposición ambiental.

En conjunto, este trabajo integra fortalezas metodológicas clave, como el uso del *gold standard* diagnóstico y la homogeneidad en la recogida de muestras de casos y controles, con limitaciones como la ausencia de grupo control y limitado número de casos en el estudio de variantes genéticas y la heterogeneidad metodológica en la literatura disponible sobre las variantes genéticas estudiadas por tecnología NGS. El conocimiento de estas limitaciones es fundamental para la correcta interpretación de los hallazgos y subraya además la necesidad de impulsar estudios colaborativos multicéntricos que permitan validar y ampliar los resultados aquí presentados.

7. CONCLUSIONES

Conclusión 1

La exposición a determinados PFAS, concretamente PFHxS y PFTrDA, se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar endometriosis. Estos compuestos pueden actuar como disruptores endocrinos, modulando vías hormonales, inflamatorias y angiogénicas, contribuyendo así a la patogénesis de la enfermedad.

Conclusión 2

La revisión sistemática y el análisis de variantes genéticas mediante tecnologías NGS permitieron la identificación de un conjunto de genes relevantes para la endometriosis, muchos de ellos implicados en procesos biológicos clave como la regulación transcripcional, la señalización estrogénica, la angiogénesis, la adhesión celular y la resistencia a la apoptosis. La elevada proporción de variantes de significado incierto (VUS) subraya la complejidad interpretativa inherente al estudio genético de enfermedades multifactoriales.

Conclusión 3

La exposición ambiental y la predisposición genética convergen en rutas biológicas comunes que favorecen el establecimiento y la progresión de las lesiones endometriósicas. La implicación de genes como *ESR1*, *VEGFA*, *PTEN* y *CTNNB1* y su interacción con los efectos de disruptores endocrinos como los PFAS refuerza la hipótesis de una sinergia entre ambos factores.

Conclusión 4

Estos resultados destacan la importancia de adoptar un enfoque integrador y multidisciplinar que contemple simultáneamente la susceptibilidad genética individual y las exposiciones ambientales acumuladas a lo largo de la vida, lo que se conoce como exposoma. El estudio del exposoma constituye uno de los grandes desafíos actuales en el ámbito de la salud pública y la investigación biomédica, puesto que desempeña un papel fundamental en el binomio salud-enfermedad. La combinación de biomarcadores genéticos y ambientales podría permitir desarrollar herramientas predictivas más precisas, orientar estrategias preventivas personalizadas e identificar subgrupos de mujeres con mayor riesgo de enfermedad.

Conclusión 5

La interacción entre la exposición combinada a múltiples contaminantes, tanto emergentes como clásicos, y la base genética predisponente constituye aún una importante laguna de conocimiento que requiere ser profundizada en estudios de

mayor envergadura, con diseños caso-control robustos y enfoques multi-ómicos. Asimismo, estos hallazgos respaldan la necesidad de promover políticas públicas y regulaciones más estrictas que limiten la exposición ambiental a sustancias químicas con potencial efecto disruptor endocrino, contribuyendo a proteger la salud reproductiva femenina.

REFERENCIAS

- Abbas, A., Padmanabhan, R., Romigh, T., & Eng, C. (2019). PTEN modulates gene transcription by redistributing genome-wide RNA polymerase II occupancy. *Human Molecular Genetics*, 28(17), 2826–2834. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz112>
- Abrao, M. S., Andres, M. P., Miller, C. E., Gingold, J. A., Rius, M., Neto, J. S., & Carmona, F. (2021). AAGL 2021 Endometriosis Classification: An Anatomy-based Surgical Complexity Score. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 28(11), 1941-1950.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.09.709>
- Adachi, S., Tajima, A., Quan, J., Haino, K., Yoshihara, K., Masuzaki, H., Katabuchi, H., Ikuma, K., Suginami, H., Nishida, N., Kuwano, R., Okazaki, Y., Kawamura, Y., Sasaki, T., Tokunaga, K., Inoue, I., & Tanaka, K. (2010). Meta-analysis of genome-wide association scans for genetic susceptibility to endometriosis in Japanese population. *Journal of Human Genetics*, 55(12), 816–821. <https://doi.org/10.1038/jhg.2010.118>
- Adamson, G. D., & Pasta, D. J. (2010). Endometriosis fertility index: The new, validated endometriosis staging system. *Fertility and Sterility*, 94(5), 1609–1615. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.035>
- Adzhubei, I., Jordan, D. M., & Sunyaev, S. R. (2013). Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. In *Current Protocols in Human Genetics* (Vol. 2, Issue SUPPL.76). <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0720s76>
- Agarwal, S. K., Chapron, C., Giudice, L. C., Laufer, M. R., Leyland, N., Missmer, S. A., Singh, S. S., & Taylor, H. S. (2019). Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 220(4), 354.e1-354.e12. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2018.12.039>
- Ahn, S. H., Khalaj, K., Young, S. L., Lessey, B. A., Koti, M., & Tayade, C. (2016). Immune-inflammation gene signatures in endometriosis patients. *Fertility and*

Sterility, 106(6), 1420-+. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.005>

Al-Fozan, H., & Tulandi, T. (2003). Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma. *Obstetrics and Gynecology*, 101(1), 164–166. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(02\)02446-8](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(02)02446-8)

Albertsen, H. M., Chettier, R., Farrington, P., & Ward, K. (2013). Genome-wide association study link novel loci to endometriosis. *PloS One*, 8(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058257>

Albertsen, H. M., Matalliotaki, C., Matalliotakis, M., Zervou, M. I., Matalliotakis, I., Spandidos, D. A., Chettier, R., Ward, K., & Goulielmos, G. N. (2019). Whole exome sequencing identifies hemizygous deletions in the UGT2B28 and USP17L2 genes in a three-generation family with endometriosis. *Molecular Medicine Reports*, 19(3), 1716–1720. <http://dx.doi.org/10.3892/MMR.2019.9818>

Álvarez-Salvago, F., Lara-Ramos, A., Cantarero-Villanueva, I., Mazheika, M., Mundo-López, A., Galiano-Castillo, N., Fernández-Lao, C., Arroyo-Morales, M., Ocón-Hernández, O., & Artacho-Cordón, F. (2020). Chronic fatigue, physical impairments and quality of life in women with endometriosis: A case-control study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(10). <https://doi.org/10.3390/ijerph17103610>

American Society for Reproductive Medicine. (1997). Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertility and Sterility*, 67(5), 817–821. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81391-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81391-x)

Andres, M. P., Arcoverde, F. V. L., Souza, C. C. C., Fernandes, L. F. C., Abrão, M. S., & Kho, R. M. (2020). Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 27(2), 373–389. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.10.004>

- Angioni, S., D'alterio, M. N., Coiana, A., Anni, F., Gessa, S., & Deiana, D. (2020). Genetic characterization of endometriosis patients: Review of the literature and a prospective cohort study on a mediterranean population. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5). <https://doi.org/10.3390/ijms21051765>
- Anglesio, M. S., Papadopoulos, N., Ayhan, A., Nazeran, T. M., Noë, M., Horlings, H. M., Lum, A., Jones, S., Senz, J., Seckin, T., Ho, J., Wu, R.-C., Lac, V., Ogawa, H., Tessier-Cloutier, B., Alhassan, R., Wang, A., Wang, Y., Cohen, J. D., ... Shih, I.-M. (2017). Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *The New England Journal of Medicine*, 376(19), 1835–1848. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614814>
- Ao, J., Zhang, R., Huo, X., Zhu, W., & Zhang, J. (2024). Environmental exposure to legacy and emerging per- and polyfluoroalkyl substances and endometriosis in women of childbearing age. *Science of the Total Environment*, 907(July 2023), 167838. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167838>
- Arakawa, I., Momoeda, M., Osuga, Y., Ota, I., & Koga, K. (2018). Cost-effectiveness of the recommended medical intervention for the treatment of dysmenorrhea and endometriosis in Japan. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 16(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12962-018-0097-8>
- Armour, M., Sinclair, J., Ng, C. H. M., Hyman, M. S., Lawson, K., Smith, C. A., & Abbott, J. (2020). Endometriosis and chronic pelvic pain have similar impact on women, but time to diagnosis is decreasing: an Australian survey. *Scientific Reports*, 10(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73389-2>
- Arnal, J. F., Lenfant, F., Metivier, R., Flouriot, G., Henrion, D., Adlanmerini, M., Fontaine, C., Gourdy, P., Chambon, P., Katzenellenbogen, B., & Katzenellenbogen, J. (2017). Membrane and nuclear estrogen receptor alpha actions: From tissue specificity to medical implications. *Physiological Reviews*, 97(3), 1045–1087.

<https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00024.2016>,

As-sanie, S., Black, R., Giudice, L. C., Valbrun, T. G., Gupta, J., Jones, B., Laufer, M. R., Milspaw, A. T., Missmer, S. A., Norman, A., Taylor, R. N., Wallace, K., Williams, Z., Yong, P. J., & Nebel, R. A. (2019). Assessing research gaps and unmet needs in endometriosis. *The American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 221(2), 86–94. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.033>

Ata, B., & Somigliana, E. (2024). Endometriosis, staging, infertility and assisted reproductive technology: time for a rethink. *Reproductive BioMedicine Online*, 49(1), 103943. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.103943>

Ata, B., & Telek, S. B. (2021). Assisted reproductive technology for women with endometriosis, a clinically oriented review. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 33(3), 225–231. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000710>

ATSDR. (2024). *Agency for Toxic Substances and Disease Registry*. <https://www.atsdr.cdc.gov/es/index.html>

Ávalos Marfil, A., Barranco Castillo, E., Martos García, R., Ladrón de Guevara, N. M., & Mazheika, M. (2021). Epidemiology of endometriosis in Spain and its autonomous communities: A large, nationwide study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(15). <https://doi.org/10.3390/ijerph18157861>

Backonja, U., Hediger, M. L., Chen, Z., Lauver, D. R., Sun, L., Peterson, C. M., & Buck Louis, G. M. (2017). Beyond Body Mass Index: Using Anthropometric Measures and Body Composition Indicators to Assess Odds of an Endometriosis Diagnosis. *Journal of Women's Health* (2002), 26(9), 941–950. <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.6128>

Barnard, M. E., Farland, L. V., Yan, B., Wang, J., Trabert, B., Doherty, J. A., Meeks, H.

- D., Madsen, M., Guinto, E., Collin, L. J., Maurer, K. A., Page, J. M., Kiser, A. C., Varner, M. W., Allen-Brady, K., Pollack, A. Z., Peterson, K. R., Peterson, C. M., & Schliep, K. C. (2024). Endometriosis Typology and Ovarian Cancer Risk. *Jama*, 332(6), 482–489. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.9210>
- Barnard, N. D., Holtz, D. N., Schmidt, N., Kolipaka, S., Hata, E., Sutton, M., Znayenko-Miller, T., Hazen, N. D., Cobb, C., & Kahleova, H. (2023). Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: A review. *Frontiers in Nutrition*, 10(1). <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1089891>
- Barnette, T., Gourraud, P. A., & Cambon-Thomsen, A. (2005). Strategies in analysis of the genetic component of multifactorial diseases; biostatistical aspects. *Transplant Immunology*, 14(3-4 SPEC. ISS.), 255–266. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2005.03.015>
- Barrett, E. S., Chen, C., Thurston, S. W., Haug, L. S., Sabaredzovic, A., Fjeldheim, F. N., Frydenberg, H., Lipson, S. F., Ellison, P. T., & Thune, I. (2015). Perfluoroalkyl substances and ovarian hormone concentrations in naturally cycling women. *Fertility and Sterility*, 103(5), 1261-1270.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.001>
- Bartolomé, M., Gallego-Picó, A., Cutanda, F., Huetos, O., Esteban, M., Pérez-Gómez, B., & Castaño, A. (2017). Perfluorinated alkyl substances in Spanish adults: Geographical distribution and determinants of exposure. *Science of the Total Environment*, 603–604, 352–360. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.06.031>
- Becker, C. M., Laufer, M. R., Stratton, P., Hummelshoj, L., Missmer, S. A., Zondervan, K. T., & Adamson, G. D. (2014). World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonisation Project: I. Surgical phenotype data collection in endometriosis research. *Fertility and Sterility*, 102(5), 1213–1222. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.709>

- Benjamini, Y., & Speed, T. P. (2012). Summarizing and correcting the GC content bias in high-throughput sequencing. *Nucleic Acids Research*, 40(10), e72–e72. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKS001>
- Berbic, M., Schulke, L., Markham, R., Tokushige, N., Russell, P., & Fraser, I. S. (2009). Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 24(2), 325–332. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEN393>
- Bergman, Å., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd, K. A., & Zoeller, R. T. (2022). State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012. In *United Nations Environment Programme and the World Health Organization, 2013* (Vol. 147, Issue 22). <https://doi.org/10.1055/a-1837-2670>
- Bjerve, K., Småstuen, L., Thomsen, C., Sabaredzovic, A., Becher, G., & Brunborg, G. (2012). International Journal of Hygiene and Placental transfer of perfluorinated compounds is selective – A Norwegian Mother and Child sub-cohort study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 215(2), 216–219. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.08.011>
- Blake, B. E., & Fenton, S. E. (2020). Early life exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and latent health outcomes: A review including the placenta as a target tissue and possible driver of peri- and postnatal effects. *Toxicology*, 443(152565). <https://doi.org/doi:10.1016/j.tox.2020.152565>
- Bonavina, G., & Taylor, H. S. (2022). Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Frontiers in Endocrinology*, 13(October), 1–27. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>
- Bourdel, N., Chauvet, P., Billone, V., Douridas, G., Fauconnier, A., Gerbaud, L., & Canis, M. (2019). Systematic review of quality of life measures in patients with endometriosis. In *PLoS ONE* (Vol. 14, Issue 1).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208464>

- Buck Louis, G., & Cooney, M. (2007). Effects of environmental contaminants on ovarian function and fertility. *Novel Concepts in Ovarian Endocrinology*.
- Buck Louis, G., Cooney, M., & Peterson, C. M. (2011). The ovarian dysgenesis syndrome. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 2(1), 25–35. <https://doi.org/10.1017/S2040174410000693>
- Buck Louis, G. M., Hediger, M. L., Peterson, C. M., Croughan, M., Sundaram, R., Stanford, J., Chen, Z., Fujimoto, V. Y., Varner, M. W., Trumble, A., & Giudice, L. C. (2011). Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: The ENDO study. *Fertility and Sterility*, 96(2). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.087>
- Bulun, S. E., Yilmaz, B. D., Sison, C., Miyazaki, K., Bernardi, L., Liu, S., Kohlmeier, A., Yin, P., Milad, M., Wei, J., S, B., B, Y., C, S., K, M., L, B., S, L., A, K., P, Y., M, M., & J, W. (2019). Endometriosis. *Endocrine Reviews*, 40(4), 1048–1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>
- Bunis, D. G., Wang, W., Vallvé-Juanico, J., Houshdaran, S., Sen, S., Ben Soltane, I., Kosti, I., Vo, K. C., Irwin, J. C., Giudice, L. C., & Sirota, M. (2022). Whole-Tissue Deconvolution and scRNAseq Analysis Identify Altered Endometrial Cellular Compositions and Functionality Associated With Endometriosis. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.788315>
- Burney, R. O., & Giudice, L. C. (2012). Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis Richard. *American Society for Reproductive Medicine*, 98(3), 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.Pathogenesis>
- Byrne, D., Curnow, T., Smith, P., Cutner, A., Saridogan, E., & Clark, T. J. (2018). Laparoscopic excision of deep rectovaginal endometriosis in BSGE endometriosis

- centres: a multicentre prospective cohort study. *BMJ Open*, 8(4).
<https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2017-018924>
- Camdzic, M., Aga, D. S., & Atilla-Gokcumen, G. E. (2022). Cellular Interactions and Fatty Acid Transporter CD36-Mediated Uptake of Per- and Polyfluorinated Alkyl Substances (PFAS). *Chemical Research in Toxicology*, 35(4), 694–702.
<https://doi.org/10.1021/ACS.CHEMRESTOX.2C00078>,
- Campbell, S., Raza, M., & Pollack, A. Z. (2016). Perfluoroalkyl substances and endometriosis in US women in NHANES 2003–2006. *Reproductive Toxicology*, 65, 230–235. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.08.009>
- Canova, C., Barbieri, G., Zare, M., Gion, M., Fabricio, A., Russo, F., Fletcher, T., Pitter, G., & Dapr, F. (2020). Associations between perfluoroalkyl substances and lipid profile in a highly exposed young adult population in the Veneto Region. *Environment International Journal*, 145. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106117>
- Cao, H., Zhou, Z., Hu, Z., Wei, C., Li, J., Wang, L., Liu, G., Zhang, J., Wang, Y., Wang, T., & Liang, Y. (2022). Effect of Enterohepatic Circulation on the Accumulation of Per- and Polyfluoroalkyl Substances: Evidence from Experimental and Computational Studies. *Environmental Science and Technology*, 56(5), 3214–3224.
<https://doi.org/10.1021/ACS.EST.1C07176>,
- Cao, Y., & Ng, C. (2021). Absorption, distribution, and toxicity of per- And polyfluoroalkyl substances (PFAS) in the brain: A review. *Environmental Science: Processes and Impacts*, 23(11), 1623–1640. <https://doi.org/10.1039/d1em00228g>
- Chen, J., Wang, X., Ge, X., Wang, D., Wang, T., Zhang, L., Tanguay, R. L., Simonich, M., Huang, C., & Dong, Q. (2016). Chronic perfluorooctanesulphonic acid (PFOS) exposure produces estrogenic effects in zebrafish. *Environmental Pollution*, 218, 702–708. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.07.064>

- Cheng, Y., Guo, Q., Cheng, Y., Wang, D., Sun, L., Liang, T., Wang, J., Wu, H., Peng, Z., & Zhang, G. (2025). Endostatin-expressing endometrial mesenchymal stem cells inhibit angiogenesis in endometriosis through the miRNA-21-5p/TIMP3/PI3K/Akt/mTOR pathway. *Stem Cells Translational Medicine*, 14(2). <https://doi.org/10.1093/stcltm/szae079>
- 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. (2021). Integration of genome-wide association study and expression quantitative trait locus mapping for identification of endometriosis-associated genes. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79515-4>
- Claes, K. B. M., Rosseel, T., & De Leeneer, K. (2021). Dealing with Pseudogenes in Molecular Diagnostics in the Next Generation Sequencing Era. *Pseudogenes. Methods in Molecular Biology*, 2324. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1503-4_22
- Clement, P. B. (2007). The pathology of endometriosis: A survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Advances in Anatomic Pathology*, 14(4), 241–260. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e3180ca7d7b>
- Condous, G., Gerges, B., Thomassin-Naggara, I., Becker, C., Tomassetti, C., Krentel, H., van Herendael, B. J., Malzoni, M., Abrao, M. S., Saridogan, E., Keckstein, J., Hudelist, G., Aas-Eng, K., Alcazar, J. L., Bafort, C., Bazot, M., Bielen, D., Bokor, A., Bourne, T., ... Wattiez, A. (2024). Non-invasive imaging techniques for diagnosis of pelvic deep endometriosis and endometriosis classification systems: an International Consensus Statement. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 64(1), 129–144. <https://doi.org/10.1002/uog.27560>
- Cornelis, C., D'Hollander, W., Roosens, L., Covaci, A., Smolders, R., Van Den Heuvel,

- R., Govarts, E., Van Campenhout, K., Reynders, H., & Bervoets, L. (2012). First assessment of population exposure to perfluorinated compounds in Flanders, Belgium. *Chemosphere*, 86(3), 308–314. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.10.034>
- Cousins, F. L., McKinnon, B. D., Mortlock, S., Fitzgerald, H. C., Zhang, C., Montgomery, G. W., & Gargett, C. E. (2023). New concepts on the etiology of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 49, 1090–1105. <https://doi.org/10.1111/jog.15549>
- Croghan, C., Egeghy, P. P. (2003). Methods of dealing with values below the limit of detection using SAS. *Presented at Southern SAS User Group, St. Petersburg, FL., September.*
- Cui, Z., Liu, Z., Yuan, X., Lu, K., Li, M., Xu, S., Chen, K., Zheng, F., Li, Y., Héroux, P., Wu, Y., & Xia, D. (2024). PFDA promotes cancer metastasis through macrophage M2 polarization mediated by Wnt/ β -catenin signaling. *Chemosphere*, 362(June). <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2024.142758>
- Darbà, J., & Marsà, A. (2022). Economic Implications of Endometriosis: A Review. *Pharmacoeconomics*, 40(12), 1143–1158. <https://doi.org/10.1007/s40273-022-01211-0>
- Davydov, E. V., Goode, D. L., Sirota, M., Cooper, G. M., Sidow, A., & Batzoglou, S. (2010). Identifying a high fraction of the human genome to be under selective constraint using GERP++. *PLoS Computational Biology*, 6(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1001025>
- Deiana, D., Gessa, S., Anardu, M., Daniilidis, A., Nappi, L., D'Alterio, M. N., Pontis, A., & Angioni, S. (2019). Genetics of endometriosis: a comprehensive review. *Gynecological Endocrinology*, 35(7), 553–558. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1588244>

- Delanerolle, G., Ramakrishnan, R., Hapangama, D., Zeng, Y., Shetty, A., Elneil, S., Chong, S., Hirsch, M., Oyewole, M., Phiri, P., Elliot, K., Kothari, T., Rogers, B., Sandle, N., Haque, N., Pluchino, N., Silem, M., O'Hara, R., Hull, M. L., ... Raymont, V. (2021). A systematic review and meta-analysis of the Endometriosis and Mental-Health Sequelae; The ELEMI Project. *Women's Health, 17*, 1–16. <https://doi.org/10.1177/17455065211019717>
- den Dunnen, J. T., Dalgleish, R., Maglott, D. R., Hart, R. K., Greenblatt, M. S., McGowan-Jordan, J., Roux, A. F., Smith, T., Antonarakis, S. E., & Taschner, P. E. M. (2016). HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Human Mutation, 37*(6), 564–569. <https://doi.org/10.1002/humu.22981>
- Domínguez-Liste, A., de Haro-Romero, T., Quesada-Jiménez, R., Pérez-Cantero, A., Peinado, F. M., Ballesteros, Ó., & Vela-Soria, F. (2024). Multiclass Determination of Endocrine-Disrupting Chemicals in Meconium: First Evidence of Perfluoroalkyl Substances in This Biological Compartment. *Toxics, 12*(1), 1–13. <https://doi.org/10.3390/toxics12010075>
- Du, G., Hu, J., Huang, H., Qin, Y., Han, X., Wu, D., Song, L., Xia, Y., & Wang, X. (2013). Perfluorooctane sulfonate (PFOS) affects hormone receptor activity, steroidogenesis, and expression of endocrine-related genes in vitro and in vivo. *Environmental Toxicology and Chemistry, 32*(2), 353–360. <https://doi.org/10.1002/ETC.2034>,
- Du, G., Huang, H., Hu, J., Qin, Y., Wu, D., Song, L., Xia, Y., & Wang, X. (2013). Endocrine-related effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) in zebrafish, H295R steroidogenesis and receptor reporter gene assays. *Chemosphere, 91*(8), 1099–1106. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.01.012>
- Duan, X., Sun, W., Sun, H., & Zhang, L. (2021). Perfluorooctane sulfonate continual exposure impairs glucose-stimulated insulin secretion via SIRT1-induced

- upregulation of UCP2 expression. *Environmental Pollution*, 278. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2021.116840>,
- Dunselman, G. A. J., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D'Hooghe, T., De Bie, B., Heikinheimo, O., Horne, A. W., Kiesel, L., Nap, A., Prentice, A., Saridogan, E., Soriano, D., & Nelen, W. (2014). ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Human Reproduction*, 29(3), 400–412. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>
- Dutta, S., Banu, S. K., & Arosh, J. A. (2023). Endocrine disruptors and endometriosis. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 115, 56–73. <https://doi.org/10.1016/J.REPROTOX.2022.11.007>
- Eick, S. M., Goin, D. E., Cushing, L., Demicco, E., Park, J. S., Wang, Y., Smith, S., Padula, A. M., Woodruff, T. J., & Frosch, R. M. (2021). Mixture effects of prenatal exposure to per - and polyfluoroalkyl substances and polybrominated diphenyl ethers on maternal and newborn telomere length. *Environmental Health*, 20(76), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00765-4>
- Eisenberg, V. H., Weil, C., Chodick, G., & Shalev, V. (2018). Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 125(1), 55–62. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14711>
- Elias, M. H., Lazim, N., Sutaji, Z., Abu, M. A., Abdul Karim, A. K., Ugasman, A., Syafruddin, S. E., Mokhtar, M. H., & Ahmad, M. F. (2023). HOXA10 DNA Methylation Level in the Endometrium Women with Endometriosis: A Systematic Review. *Biology*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/BIOLOGY12030474>
- Ellis, K., & Wood, R. (2024). A decade to wait : Update on the average delay to diagnosis for endometriosis in Aotearoa New Zealand. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1–6. <https://doi.org/10.1111/ajo.13836>

- Eritja, N., Navaridas, R., Ruiz-mitjana, A., Vidal-sabanés, M., Egea, J., Encinas, M., Matias-guiu, X., & Dolcet, X. (2021). Endometrial pten deficiency leads to smad2/3 nuclear translocation. *Cancers*, 13(19), 1–20. <https://doi.org/10.3390/cancers13194990>
- ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. (2022). *Endometriosis: Guideline of ESHRE*. www.eshre.eu/guidelines
- Espartero, L. J. L., Yamada, M., Ford, J., Owens, G., Prow, T., & Juhasz, A. (2022). Health-related toxicity of emerging per- and polyfluoroalkyl substances: Comparison to legacy PFOS and PFOA. *Environmental Research*, 212(113431). <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113431>
- Evangelou, E., Trikalinos, T. A., Salanti, G., & Ioannidis, J. P. A. (2006). Family-based versus unrelated case-control designs for genetic associations. *PLoS Genetics*, 2(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0020123>
- Fábelová, L., Beneito, A., Casas, M., Colles, A., Dalsager, L., Den Hond, E., Dereumeaux, C., Ferguson, K., Gilles, L., Govarts, E., Irizar, A., Lopez Espinosa, M. J., Montazeri, P., Morrens, B., Patayová, H., Rausová, K., Richterová, D., Rodriguez Martin, L., Santa-Marina, L., ... Palkovičová Murínová. (2023). PFAS levels and exposure determinants in sensitive population groups. *Chemosphere*, 313, 1–29. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137530>
- Fadista, J., Oskolkov, N., Hansson, O., & Groop, L. (2017). LoFtool: A gene intolerance score based on loss-of-function variants in 60 706 individuals. *Bioinformatics*, 33(4), 471–474. <https://doi.org/10.1093/BIOINFORMATICS/BTV602>,
- Farolfi, A., Altavilla, A., Morandi, L., Capelli, L., Chiadini, E., Prisinzano, G., Gurioli, G., Molari, M., Calistri, D., Foschini, M. P., & De Giorgi, U. (2022). Endometrioid cancer associated with endometriosis: from the seed and soil theory to clinical practice. *Frontiers in Oncology*, 12. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.859510>

- Fernández-Rodríguez, M., Arrebola, J. P., Artacho-Cordón, F., Amaya, E., Aragones, N., Llorca, J., Perez-Gomez, B., Ardanaz, E., Kogevinas, M., Castano-Vinyals, G., Pollan, M., & Olea, N. (2015). Levels and predictors of persistent organic pollutants in an adult population from four Spanish regions. *Science of The Total Environment*, 538, 152–161. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2015.07.162>
- Forrest, I. S., Chaudhary, K., Vy, H. M. T., Petrazzini, B. O., Bafna, S., Jordan, D. M., Rocheleau, G., Loos, R. J. F., Nadkarni, G. N., Cho, J. H., & Do, R. (2022). Population-based penetrance of deleterious clinical variants. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 327(4), 350–359.
- Forsthuber, M., Widhalm, R., Granitzer, S., Kaiser, A. M., Moshhammer, H., Hengstschläger, M., Dolznig, H., & Gundacker, C. (2022). Perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) inhibits vessel formation in a human 3D co-culture angiogenesis model (NCFs/HUVECs). *Environmental Pollution*, 293(November 2021). <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118543>
- Freire, C., Vela-Soria, F., Castiello, F., Salamanca-Fernández, E., Quesada-Jiménez, R., López-Alados, M. C., Fernández, M., & Olea, N. (2023). Exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and association with thyroid hormones in adolescent males. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 252. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114219>
- Fuldeore, M. J., & Soliman, A. M. (2017). Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 82(5), 453–461. <https://doi.org/10.1159/000452660>
- Gambadauro, P., Carli, V., & Hadlaczky, G. (2019). Depressive symptoms among women with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 220(3), 230–241.

<https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2018.11.123>

- Gan, M., Tai, Z., Yu, Y., Zhang, C., & Xu, J. (2023). Next-generation sequencing shows the genomic features of ovarian clear cell cancer and compares the genetic architectures of high-grade serous ovarian cancer and clear cell carcinoma in ovarian and endometrial tissues. *PeerJ*, 11. <https://doi.org/10.7717/peerj.14653>
- Gao, K., Zhuang, T., Liu, X., Fu, J., Zhang, J., Fu, J., Wang, L., Zhang, A., Liang, Y., Song, M., & Jiang, G. (2019). Prenatal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs) and Association between the Placental Transfer Efficiencies and Dissociation Constant of Serum Proteins-PFAS Complexes. *Environmental Science and Technology*, 53(11), 6529–6538. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b00715>
- Garcia, F. A. de O., Andrade, E. S. de, & Palmero, E. I. (2022). Insights on variant analysis in silico tools for pathogenicity prediction. *Frontiers in Genetics*, 13(November), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1010327>
- Ghisi, R., & Manzetti, S. (2019). Accumulation of perfluorinated alkyl substances (PFAS) in agricultural plants: A review. *Environmental Research Journal*, 169(October 2018), 326–341. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.10.023>
- Giacomini, E., Minetto, S., Piani, L. L., Pagliardini, L., Somigliana, E., & Viganò, P. (2021). Genetics and inflammation in endometriosis: Improving knowledge for development of new pharmacological strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16). <https://doi.org/10.3390/ijms22169033>
- Gjerdevik, M., Haaland, Ø. A., Lie, R. T., Gjessing, H. K., Romanowska, J., Jugessur, A., & Czajkowski, N. O. (2020). Design efficiency in genetic association studies. *Statistics in Medicine*, December 2019, 1–19. <https://doi.org/10.1002/sim.8476>
- Gluge, J., Scheringer, M., Cousins, I. T., Goldenman, G., Herzke, D., Lohmann, R., Ng, C. A., Trieri, X., & Wang, Z. (2020). *Environmental Science Processes & Impacts*.

Environmental Science Processes & Impacts, 22, 2345–2373.
<https://doi.org/10.1039/d0em00291g>

Golbus, J. R., Puckelwartz, M. J., Fahrenbach, J. P., Dellefave-Castillo, L. M., Wolfgeher, D., & McNally, E. M. (2012). Population-based variation in cardiomyopathy genes. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 5(4), 391–399.
<https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.112.962928>,

Grandi, G., Toss, A., Cortesi, L., Botticelli, L., Volpe, A., & Cagnacci, A. (2015). The Association between Endometriomas and Ovarian Cancer: Preventive Effect of Inhibiting Ovulation and Menstruation during Reproductive Life. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/751571>

Grantham, R. (1974). Amino Acid Difference Formula to Help Explain Protein Evolution. *Science*, 185(4154), 862–864.
<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.185.4154.862>

Guo, M., Bafligil, C., Tapmeier, T., Hubbard, C., Manek, S., Shang, C., Martinez, F. O., Schmidt, N., Obendorf, M., Hess-Stumpp, H., Zollner, T. M., Kennedy, S., Becker, C. M., Zondervan, K. T., Cribbs, A. P., & Oppermann, U. (2020). Mass cytometry analysis reveals a distinct immune environment in peritoneal fluid in endometriosis: a characterisation study. *BMC Medicine*, 18(1).
<https://doi.org/10.1186/S12916-019-1470-Y>

Hadfield, R. M., Mardon, H. J., Barlow, D. H., & Kennedy, S. H. (1997). Endometriosis in monozygotic twins. *Fertility and Sterility*, 68(5), 941–942.

Haldar, T., & Ghosh, S. (2011). Power comparison between population-based case – control studies and family-based transmission – disequilibrium tests: An empirical study. *Indian Journal of Human Genetics*, 17(1).
<https://doi.org/10.4103/0971-6866.80355>

- Hammarstrand, S., Jakobsson, K., Andersson, E., Xu, Y., Li, Y., Olovsson, M., & Andersson, E. M. (2021). Perfluoroalkyl substances (PFAS) in drinking water and risk for polycystic ovarian syndrome, uterine leiomyoma, and endometriosis: A Swedish cohort study. *Environment International*, 157(March), 106819. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106819>
- Haug, L. S., Huber, S., Becher, G., & Thomsen, C. (2011). Characterisation of human exposure pathways to perfluorinated compounds - Comparing exposure estimates with biomarkers of exposure. *Environment International*, 37(4), 687–693. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.01.011>
- Haug, L. S., Thomsen, C., & Becher, G. (2009). Time Trends and the Influence of Age and Gender on Serum Concentrations of Perfluorinated Compounds in Archived Human. *Environ. Sci. Technol*, 43(6), 2131–2136. <https://doi.org/10.1021/es802827u>
- Healy, D. L., Trounson, A. O., & Andersen, A. N. (1994). Female infertility: causes and treatment. *The Lancet*, 343(8912), 1539–1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92941-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92941-6)
- Heidari, S., Kollahdouz-Mohammadi, R., Khodaverdi, S., Tajik, N., & Delbandi, A. A. (2021). Expression levels of MCP-1, HGF, and IGF-1 in endometriotic patients compared with non-endometriotic controls. *BMC Women's Health*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/S12905-021-01560-6>
- Heinosalo, T., Gabriel, M., Kallio, L., Adhikari, P., Huhtinen, K., Laajala, T. D., Kaikkonen, E., Mehmood, A., Suvitie, P., Kujari, H., Aittokallio, T., Perheentupa, A., & Poutanen, M. (2018). Secreted frizzled-related protein 2 (SFRP2) expression promotes lesion proliferation via canonical WNT signaling and indicates lesion borders in extraovarian endometriosis. *Human Reproduction*, 33(5), 817–831. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEY026>,
- Hoffjan, S. (2016). Dissecting the genetic background of multifactorial diseases and

- traits – A major challenge for genetic research. *Molecular and Cellular Probes*, 30(6), 345. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2016.11.003>
- Hong, Y., Li, J., Qiu, Y., Wang, Y., Du, Z., Liu, Z., Mi, Y., Geng, H., & Xin, S. (2025). Integrative in silico analysis of per- and polyfluorinated alkyl substances (PFAS)-associated molecular alterations in human cancers: A multi-cancer framework for predicting toxicogenomic disruption. *International Journal of Surgery*, 0. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000002632>
- Hou, X. X., Wang, X. Q., Zhou, W. J., & Li, D. J. (2021). Regulatory T cells induce polarization of pro-repair macrophages by secreting sFGL2 into the endometriotic milieu. *Communications Biology*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/S42003-021-02018-Z>
- Hsu, A. L., Khachikyan, I., & Stratton, P. (2010). Invasive and noninvasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 53(2), 413–419. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3181db7ce8>
- Huang, D. W., Sherman, B. T., & Lempicki, R. A. (2009). Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nature Protocols*, 4(1), 44–57. <https://doi.org/10.1038/NPROT.2008.211>,
- Hunt, P. A., Sathyanarayana, S., Fowler, P. A., & Trasande, L. (2016). Female reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(4), 1562–1570. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2873>
- Inoue, K., Goto, A., Sugiyama, T., & Ramlau-hansen, C. H. (2020). The Confounder-Mediator Dilemma: Should We Control for Obesity to Estimate the Effect of Perfluoroalkyl Substances on Health Outcomes? *Toxics*, 8, 2–11. <https://doi.org/10.3390/toxics8040125>
- Ioannidis, N. M., Rothstein, J. H., Pejaver, V., Middha, S., McDonnell, S. K., Baheti, S.,

- Musolf, A., Li, Q., Holzinger, E., Karyadi, D., Cannon-Albright, L. A., Teerlink, C. C., Stanford, J. L., Isaacs, W. B., Xu, J., Cooney, K. A., Lange, E. M., Schleutker, J., Carpten, J. D., ... Sieh, W. (2016). REVEL: An Ensemble Method for Predicting the Pathogenicity of Rare Missense Variants. *American Journal of Human Genetics*, 99(4), 877–885. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.08.016>
- ITRC. (2023). Naming conventions and physical and chemical properties of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS). *The Interstate Technology and Regulatory Council (ITRC)*. https://pfas-1.itrcweb.org/wp-content/uploads/2023/10/NamingConventions_PFAS_Fact-Sheet_Sept2023_final.pdf
- Jacobson, T. Z., Duffy, J. M. N., Barlow, D., Koninckx, P. R., & Garry, R. (2009). Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(4), 337–339. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001300.pub2>
- Jarrell, J., & Arendt-Nielsen, L. (2016). Evolutionary considerations in the development of chronic pelvic pain. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(2), 201.e1-201.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.05.019>
- Jerman, L. F., & Hey-Cunningham, A. J. (2015). The role of the lymphatic system in endometriosis: A comprehensive review of the literature. *Biology of Reproduction*, 92(3). <https://doi.org/10.1095/BIOLREPROD.114.124313/2434026>
- Jo, A., Ji, K., & Choi, K. (2014). Endocrine disruption effects of long-term exposure to perfluorodecanoic acid (PFDA) and perfluorotridecanoic acid (PFTrDA) in zebrafish (*Danio rerio*) and related mechanisms. *Chemosphere*, 108, 360–366. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.01.080>
- Johnson, N. P., Hummelshoj, L., Adamson, G. D., Keckstein, J., Taylor, H. S., Abrao, M. S., Bush, D., Kiesel, L., Tamimi, R., Sharpe-Timms, K. L., Rombauts, L., &

- Giudice, L. C. (2017). World endometriosis society consensus on the classification of endometriosis. *Human Reproduction*, 32(2), 315–324. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew293>
- Kalra, R., McDonnell, R., Stewart, F., Hart, R. J., Hickey, M., & Farquhar, C. (2024). Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometrioma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004992.PUB4>
- Kättström, D., Beronius, A., Boije af Gennäs, U., Rudén, C., & Ågerstrand, M. (2025). Impact of the new hazard classes in the CLP regulation on EU chemicals legislation. *Environmental Sciences Europe*, 37(1). <https://doi.org/10.1186/s12302-025-01054-4>
- Kazazian, J., Boehm, C. D., & Seltzer, W. K. (2000). ACMG recommendations for standards for interpretation of sequence variations. *Genetics in Medicine*, 2(5), 302–303. <https://doi.org/10.1097/00125817-200009000-00009>
- Kearns, W. G., Stamoulis, G., Glick, J., Baisch, L., Benner, A., Brough, D., Du, L., Wilson, B., Kearns, L., Ng, N., Seshan, M., & Anchan, R. (2024). The Application of Knowledge Engineering via the Use of a Biomimetic Digital Twin Ecosystem, Phenotype-Driven Variant Analysis, and Exome Sequencing to Understand the Molecular Mechanisms of Disease. *Journal of Molecular Diagnostics*, 26(7), 543–551. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2024.03.004>
- Keckstein, J., Saridogan, E., Ulrich, U. A., Sillem, M., Oppelt, P., Schweppe, K. W., Krentel, H., Janschek, E., Exacoustos, C., Malzoni, M., Mueller, M., Roman, H., Condous, G., Forman, A., Jansen, F. W., Bokor, A., Simeanea, V., & Hudelist, G. (2021). The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 100(7), 1165–1175. <https://doi.org/10.1111/aogs.14099>

- Keil, A. P., Buckley, J. P., Brien, K. M. O., Ferguson, K. K., Zhao, S., & White, A. J. (2020). A Quantile-Based g-Computation Approach to Addressing the Effects of Exposure Mixtures. *Environmental Health Perspectives*, 128(4), 1–10. <https://doi.org/10.1289/EHP5838>
- Khazaei, M., Christie, E., Cheng, W., Michalsen, M., Field, J., & Ng, C. (2021). Perfluoroalkyl acid binding with peroxisome proliferator-activated receptors α , γ , and δ , and fatty acid binding proteins by equilibrium dialysis with a comparison of methods. *Toxics*, 9(3), 1–16. <https://doi.org/10.3390/toxics9030045>
- Kim, B. G., Yoo, J. Y., Kim, T. H., Shin, J. H., Langenheim, J. F., Ferguson, S. D., Fazleabas, A. T., Young, S. L., Lessey, B. A., & Jeong, J. W. (2015). Aberrant activation of signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) signaling in endometriosis. *Human Reproduction*, 30(5), 1069–1078. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev050>
- Kim, Y. R., White, N., Bräunig, J., Vijayasarathy, S., Mueller, J. F., Knox, C. L., Harden, F. A., Pacella, R., & Toms, L. M. L. (2020). Per- and poly-fluoroalkyl substances (PFASs) in follicular fluid from women experiencing infertility in Australia. *Environmental Research*, 190(July). <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109963>
- Kina, B. G., Topbas Selcuki, N. F., Bahat, P. Y., Usta, T., Aydin, S., Rahmioglu, N., Tuncer, F. N., & Oral, E. (2023). Whole exome sequencing reveals novel candidate variants for endometriosis utilizing multiple affected members in a single family. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, e2312. <https://doi.org/10.1002/mgg3.2312>
- Kitawaki, J., Kado, N., Ishihara, H., Koshihara, H., Kitaoka, Y., & Honjo, H. (2002). Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 83(1–5), 149–155. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(02\)00260-1](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(02)00260-1)
- Klemmt, P. A., & Starzinski-Powitz, A. (2018). Molecular and Cellular Pathogenesis of

- Endometriosis. *Current Women's Health Reviews*, 14(2), 1–11.
<https://doi.org/10.2174/1573404813666170306163448>
- Kobayashi, H., Imanaka, S., Yoshimoto, C., Matsubara, S., & Shigetomi, H. (2024). Rethinking the pathogenesis of endometriosis: Complex interactions of genomic, epigenetic, and environmental factors. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, June, 1771–1784. <https://doi.org/10.1111/jog.16089>
- Koppolu, A., Maksym, R. B., Paskal, W., Machnicki, M., Rak, B., Pepek, M., Garbicz, F., Pelka, K., Kusmierczyk, Z., Jacko, J., Rydzanicz, M., Banach-Orlowska, M., Stoklosa, T., Ploski, R., Malejczyk, J., Włodarski, P. K., Pepek, M., Garbicz, F., Pełka, K., ... Włodarski, P. K. (2021). Epithelial cells of deep infiltrating endometriosis harbor mutations in cancer driver genes. *Cells*, 10(749), 1–12.
<https://doi.org/10.3390/cells10040749>
- Kotlyar, A. M., Mamillapalli, R., Flores, V. A., & Taylor, H. S. (2021). Tofacitinib alters STAT3 signaling and leads to endometriosis lesion regression. *Molecular Human Reproduction*, 27(4), 1–11. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaab016>
- Kurose, S., Nakayama, K., Razia, S., Ishikawa, M., Ishibashi, T., Yamashita, H., Sato, S., Sakiyama, A., Yoshioka, S., Kobayashi, M., Nakayama, S., Otuski, Y., Ishikawa, N., & Kyo, S. (2021). Whole-exome sequencing of rare site endometriosis-associated cancer. *Diseases*, 9(1), 14. <https://doi.org/10.3390/diseases9010014>
- Kvaskoff, M., Mahamat-Sale, Y., Farland, L. V., Shigesu, N., Terry, K. L., Harris, H. R., Roman, H., Becker, C. M., As-Sani, S., Zondervan, K. T., Horne, A. W., & Missmer, S. A. (2021). Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 27(2), 393–420.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa045>
- Kvaskoff, M., Mu, F., Terry, K. L., Harris, H. R., Poole, E. M., Farland, L., & Missmer, S. A. (2015). Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases?

<https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMV013>

La Merrill, M. A., Vandenberg, L. N., Smith, M. T., Goodson, W., Browne, P., Patisaul, H. B., Guyton, K. Z., Kortenkamp, A., Cogliano, V. J., Woodruff, T. J., Rieswijk, L., Sone, H., Korach, K. S., Gore, A. C., Zeise, L., & Zoeller, R. T. (2020). Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(1), 45–57. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0273-8>

Lac, V., Verhoef, L., Aguirre-Hernandez, R., Nazeran, T. M., Tessier-Cloutier, B., Praetorius, T., Orr, N. L., Noga, H., Lum, A., Khattra, J., Prentice, L. M., Co, D., Köbel, M., Mijatovic, V., Lee, A. F., Pasternak, J., Bleeker, M. C., Krämer, B., Brucker, S. Y., ... Anglesio, M. S. (2019). Iatrogenic endometriosis harbors somatic cancer-driver mutations. *Human Reproduction*, 34(1), 69–78. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey332>

Laganà, A. S., La Rosa, V. L., Rapisarda, A. M. C., Valenti, G., Sapia, F., Chiofalo, B., Rossetti, D., Ban Frangež, H., Vrtačnik Bokal, E., & Giovanni Vitale, S. (2017). Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. *International Journal of Women's Health*, 9, 323. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S119729>

Laganà, A. S., Vitale, S. G., Salmeri, F. M., Triolo, O., Ban Frangež, H., Vrtačnik-Bokal, E., Stojanovska, L., Apostolopoulos, V., Granese, R., & Sofo, V. (2017). Unus pro omnibus, omnes pro uno: A novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis. *Medical Hypotheses*, 103, 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.03.032>

Lai, T. T., Eken, Y., & Wilson, A. K. (2020). Binding of Per- And Polyfluoroalkyl Substances to the Human Pregnane X Receptor. *Environmental Science and*

Technology, 54(24), 15986–15995. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c04651>

Lalami, I., Abo, C., Borghese, B., Chapron, C., & Vaiman, D. (2021). Genomics of Endometriosis: From Genome Wide Association Studies to Exome Sequencing. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14). <https://doi.org/10.3390/ijms22147297>

Landrum, M. J., Lee, J. M., Riley, G. R., Jang, W., Rubinstein, S., Church, D. M., & Maglott, D. R. (2014). ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic Acids Research*, 42(November 2013), 980–985. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1113>

Lara-Ramos, A., Álvarez-Salvago, F., Fernández-Lao, C., Galiano-Castillo, N., Ocón-Hernández, O., Mazheika, M., Salinas-Asensio, M. M., Mundo-López, A., Arroyo-Morales, M., Cantarero-Villanueva, I., & Artacho-Cordón, F. (2021). Widespread Pain Hypersensitivity and Lumbopelvic Impairments in Women Diagnosed with Endometriosis. *Pain Medicine (United States)*, 22(9), 1970–1981. <https://doi.org/10.1093/PM/PNAA463>,

Lebovic, D. I., & Falcone, T. (2022). Endometriosis. *Clinical Reproductive Medicine and Surgery: A Practical Guide, Fourth Edition*, 535–551. https://doi.org/10.1007/978-3-030-99596-6_24

Leone Roberti Maggiore, U., Chiappa, V., Ceccaroni, M., Roviglione, G., Savelli, L., Ferrero, S., Raspagliesi, F., & Spanò Bascio, L. (2024). Epidemiology of infertility in women with endometriosis. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 92(December 2023), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102454>

Lewis, C. M., & Vassos, E. (2020). Polygenic risk scores: From research tools to clinical instruments. *Genome Medicine*, 12(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00742-5>

- Li, J., Cao, H., Feng, H., Xue, Q., Zhang, A., & Fu, J. (2020). Evaluation of the Estrogenic/Antiestrogenic Activities of Perfluoroalkyl Substances and Their Interactions with the Human Estrogen Receptor by Combining in Vitro Assays and in Silico Modeling. *Environmental Science and Technology*, 54(22), 14514–14524. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c03468>
- Li, J., Quan, X., Lei, S., Huang, Z., Wang, Q., & Xu, P. (2021). PFOS inhibited normal functional development of placenta cells via ppar γ signaling. *Biomedicines*, 9(6). <https://doi.org/10.3390/biomedicines9060677>
- Li, L., Guo, Y., Ma, S., Wen, H., Li, Y., & Qiao, J. (2024). Association between exposure to per- and perfluoroalkyl substances (PFAS) and reproductive hormones in human: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Research*, 241(October 2023), 117553. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117553>
- Li, X., Zhang, Y., Zhao, L., Wang, L., Wu, Z., Mei, Q., Nie, J., Li, X., Li, Y., Fu, X., Wang, X., Meng, Y., & Han, W. (2014). Whole-exome sequencing of endometriosis identifies frequent alterations in genes involved in cell adhesion and chromatin-remodeling complexes. *Human Molecular Genetics*, 23(22), 6008–6021. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu330>
- Li, Y., Fletcher, T., Mucs, D., Scott, K., Lindh, C. H., Tallving, P., & Jakobsson, K. (2018). Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occup Environ Med*, 75, 46–51. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104651>
- Linder, A., Westbom-Fremer, S., Mateoiu, C., Olsson Widjaja, A., Österlund, T., Veerla, S., Ståhlberg, A., Ulfenborg, B., Hedenfalk, I., & Sundfeldt, K. (2024). Genomic alterations in ovarian endometriosis and subsequently diagnosed ovarian carcinoma. *Human Reproduction*, 39(5), 1141–1154. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae043>

- Liu, F., Zhou, J., Zhang, X., Fang, S., Liu, R., Chen, G., Luo, Y., Zhang, Z., Cheng, Y., Wang, L., Guo, J., & Zou, Y. (2022). Whole-exome sequencing and functional validation reveal a rare missense variant in MMP7 that confers ovarian endometriosis risk. *Human Molecular Genetics*, 31(15), 2595–2605. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac062>
- Louis, G. M. B., Peterson, C. M., Chen, Z., Hediger, M. L., Croughan, M. S., Sundaram, R., Stanford, J. B., Fujimoto, V. Y., Varner, M. W., Giudice, L. C., Kennedy, A., Sun, L., Wu, Q., & Kannan, K. (2012). Perfluorochemicals and endometriosis: The ENDO study. *Epidemiology*, 23(6), 799–805. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31826cc0cf>
- Lozano-Lozano, M., Mundo-López, A., San-Sebastian, A. P., Galiano-Castillo, N., Fernandez-Lao, C., Cantarero-Villanueva, I., Arroyo-Morales, M., Ocón-Hernández, O., & Artacho-Cordón, F. (2021). Limitations in Activities of Daily Living Among Spanish Women Diagnosed With Endometriosis. *American Journal of Occupational Therapy*, 75(6). <https://doi.org/10.5014/AJOT.2021.044974>,
- Lv, G., & Sun, X. (2021). The molecular-level understanding of the uptake of PFOS and its alternatives (6:2 Cl-PFESA and OBS) into phospholipid bilayers. *Journal of Hazardous Materials*, 417. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125991>
- Macarthur, D. G., Manolio, T. A., Dimmock, D. P., Rehm, H. L., Shendure, J., Abecasis, G. R., Adams, D. R., & Altman, R. B. (2014). Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. *Nature*, 508, 469–476. <https://doi.org/10.1038/nature13127>
- Macer, M. L., & Taylor, H. S. (2012). Endometriosis and Infertility: A Review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-associated Infertility. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 39(4), 535–549. <https://doi.org/10.1016/J.OGC.2012.10.002>

- Maddern, J., Grundy, L., Castro, J., & Brierley, S. M. (2020). Pain in Endometriosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14(October), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.590823>
- Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N. J., Goldstein, D. B., Hindorff, L. A., Hunter, D. J., McCarthy, M. I., Ramos, E. M., Cardon, L. R., Chakravarti, A., Cho, J. H., Guttmacher, A. E., Kong, A., Kruglyak, L., Mardis, E., Rotimi, C. N., Slatkin, M., Valle, D., Whittemore, A. S., ... Visscher, P. M. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, 461(7265), 747–753. <https://doi.org/10.1038/nature08494>
- Marigorta, U. M., Gibson, G., Sciences, H., & Fabra, U. P. (2018). Replicability and Prediction: lessons and challenges from GWAS. *Trends in Genetics*, 34(7), 504–517. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2018.03.005>
- Marquardt, R. M., Kim, T. H., Shin, J. H., & Jeong, J. W. (2019). Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15). <https://doi.org/10.3390/IJMS20153822>
- Martín-Leyva, A., Peinado, F. M., Ocón-Hernández, O., Olivas-Martínez, A., Luque, A., León, J., Lendínez, I., Cardona, J., Lara-Ramos, A., Olea, N., Fernández, M. F., & Artacho-Cordón, F. (2024). Environmental Exposure to Persistent Organic Pollutants and Its Association with Endometriosis Risk: Implications in the Epithelial-Mesenchymal Transition Process. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8), 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijms25084420>
- Maruyama, T. (2022). A Revised Stem Cell Theory for the Pathogenesis of Endometriosis. *Journal of Personalized Medicine*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/jpm12020216>
- Mason, B. R., Chatterjee, D., Menias, C. O., Thaker, P. H., Siegel, C. L., & Yano, M.

- (2020). Encyclopedia of endometriosis: a pictorial rad-path review. *Abdominal Radiology*, 45(6), 1587–1607. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02381-w>
- Masuda, H., Schwab, K. E., Filby, C. E., Tan, C. S. C., Tsaltas, J., Weston, G. C., & Gargett, C. E. (2021). Endometrial stem/progenitor cells in menstrual blood and peritoneal fluid of women with and without endometriosis. *Reproductive BioMedicine Online*, 43(1), 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.04.008>
- Masuda, T., Low, S.-K., Akiyama, M., Hirata, M., Ueda, Y., Matsuda, K., Kimura, T., Murakami, Y., Kubo, M., Kamatani, Y., & Okada, Y. (2020). GWAS of five gynecologic diseases and cross-trait analysis in Japanese. *European Journal of Human Genetics*, 28(1), 95–107. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0495-1>
- Matalliotaki, C., Matalliotakis, M., Zervou, M. I., Trivli, A., Matalliotakis, I., Mavromatidis, G., Spandidos, D. A., Albertsen, H. M., Chettier, R., Ward, K., & Goulielmos, G. N. (2018). Co-existence of endometriosis with 13 non-gynecological co-morbidities: Mutation analysis by whole exome sequencing. *Molecular Medicine Reports*, 18(6), 5053–5057. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9521>
- Matalliotakis, I. M., Cakmak, H., Fragouli, Y. G., Goumenou, A. G., Mahutte, N. G., & Arici, A. (2008). Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 277(5), 389–393. <https://doi.org/10.1007/S00404-007-0479-1>
- Matias-Guiu, X., & Stewart, C. J. R. (2018). Endometriosis-associated ovarian neoplasia. In *Pathology* (Vol. 50, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.10.006>
- Matsuzaki, S., & Darcha, C. (2012). Epithelial to mesenchymal transition-like and mesenchymal to epithelial transition-like processes might be involved in the pathogenesis of pelvic endometriosis. *Human Reproduction*, 27(3), 712–721. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DER442>,

- Matsuzaki, S., & Darcha, C. (2013). Involvement of the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in the Cellular and Molecular Mechanisms of Fibrosis in Endometriosis. *PLoS ONE*, 8(10). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0076808>,
- Matta, K., Lefebvre, T., Vigneau, E., Cariou, V., Marchand, P., Guitton, Y., Royer, A. L., Ploteau, S., Le Bizec, B., Antignac, J. P., & Cano-Sancho, G. (2022). Associations between persistent organic pollutants and endometriosis: A multiblock approach integrating metabolic and cytokine profiling. *Environment International*, 158. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106926>
- Mazur-Bialy, A., Tim, S., Pepek, A., Skotniczna, K., & Naprawa, G. (2024). Holistic Approaches in Endometriosis - as an Effective Method of Supporting Traditional Treatment: A Systematic Search and Narrative Review. *Reproductive Sciences*, 31(11). <https://doi.org/10.1007/S43032-024-01660-2>,
- McAdam, J., & Bell, E. M. (2023). Determinants of maternal and neonatal PFAS concentrations: a review. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 22(1), 1–33. <https://doi.org/10.1186/s12940-023-00992-x>
- McNamara, H. C., Frawley, H. C., Donoghue, J. F., Readman, E., Healey, M., Ellett, L., Reddington, C., Hicks, L. J., Harlow, K., Rogers, P. A. W., & Cheng, C. (2021). Peripheral, Central, and Cross Sensitization in Endometriosis-Associated Pain and Comorbid Pain Syndromes. *Frontiers in Reproductive Health*, 3(September), 1–9. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.729642>
- Méar, L., Herr, M., Fauconnier, A., Pineau, C., & Vialard, F. (2020). Polymorphisms and endometriosis: A systematic review and meta-analyses. *Human Reproduction Update*, 26(1), 73–103. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz034>
- Meneguzzi, A., Fava, C., Castelli, M., & Minuz, P. (2021). Exposure to Perfluoroalkyl Chemicals and Cardiovascular Disease: Experimental and Epidemiological Evidence. *Frontiers in Endocrinology*, 12.

<https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.706352>,

- Mishra, J. S., Bosse, B., Hoppe, K. K., Malecki, K., Hetzel, S. J., & Kumar, S. (2025). Perfluoroalkyl substances (PFAS) exposure and preeclampsia risk: Impaired angiogenesis through suppression of VEGF signaling. *Reproductive Toxicology*, 132(October 2024), 108827. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2024.108827>
- Missmer, S. A., Hankinson, S. E., Spiegelman, D., Barbieri, R. L., Marshall, L. M., & Hunter, D. J. (2004). Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *American Journal of Epidemiology*, 160(8), 784–796. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWH275>
- Monica Lind, P., & Lind, L. (2020). Are Persistent Organic Pollutants Linked to Lipid Abnormalities, Atherosclerosis and Cardiovascular Disease? A Review. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*, 9(3), 334–348. <https://doi.org/10.12997/JLA.2020.9.3.334>
- Monlong, J., Cossette, P., Meloche, C., Rouleau, G., Girard, S. L., & Bourque, G. (2018). Human copy number variants are enriched in regions of low mappability. *Nucleic Acids Research*, 46(14), 7236–7249. <https://doi.org/10.1093/nar/gky538>
- Montanari, E., Dauser, B., Keckstein, J., Kirchner, E., Nemeth, Z., & Hudelist, G. (2019). Association between disease extent and pain symptoms in patients with deep infiltrating endometriosis. *Reproductive BioMedicine Online*, 39(5), 845–851. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.06.006>
- Montazeri, P., Güil-oumrait, N., Marquez, S., Cirugeda, L., & Beneito, A. (2023). Prenatal Exposure to Multiple Endocrine-Disrupting Chemicals and Childhood BMI Trajectories in the INMA Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*, 131(10), 16–18. <https://doi.org/10.1289/EHP11103>
- Moradi, Y., Shams-Beyranvand, Mehran, Sorour Khateri, Saeedeh Gharahjeh, Shahrzad Tehrani⁵, Fatemeh Varse Tiyyuri, A., & Najmi, & Z. (2021). A systematic

- review on the prevalence of endometriosis in women Yousef. *Indian J Med Res*, 446–454. <https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR>
- Morassutto, C., Monasta, L., Ricci, G., Barbone, F., & Ronfani, L. (2016). Incidence and estimated prevalence of endometriosis and adenomyosis in Northeast Italy: A data linkage study. *PLoS ONE*, 11(4), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154227>
- Mundo-López, A., Ocón-Hernández, O., Lozano-Lozano, M., San-Sebastián, A., Fernández-Lao, C., Galiano-Castillo, N., Cantarero-Villanueva, I., Arroyo-Morales, M., & Artacho-Cordón, F. (2021). Impact of symptom burden on work performance status in Spanish women diagnosed with endometriosis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 261, 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.04.008>
- Mundo-López, A., Ocón-Hernández, O., San-Sebastián, A. P., Galiano-Castillo, N., Rodríguez-Pérez, O., Arroyo-Luque, M. S., Arroyo-Morales, M., Cantarero-Villanueva, I., Fernández-Lao, C., & Artacho-Cordón, F. (2020). Contribution of chronic fatigue to psychosocial status and quality of life in spanish women diagnosed with endometriosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(11). <https://doi.org/10.3390/IJERPH17113831>,
- Ng, P. C., & Henikoff, S. (2003). SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic Acids Research*, 31(13), 3812–3814. <https://doi.org/10.1093/nar/gkg509>
- NICE guidelin. (2024). *Endometriosis: diagnosis and management (NG73)* (Issue November 2024). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73>
- Nnoaham, K. E., Hummelshoj, L., Webster, P., d’Hooghe, T., de Cicco Nardone, F., de Cicco Nardone, C., Jenkinson, C., Kennedy, S. H., & Zondervan, K. T. (2019). Reprint of: Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a

multicenter study across ten countries. *Fertility and Sterility*, 112(4), e137–e152.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.082>

Nousiainen, S., Kuismin, O., Reinikka, S., Manninen, R., Khamaiseh, S., Kuivalainen, M., Terho, A., Koivurova, S., Niinimäki, M., Salokas, K., Varjosalo, M., Ahtikoski, A., Bützow, R., Lindgren, O., Uimari, O., Vahteristo, P., Niinimaki, M., Salokas, K., Varjosalo, M., ... Vahteristo, P. (2023). Whole-exome sequencing reveals candidate high-risk susceptibility genes for endometriosis. *Human Genomics*, 17(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00538-9>

Nurk, S., Koren, S., Rhie, A., Rautiainen, M., Bzikadze, A. V., Mikheenko, A., Vollger, M. R., Altemose, N., Uralsky, L., Gershman, A., Aganezov, S., Hoyt, S. J., Diekhans, M., Logsdon, G. A., & Phillippy, A. M. (2022). The complete sequence of a human genome. *Science*, 376(April), 44–53. <https://doi.org/doi:10.1126/science.abj6987>

Nyholt, D. R., Low, S. K., Anderson, C. A., Painter, J. N., Uno, S., Morris, A. P., MacGregor, S., Gordon, S. D., Henders, A. K., Martin, N. G., Attia, J., Holliday, E. G., McEvoy, M., Scott, R. J., Kennedy, S. H., Treloar, S. A., Missmer, S. A., Adachi, S., Tanaka, K., ... Montgomery, G. W. (2012). Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nature Genetics*, 44(12), 1355–1359. <https://doi.org/10.1038/NG.2445>

Olkowska-Truchanowicz, J., Sztokfisz-Ignasiak, A., Zwierzchowska, A., Janiuk, I., Dąbrowski, F., Korczak-Kowalska, G., Barcz, E., Bocian, K., & Malejczyk, J. (2021). Endometriotic Peritoneal Fluid Stimulates Recruitment of CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ Treg Cells. *Journal of Clinical Medicine*, 10(17). <https://doi.org/10.3390/JCM10173789>

OMS. (2024). *Endometriosis*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>

- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Paffoni, A., Casalechi, M., De Ziegler, D., Cicinelli, E., Somigliana, E., Viganò, P., & Vitagliano, A. (2024). Live Birth After Oocyte Donation In Vitro Fertilization Cycles in Women With Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open*, 7(1), e2354249. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2023.54249>
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-wilson, E., Mcdonald, S., ... Prisma, M. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ Open*, 372(n160). <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- Pagnamenta, A. T., Camps, C., Giacomuzzi, E., Taylor, J. M., Hashim, M., Calpena, E., Kaisaki, P. J., Hashimoto, A., Yu, J., Sanders, E., Schwessinger, R., Hughes, J. R., Lunter, G., Dreau, H., Ferla, M., Lange, L., Kesim, Y., Ragoussis, V., Vavoulis, D. V., ... Manzur, A. (2023). Structural and non-coding variants increase the diagnostic yield of clinical whole genome sequencing for rare diseases. *Genome Medicine*, 15(94), 1–25. <https://doi.org/10.1186/s13073-023-01240-0>
- Painter, J. N., Anderson, C. A., Nyholt, D. R., MacGregor, S., Lin, J., Lee, S. H., Lambert, A., Zhao, Z. Z., Roseman, F., Guo, Q., Gordon, S. D., Wallace, L., Henders, A. K., Visscher, P. M., Kraft, P., Martin, N. G., Morris, A. P., Treloar, S. A., Kennedy, S. H., ... Zondervan, K. T. (2011). Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nature Genetics*, 43(1), 51–54. <https://doi.org/10.1038/ng.731>

- Parazzini, F., Cipriani, S., Bravi, F., Pelucchi, C., Chiaffarino, F., Ricci, E., & Viganò, P. (2013). A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 209(2), 106.e1-106.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.039>
- Parazzini, F., Esposito, G., Tozzi, L., Noli, S., & Bianchi, S. (2017). Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 209, 3–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.021>
- Paul, A. G., Jones, K. C., & Sweetman, A. J. (2009). A first global production, emission, and environmental inventory for perfluorooctane sulfonate. *Environmental Science and Technology*, 43(2), 386–392. <https://doi.org/10.1021/es802216n>
- Pavek, P. (2016). Pregnane X receptor (PXR)-mediated gene repression and cross-talk of PXR with other nuclear receptors via coactivator interactions. *Frontiers in Pharmacology*, 7(NOV), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00456>
- Peinado, F. M., Lendínez, I., Sotelo, R., Iribarne-Durán, L. M., Fernández-Parra, J., Vela-Soria, F., Olea, N., Fernández, M. F., Freire, C., León, J., Pérez-Cabrera, B., Ocón-Hernández, O., & Artacho-Cordón, F. (2020). Association of urinary levels of bisphenols A, F, and S with endometriosis risk: Preliminary results of the EndEA study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph17041194>
- Peinado, F. M., Ocón-Hernández, O., Iribarne-Durán, L. M., Vela-Soria, F., Ubiña, A., Padilla, C., Mora, J. C., Cardona, J., León, J., Fernández, M. F., Olea, N., & Artacho-Cordón, F. (2020). Cosmetic and personal care product use, urinary levels of parabens and benzophenones, and risk of endometriosis: results from the EndEA study. *Environmental Research*, October. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110342>
- Peinado, F. M., Olivas-Martínez, A., Iribarne-Durán, L. M., Ubiña, A., León, J., Vela-

- Soria, F., Fernández-Parra, J., Fernández, M. F., Olea, N., Freire, C., Ocón-Hernández, O., & Artacho-Cordón, F. (2023). Cell cycle, apoptosis, cell differentiation, and lipid metabolism gene expression in endometriotic tissue and exposure to parabens and benzophenones. *Science of the Total Environment*, 879(December 2022). <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.163014>
- Peinado, F. M., Olivas-Martínez, A., Lendínez, I., Iribarne-Durán, L. M., León, J., Fernández, M. F., Sotelo, R., Vela-Soria, F., Olea, N., Freire, C., Ocón-Hernández, O., & Artacho-Cordón, F. (2023). Expression Profiles of Genes Related to Development and Progression of Endometriosis and Their Association with Paraben and Benzophenone Exposure. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23). <https://doi.org/10.3390/ijms242316678>
- Peng, G., Yim, E. K., Dai, H., Jackson, A. P., van der Burgt, I., Pan, M. R., Hu, R., Li, K., & Lin, S. Y. (2009). BRIT1/MCPH1 links chromatin remodelling to DNA damage response. *Nature Cell Biology*, 11(7), 865–872. <https://doi.org/10.1038/ncb1895>
- Pérez, F., Nadal, M., Navarro-Ortega, A., Fàbrega, F., Domingo, J. L., Barceló, D., & Farré, M. (2013). Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues. *Environment International*, 59, 354–362. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.06.004>
- Peterson, C. M., Johnstone, E. B., Hammoud, A. O., Stanford, J. B., Varner, M. W., Kennedy, A., Chen, Z., Sun, L., Fujimoto, V. Y., Hediger, M. L., & Buck Louis, G. M. (2013). Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 208(6), 451.e1-451.e11. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2013.02.040>
- Raghavan, R., Romano, M. E., Karagas, M. R., & Penna, F. J. (2021). *Pathogenesis of Hypospadias: a Review*. 5(4), 499–511. <https://doi.org/10.1007/s40572-018-0214-z>.Pharmacologic

- Rahmioglu, N., Mortlock, S., Ghiasi, M., Møller, P. L., Stefansdottir, L., Galarneau, G., Turman, C., Danning, R., Law, M. H., Sapkota, Y., Christofidou, P., Skarp, S., Giri, A., Banasik, K., Krassowski, M., Lepamets, M., Marciniak, B., Nõukas, M., Perro, D., ... Zondervan, K. T. (2023). The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions. *Nature Genetics*, 55(3), 423–436. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01323-z>
- Rahmioglu, N., Nyholt, D. R., Morris, A. P., Missmer, S. A., Montgomery, G. W., & Zondervan, K. T. (2014). Genetic variants underlying risk of endometriosis: Insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Human Reproduction Update*, 20(5), 702–716. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu015>
- Rentzsch, P., Schubach, M., Shendure, J., & Kircher, M. (2021). CADD-Splice—improving genome-wide variant effect prediction using deep learning-derived splice scores. *Genome Medicine*, 13(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00835-9>
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., & Das, S. (2015). ACMG Standards and Guidelines Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, 17(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Richterova, D., Govartsb, E., Fabelova, L., Rausova, K., Martin, L. R., L. Gilles, S. Remy, Colles, A., Rambaude, L., Riouc, M., Gabrield, C., Sarigiannisd, D., Pedraza-Diaze, S., Ramose, J. J., Kosjekf, T., Tratnikf, J. S., Lignellg, S., Gyllenhammarg, I., Thomsenh, C., ... Murínovaa, Ľ. P. (2023). PFAS levels and determinants of variability in exposure in European teenagers – Results from the HBM4EU aligned studies (2014 – 2021). *International Journal of Hygiene and Environmental*

Health, 247. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114057>

Rickard, B. P., Rizvi, I., & Fenton, S. E. (2022). Per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS) and female reproductive outcomes: PFAS elimination, endocrine-mediated effects, and disease. *Toxicology*, 465(June 2021). <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.153031>

Riiskjær, M., Forman, A., Kesmodel, U. S., Andersen, L. M., Ljungmann, K., & Seyer-Hansen, M. (2018). Pelvic pain and quality of life before and after laparoscopic bowel resection for rectosigmoid endometriosis: A prospective, observational study. *Diseases of the Colon and Rectum*, 61(2), 221–229. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000970>,

Rivera-Núñez, Z., Kinkade, C. W., Khoury, L., Brunner, J., Murphy, H., Wang, C., Kannan, K., Miller, R. K., O'Connor, T. G., & Barrett, E. S. (2023). Prenatal perfluoroalkyl substances exposure and maternal sex steroid hormones across pregnancy. *Environmental Research*, 220(October 2022). <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115233>

Rosato, I., Bonato, T., Fletcher, T., Batzella, E., & Canova, C. (2024). Estimation of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) half-lives in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Research*, 242(September 2023), 117743. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117743>

Rotunno, M., Barajas, R., Clyne, M., Hoover, E., Simonds, N. I., Lam, T. K., Mechanic, L. E., Goldstein, A. M., Gillanders, E., & Services, H. (2021). A systematic literature review of whole exome and genome sequencing population studies of genetic susceptibility to cancer Melissa. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 29(8), 1519–1534. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1551.A>

Rowlands, I. J., Hockey, R., Abbott, J. A., Montgomery, G. W., & Mishra, D. (2022). Body mass index and the diagnosis of endometriosis : Findings from a national

- data linkage cohort study. *Obesity Research & Clinical Practice*, 16(3), 235–241.
<https://doi.org/10.1016/j.orcp.2022.04.002>
- Roy, S., Moran, J., Danasekaran, K., O'Brien, K., & Dakshanamurthy, S. (2024). Large-Scale Screening of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Binding Interactions and Their Mixtures with Nuclear Receptors. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(15). <https://doi.org/10.3390/ijms25158241>
- Saavalainen, L., Lassus, H., But, A., Tiitinen, A., Härkki, P., Gissler, M., Pukkala, E., & Heikinheimo, O. (2018). Risk of Gynecologic Cancer According to the Type of Endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*, 131(6), 1095–1102.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002624>
- Sampson, J. A. (1927). Peritoneal Endometriosis Due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Peritoneal Cavity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 14, 442–469. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(15\)30003-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(15)30003-X)
- Sanfilippo, J. S., Wakim, N. G., Schikler, K. N., & Yussman, M. A. (1986). Endometriosis in association with uterine anomaly. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 154(1), 39–43. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90389-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(86)90389-3)
- Santin, A., Spedicati, B., Morgan, A., Lenarduzzi, S., Tesolin, P., Nardone, G. G., Mazzà, D., Di Lorenzo, G., Romano, F., Buonomo, F., Mangogna, A., Concas, M. P., Zito, G., Ricci, G., & Girotto, G. (2023). Puzzling out the genetic architecture of endometriosis: Whole-exome sequencing and novel candidate gene identification in a deeply clinically characterised cohort. *Biomedicines*, 11(8).
<https://doi.org/10.3390/biomedicines11082122>
- Sapkota, Y., Low, S.-K., Attia, J., Gordon, S. D., Henders, A. K., Holliday, E. G., Macgregor, S., Martin, N. G., McEvoy, M., Morris, A. P., Takahashi, A., Scott, R. J., Kubo, M., Zondervan, K. T., Montgomery, G. W., & Nyholt, D. R. (2015). Association between endometriosis and the interleukin 1A (IL1A) locus. *Human*

Reproduction, 30(1), 239–248. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu267>

Sapkota, Y., Vivo, I. De, Steinhorsdottir, V., Fassbender, A., Bowdler, L., Buring, J. E., Edwards, T. L., Jones, S., Dorien, O., Peterse, D., Rexrode, K. M., Ridker, P. M., Schork, A. J., Thorleifsson, G., Wallace, L. M., Werge, T. M., Thompson, W. K., Kraft, P., Morris, A. P., ... Montgomery, G. W. (2017). Analysis of potential protein-modifying variants in 9000 endometriosis patients and 150000 controls of European ancestry. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10440-9>

Savarese, M., Valipakka, S., Johari, M., Hackman, P., & Udd, B. (2020). Is Gene-Size an Issue for the Diagnosis of Skeletal Muscle Disorders. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 7(3), 203–216. <https://doi.org/10.3233/JND-190459>,

Schrenk, D., Bignami, M., Bodin, L., Chipman, J. K., del Mazo, J., Grasl-Kraupp, B., Hogstrand, C., Hoogenboom, L., Leblanc, J. C., Nebbia, C. S., Nielsen, E., Ntzani, E., Petersen, A., Sand, S., Vleminckx, C., Wallace, H., Barregård, L., Ceccatelli, S., Cravedi, J. P., ... Schwerdtle, T. (2020). Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA Journal*, 18(9). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6223>

Schröter-Kermani, C., Müller, J., Jürling, H., Conrad, A., & Schulte, C. (2013). Retrospective monitoring of perfluorocarboxylates and perfluorosulfonates in human plasma archived by the German Environmental Specimen Bank. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 216(6), 633–640. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.08.004>

Seacat, A. M., Thomford, P. J., Hansen, K. J., Olsen, G. W., Case, M. T., & Butenhoff, J. L. (2002). Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys. *Toxicological Sciences*, 68(1), 249–264. <https://doi.org/10.1093/TOXSCI/68.1.249>,

- Sears, K., Hickey, C., Vincent, R., Stocks-Candelaria, J., Tate, J., Bumgardner, C., Zhang, S., & Miller, J. B. (2024). Establishing a Variant Allele Frequency Cutoff for Manual Curation of Medical Exome Sequencing Data. *Journal of Molecular Diagnostics*, 27(1), 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2024.09.006>
- Seli, E., Berkkanoglu, M., & Arici, A. (2003). Pathogenesis of endometriosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 30(1), 41–61. [https://doi.org/10.1016/S0889-8545\(02\)00052-9](https://doi.org/10.1016/S0889-8545(02)00052-9)
- Sepulcri, R. de P., & Amaral, V. F. d. (2009). Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 142(1), 53–56. <https://doi.org/10.1016/j.EJOGRB.2008.09.003>
- Servicio Andaluz de Salud. (2018). *Guía de Atención a Mujeres con Endometriosis*. https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-mediafile_sasdocumento/2019/guia_endometriosis_2018.pdf
- Shafir, A. L., Farland, L. V., Shah, D. K., Harris, H. R., Kvaskoff, M., Zondervan, K., & Missmer, S. A. (2018). Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 51, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001>
- Sherman, B. T., Hao, M., Qiu, J., Jiao, X., Baseler, M. W., Lane, H. C., Imamichi, T., & Chang, W. (2022). DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). *Nucleic Acids Research*, 50(W1), W216–W221. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKAC194>,
- Shim, J. Y., Laufer, M. R., King, C. R., Lee, T. T. M., Einarsson, J. I., & Tyson, N. (2024). Evaluation and Management of Endometriosis in the Adolescent. *Obstetrics and Gynecology*, 143(1), 44–51. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005448>

- Signorile, P. G., Baldi, A., Viceconte, R., Ronchi, A., & Montella, M. (2023). Pathogenesis of Endometriosis: Focus on Adenogenesis-related Factors. *In Vivo*, 37(5), 1922–1930. <https://doi.org/10.21873/invivo.13288>
- Singh, S., Soliman, A. M., Rahal, Y., Robert, C., Defoy, I., Nisbet, P., & Leyland, N. (2020). Prevalence, Symptomatic Burden, and Diagnosis of Endometriosis in Canada: Cross-Sectional Survey of 30 000 Women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 42(7), 829–838. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.10.038>
- Smarr, M. M., Kannan, K., & Buck Louis, G. M. (2016). Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertility and Sterility*, 106(4), 959–966. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.034>
- Sobalska-Kwapis, M., Smolarz, B., Slomka, M., Szaflik, T., Kepka, E., Kulig, B., Siewierska-Gorska, A., Polak, G., Romanowicz, H., Strapagiel, D., & Szylo, K. (2017). New variants near RHOJ and C2, HLA-DRA region and susceptibility to endometriosis in the Polish population -The genome-wide association study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 217, 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.08.037>
- Søderstrøm, S., Lille-Langøy, R., Yadetie, F., Rauch, M., Milinski, A., Dejaegere, A., Stote, R. H., Goksøyr, A., & Karlsen, O. A. (2022). Agonistic and potentiating effects of perfluoroalkyl substances (PFAS) on the Atlantic cod (*Gadus morhua*) peroxisome proliferator-activated receptors (Ppars). *Environment International*, 163(March). <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107203>
- Sohani, Z. N., Meyre, D., Souza, R. J. De, Joseph, P. G., Gandhi, M., Dennis, B. B., Norman, G., & Anand, S. S. (2015). Assessing the quality of published genetic association studies in meta-analyses : the quality of genetic studies (Q-Genie) tool. *BMC Genetics*, 16(50), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12863-015-0211-2>
- Soliman, A. M., Yang, H., Du, E. X., Kelley, C., & Winkel, C. (2016). The direct and

- indirect costs associated with endometriosis: A systematic literature review. *Human Reproduction*, 31(4), 712–722. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev335>
- Sollis, E., Mosaku, A., Abid, A., Buniello, A., Cerezo, M., Gil, L., Groza, T., Güneş, O., Hall, P., Hayhurst, J., Ibrahim, A., Ji, Y., John, S., Lewis, E., Macarthur, J. A. L., McMahan, A., Osumi-Sutherland, D., Panoutsopoulou, K., Pendlington, Z., ... Harris, L. W. (2023). The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource. *Nucleic Acids Research*, 51(1 D), D977–D985. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1010>
- Somigliana, E., Piani, L. L., Paffoni, A., Salmeri, N., Orsi, M., Benaglia, L., Vercellini, P., & Vigano', P. (2023). Endometriosis and IVF treatment outcomes: unpacking the process. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 21(1), 107. <https://doi.org/10.1186/S12958-023-01157-8>
- Steinbach, N., Hasson, D., Mathur, D., Stratikopoulos, E. E., Sachidanandam, R., Bernstein, E., & Parsons, R. E. (2019). PTEN interacts with the transcription machinery on chromatin and regulates RNA polymerase II-mediated transcription. *Nucleic Acids Research*, 47(11), 5573–5586. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz272>
- Stubleski, J., Salihovic, S., Lind, L., Lind, P. M., van Bavel, B., & Kärman, A. (2016). Changes in serum levels of perfluoroalkyl substances during a 10-year follow-up period in a large population-based cohort. *Environment International*, 95, 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.08.002>
- Suda, K., Nakaoka, H., Yoshihara, K., Ishiguro, T., Tamura, R., Mori, Y., Yamawaki, K., Adachi, S., Takahashi, T., Kase, H., Tanaka, K., Yamamoto, T., Motoyama, T., Inoue, I., & Enomoto, T. (2018). Clonal expansion and diversification of cancer-associated mutations in endometriosis and normal endometrium. *Cell Reports*, 24(7), 1777–1789. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.037>

- Surrey, E., Soliman, A. M., Trenz, H., Blauer-Peterson, C., & Sluis, A. (2020). Impact of Endometriosis Diagnostic Delays on Healthcare Resource Utilization and Costs. *Advances in Therapy*, 37(3), 1087–1099. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01215-x>
- Szczęsna, D., Wieczorek, K., & Jurewicz, J. (2023). An exposure to endocrine active persistent pollutants and endometriosis — a review of current epidemiological studies. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(6), 13974–13993. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-24785-w>
- Szklarczyk, D., Kirsch, R., Koutrouli, M., Nastou, K., Mehryary, F., Hachilif, R., Gable, A. L., Fang, T., Doncheva, N. T., Pyysalo, S., Bork, P., Jensen, L. J., & Von Mering, C. (2023). The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Research*, 51(1 D), D638–D646. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000>
- Szylit, N. A., Cristina, L., Raiza, P., Andrade, A., & Leal, S. (2025). Epidemiology with real-world data: deep endometriosis in women of reproductive age. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 23(eAO1259). <https://doi.org/10.31744/einstein>
- Tam, V., Patel, N., Turcotte, M., Bossé, Y., Paré, G., & Meyre, D. (2019). Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nature Reviews Genetics*, 20(8), 467–484. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0127-1>
- Taylor, R. N., Lebovic, D. I., & Mueller, M. D. (2002). Angiogenic factors in endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 955, 89–100. <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.2002.TB02769.X>,
- Temkin, S. M., Noursi, S., Clayton, J. A., Regensteiner, J. G., & Stratton, P. (2022). Institutes of health research to inform and improve the health of women. A Conference Summary. *Obstetrics & Gynecology*, 140(1), 10–19. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004821>

- Textor, J., Hardt, J., & Knuppel, S. (2011). A Graphical Tool for Analyzing Causal Diagrams. *Epidemiology*, 22(5), 745–746. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318225c2be>
- Tian, Z., Zhang, Y., Zhang, C., Wang, Y., & Zhu, H. L. (2021). Antral follicle count is reduced in the presence of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 42(1), 237–247. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.014>
- Tomassetti, C., Johnson, N. P., Petrozza, J., Abrao, M. S., Einarsson, J. I., Horne, A. W., Lee, T. T. M., Missmer, S., Vermeulen, N., Zondervan, K. T., Grimbizis, G., & De Wilde, R. L. (2021). An International Terminology for Endometriosis, 2021. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 28(11), 1849–1859. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.08.032>
- Tomita, S., Mehrotra, M., Chaoul, J., Houldsworth, J., Kolev, V., & Kalir, T. (2021). A 24 year-old patient with no prior history of endometriosis diagnosed with bilateral ovarian endometrioid adenocarcinoma arising in endometriosis. *Gynecologic Oncology Reports*, 36. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2021.100718>
- Tourny, C., Zouita, A., El Kababi, S., Feuillet, L., Saeidi, A., Laher, I., Weiss, K., Knechtle, B., & Zouhal, H. (2023). Endometriosis and physical activity: A narrative review. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 163(3), 747–756. <https://doi.org/10.1002/IJGO.14898>
- Tran, D. K., & Belaisch, J. (2012). Is it time to change the ASRM classification for endometriosis lesions? Proposal for a functional FOATlaRVS classification. *Gynecological Surgery*, 9(4), 369–373. <https://doi.org/10.1007/s10397-012-0739-3>
- Treangen, T. J., & Salzberg, S. L. (2012). Repetitive DNA and next-generation sequencing: Computational challenges and solutions. *Nature Reviews Genetics*, 13(1), 36–46. <https://doi.org/10.1038/nrg3117>

- Treloar, S. A., O'Connor, D. T., O'Connor, V. M., & Martin, N. G. (1999). Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertility and Sterility*, 71(4), 701–710. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00540-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00540-8)
- Tsai, M. S., Lin, C. Y., Lin, C. C., Chen, M. H., Hsu, S. H. J., Chien, K. L., Sung, F. C., Chen, P. C., & Su, T. C. (2015). Association between perfluoroalkyl substances and reproductive hormones in adolescents and young adults. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 218(5), 437–443. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.03.008>
- Tuttles, F., Keckstein, J., Ulrich, U., Possover, M., Schweppe, K. W., Wustlich, M., Buchweitz, O., Greb, R., Kandolf, O., Mangold, R., Masetti, W., Neis, K., Rauter, G., Reeka, N., Richter, O., Schindler, A. E., Sillem, M., Terruhn, V., & Tinneberg, H. R. (2005). ENZIAN-Score, eine klassifikation der tief infiltrierenden endometriose. *Zentralblatt Fur Gynakologie*, 127(5), 275–281. <https://doi.org/10.1055/S-2005-836904/ID/7/BIB>
- Uimari, O., Rahmioglu, N., Nyholt, D. R., Vincent, K., Missmer, S. A., Becker, C., Morris, A. P., Montgomery, G. W., & Zondervan, K. T. (2017). Genome-wide genetic analyses highlight mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling in the pathogenesis of endometriosis. *Human Reproduction*, 32(4), 780–793. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex024>
- Uno, S., Zembutsu, H., Hirasawa, A., Takahashi, A., Kubo, M., Akahane, T., Aoki, D., Kamatani, N., Hirata, K., & Nakamura, Y. (2010). A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese. *Nature Genetics*, 42(8), 707–710. <https://doi.org/10.1038/ng.612>
- Ushiwaka, T., Yamamoto, S., Yoshii, C., Hashimoto, S., Tsuzuki, T., Taniguchi, K., Izumiya, C., Kobayashi, H., & Maeda, N. (2022). Peritoneal natural killer cell

- chemotaxis is decreased in women with pelvic endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology*, 88(3). <https://doi.org/10.1111/aji.13556>
- Varga, J., Reviczka, A., Háková, H., Švajdler, P., Rabajdová, M., & Ostró, A. (2022). Predictive factors of endometriosis progression into ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*, 15(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00940-8>
- Vela-Soria, F., Serrano-López, L., García-Villanova, J., de Haro, T., Olea, N., & Freire, C. (2020). HPLC-MS/MS method for the determination of perfluoroalkyl substances in breast milk by combining salt-assisted and dispersive liquid-liquid microextraction. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 412(28), 7913–7923. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02924-x>
- Venkatesh, S. S., Wittemans, L. B. L., Palmer, D. S., Baya, N. A., Ferreira, T., Hill, B., Lassen, F. H., Parker, M. J., Reibe, S., Elhakeem, A., Banasik, K., Bruun, M. T., Erikstrup, C., Jensen, B. A., Juul, A., Mikkelsen, C., Nielsen, H. S., Ostrowski, S. R., Pedersen, O. B., ... Lindgren, C. M. (2024). Genome-wide analyses identify 21 infertility loci and over 400 reproductive hormone loci across the allele frequency spectrum. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.03.19.24304530>
- Vercellini, P., Buffo, C., Viganò, P., & Somigliana, E. (2024). Update on Medical Treatment of Endometriosis: New Drugs or New Therapeutic Approaches? *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 1–25. <https://doi.org/10.1159/000542947/918596/UPDATE-ON-MEDICAL-TREATMENT-OF-ENDOMETRIOSIS-NEW>
- Vercellini, P., Eskenazi, B., Consonni, D., Somigliana, E., Parazzini, F., Abbiati, A., & Fedele, L. (2011). Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 17(2), 159–170. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMQ042>
- Vercellini, P., Fedele, L., Aimi, G., Pietropaolo, G., Consonni, D., & Crosignani, P. G.

- (2007). Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 22(1), 266–271. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEL339>
- Vercellini, P., Viganò, P., Bandini, V., Buggio, L., Berlanda, N., & Somigliana, E. (2023). Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertility and Sterility*, 119(5), 727–740. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.018>
- Vercellini, P., Viganò, P., Somigliana, E., & Fedele, L. (2014). Endometriosis: Pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(5), 261–275. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255>
- Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A., & Yang, J. (2017). 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *American Journal of Human Genetics*, 101(1), 5–22. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>
- Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (2015). The Path to Cancer --Three Strikes and You're Out. *The New England Journal of Medicine*, 373(20), 1895–1898. <https://doi.org/10.1056/NEJMP1508811>
- Von Theobald, P., Cottenet, J., Iacobelli, S., & Quantin, C. (2016). Epidemiology of endometriosis in France: A large, nation-wide study based on hospital discharge data. *BioMed Research International*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/3260952>
- Wang, B., Zhang, R., Jin, F., Lou, H., Mao, Y., Zhu, W., Zhou, W., Zhang, P., & Zhang, J. (2017). Perfluoroalkyl substances and endometriosis-related infertility in Chinese women. *Environment International*, 102, 207–212. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.03.003>

- Wang, C., Liang, Z., Liu, X., Zhang, Q., & Li, S. (2016). The association between endometriosis, tubal ligation, hysterectomy and epithelial ovarian cancer: Meta-analyses. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/ijerph13111138>
- Wang, W., Li, Y., Li, S., Wu, Z., Yuan, M., Wang, T., & Wang, S. (2017). Pooling-based Genome-Wide Association Study identifies risk loci in the pathogenesis of ovarian endometrioma in Chinese Han women. *Reproductive Sciences*, 24(3), 400–406. <https://doi.org/10.1177/1933719116657191>
- Wang, Y., Nicholes, K., & Shih, I. M. (2020). The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annual Review of Pathology*, 15, 71–95. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PATHMECHDIS-012419-032654>
- Wang, Z., Cousins, I. T., Scheringer, M., & Hungerbühler, K. (2015). Fluorinated alternatives to long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCAs), per fluoroalkane sulfonic acids (PFSA) and their potential precursors. *Environment International*, 60(2013), 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.08.021>
- Wise, L. A., Wesselink, A. K., Schildroth, S., Calafat, A. M., Bethea, T. N., Geller, R. J., Coleman, C. M., Fruh, V., Henn, B. C., Botelho, J. C., Harmon, Q. E., Thirkill, M., Wegienka, G. R., & Baird, D. D. (2023). Correlates of plasma concentrations of per- and poly-fluoroalkyl substances among reproductive-aged Black women. *Environ Res*, 203(Cdc), 1–39. <https://doi.org/doi:10.1016/j.envres.2021.111860>
- Wright, C. F., West, B., Tuke, M., Jones, S. E., Patel, K., Laver, T. W., Beaumont, R. N., Tyrrell, J., Wood, A. R., Frayling, T. M., Hattersley, A. T., & Weedon, M. N. (2019). Assessing the pathogenicity, penetrance, and expressivity of putative disease-causing variants in a population setting. *The American Journal of Human Genetics*, 104(2), 275–286. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.12.015>
- Wu, Y., Wang, H., Li, Y., Li, Y., Liang, Y., Zhong, G., & Zhang, Q. (2022). Estrogen-

increased SGK1 Promotes Endometrial Stromal Cell Invasion in Adenomyosis by Regulating with LPAR2. *Reproductive Sciences*, 29(10), 3026–3038. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-00990-3>

Xie, X., Weng, X., Liu, S., Chen, J., Guo, X., Gao, X., Fei, Q., Hao, G., Jing, C., & Feng, L. (2021). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substance exposure and association with sex hormone concentrations: results from the NHANES 2015–2016. *Environmental Sciences Europe*, 33(1), 1–21. <https://doi.org/10.1186/s12302-021-00508-9>

Yamagata, T., Watanabe, K., Yamanoi, K., Kakiuchi, N., Ogura, J., Taki, M., Murakami, R., Yamaguchi, K., Hamanishi, J., Minamiguchi, S., Ogawa, S., & Mandai, M. (2024). Origin of Peritoneal Cancer with Features of High-grade Serous Carcinoma: A Detailed Molecular Analysis. *International Journal of Gynecological Pathology*. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000001069>

Yang, J., Wang, H., Du, H., Fang, H., Han, M., Wang, Y., Xu, L., Liu, S., Yi, J., Chen, Y., Jiang, Q., & He, G. (2022). Exposure to perfluoroalkyl substances was associated with estrogen homeostasis in pregnant women. *Science of the Total Environment*, 805, 150360. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150360>

Young, V. J., Ahmad, S. F., Brown, J. K., Duncan, W. C., & Horne, A. W. (2015). Peritoneal VEGF-A expression is regulated by TGF- β 1 through an ID1 pathway in women with endometriosis. *Scientific Reports*, 5(July), 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep16859>

Youseflu, S., Savabi-Esfahani, M., Asghari-Jafarabadi, M., & Maleki, A. (2022). The Protective Effect of Breastfeeding and Ingesting Human Breast Milk on Subsequent Risk of Endometriosis in Mother and Child: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breastfeeding Medicine*, 17(10), 805–816. <https://doi.org/10.1089/bfm.2022.0126>

- Zelenko, Z., Aghajanova, L., Irwin, J. C., & Giudice, L. C. (2012). Nuclear receptor, coregulator signaling, and chromatin remodeling pathways suggest involvement of the epigenome in the steroid hormone response of endometrium and abnormalities in endometriosis. *Reproductive Sciences*, 19(2), 152–162. <https://doi.org/10.1177/1933719111415546>
- Zhang, M., Xu, T., Tong, D., Li, S., Yu, X., Liu, B., Jiang, L., & Liu, K. (2023). Research advances in endometriosis-related signaling pathways: A review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 164(May), 114909. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114909>
- Zhang, Y., Mustieles, V., Wang, Y., Sun, Y., Agudelo, J., Bibi, Z., Torres, N., Oulhote, Y., Slitt, A., & Messerlian, C. (2023). Folate concentrations and serum perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substance concentrations in adolescents and adults in the USA (National Health and Nutrition Examination Study 2003 – 16): an observational study. *The Lancet Planetary Health*, 7(6), e449–e458. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(23\)00088-8](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(23)00088-8)
- Zhao, L., Gu, C., Huang, K., Fan, W., Li, L., Ye, M., Han, W., & Meng, Y. (2016). Association between oestrogen receptor alpha (ESR1) gene polymorphisms and endometriosis: a meta-analysis of 24 case-control studies. *REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE*, 33(3), 335–349. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.06.003>
- Zhao, L., Liu, Y., Liu, F., Jin, X., Xu, J., Zhou, S., Meng, Y., Liu, A., & Yang, W. (2023). Simultaneous occurrence of two distinct histotypes of ovarian endometriosis-associated cancer in bilateral ovaries: implications for monoclonal histogenesis from a case report. *Frontiers in Oncology*, 13. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2023.1280529>
- Zhao, L., Teng, M., Zhao, X., Li, Y., Sun, J., Zhao, W., Ruan, Y., Leung, K. M. Y., & Wu, F. (2023). Insight into the binding model of per- and polyfluoroalkyl substances to

- proteins and membranes. *Environment International*, 175(April), 107951. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.107951>
- Zheng, P., Liu, Y., An, Q., Yang, X., Yin, S., Ma, L. Q., & Liu, W. (2022). Prenatal and postnatal exposure to emerging and legacy per-/poly fluoroalkyl substances: Levels and transfer in maternal serum, cord serum, and breast milk. *Science of the Total Environment*, 812. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152446>
- Zhu, C., Luo, W., Li, Z., Zhang, X., Hu, J., Zhao, S., Jiao, X., & Qin, Y. (2021). New theca-cell marker insulin-like factor 3 is associated with premature ovarian insufficiency. *Fertility and Sterility*, 115(2), 455–462. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.005>
- Zhu, Y., Pan, H., Han, Y., Li, T., Liu, K., & Wang, B. (2022). Novel missense variant of CIITA contributing to endometriosis. *Reproductive Biomedicine Online*, 45(3), 544–551. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.05.011>
- Zondervan, K. T., Becker, C. M., Koga, K., Missmer, S. A., Taylor, R. N., & Viganò, P. (2018). Endometriosis. *Nature Reviews Disease Primers* 2018 4:1, 4(1), 1–25. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>
- Zondervan, K. T., Becker, C. M., & Missmer, S. A. (2020). Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*, 382(13), 1244–1253. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>
- Zubrzycka, A., Migdalska-Sek, M., Jedrzejczyk, S., & Brzezianska-Lasota, E. (2021). Circulating miRNAs Related to Epithelial-Mesenchymal Transitions (EMT) as the New Molecular Markers in Endometriosis. *Current Issues in Molecular Biology*, 43(2), 900–916. <https://doi.org/10.3390/cimb43020064>

ANEXOS

ANEXO 1. Protocolo PROSPERO

Study Protocol

The protocol was registered in PROSPERO (CRD42024543224).

Review question

The objective of this study is to perform a systematic review of genetic variants found in women with endometriosis by NGS and compare the results with those described previously in genome wide association studies (GWAS).

Searches

A systematic review of original articles published, using PubMed, Scopus, Embase, and Web of Science databases. We also reviewed the reference lists of retrieved articles, recent systematic reviews, meta-analyses, and guidelines to identify other pertinent studies. Search were restricted to English language and to human studies, with no time restriction and a deadline of December 31st 2024.

Types of study to be included

All types of studies will be accepted in the present systematic review: Case study, case series and case-control studies. All original articles will be accepted, except book chapters, book sections, letters, editorials, conference proceedings and other systematic reviews and meta-analysis.

Condition or domain being studied

Endometriosis is a complex chronic gynecological disease, which symptoms affect patients' quality of life. According to data from the World Health Organization (WHO), roughly 10% of women of reproductive age (190 million) suffer from endometriosis worldwide. Genetic factors have been seen to contribute 50% to the variation in the risk of endometriosis occurrence. In recent decades, the emergence of new technologies such as Next-generation sequencing (NGS) has made it possible to include genomic information within predictive risk models. These technologies have provided a high-quality standard for understanding the variants involved in the development of endometriosis, which can also form the basis for better classification of the disease through genomics.

Participants/population

Inclusion criteria were:

- a) Original human study
- b) Provision of data on genetic variants obtained by NGS, including panel, exome, or genome sequencing
- c) The inclusion of endometriosis patients in the study

Exclusion criteria were:

- a) Experimental study (cell lines or animal models)
- b) The utilization of other genetic tools (*e.g.*, gene expression or GWAS)
- c) Non-English language
- d) Non-original articles (*e.g.*, book chapters, book sections, letters, editorials, conference proceedings and other systematic reviews and meta-analysis)
- e) Non-endometriosis patients

Intervention(s), exposure(s)

Check for the presence of NGS analysis

Comparator(s)/control

Women without endometriosis, if available.

Main outcome(s)

The objective of this study is to perform a systematic review of genetic variants found in women with endometriosis by NGS and compare the results with those described previously in genome wide association studies (GWAS).

Measures of effect

Not applicable

Data extraction (selection and coding)

Primary searches must be defined with next keywords: ('endometriosis') AND ('next generation sequencing' OR 'exome sequencing' OR 'genome sequencing').

Selection will be made by two authors, blinded to each other's decision. Title and abstract of the papers should be read and discriminated based on inclusion and exclusion criteria, and then the selected papers must be read integrally, and characterized as valid or not for the purpose of this review. In case of doubts or discrepancies, a third investigator will be asked to decide the inclusion/exclusion of the paper.

Data will be extracted from each study on the title, authors, journal, year of publication, country of the research, study design, sample size, case ascertainment/endometriosis diagnosis method, type of biological sample (tissue or blood), genotyping technique, and genetic variants found. Variants were characterized by the gene and chromosome affected according to the reference human genome cited in the article (Nurk et al., 2022), dbSNP ID, reference nitrogen base shift and alteration, NCBI RefSeq transcript, amino acid changes, minor allele frequency (MAF), and depth coverage.

Risk of bias (quality) assessment

We will assess the methodological quality of studies using the Q-Genie tool and was performed by at least two authors (Teresa de Haro Romero and Lara Papay Ramírez). In case of doubts or discrepancies, a third investigator will be asked to decide the inclusion/exclusion of the paper (Susana García Linares).

Strategy for data synthesis

Narrative review will be used, with the main objective of summarizing in tables and figures the findings found by NGS associated with the occurrence of endometriosis.

Analysis of subgroups or subsets

Papers will be analyzed separately according to the origin of the genetic variants: Somatic variants (tissue samples) and germline variants (blood samples).

Type and method of review

Narrative synthesis, Synthesis of studies, Systematic review

ANEXO 2. Estrategia de búsqueda

1. Pubmed

Fechas de publicación de los artículos recuperados: Hasta 2024

Número de estudios recuperados: 129

| Búsqueda | Consulta | Artículos |
|---|---|-----------|
| #1 | "endometriosis"[MeSH Terms] OR "endometriosis"[Tiab] OR "endometrioses"[Tiab] | 36.130 |
| #2 | "high throughput nucleotide sequencing"[MeSH Terms] OR ("high throughput"[Tiab] AND "nucleotide"[Tiab] AND "sequencing"[Tiab]) OR "high throughput nucleotide sequencing"[Tiab] OR ("next"[Tiab] AND "generation"[Tiab] AND "sequencing"[Tiab]) OR "next generation sequencing"[Tiab] | 108.124 |
| #3 | "exome sequencing"[MeSH Terms] OR ("exome"[Tiab] AND "sequencing"[Tiab]) OR "exome sequencing"[Tiab] OR ("whole"[Tiab] AND "exome"[Tiab] AND "sequencing"[Tiab]) OR "whole exome sequencing"[Tiab] | 36.761 |
| #4 | "whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole"[Tiab] AND "genome"[Tiab] AND "sequencing"[Tiab]) OR "whole genome sequencing"[Tiab] | 61.027 |
| #5 | #2 OR #3 OR #4 | 177.879 |
| #6 | #1 AND #5 | 129 |
| Filtros: 1000/01/01:2024/12/31[Date - Publication] | | |

2. Scopus

Fechas de publicación de los artículos recuperados: Hasta 2024

Número de estudios recuperados: 101

| Búsqueda | Consulta | Artículos |
|--------------------------------|---|-----------|
| #1 | TITLE-ABS("endometriosis") OR TITLE-ABS("endometrioses") | 37.484 |
| #2 | (TITLE-ABS("high throughput nucleotide sequencing") OR (TITLE-ABS("high throughput") AND TITLE-ABS("nucleotide") AND TITLE-ABS("sequencing"))) OR TITLE-ABS("high throughput nucleotide sequencing") OR (TITLE-ABS("next") AND TITLE-ABS("generation") AND TITLE-ABS("sequencing")) OR TITLE-ABS("next generation sequencing")) | 76.134 |
| #3 | (TITLE-ABS("exome sequencing") OR (TITLE-ABS("exome") AND TITLE-ABS("sequencing"))) OR TITLE-ABS("exome sequencing") OR (TITLE-ABS("whole") AND TITLE-ABS("exome") AND TITLE-ABS("sequencing")) OR TITLE-ABS("whole exome sequencing")) | 34.223 |
| #4 | (TITLE-ABS("whole genome sequencing") OR (TITLE-ABS("whole") AND TITLE-ABS("genome") AND TITLE-ABS("sequencing"))) OR TITLE-ABS("whole genome sequencing")) | 49.504 |
| #5 | #2 OR #3 OR #4 | 145.392 |
| #6 | #1 AND #5 | 101 |
| Filtros: PUBYEAR < 2025 | | |

3. Embase

Fechas de publicación de los artículos recuperados: Hasta 2024

Número de estudios recuperados: 447

| Búsqueda | Consulta | Artículos |
|-----------------|--|------------------|
| #1 | 'endometriosis'/exp OR endometriosis OR endometriosis:ti,ab OR endometrioses:ti,ab | 58.944 |
| #2 | 'high throughput nucleotide sequencing'/exp OR 'high throughput nucleotide sequencing' OR ('high throughput':ti,ab AND nucleotide:ti,ab AND sequencing:ti,ab) OR 'high throughput nucleotide sequencing':ti,ab OR (next:ti,ab AND generation:ti,ab AND sequencing:ti,ab) OR 'next generation sequencing':ti,ab | 230.649 |
| #3 | 'exome sequencing'/exp OR 'exome sequencing' OR (exome:ti,ab AND sequencing:ti,ab) OR 'exome sequencing':ti,ab OR (whole:ti,ab AND exome:ti,ab AND sequencing:ti,ab) OR 'whole exome sequencing':ti,ab | 81.278 |
| #4 | 'whole genome sequencing'/exp OR 'whole genome sequencing' OR (whole:ti,ab AND genome:ti,ab AND sequencing:ti,ab) OR 'whole genome sequencing':ti,ab | 91.451 |
| #5 | #2 OR #3 OR #4 | 359.824 |
| #6 | #1 AND #5 | 447 |

Filtros: AND [<1966-2024]/py

4. Web of Science (WOS)

Fechas de publicación de los artículos recuperados: Hasta 2024

Número de estudios recuperados: 195

| Búsqueda | Consulta | Artículos |
|----------|---|-----------|
| #1 | TS=endometriosis OR (TI=endometriosis OR AB=endometriosis) OR (TI=endometrioses OR AB=endometrioses) | 63.492 |
| #2 | (TS="high throughput nucleotide sequencing" OR ((TI="high throughput" OR AB="high throughput") AND (TI=nucleotide OR AB=nucleotide) AND (TI=sequencing OR AB=sequencing))) OR (TI="high throughput nucleotide sequencing" OR AB="high throughput nucleotide sequencing") OR ((TI=next OR AB=next) AND (TI=generation OR AB=generation) AND (TI=sequencing OR AB=sequencing)) OR (TI="next generation sequencing" OR AB="next generation sequencing")) | 148.016 |
| #3 | TS="exome sequencing" OR ((TI=exome OR AB=exome) AND (TI=sequencing OR AB=sequencing)) OR (TI="exome sequencing" OR AB="exome sequencing") OR ((TI=whole OR AB=whole) AND (TI=exome OR AB=exome) AND (TI=sequencing OR AB=sequencing)) OR (TI="whole exome sequencing" OR AB="whole exome sequencing") | 65.879 |
| #4 | (TS="whole genome sequencing" OR ((TI=whole OR AB=whole) AND (TI=genome OR AB=genome) AND (TI=sequencing OR AB=sequencing))) OR (TI="whole genome sequencing" OR AB="whole genome sequencing")) | 103.583 |
| #5 | #2 OR #3 OR #4 | 288.811 |
| #6 | #1 AND #5 | 195 |

Búsqueda en: All databases; Collections: All

Filtros:

2023 or 2022 or 2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 or 2014 or 2013 or 2012 or 2011 or 2010 or 2009 or 2008 or 2007 or 2006 or 2005 or 2004 or 2003 or 2002 or 2001 or 2000 or 1999 or 1998 or 1997 or 1996 or 1995 or 1993 or 1991 or 1989 or 1988 or 1987 or 1986 or 1983 or 1981 or 1979 or 1978 or 1977 or 1800 (Publication Years)

ANEXO 3. Artículo del objetivo 1

**ASSOCIATION BETWEEN EXPOSURE TO PERFLUOROALKYL SUBSTANCES
(PFAS) AND ENDOMETRIOSIS IN THE ENDEA CASE-CONTROL STUDY**

Teresa de Haro-Romero, Francisco M. Peinado, Fernando Vela-Soria, Ana Lara-Ramos, Jorge Fernandez-Parra, Ana Molina-Lopez, Alfredo Ubina, Olga Ocon, Francisco Artacho-Cordon, Carmen Freire.

Science of the Total Environment 951 (2024), 175593

Factor de impacto: 8,2; 1^{er} Cuartil, 1^{er} Decil

DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.175593



Association between exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and endometriosis in the ENDEA case-control study

Teresa de Haro-Romero ^{a,b}, Francisco M. Peinado ^{a,c,d}, Fernando Vela-Soria ^{a,b}, Ana Lara-Ramos ^e, Jorge Fernández-Parra ^e, Ana Molina-Lopez ^{a,f}, Alfredo Ubiña ^g, Olga Ocón ^{a,f}, Francisco Artacho-Cordón ^{a,d,g}, Carmen Freire ^{a,h,i,*}

^a Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), 18016 Granada, Spain

^b Clinical Laboratory Management Unit, San Cecilio University Hospital, 18016 Granada, Spain

^c Biomedical Research Centre (CIBM), University of Granada, 18100 Granada, Spain

^d Department of Radiology and Physical Medicine, University of Granada, 18071 Granada, Spain

^e Gynaecology and Obstetrics Unit, Virgen de las Nieves University Hospital, 18016 Granada, Spain

^f Gynaecology and Obstetrics Unit, San Cecilio University Hospital, 18016 Granada, Spain

^g General Surgery Unit, San Cecilio University Hospital, E-18016, Granada, Spain

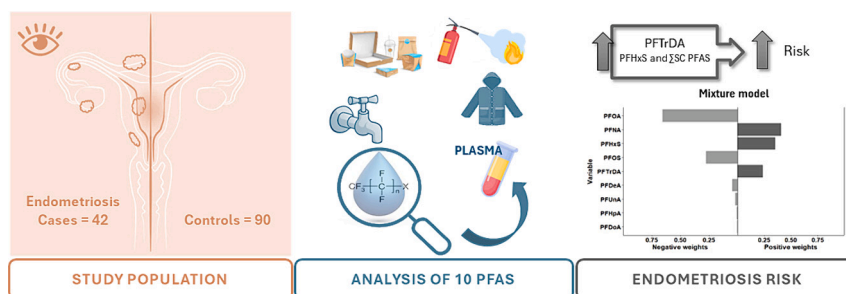
^h CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), 28029 Madrid, Spain

ⁱ Department of Legal Medicine, Toxicology and Physical Anthropology, School of Medicine, University of Granada, 18016 Granada, Spain

HIGHLIGHTS

- Several PFAS were widely detected in plasma from women of childbearing age.
- Exposure to PFTTrDA was associated with greater odds of endometriosis.
- PFHxS and total short-chain PFAS were marginally associated with greater odds of endometriosis.
- The PFAS mixture was not associated with odds of endometriosis.

GRAPHICAL ABSTRACT



ARTICLE INFO

Editor: Lidia Minguéz Alarcon

Keywords:

Endometriosis
Perfluoroalkyl substances
Endocrine disruption
Female reproductive health
Case-control

ABSTRACT

Background: Perfluoroalkyl substances (PFAS) are environmental contaminants present in a wide range of consumer products and frequently detected in drinking water. They have been linked to adverse reproductive health outcomes in women, but there is limited human evidence on the association of PFAS exposure with endometriosis.

Objective/Aim: To explore the association between plasma concentrations of several PFAS, considered individually and as a mixture, and the risk of endometriosis in women of childbearing age.

Methods: Between 2018 and 2020, 42 patients with endometriosis and 90 controls undergoing abdominal surgery were recruited at two public hospitals in Granada, Spain. The presence or absence of endometriosis was ascertained by laparoscopic inspection of the pelvis and biopsy of suspected lesions (histological diagnosis).

* Corresponding author at: Department of Legal Medicine, Toxicology, and Physical Anthropology, University of Granada, 18016 Granada, Spain.

E-mail addresses: mariat.haro.sspa@juntadeandalucia.es (T. de Haro-Romero), franciscopeinado@correo.ugr.es (F.M. Peinado), fervs@ugr.es (F. Vela-Soria), ooconh@ugr.es (O. Ocón), fartacho@ugr.es (F. Artacho-Cordón), cfreire@ugr.es (C. Freire).

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.175593>

Received 10 June 2024; Received in revised form 15 August 2024; Accepted 15 August 2024

Available online 22 August 2024

0048-9697/© 2024 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Concentrations of 10 PFAS were quantified in plasma samples from participants. Unconditional logistic regression was employed to examine associations of individual PFAS and summed concentrations of short (\sum SC) and long-chain (\sum LC) PFAS with odds of endometriosis, and quantile *g*-computation was used to assess their mixture effect.

Results: In models adjusted for age, schooling, and parity, perfluorotridecanoic acid (PFTTrDA) was associated with higher odds of endometriosis (odds ratio [OR] = 1.74; 95 % CI = 1.11–2.73 per 2-fold increase in plasma concentrations), while marginally significant associations were found for perfluorohexane sulfonate (PFHxS) (OR = 1.45, 95 % CI = 0.94–2.21) and \sum SC PFAS (OR = 1.48; 95 % CI = 0.96–2.30). No associations were found for the remaining PFAS. The PFAS mixture was non-significantly associated with 1.7-fold higher odds of endometriosis (95 % CI = 0.73–3.80), with perfluorononanoic acid (PFNA), PFHxS, and PFTTrDA being the major contributors to this effect.

Conclusions: These findings suggest that exposure to certain PFAS may increase the odds of endometriosis. However, given the modest sample size, further studies are warranted to verify these results.

1. Introduction

Endometriosis is a complex chronic gynecological disease defined by the presence of endometrial glands and stroma outside the uterine cavity, which may involve the fallopian tubes, ovaries, peritoneal wall and/or intestine (Shim et al., 2024). The symptoms can have a substantial impact on the quality of life of patients, ranging from dysmenorrhea, dyspareunia, chronic pelvic pain, and menstrual irregularities to infertility, complications in pregnancy and delivery, and an increased risk of gynecological cancer in the most severe cases (Matias-Guiu and Stewart, 2018; Vercellini et al., 2023; Zondervan et al., 2020). Despite the lack of national registries and the absence or mildness of symptoms in some women, the World Health Organization (WHO) has reported that around 10 % of women of reproductive age ($n = 190$ million) suffer from endometriosis (WHO, 2024a). The overall incidence of endometriosis in Spain is 16.1 per 10,000 women, with a mean age at onset of 36.8 ± 5.4 years (Ávalos Marfil et al., 2021).

Hormonal, genetic, immunological, lifestyle, and environmental factors have been implicated in the etiology of endometriosis, which has yet to be elucidated (Cousins et al., 2023). Among environmental factors, exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs) may alter the homeostasis of the endocrine system (Sifakis et al., 2017) and play an important role in the onset and progression of endometriosis (Smarr et al., 2016). Perfluoroalkyl substances (PFAS) are widespread and highly persistent EDCs with extremely high thermal and chemical stability (Cornelis et al., 2012; Stubleski et al., 2016). They are used in the manufacture of a wide range of commercial and industrial products, such as fire-fighting foams, semiconductors, water- and oil-repellent textiles, leather, food contact packaging, personal care products, medical devices, biocides, pharmaceuticals, and paints (Gluge et al., 2020; Haug et al., 2011; Schrenk et al., 2020). Increasing concerns about exposure to these EDCs led to the regulation of “classic” long-chain PFAS, which have often been replaced with short-chain PFAS, among other unregulated and understudied PFAS (Z. Wang et al., 2015). Exposure to PFAS in the general population is ubiquitous and there are multiple possible routes of exposure, notably *via* drinking water and the diet (Ghisi and Manzetti, 2019; Hammarstrand et al., 2021; Li et al., 2018; Rickard et al., 2022), and they have been detected in human placenta, breast milk, follicular fluid, and meconium samples (Bjerve et al., 2012; Domínguez-Liste et al., 2024; Kim et al., 2020; Vela-Soria et al., 2020; Zheng et al., 2022). Numerous population studies, including studies in pregnant women and children (Fábelová et al., 2023; Freire et al., 2023; McAdam and Bell, 2023; Zheng et al., 2022), have reported widely detectable serum or plasma concentrations of PFAS, particularly perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorononanoic acid (PFNA), and perfluorohexane sulfonate (PFHxS) (Richterova et al., 2023; Zhang et al., 2023).

Various PFAS have been associated with adverse female reproductive outcomes, including irregularities in the menstrual cycle and in the timing of menarche and menopause, while their implication in an increased risk of polycystic ovary syndrome and breast/ovarian cancer

underscores the importance of further research into these effects (Rickard et al., 2022). PFAS have also been found to alter levels of reproductive hormones in childbearing women, including estradiol (E_2), progesterone, serum hormone binding globulin (SHBG), follicle stimulating hormone (FSH), and testosterone (Barrett et al., 2015; Tsai et al., 2015; Xie et al., 2021). Nevertheless, their effects on female reproductive health remain poorly understood, and few studies have investigated the association of PFAS with the risk of endometriosis, obtaining controversial results. Some of them described positive associations of serum or plasma concentrations of PFOA, PFOS, PFNA and/or perfluorobutanesulfonic acid (PFBS) with the risk of endometriosis (Ao et al., 2024; Campbell et al., 2016; Louis et al., 2012; B. Wang et al., 2017); however, two studies found no association with exposure to various PFAS, including the aforementioned compounds (Hammarstrand et al., 2021; Matta et al., 2022). In this context, the objective of this study was to investigate the association of plasma concentrations of several PFAS, individually and as a mixture, with the odds of endometriosis in Spanish women of child-bearing age.

2. Material and methods

2.1. Study population

This investigation forms part of the EndeA (*Endometriosis y Exposición Ambiental*) [Endometriosis and Environmental Exposure] study, a hospital-based case-control study of environmental factors related to endometriosis and the potential mechanisms of action (Martín-Leyva et al., 2024; Peinado et al., 2020a, 2020b, 2023). Between January 2018 and July 2020, 42 women with endometriosis and 90 controls were recruited from among patients of the Surgery and Gynaecology and Obstetrics Units of two public hospitals (San Cecilio and Virgen de las Nieves University Hospitals) in Granada, Southern Spain. Cases were women with endometriosis disclosed by laparotomy or laparoscopic surgery and confirmed by histology. Thirty-four (81 %) of cases were diagnosed for the first time, while the remaining eight had previously been diagnosed by ultrasound or magnetic resonance imaging and required a new intervention. Controls were women undergoing abdominal surgery for non-malignant disease (*e.g.*, acute appendicitis, biliary disease, hiatus hernia, ovarian torsion, corpus luteum, uterine fibroids, or cystadenomas) with no history of endometriosis and with visual and histologic confirmation of the absence of endometrial lesions. Study inclusion criteria for the women were premenopausal status, age between 20 and 54 years, receipt of abdominal surgery, and body mass index (BMI) below 35 kg/m^2 . Exclusion criteria were history of cancer (except for non-melanoma skin cancer), pregnancy at study enrolment, and inability to read/sign informed consent. Cases were frequency-matched with controls by age (± 2 years). Further details of the recruitment were previously described (Peinado et al., 2023). Written informed consent was obtained from each participant, and the study was approved by the Research Ethics Committee of Granada (approval no. 0464-N-18). All study data were coded for confidentiality.

2.2. Laboratory analysis

Following the protocol of the EHPect project (<https://endometriosisfoundation.org/ephect/>), in which our research group participates, blood samples were collected before surgery under fasting conditions using EDTA-K2 tubes (Becton Dickinson, Sunnyvale, CA, USA). Plasma was separated by standard operating procedures and immediately stored at -80°C until analysis.

Concentrations of three short chain (ΣSC) PFAS (perfluorohexanoic acid [PFHxA], perfluoroheptanoic acid [PFHpA], and PFHxS) and seven long chain (ΣLC) PFAS (PFOA, PFOS, PFNA, perfluorodecanoic acid [PFDA], perfluoroundecanoic acid [PFUnDA], perfluorododecanoic acid [PFDoDA], and perfluorotridecanoic acid [PFTrDA]) were quantified in plasma samples from cases and controls using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) as previously described (Freire et al., 2023). Briefly, 0.25 mL of plasma samples underwent chemical extraction by salt-assisted liquid-liquid extraction (SALLE) and dispersive liquid-liquid microextraction (DLLME) to prepare them for injection into the HPLC-MS/MS system. HPLC-MS/MS analysis was performed with a NexeraXR LC-20A liquid chromatography system (Shimadzu, Japan) and 4500 QTRAP MS/MS4500 mass spectrometer (ABSciex, USA). A Gemini C18 column (100 mm \times 2 mm i.d., 3- μm particle) from Phenomenex (Torrance, CA, USA) and a gradient mobile phase consisting of 5 mM ammonium acetate aqueous solution with pH of 4.5 (solvent A) and acetonitrile (solvent B) were used for the chromatography. Compounds were determined in negative ion mode. The tandem mass spectrometer was operated in selected reaction monitoring mode. The limits of detection (LOD) and quantification (LOQ) were 0.01 $\mu\text{g/L}$ and 0.05 $\mu\text{g/L}$, respectively, for all PFAS.

2.3. Covariate data

Socio-demographic, reproductive, and clinical information was obtained through questionnaires and physical examination. Height (m) and weight (kg) were measured and used to calculate the body mass index (BMI, which was classified as normal weight (BMI $<$ 25 kg/m^2), overweight (BMI: 25–30 kg/m^2), or obese (BMI $>$ 30 kg/m^2) according to the WHO (WHO, 2024b). Standardized EHPect questionnaires were used to record information on age (years), area of residence (rural or urban), schooling (primary, secondary, or university), occupation, parity (nulliparous or parous). Clinicians also completed standardized operative reports on primary and secondary diagnoses, using surgical and clinical data to apply the inclusion and exclusion criteria. For cases, the intensity level of menstrual bleeding (mild or moderate/severe) was recorded, and endometriosis was staged according to the revised American Fertility Society classification (American Society for Reproductive Medicine, 1997). In addition, cases were classified as deep or non-deep infiltrating endometriosis according to the anatomical localization. Deep endometriosis was defined by endometrial-like tissue lesions in the abdomen extending over or under the peritoneal surface; they are usually nodular and able to invade adjacent structures, being associated with fibrosis and alteration of the normal anatomy. For its part, non-deep endometriosis was considered when peritoneal endometriosis and endometriomas were found, including endometriotic ovarian cysts.

2.4. Statistical analysis

Sociodemographic, reproductive, and clinical characteristics of participants were expressed as means with confidence intervals or as absolute and relative frequencies, depending on the continuous or categorical nature of the variable. Missing data were imputed for variables with $>95\%$ of completeness by using the mode for categorical variables and the median for continuous variables. Given that information on schooling was not available for 14 % of the women (1 case

and 18 controls), multiple imputation was carried out with five iterations based on area of residence (rural/urban) and occupation. Differences in characteristics between cases and controls were evaluated with the chi-square and non-parametric Mann-Whitney tests.

All plasma samples had detectable concentrations of PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS, and PFOS, and almost all had detectable concentrations of PFHpA, PFDoDA, and PFTrDA, assigning concentrations below the LOD with a value of $\text{LOD}/\sqrt{2}$ (Croghan and Egeghy, 2003). PFHxA was detected in only 34 samples (25.7 %) and was therefore excluded from further analysis. Concentrations of PFHpA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, and PFTrDA were between the LOD and LOQ in 62.9, 6.8, 9.8, 32.6, and 33.3 % of the samples, respectively (Table S1). In the main analysis, all values between LOD and LOQ were estimated by extrapolation using the straight-line calibration curve. In a further analysis, concentrations of PFDA and PFUnDA between LOD and LOQ were assigned the median between the two limits (*i.e.*, 0.03 $\mu\text{g/L}$), while PFHpA, PFDoDA, and PFTrDA concentrations were categorized as follows: below LOQ, between LOQ and the median of quantified concentrations, and above this median. Plasma concentrations of individual PFAS were expressed as arithmetic means, selected percentiles (25th, median, and 75th), and maximum. Calculations of the molar sum of concentrations of all analyzed PFAS ($\Sigma\text{PFAS} = (\text{PFOA}/414.07 + \text{PFOS}/538.22 + \text{PFNA}/464.08 + \text{PFDA}/514.08 + \text{PFUnDA}/564.09 + \text{PFDoDA}/614.10 + \text{PFTrDA}/664.11 + \text{PFHxA}/314.05 + \text{PFHpA}/364.06 + \text{PFHxS}/400.11) \times 414.07$), of the four most abundant PFAS commonly found in human blood samples ($\Sigma 4\text{PFAS} = (\text{PFOA}/414.07 + \text{PFOS}/538.22 + \text{PFNA}/464.08 + \text{PFHxS}/400.11) \times 414.07$) (Schrenk et al., 2020), of LC PFAS ($\Sigma\text{LC PFAS} = (\text{PFOA}/414.07 + \text{PFOS}/538.22 + \text{PFNA}/464.08 + \text{PFDA}/514.08 + \text{PFUnDA}/564.09 + \text{PFDoDA}/614.10 + \text{PFTrDA}/664.11) \times 414.07$), and of SC PFAS ($\Sigma\text{SC PFAS} = (\text{PFHxA}/314.05 + \text{PFHpA}/364.06 + \text{PFHxS}/400.11) \times 400.11$) were based on molecular weight (Schrenk et al., 2020) and expressed as PFOA (or PFHxS in the case of $\Sigma\text{SC PFAS}$). Spearman correlation was used to evaluate relationships among PFAS (Fig. S1).

Associations between PFAS exposure biomarkers and the odds of endometriosis were examined by unconditional logistic regression models adjusted for confounders. Concentrations of individual PFAS or summed concentrations showed non-normal distributions and were natural log-transformed (\ln) before inclusion in regression models. Additional models examined associations of PFDA and PFUnDA with endometriosis after imputation of concentrations between LOD and LOQ with the median of the two limits (Table S2), and associations with categorical PFHpA, PFDoDA, and PFTrDA (Table S3). Further models were conducted based on tertiles of PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS, and PFOS (Table S4). Potential confounding variables were selected using a directed acyclic graph (DAG) (Fig. S2) (Textor et al., 2011) and included age (continuous, in years) (Cornelis et al., 2012; Haug et al., 2009; Wise et al., 2023), schooling (primary, secondary, or university) (Fábelová et al., 2023), and parity (nulliparous or parous). Higher parity has been associated with lower serum or plasma PFAS concentrations in women (Fábelová et al., 2023; McAdam and Bell, 2023), suggesting that parity may act as an elimination pathway. Breastfeeding was also included in the DAG, because it is a route for PFAS elimination and has been associated with a lower risk of endometriosis (Youseflu et al., 2022); however, we were not able to adjust for breastfeeding due to the large amount of missing data. Because BMI may be on the causal pathway between PFAS and endometriosis through the obesogenic effects of these compounds (Inoue et al., 2020; McAdam and Bell, 2023; Montazeri et al., 2023), it was further included in the model (categorized as normal weight, overweight, or obese) to assess possible mediation by BMI, following previous studies (Ao et al., 2024; Buck Louis et al., 2011; Campbell et al., 2016; Matta et al., 2022; Wang et al., 2017). However, it should be noted that women with lower rather than higher BMI are at greater risk of endometriosis (Rowlands et al., 2022). Regression estimates were expressed as the odds (OR with 95 % confidence interval [CI]) of endometriosis per 2-fold increase in plasma

concentration (OR = exp.(βxln(2))).

Quantile g-computation was employed to assess the mixture effect of nine PFAS (all chemicals except PFHxA) on the risk of endometriosis. This method allows evaluation of the individual exposure-effect relationship within the mixture in opposite directions, producing an unbiased estimate of the overall joint effect with appropriate CI coverage, and it is also a useful tool for small sample sizes (Eick et al., 2021; Keil et al., 2020). Each PFAS concentration is given a negative or positive weight in the mixture, and all of these weights sum to one. If one of the PFAS compounds shows a different direction of the effect, the weight is interpreted as the proportion of the partial effect in a negative or positive direction.

The significance level was established at 0.05. SPSS version 28 (IBM SPSS, Armonk, NY) and R statistical software (version 3.6.2; R Foundation for Statistical Computing Platform, Vienna, Austria; www.R-project.org/) were used for statistical analyses.

3. Results

3.1. Characteristics of the study population

Sociodemographic, reproductive, and clinical characteristics of the study population are summarized in Table 1. The mean age of cases and controls at enrolment was 37.7 (95 % CI = 34.9–40.5) and 37.0 (95 % CI = 34.7–39.3) years, respectively. Most participants had a normal weight (60 %), lived in a rural area (68 %), and had completed secondary or university education (77 %), and more than half of them were parous

Table 1
Characteristics of the EndEA study population (n = 132).

| Variables | Cases (n = 42) | | Controls (n = 90) | | p-value |
|---|----------------|-----------|-------------------|-----------|---------|
| | mean | CI | mean | CI | |
| Anthropometric and sociodemographic characteristics | | | | | |
| Age (years) | 38 | 34.9–40.5 | 37 | 34.7–39.3 | 0.90 |
| Weight (kg) | 67.5 | 62.9–70.4 | 66.3 | 63.4–69.2 | 1.00 |
| Height (m) | 1.64 | 1.61–1.66 | 1.63 | 1.61–1.64 | 0.46 |
| | n | % | n | % | p-value |
| Body mass index (kg/m ²) | | | | | 0.29 |
| Normal weight (<25) | 25 | 59.5 | 54 | 60.0 | |
| Overweight (25–30) | 8 | 19.0 | 25 | 27.8 | |
| Obese (>30) | 9 | 21.4 | 11 | 12.2 | |
| Area of residence | | | | | 0.80 |
| Rural | 28 | 66.7 | 62 | 68.9 | |
| Urban/suburban | 14 | 33.3 | 28 | 31.1 | |
| Schooling | | | | | 0.06 |
| Primary | 8 | 19.0 | 23 | 25.6 | |
| Secondary | 15 | 35.7 | 45 | 50.0 | |
| University | 19 | 45.2 | 22 | 24.4 | |
| Reproductive characteristics | n | % | n | % | p-value |
| Parity | | | | | 0.47 |
| Nulliparous | 21 | 50.0 | 39 | 43.3 | |
| Parous | 21 | 50.0 | 51 | 56.7 | |
| Intensity of menstrual bleeding | | | | | – |
| Mild | 15 | 35.7 | – | – | |
| Moderate/Severe | 27 | 64.3 | – | – | |
| rASRM endometriosis classification | | | | | – |
| I | 15 | 35.7 | – | – | |
| II | 11 | 26.2 | – | – | |
| III | 9 | 21.4 | – | – | |
| IV | 7 | 16.7 | – | – | |
| Anatomical location of lesions | | | | | – |
| Non deep endometriosis | 27 | 64.3 | – | – | |
| Deep infiltrating endometriosis | 15 | 35.7 | – | – | |

CI: confidence interval.

(54 %). Cases and controls did not significantly differ in age, BMI, area of residence, schooling, or parity. Among cases, 59 % reported moderate/severe menstrual bleeding intensity, 36 % had deep infiltrating endometriosis, and 62 % were diagnosed with stage I/II endometriosis.

3.2. PFAS concentrations

All plasma samples had detectable concentrations of PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxS, and PFOS, while PFHpA, PFDoDA, and PFTrDA were below the LOD in 34 %, 17 %, and 5 % of samples, respectively (Table 2). PFOS was the PFAS with the highest concentration (median = 1.60 µg/L), which was more than three-fold higher than that of PFNA (median = 0.53 µg/L), and two-fold higher than that of PFOA (median = 0.81 µg/L) or PFHxS (median = 0.68 µg/L). The summed concentration of LC PFAS was four-fold higher than that of SC PFAS (median = 2.99 vs. 0.71 µg/L). Cases and controls did not significantly differ in the concentration of PFAS except for PFTrDA, which showed a higher concentration in cases (median = 0.07 vs. 0.04 µg/L, p = 0.02). PFHxS concentrations were also higher in cases than controls, but the difference did not reach statistical significance (median = 1.10 vs. 0.60 µg/L). Most PFAS were positively correlated, observing moderately strong (ρ = 0.40–0.80) positive correlations of PFNA with PFDA, PFUnDA, and PFOS, PFDA with PFUnDA and PFOS, and PFUnDA with PFOS, and negative correlations of PFHxS with PFNA and PFUnDA (Fig. S1). In addition, no significant differences were observed among PFAS concentrations between endometriosis cases in stages III/IV and stages I/II (Table S6) or between cases with non-deep and deep infiltrating endometriosis (data not shown).

3.3. Association between PFAS and endometriosis

In single exposure logistic regression models adjusted for confounders, PFTrDA was significantly associated with higher odds of endometriosis (OR = 1.74; 95 % CI = 1.11–2.73 per 2-fold increase in plasma concentrations and OR = 2.40; 95 % CI = 1.00–5.79 for concentrations > median versus < LOQ). PFHxS and ΣSC PFAS were also associated with higher odds of endometriosis, although associations did not reach statistical significance (OR = 1.45, 95 % CI = 0.94–2.21 and OR = 1.48, 95 % CI = 0.96–2.30, respectively) finding similar results in the analysis based on tertiles (Table S4). No associations were found for the remaining PFAS (Table 3). Crude and adjusted ORs were very similar, and the results of models adjusted for BMI remained essentially unchanged, suggesting that BMI does not act as a mediator; however, the association with PFTrDA was slightly attenuated in the BMI-adjusted model (OR = 1.70, 95 % CI = 1.07–2.72).

The PFAS mixture was non-significantly associated with 1.7-fold higher odds of endometriosis (95 % CI = 0.72–3.67), and the main contributors to this effect were PFNA (weight: 40.7 %), PFHxS (35.4 %), and PFTrDA (23.8 %). Results of the mixture model did not change after adjustment for BMI (Table 4; Fig. 1).

4. Discussion

This case-control study exploring the potential impact of PFAS exposure on the risk of endometriosis in women of childbearing age found an association between higher plasma concentrations of PFTrDA and an almost two-fold higher odds of endometriosis. The findings also include suggestive associations of PFHxS and ΣSC PFAS with greater odds of endometriosis, and these did not appear to be mediated by the BMI. No association was found with PFOA, PFOS, or PFNA, the most widely studied PFAS, or with the PFAS mixture, although the mixture model indicates a non-significant increase in endometriosis odds. These results suggest that exposure to environmentally relevant concentrations of certain PFAS may increase the odds of endometriosis. To our best knowledge, this is the first study to report an association between PFTrDA and endometriosis or between higher odds of endometriosis and

Table 2
Plasma concentrations of PFAS (µg/L) in the EndEA study population (n = 132).

| PFAS | Cases (N = 42) | | | | | | Controls (N = 90) | | | | | | p-value |
|-----------------------|---|------|-------------|------|------|------|-------------------|------|-------------|------|------|-------|---------|
| | N (%) > LOD | Mean | Percentiles | | | Max | N (%) > LOD | Mean | Percentiles | | | Max | |
| | | | 25 | 50 | 75 | | | | 25 | 50 | 75 | | |
| PFHpA | 28 (66) | 0.09 | 0.01 | 0.02 | 0.03 | 2.72 | 67 (74) | 0.02 | 0.01 | 0.02 | 0.03 | 0.12 | 0.43 |
| PFOA | 42 (100) | 0.93 | 0.63 | 0.74 | 0.92 | 3.54 | 90 (100) | 1.11 | 0.63 | 0.87 | 1.10 | 14.60 | 0.19 |
| PFNA | 42 (100) | 0.81 | 0.28 | 0.54 | 0.89 | 6.70 | 90 (100) | 0.73 | 0.32 | 0.51 | 0.78 | 7.44 | 0.70 |
| PFDA | 42 (100) | 0.19 | 0.08 | 0.12 | 0.20 | 1.67 | 90 (100) | 0.15 | 0.08 | 0.12 | 0.18 | 1.40 | 0.32 |
| PFUnDA | 42 (100) | 0.33 | 0.08 | 0.19 | 0.33 | 3.79 | 90 (100) | 0.24 | 0.08 | 0.18 | 0.32 | 1.13 | 0.82 |
| PFDoDA | 34 (81) | 0.09 | 0.02 | 0.04 | 0.09 | 0.88 | 77 (86) | 0.07 | 0.01 | 0.03 | 0.07 | 0.73 | 0.20 |
| PFTTrDA | 39 (83) | 0.10 | 0.04 | 0.07 | 0.11 | 0.78 | 85 (94) | 0.06 | 0.02 | 0.04 | 0.08 | 0.24 | 0.02 |
| PFHxS | 42 (100) | 1.32 | 0.35 | 1.10 | 1.82 | 5.50 | 90 (100) | 1.02 | 0.32 | 0.60 | 1.17 | 8.22 | 0.08 |
| PFOS | 42 (100) | 1.87 | 1.03 | 1.67 | 2.47 | 6.04 | 90 (100) | 1.84 | 1.00 | 1.61 | 2.29 | 5.71 | 0.83 |
| Sum of PFAS | | | | | | | | | | | | | |
| Σ4 PFAS ^b | PFOA + PFOS + PFNA + PFHxS | – | 4.45 | 2.83 | 3.96 | 5.18 | – | 4.23 | 2.67 | 3.77 | 4.95 | – | 0.51 |
| ΣSC PFAS ^d | PFHxA + PFHpA + PFHxS | – | 1.50 | 0.40 | 1.14 | 1.84 | – | 1.06 | 0.36 | 0.64 | 1.19 | – | 0.10 |
| ΣLC PFAS ^c | PFOA + PFOS + PFNA + PFDA + PFUnDA + PFDoDA + PFTTrDA | – | 3.61 | 2.19 | 2.86 | 4.14 | – | 3.55 | 2.12 | 3.08 | 4.06 | – | 0.98 |
| ΣPFAS ^a | Sum of all 10 PFAS | – | 5.15 | 3.16 | 4.33 | 5.77 | – | 4.64 | 2.98 | 4.21 | 5.34 | – | 0.38 |

LOD: Limit of detection.

Max: maximum value.

The p-value is derived from the sum of the ranks of each sample (Mann–Whitney test).

^a Sum of the molar concentrations of PFAS based on molecular weight (expressed as PFOA).

^b Sum of the molar concentrations of most abundant PFAS in human serum (expressed as PFOA): PFOS, PFOA, PFNA, and PFHxS (EFSA, 2020. Schrenk et al., 2023).

^c Sum of the molar concentrations of long-chain PFAS (expressed as PFOA): PFOA, PFOS, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, and PFTTrDA.

^d Sum of the molar concentrations of short-chain PFAS (expressed as PFHxS): PFHxA, PFHpA, and PFHxS.

Table 3
Logistic regression for the association between individual PFAS and endometriosis in continuous in EndEA study population (n = 132).

| PFAS | OR ^a (95 % CI) | p-value | aOR ^b (95 % CI) | p-value | aOR ^c (95 % CI) | p-value |
|-------------|---------------------------|---------|----------------------------|---------|----------------------------|---------|
| PFHpA | 0.98 (0.64–1.50) | 0.92 | 0.93 (0.59–1.47) | 0.76 | 0.92 (0.58–1.46) | 0.72 |
| PFOA | 0.80 (0.41–1.57) | 0.52 | 0.75 (0.38–1.47) | 0.40 | 0.80 (0.40–1.62) | 0.54 |
| PFNA | 1.11 (0.70–1.74) | 0.67 | 1.00 (0.62–1.62) | 1.00 | 1.02 (0.63–1.65) | 0.94 |
| PFDA | 1.45 (0.83–2.55) | 0.19 | 1.30 (0.72–2.33) | 0.39 | 1.41 (0.77–2.55) | 0.27 |
| PFUnDA | 0.58 (0.76–1.63) | 0.58 | 1.04 (0.69–1.57) | 0.84 | 1.04 (0.68–1.57) | 0.86 |
| PFDoDA | 1.24 (0.89–1.71) | 0.20 | 1.19 (0.85–1.65) | 0.32 | 1.16 (0.83–1.63) | 0.38 |
| PFTTrDA | 1.76 (1.14–2.73) | 0.01 | 1.74 (1.11–2.73) | 0.02 | 1.70 (1.07–2.72) | 0.03 |
| PFHxS | 1.44 (0.96–2.14) | 0.08 | 1.45 (0.94–2.21) | 0.09 | 1.53 (0.98–2.39) | 0.06 |
| PFOS | 1.09 (0.59–2.02) | 0.78 | 0.95 (0.48–1.88) | 0.89 | 0.94 (0.48–1.87) | 0.94 |
| Sum of PFAS | | | | | | |
| Σ4 PFAS | 1.37 (0.66–2.84) | 0.39 | 1.22 (0.56–2.63) | 0.62 | 1.31 (0.60–2.85) | 0.50 |
| ΣSC PFAS | 1.47 (0.97–2.22) | 0.07 | 1.48 (0.96–2.30) | 0.08 | 1.57 (0.99–2.50) | 0.06 |
| ΣLC PFAS | 1.09 (0.55–2.16) | 0.81 | 0.94 (0.45–1.93) | 0.86 | 0.96 (0.46–2.00) | 0.92 |
| ΣPFAS | 1.46 (0.70–3.03) | 0.31 | 1.29 (0.60–2.81) | 0.52 | 1.38 (0.63–3.02) | 0.42 |

OR: odds ratio; 95 % CI: 95 % confidence interval. aOR: adjusted OR; PFHpA: Perfluoroheptanoic acid; PFOA: Perfluorooctanoic acid; PFNA: Perfluorononanoic acid; PFDA: Perfluorodecanoic acid; PFUnDA: Perfluoroundecanoic acid; PFDoDA: Perfluorododecanoic acid; PFTTrDA: Perfluorotridecanoic acid; PFHxS: Perfluorooctane sulfonic acid; PFOS: Perfluorohexane sulfonic acid.

^a Unadjusted OR.

^b Adjusted for age (years), parity (nulliparous or primiparous/multiparous) and schooling (up to elementary school, secondary education, or university education).

^c Adjusted for age (years), parity (nulliparous/primiparous or multiparous), schooling (up to elementary school, secondary education, or university education), and BMI (normal weight, overweight, or obese).

Table 4
G-computation model for the mixture effect of 9 PFAS on risk of endometriosis in the EndEA study population (n = 132).

| Mixture model | OR | 95 % CI |
|---|------|-----------|
| Model 1: Adjusted for age, schooling, and parity | 1.63 | 0.72–3.67 |
| Model 2: Adjusted for age, schooling, parity, and BMI | 1.66 | 0.73–3.80 |

Mixture components: PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTTrDA, PFHxS, and PFOS.

OR: Odds of endometriosis for a quartile increase in the mixture concentration derived by g-computation regression; 95 % CI: 95 % confidence interval.

exposure to PFHxS or SC PFAS. The most prevalent PFAS in blood samples from adults in the general population in Europe are PFOS, PFOA, PFHxS, and PFNA (Barrett et al., 2015; Canova et al., 2020;

Schröter-Kermani et al., 2013; Stubleski et al., 2016), which were detected in all plasma samples from cases and controls. However, concentrations of PFOS, PFOA, and PFNA were lower in plasma from the present participants than described in serum from Spanish adults in the general population, while concentrations of PFHxS were slightly higher (Bartolomé et al., 2017). Interestingly, significant positive correlations were found between PFNA, PFDA, PFUnDA, and PFOS, suggesting common sources of exposure to these compounds, as previously proposed (Matta et al., 2022). Concerns about PFAS derive from their persistence, attributable to their high affinity to bind to serum proteins, nuclear receptors, and cell membranes (Zhao et al., 2023). A recent meta-analysis estimated that their half-life ranges from 2.73 (95 % CI = 1.99–3.47) years for PFOA to 4.70 (95 % CI = 3.27–6.13) years for PFOS and 5.31 (95 % CI = 3.68–6.94) years for PFHxS (Rosato et al., 2024). The present plasma samples were collected from January 2018 through

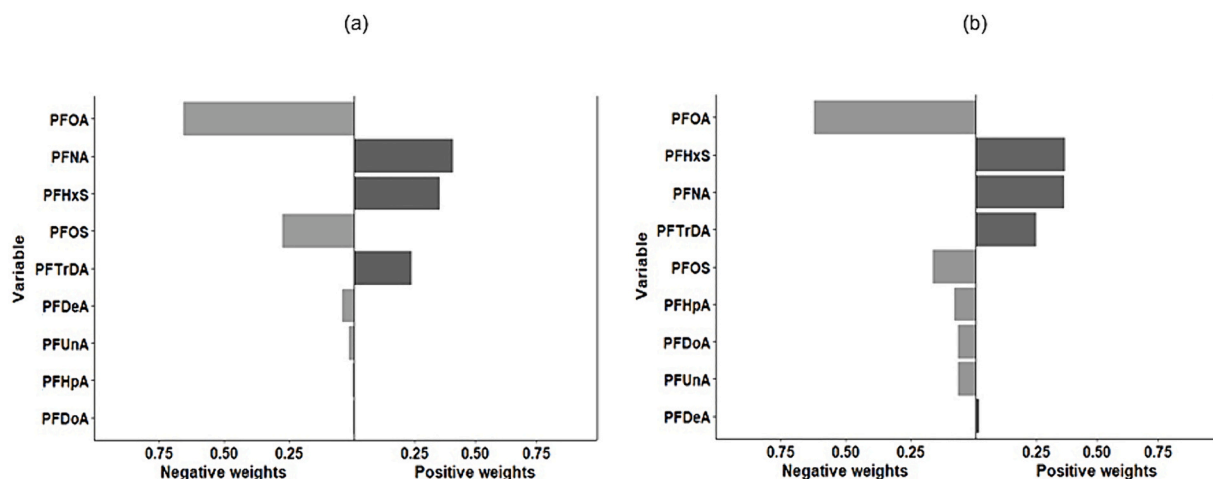


Fig. 1. Quantile g-computation model for the mixture effect of PFAS on endometriosis risk in EndEA study population ($n = 132$). (a) Model adjusted by age, schooling, and parity. (b) Model adjusted by age, schooling, parity, and BMI. Dark-colored bars refer to chemicals with an effect in the same direction to the overall effect. Grey-colored bars refer to chemicals with an effect in the opposite direction to the overall effect.

July 2019, and the PFAS concentrations may be representative of the study population not only during this period but also, due to their persistence, in previous and subsequent years. Given the slower elimination of LC PFAS in comparison to SC PFAS, their ubiquity, and their potential adverse health effects, their production has been gradually phased out since the 2000s, while PFOS, PFOS salts, and PFOS-F were added to the Stockholm Convention in 2009. The European Union (EU) restricted PFOS for >10 years and prohibited PFOA in 2020 and PFHxS in 2022. In 2020, the European Food Safety Authority (EFSA) set a new tolerable weekly intake (TWI) of 4.4 nanograms per kilogram of body weight per week for PFOA, PFOS, PFNA, and PFHxS (Schrenk et al., 2020) and established maximum levels for these compounds and their molar sum in eggs, fish meat, crustaceans, bivalve mollusks, and the meat and offal of farmed and wild animals (<https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2022/2388/oj>). Consequently, serum or plasma concentrations of PFOS, PFOA and PFHxS have shown a decreasing trend since the early 2000s (Paul et al., 2009; Schröter-Kermani et al., 2013; Stubleski et al., 2016) and were lower in the present study than in earlier investigations. Nevertheless, PFAS exposure remains widespread in the population, and there is continued production of several SC and LC PFAS and PFAS mixtures and of untested emerging substitute PFAS, explaining the increasing environmental levels of PFNA, PFDA, PFUnDA, and PFTTrDA, among other compounds. The European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU) is seeking to strengthen evidence on the exposure of Europeans to PFAS, among other priority chemicals, and on their health impact, and several additional PFAS are on the European Chemicals Agency (ECHA) list for evaluation of their potential risk to human health (Richterova et al., 2023). The hypothesis that PFAS exposure may increase the risk of endometriosis is supported by their endocrine disrupting properties and effects on levels of reproductive hormones, including E2, progesterone, SHBG, follicle-stimulating hormone, and testosterone (Barrett et al., 2015; Tsai et al., 2015; Xie et al., 2021). Hence, PFAS can alter circulating sex hormone levels in childbearing women and modify their susceptibility to estrogen-dependent gynecological disorders, such as endometriosis, through their interaction with estrogen receptors, as demonstrated by *in vitro* assays (Evans et al., 2022; Li et al., 2020; Villeneuve et al., 2023). However, epidemiological studies on PFAS and endometriosis have been limited and have yielded controversial results. The first case-control study on this issue was the ENDO-study (495 cases and 131 controls), in clinical settings in the Salt Lake City (Utah, USA) and San Francisco area (California, USA), which used laparoscopy for the diagnosis in cases and magnetic resonance imaging (MRI) in controls, besides direct visualization. The findings suggested positive associations of PFOA and PFNA with the odds of

endometriosis that attenuated towards the null after adjusting for parity (Louis et al., 2012). Subsequent case-control studies published similar results, *i.e.* a higher odds of self-reported endometriosis in women in higher quartiles of serum PFOA, PFOS, and PFNA concentrations (54 cases and 699 controls) (Campbell et al., 2016) and in the highest tertile of plasma PFBS concentrations (157 cases and 178 controls) (B. Wang et al., 2017). However, the disease was not diagnosed by laparoscopy or laparotomy, which may have led to outcome classification bias. Discrepancies between the present results and the findings of the ENDO study and other investigations is likely attributable to the distinct diagnostic methods employed. The present study observed a positive association with PFTTrDA, which has not previously been reported, and suggestive positive associations with PFHxS and \sum SC PFAS. A larger case-control study (240 cases, 334 controls) more recently analyzed 33 PFAS, including PFTTrDA and 12 isomers, and reported an association with endometriosis odds for plasma concentrations of PFOA, total PFOS, and two branched PFOS isomers (1 m-PFOS and 6 m-PFOS) but not PFTTrDA (Ao et al., 2024). However, the controls did not all undergo laparoscopy, and outcome misclassification cannot be ruled out. In contrast, another case-control that used laparoscopy or laparotomy for the diagnosis (75 cases, 12 controls) observed no significant association between individual PFAS and endometriosis risk (Matta et al., 2022). Likewise, a cohort study ($n = 373$) found no significant association between risk of endometriosis and PFAS concentrations in drinking water (Hammarstrand et al., 2021). Discrepancies among studies may be attributable to differences in the diagnostic approach, the timing of sample collections, the type of biological specimen, the specific PFAS under study, and the covariates used for model adjustments (Table 5). In the present study, the presence/absence of endometriotic tissue was accurately determined by laparotomy or laparoscopic surgery and was confirmed by histology, and because participants were women who had undergone surgery, mild forms of the disease were not included. In addition, homogeneous fasting samples were collected early in the morning and before surgery to avoid potential exposure misclassification. Some authors reported that exposure to PFHxS, which has the greatest weight in \sum SC PFAS in the present study, increases circulating E2 levels in women by regulating gene expression (Li et al., 2024; Rivera-Núñez et al., 2023; Yang et al., 2022). This is in line with *in vitro* findings that PFOS and PFHxS upregulate the expression of TFF1 mRNA and EGR3 mRNA (estrogen-regulated genes) and enhance estrogenic effects (Li et al., 2020). After this upregulation, the hypothalamic-pituitary-gonadal axis regulates the production and release of reproductive hormones to maintain the normal endocrine function that has been disrupted by PFAS (Rickard et al., 2022). Our results suggest that

Table 5
Previous studies on the association between exposure to PFAS and endometriosis risk.

| | Country | Period | Design | Population | Age (years) | Sample | PFAS analyze | Adjust by | Limitations | Outcome |
|---------------------------|---------|-----------|--------------|--|-------------|----------------|--|---|---|--|
| Present study | Spain | 2018–2019 | Case-control | Total, n = 132 Cases (n = 42): endometriosis diagnosis by laparoscopy or laparotomy visualization Controls (n = 90): absence of endometriosis by laparoscopy or laparotomy visualization | 20–54 | Plasma | 10 PFAS: PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFHpA, PFHxA, PFTTrDA | Age, education level, and parity Age, schooling, parity, and BMI | Small sample size | Single-PFAS models: PFTTrDA: aOR = 1.70 (95 % CI = 1.07–2.72) PFHxS: aOR = 1.53 (95%CI = 0.97–2.39) ∑SC PFAS: aOR = 1.57 (95%CI = 0.99–2.50) Mixture PFAS models: no association Single-PFAS models: PFOA: aOR = 1.89 (95 % CI = 1.17–3.06) PFNA: aOR = 2.20 (95 % CI = 1.02–4.75) Adjusting for parity generally reduced the aORs |
| Louis et al., 2012 | USA | 2007–2009 | Case-control | Total, n = 626 Cases (n = 495): endometriosis diagnosis by laparoscopy or laparotomy visualization Controls (n = 131): absence of endometriosis by MRI | 18–44 | Serum | 9 PFAS: PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA, PFDoDA, PFHpA, PFOSA, PFUnDA | Age and BMI Age, BMI, and Parity | Possible misclassification of controls by MRI despite direct visualization by laparoscopy or laparotomy for classification of controls | Single-PFAS models: PFOA-Q3: aOR = 5.45 (95 % CI = 1.19–25.04) PFOS-Q4: aOR = 3.48 (95 % CI = 1.00–12.00) PFNA-Q3: aOR = 5.27 (95 % CI = 1.20–23.06) |
| Campbell et al., 2016 | USA | 2003–2006 | Case-control | Total, n = 753 Cases (n = 54): self-reported data on doctor-diagnosed endometriosis in a reproductive health questionnaire Controls (n = 699): no report of endometriosis Total, n = 335 Cases (n = 157): endometriosis diagnosis by laparoscopy or laparotomy visualization | 20–50 | Serum | 12 PFAS: PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA, PFDoDA, EPAH, MPAH, PFDE, PFBS, PFHP, PFSA, PFUA | Age, race, poverty-income ratio, BMI, and cotinine | Possible misclassification of cases and controls, because of diagnosis relied upon self-report and the presence of asymptomatic endometriosis is not detected | Single-PFAS models: PFBS-T2: aOR = 3.74 (95 % CI = 2.04–6.84) PFBS-T3: aOR = 3.04 (95 % CI = 1.65–5.57) |
| Wang et al., 2017 | China | 2014–2015 | Case-control | Controls (n = 178): women who had no reproductive endocrine disorders seeking infertility treatment because of male reproductive dysfunction during this period Total = 373 Based on an open dynamic cohort, the Swedish | 20–45 | Plasma | 10 PFAS: PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA, PFDA, PFDoDA, PFHpA, PFOSA, PFUA, PFBS | Age, BMI, household income, and education level | Possible misclassification of controls that did not undergo laparoscopy, not ruling out the presence of asymptomatic endometriosis | No association HR = 0.74 (95 % CI = 0.42–1.29) |
| Hammarstrand et al., 2021 | Sweden | 1985–2013 | Cohort study | Total = 373 Based on an open dynamic cohort, the Swedish | 20–50 | Drinking water | 12 PFAS: PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA, PFDA, PFUnDA, | Educational level | Possible misclassification, lack of information on primary care | No association HR = 0.74 (95 % CI = 0.42–1.29) |

(continued on next page)

Table 5 (continued)

| Country | Period | Design | Population | Age (years) | Sample | PFAS analyze | Adjust by | Limitations | Outcome |
|--------------------|--------|-----------|---|---|--------|--|--|--|---|
| Matta et al., 2022 | France | 2018–2019 | Case-control | National Patient Register was used to identify the diagnoses of patients with endometriosis by searching the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) codes | 18–45 | Serum | Age and BMI | gynecologic outcomes, not ruling out the presence of asymptomatic endometriosis | |
| | | | | The yearly exposure assessment was based on a person's yearly residence address linked to data from the municipality on water supply | | | | | |
| | | | Total, n = 87 Cases (n = 75): endometriosis diagnosis by laparoscopy or laparotomy visualization | | | 14 PFAS, but only reported on: PFOA, PFOS, PFNA, PFHpS, PFDA, PFUnA | | Small sample size with few controls | Single-PFAS models: no association Mixture PFAS models: no association |
| | | | Total, n = 574 Cases (n = 240): endometriosis diagnosis by laparoscopy or laparotomy visualization | | | 33 PFAS: Perfluoroalkyl sulfonates: n-PFOS, 1 m-PFOS, 6 m-PFOS, Σ3,4,5 m-PFOS, Σm2-PFOS, PFBS, PFPeS, n-PFHxS, br-PFHxS, PFHpS, PFNS, PFDS | Age, BMI, education level, smoking status, alcohol consumption, study site (Shanghai, Zhejiang), and gravidity | Possible misclassification of controls. Part of the control women did not undergo laparoscopy, not ruling out the presence of asymptomatic endometriosis | Single-PFAS models: PFOA: aOR = 1.23 (95%CI = 1.00–1.52) T-PFOS: aOR = 1.17 (95%CI = 1.04–1.33) 1 m-PFOS: aOR = 1.15 (95%CI = 1.09–1.22) 6 m-PFOS: aOR = 1.17 (95%CI = 1.03–1.33) Mixture effect of ENR-selected PFAS on endometriosis presents significant positive association: aOR = 1.24 (95%CI: 1.05, 1.48), mainly driven by 1 m-PFOS |
| Ao et al., 2024 | China | 2014–2018 | Case-control | 18-before menopause | Plasma | Perfluoroalkyl carboxylates: PFOA, PFBA, PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFNA, PFDA, PFUDA, PFTTrDA, PFTeDA Precursors: FOSA, N-MeFOSAA, N-EtFOSAA, 4:2FTS, 6:2FTS, 8:2FTS Emerging alternatives: 6:2 Cl-PFESA, | | | |

(continued on next page)

Table 5 (continued)

| Country | Period | Design | Population | Age (years) | Sample | PFAS analyze | Adjust by | Limitations | Outcome |
|---------|--------|--------|------------|-------------|--------|------------------------------------|-----------|-------------|---------|
| | | | | | | 8:2 Cl-PFESA, HFPO-DA, ADONA | | | |

exposure to certain SC PFAS may not be less harmful than LC PFAS, while the association seen with the LC PFAS PFTrDA is the first time to be reported. Zebrafish studies showed that PFTrDA exposure of the females downregulates *vtg1*, known to be produced in response to stimulation by estrogenic chemicals binding to specific estrogen receptors (ERs) (Jo et al., 2014). PFTrDA has been found to exert a negative effect on Leydig cell function in men by reducing levels of insulin-like factor 3, a peptide hormone increasingly recognized as a unique indicator of Leydig cell function in men (Luo et al., 2021), whose deficiency has been associated with premature ovarian insufficiency in women (Zhu et al., 2021). To our knowledge, only one previous bicentric case-control study with a larger sample than the present study (240 cases and 334 controls) evaluated the association with endometriosis of a mixture of 14 out of 33 PFAS using quantile-based g-computation (Ao et al., 2024). The authors found an association between the PFAS mixture and a higher odds of endometriosis in models adjusted for age, BMI, education, smoking status, alcohol consumption, study site, and gravidity (OR = 1.24; 95 % CI = 1.05–1.48 per quartile increase in the mixture concentration) (Ao et al., 2024). This is partially consistent with the possible increase in endometriosis odds observed in the present investigation (OR = 1.66; 95 % CI = 0.73–3.80), although mixture components differed between the studies. Ao et al. (2024) entered the PFAS showing the strongest association in a single-exposure model into a mixture model (n-PFOS, 1 m-PFOS, 6 m-PFOS, Σ 3,4,5 m-PFOS, PFPeS, PFHpS, PFOA, PFHpA, PFNA, PFDA, PFUDA, PFDaA, 6:2 Cl-PFESA and 8:2 Cl-PFESA), which did not include the PFAS associated with endometriosis in the present study (PFHxS and PFTrDA).

Study limitations include the relatively small sample size that may have resulted in imprecise estimates of effect size, preventing determination of the extent to which PFAS exposure contributes to endometriosis risk. However, it should be taken into account that the modest sample size is largely attributable to the difficulty in recruiting subjects meeting the inclusion criteria with respect to the surgical diagnosis. Moreover, the study design means that the odds ratios observed could overestimate the risk, given the wide prevalence of endometriosis. Secondly, the study population comprised women of childbearing age from our catchment area, and it may not be possible to extrapolate the results to other settings and populations. Thirdly, breastfeeding appears to be a confounding variable, which was considered in the design and DAG, although it was not possible to adjust for this variable due to missing data. Finally, the degree of PFAS bioaccumulation generally increases with longer perfluoroalkyl carbon chain, and the elimination kinetics are highly species-dependent, with humans showing the longest PFAS half-lives, which may reflect years of exposure (Olsen et al., 2017). Moreover, delay in the diagnosis of endometriosis, a common disease, can be as long as a decade after symptom onset (Ellis and Wood, 2024). Hence, given the design of this study, it is impossible to determine whether PFAS exposure preceded the disease or *vice-versa*. As a study strength, the diagnostic criteria adopted in the present study included direct laparoscopic visualization with histological confirmation of suspicious lesions, thereby avoiding outcome misclassification. Moreover, ten different PFAS were evaluated, including less well-studied compounds such as PFTrDA and PFUnDA. Assessment of the mixture effect of PFAS is an additional study strength.

5. Conclusion

Endometriosis compromises the reproductive health of women and has a major impact on the quality of life of sufferers but has been under-

investigated, in common with some other female disorders. This study sheds some light on the association between PFAS and this disease. A wide presence of PFAS was detected in plasma samples from Spanish women of childbearing age, and higher concentrations of PFTrDA, PFHxS, and Σ SC PFAS were associated with increased odds of endometriosis. Longitudinal studies with larger sample sizes are required to elucidate the etiology of endometriosis and to determine the possible role in its development played by contaminants such as PFAS.

Funding source

This study was supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (PI17/01743) and the ‘Antonio Chamorro/Alejandro Otero’ Research Chair. In addition, this study was partly supported by the European Union Commission (The European Human Biomonitoring Initiative H2020-EJP-HBM4EU), the ISCIII (CP16/00085, PI16/01820, PI16/01812, PI16/01858, and PI17/01526), and the Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP).

CRediT authorship contribution statement

Teresa de Haro-Romero: Writing – original draft, Visualization, Investigation, Formal analysis. **Francisco M. Peinado:** Writing – review & editing, Resources, Investigation, Formal analysis. **Fernando Vela-Soria:** Writing – review & editing, Methodology, Investigation. **Ana Lara-Ramos:** Writing – review & editing, Investigation. **Jorge Fernández-Parra:** Writing – review & editing, Investigation. **Ana Molina-Lopez:** Writing – review & editing, Investigation. **Alfredo Ubiña:** Writing – review & editing, Investigation. **Olga Ocón:** Writing – review & editing, Supervision, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition. **Francisco Artacho-Cordón:** Writing – review & editing, Resources, Project administration, Methodology, Funding acquisition, Conceptualization. **Carmen Freire:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Supervision, Project administration, Methodology, Formal analysis, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors declare no conflicts of interest.

Data availability

Data will be made available on request.

Acknowledgments

The authors are grateful to Richard Davies for editorial assistance. The authors are also grateful to the ISCIII for the Río Hortega predoctoral contract granted to T. de Haro-Romero (grant no. CM21/00221), the predoctoral research contract granted to F.M. Peinado (IFI18/00052), and Miguel Servet-FEDER postdoctoral contracts granted to F. Vela-Soria (CP21/00128) and C. Freire (CPII21/00014). This paper is part of the PhD thesis developed by T. de Haro-Romero under the “Clinical Medicine and Public Health Program” of the University of Granada.

Funders have played no role in the design of the study, data collection or analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.175593>.

References

- American Society for Reproductive Medicine, 1997. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil. Steril.* 67 (5), 817–821. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81391-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81391-x).
- Ao, J., Zhang, R., Huo, X., Zhu, W., Zhang, J., 2024. Environmental exposure to legacy and emerging per- and polyfluoroalkyl substances and endometriosis in women of childbearing age. *Sci. Total Environ.* 907 (July 2023), 167838 <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167838>.
- Ávalos Marfil, A., Barranco Castillo, E., Martos García, R., Ladrón de Guevara, N.M., Mazheika, M., 2021. Epidemiology of endometriosis in Spain and its autonomous communities: a large, nationwide study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18 (15). <https://doi.org/10.3390/ijerph18157861>.
- Barrett, E.S., Chen, C., Thurston, S.W., Haug, L.S., Sabaredzovic, A., Fjeldheim, F.N., Frydenberg, H., Lipson, S.F., Ellison, P.T., Thune, I., 2015. Perfluoroalkyl substances and ovarian hormone concentrations in naturally cycling women. *Fertil. Steril.* 103 (5), 1261–1270 e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.001>.
- Bartolomé, M., Gallego-Picó, A., Cutanda, F., Huetos, O., Esteban, M., Pérez-Gómez, B., Castaño, A., 2017. Perfluorinated alkyl substances in Spanish adults: geographical distribution and determinants of exposure. *Sci. Total Environ.* 603–604, 352–360. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.06.031>.
- Bjerve, K., Småstuen, L., Thomsen, C., Sabaredzovic, A., Becher, G., Brunborg, G., 2012. Placental transfer of perfluorinated compounds is selective – a Norwegian Mother and Child sub-cohort study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 215 (2), 216–219. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.08.011>.
- Buck Louis, G.M., Hediger, M.L., Peterson, C.M., Croughan, M., Sundaram, R., Stanford, J., Chen, Z., Fujimoto, V.Y., Varner, M.W., Trumble, A., Giudice, L.C., 2011. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil. Steril.* 96 (2) <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.087>.
- Campbell, S., Raza, M., Pollack, A.Z., 2016. Perfluoroalkyl substances and endometriosis in US women in NHANES 2003–2006. *Reprod. Toxicol.* 65, 230–235. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.08.009>.
- Canova, C., Barbieri, G., Zare, M., Gion, M., Fabricio, A., Russo, F., Fletcher, T., Pitter, G., Dapr, F., 2020. Associations between perfluoroalkyl substances and lipid profile in a highly exposed young adult population in the Veneto Region. *Environ. Int.* 145 <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106117>.
- Cornelis, C., D'Hollander, W., Roosens, L., Covaci, A., Smolders, R., Van Den Heuvel, R., Govarts, E., Van Campenhout, K., Reynders, H., Bervoets, L., 2012. First assessment of population exposure to perfluorinated compounds in Flanders, Belgium. *Chemosphere* 86 (3), 308–314. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.10.034>.
- Cousins, F.L., McKinnon, B.D., Mortlock, S., Fitzgerald, H.C., Zhang, C., Montgomery, G. W., Gargett, C.E., 2023. New concepts on the etiology of endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 49 (4), 1090–1105. <https://doi.org/10.1111/jog.15549>.
- Croghan, C., Egeghy, P.P., 2003. Methods of dealing with values below the limit of detection using SAS. In: Presented at Southern SAS User Group, St. Petersburg, FL., September. https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?Lab=NERL&dirENryid=64046.
- Domínguez-Liste, A., de Haro-Romero, T., Quesada-Jiménez, R., Pérez-Cantero, A., Peinado, F.M., Ballesteros, Ó., Vela-Soria, F., 2024. Multiclass determination of endocrine-disrupting chemicals in meconium: first evidence of Perfluoroalkyl substances in this biological compartment. *Toxics* 12 (1), 1–13. <https://doi.org/10.3390/toxics12010075>.
- Eick, S.M., Goin, D.E., Cushing, L., Demicco, E., Park, J.S., Wang, Y., Smith, S., Padula, A. M., Woodruff, T.J., Frosch, R.M., 2021. Mixture effects of prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and polybrominated diphenyl ethers on maternal and newborn telomere length. *Environ. Health* 20 (76), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00765-4>.
- Ellis, K., Wood, R., 2024. A decade to wait: update on the average delay to diagnosis for endometriosis in Aotearoa New Zealand. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 1–6 <https://doi.org/10.1111/ajo.13836>.
- Evans, N., Conley, J.M., Cardon, M., Hartig, P., Medlock-Kakaley, E., Gray Jr., L.E., 2022. In vitro activity of a panel of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS), fatty acids, and pharmaceuticals in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha, PPAR gamma, and estrogen receptor assays. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 449 (April), 116136 <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116136>.
- Fábelová, L., Beneito, A., Casas, M., Colles, A., Dalsager, L., Den Hond, E., Dereumeaux, C., Ferguson, K., Gilles, L., Govarts, E., Irizar, A., Lopez Espinosa, M.J., Montazeri, P., Morrens, B., Patayová, H., Rausová, K., Richterová, D., Rodriguez Martin, L., Santa-Marina, L., Murinová, Palkovicová, 2023. PFAS levels and exposure determinants in sensitive population groups. *Chemosphere* 313, 1–29. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137530>.
- Freire, C., Vela-Soria, F., Castiello, F., Salamanca-Fernández, E., Quesada-Jiménez, R., López-Alados, C.M., Fernández, M., Olea, N., 2023. Exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and association with thyroid hormones in adolescent males. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 252. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114219>.
- Ghisi, R., Manzetti, S., 2019. Accumulation of perfluorinated alkyl substances (PFAS) in agricultural plants: a review. *Environ. Res.* 169 (October 2018), 326–341. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.10.023>.
- Gluge, J., Scheringer, M., Cousins, I.T., Goldenman, G., Herzke, D., Lohmann, R., Ng, C. A., Trieri, X., Wang, Z., 2020. An overview of the uses of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Environ. Sci. Process. Impacts* 22, 2345–2373. <https://doi.org/10.1039/d0em00291g>.
- Hammarstrand, S., Jakobsson, K., Andersson, E., Xu, Y., Li, Y., Olovsson, M., Andersson, E.M., 2021. Perfluoroalkyl substances (PFAS) in drinking water and risk for polycystic ovarian syndrome, uterine leiomyoma, and endometriosis: a Swedish cohort study. *Environ. Int.* 157 (March), 106819 <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106819>.
- Haug, L.S., Thomsen, C., Becher, G., 2009. Time trends and the influence of age and gender on serum concentrations of perfluorinated compounds in archived human. *Environ. Sci. Technol.* 43 (6), 2131–2136. <https://doi.org/10.1021/es802827u>.
- Haug, L.S., Huber, S., Becher, G., Thomsen, C., 2011. Characterisation of human exposure pathways to perfluorinated compounds - comparing exposure estimates with biomarkers of exposure. *Environ. Int.* 37 (4), 687–693. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.01.011>.
- Inoue, K., Goto, A., Sugiyama, T., Ramlau-hansen, C.H., 2020. The confounder-mediator dilemma: should we control for obesity to estimate the effect of perfluoroalkyl substances on health outcomes? *Toxics* 8, 2–11. <https://doi.org/10.3390/toxics8040125>.
- Jo, A., Ji, K., Choi, K., 2014. Endocrine disruption effects of long-term exposure to perfluorodecanoic acid (PFDA) and perfluorotridecanoic acid (PFTrDA) in zebrafish (*Danio rerio*) and related mechanisms. *Chemosphere* 108, 360–366. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.01.080>.
- Keil, A.P., Buckley, J.P., Brien, K.M.O., Ferguson, K.K., Zhao, S., White, A.J., 2020. A quantile-based g-computation approach to addressing the effects of exposure mixtures. *Environ. Health Perspect.* 128 (4), 1–10. <https://doi.org/10.1289/EHP5838>.
- Kim, Y.R., White, N., Bräunig, J., Vijayarath, S., Mueller, J.F., Knox, C.L., Harden, F. A., Pacella, R., Toms, L.M.L., 2020. Per- and poly-fluoroalkyl substances (PFASs) in follicular fluid from women experiencing infertility in Australia. *Environ. Res.* 190 (July) <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109963>.
- Li, J., Cao, H., Feng, H., Xue, Q., Zhang, A., Fu, J., 2020. Evaluation of the estrogenic/antiestrogenic activities of perfluoroalkyl substances and their interactions with the human estrogen receptor by combining in vitro assays and in silico modeling. *Environ. Sci. Tech.* 54 (22), 14514–14524. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c03468>.
- Li, L., Guo, Y., Ma, S., Wen, H., Li, Y., Qiao, J., 2024. Association between exposure to per- and perfluoroalkyl substances (PFAS) and reproductive hormones in human: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Res.* 241 (October 2023), 117553 <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117553>.
- Li, Y., Fletcher, T., Mucs, D., Scott, K., Lindh, C.H., Talling, P., Jakobsson, K., 2018. Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occup. Environ. Med.* 75, 46–51. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104651>.
- Louis, G.M.B., Peterson, C.M., Chen, Z., Hediger, M.L., Croughan, M.S., Sundaram, R., Stanford, J.B., Fujimoto, V.Y., Varner, M.W., Giudice, L.C., Kennedy, A., Sun, L., Wu, Q., Kannan, K., 2012. Perfluorochemicals and endometriosis: the ENDO study. *Epidemiology* 23 (6), 799–805. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31826cc0ef>.
- Luo, K., Liu, X., Nian, M., Wang, Y., Qiu, J., Yu, H., Chen, X., Zhang, J., 2021. Environmental exposure to per- and polyfluoroalkyl substances mixture and male reproductive hormones. *Environ. Int.* 152 <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106496>.
- Martín-Leyva, A., Peinado, F.M., Ocón-Hernández, O., Olivás-Martínez, A., Luque, A., León, J., Lendínez, I., Cardona, J., Lara-Ramos, A., Olea, N., Fernández, M.F., Artacho-Cordón, F., 2024. Environmental exposure to persistent organic pollutants and its association with endometriosis risk: implications in the epithelial-mesenchymal transition process. *Int. J. Mol. Sci.* 25 (8), 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijms25084420>.
- Matias-Guiu, X., Stewart, C.J.R., 2018. Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Gynecol. Pathol.* 50 (2), 190–204. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.10.006>.
- Matta, K., Lefebvre, T., Vigneau, E., Cariou, V., Marchand, P., Guittou, Y., Royer, A.L., Ploteau, S., Le Bizec, B., Antignac, J.P., Cano-Sancho, G., 2022. Associations between persistent organic pollutants and endometriosis: a multiblock approach integrating metabolic and cytokine profiling. *Environ. Int.* 158 <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106926>.
- McAdam, J., Bell, E.M., 2023. Determinants of maternal and neonatal PFAS concentrations: a review. *Environ. Health* 22 (1), 1–33. <https://doi.org/10.1186/s12940-023-00992-x> : A Global Access Science Source.
- Montazeri, P., Güil-oumrait, N., Marquez, S., Cirugeda, L., Beneito, A., 2023. Prenatal exposure to multiple endocrine-disrupting chemicals and childhood BMI trajectories in the INMA cohort study. *Environ. Health Perspect.* 131 (10), 16–18. <https://doi.org/10.1289/EHP11103>.
- Olsen, G.W., Mair, D.C., Lange, C.C., Harrington, L.M., Church, T.R., Goldberg, C.L., Herron, R.M., Hanna, H., Nobiletti, J.B., Rios, J.A., Reagen, W.K., Ley, C.A., 2017. Per- and poly fluoroalkyl substances (PFAS) in American red Cross adult. *Environ. Res.* 157, 87–95. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.05.013>.
- Paul, A.G., Jones, K.C., Sweetman, A.J., 2009. A first global production, emission, and environmental inventory for perfluorooctane sulfonate. *Environ. Sci. Tech.* 43 (2), 386–392. <https://doi.org/10.1021/es802216n>.
- Peinado, F.M., Lendínez, I., Sotelo, R., Iribarne-Durán, L.M., Fernández-Parra, J., Vela-Soria, F., Olea, N., Fernández, M.F., Freire, C., León, J., Pérez-Cabrera, B., Ocón-Hernández, O., Artacho-Cordón, F., 2020a. Association of urinary levels of bisphenols A, F, and S with endometriosis risk: preliminary results of the EndEA study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17 (4). <https://doi.org/10.3390/ijerph17041194>.

- Peinado, F.M., Ocón-Hernández, O., Iribarne-Durán, L.M., Vela-Soria, F., Ubiña, A., Padilla, C., Mora, J.C., Cardona, J., León, J., Fernández, M.F., Olea, N., Artacho-Cordón, F., 2020b. Cosmetic and personal care product use, urinary levels of parabens and benzophenones, and risk of endometriosis: results from the EndEA study. *Environ. Res.* 196 <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110342>. October.
- Peinado, F.M., Olivas-Martínez, A., Iribarne-Durán, L.M., Ubiña, A., León, J., Vela-Soria, F., Fernández-Parra, J., Fernández, M.F., Olea, N., Freire, C., Ocón-Hernández, O., Artacho-Cordón, F., 2023. Cell cycle, apoptosis, cell differentiation, and lipid metabolism gene expression in endometriotic tissue and exposure to parabens and benzophenones. *Sci. Total Environ.* 879 (December 2022) <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.163014>.
- Richterova, D., Govartsb, E., Fabelova, L., Rausova, K., Martin, L.R., Gilles, L., Remy, S., Colles, A., Rambaude, L., Riouc, M., Gabrield, C., Sarigiannisd, D., Pedraza-Díaz, S., Ramose, J.J., Kosjekf, T., Tratnikf, J.S., Lignellg, S., Gyllenhammarg, I., Thomsenh, C., Murínoav, L.P., 2023. PFAS levels and determinants of variability in exposure in European teenagers – Results from the HBM4EU aligned studies (2014–2021). *Int. J. Hyg. Environ. Health* 247. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114057>.
- Rickard, B.P., Rizvi, I., Fenton, S.E., 2022. Per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS) and female reproductive outcomes: PFAS elimination, endocrine-mediated effects, and disease. *Toxicology* 465 (June 2021). <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.153031>.
- Rivera-Núñez, Z., Kinkade, C.W., Khoury, L., Brunner, J., Murphy, H., Wang, C., Kannan, K., Miller, R.K., O'Connor, T.G., Barrett, E.S., 2023. Prenatal perfluoroalkyl substances exposure and maternal sex steroid hormones across pregnancy. *Environ. Res.* 220 (October 2022) <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115233>.
- Rosato, I., Bonato, T., Fletcher, T., Batzella, E., Canova, C., 2024. Estimation of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) half-lives in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Res.* 242 (September 2023), 117743 <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117743>.
- Rowlands, I.J., Hockey, R., Abbott, J.A., Montgomery, G.W., Mishra, D., 2022. Body mass index and the diagnosis of endometriosis: findings from a national data linkage cohort study. *Obes. Res. Clin. Pract.* 16 (3), 235–241. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2022.04.002>.
- Schrenk, D., Bignami, M., Bodin, L., Chipman, J.K., del Mazo, J., Grasl-Kraupp, B., Hogstrand, C., Hoogenboom, L., Leblanc, J.C., Nebbia, C.S., Nielsen, E., Ntzani, E., Petersen, A., Sand, S., Vleminckx, C., Wallace, H., Barregård, L., Ceccatelli, S., Cravedi, J.P., Schwerdtle, T., 2020. Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA J.* 18 (9) <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6223>.
- Schröter-Kermani, C., Müller, J., Jüriling, H., Conrad, A., Schulte, C., 2013. Retrospective monitoring of perfluorocarboxylates and perfluorosulfonates in human plasma archived by the German environmental specimen Bank. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 216 (6), 633–640. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.08.004>.
- Shim, J.Y., Laufer, M.R., King, C.R., Lee, T.T.M., Einarsson, J.I., Tyson, N., 2024. Evaluation and management of endometriosis in the adolescent. *Obstet. Gynecol.* 143 (1), 44–51. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005448>.
- Sifakis, S., Androustopoulos, V.P., Tsatsakis, A.M., Spandidos, D.A., 2017. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 51, 56–70. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.02.024>.
- Smarr, M.M., Kannan, K., Buck Louis, G.M., 2016. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertil. Steril.* 106 (4), 959–966. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.034>.
- Stubleski, J., Salihovic, S., Lind, L., Lind, P.M., van Bavel, B., Kärrman, A., 2016. Changes in serum levels of perfluoroalkyl substances during a 10-year follow-up period in a large population-based cohort. *Environ. Int.* 95, 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.08.002>.
- Textor, J., Hardt, J., Knuppel, S., 2011. A graphical tool for analyzing causal diagrams. *Epidemiology* 22 (5), 745–746. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318225c2be>.
- Tsai, M.S., Lin, C.Y., Lin, C.C., Chen, M.H., Hsu, S.H.J., Chien, K.L., Sung, F.C., Chen, P. C., Su, T.C., 2015. Association between perfluoroalkyl substances and reproductive hormones in adolescents and young adults. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 218 (5), 437–443. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.03.008>.
- Vela-Soria, F., Serrano-López, L., García-Villanova, J., de Haro, T., Olea, N., Freire, C., 2020. HPLC-MS/MS method for the determination of perfluoroalkyl substances in breast milk by combining salt-assisted and dispersive liquid-liquid microextraction. *Anal. Bioanal. Chem.* 412 (28), 7913–7923. <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02924-x>.
- Vercellini, P., Viganò, P., Bandini, V., Buggio, L., Berlanda, N., Somigliana, E., 2023. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertil. Steril.* 119 (5), 727–740. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.018>.
- Villeneuve, D.L., Blackwell, B.R., Cavallin, J.E., Collins, J., Hoang, J.X., Hofer, R.N., Houck, K.A., Jensen, K.M., Kahl, M.D., Kutsi, R.N., Opseth, A.S., Rodriguez, K.J.S., Schuapp, C., Stacy, E.H., Ankley, G.T., 2023. Verification of in vivo estrogenic activity for four per- and Polyfluoroalkyl substances (PFAS) identified as estrogen receptor agonists via new approach methodologies. *Environ. Sci. Tech.* 57, 3794–3803. <https://doi.org/10.1021/acs.est.2c09315>.
- Wang, B., Zhang, R., Jin, F., Lou, H., Mao, Y., Zhu, W., Zhou, W., Zhang, P., Zhang, J., 2017. Perfluoroalkyl substances and endometriosis-related infertility in Chinese women. *Environ. Int.* 102, 207–212. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.03.003>.
- Wang, Z., Cousins, I.T., Scheringer, M., Hungerbühler, K., 2015. Fluorinated alternatives to long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCAs), per fluoroalkane sulfonic acids (PFASs) and their potential precursors. *Environ. Int.* 60 (2013), 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.08.021>.
- WHO, 2024a. Body Mass Index Report. World Health Organization. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index>.
- WHO, 2024b. Endometriosis. World Health Organization. <https://www.who.int/new-s-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.
- Wise, L.A., Wesselink, A.K., Schildroth, S., Calafat, A.M., Bethea, T.N., Geller, R.J., Coleman, C.M., Fruh, V., Henn, B.C., Botelho, J.C., Harmon, Q.E., Thinkill, M., Wegienka, G.R., Baird, D.D., 2023. Correlates of plasma concentrations of per- and poly-fluoroalkyl substances among reproductive-aged black women. *Environ. Res.* 203 (Cdc), 1–39. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111860>.
- Xie, X., Weng, X., Liu, S., Chen, J., Guo, X., Gao, X., Fei, Q., Hao, G., Jing, C., Feng, L., 2021. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substance exposure and association with sex hormone concentrations: results from the NHANES 2015–2016. *Environ. Sci. Eur.* 33 (1), 1–21. <https://doi.org/10.1186/s12302-021-00508-9>.
- Yang, J., Wang, H., Du, H., Fang, H., Han, M., Wang, Y., Xu, L., Liu, S., Yi, J., Chen, Y., Jiang, Q., He, G., 2022. Exposure to perfluoroalkyl substances was associated with estrogen homeostasis in pregnant women. *Sci. Total Environ.* 805, 150360 <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150360>.
- Youseflu, S., Savabi-Esfahani, M., Asghari-Jafarabadi, M., Maleki, A., 2022. The protective effect of breastfeeding and ingesting human breast milk on subsequent risk of endometriosis in mother and child: a systematic review and meta-analysis. *Breastfeed. Med.* 17 (10), 805–816. <https://doi.org/10.1089/bfm.2022.0126>.
- Zhang, Y., Mustieles, V., Wang, Y., Sun, Y., Agudelo, J., Bibi, Z., Torres, N., Oulhote, Y., Slitt, A., Messerlian, C., 2023. Folate concentrations and serum perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substance concentrations in adolescents and adults in the USA (National Health and Nutrition Examination Study 2003–16): an observational study. *Lancet Planet. Health* 7 (6), e449–e458. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(23\)00088-8](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(23)00088-8).
- Zhao, L., Teng, M., Zhao, X., Li, Y., Sun, J., Zhao, W., Ruan, Y., Leung, K.M.Y., Wu, F., 2023. Insight into the binding model of per- and polyfluoroalkyl substances to proteins and membranes. *Environ. Int.* 175 (April), 107951 <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.107951>.
- Zheng, P., Liu, Y., An, Q., Yang, X., Yin, S., Ma, L.Q., Liu, W., 2022. Prenatal and postnatal exposure to emerging and legacy per-/poly fluoroalkyl substances: levels and transfer in maternal serum, cord serum, and breast milk. *Sci. Total Environ.* 812 <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152446>.
- Zhu, C., Luo, W., Li, Z., Zhang, X., Hu, J., Zhao, S., Jiao, X., Qin, Y., 2021. New theca-cell marker insulin-like factor 3 is associated with premature ovarian insufficiency. *Fertil. Steril.* 115 (2), 455–462. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.005>.
- Zondervan, K.T., Becker, C.M., Missmer, S.A., 2020. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 382 (13), 1244–1253. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>.

ANEXO 4. Tablas suplementarias del Objetivo 2

Tabla suplementaria S1. Variantes genéticas en tejido (origen somático).

Anglesio et al, 2017 (SERIE DE CASOS. Metodología: WES y secuenciación dirigida de genes diana)

| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tránsito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n |
|------------------------------|-----------|--------------|------|-----|------------------------|----------------------|--------------|-------------------|------|------------|---|
| hg18 | 1 | 225219573 | G | A | <i>ADCK3/COQ8A</i> | NM_020247.5 | rs760566419 | p.Gly143Arg | 0,1 | 63 | 1 |
| hg18 | 22 | 37771010 | C | T | <i>APOBEC3F</i> | NM_145298.6 | rs201939303 | p.Pro97Leu | 0,11 | 39 | 1 |
| hg18 | 1 | 26979733 | CT | C | <i>ARID1A</i> | NM_006015.6 | - | p.Leu2253Cysfs*14 | 0,07 | 126 | 2 |
| hg18 | 1 | 26896302 | TG | T | <i>ARID1A</i> | NM_006015.6 | - | p.Gly276Glufs*87 | 0,08 | 33 | 1 |
| hg18 | 3 | 57289488 | C | T | <i>ASB14</i> | NM_001142733 | rs570479621 | p.Ala257Thr | 0,1 | 14 | 1 |
| hg18 | 1 | 109833109 | G | A | <i>ATXN7L2</i> | NM_001350175.2 | - | p.Gly301Arg | 0,17 | 138 | 1 |
| hg18 | 15 | 38185300 | G | A | <i>BMF</i> | NM_001003940.2 | - | p.Arg94del | 0,38 | 91 | 1 |
| hg18 | 17 | 63330412 | CA | C | <i>BPTF</i> | NM_182641.4 | - | p.Glu867Argfs*16 | 0,11 | 19 | 1 |
| hg18 | 17 | 263332 | C | T | <i>C17orf97</i> | NM_001013672.5 | rs1043736856 | p.Arg128Cys | 0,1 | 52 | 1 |
| hg18 | 1 | 205263365 | G | C | <i>C1orf116</i> | NM_023938.6 | rs1444982500 | p.Gln123Glu | 0,16 | 155 | 1 |
| hg18 | 17 | 70125017 | G | A | <i>CD300E</i> | NM_181449.3 | rs1194027326 | p.Arg75Cys | 0,19 | 155 | 1 |
| hg18 | 1 | 1566340 | G | A | <i>CDK11B</i> | NM_033486 | - | p.Cys1004-3Thr | 0,13 | 12 | 1 |
| hg18 | 22 | 16411798 | C | T | <i>CECR2</i> | NM_001290046.2 | - | p.His1432Tyr | 0,11 | 56 | 1 |
| hg18 | 22 | 45156590 | G | T | <i>CELSR1</i> | NM_001378328.1 | - | p.Ala2302Asp | 0,13 | 61 | 1 |
| hg18 | 5 | 98252845 | TA | T | <i>CHD1</i> | NM_001270.4 | rs745800597 | 2181-4delT | 0,11 | 18 | 1 |
| hg18 | 3 | 74618339 | G | C | <i>CNTN3</i> | NM_020872.2 | - | p.Leu106Val | 0,11 | 21 | 1 |
| hg18 | 19 | 58698754 | G | T | <i>CR617375/ZNF813</i> | NM_001004301.4 | - | p.Ala59Ser | 0,16 | 12 | 1 |
| hg18 | X | 35884221 | G | C | <i>CXorf22</i> | NM_001304548.2 | - | p.Gly466Arg | 0,19 | 75 | 1 |
| hg18 | 20 | 47291910 | CA | C | <i>DDX27</i> | NM_017895.8 | - | p.Lys691Argfs*4 | 0,1 | 53 | 1 |
| hg18 | 8 | 7736020 | G | A | <i>DEFB104A</i> | NM_080389.3 | rs140952426 | p.Arg38Gln | 0,15 | 25 | 1 |
| hg18 | 1 | 78254471 | A | G | <i>DNAJB4</i> | NM_007034.5 | - | p.Ile322Met | 0,13 | 45 | 1 |
| hg18 | 17 | 68717453 | ATGC | A | <i>FAM104A</i> | NM_001098832.1 | - | p.Ser144del | 0,15 | 19 | 1 |
| hg18 | X | 55202315 | G | A | <i>FAM104B</i> | NM_001166701.2 | rs752097227 | p.Pro31Leu | 0,1 | 40 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|------|----|-----------|----------|---|-----------------------------|----------------|--------------|--------------|------|-----|---|
| hg18 | 5 | 169223934 | G | T | <i>FAM196B/INSYN2 B</i> | NM_001129891.3 | - | p.Ala510Glu | 0,11 | 41 | 1 |
| hg18 | X | 106733039 | G | A | <i>FRMPD3</i> | NM_032428.2 | rs774472378 | p.Arg1738His | 0,14 | 118 | 1 |
| hg18 | 17 | 37599085 | CGC A | C | <i>GHDC</i> | NM_032484.5 | rs771145278 | p.Leu13Pro | 0,13 | 21 | 1 |
| hg18 | 15 | 32607235 | C | T | <i>GOLGA8B</i> | NM_001023567 | rs201094284 | p.Val568Ile | 0,14 | 15 | 1 |
| hg18 | 3 | 101832284 | G | T | <i>GPR128</i> | NM_032787.3 | rs1178316553 | p.Arg92Ile | 0,17 | 33 | 1 |
| hg18 | 9 | 126260332 | C | A | <i>GPR144/ADGRD2</i> | NM_001395425.1 | - | p.Gln561Lys | 0,11 | 40 | 1 |
| hg18 | 17 | 35154669 | A | G | <i>GRB7</i> | NM_005310.5 | - | p.Asn306Se | 0,16 | 89 | 1 |
| hg18 | 6 | 32595322 | T | C | <i>HLA-DRB5</i> | NM_002125.4 | rs201863832 | p.Tyr152Cys | 0,12 | 17 | 1 |
| hg18 | 9 | 126260332 | C | A | <i>GPR144/ADGRD2</i> | NM_001395425.1 | - | p.Gln561Lys | 0,11 | 40 | 1 |
| hg18 | 17 | 35154669 | A | G | <i>GRB7</i> | NM_005310.5 | - | p.Asn306Se | 0,16 | 89 | 1 |
| hg18 | 6 | 32595322 | T | C | <i>HLA-DRB5</i> | NM_002125.4 | rs201863832 | p.Tyr152Cys | 0,12 | 17 | 1 |
| hg18 | 6 | 19946084 | CGC G | C | <i>ID4</i> | NM_001546.4 | - | p.Ala41del | 0,13 | 41 | 1 |
| hg18 | 10 | 7723918 | C | T | <i>ITIH5</i> | NM_030569.7 | - | p.Ala93Thr | 0,19 | 51 | 1 |
| hg18 | 2 | 24376335 | C | G | <i>IITSN2</i> | NM_006277.3 | - | p.Glu430Gln | 0,13 | 49 | 1 |
| hg18 | 11 | 17365923 | C | T | <i>KCNJ11</i> | NM_000525.4 | rs1554901851 | p.Gly98Ser | 0,14 | 95 | 1 |
| hg18 | 17 | 7692583 | TCAC | T | <i>KDM6B</i> | NM_001348716.2 | rs59627144 | p.Thr752del | 0,11 | 20 | 1 |
| hg18 | 17 | 71006382 | G | A | <i>KIAA0195</i> | NM_014738.6 | rs773641853 | p.Val1271Met | 0,16 | 175 | 1 |
| hg18 | 4 | 37124284 | G | A | <i>KIAA1239</i> | NM_001144990 | rs768862068 | p.Ala1427Thr | 0,13 | 19 | 1 |
| hg18 | 6 | 17893819 | G | C | <i>KIF13A</i> | NM_022113 | - | 1132Q>E | 0,11 | 46 | 1 |
| hg18 | 6 | 168173197 | A | T | <i>KIF25</i> | NM_030615.4 | rs4708626 | p.Lys28Met | 0,15 | 14 | 1 |
| hg18 | 12 | 25289551 | C | A | <i>KRAS</i> | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Val | 0,11 | 27 | 1 |
| hg18 | 12 | 50985300 | G | A | <i>KRT86</i> | NM_001320198.2 | rs61914259 | p.Val249Ile | 0,12 | 61 | 1 |
| hg18 | 17 | 36494321 | A | T | <i>KRTAP4-7</i> | NM_033061.3 | rs9894966 | p.Ser113Cys | 0,12 | 14 | 1 |
| hg18 | 21 | 46451015 | G | T | <i>LSS</i> | NM_002340.6 | - | p.Phe521Leu | 0,1 | 32 | 1 |
| hg18 | 14 | 70345526 | TCCT | T | <i>MAP3K9</i> | NM_001284230.2 | - | p.Glu37del | 0,19 | 15 | 1 |
| hg18 | 9 | 124279120 | T | A | <i>OR1J1</i> | NM_001004451.1 | - | p.Lys303* | 0,1 | 57 | 1 |
| hg18 | 1 | 246683506 | T | A | <i>OR2T2</i> | NM_001004136.2 | rs143551105 | p.Leu262Gln | 0,13 | 13 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|------|----|-----------|----------|----|-----------------|----------------|--------------|------------------|------|-----|---|
| hg18 | 1 | 246789189 | G | A | <i>OR2T29</i> | NM_001004694 | rs200777722 | p.Ala76Val | 0,19 | 17 | 1 |
| hg18 | 1 | 246804287 | C | T | <i>OR2T34</i> | NM_001001821.1 | rs147489167 | p.Cys132Tyr | 0,17 | 14 | 1 |
| hg18 | 1 | 246718528 | A | T | <i>OR2T5</i> | NM_001004697.2 | rs199833498 | p.Arg6Trp | 0,19 | 21 | 1 |
| hg18 | 15 | 100176823 | G | A | <i>OR4F15</i> | NM_001001674.2 | rs199912241 | p.Arg304His | 0,39 | 65 | 1 |
| hg18 | 11 | 4924254 | G | A | <i>OR51A4</i> | NM_001005329.2 | rs12271991 | p.Ser218Phe | 0,1 | 40 | 1 |
| hg18 | 11 | 5559172 | G | A | <i>OR52B6</i> | NM_001005162.2 | rs748489845 | p.Val164Ile | 0,11 | 26 | 1 |
| hg18 | 11 | 55800603 | C | T | <i>OR5T1</i> | NM_001004745.2 | rs374592813 | p.Arg305Trp | 0,18 | 91 | 1 |
| hg18 | 2 | 240618129 | G | A | <i>OR6B2</i> | NM_001005853 | rs201784423 | p.Arg131Cys | 0,14 | 18 | 1 |
| hg18 | 8 | 52895795 | C | T | <i>PCMTD1</i> | NM_052937.4 | rs79820636 | p.Arg248His | 0,12 | 12 | 1 |
| hg18 | 3 | 180434766 | A | G | <i>PIK3CA</i> | NM_006218.4 | rs1057519936 | p.Met1043Val | 0,06 | 195 | 1 |
| hg18 | 2 | 218912794 | G | A | <i>PNKD</i> | NM_015488.5 | rs140941237 | p.Arg94Gln | 0,14 | 62 | 1 |
| hg18 | 9 | 137516394 | C | A | <i>PPP1R26</i> | NM_014811.5 | - | p.His73Asn | 0,12 | 42 | 1 |
| hg18 | 19 | 57408135 | C | T | <i>PPP2R1A</i> | NM_014225.6 | - | p.Ser256Phe | 0,17 | 245 | 1 |
| hg18 | 8 | 71143030 | C | T | <i>PRDM14</i> | NM_024504.4 | rs1235155016 | p.Val301Met | 0,13 | 77 | 1 |
| hg18 | 19 | 18174357 | T | C | <i>RAB3A</i> | NM_002866.5 | rs751460163 | p.Tyr65Cys | 0,19 | 246 | 1 |
| hg18 | 10 | 48009722 | G | A | <i>RBP3</i> | NM_002900.3 | rs782245537 | p.Arg388* | 0,11 | 114 | 1 |
| hg18 | 4 | 57492040 | G | A | <i>REST</i> | NM_005612.5 | rs544207693 | p.Met753Ile | 0,18 | 18 | 1 |
| hg18 | 11 | 14336925 | C | T | <i>RRAS2</i> | NM_012250.6 | - | p.Gly23Asp | 0,11 | 17 | 1 |
| hg18 | 12 | 103779215 | G | T | <i>SLC41A2</i> | NM_001352171.3 | - | p.Tyr330del | 0,13 | 13 | 1 |
| hg18 | 16 | 54248342 | G | A | <i>SLC6A2</i> | NM_001172501.3 | - | p.Val79Met | 0,11 | 44 | 1 |
| hg18 | 2 | 5750976 | GGA C | G | <i>SOX11</i> | NM_003108.4 | rs746846042 | p.Asp225del | 0,13 | 12 | 1 |
| hg18 | 7 | 21517252 | A | C | <i>SP4</i> | NM_003112.5 | - | p.Lys732Thr | 0,12 | 47 | 1 |
| hg18 | 17 | 35063365 | G | T | <i>STARD3</i> | NM_006804.4 | - | p.Val19Leu | 0,11 | 57 | 1 |
| hg18 | 1 | 200201198 | A | G | <i>TIMM17A</i> | NM_006335.3 | - | p.Met112Val | 0,13 | 44 | 1 |
| hg18 | 10 | 93591926 | C | CA | <i>TNKS2</i> | NM_025235.4 | - | p.Asn622Lysfs*12 | 0,11 | 12 | 1 |
| hg18 | 6 | 32118105 | C | T | <i>TNXB</i> | NM_001365276.2 | - | p.Arg504His | 0,21 | 13 | 1 |
| hg18 | 3 | 180909368 | C | T | <i>USP13</i> | NM_003940.3 | rs200478981 | p.Ala245Val | 0,18 | 158 | 1 |
| hg18 | 7 | 65056788 | TTTA | T | <i>VKORC1L1</i> | NM_001284342.3 | - | p.Phe163del | 0,16 | 13 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|------|----|----------|---|---|-------------------|--------------|--------------|-------------|------|----|---|
| hg18 | 20 | 42786874 | G | C | <i>WISP2/CCN5</i> | NM_003881.4 | - | p.Arg120Pro | 0,11 | 35 | 1 |
| hg18 | 17 | 5925031 | G | A | <i>WSCD1</i> | NM_015253.2 | rs764425661 | p.Arg110His | 0,11 | 62 | 1 |
| hg18 | 8 | 17109936 | C | T | <i>ZDHHC2</i> | NM_016353.5 | - | p.His232Tyr | 0,14 | 17 | 1 |
| hg18 | 1 | 26566705 | G | T | <i>ZNF683</i> | NM_001114759 | rs112648405 | p.Asp95Glu | 0,57 | 13 | 1 |
| hg18 | 19 | 20090543 | A | G | <i>ZNF90</i> | NM_007138 | rs1289039444 | p.Lys394Glu | 0,13 | 34 | 1 |

Suda et al, 2018 (CASO-CONTROL. Metodología: WES)

| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tráncrito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n |
|------------------------------|-----------|--------------|-----|-----|-----------------|-----------------------|-------------|----------------|--------------|--------------|---|
| GRCh37/hg19 | X | 115303927 | A | AT | <i>AGTR2</i> | NM_000686.5 | rs387906503 | p.Ile135Tyrf*7 | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 19 | 47422875 | C | T | <i>ARHGAP35</i> | NM_004491.5 | - | p.Gln315* | 0,091 | 66 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 19 | 47422343 | C | A | <i>ARHGAP35</i> | NM_004491.5 | - | p.Asp137Glu | 0,07 | 128 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 19 | 47424584 | G | C | <i>ARHGAP35</i> | NM_004491.5 | - | p.Gln884His | 0,041 | 197 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|-----------|-----------|----------|----------------|---|------------------|--------------|--------------|---|
| GRCh37/hg19 | 19 | 47423926 | A | C | ARHGAP35 | NM_004491.5 | - | p.Tyr665Ser | 0,11 | 100 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 6 | 157528864 | AG | G | ARID1B | NM_001374828.1 | - | p.Ala2321Argfs*6 | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 1 | 160134155 | A | AT | ATP1A4 | NM_144699.4 | - | p.Leu332Serfs*11 | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 15 | 40398186 | C | CAGG T | BMF | NM_001003940.2 | - | p.Phe35Profs*57 | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 10 | 61612347 | ATTC | A | CCDC6 | NM_005436.5 | - | p.Glu139del | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 5 | 137534159 | TGTA A | T | CDC23 | NM_004661.4 | - | p.Tyr295Glyfs*17 | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|------------|----|--------|----------------|--------------|------------------|--------------|--------------|--|
| GRCh37/hg19 | 3 | 130104089 | TAAT AA | T | COL6A5 | NM_001278298.1 | - | p.Lys583Argfs*13 | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 20 | 61448935 | G | GC | COL9A3 | NM_001853.4 | rs766668875 | p.Gly35Argfs*15 | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 8 | 113323366 | G | A | CSMD3 | NM_198123.2 | - | p.Pro2472Ser | 0,182 | 159 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 8 | 114186025 | C | A | CSMD3 | NM_198123.2 | - | p.Gly212Val | 0,067 | 120 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 8 | 113662424 | G | T | CSMD3 | NM_198123.2 | rs1005865709 | p.Asn1053Lys | 0,115 | 130 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 13 | 60565301 | TA | A | DIAPH3 | NM_001042517.2 | - | p.Tyr451Ilefs*3 | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|-----------|---|---|--------------|----------------|-------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh37/hg19 | 5 | 127686652 | C | A | <i>FBN2</i> | NM_001999.4 | - | p.Cys907Phe | 0,052 | 154 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 5 | 127648394 | G | T | <i>FBN2</i> | NM_001999.4 | - | p.Ser1604Tyr | 0,063 | 159 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 5 | 127873082 | C | A | <i>FBN2</i> | NM_001999.4 | - | p.Ser72Ile | 0,067 | 119 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 4 | 153247366 | C | T | <i>FBXW7</i> | NM_001349798.2 | rs866987936 | p.Arg479Gln | 0,256 | 180 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 4 | 153244092 | G | A | <i>FBXW7</i> | NM_001349798.2 | - | p.Arg689Trp | 0,068 | 147 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 4 | 153249385 | G | A | <i>FBXW7</i> | NM_001349798.2 | rs867384286 | p.Arg465Cys | 0,051 | 156 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|-----------|------------|---|--------------|----------------|--------------|-------------|--------------|--------------|---|
| GRCh37/hg19 | 4 | 153247289 | G | A | <i>FBXW7</i> | NM_001349798.2 | rs149680468 | p.Arg505Cys | 0,038 | 288 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 4 | 153247288 | C | A | <i>FBXW7</i> | NM_001349798.2 | rs1057519896 | p.Arg505Leu | 0,047 | 343 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 4 | 190878626 | G | A | <i>FRG1</i> | NM_004477.3 | rs776265254 | p.Ser169Asn | 0,037 | 324 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 4 | 190878626 | G | A | <i>FRG1</i> | NM_004477.3 | rs776265254 | p.Ser169Asn | 0,028 | 425 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 4 | 190876283 | C | A | <i>FRG1</i> | NM_004477.3 | rs767078001 | p.Gln137Lys | 0,034 | 293 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 6 | 52996803 | ACCT GG | A | <i>GCM1</i> | NM_003643.4 | - | - | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|----|-------------|-----------------|-------------|---|--------------------------|--------------|--------------|--|
| GRCh37/hg19 | 12 | 57860045 | A | ACAT CCT | <i>GLI1</i> | NM_005269.3 | - | p.His262_Gly263insIleLeu | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 1 | 38033935 | - | TTTC TG | <i>GNL2</i> | NM_013285.3 | - | p.Glu630_Lys631insThrGlu | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 1 | 236717929 | G | T | <i>HEATR1</i> | NM_018072.6 | - | p.Ala2016Glu | 0,047 | 129 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 1 | 236737515 | C | A | <i>HEATR1</i> | NM_018072.6 | - | p.Ser1149Ile | 0,08 | 88 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 1 | 236732358 | C | A | <i>HEATR1</i> | NM_018072.6 | - | p.Asp1339Tyr | 0,141 | 213 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | X | 104984561 | GA | A | <i>IL1RAPL2</i> | NM_017416.2 | - | p.Glu311Lysfs*41 | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|------------|---|-----------------|----------------|-------------|------------------|--------------|--------------|--|
| GRCh37/hg19 | 10 | 64973838 | CTAA TG | C | <i>JMJD1C</i> | NM_032776.3 | - | p.Thr695Argfs*10 | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 4 | 123145712 | G | T | <i>KIAA1109</i> | NM_001384125.1 | - | Q891H(G2673T) | 0,059 | 101 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 4 | 123258065 | C | A | <i>KIAA1109</i> | NM_001384125.1 | - | H4014N(C12040A) | 0,083 | 72 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 4 | 123147935 | C | A | <i>KIAA1109</i> | NM_001384125.1 | - | P956Q(C2867A) | 0,078 | 128 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 2 | 61310284 | TTTA GG | T | <i>KIAA1841</i> | NM_001129993.3 | - | - | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | C | A | <i>KRAS</i> | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Val | 0,933 | 75 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|----------|---|---|------|-------------|-------------|------------|-------|----|---|
| GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | C | A | KRAS | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Val | 0,282 | 71 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | C | T | KRAS | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Asp | 0,371 | 97 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | C | G | KRAS | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Asp | 0,478 | 69 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino uterino |
| GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | C | A | KRAS | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Val | 0,783 | 60 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 12 | 25398285 | C | A | KRAS | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Cys | 0,286 | 77 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | C | A | KRAS | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Val | 0,104 | 67 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|----|---|------|-------------|-------------|-----------------|--------------|--------------|---|
| GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | C | T | KRAS | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Asp | 0,578 | 90 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 12 | 25380275 | T | G | KRAS | NM_004985.5 | rs17851045 | p.Gln61His | 0,277 | 83 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 12 | 25398281 | C | T | KRAS | NM_004985.5 | rs112445441 | p.Gly13Asp | 0,077 | 78 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | C | A | KRAS | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Val | 0,209 | 86 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 12 | 25398285 | C | A | KRAS | NM_004985.5 | rs121913530 | p.Gly12Cys | 0,261 | 69 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 2 | 143798182 | TC | T | KYNU | NM_003937.3 | - | p.Pro410Glnfs*9 | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|---------------|-------------|--------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh37/hg19 | 11 | 1017514 | A | G | <i>MUC6</i> | NM_005961.3 | rs79037833 | p.Ser1763Pro | 0,025 | 435 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 11 | 1017498 | C | G | <i>MUC6</i> | NM_005961.3 | rs76707565 | p.Ser1768Thr | 0,04 | 328 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 11 | 1017514 | A | G | <i>MUC6</i> | NM_005961.3 | rs79037833 | p.Ser1763Pro | 0,035 | 369 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 11 | 1017363 | C | G | <i>MUC6</i> | NM_005961.3 | rs199783663 | p.Gly1813Ala | 0,048 | 229 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 3 | 178916854 | G | A | <i>PIK3CA</i> | NM_006218.4 | rs1057519929 | p.Glu81Lys | 0,053 | 133 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 3 | 178916890 | C | T | <i>PIK3CA</i> | NM_006218.4 | - | p.Arg93Trp | 0,38 | 100 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|-----------|---|---|--------|-------------|--------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh37/hg19 | 3 | 178916957 | G | T | PIK3CA | NM_006218.4 | rs200018596 | p.Arg115Leu | 0,615 | 52 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 3 | 178952072 | A | G | PIK3CA | NM_006218.4 | rs1057519936 | p.Met1043Val | 0,032 | 347 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 3 | 178952085 | A | G | PIK3CA | NM_006218.4 | rs121913279 | p.His1047Arg | 0,207 | 376 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 3 | 178938934 | G | A | PIK3CA | NM_006218.4 | rs867262025 | p.Glu726Lys | 0,046 | 217 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 3 | 178952085 | A | G | PIK3CA | NM_006218.4 | rs121913279 | p.His1047Arg | 0,077 | 416 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 3 | 178952085 | A | G | PIK3CA | NM_006218.4 | rs121913279 | p.His1047Arg | 0,173 | 341 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|-----------|---|---|--------|-------------|--------------|-------------|-------|-----|---|
| GRCh37/hg19 | 3 | 178916944 | A | C | PIK3CA | NM_006218.4 | - | p.Lys111Gln | 0,118 | 68 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 3 | 178916936 | G | A | PIK3CA | NM_006218.4 | rs886042002 | p.Arg108His | 0,133 | 105 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 3 | 178928079 | G | A | PIK3CA | NM_006218.4 | rs1057519925 | p.Glu453Lys | 0,079 | 164 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 5 | 67589168 | C | G | PIK3R1 | NM_181523.3 | - | p.Arg386Gly | 0,592 | 76 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 5 | 67589138 | G | A | PIK3R1 | NM_181523.3 | rs1057519757 | p.Gly376Arg | 0,073 | 137 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 5 | 67591099 | C | G | PIK3R1 | NM_181523.3 | rs773686816 | p.Asn564Lys | 0,064 | 297 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|----------|----------|---|--------|-------------|---|------------------|--------------|--------------|--|
| GRCh37/hg19 | 5 | 67589609 | GAA A | G | PIK3R1 | NM_181523.3 | - | p.Lys459del | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 7 | 47880066 | TA | T | PKD1L1 | NM_138295.5 | - | p.Phe1848Leufs*3 | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 22 | 50728778 | G | C | PLXNB2 | NM_012401.4 | - | p.Thr79Arg | 0,126 | 111 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 22 | 50716562 | C | T | PLXNB2 | NM_012401.4 | - | p.Arg1624Gln | 0,049 | 183 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 22 | 50716578 | C | T | PLXNB2 | NM_012401.4 | - | p.Glu1619Lys | 0,359 | 251 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 22 | 50728775 | G | A | PLXNB2 | NM_012401.4 | - | p.Pro80Leu | 0,108 | 167 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|----------|---|------|----------------|-------------|---|--------------|--------------|--------------|---|
| GRCh37/hg19 | 22 | 50720327 | T | TGAA | <i>PLXNB2</i> | NM_012401.4 | - | p.Phe1100dup | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 19 | 52716325 | T | G | <i>PPP2R1A</i> | NM_014225.6 | - | p.Trp257Gly | 0,09 | 234 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 19 | 52716209 | A | T | <i>PPP2R1A</i> | NM_014225.6 | - | p.Asp218Val | 0,051 | 237 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 19 | 52716327 | G | C | <i>PPP2R1A</i> | NM_014225.6 | - | p.Trp257Cys | 0,256 | 293 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 4 | 87656846 | C | A | <i>PTPN13</i> | NM_080683.3 | - | p.His751Asn | 0,078 | 103 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 4 | 87653582 | G | T | <i>PTPN13</i> | NM_080683.3 | - | p.Met546Ile | 0,082 | 97 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|-------------|---|----------------|-------------|-------------|--------------------|--------------|--------------|---|
| GRCh37/hg19 | 4 | 87653592 | C | A | <i>PTPN13</i> | NM_080683.3 | rs746820043 | p.Pro550Thr | 0,061 | 99 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 7 | 122342243 | TCAC CCA | T | <i>RNF148</i> | NM_198085.2 | - | p.Trp186_Val187del | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 12 | 11183035 | C | T | <i>TAS2R31</i> | NM_176885.2 | rs78820764 | p.Trp300* | 0,035 | 369 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 12 | 11183506 | T | A | <i>TAS2R31</i> | NM_176885.2 | rs115707514 | p.Gln143His | 0,053 | 171 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 12 | 11183541 | T | C | <i>TAS2R31</i> | NM_176885.2 | rs78152338 | p.Met132Val | 0,062 | 195 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 3 | 12779231 | TAAC TG | T | <i>TMEM40</i> | NM_018306.4 | - | p.Gln148Lysfs*9 | No reportado | No reportado | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|-----------|---|---|------------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|---|
| GRCh37/hg19 | 2 | 179647626 | G | A | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | rs774551765 | p.Arg1003Cys | 0,491 | 55 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 2 | 179560847 | C | T | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | rs73038324 | p.Glu10318Lys | 0,186 | 183 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 2 | 179648872 | C | A | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | - | p.Lys900Asn | 0,122 | 49 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 2 | 179426671 | C | T | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | rs570847832 | p.Arg28063His | 0,104 | 115 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 2 | 179482548 | G | T | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | - | p.Pro15844Thr | 0,056 | 214 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
| GRCh37/hg19 | 2 | 179444429 | G | A | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | rs574660186 | p.Arg22499* | 0,04 | 198 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|-----------|---|---|------------|----------------|---|---------------|-------|-----|---|
| GRCh37/hg19 | 2 | 179393587 | C | A | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | - | p.Ala35631Ser | 0,041 | 219 | al menos 3 muestras de endometriosis y/o epitelio endometrial uterino |
|-------------|---|-----------|---|---|------------|----------------|---|---------------|-------|-----|---|

Koppolu et al, 2021 (SERIE DE CASOS. Metodología: Panel personalizado de secuenciación NGS)

| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tráncrito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n |
|------------------------------|-----------|--------------|------|-----|-----------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---|
| GRCh37/hg19 | 1 | 179100496 | C | A | <i>ABL2</i> | NM_007314.4 | - | p.Ala114Glu | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | X | 66931486 | G | A | <i>AR</i> | NM_000044.3 | - | p.Glu710Lys | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | X | 76891454 | C | T | <i>ATRX</i> | NM_000489.4 | - | p.Gln1551* | No reportado | No reportado | 2 |
| GRCh37/hg19 | X | 76944324 | T | C | <i>ATRX</i> | NM_000489.4 | - | p.Val194Ala | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 1 | 1309662 | C | A | <i>AURKAIP1</i> | NM_017900.3 | rs1309706654 | p.Ser72Arg | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 17 | 59858259 | G | A | <i>BRIP1</i> | NM_032043.2 | rs768224857 | p.Arg579His | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 2 | 202131244 | A | G | <i>CASP8</i> | NM_001372051.1 | - | p.Glu71Gly | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 15 | 93443898 | T | C | <i>CHD2</i> | NM_001271.3 | - | - | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 16 | 58580644 | C | T | <i>CNOT1</i> | NM_016284.4 | rs1306750678 | p.Pro1254Ser | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 17 | 48275326 | G | A | <i>COL1A1</i> | NM_000088.3 | - | p.Gly209Asp | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 8 | 113599443 | C | T | <i>CSMD3</i> | NM_198123.1 | rs368354252 | p.Thr1246Met | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 8 | 113314018 | CCCC | T | <i>CSMD3</i> | NM_198123.1 | - | - | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 5 | 138211067 | C | A | <i>CTNNA1</i> | NM_001290312.1 | - | - | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | X | 31222181 | G | A | <i>DMD</i> | NM_004006.2 | - | p.Gly3235Asp | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 2 | 196759863 | C | A | <i>DNAH7</i> | NM_018897.2 | - | p.Ala1578Asp | No reportado | No reportado | 2 |
| GRCh37/hg19 | 2 | 196912202 | G | T | <i>DNAH7</i> | NM_018897.2 | - | p.Gly91Val | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 21 | 41465717 | G | C | <i>DSCAM</i> | NM_001389.3 | rs199595481 | p.Val1261Leu | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 2 | 71797818 | C | T | <i>DYSF</i> | NM_001130987.2 | rs144598063 | p.Arg1041Cys | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 2 | 47600997 | G | T | <i>EPCAM</i> | NM_002354.2 | - | p.Gly79Trp | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 12 | 56482425 | G | A | <i>ERBB3</i> | NM_001982.3 | - | p.Gly325Arg | No reportado | No reportado | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|-----------------|----|----------------|----------------|-------------|--------------------|--------------|--------------|---|
| GRCh37/hg19 | 3 | 185769842 | AG | A | <i>ETV5</i> | NM_004454.2 | - | p.Tyr429_Tyr430fs | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 22 | 29678383 | C | T | <i>EWSR1</i> | NM_013986.3 | - | p.Gln146* | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 3 | 10114944 | A | C | <i>FANCD2</i> | NM_001018115.3 | rs56041034 | p.Lys871Asn | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 11 | 92534506 | G | A | <i>FAT3</i> | NM_001367949.2 | - | p.Ser2776Asn | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 15 | 48738896 | GGG GGG G | T | <i>FBN1</i> | NM_000138.5 | - | - | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 15 | 28419619 | G | A | <i>HERC2</i> | NM_004667.5 | rs141441362 | p.Val3327Met | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 7 | 75176334 | GGG G | A | <i>HIP1</i> | NM_005338.7 | - | - | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 9 | 5069192 | TCCT | T | <i>JAK2</i> | NM_004972.3 | - | p.Pro500_Pro501fs | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 14 | 63174770 | G | T | <i>KCNH5</i> | NM_139318.4 | - | p.Gly808Val | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | X | 44894230 | AAG T | A | <i>KDM6A</i> | NM_021140.4 | - | - | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 3 | 183217602 | G | A | <i>KLHL6</i> | NM_130446.2 | rs79021441 | p.Arg308His | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 12 | 25398284 | G | A | <i>KRAS</i> | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Asp | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 14 | 56126395 | T | TC | <i>KTN1</i> | NM_001079521.2 | - | p.Pro992_Pro993fs | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 6 | 129807679 | C | T | <i>LAMA2</i> | NM_000426.3 | rs766920075 | p.Arg2604* | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 3 | 69998212 | C | T | <i>MITF</i> | NM_001354604.2 | rs142900294 | p.Ser258Leu | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 13 | 29600208 | G | A | <i>MTUS2</i> | NM_001033602.2 | rs191121454 | p.Arg458Gln | No reportado | No reportado | 2 |
| GRCh37/hg19 | 19 | 9062196 | G | T | <i>MUC16</i> | NM_024690.2 | - | p.Gly8417Val | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 10 | 26482197 | C | A | <i>MYO3A</i> | NM_017433.4 | - | p.Thr1501Lys | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 2 | 24962341 | C | T | <i>NCOA1</i> | NM_003743.4 | - | p.Ala1081Val | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 5 | 176638152 | C | T | <i>NSD1</i> | NM_022455.4 | - | p.His918Tyr | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 9 | 87563514 | G | C | <i>NTRK2</i> | NM_006180.4 | - | p.Glu634Asp | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 1 | 228404762 | C | T | <i>OBSCN</i> | NM_001386125.1 | rs375281001 | p.Ala809Val | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 1 | 204423810 | G | A | <i>PIK3C2B</i> | NM_001377334.1 | rs202062359 | p.Val685Ile | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 7 | 47976477 | GT | G | <i>PKD1L1</i> | NM_138295.5 | - | p.Gln122_Leu125del | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 5 | 23527184 | C | T | <i>PRDM9</i> | NM_020227.2 | - | p.Pro663Ser | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 9 | 15469265 | T | G | <i>PSIP1</i> | NM_033222.5 | - | p.Leu368Arg | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 9 | 98229668 | A | G | <i>PTCH1</i> | NM_000264.3 | - | p.Ser764Gly | No reportado | No reportado | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|----------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---|
| GRCh37/hg19 | 8 | 141696789 | C | T | <i>PTK2</i> | NM_001352702.2 | - | p.Pro857Leu | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 1 | 182555647 | G | A | <i>RNASEL</i> | NM_021133.3 | - | p.Ala99Thr | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 19 | 38937200 | G | T | <i>RYR1</i> | NM_000540.2 | - | p.Gln240His | No reportado | No reportado | 2 |
| GRCh37/hg19 | 19 | 38966014 | C | T | <i>RYR1</i> | NM_000540.2 | rs187496208 | p.Thr1406Met | No reportado | No reportado | 2 |
| GRCh37/hg19 | 10 | 112350251 | G | T | <i>SMC3</i> | NM_005445.3 | - | p.Gly531Cys | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 20 | 4163192 | G | A | <i>SMOX</i> | NM_175839.3 | - | p.Ala356Thr | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 10 | 108431019 | T | C | <i>SORCS1</i> | NM_052918.5 | - | p.Val722Ala | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 14 | 64676687 | C | A | <i>SYNE2</i> | NM_182914.2 | - | p.Leu6190Ile | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 17 | 7577127 | G | A | <i>TP53</i> | NM_000546.5 | rs1060501191 | p.Glu271Lys | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 12 | 49719929 | C | A | <i>TROAP</i> | NM_005480.3 | rs150201368 | p.Ala235Asp | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 1 | 55607313 | C | T | <i>USP24</i> | NM_015306.2 | rs1442791512 | p.Ala909Val | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 7 | 88966314 | G | C | <i>ZNF804B</i> | NM_181646.2 | - | p.Glu1340Gln | No reportado | No reportado | 1 |

Kurose et al, 2021 (SERIE DE CASOS. Metodología: WES)

| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tráncrito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n |
|------------------------------|-----------|--------------|----------|-----|---------------|-----------------------|--------------|------------------|------|--------------|---|
| No reportado | 1 | 27089542 | AC | A | <i>ARID1A</i> | NM_006015.6 | - | p.Met835Trpfs*24 | 51,3 | No reportado | 1 |
| No reportado | 3 | 41268835 | T | C | <i>CTNNB1</i> | NM_001904.4 | - | p.Val358Ala | 32,5 | No reportado | 1 |
| No reportado | 2 | 48049381 | G | A | <i>FBXO11</i> | NM_001190274.2 | - | p.Leu560Phe | 76,6 | No reportado | 1 |
| No reportado | 7 | 156802945 | G | A | <i>MNX1</i> | NM_005515.4 | - | p.Leu34Phe | 22,2 | No reportado | 1 |
| No reportado | 19 | 9090128 | C | A | <i>MUC16</i> | NM_024690.2 | rs199777644 | p.Pro563Thr | 24,8 | No reportado | 1 |
| No reportado | 3 | 195507299 | A | G | <i>MUC4</i> | NM_018406.7 | rs1225423651 | p.Thr3718Ala | 25 | No reportado | 1 |
| No reportado | 10 | 72358257 | G | A | <i>PRF1</i> | NM_001083116.3 | - | p.Cys407Tyr | 36 | No reportado | 1 |
| No reportado | 10 | 89624280 | GGA T | G | <i>PTEN</i> | NM_000314.8 | - | p.Asp19fs26 | 47,2 | No reportado | 1 |
| No reportado | X | 53430711 | G | C | <i>SMC1A</i> | NM_006306.4 | - | p.Gln771Glu | 35,7 | No reportado | 1 |
| No reportado | 3 | 100463677 | G | A | <i>TFG</i> | NM_006070.6 | - | p.Gly241Asp | 21,1 | No reportado | 1 |
| No reportado | 17 | 7577505 | GTC | G | <i>TP53</i> | NM_000546.6 | - | p.Arg259fs*6 | 8 | No reportado | 1 |
| No reportado | 15 | 50784950 | C | T | <i>USP8</i> | NM_005154.5 | rs78143971 | p.Arg763Trp | 40,7 | No reportado | 1 |
| No reportado | 15 | 50784955 | C | A | <i>USP8</i> | NM_005154.5 | rs74840283 | p.Asn764Lys | 8 | No reportado | 1 |

| No reportado | 12 | 122985249 | G | C | ZCCHC8 | NM_017612.5 | rs769270296 | p.Ala47Pro | 40,8 | No reportado | 1 | |
|---|-----------|--------------|-----|-----|--------|-----------------------|--------------|--------------|------|--|--------------|---|
| Tomita et al, 2021 (CASO CLÍNICO. Metodología: Metodología: Panel personalizado de secuenciación NGS) | | | | | | | | | | | | |
| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tráncrito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n | |
| No reportado | 3 | 41266113 | C | G | CTNNB1 | NM_001904.4 | rs121913403 | p.Ser37Cys | 23,7 | No reportado | 1 | |
| No reportado | 3 | 178952085 | A | T | PIK3CA | NM_006218.4 | rs121913279 | p.His1047Leu | 25,2 | No reportado | 1 | |
| No reportado | 10 | 89692803 | C | T | PTEN | NM_000314.8 | rs1554898074 | p.Pro96Leu | 24 | No reportado | 1 | |
| No reportado | 10 | 89711999 | T | C | PTEN | NM_000314.8 | - | p.Phe309Ser | 25,7 | No reportado | 1 | |
| Farolfi et al, 2022 (SERIE DE CASOS. Metodología: Metodología: Panel personalizado de secuenciación NGS) | | | | | | | | | | | | |
| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tráncrito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n | |
| No reportado | 6 | 152419920 | T | G | ESR1 | NM_000125.4 | rs1057519717 | p.Leu536Arg | | Patient 1: Tumor lesion of the left paracolpium: 9 Tumor lesion of the left ovary: 6 | No reportado | 1 |
| No reportado | 4 | 55589782 | G | A | KIT | NM_000222.3 | rs1560414398 | p.Val422Met | | Patient 2: Primary uterine tumor: 35 Peritoneum tumor localization: 34 Tumor lesion of the left ovary: 41 | No reportado | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|--------------|----|-----------|---|---|-------------|-------------|-------------|--------------|--|--------------|---|
| No reportado | 12 | 25398285 | G | A | KRAS | NM_004985.5 | rs121913530 | p.Gly12Ser | Patient 1: Primary uterine tumor: 51 Tumor lesion of the left paracolpium: 22 Tumor lesion of the left ovary: 12 | No reportado | 1 |
| No reportado | 7 | 190717409 | G | A | MLH2 (PMS1) | NM_000534.5 | - | p.Cys243Tyr | Patient 2: No reportado | No reportado | 1 |
| No reportado | 3 | 178916876 | G | A | PIK3CA | NM_006218.4 | rs121913287 | p.Arg88Gln | Patient 1: Primary uterine tumor: 27 Tumor lesion of the left paracolpium: 12 Tumor lesion of the left ovary: 5 Patient 2: Primary uterine tumor: 34 Peritoneum tumor localization: 32 Tumor lesion of the left ovary: 43 | No reportado | 2 |
| No reportado | 3 | 178952074 | G | T | PIK3CA | NM_006218.4 | rs121913283 | p.Met1043Ile | Patient 2: Primary uterine tumor: 33 Peritoneum tumor localization: 39 Tumor lesion of the left ovary: 46 | No reportado | |

Zhao et al, 2023 (CASO CLÍNICO. Metodología: Metodología: WES)

| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tráncrito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n |
|------------------------------|-----------|--------------|------|-----|---------|-----------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|---|
| No reportado | 1 | 27023620 | TGCC | T | ARID1A | NM_006015.6 | - | p.Ala247del | No reportado | No reportado | 1 |
| No reportado | 17 | 79639610 | G | A | CCDC137 | NM_199287.3 | rs535519979 | p.Arg249Gln | No reportado | No reportado | 1 |
| No reportado | 13 | 111368325 | C | T | ING1 | NM_005537.5 | - | p.Arg179fs | No reportado | No reportado | 1 |
| No reportado | 1 | 32495942 | G | C | KHDRBS1 | NM_006559.3 | - | p.Glu142Asp | No reportado | No reportado | 1 |
| No reportado | 12 | 25398284 | G | T | KRAS | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Val | No reportado | No reportado | 1 |
| No reportado | 5 | 140590181 | G | A | PCDHB12 | NM_018932.4 | rs151253443 | p.Gly568Ser | No reportado | No reportado | 1 |
| No reportado | 3 | 178952085 | A | G | PIK3CA | NM_006218.4 | rs121913279 | p.His1047Arg | No reportado | No reportado | 1 |
| No reportado | 9 | 86900360 | T | G | SLC28A3 | NM_001199633.2 | - | p.Phe516Cys | No reportado | No reportado | 1 |

Kearns et al, 2024 (SERIE DE CASOS. Metodología: Metodología: WES)

| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tráncrito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n |
|------------------------------|-----------|--------------|--------------|--------------|----------|-----------------------|--------------|------------------|--------------|--------------|----|
| No reportado | 2 | 70963240 | G | A | ATP6V1B1 | NM_001692.4 | rs781800676 | p.Glu330Lys | No reportado | No reportado | 8 |
| No reportado | 1 | 179368819 | G | GA | AXDND1 | NM_144696.6 | rs758416612 | p.Asn42Lysfs*16 | No reportado | No reportado | 8 |
| No reportado | 7 | 80663005 | T | TATC A | CD36 | NM_001001548.3 | rs780114238 | p.Asn151Serfs*14 | No reportado | No reportado | 8 |
| No reportado | 10 | 124021236 | C | CG | CHST15 | NM_001270765.2 | rs5788645 | p.Arg456Profs*50 | No reportado | No reportado | 8 |
| No reportado | 3 | 148841863 | AC | A | CPB1 | NM_001871.3 | - | p.Cys173Valfs*18 | No reportado | No reportado | 8 |
| No reportado | 15 | 45103958 | AC | C | DUOX2 | NM_001363711.2 | - | - | No reportado | No reportado | 8 |
| No reportado | 19 | 14464083 | AC | A | PKN1 | NM_002741.5 | - | p.Leu555Serfs*23 | No reportado | No reportado | 8 |
| No reportado | 20 | 5314115 | GC | C | PROKR2 | NM_144773.4 | - | p.Arg85Profs*77 | No reportado | No reportado | 8 |
| No reportado | 11 | 1086825 | C | G | MUC20 | NM_002457.4 | rs10794288 | p.Asp872Glu | No reportado | No reportado | 12 |
| No reportado | 11 | 1090036 | T | C | MUC20 | NM_002457.4 | rs10902088 | p.Asn1149= | No reportado | No reportado | 12 |
| No reportado | 8 | No reportado | No reportado | No reportado | USP17L1 | NM_001256873.1 | No reportado | No reportado | No reportado | No reportado | 8 |

| | | | | | | | | | | | |
|--------------|---|--------------|--------------|--------------|-----------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----|
| No reportado | 8 | No reportado | No reportado | No reportado | <i>FAM66B</i> | - | No reportado | No reportado | No reportado | No reportado | 8 |
| No reportado | 8 | No reportado | No reportado | No reportado | <i>DEFB109B</i> | NM_001037380.1 | No reportado | No reportado | No reportado | No reportado | 12 |

Linder et al, 2024 (SERIE DE CASOS. Metodología: Metodología: WES)

| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tránsito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n |
|------------------------------|-----------|--------------|-----|-----|---------------|----------------------|------------|--------------|-------|------------|---|
| GRCh38/hg38 | 12 | 9013755 | C | T | <i>A2ML1</i> | NM_144670.6 | rs1860967 | p.Arg1122Trp | 0,364 | 121 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 79093822 | A | G | <i>AATK</i> | NM_001080395.3 | rs36000545 | p.Phe1266Ser | 0,211 | 130 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 67212423 | G | A | <i>ABCA10</i> | NM_001377321.1 | rs9909216 | p.Pro203Ser | 0,714 | 151 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 94544234 | T | C | <i>ABCA4</i> | NM_000350.3 | rs3112831 | p.His423Arg | 0,267 | 186 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 57931303 | C | A | <i>ZNF17</i> | NM_001330617.2 | rs2014827 | p.Thr160Lys | 0,4 | 154 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 71512155 | C | A | <i>ZNF19</i> | NM_006961.4 | - | p.Glu84* | 0,442 | 172 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 241872597 | A | G | <i>CROCC2</i> | NM_001351305.2 | rs4441463 | p.Gln328Arg | 0,214 | 146 | 1 |

Linder et al, 2024 (SERIE DE CASOS. Metodología: Metodología: WES)

| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tránsito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n |
|------------------------------|-----------|--------------|-----|-----|-----------------|----------------------|-------------|------------------|-------|------------|---|
| GRCh38/hg38 | 16 | 67691668 | A | G | <i>ACD</i> | NM_001082486.2 | rs6979 | p.Val518Ala | 0,5 | 95 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 47270255 | C | T | <i>ACP2</i> | NM_001610.4 | rs2167079 | p.Arg29Gln | 0,238 | 123 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 6156483 | T | C | <i>ACSBG2</i> | NM_030924.5 | rs4807840 | p.Val143Ala | 0,294 | 61 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 6156549 | A | C | <i>ACSBG2</i> | NM_030924.5 | - | p.Gln165Pro | 0,325 | 21 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 20476852 | T | C | <i>ACSM2A</i> | NM_001308172.2 | rs7187246 | p.Leu64Pro | 0,5 | 163 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 8808900 | A | G | <i>ACTL9</i> | NM_178525.5 | rs10410943 | p.Val51Ala | 0,462 | 117 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 8808942 | A | G | <i>ACTL9</i> | NM_178525.5 | rs2340550 | p.Phe37Ser | 0,308 | 126 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 66327673 | G | A | <i>ACTN3</i> | NM_001104.4 | rs1671064 | p.Arg566Gln | 0,286 | 134 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 66328095 | T | C | <i>ACTN3</i> | NM_001104.4 | rs1815739 | p.Ter620Argext*? | 0,357 | 124 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 38876417 | A | C | <i>ADAM9</i> | NM_003816.3 | - | p.Ile218Leu | 0,159 | 26 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 18777057 | G | A | <i>ADAMTSL1</i> | NM_001040272.6 | rs746780005 | p.Val944Ile | 0,222 | 183 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|--------------------------------|---|-----------------|----------------|--------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 2 | 25141538 | A | G | <i>ADCY3</i> | NM_004036.5 | rs11676272 | p.Ser107Pro | 0,667 | 121 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 100260789 | T | C | <i>ADH1C</i> | NM_000669.5 | rs698 | p.Ile350Val | 0,6 | 109 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 7780582 | C | T | <i>AFAP1</i> | NM_001134647.2 | rs41264705 | p.Val602Met | 0,294 | 106 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 51769932 | G | A | <i>AGAP6</i> | NM_001077665.2 | rs1219006309 | p.Asp683Asn | 0,333 | 324 | 1 |
| GRCh38/hg38 | X | 129281749 | C | T | <i>AIFM1</i> | NM_004208.4 | rs752742151 | p.Arg151Gln | 0,261 | 160 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 109867222 | C | G | <i>AK9</i> | NM_001145128.3 | - | p.Val1025Leu | 0,188 | 142 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 125854472 | C | T | <i>ALDH1L1</i> | NM_012190.4 | - | p.Asp470Asn | 0,276 | 125 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 46564132 | T | C | <i>AMBRA1</i> | NM_001387011.1 | rs143509949 | p.Thr479Ala | 0,229 | 202 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 134077470 | C | G | <i>AMOTL2</i> | NM_016201.4 | rs1353776 | p.Glu789Asp | 0,4 | 205 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 114275499 | A | G | <i>ANK2</i> | NM_001148.6 | - | p.Lys1909Glu | 0,047 | 47 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 139908361 | A | T | <i>ANKHD1</i> | NM_017747.3 | rs1249709354 | p.Ser1944Cys | 0,19 | 200 | |
| GRCh38/hg38 | 5 | 139908359 | C | A | <i>ANKHD1</i> | NM_017747.3 | - | p.Ala1943Asp | 0,22 | 48 | 4 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 139908361 | A | T | <i>ANKHD1</i> | NM_017747.3 | rs1249709354 | p.Ser1944Cys | 0,214 | 48 | |
| GRCh38/hg38 | 5 | 139908363 | T | G | <i>ANKHD1</i> | NM_017747.3 | - | p.Ser1944Arg | 0,221 | 48 | |
| GRCh38/hg38 | 19 | 17394124 | T | G | <i>ANKLE1</i> | NM_152363.6 | rs2363956 | p.Leu184Trp | 0,5 | 129 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 89350929 | AAC AGT ATA GCCT T | A | <i>ANKRD11</i> | NM_013275.6 | - | p.Lys670fs | 0,46 | 213 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 18 | 9216768 | T | C | <i>ANKRD12</i> | NM_015208.5 | - | p.Leu222Pro | 0,164 | 47 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 18 | 14848820 | C | T | <i>ANKRD30B</i> | NM_001367607.1 | rs4090319 | p.Thr977Met | 0,6 | 106 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 74400386 | G | C | <i>ANKRD31</i> | NM_001372053.1 | rs961098 | p.Asp1666Glu | 0,333 | 146 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 79586782 | C | G | <i>ANKRD34C</i> | NM_001146341.2 | rs118125046 | p.Pro386Ala | 0,5 | 122 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 145562087 | G | A | <i>ANKRD35</i> | NM_144698.5 | rs41315701 | p.Arg592Gln | 0,3 | 149 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 97877478 | G | A | <i>ANKRD36</i> | NM_001354587.1 | rs10194525 | p.Val1157Met | 0,172 | 12 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 96548068 | C | T | <i>ANKRD36C</i> | NM_001310154.3 | rs11695514 | p.Gly1117Ser | 0,75 | 90 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 173628380 | T | C | <i>ANKRD45</i> | NM_198493.3 | rs780836318 | p.Asn60Asp | 0,207 | 53 | |
| GRCh38/hg38 | 1 | 173628383 | C | G | <i>ANKRD45</i> | NM_198493.3 | - | p.Glu59Gln | 0,207 | 53 | 3 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 173628386 | G | A | <i>ANKRD45</i> | NM_198493.3 | - | p.Pro58Ser | 0,205 | 54 | |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|------------------------|----------------|--------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 7 | 6075823 | A | T | <i>ANKRD61/EIF2AK1</i> | NM_014413.4 | rs2302334 | p.Met355Leu | 0,235 | 168 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 100173647 | A | G | <i>ANKS1B</i> | NM_001352186.2 | - | - | 0,171 | 8 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 50308713 | T | C | <i>AP2A1</i> | NM_130787.3 | - | p.Leu805Pro | 0,25 | 139 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 114438900 | C | T | <i>AP4B1</i> | NM_001253852.3 | rs750578038 | p.Arg497His | 0,4 | 172 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 26849665 | A | G | <i>APBB1IP</i> | NM_019043.4 | - | p.Lys421Glu | 0,2 | 23 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 21225281 | C | T | <i>APOB</i> | NM_000384.3 | rs1042034 | p.Ser433Asn | 1 | 78 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 21225500 | A | G | <i>APOB</i> | NM_000384.3 | rs61743502 | p.Val4265Ala | 0,3 | 96 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 28507644 | C | G | <i>APOBR</i> | NM_018690.4 | rs180743 | p.Pro428Ala | 0,4 | 176 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 30951525 | A | G | <i>AQP1/MINDY4</i> | NM_198098.4 | - | p.Met1? | 0,333 | 90 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 241631476 | C | G | <i>AQP12A</i> | NM_198998.3 | rs4328629 | p.Pro49Ala | 0,191 | 104 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 36271182 | G | A | <i>ARHGAP33</i> | NM_001366178.1 | rs1386001615 | p.Ala191Thr | 0,293 | 152 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 14 | 21548930 | G | A | <i>ARHGEF40</i> | NM_018071.5 | rs61753298 | p.Ala829Thr | 0,312 | 70 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 14 | 58831142 | A | G | <i>ARID4A</i> | NM_002892.4 | rs1051858 | p.Thr779Ala | 0,5 | 131 | 1 |
| GRCh38/hg38 | X | 100243367 | A | C | <i>ARL13A</i> | NM_001162491.2 | - | p.Lys249Gln | 0,4 | 9 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 22 | 19969106 | A | G | <i>ARVCF</i> | NM_001670.3 | rs2240717 | p.Val175Ala | 0,137 | 163 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 96795857 | T | C | <i>ASTL</i> | NM_001002036.4 | rs749458 | p.Gln222Arg | 0,3 | 131 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 18 | 31320229 | A | G | <i>ASXL3</i> | NM_030632.3 | rs2282632 | p.Asn954Ser | 0,667 | 207 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 85981761 | T | C | <i>ATOH8</i> | NM_032827.7 | rs17851881 | p.Leu150Pro | 0,25 | 129 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 25284599 | C | G | <i>ATP12A</i> | NM_001676.7 | - | p.Thr928Arg | 0,179 | 25 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 160143933 | A | C | <i>ATP1A4</i> | NM_144699.4 | - | p.Glu675Ala | 0,205 | 29 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 10908893 | A | G | <i>ATP6VIC2</i> | NM_001039362.2 | rs1198849 | p.Asn143Asp | 0,313 | 100 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 18 | 55365052 | C | T | <i>ATP8B1</i> | NM_001374385.1 | rs766847937 | p.Arg201His | 0,308 | 97 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 16327956 | C | G | <i>ATXN1</i> | NM_001357857.2 | rs1429374440 | p.Glu196Gln | 0,205 | 219 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 73027478 | T | C | <i>BBS4</i> | NM_033028.5 | rs2277598 | p.Ile362Thr | 0,6 | 79 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 20 | 31812923 | G | A | <i>BPIFA3</i> | NM_178466.5 | rs3818222 | p.Val136Ile | 0,833 | 78 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 32893249 | C | A | <i>BRCA2</i> | NM_000059.4 | - | p.Leu35Ile | 0,271 | 25 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 32893250 | T | G | <i>BRCA2</i> | NM_000059.4 | - | p.Leu35Arg | 0,271 | 25 | 2 |
| GRCh38/hg38 | X | 154299831 | A | C | <i>BRCC3</i> | NM_001018055.3 | - | p.Gln10Pro | 0,209 | 153 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|-----------------------|-----------------|-------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 1 | 92445257 | C | G | <i>BRDT</i> | NM_207189.4 | rs3088232 | p.Asn410Lys | 0,263 | 159 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 59761367 | C | T | <i>BRIP1</i> | NM_032043.3 | - | p.Gly1014Ser | 0,267 | 25 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 17514562 | G | A | <i>BST2</i> | NM_004335.4 | - | p.Ser162Phe | 0,205 | 118 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 26505362 | G | A | <i>BTN1A1</i> | NM_0011732.3 | rs3736781 | p.Ala213Thr | 0,455 | 140 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 32370835 | T | C | <i>BTNL2</i> | NM_0011304561.1 | rs2076523 | p.Lys196Glu | 0,286 | 175 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 21414844 | C | T | <i>C10orf113</i> | NM_001173484.2 | - | p.Gly126Ser | 0,287 | 245 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 50916542 | C | T | <i>C10orf53</i> | NM_182554.4 | rs4838554 | p.Thr118Ile | 0,5 | 143 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 99350017 | G | C | <i>C10orf62/HOGA1</i> | NM_138413.4 | rs7093840 | p.Glu121Asp | 0,231 | 138 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 65685150 | A | G | <i>C11orf68</i> | NM_001135635.2 | - | p.Phe221Ser | 0,215 | 221 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 5097947 | A | G | <i>C16orf89</i> | NM_001098514.3 | rs1127920 | p.Leu334Ser | 0,25 | 91 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 42225547 | A | C | <i>C17orf53</i> | NM_001171251.3 | rs227584 | p.Thr126Pro | 0,25 | 175 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 58508622 | C | T | <i>C17orf64</i> | NM_181707.3 | rs370226193 | p.Pro236Ser | 0,429 | 105 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 71232687 | T | C | <i>C17orf80</i> | NM_001351264.2 | rs745143 | p.Phe356Leu | 0,238 | 203 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 51892683 | T | C | <i>C19orf84</i> | NM_001193623.2 | rs8104425 | p.Asn39Ser | 0,235 | 178 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 169799880 | G | T | <i>C1orf112</i> | NM_001320047.2 | rs2272920 | p.Ala481Ser | 0,375 | 119 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 75038228 | A | C | <i>C1orf173/ERIC3</i> | NM_001002912.5 | rs11580409 | p.Leu1056Val | 0,333 | 170 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 152692472 | A | C | <i>C1orf68</i> | NM_001024679.3 | rs873775 | p.Thr159Pro | 0,217 | 149 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 231902471 | C | G | <i>C2orf72</i> | NM_001144994.2 | rs190787545 | p.Ala64Gly | 0,571 | 62 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 6713262 | G | A | <i>C3</i> | NM_000064.4 | rs1047286 | p.Pro314Leu | 0,364 | 105 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 179280379 | T | C | <i>C5orf45/MRNIP</i> | NM_016175.4 | rs1650893 | p.Gln42Arg | 0,263 | 111 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 32336586 | A | G | <i>C6orf10/TSBP1</i> | NM_001286474.2 | rs9268384 | p.Tyr36His | 0,714 | 118 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 57340727 | C | A | <i>C8A</i> | NM_000562.3 | rs652785 | p.Gln93Lys | 0,534 | 12 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 121712301 | C | T | <i>CAMKK2</i> | NM_001270485.2 | rs28360477 | p.Ser10Asn | 0,25 | 110 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 12857493 | C | T | <i>CAND2</i> | NM_001162499.2 | rs2305397 | p.Pro476Leu | 0,429 | 113 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 12858028 | T | C | <i>CAND2</i> | NM_001162499.2 | rs3732675 | p.Ser533Pro | 0,385 | 167 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 223813586 | G | T | <i>CAPN8</i> | NM_001143962.2 | rs35539373 | p.Ser245Tyr | 0,294 | 126 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 116550339 | C | T | <i>CAPZA2</i> | NM_006136.3 | - | p.Gln187* | 0,2 | 29 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 116550340 | A | G | <i>CAPZA2</i> | NM_006136.3 | - | p.Gln187Arg | 0,2 | 29 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 48722252 | G | C | <i>CARD8</i> | NM_001184900.3 | - | p.Tyr393* | 0,17 | 34 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|---------------------|----------------|------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 11 | 34482908 | C | T | CAT | NM_001752.4 | rs769217 | p.Asp389= | 0,4 | 113 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 14024364 | G | A | CC2D1A | NM_017721.5 | - | p.Ala221Thr | 0,261 | 111 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 31682453 | C | T | CCDC129/ITPRID 1 | NM_001257967.3 | rs4141001 | p.Ala516Val | 0,3 | 143 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 20799119 | A | G | CCDC144NL | NR_164128.1 | rs2279263 | p.Leu72Pro | 0,25 | 174 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 124847386 | A | T | CCDC15 | NM_025004.3 | - | p.Arg215Trp | 0,375 | 145 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 124847386 | A | T | CCDC15 | NM_025004.3 | - | p.Arg215Trp | 0,268 | 24 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 151939181 | G | A | CCDC170 | NM_025059.4 | rs3734804 | p.Val690Ile | 0,5 | 166 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 100122291 | T | C | CCDC180 | NM_020893.6 | rs3747495 | p.Phe1175Leu | 0,333 | 104 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 169391257 | G | C | CCDC181 | NM_001300969.2 | - | p.Leu138Val | 0,261 | 303 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 139701108 | A | C | CCDC183 | NM_001039374.5 | rs2254143 | p.Asn421Thr | 0,417 | 115 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 191097966 | T | C | CCDC50 | NM_178335.3 | rs293813 | p.Met332Thr | 0,316 | 192 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 119866533 | A | G | CCDC60 | NM_178499.5 | rs1064319 | p.Ile46Val | 0,444 | 116 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 56650012 | G | A | CCDC66 | NM_001141947.3 | rs4681904 | p.Glu592Lys | 0,452 | 23 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 774692 | A | G | CCDC78 | NM_001378030.1 | rs2071950 | p.Trp252Arg | 0,333 | 59 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 47774772 | T | C | CCDC9 | NM_015603.3 | rs888836 | p.Leu478Pro | 0,214 | 131 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 91230579 | G | A | CCSER1 | NM_001145065.2 | rs12647859 | p.Gly382Ser | 0,5 | 143 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 73996066 | G | A | CD276 | NM_001024736.2 | rs11574483 | p.Arg267His | 0,227 | 151 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 51738917 | G | A | CD33 | NM_001772.4 | rs35112940 | p.Gly304Arg | 0,385 | 125 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 45134822 | T | C | CDCP1 | NM_022842.5 | rs3749191 | p.Gln525Arg | 0,429 | 147 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 95143172 | T | G | CDH17 | NM_004063.4 | rs1051624 | p.Glu739Ala | 0,385 | 104 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 73434906 | G | A | CDH23 | NM_022124.6 | rs10999947 | p.Ser501Asn | 0,313 | 98 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 214830617 | A | G | CENPF | NM_016343.4 | rs438034 | p.Arg2943Gly | 0,429 | 123 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 214837110 | C | G | CENPF | NM_016343.4 | rs7289 | p.Asn3106Lys | 0,5 | 98 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 117266312 | C | G | CEP164 | NM_014956.5 | rs2305830 | p.Thr988Ser | 0,385 | 130 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 50824619 | G | A | CHAT | NM_020549.5 | rs3810950 | p.Ala120Thr | 0,556 | 96 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 53301209 | A | T | CHD9 | NM_001308319.2 | - | p.Ser1442Cys | 0,244 | 17 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 423885 | C | T | CHL1 | NM_006614.4 | - | p.Leu634Phe | 0,5 | 102 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 101977883 | C | T | CHUK | NM_001278.5 | rs2230804 | p.Val268Ile | 0,5 | 127 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|---------------------|----------------|-------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 21 | 31587859 | T | C | <i>CLDN8</i> | NM_199328.3 | rs685967 | p.Thr129Ala | 0,5 | 201 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 9822387 | C | G | <i>CLEC2D</i> | NM_013269.6 | rs16914640 | p.Asn19Lys | 0,375 | 152 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 141315053 | G | A | <i>CLGN</i> | NM_004362.3 | rs139581390 | p.Ser431Leu | 0,178 | 142 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 141327138 | A | G | <i>CLGN</i> | NM_004362.3 | - | p.Leu126Ser | 0,259 | 21 | |
| GRCh38/hg38 | 21 | 36042579 | C | G | <i>CLIC6</i> | NM_053277.3 | rs13049028 | p.Gln298Glu | 0,192 | 128 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 18 | 72238472 | C | A | <i>CNDP1</i> | NM_032649.6 | rs73973908 | p.His270Asn | 0,5 | 126 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 87666251 | T | G | <i>CNGB3</i> | NM_019098.5 | rs4961206 | p.Thr298Pro | 0,214 | 186 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 135048804 | C | T | <i>CNOT4</i> | NM_001190850.2 | rs3812265 | p.Val548Ile | 0,444 | 67 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 17340864 | C | T | <i>CNTLN</i> | NM_017738.4 | rs3808782 | p.Arg562Cys | 0,286 | 14 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 1337471 | T | C | <i>CNTN6</i> | NM_001289080.2 | - | p.Leu214Ser | 0,2 | 26 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 177683377 | T | C | <i>COL23A1</i> | NM_173465.4 | rs890802 | p.Thr287Ala | 0,267 | 107 | 1 |
| GRCh38/hg38 | X | 107431232 | G | T | <i>COL4A6</i> | NM_033641.4 | - | p.Ser539* | 0,232 | 17 | 2 |
| GRCh38/hg38 | X | 107431233 | A | C | <i>COL4A6</i> | NM_033641.4 | - | p.Ser539Ala | 0,234 | 17 | |
| GRCh38/hg38 | 2 | 189936779 | T | A | <i>COL5A2</i> | NM_000393.5 | - | p.Asn382Ile | 0,3 | 115 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 189936780 | T | A | <i>COL5A2</i> | NM_000393.5 | - | p.Asn382Tyr | 0,3 | 115 | |
| GRCh38/hg38 | 19 | 17025292 | G | A | <i>CPAMD8</i> | NM_015692.5 | rs706761 | p.Thr1315Ile | 0,385 | 121 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 46641466 | A | G | <i>CPB2</i> | NM_001872.5 | rs9316179 | p.Asp226= | 0,25 | 102 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 98304467 | T | C | <i>CPOX</i> | NM_000097.7 | rs1729995 | p.Glu330= | 0,5 | 84 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 12897578 | G | T | <i>CPPED1</i> | NM_018340.3 | rs3748976 | p.Ala19Asp | 0,231 | 121 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 126128253 | G | C | <i>CRB2</i> | NM_173689.7 | rs1105222 | p.Gly159Ala | 0,2 | 191 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 3263564 | C | T | <i>CSMD1</i> | NM_033225.6 | rs369449812 | p.Val752Met | 0,27 | 115 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 47618953 | C | A | <i>CSPG5</i> | NM_006574.4 | rs3732530 | p.Gly188Val | 0,265 | 105 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 11511659 | C | T | <i>CTD-3088G3.8</i> | NM_001370704.1 | rs997118834 | p.Glu2052Lys | 0,281 | 104 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 11506764 | G | C | <i>CTD-3088G3.8</i> | NM_001370704.1 | rs11074981 | p.Leu2180Val | 0,179 | 149 | |
| GRCh38/hg38 | 20 | 57582128 | C | G | <i>CTSZ</i> | NM_001336.4 | - | p.Gly19Ala | 0,23 | 140 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 20 | 57582128 | C | G | <i>CTSZ</i> | NM_001336.4 | - | p.Gly19Ala | 0,7 | 83 | |
| GRCh38/hg38 | 7 | 101840405 | C | T | <i>CUX1</i> | NM_181552.4 | - | p.Arg583Cys | 0,211 | 185 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 39307256 | C | T | <i>CX3CR1</i> | NM_001337.4 | - | p.Val281Ile | 0,375 | 119 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 4638737 | A | G | <i>CXCL16</i> | NM_001386809.1 | rs1050998 | p.Ile142Thr | 0,333 | 132 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|-----------------------------|----------------|-------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 7 | 99315156 | A | G | <i>CYP3A7</i> | NM_000765.5 | - | p.Leu142Pro | 0,222 | 28 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 47279175 | C | T | <i>CYP4B1</i> | NM_001099772.2 | rs4646487 | p.Arg173Trp | 0,667 | 121 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 42916596 | T | C | <i>CYP8B1</i> | NM_004391.3 | rs35764459 | p.Lys238Arg | 0,25 | 122 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 6661352 | C | T | <i>DCHS1</i> | NM_003737.4 | rs150834672 | p.Arg498Gln | 0,214 | 143 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 155158090 | A | C | <i>DCHS2</i> | NM_001358235.2 | rs111684589 | p.Ser2117Ala | 0,261 | 155 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 74597147 | C | T | <i>DCTN1</i> | NM_004082.5 | - | p.Arg446Gln | 0,174 | 154 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 31249861 | C | G | <i>DDX11</i> | NM_030653.4 | rs2075322 | p.Gln567Glu | 0,3 | 109 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 112309331 | T | C | <i>DDX20</i> | NM_007204.5 | rs85276 | p.Ile762Thr | 0,5 | 121 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 135523879 | T | G | <i>DDX31</i> | NM_022779.8 | - | p.Lys372Thr | 0,177 | 213 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 153914553 | G | A | <i>DENND4B</i> | NM_014856.3 | - | p.Pro283Ser | 0,231 | 177 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 22 | 42003852 | T | G | <i>DESI1</i> | NM_015704.3 | - | p.Glu34Asp | 0,165 | 47 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 51084831 | G | C | <i>DIP2B</i> | NM_173602.3 | - | - | 0,316 | 98 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 51084834 | T | G | <i>DIP2B</i> | NM_173602.3 | - | p.Tyr518* | 0,316 | 96 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 11475356 | A | G | <i>PLPPR2/DKFZP761J1410</i> | NM_001170635.2 | - | p.His425Arg | 0,205 | 141 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 49867913 | G | A | <i>DKKL1</i> | NM_014419.4 | rs919364 | p.Ala29Thr | 0,412 | 10 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 13357148 | C | A | <i>DLC1</i> | NM_182643.3 | - | p.Gly145Cys | 0,227 | 33 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 35369989 | C | A | <i>DLGAP3</i> | NM_001080418.3 | - | p.Trp332Cys | 0,263 | 249 | 1 |
| GRCh38/hg38 | X | 31893307 | T | G | <i>DMD</i> | NM_004006.3 | rs1800275 | p.Lys2366Gln | 0,677 | 9 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 36004106 | A | G | <i>DMKN</i> | NM_033317.5 | rs4806163 | p.Val91Ala | 0,172 | 151 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 84209738 | T | C | <i>DNAAF1</i> | NM_178452.6 | rs2288020 | p.Leu633Ser | 0,3 | 155 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 124274474 | A | G | <i>DNAH10</i> | NM_001372106.1 | rs10846559 | p.Ile480Val | 0,8 | 67 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 13902220 | T | C | <i>DNAH5</i> | NM_001369.3 | rs1530498 | p.Thr558Ala | 0,385 | 129 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 196866549 | T | A | <i>DNAH7</i> | NM_018897.3 | - | p.Gln341His | 0,29 | 141 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 196866550 | T | A | <i>DNAH7</i> | NM_018897.3 | - | p.Gln341Leu | 0,31 | 142 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 73681135 | G | A | <i>DNAJB13</i> | NM_153614.4 | rs72982975 | p.Met309Ile | 0,4 | 100 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 183622547 | T | G | <i>DNAJC10</i> | NM_018981.4 | rs288334 | p.His646Gln | 0,36 | 9 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 220246769 | G | C | <i>DNPEP</i> | NM_012100.4 | - | p.Phe351Leu | 0,162 | 61 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 334337 | A | G | <i>DOCK8</i> | NM_203447.4 | rs10970979 | p.Asn413Ser | 0,222 | 159 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|------------------------------|----------------|--------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 3 | 113890815 | C | T | <i>DRD3</i> | NM_000796.6 | rs6280 | p.Gly9Ser | 0,714 | 121 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 150484987 | G | A | <i>ECM1</i> | NM_004425.4 | rs13294 | p.Gly442Ser | 0,333 | 132 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 93196332 | C | T | <i>EEA1</i> | NM_003566.4 | rs61756483 | p.Glu840Lys | 0,429 | 143 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 3788145 | C | T | <i>EFCAB4B</i> | NM_001144958.2 | rs242018 | p.Glu154Lys | 0,429 | 132 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 42235316 | C | T | <i>EHD4</i> | NM_139265.4 | rs11549015 | p.Val154Ile | 0,308 | 102 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 96641016 | C | T | <i>ELK3</i> | NM_005230.4 | rs35332676 | p.Pro169Leu | 0,375 | 137 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 119604137 | C | T | <i>EN1</i> | NM_001426.4 | - | p.Ala203Thr | 0,643 | 120 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 22 | 41562653 | A | G | <i>EP300</i> | NM_001429.4 | rs1555910821 | p.Asn1286Ser | 0,224 | 115 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 111945049 | T | G | <i>EPB41L4B</i> | NM_019114.5 | rs3750450 | p.Asn816Thr | 0,5 | 79 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 220162165 | C | G | <i>EPRS</i> | NM_004446.3 | - | p.Ala848Pro | 0,429 | 109 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 103528002 | G | C | <i>ERCC5</i> | NM_000123.4 | rs17655 | p.Asp1104His | 0,455 | 138 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 5787448 | C | G | <i>ERMP1</i> | NM_024896.3 | - | p.Gln844His | 0,196 | 25 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 170627423 | C | G | <i>FAM120B</i> | NM_032448.3 | - | p.Phe338Leu | 0,2 | 13 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 170627424 | C | G | <i>FAM120B</i> | NM_032448.3 | rs1228909921 | p.Gln339Glu | 0,2 | 13 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 55075452 | G | A | <i>FAM151A</i> | NM_176782.3 | rs1368883 | p.Ala416Val | 0,55 | 166 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 14 | 74404756 | T | C | <i>FAM161B</i> | NM_152445.3 | rs28927675 | p.Lys550Arg | 0,75 | 117 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 29274720 | A | G | <i>FAM179A/TOGAR AM2</i> | NM_199280.4 | rs895591 | p.Thr941Ala | 0,333 | 146 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 119327632 | C | T | <i>FAM184A</i> | NM_024581.6 | rs17827619 | p.Asp599Asn | 0,714 | 106 | 1 |
| GRCh38/hg38 | X | 79698094 | A | C | <i>FAM46D/TENT5D</i> | NM_152630.5 | - | p.Gln19Pro | 0,364 | 214 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 20 | 49214156 | A | G | <i>FAM65C/RIPOR3</i> | NM_001290268.2 | rs6020624 | p.Leu584Pro | 0,5 | 142 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 54805688 | A | C | <i>FAM83B</i> | NM_001010872.3 | rs239798 | p.Lys640Thr | 0,5 | 136 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 54804798 | T | C | <i>FAM83B</i> | NM_001010872.3 | rs9370340 | p.Tyr343= | 0,429 | 115 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 89804043 | C | T | <i>FANCI</i> | NM_001113378.2 | rs17803620 | p.Ala86Val | 0,25 | 141 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 187510037 | A | C | <i>FAT1</i> | NM_005245.4 | rs199927785 | p.Asn4492Lys | 0,357 | 180 | |
| GRCh38/hg38 | 4 | 187557893 | T | C | <i>FAT1</i> | NM_005245.4 | rs328418 | p.His1273Arg | 0,333 | 194 | 3 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 187538942 | T | G | <i>FAT1</i> | NM_005245.4 | rs1280098 | p.Gln2933Pro | 0,667 | 137 | |
| GRCh38/hg38 | 11 | 92539648 | G | A | <i>FAT3</i> | NM_001367949.2 | - | p.Gly3072Arg | 0,229 | 12 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 8130943 | C | T | <i>FBN3</i> | NM_032447.5 | - | p.Gly2764Arg | 0,275 | 283 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|---------------------|----------------|--------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 7 | 102523914 | C | T | <i>FBXL13</i> | NM_145032.3 | rs990857489 | p.Gly409Glu | 0,235 | 25 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 68582696 | C | T | <i>FEM1B</i> | NM_015322.5 | rs1386133001 | p.Arg334Trp | 0,273 | 259 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 155490832 | C | T | <i>FGB</i> | NM_005141.5 | rs4681 | p.Tyr375= | 0,333 | 207 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 176520243 | G | A | <i>FGFR4</i> | NM_213647.3 | rs351855 | p.Gly388Arg | 0,286 | 151 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 17739538 | T | C | <i>FGL1</i> | NM_004467.4 | rs3739406 | p.Ile72Val | 0,444 | 101 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 56104136 | T | C | <i>FIZ1</i> | NM_032836.3 | rs7247236 | p.Thr391Ala | 0,667 | 98 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 152279729 | C | T | <i>FLG</i> | NM_002016.2 | rs3126072 | p.Gly2545Arg | 0,333 | 226 | |
| GRCh38/hg38 | 1 | 152281479 | G | T | <i>FLG</i> | NM_002016.2 | rs3126079 | p.His1961Gln | 0,182 | 268 | 3 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 152281007 | A | G | <i>FLG</i> | NM_002016.2 | rs7512553 | p.Tyr2119His | 0,294 | 205 | |
| GRCh38/hg38 | 1 | 213031948 | G | C | <i>FLVCR1</i> | NM_014053.4 | rs11120047 | p.Ala52Pro | 0,5 | 125 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 109265029 | G | T | <i>FNDC7</i> | NM_001144937.3 | rs4423040 | p.Arg225Leu | 0,4 | 159 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 156770133 | C | T | <i>FNDC9/CYFIP2</i> | NM_001037333.3 | rs10037485 | p.Val138Ile | 0,625 | 110 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 14819370 | G | T | <i>FREM1</i> | NM_001379081.2 | rs7023244 | p.Ser804Tyr | 0,417 | 146 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 168467448 | C | T | <i>FRMD1</i> | NM_024919.6 | rs41266313 | p.Gly150Arg | 0,429 | 104 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 83440836 | G | A | <i>FSD2</i> | NM_001007122.4 | rs182674064 | p.Thr419Met | 0,179 | 53 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 24180962 | T | C | <i>FUCA1</i> | NM_000147.5 | rs13551 | p.Gln286Arg | 0,333 | 175 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 143825104 | G | T | <i>FUCA2</i> | NM_032020.5 | rs11155297 | p.Ala233Glu | 0,4 | 123 | 1 |
| GRCh38/hg38 | X | 153762577 | A | G | <i>G6PD</i> | NM_001360016.2 | rs1433928824 | p.Met207Thr | 0,533 | 157 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 21 | 34897113 | C | T | <i>GART</i> | NM_000819.5 | rs8788 | p.Val421Ile | 0,571 | 138 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 79117751 | A | G | <i>GCNT1</i> | NM_001490.5 | rs2282683 | p.Ile152Val | 0,429 | 174 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 649232 | C | T | <i>GEMIN4</i> | NM_015721.3 | rs3744741 | p.Arg684Gln | 0,385 | 163 | |
| GRCh38/hg38 | 17 | 649547 | G | C | <i>GEMIN4</i> | NM_015721.3 | rs910925 | p.Ala579Gly | 0,368 | 140 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 17962518 | C | T | <i>GEN1</i> | NM_001130009.3 | rs300169 | p.Thr680Ile | 0,481 | 12 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 137600180 | T | C | <i>GFRA3</i> | NM_001496.4 | - | p.Lys50Arg | 0,149 | 127 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 14591413 | A | C | <i>GIPC1</i> | NM_005716.4 | - | p.Phe156Val | 0,208 | 173 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 42088222 | T | C | <i>GLI3</i> | NM_000168.6 | rs846266 | p.Thr183Ala | 0,467 | 170 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 121415720 | T | C | <i>GOLGB1</i> | NM_001366282.2 | rs3732410 | p.Tyr1217Cys | 0,273 | 152 | |
| GRCh38/hg38 | 3 | 121416623 | G | C | <i>GOLGB1</i> | NM_001366282.2 | rs3732407 | p.Thr916Ser | 0,667 | 152 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 55536595 | G | A | <i>GP6</i> | NM_001083899.2 | rs1613662 | p.Pro219Ser | 0,364 | 190 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|----------------------|----------------|--------------|-------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 10 | 113918125 | G | C | <i>GPAM</i> | NM_001244949.2 | - | p.Cys643Trp | 0,167 | 49 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 100354524 | A | G | <i>GPR128/ADGRG7</i> | NM_032787.3 | rs1144122 | p.Lys151Glu | 0,333 | 78 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 8583312 | A | C | <i>GPR78</i> | NM_080819.5 | rs17844778 | p.Arg201Ser | 0,286 | 110 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 89914925 | T | G | <i>GPR98</i> | NM_032119.4 | rs41311333 | p.Leu127Arg | 0,6 | 112 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 145729727 | C | A | <i>GPT</i> | NM_005309.3 | rs1063739 | p.His14Asn | 0,3 | 128 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 104432523 | T | G | <i>GRIN3A</i> | NM_133445.3 | - | p.Tyr724Ser | 0,179 | 39 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 52658962 | T | C | <i>GSTA1</i> | NM_145740.5 | rs1051775 | p.Lys125= | 0,6 | 178 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 30511054 | A | C | <i>GTF2E2</i> | NM_002095.6 | - | p.Val21Gly | 0,222 | 218 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 73969541 | A | G | <i>GTF2IRD1</i> | NM_005685.4 | rs2301895 | p.Met684Val | 0,286 | 79 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 613898 | T | C | <i>HCN2</i> | NM_001194.4 | rs1054786 | p.Ala624= | 0,385 | 102 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 236749649 | T | C | <i>HEATR1</i> | NM_018072.6 | rs2794763 | p.Met607Val | 0,267 | 187 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 810219 | T | C | <i>HEATR2</i> | NM_017802.4 | rs4720951 | p.Val632Ala | 0,273 | 120 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 124732618 | A | G | <i>HEG1</i> | NM_020733.2 | rs6790837 | p.Phe602Ser | 0,636 | 161 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 185940952 | C | G | <i>HELT</i> | NM_001300781.1 | rs1078461 | p.Leu147Val | 0,444 | 128 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 28386626 | C | T | <i>HERC2</i> | NM_004667.6 | rs11636232 | p.Gln3989= | 0,217 | 152 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 75182802 | C | T | <i>HIP1</i> | NM_005338.7 | rs117129747 | p.Asp749Asn | 0,286 | 115 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 31324465 | C | T | <i>HLA-B</i> | NM_005514.8 | rs137854696 | p.Gly115Arg | 0,364 | 157 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 32609207 | C | T | <i>HLA-DQA1</i> | NM_002122.5 | rs1142324 | p.Ala68Val | 0,245 | 30 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 32713070 | A | C | <i>HLA-DQA2</i> | NM_020056.5 | rs200936222 | p.Met73Leu | 0,176 | 66 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 32632650 | C | T | <i>HLA-DQB1</i> | NM_002123.5 | rs1130386 | p.Gly102Arg | 0,5 | 70 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 29694680 | A | C | <i>HLA-F</i> | NM_001098479.2 | rs3734814 | p.Asn353His | 0,308 | 209 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 29694681 | A | T | <i>HLA-F</i> | NM_001098479.2 | rs3734815 | p.Asn353Ile | 0,308 | 210 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 148756940 | G | C | <i>HLTF</i> | NM_003071.4 | - | p.Gln898Glu | 0,192 | 15 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 14 | 23745533 | C | T | <i>HOMEZ</i> | NM_020834.3 | rs10131813 | p.Ala304Thr | 0,333 | 127 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 46627907 | A | G | <i>HOXB3</i> | NM_001384749.1 | rs1440033807 | p.Leu362Pro | 0,488 | 119 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 84158248 | G | C | <i>HSDL1</i> | NM_031463.5 | rs4378600 | p.Ser327Cys | 0,294 | 95 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 78805439 | T | G | <i>HYKK</i> | NM_001013619.4 | - | p.Ser3Arg | 0,189 | 22 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 21 | 45649666 | G | A | <i>ICOSLG</i> | NM_015259.6 | rs4511811 | p.Pro390Leu | 0,882 | 4 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 39862881 | C | T | <i>IDO2</i> | NM_194294.2 | rs10109853 | p.Arg248Trp | 0,192 | 238 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|--------------------------|----------------|--------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 9 | 21228040 | C | G | <i>IFNA17</i> | NM_021268.2 | rs12552812 | p.Gly45Arg | 0,583 | 224 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 21 | 41165462 | C | A | <i>IGSF5</i> | NM_001080444.1 | rs2837225 | p.Asp350Glu | 0,333 | 105 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 53883756 | A | G | <i>IL17RB</i> | NM_018725.4 | - | p.Thr54Ala | 0,176 | 27 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 212149925 | A | C | <i>INTS7</i> | NM_015434.4 | - | p.Met536Arg | 0,19 | 21 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 10264480 | C | G | <i>IRAK2</i> | NM_001570.4 | rs3844283 | p.Leu392Val | 0,417 | 137 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 50162909 | C | G | <i>IRF3</i> | NM_001571.6 | rs7251 | p.Glu432Asp | 0,4 | 122 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 182388173 | C | G | <i>ITGA4</i> | NM_000885.6 | - | p.Gln695Glu | 0,2 | 29 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 226923938 | A | C | <i>ITPKB</i> | NM_002221.4 | rs6667260 | p.Ser408Ala | 0,208 | 145 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 226923938 | A | C | <i>ITPKB</i> | NM_002221.4 | rs6667260 | p.Ser408Ala | 0,5 | 115 | |
| GRCh38/hg38 | 1 | 65310489 | T | C | <i>JAK1</i> | NM_002227.4 | rs2230588 | p.Pro733= | 0,25 | 125 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 227922918 | A | C | <i>JMJD4</i> | NM_023007.3 | rs2295994 | p.Asp65Glu | 0,333 | 77 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 2252990 | C | G | <i>JSRP1</i> | NM_144616.4 | rs80043033 | p.Gly150Ala | 0,375 | 142 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 39912145 | T | A | <i>JUP</i> | NM_002230.4 | rs1126821 | p.Met697Leu | 0,353 | 75 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 8399635 | C | T | <i>KANK3</i> | NM_198471.3 | rs890853 | p.Arg359His | 0,313 | 176 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 49048738 | G | T | <i>KANSL2</i> | NM_017822.4 | rs3741628 | p.Pro628Thr | 1 | 99 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 21319399 | A | G | <i>KCNJ12</i> | NM_021012.5 | rs4985866 | p.Ile249Val | 0,222 | 382 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 14 | 88651962 | C | T | <i>KCNK10</i> | NM_138317.3 | rs17762463 | p.Ala517Thr | 0,25 | 140 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 79397246 | G | A | <i>KCNMA1</i> | NM_001161352.2 | rs1483499989 | p.Ser52Phe | 0,375 | 106 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 169810796 | C | T | <i>KCNMB1</i> | NM_004137.4 | rs11739136 | p.Glu65Lys | 0,333 | 156 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 108345651 | G | A | <i>KDELC2</i> | NM_153705.5 | - | p.Pro476Leu | 0,3 | 138 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 66982812 | T | A | <i>KDM2A</i> | NM_012308.3 | - | p.Val163Glu | 0,286 | 81 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 154513627 | A | G | <i>KIAA0922/TMEM131L</i> | NM_001131007.2 | rs7669418 | p.Ile605Val | 0,333 | 89 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 57181995 | C | T | <i>KIAA1211</i> | NM_020722.1 | rs3796547 | p.Ser776Leu | 0,35 | 151 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 113377566 | T | C | <i>KIAA2018</i> | NM_001009899.4 | rs1458014517 | p.Asp988Gly | 0,273 | 176 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 72350412 | G | A | <i>KIF19</i> | NM_153209.4 | rs2271535 | p.Arg807His | 0,293 | 153 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 91498254 | A | G | <i>KIF20B</i> | NM_001284259.2 | rs1886997 | p.Asn1249Ser | 0,351 | 14 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 44595113 | G | C | <i>KLF17</i> | NM_173484.4 | rs2429051 | p.Ser57Thr | 0,217 | 106 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 18807897 | C | G | <i>KLHDC7A</i> | NM_152375.3 | rs2992755 | p.Pro141Arg | 0,5 | 145 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|-------------------------|----------------|-------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 3 | 183210345 | C | G | <i>KLHL6</i> | NM_130446.4 | - | p.Ala501Pro | 0,18 | 139 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 9994936 | A | G | <i>KLRF1</i> | NM_016523.3 | - | p.Asn165Ser | 0,278 | 16 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 19726275 | C | T | <i>KNOP1</i> | NM_001012991.3 | rs11640454 | p.Arg28Gln | 0,375 | 143 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 66039350 | A | G | <i>KPNA2</i> | NM_002266.4 | rs4638 | p.Val267= | 0,545 | 170 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 25398284 | C | A | <i>KRAS</i> | NM_004985.5 | rs121913529 | p.Gly12Val | 0,271 | 79 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 38857446 | C | A | <i>KRT24</i> | NM_019016.3 | rs874889 | p.Met267Ile | 0,364 | 101 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 38935812 | A | G | <i>KRT27</i> | NM_181537.4 | rs981684 | p.Ile305Thr | 0,4 | 151 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 39140417 | T | C | <i>KRT40</i> | NM_001385217.1 | rs1510069 | p.Thr37Ala | 0,417 | 229 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 39137154 | C | G | <i>KRT40</i> | NM_001385217.1 | rs721958 | p.Glu286Asp | 0,273 | 136 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 52631242 | C | T | <i>KRT7</i> | NM_005556.4 | rs12313552 | - | 0,75 | 58 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 52965173 | T | G | <i>KRT74</i> | NM_175053.4 | rs670741 | p.Glu271Asp | 0,6 | 117 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 53091566 | C | A | <i>KRT77</i> | NM_175078.3 | rs1567759 | p.Gly220Cys | 0,714 | 161 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 21 | 46086377 | A | G | <i>KRTAP12-2/TSPEAR</i> | NM_144991.3 | rs2838622 | p.Ser143Pro | 0,571 | 105 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 21 | 31709691 | G | A | <i>KRTAP27-1</i> | NM_001077711.1 | rs2244485 | p.Ala99Val | 0,333 | 181 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 1651540 | C | G | <i>KRTAP5-5</i> | NM_001001480.2 | rs61867581 | p.Ser157Cys | 0,217 | 126 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 39346622 | T | A | <i>KRTAP9-1</i> | NM_001190460.1 | rs79470847 | p.Cys162Ser | 0,481 | 40 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 39346622 | T | A | <i>KRTAP9-1</i> | NM_001190460.1 | rs79470847 | p.Cys162Ser | 0,247 | 229 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 25904653 | G | A | <i>KSR1</i> | NM_001367810.1 | rs760448083 | p.Val170Met | 0,2 | 105 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 14 | 50778816 | A | C | <i>L2HGDH</i> | NM_024884.3 | rs2275591 | p.Leu18Arg | 0,229 | 164 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 18 | 5956238 | C | T | <i>L3MBTL4</i> | NM_001330559.2 | rs3737353 | p.Gly618Asp | 0,3 | 111 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 107593989 | T | C | <i>LAMB1</i> | NM_002291.3 | rs20556 | p.Gln1046Arg | 0,375 | 132 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 183097856 | A | G | <i>LAMC1</i> | NM_002293.4 | - | p.Asp1084Gly | 0,196 | 35 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 152659615 | G | C | <i>LCE2B</i> | NM_014357.5 | rs760519495 | p.Gly99Ala | 0,256 | 344 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 152484129 | G | A | <i>LCE5A</i> | NM_178438.5 | rs2105117 | p.Cys40Tyr | 0,5 | 195 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 55106663 | A | G | <i>LILRA1</i> | NM_006863.4 | rs10417589 | p.Ser153Gly | 0,4 | 257 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 54848157 | A | G | <i>LILRA4</i> | NM_012276.5 | rs76665615 | p.Tyr404His | 0,116 | 22 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 21 | 15524921 | C | T | <i>LIP1</i> | NM_001302998.2 | rs74369337 | p.Gly385Glu | 0,7 | 22 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 12586698 | C | G | <i>LONRF1</i> | NM_152271.5 | - | p.Ser611Thr | 0,237 | 15 | 2 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|---------------------|----------------|--------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 8 | 12586702 | C | T | <i>LONRF1</i> | NM_152271.5 | - | p.Val610Ile | 0,21 | 19 | |
| GRCh38/hg38 | 12 | 7022085 | T | A | <i>LRRC23</i> | NM_001135217.2 | rs1057077 | p.Val317Glu | 0,235 | 156 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 140064315 | C | A | <i>LRRC26</i> | NM_001013653.3 | rs7019671 | p.Gln27His | 0,263 | 76 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 13802325 | T | C | <i>LRRC38</i> | NM_001010847.2 | rs3013105 | p.Lys292Glu | 0,452 | 13 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 46802177 | A | G | <i>LRRC63</i> | NM_001282460.2 | rs6561303 | p.Met206Val | 0,364 | 152 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 110763207 | A | G | <i>LRRN3</i> | NM_001099658.2 | - | p.Lys127Glu | 0,281 | 276 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 65306862 | C | T | <i>LTBP3</i> | NM_001130144.3 | - | p.Gly1233Ser | 0,303 | 120 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 12772090 | C | T | <i>MAN2B1</i> | NM_000528.4 | rs1133330 | p.Arg337Gln | 0,385 | 68 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 210559865 | G | A | <i>MAP2</i> | NM_001375505.1 | rs35927101 | p.Gly991Arg | 0,6 | 154 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 185146390 | C | G | <i>MAP3K13</i> | NM_004721.5 | - | p.His7Gln | 0,2 | 27 | |
| GRCh38/hg38 | 3 | 185146396 | C | G | <i>MAP3K13</i> | NM_004721.5 | - | p.Ser9Arg | 0,192 | 26 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 20 | 43926573 | C | T | <i>MATN4</i> | NM_003833.4 | rs2227275 | p.Gly563Ser | 0,4 | 155 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 149226313 | C | G | <i>MBD5</i> | NM_001378120.1 | rs747135508 | p.His267Gln | 0,235 | 12 | |
| GRCh38/hg38 | 2 | 149226314 | C | G | <i>MBD5</i> | NM_001378120.1 | - | p.Leu268Val | 0,229 | 12 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 18 | 13826677 | A | G | <i>MC5R</i> | NM_005913.3 | - | p.Thr305Ala | 0,171 | 18 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 3297175 | T | C | <i>MEFV</i> | NM_000243.3 | rs224207 | p.Gln476= | 0,421 | 143 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 90294306 | C | G | <i>MESP1</i> | NM_018670.3 | rs6496598 | p.Ala53Pro | 0,417 | 112 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 205554085 | G | C | <i>MFSD4</i> | NM_181644.5 | rs7526132 | p.Gly314Ala | 0,312 | 99 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 129902158 | C | T | <i>MKI67</i> | NM_002417.5 | rs12777740 | p.Arg2649His | 0,333 | 194 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 20414401 | G | C | <i>MLLT3</i> | NM_004529.4 | rs1278686117 | p.Thr148Ser | 0,25 | 141 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 33768897 | A | G | <i>MLN</i> | NM_002418.3 | rs2281820 | p.Val15Ala | 0,417 | 79 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 174047585 | A | G | <i>MLTK/MAP3K20</i> | NM_016653.3 | - | p.Tyr84Cys | 0,321 | 11 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 102593248 | T | C | <i>MMP8</i> | NM_002424.3 | rs1940475 | p.Lys87Glu | 0,273 | 135 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 97677118 | G | A | <i>MMS22L</i> | NM_001350599.2 | rs9481410 | p.Thr564Met | 0,8 | 154 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 57026181 | C | G | <i>MOS</i> | NM_005372.1 | - | p.Val121Leu | 0,333 | 58 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 71360144 | A | C | <i>MPHOSPH10</i> | NM_005791.3 | rs10199088 | p.Glu69Ala | 0,364 | 161 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 123641446 | C | T | <i>MPHOSPH9</i> | NM_022782.4 | - | p.Glu1154Lys | 0,274 | 243 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 41018452 | A | T | <i>MROH2B</i> | NM_173489.5 | rs10054110 | p.Asn918Lys | 0,308 | 153 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 55119534 | C | T | <i>MROH7</i> | NM_001039464.4 | rs17399810 | p.Ser312Phe | 0,5 | 128 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|---------------|----------------|--------------|---------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 2 | 105654623 | G | T | <i>MRPS9</i> | NM_182640.3 | rs1422229689 | p.Ala25Ser | 0,167 | 146 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 48010488 | G | A | <i>MSH6</i> | NM_000179.3 | rs1042821 | p.Gly39Glu | 0,375 | 176 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 14 | 64908845 | G | A | <i>MTHFD1</i> | NM_005956.4 | rs2236225 | p.Arg709Gln | 0,194 | 186 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 7885959 | A | G | <i>MTRR</i> | NM_002454.3 | rs162036 | p.Lys377Arg | 0,364 | 136 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 29599109 | T | A | <i>MTUS2</i> | NM_001033602.4 | rs1248090947 | p.Ser102Thr | 0,172 | 20 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 29599110 | C | G | <i>MTUS2</i> | NM_001033602.4 | rs1199047394 | p.Ser102Cys | 0,175 | 20 | |
| GRCh38/hg38 | 19 | 9048035 | G | C | <i>MUC16</i> | NM_024690.2 | rs10417358 | p.Ala11199Gly | 0,375 | 157 | |
| GRCh38/hg38 | 19 | 9059232 | T | C | <i>MUC16</i> | NM_024690.2 | rs12710265 | p.Gln9405Arg | 0,333 | 181 | 3 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 9047267 | C | T | <i>MUC16</i> | NM_024690.2 | rs10410169 | p.Gly11455Asp | 0,375 | 116 | |
| GRCh38/hg38 | 7 | 100550191 | C | T | <i>MUC3A</i> | NM_005960.2 | rs35523587 | p.Pro258Ser | 0,8 | 144 | |
| GRCh38/hg38 | 7 | 100549865 | C | T | <i>MUC3A</i> | NM_005960.2 | rs35420758 | p.Thr149Met | 0,212 | 123 | 3 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 100549967 | C | T | <i>MUC3A</i> | NM_005960.2 | rs73714231 | p.Thr183Met | 0,316 | 149 | |
| GRCh38/hg38 | 11 | 1246941 | A | G | <i>MUC5B</i> | NM_002458.3 | rs2672785 | p.Glu34Gly | 0,455 | 124 | |
| GRCh38/hg38 | 11 | 1271321 | C | G | <i>MUC5B</i> | NM_002458.3 | rs2943517 | p.Ala4407Gly | 0,7 | 161 | 3 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 1265786 | C | T | <i>MUC5B</i> | NM_002458.3 | rs60787297 | p.Thr2562Met | 0,5 | 122 | |
| GRCh38/hg38 | 1 | 45797505 | C | G | <i>MUTYH</i> | NM_001048174.2 | rs3219489 | p.Gln338His | 0,4 | 101 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 10223714 | T | C | <i>MYH13</i> | NM_003802.3 | rs2074877 | p.Met1071Val | 0,238 | 145 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 16673975 | C | G | <i>MYO10</i> | NM_012334.3 | rs25901 | p.Ser1663Thr | 0,333 | 114 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 27438469 | G | A | <i>MYO18A</i> | NM_078471.4 | rs8076604 | p.Ala958Val | 0,333 | 84 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 109883374 | T | C | <i>MYO1H</i> | NM_001101421.3 | rs3825393 | p.Leu1011Pro | 0,429 | 90 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 26459373 | A | C | <i>MYO3A</i> | NM_017433.5 | - | p.Gln1101His | 0,227 | 137 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 76853783 | T | C | <i>MYO7A</i> | NM_000260.4 | rs1052030 | p.Leu16Ser | 0,333 | 104 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 128321770 | G | A | <i>MYO7B</i> | NM_001080527.2 | rs2404991 | p.Gly21Ser | 0,214 | 107 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 72185339 | G | C | <i>MYO9A</i> | NM_006901.4 | - | p.Ser1774Arg | 0,205 | 27 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 2021421 | G | T | <i>MYOM2</i> | NM_003970.4 | rs2272720 | p.Val321Leu | 0,333 | 148 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 59082605 | C | T | <i>MZF1</i> | NM_198055.2 | rs3752109 | p.Arg51His | 0,316 | 179 | 1 |
| GRCh38/hg38 | X | 72434069 | C | T | <i>NAP1L2</i> | NM_021963.4 | rs765511954 | p.Arg87His | 0,158 | 99 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 35782854 | T | C | <i>NBEA</i> | NM_001385012.1 | - | p.Val1795Ala | 0,172 | 26 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 16890484 | G | C | <i>NBPF1</i> | NM_017940.6 | rs12117084 | p.Thr1125Arg | 0,222 | 505 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|----------|---|---------------|----------------|-------------|------------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 2 | 24929807 | A | T | <i>NCOA1</i> | NM_003743.5 | - | p.Arg490Trp | 0,196 | 23 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 152394750 | G | C | <i>NEB</i> | NM_001164508.2 | - | p.Tyr6967* | 0,276 | 138 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 152394750 | G | C | <i>NEB</i> | NM_001164508.2 | - | p.Tyr6967* | 0,288 | 12 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 71873142 | G | C | <i>NEGR1</i> | NM_173808.3 | - | p.Ala351Gly | 0,185 | 30 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 156641998 | T | G | <i>NES</i> | NM_006617.2 | - | p.Gln661Pro | 0,267 | 46 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 156641999 | G | C | <i>NES</i> | NM_006617.2 | - | p.Gln661Glu | 0,273 | 44 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 7091569 | C | T | <i>NLRP14</i> | NM_176822.4 | rs17280682 | p.Leu1010Phe | 0,421 | 114 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 7091569 | C | T | <i>NLRP14</i> | NM_176822.4 | rs17280682 | p.Leu1010Phe | 0,75 | 121 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 56549510 | T | C | <i>NLRP5</i> | NM_153447.4 | rs16986899 | p.Met912Thr | 0,175 | 93 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 77684953 | C | G | <i>NMRK1</i> | NM_017881.3 | - | p.Glu63Gln | 0,205 | 27 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 151771838 | T | C | <i>NMUR2</i> | NM_020167.5 | rs4958531 | p.Met388Val | 0,294 | 131 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 151771852 | G | A | <i>NMUR2</i> | NM_020167.5 | rs4958532 | p.Pro383Leu | 0,5 | 149 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 156761818 | G | A | <i>NOM1</i> | NM_138400.2 | rs2302445 | p.Arg779His | 0,2 | 148 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 45662980 | T | C | <i>NPEPPS</i> | NM_006310.4 | - | p.Phe255Leu | 0,159 | 42 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 52302061 | C | T | <i>NRD1</i> | NM_001242361.2 | - | p.Gly272Ser | 0,218 | 28 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 33183291 | G | A | <i>NUDT19</i> | NM_001105570.2 | rs8108621 | p.Arg142Gln | 0,219 | 165 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 45517771 | T | G | <i>NUFIP1</i> | NM_012345.3 | - | p.Asn393His | 0,281 | 208 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 89118125 | C | T | <i>NUTM2D</i> | NM_001382304.1 | rs2767101 | p.His35Tyr | 0,304 | 464 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 97080944 | GAG A | G | <i>NUTM2F</i> | NM_017561.2 | rs150455117 | p.Ser691del | 1 | 192 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 113448288 | A | G | <i>OAS2</i> | NM_016817.3 | rs15895 | p.Ter720Trpext*? | 0,167 | 212 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 138440554 | G | C | <i>OBP2A</i> | NM_014582.3 | rs55695858 | p.Val152Leu | 0,164 | 157 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 50950976 | G | A | <i>OGDHL</i> | NM_018245.3 | rs11101224 | p.Thr637Met | 0,333 | 170 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 193336676 | C | T | <i>OPA1</i> | NM_130837.3 | rs34307082 | p.Ala210Val | 0,5 | 29 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 6891605 | A | G | <i>OR10A2</i> | NM_130837.3 | rs10839631 | p.His207Arg | 0,556 | 172 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 6891758 | A | C | <i>OR10A2</i> | NM_130837.3 | rs7926083 | p.Lys258Thr | 0,571 | 161 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 14 | 22038659 | T | C | <i>OR10G3</i> | NM_001005465.2 | rs17792778 | p.Ser73Gly | 0,667 | 161 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 56031273 | G | A | <i>OR10P1</i> | NM_206899.1 | rs7970885 | p.Val200Met | 0,375 | 68 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 158450382 | C | T | <i>OR10R2</i> | NM_001004472.1 | rs1418843 | p.Leu239Phe | 0,385 | 129 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|-----|--------|----------------|-------------|-------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 11 | 123848121 | T | C | OR10S1 | NM_001004474.1 | rs17686210 | p.Lys93Arg | 0,286 | 169 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 158549492 | C | T | OR10X1 | NM_001004477.1 | rs863362 | p.Trp66* | 0,556 | 116 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 158549511 | A | G | OR10X1 | NM_001004477.1 | rs863363 | p.Ile60Thr | 0,571 | 116 | |
| GRCh38/hg38 | 6 | 29364643 | T | C | OR12D2 | NM_013936.4 | rs4987411 | p.Leu56Pro | 0,186 | 257 | 5 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 29364815 | C | G | OR12D2 | NM_013936.4 | rs2073154 | p.Phe113Leu | 0,292 | 194 | |
| GRCh38/hg38 | 6 | 29364835 | T | G | OR12D2 | NM_013936.4 | rs2073153 | p.Leu120Arg | 0,25 | 203 | |
| GRCh38/hg38 | 6 | 29364838 | C | G | OR12D2 | NM_013936.4 | rs2073152 | p.Ser121Cys | 0,269 | 203 | |
| GRCh38/hg38 | 6 | 29364951 | G | A | OR12D2 | NM_013936.4 | rs2073151 | p.Val159Ile | 0,375 | 276 | |
| GRCh38/hg38 | 1 | 247835908 | T | A | OR13G1 | NM_001005487.2 | rs28556931 | p.Met146Leu | 0,273 | 140 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 248844959 | T | C | OR14I1 | NM_001004734.2 | rs55871516 | p.Tyr216Cys | 0,467 | 91 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 143806688 | C | A | OR2A2 | NM_001005480.2 | rs10230228 | p.Gln5Lys | 0,5 | 111 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 143633157 | T | C | OR2F2 | NM_001004685.1 | rs13235235 | p.Tyr278His | 0,357 | 137 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 248112754 | T | C | OR2L8 | NM_001001963.1 | rs201126494 | p.Phe199Leu | 0,135 | 14 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 248604943 | G | A | OR2T7 | NM_001386052.1 | rs199920874 | p.Asp146Asn | 0,294 | 97 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 248604971 | T | C | OR2T7 | NM_001386052.1 | rs200863194 | p.Met155Thr | 0,312 | 110 | |
| GRCh38/hg38 | 1 | 248085124 | G | A | OR2T8 | NM_001005522.2 | rs4590708 | p.Asp269Asn | 0,8 | 156 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 48238549 | G | A | OR4B1 | NM_001005470.1 | rs11606506 | p.Cys63Tyr | 0,333 | 152 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 59271637 | T | C | OR4D11 | NM_001004706.1 | rs7120079 | p.Phe197Leu | 0,316 | 106 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 14 | 20345346 | A | T | OR4K2 | NM_001005501.2 | rs12883767 | p.Asn307Ile | 0,265 | 15 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 14 | 20528321 | A | G | OR4L1 | NM_001004717.1 | rs1958716 | p.Met40Val | 0,5 | 177 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 5364276 | G | A | OR51B5 | NM_001005567.3 | rs4910551 | p.Pro160Leu | 0,6 | 120 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 5475431 | T | TCA | OR51I2 | NM_001004754.3 | rs35301588 | p.Asn239fs | 0,357 | 98 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 5443853 | A | C | OR51Q1 | NM_001004757.2 | - | p.Glu141Asp | 0,183 | 36 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 5566365 | T | C | OR52H1 | NM_001005289.3 | rs1566275 | p.His130Arg | 0,667 | 93 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 5566489 | C | T | OR52H1 | NM_001005289.3 | rs10769054 | p.Ala89Thr | 0,3 | 126 | |
| GRCh38/hg38 | 11 | 4608542 | C | T | OR52I2 | NM_001005170.2 | rs1847632 | p.Thr167Met | 0,417 | 142 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 4567335 | C | G | OR52M1 | NM_001004137.1 | rs2657167 | p.Ser305Arg | 0,5 | 102 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 5809746 | C | T | OR52N1 | NM_001001913.2 | rs10742787 | p.Ala101Thr | 0,3 | 178 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 5842356 | A | G | OR52N2 | NM_001005174.1 | rs8181512 | p.His264Arg | 0,306 | 186 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|----------------|----------------|--------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 11 | 5776484 | A | T | <i>OR52N4</i> | NM_001005175.5 | rs4910844 | p.Arg172* | 0,375 | 167 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 97851998 | A | C | <i>OR5H1</i> | NM_001005338.2 | rs9845327 | p.Ile153Leu | 0,304 | 226 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 97983561 | G | C | <i>OR5H6</i> | NM_001005479.2 | rs9289564 | p.Ala145Pro | 0,667 | 207 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 56237722 | T | A | <i>OR5M3</i> | NM_001004742.3 | rs605734 | p.Leu84Phe | 0,364 | 172 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 7818056 | T | C | <i>OR5P2</i> | NM_153444.1 | rs73406604 | p.Tyr145Cys | 0,389 | 8 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 29323838 | A | C | <i>OR5V1</i> | NM_030876.6 | rs9257770 | p.Ile45Met | 0,357 | 140 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 55681865 | T | C | <i>OR5W2</i> | NM_001001960.1 | rs12419022 | p.His65Arg | 0,571 | 132 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 158735595 | C | T | <i>OR6N1</i> | NM_001005185.2 | rs857824 | p.Arg293His | 0,444 | 90 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 158735691 | T | C | <i>OR6N1</i> | NM_001005185.2 | rs857825 | p.Gln261Arg | 0,333 | 108 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 9213079 | A | C | <i>OR7G2</i> | NM_001005193.1 | rs4804401 | p.Phe302Val | 0,556 | 149 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 9213132 | A | G | <i>OR7G2</i> | NM_001005193.1 | rs12610094 | p.Val284Ala | 0,357 | 135 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 56143434 | C | G | <i>OR8U1</i> | NM_001005204.1 | rs10791961 | p.Ser112Cys | 0,235 | 230 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 142723744 | G | C | <i>OR9A2</i> | NM_001001658.1 | - | p.Thr159Arg | 0,205 | 31 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 149931715 | A | C | <i>OTUD7B</i> | NM_020205.4 | - | p.Ser245Ala | 0,184 | 22 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 7727886 | C | T | <i>OVCH2</i> | NM_198185.7 | rs7927138 | p.Arg23Gln | 0,312 | 187 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 22 | 21377650 | G | A | <i>P2RX6</i> | NM_005446.4 | rs2277838 | p.Arg242His | 0,462 | 125 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 121615103 | G | A | <i>P2RX7</i> | NM_002562.6 | rs1718119 | p.Ala348Thr | 0,333 | 114 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 101721899 | C | A | <i>PABPC1</i> | NM_002568.4 | rs142985461 | p.Glu345* | 0,196 | 12 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 25670851 | A | G | <i>PABPC3</i> | NM_030979.3 | rs75475407 | p.Gln172Arg | 0,234 | 14 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 43533894 | T | C | <i>PAIP1</i> | NM_006451.5 | - | p.Asn400Asp | 0,186 | 18 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 20 | 3897686 | G | C | <i>PANK2</i> | NM_001386393.1 | - | p.Ala509Pro | 0,176 | 102 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 140174857 | G | A | <i>PCDHA2</i> | NM_018905.3 | rs1393544461 | p.Ser103Asn | 0,177 | 164 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 140710705 | G | A | <i>PCDHGA1</i> | NM_018912.3 | rs2472647 | p.Val152Ile | 0,857 | 103 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 140720516 | C | G | <i>PCDHGA2</i> | NM_018915.4 | rs35592458 | p.Leu660Val | 0,417 | 257 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 52733050 | T | A | <i>PCMTD1</i> | NM_052937.4 | rs12335014 | p.Asn312Ile | 0,571 | 143 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 21 | 47836653 | C | T | <i>PCNT</i> | NM_006031.6 | rs2070425 | p.Pro2274Leu | 0,3 | 168 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 14 | 71543125 | C | G | <i>PCNX</i> | NM_014982.3 | - | p.Arg1776Gly | 0,158 | 16 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 53900177 | T | C | <i>PCTP</i> | NM_001330378.3 | rs1454114 | p.Leu212Ser | 0,238 | 167 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 144906508 | C | T | <i>PDE4DIP</i> | NM_001350520.1 | rs34169189 | p.Met920Ile | 0,5 | 108 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|----------------|----------------|--------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 2 | 10930903 | T | C | <i>PDIA6</i> | NM_005742.4 | rs4807 | p.Lys266Arg | 0,417 | 108 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 70182390 | T | G | <i>PDP1R</i> | NM_017990.5 | rs62050978 | p.Asn662Lys | 0,135 | 17 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 77473225 | T | A | <i>PEAK1</i> | NM_001385026.1 | - | p.Leu348Phe | 0,169 | 30 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 77473227 | A | C | <i>PEAK1</i> | NM_001385026.1 | - | p.Leu348Val | 0,169 | 30 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 156883546 | A | G | <i>PEAR1</i> | NM_001080471.3 | rs12137505 | p.Asn903Asp | 0,625 | 129 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 179526170 | C | T | <i>PEX5L</i> | NM_016559.3 | - | p.Asp470Asn | 0,333 | 144 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 28800380 | C | A | <i>PHACTR4</i> | NM_001048183.3 | rs61785974 | p.Leu390Ile | 0,5 | 117 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 73402019 | G | A | <i>PIBF1</i> | NM_006346.4 | - | p.Arg355Lys | 0,358 | 231 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 633353 | T | C | <i>PIGQ</i> | NM_148920.4 | rs710924 | p.Cys668Arg | 0,333 | 121 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 633354 | G | A | <i>PIGQ</i> | NM_148920.4 | rs710925 | p.Cys668Tyr | 0,333 | 121 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 18435452 | C | T | <i>PIK3C2G</i> | NM_001288772.2 | rs11044004 | p.Pro146Leu | 0,875 | 139 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 22 | 25145471 | A | G | <i>PIWIL3</i> | NM_001255975.1 | rs1892722 | p.Cys412Arg | 0,438 | 10 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 51483961 | T | C | <i>PKHD1</i> | NM_138694.4 | rs9381994 | p.Gln4048Arg | 0,32 | 127 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 110505980 | G | A | <i>PKHD1L1</i> | NM_177531.6 | - | p.Gly3443Ser | 0,2 | 239 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 81922813 | C | T | <i>PLCG2</i> | NM_002661.5 | rs1143687 | p.Arg268Trp | 0,364 | 84 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 144996029 | A | G | <i>PLEC</i> | NM_201384.3 | rs7833924 | p.Ser2791Pro | 0,243 | 153 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 145012849 | G | A | <i>PLEC</i> | NM_201384.3 | - | p.Arg179Cys | 0,25 | 107 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 14 | 68042574 | A | G | <i>PLEKHH1</i> | NM_020715.3 | rs11158685 | p.His735Arg | 0,353 | 105 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 161173177 | C | G | <i>PLG</i> | NM_000301.5 | - | p.Ala719Gly | 0,176 | 35 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 1535179 | G | A | <i>PLK5</i> | NM_001243079.2 | rs55953917 | p.Arg314Gln | 0,233 | 141 | 1 |
| GRCh38/hg38 | X | 153689893 | G | A | <i>PLXNA3</i> | NM_017514.5 | rs35285799 | p.Arg350Gln | 0,313 | 217 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 205814485 | G | A | <i>PM20D1</i> | NM_152491.5 | rs1104899 | p.Arg153Trp | 0,429 | 68 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 26365716 | C | T | <i>PNMA2</i> | NM_007257.6 | rs2233701 | p.Glu186Lys | 0,4 | 178 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 43581935 | A | G | <i>POLH</i> | NM_006502.3 | rs9333555 | p.Met595Val | 0,286 | 131 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 121208894 | T | C | <i>POLQ</i> | NM_199420.4 | rs3218636 | p.Ser962Gly | 0,714 | 10 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 102210320 | G | C | <i>POLR2J3</i> | NM_001097615.2 | rs2522917 | p.Ile34Met | 0,75 | 203 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 170460577 | G | A | <i>PP1G</i> | NM_004792.3 | rs1253645147 | p.Arg9Gln | 0,261 | 121 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 46001812 | G | A | <i>PPM1N</i> | NM_001080401.2 | - | p.Glu28Lys | 0,25 | 110 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 102030115 | A | G | <i>PPP3CA</i> | NM_000944.5 | - | p.Ile127Thr | 0,22 | 27 | 2 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|------|----|---------------|----------------|-------------|----------------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 4 | 102030118 | C | T | <i>PPP3CA</i> | NM_000944.5 | - | p.Ser126Asn | 0,207 | 27 | |
| GRCh38/hg38 | 22 | 22899234 | A | G | <i>PRAME</i> | NM_206956.3 | rs1129172 | p.Trp7Arg | 0,3 | 171 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 186276661 | A | G | <i>PRG4</i> | NM_005807.6 | rs61831150 | p.Thr604Ala | 0,25 | 75 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 30666367 | C | T | <i>PRR14</i> | NM_024031.5 | rs3747481 | p.Pro359Leu | 0,3 | 138 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 22 | 32110163 | G | A | <i>PRR14L</i> | NM_173566.3 | rs140078 | p.Ser1221Leu | 0,4 | 129 | |
| GRCh38/hg38 | 22 | 32112461 | T | C | <i>PRR14L</i> | NM_173566.3 | rs140081 | p.Asn455Ser | 0,857 | 140 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 10999780 | C | T | <i>PRR4</i> | NM_007244.3 | rs1063193 | p.Arg96Gln | 0,308 | 242 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 79321276 | T | C | <i>PRUNE2</i> | NM_015225.3 | rs517634 | p.Thr1972Ala | 0,5 | 129 | |
| GRCh38/hg38 | 9 | 79322068 | G | T | <i>PRUNE2</i> | NM_015225.3 | rs683866 | p.His1708Asn | 0,5 | 162 | |
| GRCh38/hg38 | 9 | 79324179 | G | A | <i>PRUNE2</i> | NM_015225.3 | rs530978 | p.Thr1004Met | 0,3 | 195 | |
| | | | GGTG | | | | | | | | 5 |
| | | | ACA | | | | | | | | |
| GRCh38/hg38 | 9 | 79318375 | GCCT | G | <i>PRUNE2</i> | NM_015225.3 | rs11267615 | p.Leu2714_Thr2718del | 0,385 | 161 | |
| | | | GCA | | | | | | | | |
| | | | AC | | | | | | | | |
| GRCh38/hg38 | 9 | 79318998 | A | G | <i>PRUNE2</i> | NM_015225.3 | rs620552 | p.Ser2511Pro | 0,7 | 108 | |
| GRCh38/hg38 | 19 | 40901496 | T | C | <i>PRX</i> | NM_181882.3 | rs268673 | p.Ile921Met | 0,132 | 94 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 27702256 | G | GC | <i>PTCHD3</i> | NM_001034842.4 | rs112067123 | p.Ser309fs | 0,364 | 76 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 27308585 | A | C | <i>PTK2B</i> | NM_173176.3 | rs751019 | p.Lys838Thr | 0,25 | 129 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 77265140 | G | A | <i>PTPN12</i> | NM_002835.4 | rs2230602 | p.Glu706Lys | 0,286 | 143 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 87707075 | G | C | <i>PTPN13</i> | NM_080683.3 | - | p.Glu2116Gln | 0,208 | 41 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 8389409 | T | A | <i>PTPRD</i> | NM_002839.4 | - | - | 0,4 | 13 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 121513561 | T | G | <i>PTPRZ1</i> | NM_002851.3 | rs740965 | p.Ile3Ser | 0,273 | 77 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 144688736 | C | G | <i>PYCRL</i> | NM_023078.6 | rs2242090 | p.Lys162Asn | 0,25 | 237 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 16238279 | C | T | <i>RAB8A</i> | NM_005370.5 | rs1043308 | p.Leu119= | 0,556 | 74 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 5235252 | A | G | <i>RABEP1</i> | NM_004703.6 | - | p.Lys58Glu | 0,238 | 12 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 98116458 | G | C | <i>RAP2A</i> | NM_021033.7 | - | - | 0,17 | 29 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 45478092 | A | G | <i>RASSF4</i> | NM_032023.4 | rs870957 | p.Arg70Gly | 0,5 | 129 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 48939102 | C | T | <i>RB1</i> | NM_000321.3 | - | p.Pro312Ser | 0,3 | 19 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 110134725 | T | A | <i>RDX</i> | NM_002906.4 | - | p.Lys143* | 0,345 | 31 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|----------------------------------|----------------|-------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 8 | 145741702 | C | G | <i>RECQL4</i> | NM_004260.4 | rs4244612 | p.Glu267Asp | 0,4 | 194 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 79385787 | G | A | <i>REG3A</i> | NM_002580.3 | rs77686105 | p.Thr62Ile | 0,176 | 64 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 141019110 | C | A | <i>RELL2</i> | NM_173828.5 | rs14251 | p.Leu133Ile | 0,211 | 154 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 150068371 | T | C | <i>REPIN1</i> | NM_001099695.2 | rs3735165 | p.Leu71Pro | 0,667 | 94 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 22 | 32756703 | C | T | <i>RFPL3</i> | NM_001098535.1 | rs73166367 | p.Arg280Cys | 0,25 | 51 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 11526765 | G | T | <i>RGL3</i> | NM_001035223.4 | rs167479 | p.Pro162His | 0,385 | 168 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 156347131 | G | A | <i>RHBG</i> | NM_020407.5 | rs2245623 | p.Gly76Asp | 0,267 | 125 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 14 | 21360059 | C | T | <i>RNASE3</i> | NM_002935.3 | rs151169198 | p.Arg72Cys | 0,357 | 161 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 182551337 | A | C | <i>RNASEL</i> | NM_021133.4 | rs627928 | p.Asp541Glu | 0,727 | 144 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 56492800 | T | C | <i>RNF43</i> | NM_017763.6 | rs3744093 | p.Ile47Val | 0,444 | 179 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 159997061 | T | A | <i>RP11-432B6.3/IFT80</i> | NM_020800.3 | rs6778728 | p.Thr757Ser | 0,318 | 188 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 23407021 | C | A | <i>RP11-467N20.5</i> | - | - | p.Glu605Asp | 0,224 | 24 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 167271632 | C | G | <i>RP11-514O12.4/RPS6KA2</i> | NM_001006932.3 | rs9459780 | p.Arg183Thr | 0,364 | 51 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 27287904 | A | T | <i>RP11-582E3.4</i> | - | - | | 0,3 | 14 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 102277480 | G | C | <i>RP11-89K11.1/LOC100128108</i> | - | rs1052887 | p.Asn75Lys | 0,3 | 184 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 10465748 | T | C | <i>RP1L1</i> | NM_178857.6 | rs11783478 | p.Thr1954Ala | 0,391 | 174 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 41809810 | G | C | <i>RPAP1</i> | NM_015540.4 | - | p.Pro1371Arg | 0,216 | 198 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 48557348 | T | C | <i>RSAD1</i> | NM_018346.3 | rs2290861 | p.Leu126Ser | 0,375 | 108 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 23908615 | G | C | <i>SACS</i> | NM_014363.6 | - | p.Leu3134Val | 0,209 | 17 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 20 | 50407502 | A | C | <i>SALL4</i> | NM_020436.5 | rs6126344 | p.Leu507Arg | 0,235 | 141 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 21 | 15954593 | G | A | <i>SAMSN1</i> | NM_001256370.2 | rs2822786 | p.Pro42Leu | 0,31 | 174 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 20402631 | G | T | <i>SDC1</i> | NM_002997.5 | - | p.Arg277Ser | 0,245 | 122 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 20402636 | A | C | <i>SDC1</i> | NM_002997.5 | - | p.Leu275Arg | 0,244 | 119 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 22 | 30857373 | A | C | <i>SEC14L3</i> | NM_174975.5 | rs2240345 | p.Asp335Glu | 0,3 | 170 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 139368953 | G | A | <i>SEC16A</i> | NM_014866.2 | rs3812594 | p.Arg1039Cys | 0,182 | 150 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 92003679 | C | T | <i>SEMA4D</i> | NM_001371194.2 | rs11526468 | p.Ala327Thr | 0,3 | 122 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|-------------------|----------------|--------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 15 | 48062929 | C | G | <i>SEMA6D</i> | NM_001358351.3 | - | p.Ser723Arg | 0,183 | 38 | |
| GRCh38/hg38 | 15 | 48062930 | C | G | <i>SEMA6D</i> | NM_001358351.3 | - | p.Pro724Ala | 0,181 | 38 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 14 | 94776221 | A | C | <i>SERPINA6</i> | NM_001756.4 | rs2228541 | p.Ser246Ala | 0,4 | 209 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 101928495 | G | C | <i>SH2B2</i> | NM_020979.5 | rs803074 | p.Ala16Pro | 0,158 | 172 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 109746039 | G | A | <i>SH3RF3</i> | NM_001099289.3 | rs34609468 | p.Ala15Thr | 0,375 | 51 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 3493200 | C | G | <i>SHPK/TRPV1</i> | NM_080704.4 | rs222747 | p.Met315Ile | 0,6 | 123 | 1 |
| GRCh38/hg38 | X | 9859197 | A | G | <i>SHROOM2</i> | NM_001649.4 | rs6640544 | - | 1 | 2 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 77660162 | G | C | <i>SHROOM3</i> | NM_020859.4 | rs344140 | p.Gly279Ala | 0,545 | 106 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 20 | 3674100 | C | T | <i>SIGLEC1</i> | NM_023068.4 | rs563048845 | p.Val1168Ile | 0,194 | 98 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 52130925 | G | A | <i>SIGLEC5</i> | NM_003830.4 | rs8108074 | p.Arg358Trp | 0,375 | 125 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 20 | 1616206 | A | G | <i>SIRPG</i> | NM_018556.4 | rs6043409 | p.Val263Ala | 0,136 | 147 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 159922092 | G | A | <i>SLAMF9</i> | NM_033438.4 | rs35541552 | p.Asn208= | 0,364 | 127 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 160551204 | G | C | <i>SLC22A1</i> | NM_003057.3 | rs6883369 | p.Leu160Phe | 0,357 | 136 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 131663062 | T | C | <i>SLC22A4</i> | NM_003059.3 | rs272893 | p.Ile306Thr | 0,235 | 137 | 1 |
| GRCh38/hg38 | X | 1508583 | T | C | <i>SLC25A6</i> | NM_001636.4 | rs14005 | p.Gln50Arg | 0,214 | 216 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 42077712 | G | A | <i>SLC30A9</i> | NM_006345.4 | rs752161372 | p.Gly486Asp | 0,375 | 115 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 139743116 | G | A | <i>SLC4A9</i> | NM_031467.3 | - | p.Ser376Asn | 0,333 | 118 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 27424636 | G | A | <i>SLC5A6</i> | NM_021095.4 | rs1395 | p.Ser481Phe | 0,196 | 202 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 20854290 | A | T | <i>SLCO1C1</i> | NM_017435.5 | - | p.Lys56Asn | 0,333 | 211 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 164908000 | T | C | <i>SLITRK3</i> | NM_001318810.2 | - | p.Arg207Gly | 0,167 | 24 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 2191309 | C | G | <i>SMARCA2</i> | NM_003070.5 | rs2296212 | p.Asp1546Glu | 0,3 | 107 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 95200080 | A | T | <i>SMARCAD1</i> | NM_020159.5 | - | p.Glu768Val | 0,261 | 14 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 1690752 | G | A | <i>SMYD4</i> | NM_052928.3 | rs11549830 | p.Arg562Trp | 0,294 | 141 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 227935444 | A | G | <i>SNAP47</i> | NM_053052.4 | rs2236359 | p.Arg48Gly | 0,35 | 124 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 121759235 | G | C | <i>SNCAIP</i> | NM_005460.4 | rs367856089 | p.Gly315Ala | 0,15 | 176 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 25222150 | C | T | <i>SNRPN</i> | NM_003097.6 | rs1159179672 | p.Arg136* | 0,185 | 175 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 130784396 | G | A | <i>SNX19</i> | NM_014758.3 | rs62621284 | p.Pro480Leu | 0,5 | 127 | |
| GRCh38/hg38 | 11 | 130784616 | T | C | <i>SNX19</i> | NM_014758.3 | rs3190345 | p.Ser407Gly | 0,538 | 122 | 3 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 130784647 | G | C | <i>SNX19</i> | NM_014758.3 | rs1050081 | p.Asp396Glu | 0,6 | 103 | |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|------------------|----------------|-------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 21 | 34926260 | C | T | <i>SON</i> | NM_138927.4 | rs13047599 | p.Arg1575Cys | 0,556 | 134 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 90500405 | A | C | <i>SPATA31E1</i> | NM_178828.5 | rs7850542 | p.Thr335Pro | 0,6 | 192 | |
| GRCh38/hg38 | 9 | 90501448 | C | A | <i>SPATA31E1</i> | NM_178828.5 | rs4076795 | p.Asp682Glu | 0,583 | 186 | 3 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 90502458 | T | A | <i>SPATA31E1</i> | NM_178828.5 | rs10868670 | p.Val1019Glu | 0,7 | 138 | |
| GRCh38/hg38 | 2 | 220354108 | A | G | <i>SPEG</i> | NM_005876.5 | rs55760516 | p.Arg2790Gly | 0,28 | 124 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 220337720 | G | A | <i>SPEG</i> | NM_005876.5 | rs376367804 | p.Arg1350His | 0,239 | 138 | |
| GRCh38/hg38 | 15 | 51024810 | G | C | <i>SPPL2A</i> | NM_032802.4 | - | p.Pro335Arg | 0,189 | 27 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 51024811 | G | C | <i>SPPL2A</i> | NM_032802.4 | - | p.Pro335Ala | 0,189 | 27 | |
| GRCh38/hg38 | 12 | 64536074 | G | T | <i>SRGAP1</i> | NM_020762.4 | rs749018955 | | 0,192 | 16 | |
| GRCh38/hg38 | 12 | 64536075 | G | C | <i>SRGAP1</i> | NM_020762.4 | - | p.Asp961His | 0,192 | 16 | 3 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 64536076 | A | C | <i>SRGAP1</i> | NM_020762.4 | - | p.Asp961Ala | 0,19 | 16 | |
| GRCh38/hg38 | 12 | 109221013 | C | A | <i>SSH1</i> | NM_018984.4 | rs10861970 | - | 0,286 | 120 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 20 | 23016970 | T | G | <i>SSTR4</i> | NM_001052.4 | rs3746726 | p.Phe284Val | 0,263 | 165 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 44290530 | A | G | <i>ST3GAL3</i> | NM_001363573.2 | rs37458 | p.Thr128Ala | 0,208 | 151 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 42982819 | A | G | <i>STARD9</i> | NM_020759.3 | rs3742995 | p.Arg3015Gly | 0,308 | 124 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 104386934 | T | C | <i>SUFU</i> | NM_016169.4 | rs17114803 | p.Ile433= | 0,278 | 244 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 28617514 | C | T | <i>SULT1A1</i> | NM_001055.3 | rs1042028 | p.Arg213His | 0,333 | 167 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 37406680 | C | G | <i>SULT6B1</i> | NM_001367551.1 | rs10205833 | p.Leu150Phe | 0,214 | 128 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 91827271 | A | G | <i>SV2B</i> | NM_001323032.3 | rs117361551 | p.Ile510Val | 0,267 | 117 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 113169631 | G | A | <i>SVEP1</i> | NM_153366.4 | rs7030192 | p.Ala2750Val | 0,467 | 156 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 152772264 | A | G | <i>SYNE1</i> | NM_182961.4 | rs214976 | p.Val1035Ala | 0,214 | 152 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 21 | 34003786 | C | T | <i>SYNJ1</i> | NM_001160306.2 | rs61750217 | p.Gly1453Glu | 0,5 | 135 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 159139232 | G | A | <i>SYTL3</i> | NM_001242394.2 | rs750468231 | p.Val237Ile | 0,375 | 115 | 1 |
| GRCh38/hg38 | X | 30872495 | A | C | <i>TAB3</i> | NM_152787.5 | - | p.Ile429Met | 0,253 | 27 | 1 |
| GRCh38/hg38 | X | 30872493 | G | T | <i>TAB3-AS2</i> | NM_152787.5 | - | p.Thr430Lys | 0,253 | 27 | 2 |
| GRCh38/hg38 | X | 30872494 | T | A | <i>TAB3-AS2</i> | NM_152787.5 | - | p.Thr430Ser | 0,253 | 27 | |
| GRCh38/hg38 | 1 | 19186129 | G | C | <i>TAS1R2</i> | NM_152232.4 | rs9701796 | p.Ser9Cys | 0,6 | 134 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 11150033 | G | T | <i>TAS2R20</i> | NM_176889.4 | rs12226919 | p.His148Asn | 0,353 | 189 | |
| GRCh38/hg38 | 12 | 11150054 | C | T | <i>TAS2R20</i> | NM_176889.4 | rs79420812 | p.Val141Ile | 0,389 | 204 | 2 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|-----------------|----------------|------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 12 | 11244194 | T | C | <i>TAS2R43</i> | NM_176884.2 | rs71443637 | p.His212Arg | 1 | 110 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 167796309 | C | T | <i>TCP10</i> | - | rs17855834 | p.Gly18Glu | 0,216 | 137 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 167796319 | T | C | <i>TCP10</i> | - | rs17855833 | p.Ser15Gly | 0,222 | 138 | |
| GRCh38/hg38 | 7 | 97852399 | G | A | <i>TECPR1</i> | NM_015395.3 | rs11762014 | p.Pro946Leu | 0,417 | 143 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 1555589 | A | G | <i>TELO2</i> | NM_016111.4 | rs2248128 | p.Gln674Arg | 0,25 | 63 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 4310468 | C | G | <i>TFAP4</i> | NM_003223.3 | rs251732 | p.Gln218His | 0,6 | 50 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 44943389 | G | A | <i>TGM4</i> | NM_003241.4 | rs1995641 | p.Glu313Lys | 0,25 | 93 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 85554080 | G | A | <i>TGOLN2</i> | NM_006464.4 | rs4247303 | p.Arg259Trp | 0,417 | 120 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 155561796 | C | T | <i>TIAM2</i> | NM_012454.4 | rs11751128 | p.Arg1101Cys | 0,333 | 134 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 54173413 | A | G | <i>TINAG</i> | NM_014464.4 | rs2297980 | p.Gln22Arg | 0,417 | 100 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 187004074 | C | T | <i>TLR3</i> | NM_003265.3 | rs3775291 | p.Leu412Phe | 0,5 | 152 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 38830350 | A | G | <i>TLR6</i> | NM_006068.4 | rs5743810 | p.Ser249Pro | 0,333 | 170 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 219146803 | G | A | <i>TMBIM1</i> | NM_015488.5 | rs2292553 | p.Pro21Leu | 0,304 | 123 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 20 | 2539387 | G | A | <i>TMC2</i> | NM_080751.3 | rs6050063 | p.Arg123Lys | 0,364 | 113 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 54676763 | C | T | <i>TMC4</i> | NM_144686.4 | rs641738 | p.Gly17Glu | 0,429 | 111 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 21190853 | A | C | <i>TMEM159</i> | NM_001301771.2 | rs1063087 | p.Glu178Asp | 0,375 | 141 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 72427385 | G | C | <i>TMEM171</i> | NM_173490.8 | - | p.Gly268Ala | 0,157 | 21 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 18 | 20953720 | G | A | <i>TMEM241</i> | NM_032933.6 | rs8099409 | p.Leu131Phe | 0,364 | 121 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 1849529 | A | G | <i>TMEM52</i> | NM_178545.4 | rs28640257 | p.Met141Thr | 0,429 | 134 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 21 | 42852497 | C | T | <i>TMPRSS2</i> | NM_005656.4 | rs12329760 | p.Val197Met | 0,714 | 101 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 175092674 | C | T | <i>TNN</i> | NM_022093.2 | rs2285215 | p.Pro930Leu | 0,211 | 236 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 175092707 | C | T | <i>TNN</i> | NM_022093.2 | rs10798333 | p.Thr941Met | 0,194 | 235 | |
| GRCh38/hg38 | 11 | 18044381 | A | G | <i>TPH1</i> | NM_004179.3 | - | p.Val375Ala | 0,226 | 18 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 1271890 | G | T | <i>TPSG1</i> | NM_012467.4 | rs1004041 | p.Phe288Leu | 0,357 | 179 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 209950760 | C | G | <i>TRAF3IP3</i> | NM_025228.4 | rs669694 | p.Gln373Glu | 0,348 | 121 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 31369123 | A | G | <i>TRPM1</i> | NM_001252030.2 | rs4779816 | p.Met40Thr | 0,368 | 120 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 79612333 | G | A | <i>TSPAN10</i> | NM_001290212.2 | rs6565617 | p.Ala118Thr | 0,417 | 168 | 3 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 79612382 | T | C | <i>TSPAN10</i> | NM_001290212.2 | rs7210026 | p.Val134Ala | 0,316 | 178 | |
| GRCh38/hg38 | 17 | 79612397 | A | G | <i>TSPAN10</i> | NM_001290212.2 | rs6420484 | p.Tyr139Cys | 0,316 | 184 | |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|----------------------|----------------|-----------------|---------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 11 | 44940828 | G | A | <i>TSPAN18</i> | NM_130783.5 | rs2291334 | p.Val136Ile | 0,444 | 105 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 10 | 75071651 | G | A | <i>TTC18</i> | NM_001367801.1 | 10:75071651_G/A | p.Gln439* | 0,281 | 232 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 147824864 | G | A | <i>TTC29</i> | NM_031956.4 | rs17610219 | p.His166Tyr | 0,385 | 123 | |
| GRCh38/hg38 | 4 | 147788736 | C | A | <i>TTC29</i> | NM_031956.4 | - | | 0,5 | 91 | 3 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 147788737 | T | G | <i>TTC29</i> | NM_031956.4 | - | | 0,5 | 90 | |
| GRCh38/hg38 | 2 | 179583496 | T | G | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | rs16866465 | p.Glu8144Ala | 0,333 | 209 | |
| GRCh38/hg38 | 2 | 179468908 | G | C | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | - | p.Pro18169Arg | 0,154 | 32 | |
| GRCh38/hg38 | 2 | 179468909 | G | C | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | - | p.Pro18169Ala | 0,152 | 33 | 4 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 179634438 | T | G | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | - | p.Asn2957Thr | 0,212 | 24 | |
| GRCh38/hg38 | 16 | 90160948 | G | A | <i>TUBB8P7</i> | - | rs8049119 | p.Val60Met | 0,385 | 92 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 70959675 | C | A | <i>UACA</i> | NM_018003.4 | - | p.Gln1116His | 0,189 | 35 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 109937534 | G | A | <i>UBE3B</i> | NM_130466.4 | rs7298565 | p.Arg346Gln | 0,375 | 162 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 33458266 | T | C | <i>UBP1</i> | NM_014517.5 | rs3736563 | p.Asn109Ser | 0,778 | 112 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 170782195 | A | G | <i>UBR3</i> | NM_172070.4 | - | p.Met697Val | 0,331 | 338 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 176382995 | G | A | <i>UIMC1</i> | NM_001199298.2 | rs3733876 | p.Pro435Leu | 0,375 | 112 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 115047496 | G | C | <i>UPF3A</i> | NM_023011.4 | rs76186578 | p.Val70Leu | 0,214 | 126 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 9250422 | T | C | <i>USP17L18</i> | NM_001256859.1 | rs376110430 | p.Ser23Pro | 0,917 | 269 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 161134697 | G | A | <i>USP21</i> | NM_001014443.3 | rs1192907648 | p.Arg486Gln | 0,375 | 126 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 120214030 | T | G | <i>USP53</i> | NM_001371395.1 | rs3749591 | p.Ser962Arg | 0,6 | 216 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 9 | 79898363 | A | T | <i>VPS13A</i> | NM_033305.3 | - | p.Asn1071Tyr | 0,256 | 16 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 51841417 | C | T | <i>VSIG10L</i> | NM_001163922 | rs34380065 | p.Arg592Gln | 0,429 | 119 | |
| GRCh38/hg38 | 19 | 51845371 | T | G | <i>VSIG10L</i> | NM_001163922.3 | rs10414211 | p.Asn3Thr | 0,444 | 133 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 22155629 | A | G | <i>VWA3A</i> | NM_173615.5 | rs9937453 | p.Asn885Ser | 0,444 | 145 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 42465713 | C | T | <i>VWA8</i> | NM_015058.2 | rs9562362 | p.Arg165His | 0,6 | 92 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 17 | 1630208 | C | T | <i>WDR81</i> | NM_001163809.2 | rs57207396 | p.Pro652Leu | 0,294 | 193 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 84360533 | A | G | <i>WFDC1</i> | NM_021197.4 | rs12933084 | p.Lys217Arg | 0,273 | 157 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 13052871 | C | T | <i>WI2-3308P17.2</i> | - | rs79792138 | p.Ser43Asn | 0,3 | 12 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 68603586 | C | T | <i>WLS</i> | NM_024911.7 | rs983034 | p.Val465Ile | 0,308 | 197 | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|---|----------------|----------------|-------------|--------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 2 | 168102395 | C | A | <i>XIRP2</i> | NM_152381.6 | - | p.Thr1498Asn | 0,238 | 31 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 32908237 | C | A | <i>YARS2</i> | NM_001040436.3 | rs11539445 | p.Gly191Val | 0,375 | 9 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 7 | 100374087 | A | G | <i>ZAN</i> | NM_003386.3 | rs314300 | p.Met2073Val | 0,429 | 84 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 3 | 167000256 | G | C | <i>ZBBX</i> | NM_001199201.2 | rs12638625 | p.Ala675Gly | 0,4 | 141 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 8 | 144620342 | T | C | <i>ZC3H3</i> | NM_015117.3 | rs1318196 | p.Ser399Gly | 0,214 | 215 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 145147308 | G | C | <i>ZEB2</i> | NM_014795.4 | - | p.Gln1119Glu | 0,16 | 251 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 57647236 | T | C | <i>ZIM3</i> | NM_052882.1 | rs7252632 | p.Asn157Asp | 0,667 | 92 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 42731384 | G | T | <i>ZNF106</i> | NM_001366845.3 | - | p.Ser1441* | 0,183 | 26 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 15 | 42731385 | A | C | <i>ZNF106</i> | NM_001366845.3 | - | p.Ser1441Ala | 0,172 | 26 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 3452236 | G | A | <i>ZNF174</i> | NM_003450.3 | - | p.Glu78Lys | 0,353 | 164 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 35175279 | A | T | <i>ZNF302</i> | NM_001289187.2 | - | p.Asn157Tyr | 0,308 | 22 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 35175282 | A | T | <i>ZNF302</i> | NM_001289187.2 | - | p.Lys158* | 0,289 | 24 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 9267324 | C | T | <i>ZNF317</i> | NM_020933.5 | - | p.Ser21Leu | 0,26 | 224 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 71757266 | T | C | <i>ZNF366</i> | NM_152625.3 | rs74460472 | p.Lys20Glu | 0,417 | 143 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 8575765 | C | G | <i>ZNF414</i> | NM_001146175.2 | rs3111564 | p.Ala357Pro | 0,444 | 87 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 58421128 | C | T | <i>ZNF417</i> | NM_152475.3 | rs3826671 | p.Arg173His | 0,5 | 175 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 21205593 | A | G | <i>ZNF430</i> | NM_025189.4 | - | | 0,221 | 19 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 57839150 | A | G | <i>ZNF543</i> | NM_213598.4 | rs8100491 | p.Gln107Arg | 0,7 | 137 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 57839567 | T | A | <i>ZNF543</i> | NM_213598.4 | rs1968090 | p.Leu246His | 0,429 | 175 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 58058536 | A | G | <i>ZNF550</i> | NM_001277092.2 | rs1548476 | p.Ile359Thr | 0,667 | 144 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 2833802 | A | G | <i>ZNF554</i> | NM_001102651.2 | rs867168 | p.Glu190Gly | 0,194 | 111 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 36674305 | A | G | <i>ZNF565</i> | NM_152477.5 | rs4805162 | p.Ile228Thr | 0,714 | 123 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 52376507 | T | C | <i>ZNF577</i> | NM_001370449.1 | rs2288868 | p.Lys246Glu | 0,333 | 108 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 20989209 | G | A | <i>ZNF66</i> | NM_001355197.2 | rs62621368 | p.Arg268His | 0,455 | 280 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 185802363 | A | G | <i>ZNF804A</i> | NM_194250.2 | rs12477430 | p.His747Arg | 0,8 | 116 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 185801747 | G | A | <i>ZNF804A</i> | NM_194250.2 | rs4667001 | p.Glu542Lys | 0,667 | 9 | 2 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 53994278 | T | G | <i>ZNF813</i> | NM_001004301.4 | rs773687982 | p.Cys264Trp | 0,179 | 22 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 57176482 | C | T | <i>ZNF835</i> | NM_001005850.3 | rs12462469 | p.Glu29Lys | 0,364 | 186 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 19 | 52887437 | A | C | <i>ZNF880</i> | NM_001145434.2 | rs8104812 | p.Asn202His | 0,208 | 179 | 3 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|----------|---|---|---------|----------------|------------|-------------|-------|-----|---|
| GRCh38/hg38 | 19 | 52888049 | C | A | ZNF880 | NM_001145434.2 | rs75346003 | p.Gln406Lys | 0,165 | 48 | |
| GRCh38/hg38 | 19 | 52888050 | A | G | ZNF880 | NM_001145434.2 | rs76053634 | p.Gln406Arg | 0,16 | 47 | |
| GRCh38/hg38 | 1 | 33959000 | G | A | ZSCAN20 | NM_001377376.1 | - | p.Ser553Asn | 0,252 | 176 | 1 |
| GRCh38/hg38 | 16 | 3434699 | A | G | ZSCAN32 | NM_001284527.2 | rs27230 | p.Tyr332His | 0,25 | 124 | 1 |

Yamagata et al, 2024 (CASO CLÍNICO. Metodología: Metodología: WES)

| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tráncrito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n |
|------------------------------|-----------|--------------|---|--------------|----------|-----------------------|-------------|-----------------------|-------|--------------|---|
| No reportado | 9 | 104818742 | A | C | ABCA1 | NM_005502.4 | - | p.Leu1128Arg | 0,22 | No reportado | 1 |
| No reportado | 11 | 44059848 | - | - | ACCSL | NM_001031854.2 | - | p.Arg545= | 0,41 | No reportado | 1 |
| No reportado | 7 | 100892617 | G | A | ACHE | NM_000665.5 | rs761313292 | p.Arg424Cys | 0,522 | No reportado | 1 |
| No reportado | 7 | 5528476 | T | C | ACTB | NM_001101.5 | - | p.Thr203Ala | 0,462 | No reportado | 1 |
| No reportado | 1 | 15578950 | T | TCTA | AGMAT | NM_024758.5 | - | p.Asp210_GLu211insAsp | 0,159 | No reportado | 1 |
| No reportado | 1 | 1045457 | G | A | AGRN | NM_198576.4 | - | p.Asp824Asn | 0,091 | No reportado | 1 |
| No reportado | 15 | 85645854 | A | T | AKAP13 | NM_007200.5 | - | p.Glu1425Valfs*9 | 0,477 | No reportado | 1 |
| No reportado | 19 | 46918772 | A | T | ARHGAP35 | NM_004491.5 | - | p.Ile33Phe | 0,435 | No reportado | 1 |
| No reportado | 1 | 26780651 | T | G | ARID1A | NM_006015.6 | - | p.Phe2251Leufs*16 | 0,394 | No reportado | |
| No reportado | 1 | 26780017 | No reportado | No reportado | ARID1A | NM_006015.6 | - | p.Val2041_Ser2285del | 0,338 | No reportado | 2 |
| No reportado | 7 | 140753393 | T | A | BRAF | NM_004333.6 | - | p.Asn581Ile | 0,5 | No reportado | 1 |
| No reportado | 16 | 49374086 | C | A | C16orf78 | NM_144602.4 | - | p.Pro49= | 0,313 | No reportado | 1 |
| No reportado | 9 | 137882873 | G | A | CACNA1B | NM_000718.4 | rs202024500 | p.Val174Ile | 0,167 | No reportado | 1 |
| No reportado | 7 | 72106284 | C | G | CALN1 | NM_031468.4 | - | p.Glu85Asp | 0,4 | No reportado | 1 |
| No reportado | 22 | 30287499 | C | T | CASTOR1 | NM_001037666.3 | rs375767108 | p.Ser82= | 0,36 | No reportado | 1 |
| No reportado | 1 | 10639250 | CGGC GGCG CCCT CGCG CGGC CCGG G | C | CASZ1 | NM_001079843.3 | - | p.Pro1657_Ala1664de | 0,517 | No reportado | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|--------------|----|-----------|---|---|----------|----------------|--------------|------------------|-------|--------------|---|
| No reportado | 19 | 5772958 | A | C | CATSPERD | NM_152784.4 | - | p.Asn645Thr | 0,101 | No reportado | 1 |
| No reportado | 17 | 79834338 | G | A | CBX4 | NM_003655.3 | - | p.Thr435Ile | 0,5 | No reportado | 1 |
| No reportado | 3 | 112639456 | T | A | CCDC80 | NM_199511.3 | - | p.Arg150Ser | 0,111 | No reportado | 1 |
| No reportado | 3 | 48642389 | G | A | CELSR3 | NM_001407.3 | rs1575538352 | p.Asp2878= | 0,448 | No reportado | 1 |
| No reportado | 1 | 205065878 | C | T | CNTN2 | NM_005076.5 | rs374726965 | p.Ser595= | 0,449 | No reportado | 1 |
| No reportado | 6 | 70142041 | G | A | COL19A1 | NM_001858.6 | rs753052324 | p.Gly513Arg | 0,42 | No reportado | 1 |
| No reportado | 12 | 108900460 | C | A | DAO | NM_001917.5 | - | p.Ala323= | 0,08 | No reportado | 1 |
| No reportado | 12 | 124957046 | C | T | DHX37 | NM_032656.4 | rs769624889 | p.Pro749= | 0,13 | No reportado | 1 |
| No reportado | 10 | 77835864 | C | A | DLG5 | NM_004747.4 | - | p.Arg499Leu | 0,081 | No reportado | 1 |
| No reportado | 11 | 6559212 | C | T | DNHD1 | NM_144666.3 | - | p.Leu3150= | 0,427 | No reportado | 1 |
| No reportado | 21 | 40087191 | G | T | DSCAM | NM_001389.5 | - | p.Ala1316Glu | 0,5 | No reportado | 1 |
| No reportado | 6 | 7580749 | G | T | DSP | NM_004415.4 | - | p.Ser1520Ile | 0,11 | No reportado | 1 |
| No reportado | 14 | 73942709 | T | C | FAM161B | NM_152445.3 | - | p.Glu311Gly | 0,072 | No reportado | 1 |
| No reportado | 5 | 151566030 | C | T | FAT2 | NM_001447.3 | rs149531804 | p.Ala968Thr | 0,378 | No reportado | 1 |
| No reportado | 17 | 39299081 | G | A | FBXL20 | NM_032875.3 | rs1228540061 | p.Arg80* | 0,512 | No reportado | 1 |
| No reportado | 19 | 39906252 | G | A | FCGBP | NM_003890.2 | - | p.Cys2354= | 0,209 | No reportado | 1 |
| No reportado | X | 154349559 | C | T | FLNA | NM_001110556.2 | rs781959191 | p.Arg2520His | 0,385 | No reportado | 1 |
| No reportado | 20 | 22582907 | A | T | FOXA2 | NM_021784.5 | - | p.Leu112* | 0,403 | No reportado | 1 |
| No reportado | 4 | 173314045 | G | A | GALNT7 | NM_017423.3 | - | p.Gly493Argfs*3 | 0,383 | No reportado | 1 |
| No reportado | 12 | 100617794 | C | T | GAS2L3 | NM_174942.3 | - | p.Arg166* | 0,378 | No reportado | 1 |
| No reportado | 10 | 30027644 | A | T | JCAD | NM_020848.4 | - | p.Leu835Lisfs*53 | 0,5 | No reportado | 1 |
| No reportado | 14 | 104166984 | C | T | KIF26A | NM_015656.2 | rs994793445 | p.Pro350Leu | 0,373 | No reportado | 1 |
| No reportado | 4 | 165263286 | C | A | KLHL2 | NM_007246.4 | - | p.Asn157Lys | 0,321 | No reportado | 1 |
| No reportado | 15 | 40624487 | A | T | KNL1 | NM_144508.5 | - | p.Gln1408Leu | 0,129 | No reportado | 1 |
| No reportado | 5 | 138873863 | G | A | LRRTM2 | NM_001903.5 | rs753095418 | p.Thr233Met | 0,438 | No reportado | 1 |
| No reportado | X | 141881587 | G | C | MAGEC3 | NM_138702.1 | - | p.Glu234Gln | 0,159 | No reportado | 1 |
| No reportado | X | 75784502 | G | T | MAGEE2 | NM_138703.5 | - | p.Leu184Ile | 0,421 | No reportado | 1 |
| No reportado | 16 | 1729139 | T | A | MAPK8IP3 | NM_001318852.2 | - | p.Ile147= | 0,353 | No reportado | 1 |
| No reportado | 1 | 46558590 | C | T | MKNK1 | NM_001135553.4 | rs200972450 | p.Pro408= | 0,375 | No reportado | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|--------------|----|-----------|---|----|----------------|----------------|--------------|-------------------|-------|--------------|---|
| No reportado | 2 | 201686018 | C | G | <i>MPP4</i> | NM_033066.3 | - | p.Gln131His | 0,423 | No reportado | 1 |
| No reportado | 11 | 60094040 | G | T | <i>MS4A2</i> | NM_000139.5 | rs1386672344 | p.Gly205Val | 0,075 | No reportado | 1 |
| No reportado | 7 | 100955320 | G | GT | <i>MUC3A</i> | NM_005960.2 | - | p.Thr1182Asnfs*89 | 0,216 | No reportado | 1 |
| No reportado | 16 | 14880042 | A | G | <i>NOMO1</i> | NM_014287.4 | - | p.Met929Val | 0,393 | No reportado | 1 |
| No reportado | 12 | 121023998 | T | C | <i>OASL</i> | NM_003733.4 | - | p.Asn347Asp | 0,088 | No reportado | 1 |
| No reportado | 1 | 248473932 | C | A | <i>OR2T3</i> | NM_001005495.1 | - | p.Cys194* | 0,367 | No reportado | 1 |
| No reportado | 11 | 56417977 | C | T | <i>OR5R1</i> | NM_001004744.1 | rs1274644662 | p.Val86Ile | 0,232 | No reportado | 1 |
| No reportado | 9 | 75130632 | A | G | <i>OSTF1</i> | NM_012383.5 | rs777457920 | p.Ser63Gly | 0,295 | No reportado | 1 |
| No reportado | 5 | 141096173 | C | T | <i>PCDHB2</i> | NM_018936.4 | rs375371663 | p.Phe461= | 0,326 | No reportado | 1 |
| No reportado | 5 | 141331660 | G | T | <i>PCDHGA1</i> | NM_018912.3 | - | p.Gly326Trp | 0,106 | No reportado | 1 |
| No reportado | 7 | 10982382 | G | T | <i>PHF14</i> | NM_001007157.2 | - | p.Gly41= | 0,318 | No reportado | 1 |
| No reportado | 16 | 2099737 | G | A | <i>PKD1</i> | NM_001009944.3 | rs141101590 | p.Ser3319= | 0,431 | No reportado | 1 |
| No reportado | 5 | 58458820 | G | A | <i>PLK2</i> | NM_006622.4 | - | p.His134Tyrf*9 | 0,087 | No reportado | 1 |
| No reportado | 11 | 45227506 | G | A | <i>PRDM11</i> | NM_001384648.1 | - | p.Glu961Lys | 0,13 | No reportado | 1 |
| No reportado | 12 | 112489081 | C | T | <i>PTPN11</i> | NM_002834.5 | rs397507544 | p.Ser502Leu | 0,381 | No reportado | 1 |
| No reportado | 14 | 54760482 | G | A | <i>SAMD4A</i> | NM_015589.6 | rs201029932 | p.Val500Ile | 0,102 | No reportado | 1 |
| No reportado | 6 | 148544244 | C | A | <i>SASH1</i> | NM_015278.5 | - | p.Pro925His | 0,333 | No reportado | 1 |
| No reportado | 3 | 196885736 | C | T | <i>SENP5</i> | NM_152699.5 | - | p.Val185= | 0,333 | No reportado | 1 |
| No reportado | 5 | 1225513 | C | T | <i>SLC6A18</i> | NM_182632.3 | rs143864547 | p.Cys12= | 0,379 | No reportado | 1 |
| No reportado | 15 | 58888436 | T | A | <i>SLTM</i> | NM_024755.4 | - | p.Glu775Val | 0,369 | No reportado | 1 |
| No reportado | 2 | 241069002 | G | A | <i>SNED1</i> | NM_001080437.3 | rs138901734 | p.Ala1096Thr | 0,364 | No reportado | 1 |
| No reportado | 11 | 63827108 | C | T | <i>SPINDOC</i> | NM_138471.3 | - | p.Ala372Val | 0,391 | No reportado | 1 |
| No reportado | 4 | 56810156 | G | T | <i>SPINK2</i> | NM_001271722.2 | rs188562043 | p.Phe78Leu | 0,073 | No reportado | 1 |
| No reportado | 6 | 1781478 | G | C | <i>SPSB3</i> | NM_080861.4 | rs1442319526 | p.Ala2= | 0,101 | No reportado | 1 |
| No reportado | 6 | 43179176 | A | G | <i>SRF</i> | NM_003131.4 | - | p.Thr505Ala | 0,244 | No reportado | 1 |
| No reportado | X | 71463887 | C | T | <i>TAF1</i> | NM_004606.5 | rs56183755 | p.Ile1821= | 0,337 | No reportado | 1 |
| No reportado | 17 | 63415586 | G | C | <i>TANC2</i> | NM_001394998.1 | - | p.Arg1360Thr | 0,396 | No reportado | 1 |
| No reportado | 4 | 182799938 | C | T | <i>TENM3</i> | NM_001080477.4 | rs755000701 | p.Arg2563Trp | 0,5 | No reportado | 1 |
| No reportado | 4 | 38774456 | A | T | <i>TLR10</i> | NM_030956.4 | - | p.Leu379Met | 0,348 | No reportado | 1 |

| | | | | | | | | | | | |
|--------------|----|-----------|---|---|----------------|----------------|--------------|--------------|-------|--------------|---|
| No reportado | 2 | 1477577 | G | C | <i>TPO</i> | NM_001206744.2 | - | p.Ala437= | 0,409 | No reportado | 1 |
| No reportado | 1 | 47801502 | C | A | <i>TRABD2B</i> | NM_001194986.2 | - | p.Ala262Ser | 0,078 | No reportado | 1 |
| No reportado | X | 101019363 | C | G | <i>TRMT2B</i> | NM_024917.6 | - | p.Lys403Asn | 0,375 | No reportado | 1 |
| No reportado | 2 | 178720177 | T | C | <i>TTN</i> | NM_001267550.2 | - | p.Gln7822Arg | 0,286 | No reportado | 1 |
| No reportado | 9 | 10354128 | C | T | <i>TYK2</i> | NM_003331.5 | - | p.Arg941His | 0,404 | No reportado | 1 |
| No reportado | 6 | 149970098 | C | T | <i>ULBP1</i> | NM_025218.4 | rs761051952 | p.Phe236= | 0,563 | No reportado | 1 |
| No reportado | 7 | 101163686 | G | T | <i>VGF</i> | NM_003378.4 | - | p.Ala386= | 0,279 | No reportado | 1 |
| No reportado | 19 | 57455711 | T | A | <i>VN1R1</i> | NM_020633.4 | - | p.Asn259Ile | 0,375 | No reportado | 1 |
| No reportado | 11 | 124748656 | G | A | <i>VSIG2</i> | NM_014312.5 | rs746501488 | p.Leu232Phe | 0,162 | No reportado | 1 |
| No reportado | 2 | 31372246 | C | T | <i>XDH</i> | NM_000379.4 | rs1172296262 | p.Arg613Gln | 0,069 | No reportado | 1 |
| No reportado | 7 | 6621527 | C | T | <i>ZNF853</i> | NM_017560.3 | rs572290256 | p.Thr179Met | 0,455 | No reportado | 1 |

Tabla suplementaria S2. Variantes genéticas en sangre (línea germinal).

Matalliotaki et al, 2018 (CASO CLÍNICO, Metodología: WES)

| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tránsito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n |
|------------------------------|-----------|--------------|-----|-----|--------|----------------------|------------|--------------|--------------|--------------|---|
| GRCh37/hg19 | 9 | 139266405 | C | T | CARD9 | NM_052813.5 | rs10781499 | p.Pro42= | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 9 | 139266496 | G | A | CARD9 | NM_052813.5 | rs4077515 | p.Ser12Asn | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 7 | 105658451 | G | A | CDHR3 | NM_152750.5 | rs6967330 | p.Cys529Tyr | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 5 | 96129512 | C | T | ERAP1 | NM_001040458.3 | rs27434 | p.Ala356= | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 5 | 96124330 | A | G | ERAP1 | NM_001040458.3 | rs30187 | p.Lys528Arg | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 19 | 49206985 | G | A | FUT2 | NM_000511.6 | rs602662 | p.Gly258Ser | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 15 | 81598269 | T | G | IL16 | NM_172217.5 | rs11556218 | p.Asn1147Lys | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 3 | 49721532 | C | T | MST1 | NM_020998.3 | rs3197999 | p.Arg703Cys | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 3 | 169492101 | C | T | MYNN | NM_018657.5 | rs10936599 | p.His6= | No reportado | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 1 | 114377568 | C | A | PTPN22 | NM_015967.8 | rs2476601 | p.Arg620= | No reportado | No reportado | 1 |

Albertsen et al, 2019 (SERIE DE CASOS-ESTUDIO FAMILIAR, Metodología: WES)

| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tránsito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n |
|------------------------------|-----------|--------------|-----|-----|---------|----------------------|-------------|--------------|-----|--------------|--------------|
| GRCh37/hg19 | 2 | 216257772 | C | T | FN1 | NM_212482.4 | rs763439987 | p.Asp1317= | <1% | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 2 | 216251538 | C | T | FN1 | NM_212482.4 | rs139078629 | p.Arg1496Trp | <1% | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 4 | 69972949 | C | G | UGT2B7 | NM_001074.4 | rs4292394 | p.Leu353= | <1% | No reportado | 6 |
| GRCh37/hg19 | 4 | 70079838 | A | G | UGT2B11 | NM_001073.3 | rs4694697 | p.Leu201= | <1% | No reportado | 2 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|----------|----|----|-----------------|----------------|-------------|-------------|-----|--------------|---|
| GRCh37/hg19 | 4 | 70079963 | C | T | <i>UGT2B11</i> | NM_001073.3 | rs72551399 | p.Leu160= | <1% | No reportado | 2 |
| GRCh37/hg19 | 4 | 70146230 | G | A | <i>UGT2B28</i> | NM_053039.2 | rs13139691 | p.Lys4= | <1% | No reportado | 3 |
| GRCh37/hg19 | 4 | 70146704 | G | A | <i>UGT2B28</i> | NM_053039.2 | rs7689398 | p.Ala162= | <1% | No reportado | 2 |
| GRCh37/hg19 | 4 | 70146804 | G | C | <i>UGT2B28</i> | NM_053039.2 | rs148987832 | p.Val196Leu | <1% | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 4 | 70156392 | A | G | <i>UGT2B28</i> | NM_053039.2 | rs10013145 | p.Val391= | <1% | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 4 | 70160277 | T | G | <i>UGT2B28</i> | NM_053039.2 | rs6843900 | p.Ile447Arg | <1% | No reportado | 2 |
| GRCh37/hg19 | 4 | 70160309 | C | G | <i>UGT2B28</i> | NM_053039.2 | rs6828191 | p.His458Asp | <1% | No reportado | 2 |
| GRCh37/hg19 | 4 | 70160338 | C | G | <i>UGT2B28</i> | NM_053039.2 | rs72552703 | p.Val467= | <1% | No reportado | 2 |
| GRCh37/hg19 | 4 | 70160342 | TG | CC | <i>UGT2B28</i> | NM_053039.2 | rs796618077 | p.Cys469Pro | <1% | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 4 | 70346564 | GA | TT | <i>UGT2B4</i> | NM_021139.3 | rs67904882 | p.Asp458Glu | <1% | No reportado | 2 |
| GRCh37/hg19 | 4 | 70355211 | T | C | <i>UGT2B4</i> | NM_021139.3 | rs1845555 | p.Thr316= | <1% | No reportado | 7 |
| GRCh37/hg19 | 8 | 11706581 | T | G | <i>CTSB</i> | NM_001908.5 | rs13332 | p.Thr140= | <1% | No reportado | 7 |
| GRCh37/hg19 | 8 | 11710888 | G | C | <i>CTSB</i> | NM_001908.5 | rs12338 | p.Leu26Val | <1% | No reportado | 7 |
| GRCh37/hg19 | 8 | 11832079 | A | G | <i>DEFB136</i> | NM_001033018.2 | rs10108075 | p.Phe10= | <1% | No reportado | 4 |
| GRCh37/hg19 | 8 | 11994716 | C | A | <i>USP17L2</i> | NM_201402.3 | rs199935289 | p.Lys518Asn | <1% | No reportado | 1 |
| GRCh37/hg19 | 8 | 11994957 | T | C | <i>USP17L2</i> | NM_201402.3 | rs12543578 | p.Lys438Arg | <1% | No reportado | 3 |
| GRCh37/hg19 | 8 | 11995062 | G | A | <i>USP17L2</i> | NM_201402.3 | rs75807755 | p.Ala403Val | <1% | No reportado | 3 |
| GRCh37/hg19 | 8 | 12600720 | T | A | <i>LONRF1</i> | NM_152271.5 | rs1139354 | p.Ile265Leu | <1% | No reportado | 2 |
| GRCh37/hg19 | 8 | 12878637 | A | G | <i>KIAA1456</i> | NM_020844.3 | rs528255 | p.His150Arg | <1% | No reportado | 7 |

| GRCh37/hg19 | 8 | 12878677 | T | C | <i>KIAA1456</i> | NM_020844.3 | rs622106 | p.Ala163= | <1% | No reportado | 5 |
|--|-----------|--------------|-----|-----|-----------------|-----------------------|--------------|--------------|------------|----------------------------|--------------|
| Liu et al, 2022 (CASO CONTROL, Metodología: WES) | | | | | | | | | | | |
| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tráncrito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n |
| GRCh37/hg19 | 11 | 102398587 | T | C | <i>MMP7</i> | NM_002423.5 | rs150338402 | p.Ile79Thr | 0,0169 | ~96% of the target regions | 15 |
| Zhu et al, 2022 (SERIE DE CASOS-ESTUDIO FAMILIAR, Metodología: WES) | | | | | | | | | | | |
| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tráncrito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n |
| GRCh37/hg19 | 2 | 27352448 | C | A | <i>ABHD1</i> | NM_032604.3 | - | p.Arg191Ser | 0,0003415 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 1 | 179078174 | G | C | <i>ABL2</i> | NM_007314.3 | rs1336932476 | p.Gly743Ala | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 16 | 50346931 | T | C | <i>ADCY7</i> | NM_001114.4 | rs752420658 | p.Ile912Thr | 0,0006719 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 5 | 94927293 | G | A | <i>ARSK</i> | NM_198150.2 | rs777350231 | p.Val354Met | 0,00005452 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 8 | 124358981 | G | A | <i>ATAD2</i> | NM_014109.3 | rs1212047865 | p.Cys741Tyr | 0,0005012 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 19 | 15353845 | C | T | <i>BRD4</i> | NM_058243.2 | rs749938247 | p.Pro1012Leu | 0,0005467 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 19 | 48698952 | C | T | <i>C19orf68</i> | NM_199341.3 | rs1250253008 | p.Ser544Leu | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 16 | 61851430 | T | G | <i>CDH8</i> | NM_001796.4 | rs779227539 | p.Ile410Met | 0,0001649 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 16 | 11001295 | C | G | <i>CIITA</i> | NM_001286402.1 | - | p.Ala650Gly | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 16 | 11000377 | G | T | <i>CIITA</i> | NM_001286402.1 | rs765940448 | p.Arg344Leu | 0,000109 | No reportado | 5 |
| GRCh37/hg19 | 16 | 11000881 | T | C | <i>CIITA</i> | NM_001286402.1 | rs147316330 | p.Leu512Pro | 0,0006547 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 4 | 1388759 | C | T | <i>CRIPAK</i> | NM_175918.3 | rs112233131 | p.Arg154Trp | 0 | No reportado | No reportado |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|----|----------------|----------------|--------------|--------------|------------|--------------|--------------|
| GRCh37/hg19 | 1 | 35369897 | G | A | <i>DLGAP3</i> | NM_001080418.1 | - | p.Arg363Lys | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 16 | 21036001 | C | T | <i>DNAH3</i> | NM_017539.1 | - | p.Pro1855Ser | 0,00005437 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 2 | 24286059 | G | T | <i>FKBP1B</i> | NM_004116.3 | - | p.Glu108Asp | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 9 | 128086194 | A | G | <i>GAPVD1</i> | NM_015635.3 | rs774003860 | p.His617Arg | 0,0001087 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 8 | 144351607 | C | T | <i>GLI4</i> | NM_138465.3 | rs572013200 | p.Pro14Leu | 0,0009822 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | X | 135428395 | G | A | <i>GPR112</i> | NM_153834.3 | rs752689663 | p.Ala844Thr | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 6 | 110301133 | C | T | <i>GPR6</i> | NM_001286099.1 | rs766061640 | p.Ala288Val | 0,0005013 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 21 | 31023497 | A | G | <i>GRIK1</i> | NM_000830.3 | rs1327840728 | p.Met299Val | 0,0001027 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | X | 65408300 | A | G | <i>HEPH</i> | NM_138737.4 | rs777146332 | p.Asn296Ser | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 9 | 133303792 | C | T | <i>HMCN2</i> | NM_001291815.1 | rs1245606574 | p.Ala4147Val | 0,0001088 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 16 | 27353505 | A | G | <i>IL4R</i> | NM_000418.3 | - | p.Glu45Gly | 0,00008102 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 18 | 77659775 | G | A | <i>KCNG2</i> | NM_012283.1 | rs1205801739 | p.Asp454Asn | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 12 | 6887504 | A | G | <i>LAG3</i> | NM_002286.5 | rs566081528 | p.Glu509Gly | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 16 | 74712859 | C | G | <i>MLKL</i> | NM_152649.2 | rs778326056 | p.Pro326Ala | 0,0001002 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | X | 3228220 | A | G | <i>MXRA5</i> | NM_015419.3 | rs143876565 | p.Asn2675Ser | 0,00005449 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 17 | 79898821 | A | G | <i>MYADML2</i> | NM_001145113.2 | rs150154051 | p.Asn266Ser | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 17 | 10263380 | C | A | <i>MYH13</i> | NM_003802.2 | rs773173964 | p.Ser181Tyr | 0,0002225 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | X | 102632402 | G | GA | <i>NGFRAP1</i> | NM_001282674.1 | rs199898496 | p.Glu75_Lys | 0,000435 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 3 | 13429829 | G | A | <i>NUP210</i> | NM_024923.3 | rs747259107 | p.Ala220Thr | 0 | No reportado | No reportado |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---------------------|-----|----------------|----------------|--------------|-----------------|------------|--------------|--------------|
| GRCh37/hg19 | 8 | 145109716 | C | T | <i>OPLAH</i> | NM_017570.4 | rs781894813 | p.Pro837Leu | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 11 | 5510342 | ACAA CCAT TCT | A | <i>OR52D1</i> | NM_001005163.2 | rs1378089323 | p.Thr136Metfs*4 | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 1 | 17603341 | G | A | <i>PADI3</i> | NM_016233.2 | rs781009577 | p.Gly509Arg | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 19 | 39877338 | C | G | <i>PAF1</i> | NM_019088.3 | - | p.Ala363Gly | 0,0004511 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 1 | 14109227 | G | T | <i>PRDM2</i> | NM_012231.4 | rs768601988 | p.Gly1646Val | 0,0006017 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 19 | 43420362 | G | C | <i>PSG6</i> | NM_002782.4 | rs778261721 | p.Glu114Asp | 0,0009786 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 9 | 114325418 | A | G | <i>PTGR1</i> | NM_001146108.1 | - | p.Thr325Ala | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 16 | 110234 | G | C | <i>RHBDF1</i> | NM_022450.3 | rs761217453 | p.Glu568Gln | 0,0002506 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 14 | 21794149 | A | G | <i>RPGRIP1</i> | NM_020366.3 | rs762420632 | p.Asn843Asp | 0,0001607 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 19 | 51171052 | C | T | <i>SHANK1</i> | NM_016148.2 | rs1311058719 | p.Pro1389Ser | 0,0001275 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 13 | 78272267 | T | TGG | <i>SLAIN1</i> | NM_001242868.1 | rs201380414 | p.Gly74_Leu75fs | 0,00009178 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 17 | 6599208 | G | A | <i>SLC13A5</i> | NM_177550.4 | - | p.Ala298Thr | 0,0009145 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 19 | 3474986 | A | G | <i>SMIM24</i> | NM_001136503.1 | rs1356551199 | p.Lys83Arg | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 1 | 16258070 | G | A | <i>SPEN</i> | NM_015001.2 | rs140024761 | p.Ala1779Thr | 0,0007622 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 10 | 17742229 | T | C | <i>STAM</i> | NM_003473.3 | - | p.Val288Ala | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | X | 123615639 | C | G | <i>TENM1</i> | NM_001163278.1 | rs1457635918 | p.Gln1298Glu | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 1 | 6692923 | G | C | <i>THAP3</i> | NM_001195753.1 | rs780109611 | p.Arg169Thr | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 3 | 149089514 | T | A | <i>TM4SF1</i> | NM_014220.2 | rs770034961 | p.Val185Glu | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 1 | 1148399 | C | G | <i>TNFRSF4</i> | NM_003327.3 | rs1296437763 | p.Pro115Ala | 0 | No reportado | No reportado |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|----------|---|----|---------------|----------------|--------------|-------------------|-----------|--------------|--------------|
| GRCh37/hg19 | 1 | 1116222 | C | CG | <i>TLL10</i> | NM_001130045.1 | rs757394688 | p.Pro246_Gly247fs | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 22 | 43569771 | G | A | <i>TLL12</i> | NM_015140.3 | rs776233681 | p.Val431Ile | 0,0002691 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 16 | 46705664 | C | T | <i>VPS35</i> | NM_018206.4 | rs1367504626 | p.Arg493Cys | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 12 | 6143965 | C | G | <i>VWF</i> | NM_000552.3 | rs184227165 | p.Cys858Trp | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | 19 | 58980545 | A | C | <i>ZNF324</i> | NM_014347.2 | - | | 0 | No reportado | No reportado |
| GRCh37/hg19 | X | 57934604 | G | A | <i>ZXDA</i> | NM_007156.4 | rs376268202 | p.Ala751Thr | 0,0001458 | No reportado | No reportado |

Kina et al, 2023 (SERIE DE CASOS-ESTUDIO FAMILIAR, Metodología: WES)

| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tránsito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n |
|------------------------------|-----------|--------------|-----|-----|-----------------|----------------------|--------------|-------------|--------|----------------------------|---|
| GRCh37/hg19 | 15 | 78632824 | G | C | <i>CRABP1</i> | NM_004378.3 | rs748004759 | p.Glu18Asp | ≤ 0,01 | ~99% of the target regions | 6 |
| GRCh37/hg19 | 2 | 17962053 | C | T | <i>GEN1</i> | NM_001130009.3 | rs765954836 | p.Ser525Leu | ≤ 0,01 | ~99% of the target regions | 6 |
| GRCh37/hg19 | 1 | 12262195 | G | A | <i>TNFRSF1B</i> | NM_001066.3 | rs1387092420 | p.Ala358Thr | ≤ 0,01 | ~99% of the target regions | 6 |

Nousiainen et al, 2023 (SERIE DE CASOS-ESTUDIO FAMILIAR, Metodología: WES)

| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tránsito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n |
|------------------------------|-----------|--------------|-----|-----|-----------------|----------------------|-------------|--------------|------------|------------|---|
| GRCh38/hg38 | 5 | 177093318 | C | T | <i>FGFR4</i> | NM_213647.3 | rs748057716 | p.Pro413Leu | 0,00001598 | 77 × | 4 |
| GRCh38/hg38 | 13 | 101055447 | C | T | <i>NALCN</i> | NM_052867.4 | rs200731653 | p.Arg1689Trp | 0,0002192 | 77 × | 4 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 19939713 | G | A | <i>NAV2</i> | NM_145117.5 | - | p.Val696Met | 0 | 77 × | 4 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 216428644 | C | T | <i>SMARCAL1</i> | NM_014140.4 | rs139872089 | p.Thr399Met | 0,001248 | 77 × | 4 |

| Referencia del Genoma humano | Cromosoma | Localización | Ref | Alt | Gen | Tránsito NCBI RefSeq | dbSNP ID | Aminoácido | MAF | Read depth | n | |
|------------------------------|-----------|--------------|---------------------------|-----|----------------|----------------------|--------------|------------------------------|----------------------|--------------|---|---|
| GRCh38/hg38 | 7 | 48587227 | G | A | <i>ABCA13</i> | NM_152701.5 | rs1343617695 | p.Gly4860Glu | 0,00003 | No reportado | | |
| GRCh38/hg38 | 7 | 48269013 | A | G | <i>ABCA13</i> | NM_152701.5 | rs1213044373 | p.Asn680Ser | $2,2 \times 10^{-5}$ | No reportado | | |
| GRCh38/hg38 | 7 | 48219475 | AGAC TTTG GGTA G | A | <i>ABCA13</i> | NM_152701.5 | rs775345564 | p.Arg137_Glu141delins Lys | 0,00004 | No reportado | | |
| GRCh38/hg38 | 7 | 48489299 | A | G | <i>ABCA13</i> | NM_152701.5 | rs761788799 | p.Ile4416Val | 0,00011 | No reportado | 8 | |
| GRCh38/hg38 | 7 | 48489294 | AC | A | <i>ABCA13</i> | NM_152701.5 | rs761151004 | p.Ile4416fs | 4×10^{-6} | No reportado | | |
| GRCh38/hg38 | 7 | 48272914 | T | A | <i>ABCA13</i> | NM_152701.5 | rs918676610 | p.Met1083Lys | $2,9 \times 10^{-5}$ | No reportado | | |
| GRCh38/hg38 | 7 | 48279224 | T | C | <i>ABCA13</i> | NM_152701.5 | rs778285795 | p.Ile2677Thr | 0,00012 | No reportado | | |
| GRCh38/hg38 | 7 | 48403790 | C | T | <i>ABCA13</i> | NM_152701.5 | rs371333701 | p.Ser3994Leu | NA | No reportado | | |
| GRCh38/hg38 | 7 | 48524381 | C | T | <i>ABCA13</i> | NM_152701.5 | rs185678311 | p.Arg4729Cys | $2,8 \times 10^{-5}$ | No reportado | | |
| GRCh38/hg38 | 4 | 6694636 | TGCA | T | C3 | NM_000064.4 | rs544122376 | | 4×10^{-6} | No reportado | | 2 |
| GRCh38/hg38 | 4 | 6690687 | C | T | C3 | NM_000064.4 | rs150237828 | | NA | No reportado | | |
| GRCh38/hg38 | 8 | 3369370 | C | T | <i>CSMD1</i> | NM_033225.6 | rs1486469825 | p.Ala928Val | $1,4 \times 10^{-5}$ | No reportado | | |
| GRCh38/hg38 | 8 | 3367124 | T | A | <i>CSMD1</i> | NM_033225.6 | - | p.Ile1008Asn | 0,00014 | No reportado | 4 | |
| GRCh38/hg38 | 8 | 3219374 | T | C | <i>CSMD1</i> | NM_033225.6 | rs756141932 | p.Ile1518Thr | NA | No reportado | | |
| GRCh38/hg38 | 8 | 3348133 | T | A | <i>CSMD1</i> | NM_033225.6 | rs371414165 | p.Asn1111Lys | $5,7 \times 10^{-5}$ | No reportado | | |
| GRCh38/hg38 | 15 | 51210993 | G | A | <i>CYP19A1</i> | NM_000103.4 | rs201638381 | p.Ala443Thr | $1,2 \times 10^{-5}$ | No reportado | 1 | |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|-------------------|---------------|----------------|-------------|--------------|------------------------|--------------|---|
| GRCh38/hg38 | 1 | 157689824 | T | TGCA GCAG A | <i>FCRL3</i> | NM_052939.4 | - | p.His595fs | 3,2 × 10 ⁻⁵ | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 1 | 157690302 | A | G | <i>FCRL3</i> | NM_052939.4 | - | p.Asn548Ser | NA | No reportado | 4 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 157696214 | T | A | <i>FCRL3</i> | NM_052939.4 | rs754875256 | p.Phe320Ile | 2,8 × 10 ⁻⁵ | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 2 | 11640384 | G | A | <i>GREB1</i> | NM_014668.4 | rs376907059 | p.Arg1927His | 0,00004 | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 2 | 11640386 | G | A | <i>GREB1</i> | NM_014668.4 | - | p.Asp1928Asn | 0,00019 | No reportado | 3 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 11588827 | C | T | <i>GREB1</i> | NM_014668.4 | rs747899314 | p.Ser414Phe | 4,4 × 10 ⁻⁵ | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 11 | 112150185 | T | C | <i>IL18</i> | NM_001562.3 | - | p.Phe38Ser | 1,6 × 10 ⁻⁵ | No reportado | 1 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 112778076 | G | C | <i>IL1A</i> | NM_000575.5 | rs1801715 | p.Asp176His | 0,00074 | No reportado | 1 |
| GRCh38/hg38 | 22 | 37128112 | C | G | <i>IL2RB</i> | NM_000878.3 | - | p.Pro547Arg | 6,7 × 10 ⁻⁵ | No reportado | 1 |
| GRCh38/hg38 | 1 | 14960693 | G | A | <i>KAZN</i> | NM_201628.2 | rs754907438 | p.Arg79Gln | 0,00039 | No reportado | 1 |
| GRCh38/hg38 | 20 | 62317481 | G | A | <i>LAMA5</i> | NM_005560.6 | rs774378028 | p.Ala2459Thr | 4 × 10 ⁻⁶ | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 20 | 62336766 | G | A | <i>LAMA5</i> | NM_005560.6 | rs758295582 | p.Gly729Ser | 0,00011 | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 20 | 62346942 | C | T | <i>LAMA5</i> | NM_005560.6 | rs201517990 | p.Ala348Val | 4 × 10 ⁻⁶ | No reportado | 5 |
| GRCh38/hg38 | 20 | 62336415 | G | A | <i>LAMA5</i> | NM_005560.6 | rs201119098 | p.Val750Met | 1,2 × 10 ⁻⁵ | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 20 | 62314653 | G | A | <i>LAMA5</i> | NM_005560.6 | rs762279213 | p.Ala2757Thr | 5,3 × 10 ⁻⁵ | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 19 | 54278554 | C | T | <i>LILRB2</i> | NM_001278406.1 | rs768452192 | p.Arg322Cys | 8 × 10 ⁻⁶ | No reportado | 1 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 161087697 | C | A | <i>MAP3K4</i> | NM_005922.4 | - | p.Pro856Thr | NA | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 6 | 161087790 | G | A | <i>MAP3K4</i> | NM_005922.4 | rs776867715 | p.Asp887Asn | 2,5 × 10 ⁻⁵ | No reportado | 5 |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|-----------|---|--------------------|--------|----------------|--------------|----------------------|----------|-----------------|---|
| GRCh38/hg38 | 6 | 161098318 | C | CCTG CTGC TG | MAP3K4 | NM_005922.4 | rs5881391 | p.Ala1197_Ala1199dup | 0,000049 | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 11 | 102838627 | G | A | MMP3 | NM_002422.5 | rs202217886 | p.Val385Met | NA | No reportado | 2 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 102842446 | T | C | MMP3 | NM_002422.5 | rs1555005667 | p.Ser162Pro | 0,000034 | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 20 | 46013343 | C | CA | MMP9 | NM_004994.3 | rs765108149 | p.Thr474fs | 0,000012 | No reportado | 2 |
| GRCh38/hg38 | 20 | 46012266 | C | T | MMP9 | NM_004994.3 | rs777794038 | p.Thr376Ile | 0,000064 | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 2 | 151576242 | A | G | NEB | NM_001164508.2 | rs372049328 | p.Tyr5606Cys | NA | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 2 | 151640366 | C | T | NEB | NM_001164508.2 | - | p.Leu2892Phe | 0,000004 | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 2 | 151672563 | G | A | NEB | NM_001164508.2 | rs779213215 | p.Glu1369Lys | NA | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 2 | 151669080 | C | A | NEB | NM_001164508.2 | - | p.Pro1520Thr | 0,000004 | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 2 | 151672379 | T | A | NEB | NM_001164508.2 | rs773404854 | p.Ile1430Asn | 0,000004 | No reportado | 8 |
| GRCh38/hg38 | 2 | 151642630 | C | T | NEB | NM_001164508.2 | rs776175154 | p.Arg2773Trp | 0,000009 | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 2 | 151684842 | A | C | NEB | NM_001164508.2 | rs199903114 | p.Tyr924Ser | 0,000007 | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 2 | 151562640 | G | A | NEB | NM_001164508.2 | rs201886728 | p.Val6288Ile | 0,000024 | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 14 | 63290933 | C | T | RHOJ | NM_020663.4 | rs145036225 | p.Ala185Val | 0,000032 | No reportado | 2 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 152230647 | A | G | SYNE1 | NM_182961.4 | rs752508132 | p.Gln7032Arg | NA | No reportado | 2 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 152321363 | C | T | SYNE1 | NM_182961.4 | rs772587027 | p.Arg5371* | 0,000024 | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 14 | 64119442 | A | C | SYNE2 | NM_182914.3 | rs763081757 | p.Ile4286Leu | 0,000336 | No reportado | 5 |
| GRCh38/hg38 | 14 | 64190200 | G | A | SYNE2 | NM_182914.3 | rs769737846 | p.Asp6001Asn | 0,000098 | No reportado | |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|----------|---|---|---------------|-------------|--------------|--------------|----------|--------------|---|
| GRCh38/hg38 | 14 | 64152681 | G | T | <i>SYNE2</i> | NM_182914.3 | - | p.Glu5253* | NA | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 14 | 64159366 | G | T | <i>SYNE2</i> | NM_182914.3 | rs200214648 | p.Val5340Phe | 0,00002 | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 14 | 64209966 | C | T | <i>SYNE2</i> | NM_182914.3 | rs1366404251 | p.Arg6189Trp | NA | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 19 | 10350923 | C | T | <i>TYK2</i> | NM_003331.5 | rs753470142 | p.Arg1159Cys | 0,000004 | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 19 | 10368356 | C | A | <i>TYK2</i> | NM_003331.5 | rs141466711 | p.Pro86Thr | 0,000036 | No reportado | 2 |
| GRCh38/hg38 | 6 | 43771043 | G | C | <i>VEGFA</i> | NM_003376.6 | rs915247074 | p.Ala113Pro | 0,000247 | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 6 | 43784558 | G | C | <i>VEGFA</i> | NM_003376.6 | - | p.Arg395Pro | 0,000385 | No reportado | 2 |
| GRCh38/hg38 | 12 | 95266436 | T | C | <i>VEZT</i> | NM_017599.4 | rs757379531 | p.Trp172Arg | 0,000004 | No reportado | |
| GRCh38/hg38 | 12 | 95287763 | G | T | <i>VEZT</i> | NM_017599.4 | rs200452809 | p.Lys476Asn | NA | No reportado | 3 |
| GRCh38/hg38 | 11 | 32434886 | G | A | <i>WT1</i> | NM_024426.6 | rs768165877 | p.Glu159Lys | 0,000005 | No reportado | 1 |
| GRCh38/hg38 | 5 | 72456526 | G | A | <i>ZNF366</i> | NM_152625.1 | - | p.Val468Met | 0,000049 | No reportado | 1 |

Tabla suplementaria S3. Información metodológica sobre la secuenciación en los estudios incluidos en la revisión sistemática

| Autor | Metodología | Tipo de muestra | Método de genotipado | Validación en otra cohorte (SÍ/NO) | Frecuencia de polimorfismos en casos y controles | Información sobre los genes analizados (SÍ/NO) | Número de genes analizados | Clasificación de variantes (P/LP/VUS/LB/B)* | Se ajustan a las guías AMPC (SÍ/NO) | MAF (SÍ/NO) | Cobertura | Versión del genoma humano de referencia | Software anotación de variantes | Método para filtrado y llamada de variantes | Uso de herramientas <i>in silico</i> | |
|--------------------------|---------------------------------|-----------------|---|------------------------------------|--|--|---|---|-------------------------------------|-------------------|-----------|---|---------------------------------|---|--------------------------------------|----|
| Anglesio et al, 2017 | SERIE DE CASOS | TEJIDO | Secuenciación del exoma completo (WES) y secuenciación dirigida de genes diana Las variantes ausentes en la línea germinal y detectadas en ambas librerías fueron validadas mediante PCR digital (ddPCR) | NO | - | SÍ | Panel de cáncer TruSeq Amplicon: 48 genes TruSeq Custom Amplicon Panel23: 23 genes | NO | NO | SÍ baja (<20%) | SÍ | GRCh37/hg19 | NO | NO | NO | NO |
| Matalliotaki et al, 2018 | CASO CLÍNICO | SANGRE | Secuenciación del exoma completo (WES) | NO | - | NO | - | NO | NO | NO | NO | GRCh37/hg19 | SÍ | NO | NO | NO |
| Suda et al, 2018 | CASOS Y CONTROLES | TEJIDO | Secuenciación del exoma completo (WES) y secuenciación dirigida de genes diana PCR digital (para validación de resultados) | SÍ | SÍ | NO | 84 genes | NO | NO | SÍ | SÍ | GRCh37/hg19 | SÍ | SÍ | NO | NO |
| Albertsen et al, 2019 | SERIE DE CASOS ESTUDIO FAMILIAR | SANGRE | Secuenciación del exoma completo (WES) | NO | - | NO | - | NO | NO | NO | NO | GRCh37/hg19 | SÍ | NO | NO | NO |
| Koppolu et al, 2021 | SERIE DE CASOS | TEJIDO | Secuenciación del exoma completo (WES) y secuenciación dirigida de genes diana | NO | - | SÍ | Panel de genes customizado: 1296 genes | NO | NO | NO | NO | GRCh37/hg19 | SÍ | SÍ | NO | NO |
| Kurose et al, 2021 | SERIE DE CASOS | TEJIDO | Secuenciación del exoma completo (WES) | NO | - | NO | - | SÍ | NO | SÍ | NO | No informada | SÍ | NO | NO | NO |
| Tomita et al, 2021 | CASO CLÍNICO | TEJIDO | Panel personalizado de secuenciación NGS | NO | - | SÍ | Ensayo Oncomine v3: 161 genes Ensayo Ion Torrent Oncomine Focus: 52 genes | NO | NO | SÍ | NO | No informada | SÍ | NO | NO | NO |
| Farolfi et al, 2022 | SERIE DE CASOS | TEJIDO | Panel personalizado de secuenciación NGS | NO | - | SÍ | Ensayo Oncomine v3: 161 genes Ensayo Ion Torrent Oncomine Focus: 52 genes | SÍ | NO | SÍ | NO | No informada | SÍ | SÍ | NO | NO |
| Liu et al, 2022 | CASOS Y CONTROLES | SANGRE | Secuenciación del exoma completo (WES) Secuenciación Sanger (para validación de resultados) | SÍ | SÍ | NO | - | SÍ | NO | SÍ | SÍ | GRCh37/hg19 | SÍ | SÍ | NO | NO |
| Zhu et al, 2022 | SERIE DE CASOS ESTUDIO FAMILIAR | SANGRE | Secuenciación del exoma completo (WES) Secuenciación Sanger (para validación de resultados) | NO | - | NO | - | SÍ | NO | SÍ | NO | GRCh37/hg19 | NO | SÍ | NO | NO |
| Kina et al, 2023 | SERIE DE CASOS ESTUDIO FAMILIAR | SANGRE | Secuenciación del exoma completo (WES) Secuenciación Sanger (para validación de resultados) | NO | - | SÍ | WES, genes candidatos encontrados en la literatura: 93 genes | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | GRCh37/hg19 | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ |
| Nousiainen et al, 2023 | SERIE DE CASOS ESTUDIO FAMILIAR | SANGRE | Secuenciación del exoma completo (WES) Secuenciación Sanger (para validación de resultados) | NO | - | NO | - | SÍ | NO | SÍ | SÍ | GRCh38/hg38 | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-------------------|--------|--|----|----|----|--|----|----|----|----|--------------|----|----|----|
| Santin et al, 2023 | CASOS Y CONTROLES | SANGRE | Secuenciación del exoma completo (WES) y secuenciación dirigida de genes diana encontrados en la literatura | SÍ | NO | SÍ | WES, genes candidatos encontrados en la literatura: 46 genes | NO | NO | SÍ | NO | No informada | SÍ | SÍ | SÍ |
| Zhao et al, 2023 | CASO CLÍNICO | TEJIDO | Secuenciación del exoma completo (WES) | NO | - | - | - | NO | NO | NO | NO | No informada | NO | NO | NO |
| Kearns et al, 2024 | SERIE DE CASOS | TEJIDO | Secuenciación del exoma completo (WES) | NO | - | NO | - | SÍ | NO | NO | NO | No informada | SÍ | SÍ | SÍ |
| Linder et al, 2024 | SERIE DE CASOS | TEJIDO | Secuenciación del exoma completo (WES) Como controles de línea germinal se utilizaron muestras de tejido o sangre recogidas en el momento del diagnóstico del cáncer. | NO | - | NO | - | SÍ | NO | SÍ | SÍ | GRCh38/hg38 | SÍ | SÍ | SÍ |
| Yamagata et al, 2024 | CASO CLÍNICO | TEJIDO | Secuenciación del exoma completo (WES) | NO | - | NO | - | SÍ | NO | SÍ | NO | No informada | SÍ | SÍ | NO |

*P: Patogénica; LP: Likely pathogenic (Probablemente patogénica); VUS: Variant of unkNOwn significance (Variantes de significado incierto); LB: Likely benign (Probablemente benignas); B: Benigna