



ارتباط پلی مورفیسم‌های $ER\alpha$ -351 A>G و $ER\alpha$ -397 T>C

با لیومیوم رحمی در زنان استان چهارمحال و بختیاری

فاطمه تقی‌زاده مرتضایی^۱، سپیده میرج^{۲*}، گل اندام بنی‌طالبی^۳، مرتضی هاشم‌زاده چالستری^۱،

فرامرز صدق‌آذر^۴، مریم حاج‌هاشمی^۲

^۱ گروه ژنتیک، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

^۲ بخش زنان و زایمان، بیمارستان هاجر، شهرکرد

^۳ گروه علوم آزمایشگاهی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

^۴ بخش جراحی، بیمارستان هاجر، شهرکرد

(دریافت مقاله: ۹۰/۲/۳۱ - پذیرش مقاله: ۹۰/۷/۱۷)

چکیده

زمینه: لیومیوم رحمی، که اغلب فیبروم نامیده می‌شود، در حال حاضر شایع‌ترین تومورهای خوش‌خیم دستگاه تناسلی وابسته به استروژن می‌باشند. تقریباً یک چهارم از زنان در سن باروری مبتلا به این تومور خوش‌خیم می‌شوند. این تومورها شایع‌ترین علت هیستروکتومی و جراحی زنان محسوب می‌شوند و به‌طور جدی، بر سلامت جامعه زنان اثر گذارند. هدف این مطالعه، بررسی پلی مورفیسم ژن گیرنده استروژن آلفا ($ER\alpha$) در نوکلئوتیدها $ER\alpha$ -۳۵۱A/G و $ER\alpha$ -۳۹۷T/C و ارتباط آن با لیومیوم رحمی در زنان استان چهارمحال و بختیاری است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، ۱۵۶ زن مبتلا به لیومیوم و ۱۵۱ زن سالم مورد مطالعه قرار گرفتند و توزیع ژنوتیپی و اللی دو پلی مورفیسم $ER\alpha$ -۳۵۱A/G و $ER\alpha$ -۳۹۷T/C در ژن گیرنده استروژن آلفا با تکنیک PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفت و نتایج با نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۷ و آزمون χ^2 تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپی و اللی در ناحیه ۳۵۱-۳۹۷ ژن $ER\alpha$ در گروه بیمار و کنترل با هم مقایسه شدند که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه بیمار و کنترل وجود نداشت ($P>0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که بین پلی مورفیسم ژن گیرنده استروژن آلفا در نواحی ۳۵۱- و ۳۹۷- و افزایش خطر لیومیوم در جمعیت زنان مورد مطالعه ارتباطی وجود ندارد.

واژگان کلیدی: گیرنده استروژن آلفا، لیومیوم، پلی مورفیسم، استروژن

*شهرکرد، بیمارستان هاجر، بخش زنان و زایمان

مقدمه

لیومیوم‌های^۱ رحمی شایع‌ترین تومورهای خوش‌خیم رحم هستند و در حقیقت نئوپلاسم‌های خوش‌خیمی هستند که از عضله صاف رحمی منشاء می‌گیرند. شیوع آنها در زنان سفیدپوست تقریباً ۷۰ درصد می‌باشد (۱).

میزان بروز لیومیوم در زنان سیاه‌پوست دوتا سه برابر زنان سفیدپوست است و تعداد تومورها بیشتر و علائم بالینی آن بسیار شدیدتر می‌باشد (۲).

لیومیوم‌ها در یک سوم موارد تشخیصی علامت‌دار می‌شوند و با توجه به اندازه تومور و محل آنها، علائم بالینی مختلفی را نشان می‌دهند که می‌تواند به صورت فشار بر روی ارگان‌های مجاور، خون‌ریزی شدید رحمی (منوراژی)^۲، نازایی و مشکلات دوران بارداری باشد. این تومورهای خوش‌خیم، شایع‌ترین اندیکاسیون برای جراحی‌های رحمی زنان به‌شمار می‌آیند (۳-۵). هر سال در ایالات متحده بیش از ۵۰۰۰۰۰ مورد هیستریکتومی به‌علت علائم ناشی از لیومیوم صورت می‌گیرد (۶ و ۷). لیومیوم رحمی با معاینه دو دستی رحم، سونوگرافی واژینال، هیستروسکوپی و ام‌آرای (MRI) قابل تشخیص است (۸).

علی‌رغم شیوع بالای لیومیوم، آسیب‌شناسی آن به‌طور کامل مشخص نشده است (۹). با توجه به مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده، بیماری هتروژنوس و دارای الگوی وراثت چند عاملی است (۱۰). مطالعات نشان داده است که عوامل ژنتیکی، هورمون‌های استروئیدی و فاکتورهای رشد در شکل‌گیری و رشد میوم نقش دارند (۱۱). مشخص شده است که بیشتر از ۱۰۰ ژن در سلول‌های میوم دچار افزایش یا کاهش بیان

شده‌اند. این ژن‌ها، شامل ژن گیرنده استروژن آلفا^۳، گیرنده استروژن بتا، گیرنده پروژسترون A، گیرنده پروژسترون B، گیرنده هورمون رشد، گیرنده پرولاکتین و ژن‌های ماتریکس خارج سلولی و ژن‌های کلاژن می‌باشند (۱۲). هورمون‌های استروئیدی نقش مهمی در آسیب‌شناسی لیومیوم دارند (۱۶-۱۳).

بررسی‌ها نشان داده است که بیان ژن‌های تنظیم‌کننده استروژن در لیومیوم و میومتريوم^۴ نرمال متفاوت است (۱۷) و بافت لیومیوم نسبت به میومتريوم به استروژن حساس‌تر است. رشد میوم نه تنها به‌وسیله استروژن سرمی تنظیم می‌شود بلکه تحت تأثیر استروژن درون تومور نیز قرار می‌گیرد و غلظت استروژن در بافت لیومیوم بیشتر از بافت طبیعی میومتريوم است (۱۸).

اثرات استروژن از طریق گیرنده‌های استروژنی به سلول هدف می‌رسد (۱۹). این گیرنده‌ها به‌عنوان مولکول‌های تنظیم‌کننده ژن در سلول‌های هدف وجود دارند و به‌صورت اختصاصی پیوند محکمی با هورمون‌های استروئیدی برقرار می‌کنند و پس از این اتصال، این کمپلکس با اثر بر روی توالی‌های تنظیم‌کننده ژن بیان بسیاری از ژن‌ها را تنظیم می‌کنند (۲۰ و ۲۱).

گیرنده‌های استروژن به‌طور اولیه در سلول‌های رحم، واژن، پستان و مغز وجود دارند و به دو نوع آلفا و بتا تقسیم می‌شوند. نوع آلفا در تمام بافت‌های پاسخ‌دهنده به استروژن وجود دارد؛ اما گیرنده بتا در بافت‌های محدودتری یافت شده است (۲۲). این گیرنده‌ها متعلق به خانواده گیرنده‌های هسته‌ای می‌باشند و به‌عنوان فاکتورهای رونویسی وابسته به لیگاند عمل می‌کنند (۲۳).

مطالعات نشان داده است که استروژن‌ها در حضور

³ Estrogen Resptor-Alpha

⁴ Myometrium

¹ Leiomyoma

² Menorrhagia

پلی‌مورفیسم با افزایش خطر لیومیوم، شناخت ساز و کار ژنتیکی این بیماری می‌تواند در طراحی تست‌های غربالگری، تشخیص کلینیکی، درمان و ارائه الگوی توارثی آن راه‌گشا باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد - شاهدهی، تعداد ۱۵۶ زن مبتلا به لیومیوم رحمی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند به همراه ۱۵۱ زن شاهد که از نظر شرایط همسان شده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند.

گروه بیمار افرادی بودند، که در کلینیک زنان بیمارستان هاجر، به وسیله پزشک متخصص زنان ویزیت و معاینه شده بودند و لیومیوم رحمی در آنها به‌وسیله سونوگرافی ترانس واژینال تأیید شده بود. معیارهای ورود به مطالعه شامل: تشخیص لیومیوم رحمی در گروه بیمار به‌وسیله سونوگرافی واژینال (مهبل) و تشخیص بالینی، جمعیت مورد مطالعه در سن باروری باشند.

معیارهای خروج شامل: مصرف سیگار، حاملگی، مصرف داروهایی استروژنی، ابتلا به سرطان‌های وابسته به گیرنده استروژن آلفا مانند سرطان پستان، تخمدان و آندومتر.

این مطالعه پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، در مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و در سال ۱۳۸۹ انجام گردید. جهت رعایت ملاحظات اخلاقی، قبل از انجام مطالعه اطلاعات لازم در مورد نحوه انجام آزمایش به افراد شرکت کننده در بررسی داده شد و پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی و تکمیل پرسشنامه، از افراد بیمار و سالم پنج میلی‌لیتر خون کامل گرفته و با EDTA ۰/۵ مولار مخلوط شد. نمونه‌ها تا زمان پایان نمونه‌گیری و

گیرنده استروژن آلفا تکثیر سلولی را تحریک کرده و اثر ضد آپوپتوز^۵ دارند (۲۴).

چندین پلی‌مورفیسم^۶ در ژن گیرنده استروژن آلفا که روی کروموزوم شماره ۶ (۶q۲۴-۲۶) قرار دارد گزارش شده است که با تغییر در بیان و عملکرد گیرنده در ارتباط بوده است. دو پلی‌مورفیسم معروف در ژن ERα یکی XbaI(dbSNP:rs۹۳۴۰۷۹۹) و دیگری PvuII(dbSNP:rs۲۲۳۴۹۳) است که در ناحیه ایترون یک قرار دارند (۲۵ و ۲۶). طبق مطالعات انجام شده، گزارش شده است که بین بیماری‌های آلزایمر (۲۷ و ۲۸)، پوکی استخوان (۲۹)، آسم (۳۰)، ترومبوز وریدی (۳۱)، تنگی عروق کرونر (۳۲) و آندومتريوز (۳۳) و پلی‌مورفیسم در ژن ERα ارتباط وجود دارد. همچنین جهش‌های این ژن در بروز سرطان‌های آندومتر (۳۴)، پروستات (۳۵) و کارسینوم هپاتوسلولار (۳۶) نقش دارند.

پلی‌مورفیسم‌هایی که در بیوستتز و سیگنال‌دهی هورمون‌های جنسی درگیرند، بیومارکرهای مفیدی برای بیماری‌های وابسته به هورمون هستند (۳۷). این پلی‌مورفیسم‌ها ممکن است به‌طور مستقیم سبب بیماری نشوند اما می‌توانند ابزار مفیدی برای تعیین مکانیزم‌های دخیل در بیماری‌های چند عاملی باشند (۳۸). آنالیز پلی‌مورفیسم‌ها برای تعیین مکانیزم‌های بیماری‌های پیچیده ژنتیکی کاربرد دارند (۳۹).

از آنجایی‌که در کشور ما مطالعه‌ای در این زمینه انجام نشده است، این مطالعه به‌منظور بررسی نقش پلی‌مورفیسم ژن ERα در دو ناحیه ۳۵۱- و ۳۹۷- و افزایش خطر لیومیوم رحمی در جمعیت زنان استان چهارمحال و بختیاری مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است و در صورت ارتباط معنی‌داری

⁵ Antiapoptosis

⁶ Polymorphism

شرایط دمایی ترموسایکلر پس از بهینه‌سازی شامل این موارد بود: دمای واسرشته شدن اولیه ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، سپس ۶ سیکل شامل ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه و ۳۰ سیکل با برنامه، ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه، ۴۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه، در نهایت طویل‌سازی ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه. بعد از تکثیر، محصول PCR به دست آمده توسط ۱ واحد آنزیم محدود الاثر به مدت ۱۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه مورد هضم قرار گرفت.

نوع آنزیم‌های مصرف شده و اندازه محصول PCR برش خورده و برش نخورده در جدول ۱ خلاصه شده است. مقدار ۴ میکرولیتر محصول PCR هضم شده توسط آنزیم روی ژل پلی‌آکریل آمید ۸ درصد برده شد و الکتروفورز با ولتاژ ۲۰۰ به مدت ۳ ساعت انجام گردید و ژل به دست آمده با نیترات نقره رنگ‌آمیزی شد و نتایج به کمک نرم‌افزار کامپیوتری SPSS (USA, Il, Chicago, SPSS Inc) ویرایش ۱۷ و با استفاده از آزمون χ^2 تجزیه و تحلیل گردید.

انجام آزمایشات در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. استخراج DNA به روش استاندارد فنل-کلروفورم انجام گرفت و کیفیت DNA استخراج شده بر اساس OD ۲۸۰/۲۶۰ بررسی شد، در تمامی نمونه‌ها این نسبت بین ۱/۷-۱/۹ بود. برای تکثیر توالی مورد نظر و در نهایت تعیین ژنوتیپ نمونه‌ها در موقعیت‌های ۳۵۱- و ۳۹۷- به روش PCR-RFLP عمل شد. قطعه ۱۳۷۴ جفت بازی که شامل بخشی از ایترون ۱ و اگزون ۲ از ژن ER α بود (۴۰ و ۴۱) توسط پرایمرهای (۴۱) به توالی Mix dNTP (۱۰ میلی‌مول)

F-CTGCCACCCTATCTGTATCTTTTCTATTCTCC
R-TCTTTCTCTGCCACCCTGGCGTGCATTATCTGA
توسط دستگاه ترموسایکلر corbett مدل ۹۶-CG (ساخت استرالیا) تکثیر گردید. واکنش PCR کیفی در حجم ۲۵ میکرولیتر تنظیم گردید که شامل ۰/۲ میکرولیتر از هر دو پرایمر جلو برنده و معکوس (۱۰ پیکومول)، MgCl $_2$ (۵۰ میلی‌مول) ۱/۵ میکرولیتر، Mix dNTP (۱۰X) ۲/۵ میکرولیتر بافر، Taq DNA (۱۰ میلی‌مول) ۰/۶ میکرولیتر، Polymerase (۵ واحد بر میکرولیتر) ۰/۱ میکرولیتر و ۱ میکرولیتر از DNA (حدود ۱۰۰ نانوگرم) بود که با آب مقطر دو بار تقطیر شده به حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر رسانده شد.

جدول (۱) آنزیم‌های مورد استفاده و اندازه محصول PCR برش خورده و برش نخورده

پلی مورفسم	محل پلی مورفسم	آنزیم برش دهنده	محصول PCR برش نخورده/جفت‌باز	محصول PCR برش خورده/جفت‌باز
ER α -۳۵۱A/G	ایترون ۱	XbaI	۱۳۷۴ جفت‌باز	G>A۹۸۲+۳۹۲
ER α -۳۹۷T/C	ایترون ۱	PvuII	۱۳۷۴ جفت‌باز	T>C۹۳۷+۴۳۷

یافته‌ها

(جدول ۳) نشان داد که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین پلی‌مورفسم ناحیه ۳۵۱- در دو گروه بیمار و کنترل وجود ندارد ($P=۰/۵۳۰$). همچنین

توزیع اللی و ژنوتیپی دو پلی‌مورفسم ژن ER α -۳۵۱A/G (جدول ۲) و ER α -۳۹۷T/C

به لیومیوم و ۱۵۱ فرد سالم به‌عنوان کنترل شرکت داشتند. ارتباط معنی‌داری بین توزیع ژنوتیپی پلی‌مورفیسم ERα-۳۵۱XbaI A/G در دو گروه مشاهده نشد ($P > ۰/۰۵$). فراوانی ژنتیکی و اللی پلی‌مورفیسم ERα-۳۹۷PvuII T/C نیز بین دو گروه بیمار و شاهد اختلاف معنی‌داری نشان نداد ($P > ۰/۰۵$).

مطالعات مختلف نشان داده است که پلی‌مورفیسم‌های XbaI و PvuII در ژن ERα با بسیاری از بیماری‌های وابسته به استروژن، مانند سن منارک (اولین قاعدگی) (۴۳)، سرطان پستان (۴۴)، پوکی استخوان (۴۱ و ۴۵)، سرطان پروستات (۳۵)، آندومتریوز و آدنومیوز (۴۶ و ۴۷) در ارتباط است.

در مطالعه‌ای مشابه با این بررسی، که توسط هسی (Hsieh) و همکاران انجام شده است، بین پلی‌مورفیسم ERα-۳۵۱XbaI و ERα-۳۹۷PvuII و خطر لیومیوم در زنان چینی ارتباط وجود داشته است (۴۸).

نتایج این مطالعات با نتیجه بررسی کنونی هم‌سو نیست. اما در مطالعه‌ای که فابیولا (Fabiola) و همکاران برای بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم ERα و خطر لیومیوم در زنان برزیلی انجام دادند، ارتباط معنی‌داری مشاهده نکردند (۴۹).

همچنین در مطالعه‌ای که ونگ (Wang) و همکاران بر روی زنان ژاپنی انجام دادند، ارتباطی بین پلی‌مورفیسم‌های ژن ERα-۳۵۱XbaI و ERα-۳۹۷PvuII و اندومتریوز نیافتند (۵۰).

در مطالعه‌ای دیگر که توسط گزو (Xu) و همکاران در چین صورت گرفت ارتباطی بین پلی‌مورفیسم ژن ERα و منارک (شروع اولین قاعدگی) وجود نداشت (۵۱).

در مطالعه دنیسون (Dennison) و همکاران نیز ارتباطی بین این پلی‌مورفیسم‌ها و پوکی استخوان

اختلاف معنی‌داری در پلی‌مورفیسم ناحیه ۳۹۷- در دو گروه بیمار و کنترل مشاهده نشد ($P = ۰/۴۸۱$). برای تعیین نهایی نتایج آزمایشات مولکولی، سه نمونه از محصولات PCR از هر پلی‌مورفیسم که شامل نمونه‌های هتروزیگوت و هموزیگوت بودند، تعیین توالی شدند، و نتایج به‌دست آمده کاملاً با نتایج ما مطابقت داشتند.

جدول ۲) فراوانی ژنوتیپی و اللی پلی‌مورفیسم

ERα-۳۵۱A>G XbaI در گروه بیمار و شاهد

ژنوتیپ‌ها اللی‌ها	بیمار (۱۵۶) (درصد) تعداد	شاهد (۱۵۱) (درصد) تعداد	*p.value
GG	۳۳ (۱۲/۲)	۲۴ (۱۵/۹)	$p > ۰/۰۵$
AG	۷۳ (۴۶/۸)	۷۴ (۴۹)	
AA	۵۰ (۳۲/۱)	۵۳ (۳۵/۱)	
G	۱۳۹ (۴۴/۶)	۱۲۴ (۴۱/۱)	$p > ۰/۰۵$
A	۱۷۳ (۵۵/۴)	۱۸۰ (۵۹/۹)	

* آزمون آماری χ^2 و $P < ۰/۰۵$ معنی‌دار می‌باشد.

جدول ۳) فراوانی ژنوتیپی و اللی پلی‌مورفیسم

ERα-۳۹۷T>CPvuII در گروه بیمار و شاهد

ژنوتیپ‌ها اللی‌ها	بیمار (۱۵۶) (درصد) تعداد	شاهد (۱۵۱) (درصد) تعداد	*p.value
TT	۳۹ (۲۵)	۳۱ (۲۰/۵)	$p > ۰/۰۵$
TC	۷۷ (۴۹/۴)	۷۱ (۴۷)	
CC	۴۰ (۲۵/۶)	۴۹ (۳۲/۵)	
T	۱۵۵ (۰/۴۹)	۱۳۳ (۰/۴۴)	$p > ۰/۰۵$
C	۱۵۷ (۰/۵۱)	۱۶۹ (۰/۵۶)	

بحث

لیومیوم یک نئوپلاسم وابسته به استروژن است. استروژن و گیرنده استروژن نقش زیادی در آسیب شناسی لیومیوم دارند. نقص ژنتیکی و فاکتورهای محیطی مانند تغذیه و تنظیم محیطی هورمونی و عوامل غیرهورمونی ممکن است در شکل‌گیری لیومیوم نقش داشته باشند (۴۲).

در مطالعه کنونی، ارتباط دو پلی‌مورفیسم در ژن ERα و افزایش خطر لیومیوم بررسی گردید که ۱۵۶ بیمار مبتلا

نیست اگر بگوییم پلی مورفیسم گیرنده استروژن آلفا در ناحیه ۳۵۱- و ۳۹۷- در پاتوژنز لیومیوم در برخی نژادها هیچ گونه تأثیری ندارد. از طرف دیگر، در مطالعه ما تعداد نمونه محدود بود و این موضوع ممکن است، قدرت آماری را کاهش دهد. به هر حال، نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر نشان داد که بین پلی مورفیسم ژن ERα در نواحی ۳۵۱- و ۳۹۷- و خطر لیومیوم در زنان استان چهارمحال و بختیاری ارتباطی وجود ندارد. شاید عوامل محیطی و شیوه زندگی نقش مؤثرتری نسبت به عوامل ژنتیکی در تشکیل این تومورهای خوش خیم در جمعیت مورد مطالعه ما داشته باشند.

برای شناخت واقعی آنچه که بیان شد، پیشنهاد می شود مطالعات وسیع تر در تعداد زیادتری از افراد یک جامعه از نقطه نظر عوامل ژنتیکی و محیطی صورت بگیرد و نژاد و قومیت های دیگر نیز مورد مطالعه قرار گیرند و همچنین پلی مورفیسم های دیگری در این ژن تعیین شده است که باید مورد بررسی قرار گیرد تا بتوان با قاطعیت بیشتری از نقش پلی مورفیسم گیرنده استروژن آلفا در آسیب شناسی بیماری ها نشان می دهد.

سپاس و قدردانی

از همگی افراد که در انجام این طرح ما را یاری نموده اند کمال سپاس را داریم. همچنین از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به دلیل حمایت مالی این طرح (کد پایان نامه ۱۳۳) قدردانی می گردد.

یافت نشد (۵۲). لو (Lu) و همکاران گزارش کردند که بین پلی مورفیسم ژن ERα و سرطان پستان در زنان چینی ارتباطی وجود ندارد (۵۳). گزارشات ضد و نقیضی در مورد پلی مورفیسم های ژن ERα و بیماری های وابسته به استروژن وجود دارد.

با توجه به نتایج مطالعات ذکر شده، بعضی از یافته ها با نتیجه مطالعه حاضر هم سو و مشابه بودند و در برخی این گونه نبود. یکی از دلایل این تفاوت ها، شاید این باشد که نقش پلی مورفیسم ها در ایجاد بیماری ها نامشخص است. برخلاف جهش ها، پلی مورفیسم ها به طور مستقیم در ایجاد بیماری های خاص دخالت ندارند، اما ابزارهای مفیدی برای مطالعه بیماری های چند عاملی مانند لیومیوم هستند.

پلی مورفیسم های گیرنده استروژن ممکن است با واریانت های ژن عملکردی نامشخص دیگر در عدم تعادل پیوستگی باشند که با همکاری هم، استعداد ابتلا به لیومیوم را تحت تأثیر قرار دهند. نتایج متفاوت، تأثیر سایر عوامل ژنتیکی و یا عوامل محیطی و به خصوص نژاد را بر روی دخالت گیرنده استروژن آلفا در آسیب شناسی بیماری ها نشان می دهد.

لیومیوم یک بیماری پیچیده است و عوامل زیادی در شکل گیری آن نقش دارند. عواملی مانند: سن، قاعدگی زود هنگام، چاقی، نولی پاریتی (عدم بارداری)، مصرف الکل و مصرف زیاد گوشت قرمز و نژاد در پاتوژنز بیماری شناخته شده اند (۱۰).

تنوع نژادی نقش به سزایی در تنظیم ژنتیکی استروژن و گیرنده آن و همین طور پلی مورفیسم های مرتبط در بیماری های یکسان دارد (۵۵). بنابراین تعجب آور

References:

1. Baram DA, Basson R. Sexual dysfunction and sexual assault. In: Berek JS, editor. Berek & Novak's gynecology. 14th

ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: p. 313-49.

2. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. Am J Clin Pathol 1990; 94: 435-8.

3. Falcone T, Walters MD. Hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 753-67.
4. Stewart EA, Morton CC. The genetics of uterine leiomyomata: what clinicians need to know. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 917-21.
5. Evans P, Brunsel S. Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2007; 75: 1503-8.
6. Wilcox LS, Koonin LM, Pokras R, et al. Hysterectomy in the United States, 1988-1990. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 549-55.
7. Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA, et al. Hysterectomy surveillance--United States, 1980-1993. *MMWR CDC Surveill Summ* 1997; 46: 1-16.
8. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, et al. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril* 2001; 76: 350-7.
9. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1037-54.
10. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 19887-92.
11. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357: 293-8.
12. Lee EJ, Kong G, Lee SH, et al. Profiling of differentially expressed genes in human uterine leiomyomas. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 146-54.
13. Tsisbris JC, Segars J, Coppola D, et al. Insights from gene arrays on the development and growth regulation of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 2002; 78: 114-21.
14. Wang H, Mahadevappa M, Yamamoto K, et al. Distinctive proliferative phase differences in gene expression in human myometrium and leiomyomata. *Fertil Steril* 2003; 80: 266-76.
15. Skubitz KM, Skubitz AP. Differential gene expression in uterine leiomyoma. *J Lab Clin Med* 2003; 141: 297-308.
16. Hoffman PJ, Milliken DB, Gregg LC, et al. Molecular characterization of uterine fibroids and its implication for underlying mechanisms of pathogenesis. *Fertil Steril* 2004; 82: 639-49.
17. Andersen J, Barbieri RL. Abnormal gene expression in uterine leiomyomas. *J Soc Gynecol Invest* 1995; 2: 663-72.
18. Urabe M, Yamamoto T, Naito K, et al. Study on the local estrogen biosynthesis in human uterine leiomyoma. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1990; 42: 1229-36.
19. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM et al. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril* 1999; 71: 701-10.
20. Kovacs P, Matyas S, Boda K, et al. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod* 2003; 18: 2337-41.
21. Duffy DM, Chaffin CL, Stouffeo RL. Expression of estrogen receptor alpha & beta in the rhesus monkey corpus luteum during the menstrual cycle: regulation by luteinizing hormone and progesterone. *Endocrinolog* 2000; 141: 1711-7.
22. Silvestri S, Thomsen AB, Gozzini A, et al. Estrogen receptor a and b polymorphism: Is there any an association with bone mineral density, plasma lipids, and response to postmenopausal hormone therapy? *Menopause* 2006; 13: 451-61.
23. Enmark E, Gustafsson JA. Oestrogen receptors- an overview. *J Intern Med* 1999; 246: 133-8.
24. Rutherford T, Brown WD, Sapi E, et al. Absence of estrogen receptor-beta expression in metastatic ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 417-21.
25. Ioannidis JP, Ralston SH, Bennett ST, et al. Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *JAMA* 2004; 292: 2105-14.
26. van Duijnhoven FJ, Bezemer ID, Peeters PH, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene and mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2655-60.
27. Monastero R, Cefalu AB, Camarda C, et al. Association of estrogen receptor alpha gene with Alzheimer's disease: a case-control study. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 273-8.
28. Porrello E, Monti MC, Sinforiani E, et al. Estrogen receptor alpha and APOE epsilon4 polymorphisms interact to increase risk for sporadic AD in Italian females. *Eur J Neurol* 2006; 13: 639-44.
29. Greendale GA, Chu J, Ferrell R, et al. The association of bone mineral density with estrogen receptor gene polymorphisms. *Am J Med* 2006; 119: S79-86.
30. Dijkstra A, Howard TD, Vonk JM, et al. Estrogen receptor 1 polymorphisms are associated with airway hyperresponsiveness and lung function decline, particularly in

- female subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 604-11.
31. Lussana F, Faioni EM, Mavilia C, et al. Association of estrogen receptor- alpha genopolymorphisms with venous thrombosis. *Haematologica* 2006; 9: 279-80.
 32. Almeida S, Hutz MH. Estrogen receptor 1 gene polymorphisms and coronary artery disease in the Brazilian population. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 447-54.
 33. Luisi S, Galleri L, Marini F, et al. Estrogen receptor gene polymorphisms are associated with recurrence of endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 85: 764-6.
 34. Kang S, Roh JW, Kim JW. Single nucleotide polymorphism: a new risk factor for endometrial cancer. *Future Oncol* 2005; 1: 323-30.
 35. Hernandez J, Balic I, Johnson-Pais TL, et al. Association between an estrogen receptor alpha gene polymorphism and the risk of prostate cancer in black men. *J Urol* 2006; 175: 523-7.
 36. Zhai Y, Zhou G, Deng G, et al. Estrogen receptor alpha polymorphisms associated with susceptibility to hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus carriers. *Gastroenterology* 2006; 130: 2001-9.
 37. Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD, et al. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 ; 8: 843-54.
 38. Andersen TI, Heimdal KR, Skrede M, et al. Oestrogen receptor (ESR) polymorphisms and breast cancer susceptibility. *Hum Genet* 1994; 94: 665-70.
 39. Schuit SC, van Meurs JB, Bergink AP, et al. Height in pre- and postmenopausal women is influenced by estrogen receptor alpha gene polymorphisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 303-9.
 40. Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T, et al. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 306-11.
 41. Lorentzon M, Lorentzon R, Backstrom T, et al. Estrogen receptor gene polymorphism, but not estradiol levels, is related to bone density in healthy adolescent boys: a cross-sectional and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4597-601.
 42. Sano M, Inoue S, Hosoi T, et al. Association of estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217: 378-83.
 43. Stavrou I, Zois C, Chatzikyriakidou A, et al. Combined estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta genotypes influence the age of menarche. *Hum Reprod* 2006; 21: 554-7.
 44. Boyapati SM, Shu XO, Ruan ZX, et al. Polymorphisms in ER-alpha gene interact with estrogen receptor status in breast cancer survival. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1093-8.
 45. Massart F. Human races and pharmacogenomics of effective bone treatments. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 36-44.
 46. Georgiou I, Syrrou M, Bouba I, et al. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with endometriosis. *Fertil Steril* 1999; 72: 164-66.
 47. Kitawaki J, Obayashi H, Ishihara H, et al. Oestrogen receptor-alpha gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata. *Hum Reprod* 2001; 16: 51-5.
 48. Hsieh YY, Chang CC, et al. Estrogen receptor a -351 *XbaI**G and -397 *PvuII**C-related genotypes and alleles are associated with higher susceptibilities of endometriosis and leiomyoma. *Mol Hum Reprod* 2007; 13: 117-22.
 49. Villanova FE, Andrade PM, Otsuka AY, et al. Estrogen receptor alpha polymorphism and susceptibility to uterine leiomyoma. *Steroids* 2006; 71: 960-5.
 50. Wang Z, Yoshida S, Negoro K, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor beta gene but not estrogen receptor alpha gene affect the risk of developing endometriosis in a Japanese population. *Fertil Steril* 2004; 81: 1650-6.
 51. Xu H, Long JR, Li MX, et al. Interaction effects between estrogen receptor alpha and vitamin D receptor genes on age at menarche in Chinese women. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 860-4.
 52. Dennison E, Syddall H, Fall C, et al. Study Group Evidence of sexual dimorphism in relationships between estrogen receptor polymorphisms and bone mass: the Hertfordshire study. *J Rheumatol* 2005; 32: 2400-4.
 53. Lu X, Li B, Wei JM, et al. The *XbaI* and *PvuII* gene polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene in Chinese women with breast cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2005; 43: 290-3.
 54. Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, et al. Estrogen receptor alpha dinucleotide repeat and cytochrome P450c17alpha gene polymorphisms are associated with susceptibility to endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83: 567-72.

Original Article

Association of estrogen receptor α -351 and -397 polymorphisms with uterine leiomyoma in Chaharmahal & Bakhtiari women

*F. Taghizade Mortezaee*¹, *S. Miraj*^{2*}, *G. Bani Talebi*³,
*M. Hashemzadeh Chaleshtori*¹, *F. Sedgh Azar*⁴, *M. Haj Hashemi*²

¹Department of Genetics, Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, IRAN

²Department of Obstetrics and Gynecology, Hajar Hospital, Shahrekord, IRAN

³Department of Medical Sciences Lab, Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, IRAN

⁴Department of Surgery, Hajar Hospital, Shahrekord, IRAN

(Received 21 May, 2011 Accepted 9 Oct, 2011)

Abstract

Background: Uterine leiomyoma, usually known as fibroma, is common estrogen-related a gynaecological disease and the most common disorder leading to hysterectomy. It is estimated that one in four women will develop this kind of benign neoplasia during their reproductive period, therefore, it is considered to have significant effect women's health. This study aimed to evaluate association of estrogen receptor α (ER α)-351 A>G (XbaI) and -397 T>C (PvuII) gene polymorphisms with uterine leiomyoma in Chaharmahal & Bakhtiari's women.

Material and Methods: 156 women with clinically diagnosed uterine leiomyoma and 151 healthy, normal women were included in this case – control study. ER α -351 A/G XbaI and -397 T/C PvuII polymorphisms were assessed by the method of PCR-RFLP. Collected data were analyzed by SPSS ver.17 software, using chi square tests.

Results: Genotypes and allelic frequencies in each group were compared. The genotype/allele frequencies of ER α -351 A>G and -397 T/C polymorphisms in leiomyoma groups were not different from those of normal controls significantly.

Conclusion: We concluded that ER α -351 XbaI A>G and -397 PvuII T>C related genotypes/alleles were not associated with an increased risk of uterine leiomyoma in study population.

Keywords: estrogen α receptor, leiomyoma, polymorphism, estrogen

*Address for correspondence: Department of Obstetrics and Gynecology, Hajar Hospital, Shahrekord, IRAN; E-mail: sepidehmiraj@skums.ac.ir