فصلنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست- پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال شانزدهم، شماره ۳، صفحه ۲۰۶ - ۱۹۸ (پاییز ۱۳۹۲)

ISMJ 2013; 16(3): 198-206

ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ERα -351 A>G و ERα -397 T>C با لیومیوم رحمی در زنان استان چهارمحال و بختیاری

فاطمه تقی‌زاده مرتضایی[۱]، سپیده میرج[۲*]، گل‌اندام بنی‌طالبی[۳]، مرتضی هاشم‌زاده چالشتری[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 هیسترکتومی و جراحی زنان محسوب می‌شوند و به‌طور جدی، بر سلامت جامعه زنان اثر گذارند. هدف این مطالعه، بررسی پلی‌مورفیسم ژن گیرنده استروژن آلفا (ERα) در نوکلئوتیدها ERα-۳۵۱A/G و ERα-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 پلی‌مورفیسم ERα-۳۵۱A/G و ERα-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 وتحلیل شد.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپی و اللی در ناحیه ۳۵۱- و ۳۹۷- ژن ERα در گروه بیمار و کنترل با هم مقایسه شدند که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه بیمار و کنترل وجود نداشت (P>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که بین پلی‌مورفیسم 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، پلی‌مورفیسم، استروژن

*شهرکرد، بیمارستان هاجر، بخش زنان و زایمان
E-mail: sepidehmiraj@skums.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-08]

مقدمه

لیومیوم‌های[1] 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 به‌اندازه تومور و محل آنها، علایم بالینی مختلفی را نشان می‌دهند که می‌تواند به‌صورت فشار بر روی ارگان‌های مجاور، خون‌ریزی شدید رحمی (منوراژی)[2]، نازایی و مشکلات دوران بارداری باشد. این تومورهای خوش‌خیم، شایع‌ترین اندیکاسیون برای جراحی‌های رحمی زنان به‌شمار می‌آیند (۵-۳). هر سال در ایالات متحده بیش از ۵۰۰۰۰۰ مورد هیسترکتومی 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، آسیب شناسی 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[3]، 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 تنظیم کننده استروژن در لیومیوم و میومتریوم[4] نرمال متفاوت است (۱۷) و بافت لیومیوم نسبت به میومتریوم 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 میومتریوم است (۱۸).

اثرات استروژن از طریق گیرنده‌های استروژنی به سلول هدف می‌رسد (۱۹). این گیرنده‌ها به‌عنوان مولکول‌های تنظیم کننده 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 تنظیم کننده 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

[1] Leiomyoma
[2] Menrorrhagia
[3] Estrogen Resptor-Alpha
[4] Myometrium

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-08]

گیرنده استروژن آلفا تکثیر سلولی را تحریک کرده و اثر ضدآپوپتوز[5] دارند (۲۴).

چندین پلی‌مورفیسم[6] 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 اینترون 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 آندومتریوز (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 بیوسنتز 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 پل‌مورفیسم 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 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 – شاهدی، 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 (مهبلی) 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 ۰/۵ EDTA مولار مخلوط شد. نمونه‌ها تا زمان پایان نمونه‌گیری و

[5] Antiapoptosis
[6] Polymorphism

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-08]

انجام آزمایشات در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. استخراج DNA به‌روش استاندارد فنل-کلروفرم 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- به‌روش PCR-RFLP عمل شد. قطعه ۱۳۷۴ جفت بازی که شامل بخشی از اینترون ۱ و اگزون ۲ از ژن ERα بود (۴۰ و۴۱) توسط پرایمرهای (۴۱) به توالی Mix dNTP (۱۰ میلی‌مول)

F-CTGCCACCCTATCTGTATCTTTTCCTATTCTCC
R-TCTTTCTCTGCCACCCTGGCGTCGATTATCTGA

توسط دستگاه ترموسایکلر corbett مدل CG-۹۶ (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)، MgCl۲ (۵۰ میلی‌مول) ۱/۵ میکرولیتر، Taq DNA(۱۰X) ۲/۵ میکرولیتر بافر، Mix dNTP (۱۰ میلی‌مول) ۰/۶ میکرولیتر، Taq DNA 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.

شرایط دمایی ترموسایکلر پس از بهینه‌سازی شامل این موارد بود: دمای واسرشته شدن اولیه ۹۴ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۵ دقیقه، سپس ۶ سیکل شامل ۹۴ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۴۰ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۴۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۴۰ ثانیه و ۳۰ سیکل با برنامه، ۹۴ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۴۰ ثانیه، ۴۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۴۰ ثانیه ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۴۰ ثانیه، در نهایت طویل‌سازی ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱۰ دقیقه. بعد از تکثیر، محصول PCR به‌دست آمده توسط ۱ واحد آنزیم محدود الاثر به‌مدت 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 به‌مدت ۳ ساعت انجام گردید و ژل به‌دست 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.

جدول۱) آنزیم‌های مورد استفاده و اندازه محصول PCR برش خورده و برش نخورده

پلی‌مورفیسم	محل پلی‌مورفیسم	آنزیم برش‌دهنده	محصول PCR برش نخورده/جفت‌باز	محصول PCR برش خورده/جفت‌باز
ERα-۳۵۱A/G	اینترون ۱	XbaI	۱۳۷۴جفت‌باز	G>A۹۸۲+۳۹۲
ERα-۳۹۷T/C	اینترون ۱	PvuII	۱۳۷۴جفت‌باز	T>C۹۳۷ +۴۳۷

یافته‌ها

توزیع اللی و ژنوتیپی دو پلی‌مورفیسم ژن ERα-۳۵۱A/G (جدول ۲) و ERα-۳۹۷T/C (جدول ۳) نشان داد که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم ناحیه ۳۵۱- در دو گروه بیمار و کنترل وجود ندارد (P=۰/۵۳۰). همچنین

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-08]

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 الل‌ها	بیمار (۱۵۶) (درصد)تعداد	شاهد(۱۵۱) (درصد)تعداد	*p.value
GG	۳۳(۱۲/۲)	۲۴(۱۵/۹)	
AG	۷۳(۴۶/۸)	۷۴(۴۹)	p>۰/۰۵
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 الل‌ها	بیمار (۱۵۶) (درصد)تعداد	شاهد(۱۵۱) (درصد)تعداد	*p.value
TT	۳۹(۲۵)	۳۱(۲۰/۵)	
TC	۷۷(۴۹/۴)	۷۱(۴۷)	p>۰/۰۵
CC	۴۰(۲۵/۶)	۴۹(۳۲/۵)	
T	۱۵۵(۰/۴۹)	۱۳۳(۰/۴۴)	
C	۱۵۷(۰۱/۵۱)	۱۶۹(۰/۵۶)	p>۰/۰۵

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 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 PvuII و XbaI 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

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-08]

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

با توجه به نتایج مطالعات ذکر شده، بعضی از یافته‌ها با نتیجه مطالعه حاضر هم‌سو و مشابه بودند و در برخی این گونه نبود. یکی از دلایل این تفاوت‌ها، شاید این باشد که نقش پلی‌مورفیسم‌ها در ایجاد بیماری‌ها نامشخص است. برخلاف جهش‌ها، پلی‌مورفیسم‌ها به‌طور مستقیم در ایجاد بیماری‌های خاص دخالت ندارند، اما ابزارهای مفیدی برای مطالعه بیماری‌های چند عاملی مانند لیومیوم هستند.

پلی‌مورفیسم‌های گیرنده استروژن ممکن است با واریانت‌های 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 به‌خصوص نژاد را بر روی دخالت گیرنده استروژن آلفا در آسیب شناسی بیماری‌ها نشان می‌دهد.

لیومیوم یک بیماری پیچیده است و عوامل زیادی در شکل‌گیری 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 شده‌اند (۱۰).

تنوع نژادی نقش به‌سزایی در تنظیم ژنتیکی استروژن و گیرنده آن و همین‌طور پلی‌مورفیسم‌های مرتبط در بیماری‌های یکسان دارد (۵۵). بنابراین تعجب‌آور نیست اگر بگوییم پلی‌مورفیسم گیرنده استروژن آلفا در ناحیه ۳۵۱- و ۳۹۷- در پاتوژنز لیومیوم در برخی نژادها هیچ‌گونه 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 به‌دست آمده از مطالعه حاضر نشان داد که بین پلی‌مورفیسم 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 خوش‌خیم در جمعیت مورد مطالعه ما داشته باشند.

برای شناخت واقعی آنچه که بیان شد، پیشنهاد می‌شود مطالعات وسیع‌تر در تعداد زیادتری از افراد یک جامعه از نقطه نظر عوامل ژنتیکی و محیطی صورت بگیرد و نژاد و قومیت‌های دیگر نیز مورد مطالعه قرار گیرند و همچنین پلی‌مورفیسم‌های دیگری در این ژن تعیین شده است که باید مورد بررسی قرار گیرد تا بتوان با قاطعیت بیشتری از نقش پلی‌مورفیسم گیرنده استروژن آلفا در آسیب شناسی بیماری لیومیوم صحبت نمود.

سپاس و قدردانی

از همگی افراد که در انجام این طرح ما را یاری نموده‌اند کمال سپاس را داریم. همچنین از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به‌دلیل حمایت مالی این طرح (کد پایان نامه ۱۳۳) قدردانی می‌گردد.

References:

1.Baram DA, Basson R. Sexual dysfunection 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.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-08]

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.Tsibris 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 Prev2005; 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 polymerphisms. Am J Med 2006; 119: S79-86.
30.Dijkstra A, Howard TD, Vonk JM, et al. Estrogen receptor 1 polymorphisms are associated with airway hyperesponsiveness and lung function decline, particularly in

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-08]

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 genepolymorphisms 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 GrouEvidence 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.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-08]

ISMJ 2013; 16(3): 198-206

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]*

[1]Department of Genetics, Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, IRAN
[2]Department of Obstetrics and Gynecology, Hajar Hospital, Shahrekord, IRAN
[3]Department of Medical Sciences Lab, Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, IRAN
[4]Department 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 a (ERα)-351 A>G (XbaI) and -397 T>C (PvuII) gene polymorphisms with uterne 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. ERα-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 Era -351 A>G and -397 T/C polymorphisms in leiomyoma groups were not different from those of normal controls sinificantly.

Conclusion: We concluded that ERα -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 a receptor, leiomyoma, polymorphism, estrogen

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

Website: http://bpums.ac.ir
Journal Address: http://ismj.bpums.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-08]