عدم ارتباط میان پلی‌مورفیسم rs9340799 ژن Estrogen receptor alpha (ESR1) و استعداد ابتلا به اندومتریوز در زنان ایرانی

ریحانه اسدی[1]
پریسا محمدی‌نژاد[1]، فاطمه داوری تنها[2]
مهدی صفرپور[3]، احمد ابراهیمی[3*]

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران. ۲- گروه زنان و مامایی، بیمارستان زنان و مرکز تحقیقات باروری ولیعصر، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. ۳- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[*] نویسنده مسئول: تهران، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، مرکز تحقیقات چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.
تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰
E-mail: ae35m@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۳/۰۹/۰۹ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۱/۰۸ آنلاین: ۱۳۹۳/۱۲/۰۵

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به اهمیت ویژه مسیرهای هورمونی به ویژه استروژن و نقش آن در ابتلا به بیماری اندومتریوز، به‌نظر می‌رسد هرگونه تغییر در ژن‌ها و جایگاه‌های ژنی مرتبط با این مسیرهای هورمونی می‌تواند دارای اهمیت به‌سزایی در ایجاد، شناسایی و تشخیص زودرس اندومتریوز باشند. از این رو مطالعه حاضر به بررسی اهمیت پلی‌مورفیسم rs9340799 ژن ESR1 به‌عنوان یکی از مهمترین ژن‌های شناخته شده مرتبط با ترشح استروژن در جمعیت زنان ایرانی و ارتباط آن با اندومتریوز پرداخته است.

روش بررسی: مطالعه مورد- شاهدی حاضر از دی ماه ۱۳۹۱ تا شهریور ۱۳۹۲ بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به اندومتریوز و ۱۰۰ فرد سالم در بیمارستان جامع زنان محب یاس تهران انجام گرفت. پس از استخراج DNA از لکوسیت‌های خون محیطی به روش نمک اشباع شده و کیفیت سنجی آن، پلی‌مورفیسم rs9340799 به‌روش Amplification refractory mutation system- polymerase chain reaction (ARMS-PCR) تعیین ژنوتیپ شد. سپس آنالیز وابستگی فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها با بیماری در مقایسه با کنترل با استفاده از نرم‌افزار PLINK انجام شد.

یافته‌ها: بر مبنای نتایج به‌دست آمده ژنوتیپ AG شایعترین ژنوتیپ در گروه بیماران (۵۲٪) و گروه شاهد (۴۸٪) بود، اگرچه شایعترین آلل در گروه بیماران آلل A (۵۷٪) و در گروه شاهد آلل G (۵۲٪) بود. از سوی دیگر یافته‌های به‌دست آمده نشان‌دهنده عدم وجود اختلاف معنادار در فراوانی آللی و ژنوتیپی در دو گروه بیماران و گروه شاهد بود (به‌ترتیب P= ۰/۰۷ و P=۰/۱۷).

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که پلی‌مورفیسم (rs9340799) ژن ESR1 با خطر ابتلا به اندومتریوز در جمعیت ایران مرتبط نمی‌باشد. اگرچه انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر در سایر جمعیت‌ها و قومیت‌ها به منظور تایید نتایج حاصل در این پژوهش ضروری است.

کلمات کلیدی: مطالعه مورد- شاهدی، اندومتریوز، ژن گیرنده استروژن آلفا، پلی‌مورفیسم،rs9340799، ایران.

مقدمه

اندومتریوز یک بیماری خوش‌خیم و مربوط به زنان است که ۱۰-۵ درصد زنان جهان در سنین باروری به آن مبتلا می‌شوند.[1] اندومتریوز را می‌توان به‌صورت وجود بافت طبیعی اندومتر در خارج از حفره رحم به ویژه لوله‌های فالوپ، تخمدان‌ها یا لگنچه تعریف کرد.[2] اگرچه علایم بیماری متفاوت است اما رایج‌ترین آنها شامل درد لگنچه‌ای، پریودهای دردناک و گاهی ناباروری است.[3] نتایج مطالعات فراوان انجام شده در چند دهه گذشته، حاکی از آن است که فاکتورهای فراوانی همچون هورمون، فاکتورهای ایمونولوژیکی،

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-11]

عوامل محیطی و وراثت در بروز این بیماری نقش دارند.[۴] بر این اساس اندومتریوز یک بیماری پلی‌ژنیک بوده و مولتی فاکتوریال بوده که بر همکنش ژن‌ها از یک سو و برهمکنش عوامل ژنتیکی و محیطی از سوی دیگر بر بروز آن موثر می‌باشد.[۵]

تاکنون ژن‌های متعددی در ارتباط با این بیماری شناسایی شده‌اند، اگرچه از میان آنها ژن‌های گیرنده‌های هورمون‌های جنسی از اهمیت بیشتری در این زمینه برخوردار می‌باشند. از آنجا که زنان به‌طور عمده در سنین باروری به این بیماری مبتلا می‌شوند و بعد از یائسگی و برداشتن تخمدان‌ها میزان ابتلا به آن کاهش می‌یابد از این‌رو به نظر می‌رسد این بیماری با استروژن مرتبط باشد.

با توجه به آنکه پیام‌رسانی سلولی استروژن‌ها توسط گیرنده استروژن یعنی ESR1 صورت می‌گیرد از این رو می‌توان از این ژن به‌عنوان یکی از ژن‌های کاندید مرتبط با اندومتریوز نام برد. این ژن بر روی ناحیه کروموزومی 6q25.1 قرار داشته[۶] و طول آن حدود ۴۵۰ کیلوباز می‌باشد. این ژن کد کننده پروتیین گیرنده استروژن آلفا می‌باشد که این محصول ژنی موجب تحریک رشد سلول‌های اندومتر می‌شود.[۷]

نتایج به‌دست آمده از مطالعات همبستگی ژنوم (GWAS) حاکی از وجود ارتباط میان پلی‌مورفیسم‌های متعدد و شانس ابتلا به این بیماری می‌باشد.[۸-۱۰] از این‌رو و با در نظر گرفتن این نکته که ESR1 گیرنده عمده در رحم بزرگسالان است و قسمت بیشتر اثرات استروژن از طریق این گیرنده اعمال می‌شود،[۱۱] از این‌روی می‌توان پلی‌مورفیسم rs9340799 که محل اتصال یک پروتیین فعال‌کننده به‌نام AP-4 می‌باشد را به‌عنوان یکی از پلی‌مورفیسم‌های کاندید مرتبط با بروز اندومتریوز معرفی نمود.[۱۲و۱۳]

از سوی دیگر با توجه به عدم مطالعه این پلی‌مورفیسم به‌عنوان یکی از مهمترین پلی‌مورفیسم‌های کاندید مرتبط با اندومتریوز، پژوهش حاضر به بررسی فراوانی پلی‌مورفیسم rs9340799 ژن ESR1 در جمعیت زنان ایرانی و ارتباط آن با اندومتریوز به‌منظور شناسایی و تشخیص زودرس آن پرداخت.

روش بررسی

در این مطالعه مورد- شاهدی (Case-control)، از افراد مراجعه کننده به بیمارستان جامع زنان محب یاس تهران از دی ۱۳۹۱ تا شهریور ۱۳۹۲، در مجموع ۱۰۰ زن بیمار با تشخیص قطعی اندومتریوز به‌عنوان گروه مورد و ۱۰۰ زن سالم به‌عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. معیار ورود به مطالعه تشخیص اندومتریوز با کمک لاپاراسکوپی و تست‌های تشخیصی مکمل توسط متخصص زنان و زایمان بود که انتخاب گروه مورد بر مبنای آن انجام گرفت. انتخاب گروه کنترل نیز از میان سایر مراجعین که فاقد معیارهای ذکر شده برای گروه مورد بودند انجام پذیرفت. به منظور ایجاد همگنی در دو گروه مورد و شاهد سعی شد تا بیماران و گروه شاهد از نظر سن، قومیت و وضعیت جسمانی دارای خصوصیات مشابه باشند.

از همه شرکت‌کنندگان در این پژوهش رضایت‌نامه کتبی دریافت شد. پس از استخراج DNA از لکوسیت‌های خون محیطی به روش نمک اشباع شده و کیفیت XbaI سنجی آن، پلی‌مورفیسم rs9340799 به روش Amplification refractory mutation system- polymerase chain reaction (ARMS-PCR) تعیین ژنوتیپ شد پس از آن واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)، برای آغازگرها بهینه‌سازی شد. برای هر نمونه، دو تیوپ حاوی پرایمرهای نرمال و موتانت به‌صورت مجزا به همراه یک پرایمر مربوط به کنترل داخلی در حجم نهایی ۱۲/۵ µl تهیه شد (جدول ۱). محصول PCR روی ژل آگارز ۱/۸٪ با ولتاژ ۹۵ ولت و مدت زمان ۴۵ دقیقه جداسازی و رنگ‌آمیزی با اتیدیوم بروماید انجام گرفت.

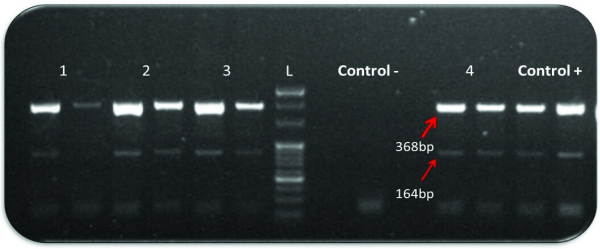
مقایسه‌ی فراوانی اللی و ژنوتیپی در دو گروه مورد و شاهد و همچنین بررسی تعادل هاردی واینبرگ برای فراوانی ژنوتیپ‌ها به وسیله‌ی Chi-square test بررسی شد. آنالیزهای آماری به کمک PLINK software version 1.07 (Boston, MA, USA) انجام و سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

پس از انجام PCR به روش ARMS، مشاهده قطعه‌ای به طول ۱۶۴ جفت باز بیانگر حضور آلل A و G بود که بر مبنای آن ژنوتیپ هر فرد تعیین شد. از سوی دیگر مشاهده قطعه‌ای به طول ۳۶۸ جفت باز به‌عنوان قطعه کنترل نشان‌دهنده انجام واکنش PCR و نشان‌دهنده صحت نتایج به‌دست آمده بود (شکل ۱).

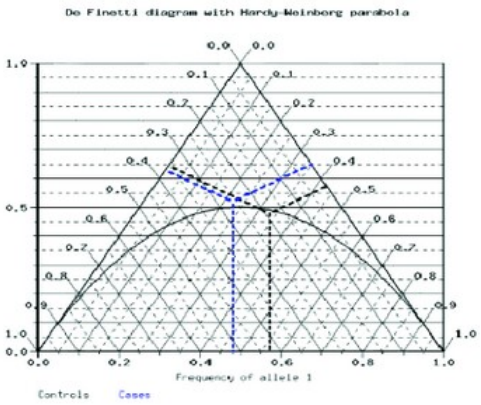
[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-11]

با توجه به یافته‌های به‌دست آمده در این مطالعه، توزیع ژنوتیپی پلی‌مورفیسم rs9340799 در هر دو گروه کنترل (P=۰/۱۲۴) و شاهد (P=۰/۲۰۴) از تعادل هاردی واینبرگ (Hardy-Weinberg Equilibrium, HWE) پیروی می‌کرد (شکل ۲) که بیانگر مناسب بودن انتخاب و نمونه‌گیری اولیه در این طرح بود. در این پژوهش بررسی فراوانی آاللی در گروه بیماران و شاهد نشان داد که فراوانی نسبی آالل (G, A) در گروه بیماران و شاهد به ترتیب عبارت بود از (۵۷٪ و ۴۳٪) و (۴۸٪و ۵۲٪) (جدول ۲). بر مبنای این نتایج آلل A دارای بیشترین فراوانی در گروه بیماران (۵۷٪) و آلل G دارای بیشترین فراوانی (۵۲٪) در گروه شاهد بود، اگرچه اختلاف معناداری



شکل ۱: الکتروفورز محصولات ARMS-PCR با طول قطعات ۱٦٤ و ۳٦۸ جفت باز حاصل تکثیر اختصاصی پلی‌مورفیسم rs9340799 بر روی ژل آگارز ۱/۸٪

ردیف ۱: فرد هموزیگوس AA. ردیف ۲و۳ : فرد هتروزیگوس AG. ردیف ۴: فرد همزیگوس AA، L: مارکر ۵۰ جفت بازی



شکل ۲: مقایسه فراوانی ژنوتیپی و تعادل هاردی واینبرگ در دو گروه مورد و شاهد

جدول ۱: مشخصات پرایمرهای مورد استفاده جهت تکثیر آلل نرمال و موتانت پلی‌مورفیسم rs9340799

نام پرایمر	توالی (′۳-′۵)	Tm	تعداد باز (bp)
Common Forward	CAGGGTTATGTGGCAATGACG	۵۹/۸	۲۱
Common Reverse	ATTACCTCTTGCCGTCTGTTGC	۶۰/۳	۲۱
Normal	CCAATGCTCATCCCAAGTCT	۵۷/۳	۲۰
Mutant	CCAATGCTCATCCCAAGTCC	۵۹/۴	۲۰

جدول ۲: توزیع فراوانی و فراوانی نسبی آلل‌های A و G در افراد بیمار و شاهد

	گروه تحت مطالعه			P*	OR** (CI ٪۹۵)***
	گروه بیمار	گروه شاهد	مجموع		
آلل					
A	۱۱۴(٪۵۷)	۹۶(٪۴۸)	۲۱۰	۰/۰۷	۱/۴۳(۰/۹۶-۲/۱۳)
G	۸۶(٪۴۳)	۱۰۴(٪۵۲)	۱۹۰		۱/۰۰ (رفرانس)****
مجموع	۲۰۰	۲۰۰	۴۰۰		

داده‌های جدول بر اساس تعداد (درصد) گزارش شد. نسبت شانس (Odds Ratio) بر مبنای Chi-square test محاسبه و P<۰/۰۵ از نظر آماری معنادار محسوب شد.

**OR= odd ratio, ***CI= confidence interval, ****Reference Category (Odds ratio: 1.00)

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-11]

جدول ۳: توزیع فراوانی و فراوانی نسبی ژنوتیپ‌های مشاهده شده در دو گروه مورد و شاهد

	گروه تحت مطالعه			P*	OR** (CI ٪۹۵)***
	گروه بیمار	گروه شاهد	مجموع		
ژنوتیپ					
AA	۲۲(٪۲۲)	۳۳ (٪۳۳)	۵۵	۰/۰۷	۲/۰۵(۰/۹۲-۴/۷۵)
AG	۵۲(٪۵۲)	۴۸ (٪۴۸)	۱۰۰	۰/۱۵	۱/۶۲(۰/۸۳-۳/۱۶)
GG	۲۶(٪۲۶)	۱۹ (٪۱۹)	۴۵		****(رفرانس) ۱/۰۰
مجموع	۱۰۰	۱۰۰	۲۰۰		

داده‌های جدول بر اساس تعداد (درصد) گزارش شد.

نسبت شانس (Odds Ratio) بر مبنای آزمون Chi-square محاسبه و P<۰/۰۵ از نظر آماری معنادار محسوب شد.

**OR= odd ratio, ***CI= confidence interval, ****Reference Category (Odds ratio: 1.00)

در فراوانی آللی در دو گروه مورد و شاهد مشاهده نشد (P=۰/۰۷). بر مبنای این نتایج فراوانی ژنوتیپ نرمال، هتروزیگوت و موتانت (AA, AG, GG) در گروه بیماران و شاهد به ترتیب (۲۶٪، ۵۲٪ و ۲۲٪) و (۱۹٪، ۴۸٪ و ۳۳٪) بود.

بر این اساس ژنوتیپ AG دارای بیشترین فراوانی در هر دو گروه مورد و شاهد بود. (جدول ۳). مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌های (AA, AG, GG) در دو گروه مورد و شاهد به کمک Chi-square test نشان‌دهنده عدم وجود اختلاف معنادار (P=۰/۰۷) در فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف بین بیماران و گروه شاهد بود. این نتایج حاکی از عدم وجود ارتباط معنادار میان پلی‌مورفیسم rs9340799 ژن ESRα و استعداد ابتلا به اندومتریوز در جمعیت مورد مطالعه بود.

بحث

پیام‌رسانی سلولی استروژن‌ها از طریق دو گیرنده استروژن یعنی گیرنده استروژن آلفا (ESRα) و گیرنده استروژن بتا (ESRβ) صورت می‌گیرد. هر دو گیرنده استروژن متعلق به خانواده‌ای از فاکتورهای رونویسی به نام خانواده گیرنده هسته‌ای (NR) می‌باشند که در اندومتر بیان می‌شوند ولی میزان بیان آنها در فازهای قاعدگی متفاوت است. در مجموع میزان ESRα نسبت به ESRβ در اندومتر بیشتر است و قسمت اعظم اثرات استروژن همچون تحریک پرولیفراسیون و همچنین تحریک بیان گیرنده پروژسترون توسط این گیرنده اعمال می‌شود.[۱۴-۱۶] در مطالعات فراوان انجام شده ارتباط میان پلی‌مورفیسم‌های ژن ESRα و برخی از بیماری‌ها مانند سرطان سینه، آلزایمر، سرطان پروستات گزارش شده است.[۱۷] در مطالعه حاضر ارتباط بین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم (rs9340799) ژن ESRα و اندومتریوز بررسی شده است. در پژوهشی توسط Xie و همکاران، ارتباط بین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم (rs9340799) و اندومتریوز مورد مطالعه قرار گرفت که نتایج حاصل نشان‌دهنده وجود ارتباط معنادار میان این پلی‌مورفیسم و استعداد ابتلا به اندومتریوز بود.[۱۸] هر چند نتایج به‌دست آمده توسط Wang و همکارانش، بیانگر عدم وجود ارتباط معنادار میان این پلی‌مورفیسم و استعداد ابتلا به اندومتریوز بود.[۱۹]

در ادامه این تحقیقات، Kim، Renner و همکارانشان به نتایج مشابهی دست یافتند که تمامی آنها بیانگر عدم وجود ارتباط میان ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم ESRα(rs9340799) و اندومتریوز بود.[۲۰و۲۱]

نتایج به‌دست آمده در مطالعه حاضر مبنی بر عدم ارتباط میان ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs9340799 و اندومتریوز، برابر با نتایج به‌دست آمده در اکثر مطالعات انجام شده در این زمینه بود. اگرچه عدم انطباق نتایج به‌دست آمده در مقایسه با برخی مطالعات انجام شده را می‌توان به تفاوت پیش‌زمینه‌های قومی و نژادی افراد شرکت‌کننده در این مطالعه با سایر جمعیت‌ها نسبت داد.

هرچند نقش عوامل محیطی و میانکنش میان ژن و محیط نیز می‌تواند در بروز این تفاوت‌ها موثر باشد. بروز ژنوتیپ‌های متفاوت

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-11]

در جمعیت‌های مختلف ممکن است به پیش زمینه‌های قومی و نژادی آن جمعیت وابسته باشد. علاوه بر این، فاکتورهای محیطی نیز ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز این بیماری ایفا کند. میانکنش‌های بین دو ژن نیز ممکن است به تفاوت در جمعیت‌های مختلف و یا میان افراد یک گروه نژادی کمک کند. با توجه به چند عاملی بودن و برهم کنش ژن‌های مختلف و همچنین تاثیر عوامل محیطی و ژنی در بروز این بیماری و نیز تفاوت‌هایی که از این لحاظ در جمعیت‌های مختلف وجود دارد، تحقیق حاضر که در یک جمعیت ایرانی انجام شده است به‌عنوان پایه‌ای در جهت شناخت مبانی مولکولی اندومتریوز در جامعه ایران مطرح بوده و می‌تواند بررسی‌های گسترده‌تر و بررسی نقش واریانت‌های ژنتیکی دیگر و همچنین نقش عوامل محیطی را در ادامه به دنبال داشته باشد. نتیجه این تحقیقات و جمع‌بندی یافته‌های به‌دست آمده در هر یک از آنها می‌تواند در نهایت منجر به شناسایی واریانت‌های ژنتیکی مرتبط با اندومتریوز شود که به نوبه خود می‌تواند امکان تشخیص زود هنگام بیماری در افراد مستعد، پیشگیری و درمان هر چه موثر تر افراد مبتلا به این بیماری را در مراکز درمانی و بیمارستانی فراهم آورد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم ژن ESRα (rs9340799) با خطر ابتلا به اندومتریوز در زنان مبتلای ایرانی" مصوب در مقطع کارشناسی ارشد در سال ۱۳۹۲ و کد ۶۶۸۵ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اجرا شده است.

References

1. Sayasneh A, Tsivos D, Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review. *ISRN Obstet Gynecol* 2011;2011:140310.
2. Al-Jefout M. Brief update on endometriosis treatment. *Middle East Fertil Soc J* 2011;16(3):167-74.
3. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science* 2005;308(5728):1587-9.
4. Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, Jonsson H, Manolescu A, Kong A, et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod* 2002;17(3):555-9.
5. Hansen KA, Eyster KM. Genetics and genomics of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53(2):403-12.
6. Ding Y, Chen ZF, Lin RY, Wang XF, Ding JB, Ai XZ, et al. Relationship between endometriosis and glutathione S-transferase M1, T1 genes of the Uygurs and Hans in Xinjiang. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004;39(2):101-4.
7. Kos M, Reid G, Denger S, Gannon F. Minireview: genomic organization of the human ERalpha gene promoter region. *Mol Endocrinol* 2001;15(12):2057-63.
8. Uno S, Zembutsu H, Hirasawa A, Takahashi A, Kubo M, Akahane T, et al. A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese. *Nat Genet* 2010;42(8):707-10.
9. Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, Macgregor S, Lin J, Lee SH, et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet* 2011;43(1):51-4.
10. Nyholt DR, Low SK, Anderson CA, Painter JN, Uno S, Morris AP, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet* 2012;44(12):1355-9.
11. Vivacqua A, Bonofiglio D, Recchia AG, Musti AM, Picard D, Andò S, et al. The G protein-coupled receptor GPR30 mediates the proliferative effects induced by 17beta-estradiol and hydroxytamoxifen in endometrial cancer cells. *Mol Endocrinol* 2006;20(3):631-46.
12. Paskulin DD, Cunha-Filho JS, Paskulin LD, Souza CA, Ashton-Prolla P. ESR1 rs9340799 is associated with endometriosis-related infertility and in vitro fertilization failure. *Dis Markers* 2013;35(6):907-13.
13. Trabert B, Schwartz SM, Peters U, De Roos AJ, Chen C, Scholes D, et al. Genetic variation in the sex hormone metabolic pathway and endometriosis risk: an evaluation of candidate genes. *Fertil Steril* 2011;96(6):1401-06.e3.
14. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;83(1-5):149-55.
15. Takahashi K, Nagata H, Kitao M. Clinical usefulness of determination of estradiol level in the menstrual blood for patients with endometriosis. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1989;41(11):1849-50.
16. Razzi S, Fava A, Sartini A, De Simone S, Cobellis L, Petraglia F. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomised woman. *BJOG* 2004;111(2):182-4.
17. Hsieh YY, Wang YK, Chang CC, Lin CS. Estrogen receptor alpha-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(2):117-22.
18. Xie J, Wang S, He B, Pan Y, Li Y, Zeng Q, et al. Association of estrogen receptor alpha and interleukin-10 gene polymorphisms with endometriosis in a Chinese population. *Fertil Steril* 2009;92(1):54-60.
19. Wang Z, Yoshida S, Negoro K, Kennedy S, Barlow D, Maruo T. 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(6):1650-6.
20. Kim SH, Choi YM, Jun JK, Kim SH, Kim JG, Moon SY. Estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism is associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005;84(3):774-7.
21. Renner SP, Strick R, Oppelt P, Fasching PA, Engel S, Baumann R, et al. Evaluation of clinical parameters and estrogen receptor alpha gene polymorphisms for patients with endometriosis. *Reproduction* 2006;131(1):153-61.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-11]

TUMJ Tehran University Medical Journal, March 2015; Vol. 72, No. 12: 808-813 Original Article

The -351A>G genetic polymorphism in the estrogen receptor alpha gene and risk of endometriosis: a case-control study

Reihaneh Asadi M.Sc.[1]
Parisa Mohamadynejad Ph.D.[1]
Fatemeh Davari Tanha M.D.[2]
Mahdi Safarpour M.Sc.[3]
Ahmad Ebrahimi Ph.D.[3*]

1- Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran.
2- Department of Obstetrics & Gynecology, and Reproductive Endocrinology, Vali-e-asr Reproductive Health Center, Tehran, University of Medical Science, Tehran, Iran.
3- Cellular and Molecular Research Center, Obesity Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[*] Corresponding author: Cellular and Molecular Research Center, Obesity Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, No. 24, Parvaneh St, Yemen St, Chamran Expressway, Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 22432500
E-mail: ae35m@yahoo.com

Abstract

Received: 30 Nov. 2014 Accepted: 28 Jan. 2015 Available online: 24 Feb. 2015

***Background*:** The major issue to address in endometriosis etiology is to identify the genetic changes in the disease and their occurrence in different populations. Uncovering these genetic changes may be important in developing potential biomarkers for early diagnosis and prognosis of endometriosis. Among all endometriosis susceptibility genes studied before, convincing association has been found with variants in the estrogen receptor alpha (ESR1) gene and this disease; however, the contributions of these genetic variants in different populations and ethnic groups are not similar. Accordingly, this study was carried out to replicate the previous findings to assess whether this polymorphism is associated with endometriosis in Iranian women.

***Methods*:** A case-control study was designed to determine the possible association between ESR1-351A>G variant and occurrence of endometriosis. The study group consisted of 100 subjects diagnosed with endometriosis as case group and 100 fertile women without endometriosis as controls recruited from subjects referred to the Tehran Women's General Hospital between January to September 2013. All subjects were genotyped for this marker using amplification refractory mutation system- polymerase chain reaction (ARMS-PCR). Association of risk allele (G) with endometriosis was assessed using PLINK software after age adjustment.

***Results*:** The results showed that the genotype frequencies were in Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) in both case (F=0.04, P:0.67) and control (F=0.02, P:0.83) groups. In addition, there were no significant differences between case and control groups in terms of genotype frequencies (P=0.17). Moreover, the results indicated that the presence of risk allele (G) did not significantly increase risk of endometriosis (OR: 1.43, 95%CI: 0.96-2.13, P=0.07).

Conclusion: The results do not support the previous findings of an association between -351A>G genetic polymorphism in ESR1 gene and endometriosis. Therefore, comprehensive genetic approaches including linkage analyses and family-based tests, together with a number of replication studies with large sample size, are needed to make conclusive claims about the role of this genetic polymorphism in susceptibility to endometriosis.

Keywords: case-control studies, endometriosis, estrogen receptor alpha, Iran, rs9340799, single nucleotide polymorphism.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-11]