مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۳، شماره ۱، فروردین ۱۳۹۴
صفحه: ۱۸۰۴-۱۷۹۶

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 23, No.1, Mar-Apr 2015
Pages: 1796-1804

بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم C1236T ژن MDR1 در مردان مبتلا به ناباروری ایدیوپاتیک در جمعیت گیلان

فرناز تاج بخش [۱]، فرهاد مشایخی [*۲]، علی حمیدی مدنی [۳]، محمد هادی بهادری [۴]

چکیده

مقدمه: ناباروری، ناتوانی زوجین در بارداری، بعد از ۱۲ ماه آمیزش‌های مداوم بدون پیشگیری تعریف می‌شود. P- گلیکوپروتئین یک انتقال دهنده درون غشایی است که سبب خروج مواد مضر از سلول شده و یک نقش حفاظتی در بافت‌های حساس نظیر بیضه‌ها را به عهده دارد. ژن MDR1 در جایگاه q21.1 کروموزوم ۷ قرار گرفته است. یکی از پلی‌مورفیسم‌های مربوط به ژن MDR1، پلی‌مورفیسم C1236T می‌باشد که در اگزون ۱۲ قرار گرفته است که در آن سیتوزین با تیمین جایگزین می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی پلی‌مورفیسم ژن MDR1 با ناباروری ایدیوپاتیک مردان است.

روش بررسی: در این مطالعه مورد- شاهدی، DNA ژنومی از لوکوسیت‌های خون ۱۳۶ مرد مبتلا به ناباروری ایدیوپاتیک و ۱۳۰ مرد سالم استخراج گردید. با استفاده از تکنیک PCR-RFLP و آنزیم EcoO109I ژنوتیپ‌ها تعیین شد.

نتایج: فراوانی ژنوتیپ‌های CC، CT و TT در افراد بیمار به ترتیب ۱۹/۱۲٪، ۳۹/۷۰٪ و ۴۱/۱۸٪ و فراوانی ژنوتیپی CC، CT و TT در افراد سالم به ترتیب ۱۲/۳۰٪، ۶۱/۵۴٪ و ۲۶/۱۶٪ بود.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج به دست آمده ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم ژن MDR1 و ناباروری ایدیوپاتیک مردان مشاهده شد(p= ۰/۰۰۱). نتایج به دست آمده پیشنهاد می کند که ژنوتیپ هتروزیگوت CT، احتمالا اثر محافظتی بر ناباروری دارد (۰/۸۴-۰/۲۳ CI:۰ ۹۵٪؛ OR=۰/۴۱، p=۰/۰۱). گرچه برای دستیابی به نتایج دقیق تر، بررسی در یک جامعه آماری بزرگتر لازم است.

واژه‌های کلیدی: ناباروری ایدیوپاتیک مردان، P- گلیکوپروتئین، پلی‌مورفیسم

۱- کارشناسی ارشد بیولوژی سلولی- تکوینی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران
۲- استاد گروه بیولوژی سلولی و تکوینی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران
۳- دانشیار گروه جراحی کلیه و مجاری ادراری- تناسلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گیلان، رشت، ایران
۴- دانشیار گروه بافت شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گیلان، رشت، ایران
* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۱۳۳۳۰۰۱۷، پست الکترونیکی: mashayekhi@guilan.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۴/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۹/۲۷

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-19]

مقدمه

ناباروری، ناتوانی در بارداری بعد از یک سال آمیزش‌های مداوم بدون پیشگیری تعریف می‌شود(۱). ناباروری یک اختلال چندعاملی است که در سطح جهانی ۱۰ تا ۱۵ درصد زوج‌ها را شامل می‌شود و عامل ۵۰٪ از ناباروری‌ها مربوط به مردان است(۲). در حال حاضر در جمعیت جهان ۷۲۴۰۰۰۰۰ نفر نابارور هستند و از این جمعیت، ۴۰ میلیون نفر به دنبال مراقبت‌های پزشکی ناباروری هستند. شیوع ناباروری در کشورهای در حال توسعه بیشتر است(۳،۴).

P- گلیکوپروتئین (P-gp: P-glycoprotein)، یک انتقال‌دهنده درون غشایی با وزن مولکولی ۱۷۰ کیلودالتون است که سبب خروج مواد مضر از سلول شده و یک نقش حفاظتی در بافت‌هایی نظیر بیضه ها را به عهده دارد. P-gp، محصول ژن MDR1 است که اولین عضو از خانواده (ABC: ATP Binding Cassette) می‌باشد(۵). ژن MDR1 به عنوان ژن مقاومت چندداروییی (Multidrug resistance gene) شناخته می‌شود. این ژن اولین عضو از خانواده ABC است. ژن MDR1 بر روی بخش q21.1 از کروموزوم ۷ واقع شده و محصول پروتئینی آن P-گلیگو پروتئین (P-gp: P-glycoprotein) می‌باشد(۶).

مطالعات نشان می‌دهد که P-gp در بیشتر سلول‌ها و بافت‌ها در سطح پایین بیان می‌شود اما در بعضی از بافت‌ها نظیر کلون، روده، مجاری پانکراس، مجاری صفراوی و لوله‌های پروکسیمال کلیه، غدد آدرنال و دستگاه تولیدمثل نر نظیر سلول‌های لیدیگ و سلول‌های سرتولی بیان آن بیشتر است. بنابراین بیان P-gp در سلول‌های اپی تلیال باعث دفع مواد زائد از سلول خواهد شد(۷). P-gp در حفاظت از سلول‌های سوماتیک بیضه، از زنوبیوتیک‌ها نقش دارد و تصور می‌شود، کاهش بیان P-gp در بافت بیضه احتمال آسیب بافتی را افزایش داده و می‌تواند در ایجاد ناباروری در مردان مؤثر باشد. تغییر در بیان و عملکرد P-gp در تغییر جذب، غلظت پلاسمایی، گسترش بافتی و دفع سوبسترای دارویی آن اثر خواهد داشت. تنوع در توالی نوکلئوتیدی ژن P-gp می‌تواند بر بیان و عملکرد آن اثر داشته باشد(۸).

بیش از ۳۰ پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) در توالی ژن MDR1 یافت شده است(۹). تفاوت در فراوانی این پلی‌مورفیسم‌ها در جمعیت‌های مختلف دیده می‌شود(۱۰) و از مهمترین SNP ها می‌توان به پلی‌مورفیسم C3436T در اگزون ۲۶، G2677T/A در اگزون ۲۱ و C1236T در اگزون ۱۲ اشاره کرد(۹،۱۱).

پلی‌مورفیسم C1236T تغییر بیان یا عملکرد پروتئین را نشان می‌دهد(۱۲) از طرفی مطالعات نشان می‌دهد که این SNP بر روی پایداری mRNA تأثیری ندارد. مطالعات نشان داد که پلی‌مورفیسم در این ناحیه موجب تبدیل باز آلی سیتوزین به تیمین شده و کدون GGC را به کدون GGT در موقعیت ۴۱۲ تغییر می‌دهد که هر دوی آنها اسید آمینه گلایسین را کد می‌کنند(rs1128503 | Gly412Gly)(۱۳)، این تغییر می‌تواند در سطح بیان محصول ژن اثر گذاشته و بیان آن را کاهش دهد. در نتیجه این کاهش بیان P-gp، سلول‌ها و بافت بیشتر در معرض آسیب‌های ناشی از سموم قرار می‌گیرند و امکان ابتلا به بیماری‌های مختلف نظیر سرطان و یا ناباروری بیشتر خواهد شد(۱۴). ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن MDR1 و ناباروری مردان در جمعیت لهستان توسط Droydzik و همکاران در سال ۲۰۰۹ میلادی تأیید شد. هدف از این تحقیق بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم C1236T ژن MDR1 و ناباروری ایدیوپتیک در مردان در جمعیت استان گیلان است.

روش بررسی

جهت انجام آزمایش، افراد مبتلا به ناباروری ایدیوپاتیک بر اساس آزمایشات تشخیص ناباروری نظیر معاینات فیزیکی، آزمایش اسپرماتوگرام و بررسی مایع منی و آزمایشات تخصصی انجام شده توسط پزشک ارولوژیست و با همکاری بخش درمان ناباروری بیمارستان الزهرای رشت معرفی و نمونه خونی از ۱۳۶ مرد مبتلا به ناباروری ایدیوپاتیک بر اساس حداقل نمونه مورد نیاز در مقالات مشابه مورد مطالعه، نظیر تحقیق Cizmarikova

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-19]

و همکاران تهیه شد(۱۵). از سوی دیگر نمونه‌های خونی از ۱۳۰ مرد سالم بارور به عنوان گروه شاهد، با همکاری آزمایشگاه رازی رشت جمع‌آوری گردید. محدوده سنی در هر دو گروه مورد مطالعه، بین ۲۵ تا ۴۰ سال بود و جهت گرفتن نمونه خون، پرسشنامه و رضایت نامه کتبی از بیماران گرفته شد. به منظور جلوگیری از لخته شدن، نمونه‌های خون به حجم ۳ میلی‌لیتر، درون لوله‌های آغشته به EDTA (EDTA Coated) ذخیره و لوله‌های حاوی نمونه به یخچال منتقل شدند تا در مراحل بعدی جهت استخراج DNA مورد استفاده قرار گیرند.

جهت استخراج DNA از نمونه‌های خون تهیه شده از کیت استخراج Gpp-Solution محصول شرکت ژن پژوهان استفاده شد. بعد از بررسی DNA استخراج شده از افراد سالم و بیمار توسط ژل آگارز ۱٪، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) توسط پرایمر طراحی شده برای توالی مورد مطالعه صورت گرفت و آنزیم مورد استفاده در این بخش نوعی Taq پلیمراز بوده و مقاومت بالایی نسبت به دمای مورد استفاده در واکنش PCR دارد. به منظور بررسی کیفیت محصولات حاصل از PCR، از ژل آگارز ۲٪ استفاده شد. برنامه واکنش دستگاه PCR در دستگاه Bio Rad به این صورت بود: ۵ دقیقه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای واسرشت سازی اولیه، سپس ۳۵ سیکل دمایی شامل واسرشت سازی ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال پرایمر ۵۸ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۵ ثانیه و سنتز پرایمر ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه انجام گرفت. در نهایت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای تکمیل چرخه PCR و سنتز پایانی باقی ماند. پرایمرهای مورد استفاده در این روش در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱: توالی‌های پرایمر به کار رفته برای تکثیر ژن MDR1

پرایمر	توالی (´3→´5)	طول (nt)	دمای ذوب (^oC)	محتوای GC (درصد)
Forward	AATGTTCACTTCAGTTACCCAT	۲۲	۵۷/۳	۳۶/۴
Reverse	CCACACCAATGATTTCCCGTA	۲۱	۵۶/۴	۴۷/۶

برای انجام RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism)، محصول PCR در مجاورت آنزیم EcoO109I (شرکت فرمنتاز- آلمان) قرار گرفت و بعد از ۲ ساعت که محصول PCR با آنزیم محدودالاثر انکوبه شدند، سپس محصولات به دست آمده روی ژل آگارز ۲٪ قرار گرفت. حضور آلل C سبب ایجاد یک جایگاه برش برای آنزیم EcoO109I ایجاد می‌شود، در حالی که اگر قطعه تکثیر شده دارای الل T باشد، جایگاه شناسایی آنزیم از بین می رود و برشی صورت نمی‌گیرد، لذا قطعه ۵۱۹ bp دست نخورده باقی می‌ماند. بنابراین سه نوع ژنوتیپ هموزیگوت CC، هتروزیگوت CT و هموزیگوت TT وجود دارد. در صورت وجود ژنوتیپ هموزیگوت CC دو باند ۲۱۹ bp و ۳۰۰ bp ایجاد می‌شود و در حضور ژنوتیپ هتروزیگوت CT سه باند ۲۱۹ bp، ۳۰۰ bp و ۵۱۹ به دست می‌آید، و هموزیگوت TT تنها یک باند ۵۱۹ bp دارد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار MedCalc نسخه ۱۲.۱ تجزیه و تحلیل شد. فراوانی‌های آللی و ژنوتیپی در هر دو گروه بیمار و کنترل مقایسه گردید. جهت تعیین تفاوت ژنوتیپی بین دو جمعیت بیمار و کنترل از آزمون‌های آماری (χ^2) Chi-Square و در صورت نیاز آزمون (OR: Odds Ratio) استفاده گردید.

نتایج

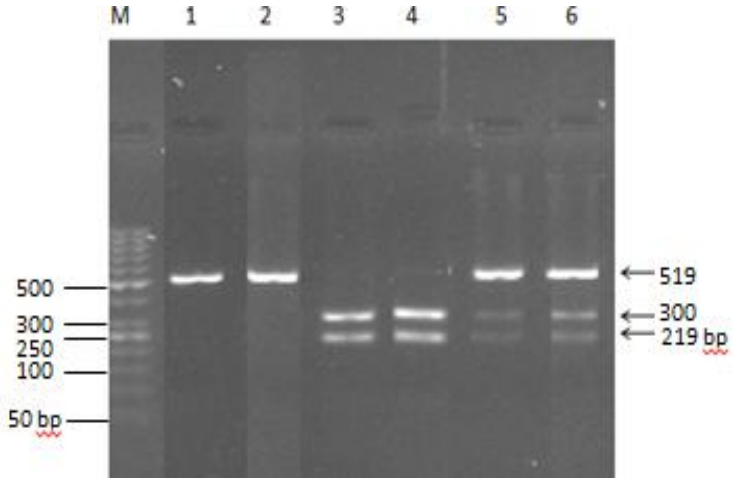
نتایج آزمایشات نشان داد که از بین ۱۳۶ مرد بیمار، ۰/۶۱ آلل T و ۰/۳۹ آلل C و در بین ۱۳۰ مرد سالم، ۰/۵۷ آلل T و ۰/۴۳ الل C می‌باشد. طی تجزیه و تحلیل آماری مربوط به فراوانی آللی ژن MDR1 مقدار χ^2 و P به ترتیب ۰/۷۶۵ و ۰/۳۸

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-19]

به دست آمد. تفاوت معنی‌دار در فراوانی آللی MDR1 بین دو گروه بیمار و کنترل مشاهده نشد (p=۰/۳۸). نمونه‌ای از نتایج حاصل از PCR-RFLP بر روی ژل آگارز ۲٪ در شکل ۱ آورده شده است.

در رابطه با فراوانی ژنوتیپی از میان ۱۳۶ مرد بیمار، ۵۶ نفر (۴۱/۱۸٪) دارای ژنوتیپ TT، ۵۴ نفر (۳۹/۷۰ ٪) دارای ژنوتیپ CT و ۲۶ نفر (۱۹/۱۲٪) دارای ژنوتیپ CC بودند و در گروه کنترل ۳۴ نفر (۲۶/۱۶٪) دارای ژنوتیپ TT، ۸۰ نفر (۶۱/۵۴٪) دارای ژنوتیپ CT و ۱۶ نفر (۱۲/۳۰٪) دارای ژنوتیپ CC بودند. با استفاده از نرم‌افزار MedCalc (نسخه ۱۲/۱) χ^2 =۱۲/۶۷۵ و P=۰/۰۰۱۸ به دست آمد. به منظور بررسی‌های دقیق‌تر از آزمون آنالیز ترکیبی استفاده شد (جدول ۲).

با توجه به جدول ۲، می‌توان دریافت که ژنوتیپ هتروزیگوت CT، اثر محافظتی بر ناباروری دارد (۶۱/۵٪ در افراد سالم در مقابل ۳۹/۷٪ در افراد نابارور) (CI:۰/۲۳-۰/۸۴ ۹۵٪؛ OR=۰/۴۱، p=۰/۰۱).



شکل ۱ محصولات RFLP روی ژل آگارز ۲٪

ردیف M نشان دهنده وزن مولکولی مارکر است. ردیف‌های ۱ و ۲ مربوط به ژنوتیپ TT، ردیف‌های ۳ و۴ مربوط به ژنوتیپ CC و ردیف های ۵ و ۶ مربوط به ژنوتیپ CT است.

جدول ۲: مقایسه نسبت شانس OR در دو گروه هتروزیگوت CT و هموزیگوت TT

	OR (95%CI)	P-Value
CC	۱ (ref)	-
CT	۰/۴۱۵۴ (۰/۲۳۸-۰/۸۴۶۶)	۰/۰۱۵۶
TT	۱/۰۱۳۶ (۰/۶۶۴۷-۲/۱۵۵۷)	۰/۹۷۲۱
CT+TT/CC	۰/۵۹۳۸ (۰/۳۰۲۱-۱/۱۶۷)	۰/۱۳۰۵

بحث

ناباروری، ناتوانی در بارداری بعد از یک سال آمیزش‌های جنسی مداوم بدون جلوگیری تعریف می‌شود(۱). امروزه ناباروری مشکل یک ششم از زوج‌هاست و جدیدترین مطالعات حاکی از آن است که عامل ۵۰ درصد از ناباروری‌ها مربوط به مردان می‌باشد(۲).

به طور کلی برای اینکه هر بخش از بدن، از جمله سیستم

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-19]

تولید مثلی بتواند فعالیت کارآمد خود را انجام دهد، وجود شرایط مناسب و حمایت کافی از سلول‌ها و بافت‌ها لازم است. به طور خاص، در صورتی که میزان مواد مضر و آسیب‌رسان در اطراف سلول‌های بیضه و اندام تولید مثلی افزایش یابد، احتمال ابتلا به ناباروری نیز افزایش خواهد یافت. P- گلیکوپروتئین، محصول ژن MDR1، یک پمپ درون غشایی است که در بافت‌های حساس از جمله بیضه‌ها تولید می‌شود و با خارج کردن مواد مضر مانند سموم، آفت‌کش‌ها و برخی از داروها از سلول، از بافت حمایت می‌کند. کاهش بیان P- گلیکوپروتئین می‌تواند خطر آسیب‌های محیطی را در بافت بیضه افزایش دهد. بر همین اساس بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژن MDR1 و ناباروری مردان می تواند حائز اهمیت باشد(۱۶).

MDR1 اولین انتقال دهنده از گروه ABC هاست که برای انجام فعالیت خود به ATP وابسته است. به غیر از آن، ۴۷ عضو دیگر از گروه ABC ها در ژنوم انسانی شناخته شده است(۱۷). ژن MDR1 (ژن مقاومت چند دارویی)، یک انتقال دهنده درون غشایی بوده و محصول پروتئینی آن P-glycoprotein است که انواع داروهای هیدروفوب و پپتیدها را از درون غشای پلاسمایی به بیرون آن انتقال می‌دهد و از انباشتگی سموم، مواد سرطان‌زا و متابولیت‌ها در سلول جلوگیری می‌نماید. در صورتی که میزان تولید این محصول به دلایل مختلف کاهش یابد، آسیب‌پذیری سلول‌ها نسبت به مواد سمی افزایش خواهد یافت(۱۸). P-glycoprotein به طور خاص در بیضه های مردان، درون سلول‌های اندوتلیالی لومن، سلول‌های لیدیگ، ماکروفاژهای بیضه و سلول‌های سرتولی وجود دارند ولی در جمعیت سلول‌های بنیادی مشاهده نشده اند. بنابراین P-gp در حفاظت از سلول‌های سوماتیک از زنوبیوتیک‌ها نقش دارد(۸). مطالعات نشان می‌دهد که بیش از ۳۰ جهش تک نوکلئوتیدی (SNPs) می‌تواند در ژن MDR1 انسانی در موقعیت‌های مختلف رخ دهد که بیشتر آنها تأثیری در عملکرد محصول ژن نخواهند داشت(۱۸). پلی‌مورفیسم C1236T تغییر بیان یا عملکرد پروتئین را نشان می‌دهد(۱۲) از طرفی مطالعات نشان می‌دهد که این SNP بر روی پایداری mRNA تأثیری ندارد. مطالعات نشان داد که پلی‌مورفیسم در این ناحیه موجب تبدیل باز آلی سیتوزین به تیمین شده و کدون GGC را به کدون GGT در موقعیت ۴۱۲ تغییر می‌دهد که هر دوی آنها اسید آمینه گلایسین را کد می‌کنند (rs1128503 | Gly412Gly) با این حال به دلیل تغییر آللی به فرم هتروزیگوت CT و یا تغییر به حالت هموزیگوت غیرمعمول TT می‌تواند در سطح بیان پروتئین تغییر ایجاد شود(۱۳).

در این تحقیق، ۱۳۶ مرد مبتلا به ناباروری ایدیوپاتیک و ۱۳۰ مرد سالم بارور برای پلی‌مورفیسم ژن MDR1 مورد بررسی قرار گرفتند. فراوانی ژنوتیپی در بین افراد بیمار (۱۹/۱۲٪) CC، (۳۹/۷۰٪) CT، (۴۱/۱۸٪) TT و فراوانی ژنوتیپی در بین افراد سالم به صورت (۱۲/۳۰٪) CC، (۶۱/۵۳٪) CT و (۲۶/۱۵٪) TT مشاهده شد. بر اساس نتایج به دست آمده، ارتباطی معنی‌دار بین پلی‌مورفیسم ژن MDR1 و ناباروری ایدیوپاتیک مردان مشاهده شد (p= ۰/۰۰۱).

مطالعات متفاوتی در زمینه ارتباط ژن MDR1 با بیماری‌های مختلف انجام شده است. Balcerczak و همکاران در مطالعه‌ای بیان ژن MDR1 و سرطان کلورکتال را در جمعیت لهستان مورد مطالعه قرار دادند و نشان دادند که تغییر در آلل‌های پلی‌مورفیسم C >T 1236 می‌تواند زمینه ایجاد سرطان کلورکتال را ایجاد کند(۱۹). Yang و همکاران نیز وجود ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن MDR1 و خطر ابتلا به سرطال کبد در جمعیت چین نشان دادند(۲۰). همچنین Hu و همکاران توانستند وجود ارتباط معنی‌دار بین پلی‌مورفیسم ژن MDR1 و سرطان سینه را در چین نشان دهند(۲۱). مطالعات مشابهی در ایران توسط Tatari و همکاران انجام شد که وجود ارتباط بین پلی‌مورفیسم C3435T ژن MDR1 و سرطان سینه را تأیید می‌کند(۲۲). علاوه بر این، Kato و همکاران ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم C>T 1236 ژن MDR1 و پاسخ بالینی به پاروکسیتین جهت درمان افسردگی را در جمعیت چین نشان دادند(۲۳). مطالعات متفاوتی نیز در کشورهای مختلف صورت گرفته و ارتباط معنی‌داری بین ژن مذکور با بیماری‌های مورد مطالعه یافت نشده است. بر اساس آزمایشات

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-19]

Oostenbrug و همکاران ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم ژن MDR1 و بیماری التهاب روده در جمعیت هلند یافت نشد(۲۴). Tan و همکاران نشان دادند که در جمعیت سنگاپور، ارتباط معنی‌داری بین ژن MDR1 و بیماری پارکینسون وجود ندارد(۲۵). ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن MDR1 و ناباروری مردان در جمعیت لهستان، توسط Droydzik و همکاران تأیید شد(۱۸).

نتیجه‌گیری

تغییر در بیان ژن MDR1 می تواند حساسیت سلول‌ها را نسبت به مواد مضر و آسیب‌های بافتی تغییر دهد. بنابراین نتیجه‌گیری می‌شود که ژن MDR1 با ناباروری ایدیوپاتیک در مردان ارتباط دارد(p= ۰/۰۰۱) بر اساس آزمون OR انجام شده، می‌توان دریافت که ژنوتیپ هتروزیگوت CT، اثر محافظتی بر ناباروری دارد (۶۱/۵٪ در افراد سالم در مقابل ۳۹/۷٪ در افراد نابارور) (OR=۰/۴۱ ؛۹۵٪ CI:۰/۲۳-۰/۸۴، p=۰/۰۱). این نتایج مربوط به بررسی یک جمعیت محدود بوده و جهت دریافت نتایج قطعی‌تر نیازمند افزایش جامعه آماری است. علاوه بر این، سن، نژاد، موقعیت جغرافیایی و عوامل محیطی می‌تواند در نتایج به دست آمده اثرگذار باشد.

سپاسگزاری

با تشکر از دانشگاه گیلان برای فراهم آوردن محیط سالم و کامل آزمایشگاهی جهت انجام این تحقیق ارزشمند و با سپاس فروان از بیمارستان الزهرای رشت و تمام افرادی که صمیمانه با اهدای خون خود ما را در انجام این پژوهش یاری کردند. امید است تا بهبودی بیماران عزیز نابارور هر چه زودتر حاصل شود.

References:

1- Purvis K, Christiansen E. ***Male infertility: current concepts***. Ann Med 1992; 24(4): 259-72.

2- Poongothai JENS, Gopenath TS, Manonayaki S. ***Genetics of human male infertility***. Singapore Med J 2009; 50(4): 336.

3- Vayena E, Rowe PJ, Peterson HB. ***Assisted reproductive technology in developing countries: why should we care?*** Fertility and Sterility 2002; 78(1): 13-15.

4- Olooto WE. ***Infertility in male; risk factors, causes and management-a review***. J Microbiol Biotechnol Res 2012; 2(4): 641-45.

5- Croop JM. ***P-glycoprotein structure and evolutionary homologies***. Cytotechnology 1993; 12(1-3): 1-32.

6- Tainton KM, Smyth MJ, Jackson JT, Tanner JE, Cerruti L, Jane SM, et al. ***Mutational analysis of P-glycoprotein: suppression of caspase activation in the absence of ATP-dependent drug efflux.*** Cell Death Differ 2004; 11(9): 1028-37.

7- Sharom FJ, Yu X, Lu P, Liu R, Chu JW, Szabó K, et al. ***Interaction of the P-glycoprotein multidrug transporter (MDR1) with high affinity peptide chemosensitizers in isolated membranes, reconstituted systems, and intact cells***. Biochem Pharmacol 1999; 58(4): 571-86.

8- Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, Inoue K, Ito S, Kanamori Y, et al. ***Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene***. J Pharmacol Exp Ther 2001; 297(3): 1137-43.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-19]

9- Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. ***Polymorphisms in Human MDR1 (P-glycoprotein): Recent Advances and Clinical Relevance&ast.*** Clin Pharmacol Ther 2004; 75(1): 13-33.

10- Chelule PK, Gordon M, Palanee Th, Page T, Mosam A, Coovadia HM, et al. ***MDR1 and CYP3A4 polymorphisms among African, Indian, and white populations in KwaZulu-Natal, South Africa***. Clin Pharmacol Ther 2003; 74(2): 195-96.

11- Illmer T, Schuler US, Thiede C, Schwarz UI, Kim RB, Gotthard S, et al. ***MDR1 gene polymorphisms affect therapy outcome in acute myeloid leukemia patients***. Cancer Res 2002; 62(17): 4955-62.

12- Sakurai A, Onishi Y, Hirano H, Seigneuret M, Obanayama K, Kim G, etal. ***Quantitative structure-activity relationship analysis and molecular dynamics simulation to functionally validate nonsynonymous polymorphisms of human ABC transporter ABCB1 (P-glycoprotein/MDR1)***. Biochemistry 2007; 46(26): 7678-93.

13- Kimchi-Sarfaty C, Marple AH, Shinar S, Kimchi AM, Scavo D, Roma MI, et al. ***Ethnicity-related polymorphisms and haplotypes in the human ABCB1 gene***. Pharmacogenomics 2007; 8(1): 29-39.

14- Wang D, Johnson AD, Papp AC, Kroetz DL, Sadée W. ***Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C> T affects mRNA stability***. Pharmacogenetics Genomics 2005; 15(10): 693-704.

15- Cizmarikova M, Podracka L, Klimcakova L, Habalova V, Boor A, Mojzis J, et al. ***MDR1 Polymorphisms and Idiopathic Nephrotic Syndrome in Slovak Children: Preliminary Results.*** Med Sci Monit 2015; 21: 59-68.

16- Sharom FJ, Didiodato G, Yu X, Ashbourne KJ. ***Interaction of the P-glycoprotein multidrug transporter with peptides and ionophores.*** J Biol Chem 1995; 270(17): 10334-41.

17- Sharom FJ. ***ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance***. Pharmacogenomics 2008; 9(1): 105-27.

18- Droydzik M, Stefankiewicz J, Kurzawa R, Górnik W, Baczkowski T, Kurzawski M. ***Association of the MDR1 (ABCB1) gene 3435C> T polymorphism with male infertility.*** Pharmacol Rep 2009; 61(4): 690-96.

19- Balcerczak E, Panczyk M, Piaskowski S, Pasz-Walczak G, Sałagacka A, Mirowski M. ***ABCB1/MDR1 gene polymorphisms as a prognostic factor in colorectal cancer***. Int J Colorectal Dis 2010; 25(10): 1167-76.

20- Yang D, Zhou F, Wang X, Gao H, Li G, Xue M. ***Association analysis between MDR1 gene polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma in Chinese population***. Biomarkers 2013; 18(3): 236-41.

21- Hu Y, Wang J, Tao H, Wang H, Zhang X, Cheng Y, Li R. ***Association analysis between MDR1 genetic variant and breast cancer risk factors in Chinese Han population***. Med Oncol 2013; 30(3): 1-5.

22- Tatari F, Salek R, Mosaffa F, Khedri A, Behravan J. ***Association of C3435T single-nucleotide polymorphism of MDR1 gene with breast cancer in an Iranian population***. DNA Cell Biol 2009; 28(5): 259-63.

23- Kato M, Fukuda T, Serretti A, Wakeno M, Okugawa G, Ikenaga Y, et al. ***ABCB1 (MDR1) gene polymorphisms are associated with the clinical response to paroxetine in patients with major depressive disorder***. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 2008; 32(2): 398-404.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-19]

24- Oostenbrug LE, Dijkstra G, Nolte IM, van Dullemen HM, Oosterom E, Faber KN, et al. ***Absence of association between the multidrug resistance (MDR1) gene and inflammatory bowel disease***. Scand J Gastroenterol 2006; 41(10): 1174-82.

25- Tan EK, Drozdzik M, Bialecka M, Honczarenko K, Klodowska-Duda G, Teo YY, et al. ***Analysis of MDR1 haplotypes in Parkinson's disease in a white population***. Neuro Sci Lett 2004; 372(3): 240-44.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-19]

Association of Mdr1 Gene C1236t Polymorphism with Idiopathic Males' Infertility in Guilan Population

Tajbakhsh F(MSc)[1], Mashayekhi F(PhD)[*2], Hamidi Madani A(MD)[3], Bahadori MH(PhD)[4]

[1,2]Department of Biology, University of Guilan, Rasht, Iran
[3]Department of Kidney and Urinary Tract Surgery, Guilan University of Medical Sciences, Rahst , Iran
[4]Department of Anatomy, Guilan University of Medical Sciences, Rahst, Iran

Received: 16 Jul 2014 ***Accepted:*** 16 Dec 2014

Abstract

Introduction: Infertility is defined as the inability of the couples to achieve pregnancy after 12 months of unprotected intercourse. P-glycoprotein (P-gp) also known as multidrug resistance protein 1 (MDR1) is an important protein of the cell membrane that pumps many foreign substances out of cells and has a protective role in sensitive tissues such as testis. MDR1 gene is located on q21.1 of chromosome 7. Hence, this study aimed to assess the association of MDR1 polymorphism and idiopathic male infertility.

Methods: In this study (case- control), DNA was extracted from blood leukocytes of 136 male patients with idiopathic infertility as well as 130 healthy men. Genotypes were determined by using PCR-RFLP technique and EcoO109I enzyme.

Results: The genotypes frequencies of CC, CT and TT in patient group were 19.12%, 39.70% and 41.18%, respectively, and the genotype frequencies of CC, CT and TT in control group were 12.30%, 61.54% and 26.16%, respectively.

Conclusion: The study findings revealed that a significant association was found between MDR1 polymorphism and idiopathic infertility (P= 0.001). Therefore, the results suggest that CT heterozygous genotype has a protective effect on male fertility (P= 0.01, OR= 0.41; 95%CI: 0.23- 0.84). However, to achieve more accurate results, it is necessary to examine a larger target population.

Keywords: Idiopathic male infertility; MDR; P-Glycoprotein; Polymorphism

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-19]

This paper should be cited as:
Tajbakhsh F, Mashayekhi F, Hamidi Madani A, Bahadori MH. ***Association of mdr1 gene C1236t polymorphism with idiopathic males' infertility in guilan population***. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2015; 23(1): 1796-1804.

****Corresponding author: Tel: +98 9113330017, Email: mashayekhi@guilan.ac.ir***