مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۴، شماره۱۲، اسفند ۱۳۹۵
صفحه: ۱۰۱۲-۱۰۰۴

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 24, No.12, Feb- Mar 2017
Pages: 1004- 1012

بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم درجی/ حذفی ژن ACE و ابتلا به لیومیومای رحمی در زنان ایرانی

شیرین شهبازی*[۱]، مهناز طرفه[۲]

چکیده

مقدمه: هنگامی که سلول‌های عضلانی صاف میومتر دیواره رحم با رشد غیرعادی همراه باشند، بیماری لیومیوما تظاهر می‌یابد. ژن ACE کد کننده کانورتازی است که عمدتاً در سلول‌های اندوتلیال عروقی ترشح می‌شود و در سیستم رنین آنژیوتانسین کنترل‌کننده فشارخون است. این ژن واجد یک پلی‌مورفیسم درجی/ حذفی (I/D) است که با افزایش سطح سرمی و بافتی ACE مرتبط می‌باشد. هدف این مطالعه بررسی ارتباط این پلی مورفیسم ژنی و ابتلا به میوم است.

روش بررسی: در یک مطالعه مورد- شاهدی، ۵۵ بیمار مبتلا به لیومیومای رحمی و ۷۸ خانم سالم مورد بررسی قرار گرفتند. پس از کسب رضایت، نمونه‌های خون جمع‌آوری و استخراج DNA توسط روش Salting-out انجام گرفت. تعیین ژنوتیپ با استفاده از واکنش PCR انجام گردید. محصولات تکثیر شده دو باند ۱۹۰ و ۴۹۰ جفت بازی را که به ترتیب نشان دهنده آلل D و آلل I هستند را نشان دادند. مقایسه گروه‌ها با استفاده از آنالیز کای مربع انجام گرفت.

نتایج: فرکانس آلل D در گروه بیمار ۰/۵۵ و در گروه کنترل ۰/۵۱ بوده است. همچنین فرکانس آلل I در گروه بیمار و شاهد به ترتیب ۰/۴۵ و ۰/۴۹ بودند. نتایج نشان داد که با در نظر گرفتن ژنوتیپ II به عنوان ژنوتیپ مرجع، افراد هموزیگوت DD از شانس خطر بیشتری برای ابتلا به میوم رحمی برخوردارند (نسبت شانس ۱/۳۷)؛ این در حالی است که افراد هتروزیگوت شانس خطر مشابه ای با ژنوتیپ مرجع II نشان دادند.

بحث: فشارخون بالا به طور قابل توجهی با فیبروئیدهای رحمی در ارتباط است. مشخص شده که آسیب آترواسکلروتیک عروق خونی رحم و فرآیندهای التهابی ناشی از آن ممکن است نقش مهمی در ایجاد میوم رحمی بازی کند. مطالعه حاضر رابطه مثبتی را بین پلی‌مورفیسم ACE (I/D) و ابتلا به میوم رحمی نشان داد. این یافته شاهدی بر نقش مهم سیستم رنین – آنژیوتانسین در پاتوژنز میوم است.

کلمات کلیدی: ژنACE1 ، لیومیوما، پلی‌مورفیسم درجی/ حذفی، سیستم رنین- آنژیوتانسین

۱ـ دانشیار گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس
۲- مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، بخش پزشکی مولکولی انستیتو پاستور ایران
*** (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۲۳۹۷۴۳۸۴ ، پست الکترونیکی:** sh.shahbazi@modares.ac.ir
تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۷/۳

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

مقدمه

لیومیومای رحمی شایع‌ترین تومور خوش‌خیم زنان است که از سلول عضلانی صاف میومتر منشأ می‌گیرد (۱،۲). در بیشتر مواقع ابتلا به میوم‌ها نشانه خاصی نداشته ولی در صورت علامت‌دار بودن علائم بالینی این تومورها برحسب اندازه و جایگاهشان می‌تواند متفاوت باشد که بیشتر به صورت دردهای مزمن لگنی و قاعدگی دردناک تظاهر می‌یابد. در مواردی ابتلا به این ضایعات می‌تواند منجر به نازایی نیز شود (۳). تحقیقات جدید نشان می‌دهد که احتمالاً این توده‌ها از موتاسیون‌های سوماتیک در سلول‌های میومتر منشأ می‌گیرند. همچنین مشخص شده که احتمال بروز این تومورهای خوش‌خیم در بستگان درجه یک خانم هایی که میوم دارند، ۲/۵ برابر جمعیت عادی است که مؤید اثر ژن‌ها در پاتوژنز این بیماری است (۴).

عوامل خطر ساز متعددی برای میوم شناسایی شده است. اولین قاعدگی زود هنگام با ریسک ابتلا به میوم همراه بوده است. به نظر می‌رسد شروع زود هنگام قاعدگی باعث افزایش دوره‌های تقسیم سلولی میومتر در طی سال‌های باروری می‌شود. درنتیجه ریسک جهش ژنی نیز به همین ترتیب افزایش می‌یابد به صورتی که با افزایش سن، شیوع میوم در دوران باروری افزایش پیدا می‌کند (۵). استروژن نیز از محرک‌های اصلی رشد میوم است. در بررسی‌های کلینیکی رشد لیومیوما در حضور میزان بالای استروژن در دوران باروری و کاهش آن در دوران یائسگی با افت استروژن اثبات شده است. همچنین هیپرانسولینمی به عنوان ریسک فاکتور در نظر گرفته می‌شود، چون انسولین می‌تواند باعث تحریک عضلات صاف و تکثیر به وسیله افزایش هورمون‌های تخمدان شود (۶).

اگرچه هنوز علت ایجاد لیومیوم به‌درستی مشخص نیست اما گروه‌های ژنی خاصی بیشتر مورد تحقیق قرار گرفته‌اند. ژن‌هایی که رشد سلول‌های عضلانی دیواره رحم را تسریع می‌کنند، می‌توانند در این امر دخیل باشند. همچنین ناهنجاری‌های عروق خونی رحم هم می‌تواند عامل مؤثری در ابتلا به میوم به حساب آید (۷).

آنزیم (ACE: Angiotensin-I converting enzyme) که عمدتاً در سلول‌های اندوتلیال عروقی ترشح می‌شود در سیستم رنین–آنژیوتانسین نقش مهمی ایفا کرده و کنترل‌کننده فشارخون می‌باشد. اخیراً ارتباط ژنی این آنزیم و ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مشخص شده است و مطالعاتی در دیگر بیماری‌های زنان مانند سرطان پستان و میوم صورت پذیرفته است (۸).

ژن ACE بر روی کروموزوم 17q23.3 قرار گرفته و از ۲۶ اگزون و ۲۵ اینترون با گسترشی حدود ۲۰ کیلو باز تشکیل شده است. ایزوفرم‌هایی از این ژن شناسایی شده است که در ناحیه N-terminus با یکدیگر فرق دارند. بیشترین ایزوفرم یافت شده ایزوفرم ۱ یا Endothelial form است که یک mRNA ۵۰۰۰ جفت بازی داشته و کدکننده پروتئین ۱۳۰۶ اسیدآمینه‌ای است (۹).

ژن ACE واجد یک پلی‌مورفیسم درجی / حذفی(I/D) است که دربرگیرنده ۲۸۷ جفت باز از تکرار Alu در اینترون ۱۶ است. این پلی‌مورفیسم (rs 4646994) سه ژنوتیپ هموزیگوت II، هموزیگوت DD و هتروزیگوت ID را ایجاد می‌کند. هموزیگوت DD با افزایش سطح سرمی و بافتی ACE مرتبط است. مطالعات متعددی در زمینه ارتباط این پلی‌مورفیسم و بیماری‌های قلبی و دیابت (۱۰) و همچنین در انواع سرطان‌ها صورت گرفته است (۱۱).

از آنجا که میوم‌ها یکی از شایع‌ترین اندیکاسیون هیسترکتومی بوده و بار مالی هزینه‌های دارویی و غیر دارویی برای کشورها دارد، مطالعات بر روی این بیماری به یکی از اولویت‌های تحقیقاتی دنیا بدل شده است. در این مطالعه ارتباط بین پلی‌مورفیسم درجی/ حذفی ژن ACE و ابتلا به لیومیومای رحمی در زنان ایرانی مورد مطالعه قرار گرفته است.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

روش بررسی

در قالب یک مطالعه مورد–شاهدی ۵۵ بیمار مبتلا به لیومیومای رحمی و ۷۸ خانم سالم به‌عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌ها در طی سال‌های ۹۲-۹۴ از بیمارستان‌های میرزا کوچک خان تهران و بیمارستان امام خمینی جمع‌آوری گردید. با کمک پرسشنامه طراحی شده که به تایید متخصص زنان رسیده بود، اطلاعات اولیه از هر دو گروه جمع‌آوری گردید. پس از کسب رضایت، ۲-۳ میلی‌لیتر خون محیطی در لوله‌های استریل حاوی EDTA جمع‌آوری شد. استخراج DNA توسط روش Salting-out و بر اساس پروتکل مربوطه صورت گرفت. غلظت و کیفیت DNA استخراج شده توسط دستگاه نانودراپ و الکتروفورز آگارز مورد بررسی قرار گرفت.

تعیین ژنوتیپ با استفاده از واکنش PCR انجام گردید تا با بررسی اختلاف سایز باندها، موارد درج و حذف مشخص شود. توالی پرایمرهای استفاده شده به ترتیب:

Forward

5’-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT

Reverse

5’-GATGTGGCCATCTTCGTCAGAT است (۱۱-۹). واکنش PCR با مقادیر زیر در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر صورت پذیرفت:

2X PCR master mix (Ampliqon–Pishgam) حاوی $MgCl_2$ با غلظت نهایی ۱/۵ میلی‌مولار، dNTPs با غلظت نهایی ۰/۲ میلی‌مولار و ۱ واحد آنزیم Taq polymerase، ۴۰ نانوگرم DNA الگو و پرایمرها هرکدام با غلظت نهایی ۰/۴ میلی‌مولار.

برنامه PCR با واسرشته سازی اولیه ۵ دقیقه‌ای در دمای 94^oC و ۳۰ سیکل با برنامه 94^oC یک دقیقه، 58^oC یک دقیقه، 72^oC دو دقیقه و در نهایت دمای 72^oC دو دقیقه در دستگاه PCR محصول شرکت ABI تنظیم گردید. سپس محصولات حاصل از PCR روی ژل آگارز ۱/۵٪ الکتروفورز گردید. محصولات تکثیر شده دو باند ۱۹۰ و ۴۹۰ جفت‌بازی را که به ترتیب نشان‌دهنده آلل D و آلل I هستند را در بر دارند. مواردی که محصولات PCR تنها یک باند ۱۹۰ جفت‌بازی را نشان دادند جهت بررسی دقیق‌تر نمونه‌ها با جفت پرایمر دیگری تکثیر می‌شوند. توالی جفت پرایمرهای جدید به شرح زیر می‌باشد:

Forward

5’-TGGGACCACAGCGCCCGCCACTAC

Reverse

5’-TCGCCAGCCCTCCCATGCCCATAA

برنامه PCR مانند تکثیر اول صورت می‌گیرد فقط دمای انیلینگ در 64^oC تنظیم گردید. پس از انجام الکتروفورز رویت باند تکی ۳۳۵ جفت بازی نشان دهنده وجود یک آلل I است که احتمال عدم شناسایی آن در PCR اول وجود داشته است. این دسته از نمونه‌ها نهایتاً ژنوتیپ ID در نظر گرفته شدند.

آنالیز آماری:

محاسبات حجم نمونه با در نظر گرفتن Confidence Level 80% و Power 80% با کمک نرم‌افزار EPI Info 7.0.9.34(2012) صورت پذیرفته است. توزیع ژنوتیپی به طور متوسط ۵۰٪ برای هر آلل در نظر گرفته شد. بعد از جمع‌آوری اطلاعات، با تهیه فایل آماری SPSS نسخه ۱۶ داده‌ها جمع‌بندی و آنالیز گردید. جهت مقایسه گروه‌ها در مورد داده‌های کمی از آنالیز واریانس یک‌طرفه و در مورد داده‌های کیفی از آنالیز کای مربع استفاده شد.

نتایج

محدوده سنی افراد در گروه بیماران ۲۸-۵۵ سال و با میانگین ۷/۳±۳۷/۵ و محدوده سنی افراد گروه کنترل ۲۵-۵۹ سال، با میانگین ۱۱/۶±۴۰/۸ سال بود. نتایج مستخرج از پرسشنامه نشان داد که شکایت اصلی بیماران خونریزی‌های غیرطبیعی رحمی است. از نظر تقسیم بندی نوع میوم ۲۶ مورد (۴۷/۳٪) از موارد درگیری به نوع اینترامورال، ۱۹ مورد (۳۵/۵٪) به ساب سروز و ۸ مورد

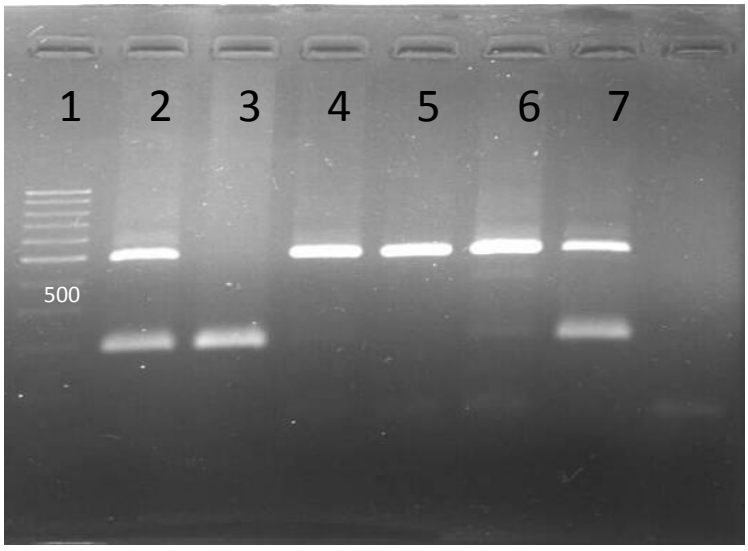
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

(۱۴/۵٪) به درگیری ساب موکوس اختصاص یافته بود. دو مورد باقی مانده که ۳/۷٪ موارد را به خود اختصاص می‌داد نوع میوم به طور غالب مشخص نشد و ترکیبی از انواع بالا دیده شده بود.

پس از استخراج DNA، با استفاده از پرایمرهای مستقیم و معکوس، ناحیه ژنی مربوط توسط PCR تکثیر گردید. پس از رنگ‌آمیزی، نوع واریانت و ژنوتیپ هر فرد از طریق باندهای مشاهده شده تعیین شد. جدول ۱ تفکیک سایز باندها جهت تعیین ژنوتیپ را نشان می‌دهد.

جدول ۱: تفکیک سایز باندها بعد از هضم آنزیمی جهت تعیین ژنوتیپ افراد

ژنوتیپ پلی‌مورفیسم درجی / حذفی(I/D)	تعداد و اندازه باندها
هموزیگوت II	۱ باند با اندازه ۴۹۰ جفت باز
هتروزیگوت ID	۲ باند با اندازه های ۱۹۰ و ۴۹۰ جفت باز
هموزیگوت DD	۱ باند با اندازه ۱۹۰ جفت باز



شکل ۱: ژل الکتروفورز بعد از PCR

شکل ۱ تصویر مربوط به ژل الکتروفورز بعد از PCR را نشان می‌دهد به صورتی که ژنوتیپ های مختلف در آن مشخص شده است.

ژل الکتروفورز از سمت چپ چاهک شماره ۱ مارکر ۱۰۰bp، چاهک‌های شماره ۲ و ۷ ژنوتیپ هتروزیگوت ID، چاهک شماره ۳ ژنوتیپ هموزیگوت DD و چاهک‌های شماره ۴، ۵ و ۶ ژنوتیپ هموزیگوت II و چاهک شماره ۸ کنترل منفی را نشان می‌دهد.

همان‌گونه که در منابع آمده است جهت بررسی تکمیلی نمونه‌های با ژنوتیپ DD که تنها باند ۱۹۰ جفت بازی را نشان داده بودند PCR دومی انجام شد که در صورتی که آلل I با تکثیر اول مشخص نشده باشد با پرایمرهای اختصاصی دوم تکثیر می‌شدند.

آنالیزهای آماری نشان داد فرکانس آلل D در گروه بیمار ۰/۵۵ و در گروه کنترل ۰/۵۱ بوده است. همچنین فرکانس آلل I در گروه بیمار و شاهد به ترتیب ۰/۴۵ و ۰/۴۹ بودند. توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های سه‌گانه این پلی‌مورفیسم هم در جدول شماره ۲ آورده شده است.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

جدول ۲: توزیع فراوانی ژنوتیپ‌ها در گروه‌های مورد مطالعه

		تعداد	درصد	تعداد	درصد
ژنوتیپ پلی‌مورفیسم درجی / حذفی(I/D)	ID	۲۸	۵۰/۹	۴۳	۵۵/۱
	II	۱۱	۲۰	۱۷	۲۱/۸
	DD	۱۶	۲۹/۱	۱۸	۲۳/۱

با کمک نرم‌افزار SPSS و با در نظر گرفتن Confidence Interval 95% آنالیز آماری مربع کای انجام شد. مشخص شد که با در نظر گرفتن ژنوتیپ II به عنوان ژنوتیپ مرجع، افراد هموزیگوت DD از شانس خطر بیشتری برای ابتلا به میوم رحمی برخوردارند (Odds ratio 1.37; Confidence Interval 95% 0.49-3.78; chi-square 0.37). این در حالی است که افراد هتروزیگوت شانس خطر مشابه ای با ژنوتیپ هموزیگوت مرجع نشان دادند

(Odds ratio 1.00; Confidence Interval 95% 0.41-2.46; chi-square 0.00).

بحث

تحقیقات نشان می‌دهد که ممکن است لیومیوم از یک یا چند جهش در سلول‌های عضلات صاف میومتری که با فیبروزهای بافت همبند محاصره شده است، به وجود بیاید (۱۲). شناسایی فاکتورها و مکانیسم مولکولی انتقال سلولی از میومتر به میوم هنوز ناشناخته است. اگر چه نمودار بیان ژن در لیومیوم عدم تنظیم هزاران ژن که منجر به عدم ایفای نقش عملکردی آن‌ها در روند تکثیر، تمایز و شکل‌دهی محصولات ماتریکس خارج سلولی می‌شود را نشان می‌دهد (۱۳). علاوه بر آن ژن‌های ویژه‌ای هستند که در رابطه با لیومیوم رحمی شناسایی شده‌اند. مطالعات اخیر در جوامع مختلف نشان می‌دهد که جهش‌های سوماتیک اگزون ۲ ژن MED12 در ۵۰ تا ۸۰ درصد زنان مبتلا به لیومیوم وجود دارد (۱۴). همچنین جهش‌های تکراری این ژن در ۱۶۴ بیمار مبتلا به لیومیوم مورد بررسی قرار گرفت و وجود این ارتباط تایید شد (۱۵). در مطالعه‌ای در جمعیت ایرانی این جهش‌ها در نمونه‌های بافتی بیماران مبتلا به لیومیوم مشاهده شد (۱۶).

فشارخون بالا به طور قابل توجهی با فیبروئیدهای رحمی در ارتباط است. اگر چه ارتباط بین این دو به خوبی روشن نشده است اما مشخص شده که آسیب آترواسکلروتیک عروق خونی رحم و فرآیندهای التهابی ناشی از آن ممکن است نقش مهمی در ایجاد میوم رحمی بازی کند. به علاوه عوامل غدد درون‌ریز مربوط به فشارخون مانند آنژیوتانسین II هم در پاتوژنز بیماری مورد شک واقع شده‌اند به صورتی که حدس زده می‌شود که گسترش فیبروئید را از طریق گیرنده Angiotensin II type I کنترل کنند.

همراهی فشارخون بالا با میوم رحمی در چندین مطالعه بررسی شده است. بوینتون-جارت و همکاران اولین شواهد رابطه بین فشارخون دیاستولیک و بروز فیبروئید را نشان دادند. همچنین مشخص شده که فشارخون بالاتر در ارتباط با خطر بالاتر فیبروئید است (۱۷). دلایل این ارتباط در سیستم رنین- آنژیوتانسین شرح داده شده است. آنژیوتانسین II یک عملکرد پرولیفراتی دارد که در آن هیپرتروفی قلب و عضله صاف عروق را تحریک می‌کند. همچنین مشخص شده است که بافت میومتر بیان‌کننده میزان بالایی از گیرنده آنژیوتانسین می‌باشد که در طی حاملگی ناپدید می‌شوند (۱۸).

این شواهد نشان‌دهنده نقش ACE در فیزیولوژی و پاتولوژی آنژیوژنز میومتر است. همان‌گونه که قبلاً اشاره

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

شد، یکی از تئوری‌های مورد توجه ایجاد میوم نقایص آنژیوژنز است. مشخص شده است که ژنوتیپ DD پلی‌مورفیسم ACE (I/D) با افزایش سطح سرمی و بافتی این آنزیم همراه است (۱۹).

مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۷ که بر روی جمعیت تایوانی انجام گرفته بود نشان داد که وجود آلل I با ابتلا به میوم رحمی در ارتباط است. نتایج این مطالعه نشان داد که ژنوتیپ هموزیگوت II در ۲۵٪ مبتلایان به میوم رحمی در مقایسه با ۱۰/۲٪ در افراد کنترل دیده می‌شود. از نظر توزیع اللی، آلل I، ۳۶/۷ درصد در بیماران و ۲۵٪ در افراد کنترل محاسبه گردید (۲۰).

در مطالعه مشابهی که در جمعیت ترکیه صورت گرفت فراوانی‌های پلی‌مورفیسم ACE (I/D) در ۷۲ بیمار مبتلا به میوم در مقایسه با گروه کنترل، مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه بر خلاف مطالعه قبلی فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت II در گروه بیماران کمتر از گروه کنترل گزارش گردید (۱۲/۵ درصد در مقایسه با ۱۸ درصد). فراوانی آلل I هم در دو گروه اختلاف معنی‌داری نشان نداد و در هر دو گروه ۳۵٪ بود (۲۱).

در مطالعه ما فراوان‌ترین ژنوتیپ مشاهده شده ID بود که در ۵۰/۹٪ مبتلایان به میوم رحمی و ۵۵/۱ درصد افراد سالم مشاهده شد. ژنوتیپ DD در ۲۹/۱ درصد از بیماران در مقابل ۲۳/۱ درصد از افراد کنترل مشاهده شد.

نتایج به دست آمده ازنظر توزیع فراوانی آللی با گزارش-های قبلی از ایران مطابقت داشت. مطالعه‌ای در بیماران ایرانی دیابت نوع ۲ نشان داد که فراوانی ژنوتیپ II در گروه کنترل ۲۵/۵ درصد بوده است (۲۲). اگرچه این فراوانی در مطالعه‌ای از غرب کشور ۴۲/۷ درصد گزارش شده است که در بیماران قلبی عروقی صورت پذیرفته بود و همراهی این پلی‌مورفیسم با پلی‌مورفیسم ژن PON1 در وخامت بیماری‌های قلبی عروقی نشان داده شده بود (۲۳).

نتیجه‌گیری

به عنوان نتیجه‌گیری، مطالعه حاضر رابطه مثبتی را بین پلی مورفیسم ACE (I/D) و ابتلا به میوم رحمی نشان داد. این یافته شاهدی بر نقش مهم سیستم رنین–آنژیوتانسین در پاتوژنز میوم است. مکانیسم‌های دقیق این اثرات می‌تواند در تحقیقات بعدی با تمرکز بر تغییرات فشارخون در بیماران میوم و همچنین مطالعات in-vitro برای تشریح مکانیسم‌های مولکولی عملکرد آنژیوتانسین در بافت میومتر، مشخص شود. به نظر می‌رسد که این مطالعات شواهد جدیدی از نقش عوامل مختلف غیر هورمونی در تحریک شروع و رشد میوم رحمی را ارائه خواهند داد.

References:

1- Ferenczy A, Richart RM, Okagaki T. ***A comparative ultrastuctural study of leiomyosarcoma, cellular leiomyoma, and leiomyoma of the uterus***. Cancer 1971; 28(4): 1004-18.

2- Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Nonogaki H, Mori T. ***Mitotic activityin uterine leiomyomas during the menstrual cycle***. Am J Obstet Gynecol 1989; 160(3): 637-41.

3- Schaffer JI, Wai CY, Boreham MK. ***Etiology of pelvic organ prolapse***. Clin Obstet Gynecol 2005; 48(3): 639-47.

4- Zupi E, Sbracia M, Marconi D, Munro MG. ***Myolysis of uterine fibroids: is there a role?*** Clin Obstet Gynecol 2006; 49(4): 821-33.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

5- Flake GP, Andersen J, Dixon D. ***Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review.*** Environ Health Perspect 2003; 111(8): 1037-54.

6- Faerstein E, Szklo M, Rosenshein NB. ***Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation***. American journal of epidemiology 2001; 153(1): 9-11.

7- Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. ***A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata.*** Fertil Steril 1998; 70(3): 432-439.

8- Jia H, Wang B, Yu L, Jiang Z. ***Association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis.*** Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS 2013; 14(3): 255-262.

9- Puthucheary Z, Skipworth JR, Rawal J, Loosemore M ,Van Someren K, Montgomery HE. ***The ACE gene and human performance: 12 years on***. Sports medicine 2011; 41(6): 433-448.

10- Zhang Z, Xu G, Liu D, Fan X, Zhu W, Liu X. ***Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism contributes to ischemic stroke risk: a meta-analysis of 50 case-control studies***. PloS one 2012; 7(10): e46495.

11- Yu ZY, Chen LS, Zhang LC, Zhou TB. ***Meta-analysis of the relationship between ACE I/D gene polymorphism and end-stage renal disease in patients with diabetic nephropathy.*** Nephrology 2012; 17(5): 480-487.

12- Blake RE. ***Leiomyomata uteri: hormonal and molecular determinants of growth.*** J Natl Med Assoc 2007; 99(10): 1170-1184.

13- Luo X, Chegini N. ***The expression and potential regulatory function of microRNAs in the pathogenesis of leiomyoma***. Semin Reprod Med 2008; 26(6): 500-514.

14- Heinonen HR, Sarvilinna NS, Sjoberg J, Kampjarvi K, Pitkanen E, Vahteristo P, et al. ***MED12 mutation frequency in unselected sporadic uterine leiomyomas.*** Fertil Steril 2014; 102(4): 37-42.

15- Makinen N, Mehine M, Tolvanen J, Kaasinen E, Li Y, Lehtonen HJ, et al. ***MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas***. Science 2011; 334(6053): 252-255.

16- Shahbazi S, Fatahi N, Amini-Moghaddam S. ***Somatic mutational analysis of MED12 exon 2 in uterine leiomyomas of Iranian women.*** American journal of cancer research 2015; 5(8): 2441-2446.

17- Boynton-Jarrett R, Rich-Edwards J, Malspeis S, Missmer SA, Wright R. ***A prospective study of hypertensionand risk of uterine leiomyomata***. American journal of epidemiology 2005; 161(7): 628-38.

18- Dinh DT, Frauman AG, Johnston CI, Fabiani ME. ***Angiotensin receptors: distribution, signalling and function.*** Clinical science 2001; 100(5): 481-492.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

19- Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. ***An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels.*** The Journal of clinical investigation 1990; 86(4): 343-346.

20- Hsieh YY, Lee CC, Chang CC, Wang YK, Yeh LS, Lin CS. ***Angiotensin I-converting enzyme insertion-related genotypes and allele are associated with higher susceptibility of endometriosis and leiomyoma.*** Molecular reproduction and development 2007; 74(7): 808-14.

21- Gultekin GI, Yilmaz SG, Kahraman OT, Atasoy H, Dalan AB, Attar R, et al. ***Lack of influence of the ACE1 gene I/D polymorphism on the formation and growth of benign uterine leiomyoma in Turkish patients.*** Asian Pacific journal of cancerprevention: APJCP 2015; 16(3):1123-7.

22- Moradzadegan A, Vaisi-Raygani A, Nikzamir A, Rahimi Z. ***Angiotensin converting enzyme insertion/deletion (I/D) (rs4646994) and Vegf polymorphism (+405G/C; rs2010963) in type II diabetic patients: Association withthe risk of coronary artery disease***. J the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS 2015; 16(3): 672-80.

23- Vaisi-Raygani A, Rahimi Z, Tavilani H, Vaisi-Raygani H, Kiani A, Aminian M, et al. ***Synergism between paraoxonase Arg 192 and the angiotensin converting enzyme D allele is associated with severity of coronary artery disease.*** Molecular biology reports 2012; 39(3): 2723-31.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]

Exploring the Link between ACE Insertion/Deletion (I/D) Polymorphism and Uterine Leiomyomas

Shirin Shahbazi [1*], Mahnaz Torfeh [2]

[1] Department of Medical Genetics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
[2] Biotechnology Research Center, Molecular Medicine Department, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Received: 11 Jan 2016 **Accepted:** 21 Feb 2017

Abstract

Introduction: Uterine leiomyomas arise from the proliferation of smooth muscle cells. ACE gene encodes a convertase enzyme mainly secreted in vascular endothelial cells which is involved in the renin–angiotensin system and blood pressure controlling. This gene has an insertion/deletion (I/D) polymorphism correlates to serum and tissue ACE levels. The aim of this study is to elucidate the relationship between ACE gene variation and the development of myom.

Methods: The samples of 55 uterine leiomyoma patients and 78 healthy women were studied. After obtaining informed consent, blood samples were collected and DNA extraction was performed by Salting-out method. Genotyping was performed using PCR reaction. The amplified products were two bands of 190 and 490 bp, which represents D allele and I allele, respectively. Statistical analysis was done using Chi-square test.

Results: The D allele frequency was 0.55 in the patient group and 0.51 in the control group. The I allele frequencies in the two groups were 0.45 and 0.49, respectively. The results showed that taking the II genotype into account as reference genotype; homozygous DD individuals were at increased risk of uterine myoma (Odds ratio: 1.37). However, heterozygous ID showed a similar risk with the II genotype as the reference group.

Conclusion: High blood pressure is significantly associated with uterine fibroids. It has been shown that atherosclerotic damage of uterine blood vessels and the inflammatory process caused by it may play an important role in the development of uterine myoma. This study indicates a positive relationship between the ACE (I/D) polymorphism and the risk of uterine myoma. This finding is evidence of the important role of the renin–angiotensin system in the pathogenesis of myoma.

Keywords: ACE1 Gene, Leiomyoma, Insertion/Deletion Polymorphism, Renin–Angiotensin System

This paper should be cited as:
Shahbazi Sh, Torfeh M. ***Exploring the link between ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism and Uterine leiomyomas.*** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2017; 24(12): 1003-1012.

Corresponding author: Tel:0098.21.82884556, e-mail: sh.shahbazi@modares.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-06-25]