

## بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم *GSTP1 Ile105Val* و خطر اندومتريوز در یک جمعیت ایرانی

سید مرتضی سیفتی<sup>۱\*</sup>، احسان زارع مهرجردی<sup>۲</sup>، محمدحسن شیخها<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

**مقدمه:** اندومتريوز یکی از اختلالات شایع زنان است و شیوع قابل توجهی به خصوص در مناطق صنعتی نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد عوامل ژنتیکی در به روز این بیماری نقش داشته باشند. گلوپتایون S-ترانسفرازها (GSTs) آنزیم‌هایی هستند که در متابولیسم بسیاری از موثاژن‌ها و آلاینده‌های زیست محیطی که منجر به ایجاد بیماری در انسان‌ها می‌شوند، شرکت دارند. یک تغییر عملکردی A به G در کدون ۱۰۵ ژن *GSTP1* می‌تواند منجر به تغییر فعالیت آنزیم شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط پلی مورفیسم *GSTP1* و اندومتريوز در زنان ساکن مرکز و جنوب ایران است.

**روش بررسی:** در این مطالعه مورد-شاهدی، پس از کسب رضایت نامه، نمونه خون از ۱۰۱ بیمار اندومتريوز و ۱۲۶ فرد سالم گرفته شد. پس از استخراج DNA ژنومی از سلول‌های خون محیطی، بررسی پلی مورفیسم توسط واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) و RFLP انجام شد. نتایج حاصل از مطالعه با آزمون‌های مربع کای ( $\chi^2$ ) و تعادل هاردی واینبرگ توسط نرم افزار SPSS ورژن ۲۰ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**نتایج:** نتایج به دست آمده ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم *GSTP1 Ile105Val* و استعداد ابتلا به اندومتريوز را نشان نداد ( $P=0/370$ ). فراوانی ژنوتیپ‌های AA، AG و GG به ترتیب ۴۲/۶٪، ۴۷/۵٪ و ۹/۹٪ در بیماران و ۴۹/۲٪، ۴۵/۲٪ و ۵/۶٪ در گروه کنترل بود.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به بررسی ما، به نظر می‌رسد پلی مورفیسم *GSTP1 Ile105Val* با خطر ابتلا به اندومتريوز در جمعیت مورد مطالعه در ارتباط نیست. با این حال مطالعات بیشتر مخصوصاً با تعداد نمونه بیشتر برای تأیید این یافته ضرورت دارد.

**واژه‌های کلیدی:** اندومتريوز، ژن *GSTP1*، پلی مورفیسم *Ile105Val* جمعیت ایرانی.

**ارجاع:** سیفتی سید مرتضی، زارع مهرجردی احسان، شیخها محمدحسن، بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم *GSTP1 Ile105Val* و خطر اندومتريوز در یک جمعیت ایرانی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۷؛ ۲۶ (۱): ۶۳-۵۵.

۱- استادیار گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات زیست فناوری پزشکی، واحد اشکذر، دانشگاه آزاد اسلامی، اشکذر، یزد، ایران

۲- کارشناسی ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اشکذر، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، اشکذر، یزد، ایران

۳- استاد گروه ژنتیک، مرکز تحقیقاتی درمانی ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، ایران

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۳۱۵۴۶۰۷۲، پست الکترونیکی: seifati@gmail.com؛ کدپستی: ۸۹۴۱۶۷۳۱۵۵

## مقدمه

اندومتریوز Endometriosis یکی از اختلالات شایع مزمن زنان در سنین باروری است و بین ۷ تا ۱۰ درصد زنان و ۵ تا ۵۰ درصد زنان نابارور به این بیماری مبتلا هستند (۱، ۲). این بیماری به دلیل رشد و تکثیر بافت اندومتر در فضای بیرون رحم رخ می‌دهد (۳). از مهمترین علائم و نشانه‌های اندومتریوز می‌توان به درد لگن، دیسمنوره (درد زمان قاعدگی)، دیسپارونی (درد در زمان مقاربت)، خونریزی غیر طبیعی از رحم و ناباروری اشاره کرد. نوع و شدت علائم به وسعت بیماری، محل و ارگان‌های درگیر بستگی دارد (۴). بر اساس طبقه‌بندی انجمن طب تولید مثل آمریکا American Society for Reproductive Medicine (ASRM) اندومتریوز به ۴ حالت حداقل Minimal (حالت I)، ملایم Mild (حالت II)، متوسط Moderate (حالت III) و شدید Severe (حالت IV) تقسیم می‌شود. این تقسیم‌بندی بر اساس محل، وسعت و عمق ضایعات اندومتریوزی، شدت چسبندگی‌ها و سایز اندومتریوماهای تخمدان انجام می‌شود (۵). بهترین شیوه تشخیص اندومتریوز مشاهده مستقیم منطقه مشکوک به درگیری است. بنابراین از آنجایی که اندومتریوز عمدتاً در لگن جای دارد، لاپاروسکوپی تکنیک ارجح برای دستیابی به یک تشخیص دقیق است (۶).

چندین فرضیه در مورد منشأ اندومتریوز وجود دارد که از میان آن‌ها نظریه بازگشت خون قاعدگی از مقبولیت بیشتری برخوردار است (۵). با این حال، با توجه به اینکه این وضعیت در اکثریت زنان اتفاق می‌افتد ولی فقط تعداد کمی از آن‌ها دچار اندومتریوز می‌شوند، احتمال می‌رود عوامل دیگری نیز در به روز بیماری نقش داشته باشند (۷). شواهد و بررسی‌های متعددی نشان می‌دهند که عوامل ایمنولوژیکی، هورمونی، زیست محیطی و ژنتیکی می‌توانند باعث استعداد ابتلای فرد به این بیماری شوند. به علاوه نشان داده شده است که شیوع اندومتریوز در زنانی که دارای سابقه فامیلی ابتلا به این بیماری در خویشاوندان درجه یک خود هستند، چندین برابر جمعیت

عمومی می‌باشد که این مطلب نشان دهنده نقش مهم ژنتیک در بروز اندومتریوز است (۸، ۹).

مطالعات نشان می‌دهند اندومتریوز یک بیماری پیچیده چند ژنی و چند عاملی است که در ایجاد آن برهم کنش لوکوس‌های ژنی مختلف با یکدیگر و همچنین با عوامل محیطی نقش دارند (۱۰). تاکنون ارتباط ژن‌های متعددی با به روز اندومتریوز مورد بررسی قرار گرفته است که یکی از مهمترین آن‌ها، ژن‌های سیستم‌های سم‌زدایی هستند، گلوکوتایون S-ترانسفرازها (GSTs) آنزیم‌های کلیدی فاز II سم‌زدایی هستند که با اتصال گلوکوتایون به تعداد زیادی از ترکیبات ژنوتوکسیک بالقوه و به خصوص آلاینده‌های محیطی باعث خنثی شدن اثر این ترکیبات می‌شوند. انواع متفاوتی از آنزیم‌های GST در انسان وجود دارد. یکی از این آنزیم‌ها GSTP1 است که نقش مهمی در تغییر ماهیت زیستی Biotransformation و فعال‌سازی زیستی Bioactivation آلاینده‌های محیطی دارد (۱۱).

ژن GSTP1 در موقعیت کروموزومی 11q13.2 قرار دارد و دارای ۷ اگزون می‌باشد. پلی‌مورفیسم Ile105Val در کدون ۱۰۵ (اگزون شماره ۵) که منجر به تغییر اسید آمینه والین به جای ایزولوسین می‌شود و پلی‌مورفیسم Ala114Val در کدون ۱۱۴ (اگزون شماره ۶) که باعث جایگزینی والین به جای آلانین می‌گردد، از جمله مهم‌ترین پلی‌مورفیسم‌های ژن GSTP1 هستند. با این حال فقط تغییر موجود در اگزون شماره ۵ به دلیل این که در جایگاه فعال آنزیم قرار گرفته است، منجر به تغییر میزان فعالیت آنزیم شده و می‌تواند با استعداد ابتلا به اندومتریوز در زنان در ارتباط باشد (۱۲). از این رو و با توجه به شیوع بیماری اندومتریوز در بین زنان و نقش آن در ایجاد ناباروری و از طرف دیگر اهمیت ژن GSTP1 در سیستم سم‌زدایی، در این مطالعه به بررسی ارتباط اندومتریوز با ژنوتیپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم Ile105Val ژن GSTP1 به عنوان یک مارکر تشخیصی، در جمعیت زنان مرکز و جنوب ایران پرداختیم.

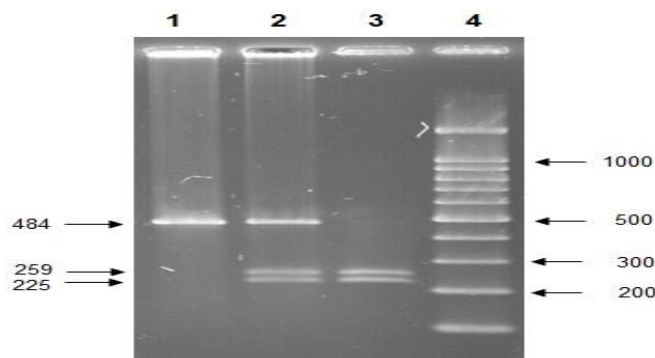
## روش بررسی

در این مطالعه مورد-شاهدی، از ۱۰۱ نفر بیمار مبتلا به اندومتريوز که توسط پزشک متخصص زنان ماهر، از طریق لاپاروسکوپی صورت گرفت و ۱۲۶ نفر از زنانی که به بیمارستان مادر، مرکز تحقیقاتی درمانی نابوری یزد و بیمارستان شهید صدوقی یزد مراجعه کرده بودند، به عنوان گروه شاهد نمونه‌گیری انجام شد. در گروه اخیر، توسط پزشک متخصص حین سزارین یا هیستریکتومی معاینه انجام و از عدم وجود اندومتريوز اطمینان حاصل شد. از تمامی افراد شرکت کننده در این تحقیق پس از دریافت اطلاعات موجود در پرسشنامه طراحی شده، ۵ سی‌سی خون محیطی در لوله استریل حاوی EDTA گرفته و فوراً به آزمایشگاه منتقل و در دمای  $4^{\circ}\text{C}$  نگهداری شد.

تعیین ژنوتیپ: برای بررسی پلی مورفیسم ۱۰۵ ایزولوسین به والین موجود در اگزون ۵، پس از استخراج DNA با استفاده از کیت استخراج DNA ژنومی AccuPrep (بایونیر، کره جنوبی)، از روش PCR-RFLP استفاده شد. بدین منظور برای ناحیه مورد نظر ژن *GSTPI*، پرایمر توسط نرم افزار اختصاصی (Gene Runner version 5.1) طراحی و سپس سنتز گردید (ماکروژن، کره جنوبی). قطعه در بر دارنده پلی مورفیسم مورد نظر با استفاده از پرایمر رفت

(5'TCTCATCCTTCCACGCACATC3') و برگشت (5'TGCTGGAGGTCTCTGTCCTTG3') به طول ۴۹۳ جفت باز تکثیر شد. واکنش PCR به صورت زیر انجام شد: واسرشتی ابتدایی در  $94^{\circ}\text{C}$  به مدت ۵ دقیقه، و سپس ۳۰ چرخه دمایی شامل واسرشتی در  $94^{\circ}\text{C}$  به مدت ۴۵ ثانیه، اتصال پرایمر در  $63^{\circ}\text{C}$  به مدت ۴۰ ثانیه، طویل سازی در  $72^{\circ}\text{C}$  به مدت ۷۲ ثانیه و در نهایت طویل سازی نهایی در  $72^{\circ}\text{C}$  به مدت ۱۰ دقیقه. پس از تکثیر ناحیه مورد نظر، واکنش هضم آنزیمی توسط آنزیم BsmI (شرکت Fermentas، آلمان) بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده، صورت گرفت. سپس محصولات هضم آنزیمی به روی ژل آگارز ۲% بارگذاری شدند. در صورتی که جایگاه برش آنزیم وجود داشته باشد قطعات ۲۵۹، ۲۲۵ و ۹ جفت بازی حاصل می‌گردد.

بر این اساس ژنوتیپ *val/val* قطعات ۲۵۹، ۲۲۵ و ۹ جفت‌بازی، ژنوتیپ *ile/ile* قطعات ۴۸۴ و ۹ جفت‌بازی و ژنوتیپ هتروزیگوت قطعات ۴۸۴، ۲۵۹، ۲۲۵ و ۹ جفت‌بازی را در ژل الکتروفورز نشان خواهد داد (قطعه ۹ جفت‌بازی معمولاً به دلیل اندازه کوتاه در ژل الکتروفورز قابل رویت نیست) (شکل ۱).



شکل ۱: الکتروفورز ژل آگارز محصولات PCR جهت بررسی ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم *Ile105Val* موجود در ژن *GSTPI*. چاهک ۱ ژنوتیپ AA چاهک ۲ ژنوتیپ AG و چاهک ۳ ژنوتیپ GG را نشان می‌دهند. چاهک ۴ مارکر اندازه‌گیری DNA.

صورت گرفت. تمامی داده‌ها توسط نرم افزار SPSS 20.0 مورد بررسی قرار گرفت.

ملاحظات اخلاقی: مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد مورد تأیید قرار گرفت (کد اخلاق:

تجزیه و تحلیل آماری: برای بررسی آماری، آزمون های  $\chi^2$  و رگرسیون لجستیک استفاده شد.  $P \leq 0/05$  به عنوان سطح معنی دار انتخاب گردید. آنالیز تعادل هاردی-واینبرگ برای مقایسه فراوانی‌های مشاهده شده و مورد نظر توسط آزمون  $\chi^2$

BMI Body mass index برای بیماران  $(\text{Kg}/\text{m}^2)$   $24.1 \pm 3.73$  و برای افراد گروه شاهد  $(\text{Kg}/\text{m}^2)$   $26.17 \pm 4.79$  بود. بررسی آماری نشان داد که میانگین BMI در بیماران به طور معنی داری از گروه کنترل کمتر است ( $P=0.001$ ). در بیماران مورد بررسی، حالت II بیماری بیشترین فراوانی (۳۸/۶ درصد) را داشت. در مجموع، ۵۲ نفر (۵۱/۵ درصد) از بیماران دارای حالت‌های اولیه بیماری (I و II) و ۴۹ نفر (۴۸/۵ درصد) از بیماران دارای حالت‌های پیشرفته بیماری (III و VI) بودند (جدول ۱).

IR.IAU.YAZD.REC1396,23) و رضایت نامه کتبی جهت شرکت در این تحقیق، از هر دو گروه بیمار و شاهد دریافت شد.

### نتایج

بررسی سن بیماران (۱۰۱ نفر) و گروه شاهد (۱۲۶ نفر) نشان داد که میانگین سنی بیماران  $28.95 \pm 5.12$  سال و میانگین سنی گروه شاهد  $29.82 \pm 8.72$  سال می‌باشد.

مقایسه میانگین سنی در دو گروه مشخص نمود که تفاوت آماری معنی داری بین آن‌ها وجود ندارد ( $P=0.370$ ). میانگین

جدول ۱: توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم Ile105Val موجود در ژن GSTP1 بر حسب حالت در بیماران اندومتريوز

ژنوتیپ	حداقل تعداد (درصد)	ملايم تعداد (درصد)	متوسط تعداد (درصد)	شدید تعداد (درصد)
AA	۸ (۶۱/۵)	۱۷ (۴۳/۵)	۱۰ (۳۸/۵)	۸ (۳۴/۸)
AG	۵ (۳۸/۵)	۱۸ (۴۶/۲)	۱۰ (۳۸/۵)	۱۵ (۶۵/۲)
GG	۰ (۰)	۴ (۱۰/۳)	۶ (۲۳)	۰ (۰)
جمع	۱۳ (۱۰۰)	۳۹ (۱۰۰)	۲۶ (۱۰۰)	۲۳ (۱۰۰)

و  $0.17 - 1/38$  و توزیع و فراوانی ژنوتیپ AA به ترتیب  $42/6$  و  $49/2$  بود (جدول ۲). تحلیل داده‌ها به کمک آزمون آماری  $\chi^2$  نیز نشان داد که تفاوت آماری معنی داری بین این دو گروه از نظر ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم مورد مطالعه وجود ندارد ( $P=0.370$ ). توزیع فراوانی آلل‌های پلی مورفیسم Ile105Val در بیماران اندومتريوز و گروه شاهد در جدول ۲ نشان داده است. مقایسه آلل‌ها در دو گروه به کمک آزمون  $\chi^2$  حاکی از عدم وجود تفاوت آماری معنی دار بین دو گروه بود ( $P=0.246$ ).

در هر دو گروه مورد مطالعه تعادل هاردی واینبرگ برای توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم Ile105Val ژن GSTP1 برقرار بود ( $0.66$  و  $0.27$  به ترتیب برای بیماران اندومتريوز و گروه شاهد). فراوانی ژنوتیپ AG در دو گروه تقریباً مشابه بود و به ترتیب در بیماران اندومتريوز و گروه شاهد  $47/5$  و  $45/2$  درصد بود ( $OR= 0/82; 95\% CI 0.48 -$   $1.42$ ). در بیماران اندومتريوز و گروه شاهد توزیع فراوانی ژنوتیپ GG به ترتیب  $9/9$  و  $5/6$  درصد ( $OR= 0/49; 95\% CI$

جدول ۲: نتایج مربوط به توزیع فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌های پلی مورفیسم Ile105Val موجود در ژن GSTP1 در بیماران اندومتريوز و گروه شاهد آن

ژنوتیپ و آلل	بیمار تعداد (درصد)	شاهد تعداد (درصد)	OR	P-VALUE
AA	۴۳ (۴۲/۶)	۶۲ (۴۹/۲)	رفرانس	
AG	۴۸ (۴۷/۵)	۵۷ (۴۵/۲)	$0.82 (0.48-1.42)$	$0.37$
GG	۱۰ (۹/۹)	۷ (۵/۶)	$0.49 (0.17-1.38)$	$0.246$
A	۱۳۴ (۶۶)	۱۸۱ (۷۲)	رفرانس	
G	۶۸ (۳۴)	۷۱ (۲۸)	$0.869 (0.7-1.07)$	

برای اولین بار در جمعیت زنان مرکز و جنوب ایران مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج مطالعه حاضر اختلاف معنی‌دار بین دو گروه مورد مطالعه از نظر میانگین BMI نشان داد. هماهنگ با این نتیجه، در مطالعات مشابه در جمعیت‌های دیگر نیز مشاهده گردیده است که BMI پائین باعث افزایش احتمال ابتلا به اندومتريوز می‌شود (۱۸-۱۴). در این تحقیق، در ۷۷/۲ درصد از بیماران در ناحیه تخمدان، در ۳۸/۶ درصد از بیماران در قسمت یوتروساکرال و در ۲۳/۸ درصد از بیماران در لگن ضایعه اندومتريوزی مشاهده شد. در بررسی‌های دیگر نیز اندومتريوز تخمدانی به عنوان معمول‌ترین شکل اندومتريوز در زمان تشخیص ذکر شده است (۱۹).

در تحقیق حاضر، توزیع فراوانی به دست آمده برای ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم Ile105Val در گروه کنترل قابل مقایسه با سایر نمونه‌های مطالعه شده در جمعیت ایرانی و در جمعیت سفید پوستان بود (۲۳-۲۰). تحلیل آماری نتایج بررسی ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم مورد مطالعه در دو گروه نشان داد که در جمعیت مورد مطالعه بین این پلی مورفیسم و اندومتريوز ارتباط معنی‌داری وجود ندارد ( $P=0/37$ ). پیش از این ارتباط بین این پلی مورفیسم و اندومتريوز در چندین مطالعه مورد بررسی قرار گرفته و نتایج متفاوتی در بر داشته است یعنی در بعضی از مطالعات این ارتباط مشاهده شده و در برخی دیده نشده است. مطابق با نتیجه ما در این تحقیق، در چندین مطالعه دیگر نیز ارتباطی بین پلی مورفیسم مورد مطالعه و اندومتريوز گزارش نشده است. Hur و همکاران (۲۰۰۴) در جمعیت کره ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم Ile105Val و ایجاد اندومتريوز مشاهده نکردند ( $P=0/388$ ) (۱۰). Jeon و همکاران (۲۰۱۰) در یک تحقیق مجزا در جمعیت کره گزارش کردند که ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم Ile105Val با حالت‌های پیشرفته اندومتريوز (حالت‌های III و IV) وجود ندارد ( $P=0/977$ ) (۱۲). Vichi و همکاران (۲۰۱۲) در بررسی نحوه اثر متقابل ژن و محیط در جمعیت ایتالیا، برهمکنش بین پلی مورفیسم‌های ژن‌های

بررسی توزیع ژنوتیپ‌های مختلف پلی مورفیسم مورد مطالعه بر حسب حالت‌های I تا IV اندومتريوز نشان داد که در حالت I بیماری ژنوتیپ AA نسبت به بقیه ژنوتیپ‌ها بیشترین فراوانی را دارد (۶۱/۵ درصد). در افرادی که حالت IV بیماری را داشتند بیشترین فراوانی (۶۵/۲ درصد) مربوط به ژنوتیپ AG بود. در تمامی حالت‌های اندومتريوز، ژنوتیپ GG نسبت به بقیه ژنوتیپ‌ها کمترین فراوانی را داشت (۰، ۱۰/۳، ۲۳ و ۰ درصد به ترتیب در حالت‌های I تا IV) (جدول ۱). بررسی آماری فراوانی این ژنوتیپ‌ها به کمک آزمون  $\chi^2$  نشان داد که بین ژنوتیپ‌های مذکور و حالت‌های مختلف بیماری ارتباط معنی‌داری وجود ندارد ( $P=0/35$ ). علاوه بر این افرادی که دارای حالت پیشرفته بیماری بودند به عنوان زیر گروهی از بیماران، با افراد دارای حالت اولیه و نیز با گروه شاهد مقایسه شدند که در هر دو مورد تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد (به ترتیب  $P=0/115$  و  $P=0/533$ ).

## بحث

با وجود بررسی‌های همه جانبه در چند دهه گذشته، علل و عوامل ابتلا به اندومتريوز هنوز به طور قطعی مشخص نشده است. آنچه مسلم است این‌که اندومتريوز یک صفت پیچیده با الگوی وراثتی چند عامی و پلی ژنیک می‌باشد یعنی در ایجاد آن عوامل محیطی و ژنتیکی متعدد دخالت دارند و بر یکدیگر متقابلاً اثر می‌کنند (۱۳). با توجه به این‌که اندومتريوز شیوع قابل توجهی به خصوص در مناطق صنعتی دارد، اختلال عملکرد سم‌زدایی که به دلیل نقص در آنزیم‌های سیستم‌های مرتبط با سم‌زدایی اتفاق می‌افتد ممکن است یک عامل خطر در ایجاد این بیماری باشد. بنابراین بررسی ژن‌های دخیل در این سیستم‌ها، به خصوص ژن‌های خانواده GST و از جمله GSTP1 که نقش مهمی در سم‌زدایی عوامل ژنوتوکسیک و آلاینده‌های محیطی دارد، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۱۰). علاوه بر این، ژن GSTP1 می‌تواند توجیه کننده نحوه برهم کنش عوامل محیطی و ژنتیکی در ایجاد اندومتريوز باشد. بنابراین در این مطالعه ارتباط بین ژنوتیپ‌های مختلف پلی مورفیسم Ile105Val با استعداد ابتلا به بیماری اندومتريوز

زمينه ژنتيكي و محيطي خاصي دارند تظاهر يابد ولي اين نتايج در جمعيت‌هاي ديگري كه زمينه محيطي و ژنتيكي متفاوتي دارند تکرار نشود. عواملی چون عدم تعادل پیوستگی، linkage disequilibrium بر هم کنش‌های ژنی و بر هم کنش‌های محیط و ژن می‌توانند علت این عدم تکرار پذیری باشند (۲۶).

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری در توزیع ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم Ile105Val واقع در اگزون شماره ۵ ژن GSTP1 در دو گروه بیماران اندومتريوز و گروه شاهد وجود نداشت. این یافته نشان می‌دهد که پلی مورفیسم مذکور جهت تشخیص استعداد ابتلا به اندومتريوز در جمعیت زنان مرکز و جنوب ایران عامل تعیین کننده‌ای نیست. بنابراین بررسی ژن‌های دیگر خانواده GST به تنهایی یا به صورت ترکیبی و همچنین بررسی در جامعه آماری با تعداد نمونه بیشتر و در قومیت‌های مختلف، جهت روشن ساختن نقش این خانواده از ژن‌ها در روند بیماری زایی اندومتريوز توصیه می‌شود.

### سپاسگزاری

این تحقیق منتج از طرح پژوهشی بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم ژن GSTP1 و بیماری اندومتريوز در یک جمعیت ایرانی است که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اشکذر به انجام رسیده است.

تعارض در منافع: وجود ندارد

GSTMI, GSTTI, GSTP1, GSTA1 و سطح پلی کلرید بی فنیل‌های (PCBs) موجود در سرم را در بیماران اندومتريوز مورد مطالعه قرار دادند و مشاهده کردند که پلی مورفیسم‌های GSTP تأثیری در ایجاد اندومتريوز ندارند. با این حال نتایج حاکی از این بود که ژنوتیپ GSTP1 ile/ile و ژنوتیپ نول GSTMI اثر PCBs را تعدیل می‌کنند (۲۴). در مطالعه‌ای Matsuzaka و همکاران (۲۰۱۲) در جمعیت ژاپن، پلی مورفیسم‌های چند ژن دخیل در سم‌زدایی دیوکسین‌ها از جمله GSTP1 را بررسی کردند که بین ایجاد اندومتريوز و هیچ یک از ژن‌های مورد مطالعه ارتباط معنی‌داری وجود نداشت (۲۵). برخلاف مطالعات فوق در بررسی انجام شده توسط Ertunc و همکاران (۲۰۰۵) در جمعیت زنان ترکیه، پلی مورفیسم Ile105Val بررسی و گزارش شد که ژنوتیپ val/val باعث کاهش ریسک اندومتريوز ( $P=0/009$ ) می‌شود (۱۱). در یک مطالعه در جمعیت ایرانی، Hassani و همکاران (۲۰۱۶) ارتباط آماری معنی‌داری بین پلی مورفیسم Ile105Val و بیماری اندومتريوز در بیماران مراجعه کننده به دو مرکز درمانی تهران، گزارش نمودند. در این مطالعه ژنوتیپ هتروزیگوت دارای اثر محافظتی بوده و با کاهش خطر ابتلا به بیماری همراه بود (۲۰). از آنجا که نمونه‌گیری برای مطالعه فوق در تهران صورت گرفته است، احتمالاً نمونه‌های مورد بررسی از نظر قومیتی با افراد مورد بررسی در مطالعه حاضر که ساکن مرکز و جنوب ایران بودند، متفاوت می‌باشند. این تفاوت نتایج در جمعیت‌های مختلف قابل انتظار است. ارتباط بین یک واریانت ژنی و یک بیماری ممکن است در جمعیت‌هایی که

### References:

- 1- Ozkan S, Murk W, Arici A. *Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments*. Ann N Y Acad Sci 2008. 1127: 92-100.
- 2- Gibbs RS, Danforth DN, Ovid Technologies Inc, *Danforth's obstetrics and gynecology, 2008* ,

Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, MD.

- 3- Missmer SA, Cramer DW. *The epidemiology of endometriosis*. Obstetrics and gynecology clinics of North America 2003; 30(1): 1-19.



- 4- Schorge JO, JW Williams. *Williams gynecology*. McGraw-Hill Medical: New York 2008; 1189 p.
- 5- DeCherney, A.H., Current diagnosis & treatment: *obstetrics & gynecology*. 10th ed. Lange medical book. 2007, New York London: McGraw-Hill Medical; McGraw-Hill [distributor]. xvii, 1118 p.
- 6- Speroff, L .and M.A. Fritz, *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th ed. 2005, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. x, 1334 p.
- 7- Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. *Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis*. *Obstet Gynecol* 1984; 64(2): 151-4.
- 8- Seifati SM, Parivar K, Aflatoonian A, Firouzabadi RD, Sheikhha MH. *No association of GSTM1 null polymorphism with endometriosis in women from central and southern Iran*. *Iranian J reproduct med* 2012; 10(1): 23-8.
- 9- Simpson JL, Bischoff FZ. *Heritability and molecular genetic studies of endometriosis*. *Annals New York Academy Sci* 2002; 955(1): 239-51.
- 10- Hur SE, Lee JY, Moon HS, Chung HW. *Polymorphisms of the genes encoding the GSTM1, GSTT1 and GSTP1 in Korean women: no association with endometriosis*. *Molecular Human Reproduct* 2005; 11(1): 15-9.
- 11- Ertunc D, Aban M, Tok E, Tamer L, Arslan M, Dilek S. *Glutathione-S-transferase P1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis*. *Human Reproduct* 2005; 20(8): 2157-61.
- 12- Jeon MJ, Choi YM, Hong MA, Lee GH, Ku SY, Kim SH, et al. *No association between the GSTP1 exon 5 polymorphism and susceptibility to advanced stage endometriosis in the Korean population*. *Am J Reproduct Immunol* 2010; 63(3): 222-6.
- 13- Hansen KA, Eyster KM. *Genetics and genomics of endometriosis*. *Clinical Obstet gynecol* 2010; 53(2): 403-12.
- 14- Matalliotakis IM, Cakmak H, Fragouli YG, Goumenou AG, Mahutte NG, Arici A. *Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series*. *Archives of gynecology and obstetrics* 2008; 277(5): 389-93.
- 15- Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. *Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors*. *American J epidemy* 2004; 160(8): 784-96.
- 16- Hemmings R, Rivard M, Olive DL, Poliquin-Fleury J, Gagné D, Hugo P, et al. *Evaluation of risk factors associated with endometriosis*. *Fertility and sterility* 2004; 81(6): 1513-21.
- 17- Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GMB. *Association of endometriosis with body size and figure*. *Fertil steril* 2005; 84(5): 1366-74.
- 18- Nagle CM, Bell T, Purdie DM, Treloar S, Olsen CM, Grover S, et al. *Relative weight at ages 10 and 16 years and risk of endometriosis: a case-control analysis*. *Hum Reproduct* 2009; 24(6): 1501-6.
- 19- Liu X, Yuan L, Shen F, Zhu Z, Jiang H, Guo S-W. *Patterns of and risk factors for recurrence in*

- women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol* 2007; 109(6): 1411-20.
- 20- Hassani M, Saliminejad K, Heidarizadeh M, Kamali K, Memariani T, Khorshid HRK. *Association study of Glutathione S-Transferase polymorphisms and risk of endometriosis in an Iranian population*. *Inter J Reproductive BioMed* 2016; 14(4): 241-6.
- 21- Sharma A, Pandey A, Sharma S, Chatterjee I, Mehrotra R, Sehgal A, et al. *Genetic polymorphism of glutathione S-transferase P1 (GSTP1) in Delhi population and comparison with other global populations*. *Meta Gene* 2014; 2: 134-42.
- 22- Garte S, Gaspari L, Alexandrie A-K, Ambrosone C, Autrup H, Autrup JL, et al. *Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations*. *Cancer Epidem Prevention Biomark* 2001; 10(12): 1239-48.
- 23- Mostafavi Dehraisi SS, Mehdi Sadat S, Davari Tanha F, Aghasadeghi MRA, Safarpour M, Abbasi Ranjbar P, et al. *Association of Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism (Ile105Val) with uterine leiomyoma in Iranian population*. *Tehran Uni Med J* 2014; 72(8): 508-14.[Persian]
- 24- Vichi S, Medda E, Ingelido AM, Ferro A, Resta S, Porpora MG, et al. *Glutathione transferase polymorphisms and risk of endometriosis associated with polychlorinated biphenyls exposure in Italian women: a gene-environment interaction*. *Fertil steril* 2012; 97(5): 1143-51.
- 25- Matsuzaka Y, Kikuti YY, Goya K, Suzuki T, Cai L-y, Oka A, et al. *Lack of an association human dioxin detoxification gene polymorphisms with endometriosis in Japanese women: results of a pilot study*. *Environ Health Prev Med* 2012; 17(6): 512-7.
- 26- Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K. *A comprehensive review of genetic association studies*. *Genetics in Med* 2002; 4(2): 45-61.



## Exploring relationships between *GSTP1 Ile105Val* polymorphism and endometriosis risk in an Iranian population

Seyed Morteza Seifati<sup>\*1</sup>, Ehsan Zare Mehrjardi<sup>2</sup>, Mohammad Hasan Sheikhha<sup>3</sup>

### Original Article

**Introduction:** Endometriosis is one of the most common gynecologic disorders and shows significantly elevated prevalence in industrial regions. Additionally, a possible genetic predisposition is assumed for the disease. Glutathione S-transferases (GSTs) are enzymes participated in the metabolism of many human disease-causing mutagens, carcinogens and environmental pollutants. A functionally significant A to G transition in *GSTP1* gene causes substitution of in the codon 105 can influence the enzyme activity. The aim of the present study was to investigate association of *GSTP1* polymorphism and endometriosis in women from central and southern Iran.

**Methods:** In this case-control study, after obtaining informed consent, samples were obtained from 101 endometriosis patients and 126 healthy controls. Genomic DNA was isolated from peripheral blood cells and genotyping was performed using polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis. Data were compared in both groups by using Pearson chi-square and Hardy-Weinberg equilibrium tests.

**Results:** Results showed no significant association between *GSTP1 Ile105Val* Polymorphism and endometriosis susceptibility ( $P = 0.370$ ). Frequencies of the AA, AG and GG genotype of *GSTP1* gene polymorphism in the patients were 42.6%, 47.5% and 9.9%, while the frequencies in the controls were 49.2%, 45.2% and 5.6%, respectively.

**Conclusion:** According to our study, *GSTP1 Ile105Val* polymorphism appears to be not associated with the risk of endometriosis in the studied population. However, additional studies, especially with larger sample size are needed to validate these findings.

**Keywords:** Endometriosis, *GSTP1*, *Ile105Val* Polymorphism, Iranian population

**Citation:** Seifati SM Zare Mehrjardi E, Sheikhha MH. Exploring relationships between *GSTP1 Ile105Val* polymorphism and endometriosis risk in an Iranian population J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2018; 26 (1): 55-63.

<sup>1</sup>Medical Biotechnology Research Center, Ashkezar Branch, Islamic Azad University, Ashkezar, Yazd, Iran.

<sup>2</sup>Young Researchers and Elite club, Ashkezar Branch, Islamic Azad University, Ashkezar, Yazd, Iran.

<sup>3</sup>Department of Medical Genetics, Research and Clinical Center for Infertility, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

\*Corresponding author: Tel:09131546072, email: seifati@gmail.com