مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره هفتم، شماره بیست و هشتم - پائیز ۱۳۹۶

Research Article
مقاله تحقیقی

بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم عملکردی ژن FSHR و میزان ابتلا به ناباروری در زنان ایرانی

فرشته سرافرازی[۱] ،شیوا ایرانی[۱]،لیلی صفدریان[۲]،محسن قدمی[*۳]

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی تهران
۲. گروه پزشکی،دانشکده علوم پزشکی،دانشگاه تهران
۳. گروه ژنتیک ،دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تهران

چکیده:

سابقه و هدف : پلی‌مورفیسم‌های موجود در ژن *FSHR* درپاسخ تخمدان به هورمون تأثیر گذارند. لذا بررسی پلی‌مورفیسم مربوط به جایگاه ۶۸۰ موجود در ژن *FSHR* در زنان تحت درمان با روش IVF (موفق یا ناموفق) امری مهم است.

مواد و روش‌ها : از ۳۱ زن نابارور دارای حداقل یک IVF ناموفق و۳۰ زن دارای حداقل ۱ بارداری موفق استخراج DNA به عمل آمد و سپس با استفاده از تکنیک‌های (PCR) و (Sequencing) برای پلی‌مورفیسم موجود در جایگاه ۶۸۰ مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: مقدار کل گنادوتروپین تزریق شده در زنان نابارور با ژنوتیپ Ser680 بیش‌تر از زنان نابارور با ژنوتیپ Asn680 بود. تجزیه و تحلیل نشان داد پاسخ تخمدان به هورمون FSH در ژنوتیپ Ser680 در ژن *FSHR* ضعیف‌تر از ژنوتیپ Asn680 در زنان نابارور است.

بحث: این مطالعه ارتباط معنی‌دار پلی‌مورفیسم ژن *FSHR* در موقعیت نوکلئوتید ۶۸۰ و درمان با هورمون FSH را نشان می‌دهد.

نتیجه‌گیری: پلی‌مورفیسم Asn680Ser می‌تواند به‌عنوان نشان‌گر برای انتخاب افراد مستعد برای درمان با روش‌های IVF مورد توجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی : گیرنده هورمون FSH (*FSHR*) ، هورمون FSH ،پلی‌مورفیسم، IVF

مقدمه:

ناتوانی یک زوج در باردار شدن پس از یک سال رابطه جنسی بدون جلوگیری از حاملگی، را ناباروری گویند (۲۸). ناباروری در ده تا پانزده درصد از زوج‌ها دیده می‌شود که علل آن متعدد است و روش درمان نازایی به نوع نارسایی بستگی دارد. در اغلب موارد نیاز است از روش‌های کمک باروری که در اصطلاح علمی به آن‌ها ART[۱] می‌گویند، استفاده شود (۱۶). هم‌زمان با ظهور فناوری لقاح خارج رحمی (IVF)[۲] یکی از روش‌های ART در سال۱۹۷۸، امکان باروری برخی از زوج‌هایی که گامت داشتند ولی از داشتن فرزند محروم بودند، فراهم شد. در این روش امکان لقاح اسپرم و تخمک زوج متقاضی برای درمان ناباروری را در شرایط آزمایشگاهی فراهم می‌نماید. مراحل اصلی IVF شامل تحریک تخمک گذاری، برداشت تخمک، تهیه و آماده سازی اسپرم، لقاح، کشت جنین و انتقال جنین است (۳۲).

نویسنده مسئول:
گروه ژنتیک ،دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تهران
پست الکترونیکی:mghadami@tums.ac.ir
تاریخ دریافت مقاله:۱۳۹۴/۲/۲۱
تاریخ پذیرش مقاله:۱۳۹۶/۱/۲۸

[۱] Assisted reproductive technology
[۲] In vitro fertilisation

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-13]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.9.3]

بر اساس نتایج اعلام شده در انجمن جنین‌شناسی و تولید مثل اروپا (ESHRE) درصد موفقیت در حاملگی در سال ۲۰۱۰ با استفاده از روش IVF، ۳۵/۵ درصد بوده است (۲۱). علل گوناگونی برای سقط پس از لقاح آزمایشگاهی ذکر شده است: یکی از علل از دست رفتن IVF تنظیم نبودن میزان تزریق هورمون‌ها است (۳۰). آماده نمودن آندومتر جهت لانه-گزینی نیاز به تحریک هورمونی مناسب دارد. هورمون‌های استروئیدی باعث تغییرهای دوره‌ای در سطح لومن رحم می-شود و این هورمون‌ها به‌طور مستقیم در آمادگی رحم برای پذیرش بلاستوسیست مؤثرند (۳). در پروتوکل درمان نازایی با تحریک تخمک‌گذاری تعداد زیادی فولیکول هم‌زمان شروع به رشد می‌کنند که این امر باعث افزایش میزان استروژن تا چندین برابر حالت عادی می‌شود. برهم خوردن تعادل هورمون‌ها باعث عدم موفقیت در لانه‌گزینی می‌شود این عامل باعث تغییرهای فرا ساختاری آندومتر در زمان لانه‌گزینی می-شود تحریک و تخمک‌گذاری باعث تغییرهای مورفولوژیکی در آندومتر رحم می‌شود که این اثرهای نامطلوب باعث نقص در اتصال و لانه‌گزینی جنین می‌شود (۲۱). استفاده از گنادوتروپین جهت تحریک تخمک‌گذاری باعث ایجاد شرایط نامتعادل در آندومتر رحم و در نتیجه کاهش گیرندگی رحم برای پذیرش جنین می‌شود (۲۹). تحریک تخمک‌گذاری باعث کاهش ضخامت گلیکوکالیکس در آندومتر رحم شده و این مسئله می‌تواند باعث تغییر شارژ آندومتر در زمان لانه‌گزینی و در نتیجه تأثیر بر روی میزان لانه‌گزینی جنین شود. طی تحقیق‌هایی که Astrahantsele و همکارانش انجام دادند دریافتند که استروژن باعث افزایش بیش از حد فعالیت تکثیری سلول‌های آندومتر شده که این مسئله باعث تغییر شرایط آندومتر و در نتیجه تأثیر بر روی لانه‌گزینی می‌شود (۲). تنظیم میزان تجویز با تغییر در بعضی از ژن‌های مادر مرتبط است و میزان آن تغییرپذیر است البته نقش گیرنده‌های هورمونی تخمدان برای تحریک مورد نیاز برای آزاد کردن تخمک انکار ناپذیر است (۲۶). یکی از ژن‌های مهم در این زمینه ، ژن گیرنده FSH (Follicle-stimulating hormone receptor) است. گیرنده FSH بر روی سلول‌های گرانولار در تخمدان‌ها و سلول‌های سروتولی در بیضه‌ها وجود دارد. ژن *FSHR* بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۲ قرار داشته و اندازه آن به طول تقریباً ۱۹۲Kb است و شامل ۱۰ اگزون کدکننده ۶۹۵ آمینو اسید می‌باشد از بین اگزون‌ها، اگزون ۱۰ بزرگ‌ترین اگزون (bp ۱/۲۳۴) می‌باشد (۱۵). *FSHR* از خانواده پروتئین گیرنده G به صورت دوتایی است که ۷ هلیکس غشا گذر و با ۳ قسمت درون سلولی و بیرون سلولی و بین سلولی است. اگزون‌های ۱تا ۹ اغلب دمین‌های خارج سلولی را کد کرده و اگزون ۱۰ مابقی پروتئین‌های بخش عبور کرده از غشا و سیتوپلاسمی را کد می‌کند (۱۴). اولین تلاش برای شناسایی توالی ژن *FSHR* در سال ۱۹۸۹ رخ داده است (۶). پروتئین رونویسی شده از ژن *FSHR* می‌تواند موجب بیان گیرنده‌ها شده که برای اتصال با[۳] FSH و سیگنال‌دهی آن امری انکار ناپذیر است (۱۱). پس از تشکیل کمپلکس FSH-*FSHR* ، گیرنده‌ها کمپلکس دایمری تشکیل داده و موجب فعال شدن cAMP درون سلولی و تحریک پروتئین کیناز وابسته به cAMP می‌شود هم‌چنین *FSHR* توانایی انتقال IP3 را پیدا کرده و موجب بالا رفتن کلسیم درون سلولی می‌گردد (۹). هدف اصلی تشکیل کمپلکس FSH-*FSHR* فعال کردن پروموتر ژن آروماتاز برای تولید استرادیول است (۱۸). اتصال FSH به *FSHR* شروع آبشار سیگنال‌دهی بوده که نهایت امر موجب بالغ شدن اووسیت در زنان و اسپرماتوژنز در مردان می‌گردد (۲۰). این هورمون در زنان رشد فولیکول و تخمک را سبب می‌گردد. پس از افزایش استرادیول به گیرنده‌های داخل رحمی متصل شده و سبب ضخیم شدن دیواره رحمی، بزرگ شدن رحم و افزایش فعالیت ترشحی جهت آماده سازی برای کاشت تخم لقاح یافته می‌گردد (۱۹). در ناحیه کد کننده و غیر کد کننده ژن *FSHR* بیش‌تر از ۱۳۰۰پلی‌مورفیسم گزارش شده است. از میان هشت پلی‌مورفیسم حاضر در ناحیه کد کننده ۶ نوع از آن‌ها non-symptomatic هستند و دو پلی‌مورفیسم باقی‌مانده در اگزون شماره ۱۰قرار دارند (۱۷). یکی از شایع‌ترین پلی‌مورفیسم‌ها در جایگاه Ser680Asn است نتیجه جای‌گزینی G>A در نوکلئوتید ۲۰۳۹ منجر به تغییر اسید آمینه آسپارژین به سرین در دمین درون سلولی می‌شود (۲۷). سابق مطالعه‌های

[۳] Follicle stimulating hormone

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-13]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.9.3]

روی پلی‌مورفیسم‌های *FSHR* پیرامون اثرهای آن بر تخمدان پلی‌کیستیک و سرطان تخمدان انجام شده است (۲۳). آنالیز پلی‌مورفیسم‌های *FSHR* در ارتباط با بیماری‌های دیگر مثل ناباروری به‌تازگی مورد توجه واقع شده‌اند.

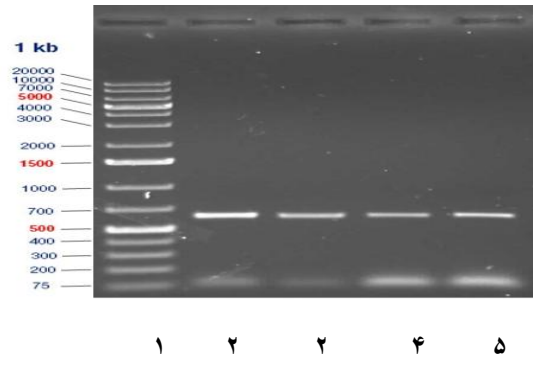
روش‌کار:

در این طرح پس از موافقت بیماران ، ۵۱ نمونه خون محیطی از زنان مبتلا به ناباروری با میانگین سنی۳۳ سال که اقدام به باروری از طریق IVF در مرکز ناباروری بیمارستان شریعتی کرده بودند، جمع آوری گردید. معیارهای خروج از مطالعه شامل سایر علل مطرح در سقط از جمله وجود ناهنجاری‌های کروموزومی در جنین و والدین، مشکل‌های آناتومی در رحم، اختلال‌های هورمونی و عفونت‌های مرتبط با سقط بود. بیماران تحت نظر پزشکان متخصص این مرکز مورد ارزیابی قرار گرفتند. اطلاعات بالینی بیماران از پرونده‌های موجود اخذ گردیده و به صورت توصیفی تجزیه و تحلیل گردید. بیماران از قومیت‌های مختلف ایران با گروه‌های سنی متفاوت به این مرکز ارجاع داده شده بودند. در کنار ۵۰ فرد نابارور ، ۵۰ نمونه کنترل سالم (با حداقل یک بارداری موفق) با میانگین سنی۳۳ سال از قومیت‌های مختلف انتخاب گردیدند که فاقد سابقه ناباروری بودند. از تمام افراد مورد مطالعه ۵ سی‌سی خون جهت آزمایش‌های مولکولی به لوله آزمایش حاوی EDTA منتقل شد. DNA نمونه‌ها پس از لیز شدن گلبول‌های سفید خون با بافر مناسب، به روش استاندارد فنل - کلروفرم استخراج و با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر مقدار وکیفیت آن تخمین زده شد. آغازگرهای مناسب برای پلی‌مورفیسم توسط خود محقق طراحی شد و سپس واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) برای جفت پرایمر بهینه سازی شد (جدول۱). مواد لازم برای واکنش PCR در حجم ۲۵ میکرولیتر، شامل ۱میکرولیتر DNA ژنومی،۲میکرولیتر از آغازگرها و۱۲میکرولیتر از Master Mix Kit (شرکت Ampliqon) بود . مراحل انجام PCR بر روی نمونه‌های دوگروه بیمار و شاهد انجام شد.

جدول۱) توالی پرایمرطراحی شده برای پلی مورفیسم کدون۶۸۰

اندازه	توالی پرایمر	شماره	ژن
۶۸۰	TGCCAGTGTCATGGTGATG	F	*FSHR*
	CCCTTCAAAGGCAAGACTGA	R	

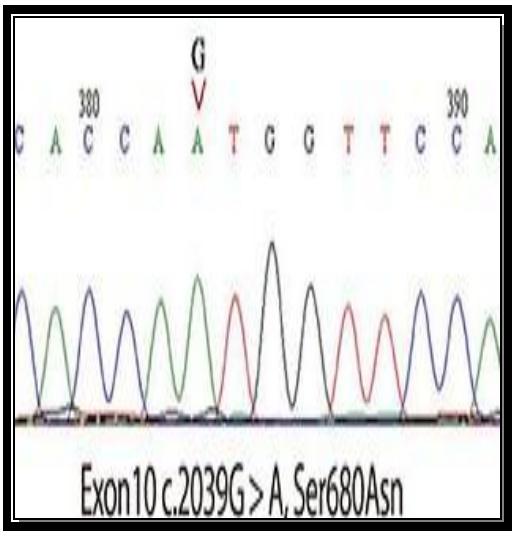
شرایط دمایی ترموسایکلر پس از بهینه سازی عبارت بود از ۹۵درجه به مدت ۵ دقیقه ،۳۰سیکل ۹۵درجه‌ای به مدت ۳۰ ثانیه،۶۰ درجه به مدت ۳۰ ثانیه و۷۲درجه طویل سازی به مدت ۳۰ ثانیه و در نهایت طویل‌سازی نهایی (Final extension) در۷۲ درجه به مدت ۵ دقیقه. صحت انجام PCR بر روی ژل آگارز ۱درصد الکتروفورز و با اتیدیوم بروماید رنگ آمیزی تأیید شد. برای تشخیص باندها در روی ژل آگارز وتأیید اندازه قطعه از DNA Ladder، ۱ Kb از شرکت fermentase استفاده شد. برای هر نوبت کاری ۱/۵ میکرولیتر از آن روی ژل قرار داده شد و مقدار ۴ میکرولیتر از هر نمونه در هر چاهک ژل load شد (شکل شماره ۱). پس از تأیید سایز قطعه تکثیر شده محصول PCR توسط شرکت ژن فن آوران تعیین توالی(Sequencing) شد (شکل شماره ۲).



شکل۱) نتیجه الکتروفورز محصول‌های PCR افراد تحت بررسی با پرایمرهای اگزون۱۰ روی ژل آگارز ۱٪ : پس از تکثیر دستگاه ترموسایکلر برای تأیید اندازه قطعه تکثیر شده، محصول‌های PCR با مارکر KB ۱ بر روی ژل آگارز۱٪ برده شده والکتروفورز گردید. خط ۱: DNA ۱ kbp Ladder ، خط شماره ۲: نمونه DNA فرد کنترل دارای باروری طبیعی، خطوط شماره ۳ و ۴ و ۵: نمونه DNA افراد نابارور دارای پلی‌مورفیسم در جایگاه ۶۸۰

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-13]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.9.3]



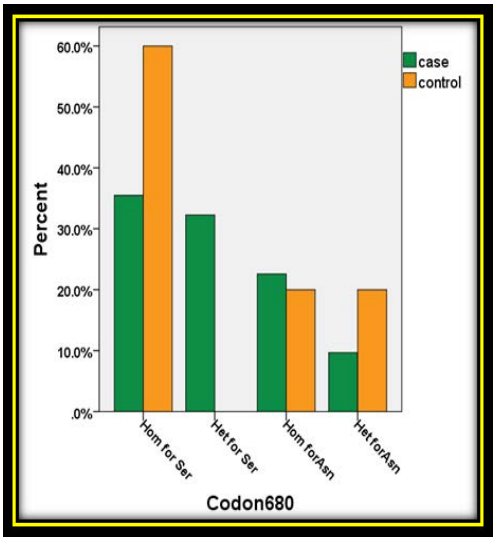
شکل۲) تعیین توالی Ser680Asn

آنالیز آماری

نوع مطالعه، مورد- شاهدی می‌باشد مطالعه‌ای که در آن گروهی از افراد که پیامد خاصی همچون ناباروری در آن‌ها وجود دارد (گروه مورد) با گروه یا گروه‌های شاهد که آن پیامد را ندارند. از نظر سابقه مواجهه با عامل (عامل‌ها) مورد بررسی، مقایسه گردید. از نرم افزار SPSS19 جهت آنالیز آماری استفاده شد. فراوانی هر یک از پلی‌مورفیسم‌ها و آلل‌های مربوطه بر حسب گروه‌های مختلف محاسبه گردید. برای مقایسه بین مورد و شاهد از آزمون Chi Square استفاده شد. ارزش احتمالی کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

به تفکیک تعداد ودرصد فراوانی ژنوتیپ‌های Ser680Asn با انحراف معیار۱/۲± در افراد نابارور و کنترل محاسبه گردید (نمودار۱).



نمودار۱) مقایسه تعداد و فراونی ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم کدون ۶۸۰ ژن FSHR در افراد نابارور و افراد کنترل: نتایج با استفاده از آزمون X^2 محاسبه گردید و نمودار فوق با توجه به اطلاعات مذکور و براساس درصد افراد دارای پلی‌مورفیسم در بین گروه‌های نابارور و سالم رسم گردیده است.

در نمودار ۱ فراوانی ژنوتیپ‌های ژن *FSHR* در کدون ۶۸۰ در افراد مبتلا وکنترل نشان داده شده است. همان‌طورکه در نمودار مشاهده می‌گردد توزیع ژنوتیپ‌ها در گروه‌های بیمار از اختلاف کمی برخوردار است اما در گروه کنترل دارای اختلاف بیش‌تری است. محاسبه فرکانس آللی هر پلی‌مورفیسم در بین افراد بیمار وکنترل می‌تواند نقش محافظتی یا عامل خطر را تعیین نماید. در همین راستا فراوانی آلل پلی‌مورفیسم محاسبه گردید و در جدول ۲ وارد گردید. فراوانی آلل (Ser) S در هر دو گروه بیش‌تر از آلل N(Asn) است (P=۰/۵۴۳).

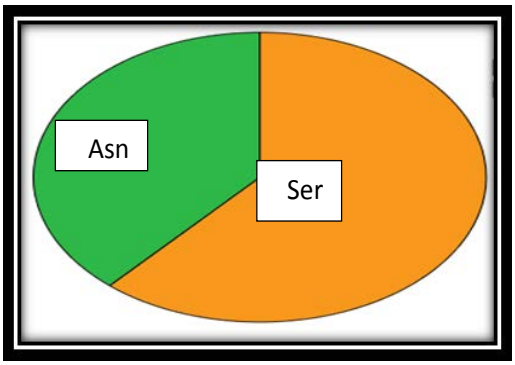
جدول۲) مقایسه تعداد و درصد فراوانی آلل‌های پلی‌مورفیسم‌های کدون۶۸۰ ژن *FSHR* در افراد نابارور و کنترل

	Case =۵۱		Control=۵۰	
FSHR POLYMORPHISM	Case n	Frequency	Control n	Frequency
S(Ser)	۳۰ (%۵۸/۱)	.۵۸	۳۵ (%۷۰)	.۷۰
N(Asn)	۲۱ (%۴۱/۹)	.۴۲	۱۵ (%۳۰)	.۳۰

در محاسبات معنی‌دار کای اسکوئر، p-value هیچ‌کدام از ژنوتیپ‌ها زیر ۰/۰۵ به‌دست نیامد که نشان دهنده عدم ارتباط معنی‌دار شیوع این پلی‌مورفیسم با میزان ناباروری در جمعیت

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-13]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.9.3]

مورد مطالعه است (p-value ۰/۵۴۳>۰/۰۵). در محاسبه‌های معنی‌داری کای اسکوئر p-value در خصوص میزان دریافت هورمون برای مرحله تخمک‌گذاری در افراد دارای پلی‌مورفیسم Ser680 نسبت به افراد دارای پلی‌مورفیسم Asn680 بیش‌تر است. که میزان p-value کم‌تر از ۰/۰۵ > ۰/۰۴۲ به‌دست آمد. این ارتباط معنی‌دار بوده است و در نمودار۲ نشان داده شده است.



نمودار ۲) ارتباط پلی‌مورفیسم بررسی شده در کدون‌های ۶۸۰ با میزان دریافت هورمون FSH: نتایج با استفاده از آزمون X^2 محاسبه گردید و نمودار فوق با توجه به اطلاعات مذکور رسم گردیده است.

بحث:

یافتن ژن‌های دخیل در ناباروری ایده بسیار حیاتی و ضروری در درمان و تشخیص آن می‌باشد. FSH هورمون کلیدی برای تولید مثل پستانداران است. این هورمون عضوی از هورمون-های خانواده گلیکو پروتئینی است که شامل LH نیز می‌گردد. این هورمون‌ها در زیر واحد α یکسان بوده اما در زیر واحد β متفاوتند (۱۲). هورمون FSH برای رسیدن به هدف خود دارای گیرنده بر سطح تخمدان‌ها و بیضه‌ها است. یافته‌ها در مورد نقش و اهمیت ژن *FSHR* به سرعت در حال افزیش می-باشد (۲۳).

پلی‌مورفیسم‌های شناسایی شده در ژن *FSHR* منجر به ژنوتیپ‌های مجزایی می‌شود که ممکن است برخی از آن‌ها باعث مستعد شدن افراد به ناباروری شوند (۲۴). پلی‌مورفیسم موجود در نوکلئوتید ۲۰۳۹ (کدون ۶۸۰) در اگزون شماره ۱۰ از این جمله پلی‌مورفیسم‌ها می‌باشد. این پلی‌مورفیسم دارای یک تغییر A/G کدون ۶۸۰ (AAT/AGT) می‌باشد که منجر به تولید اسید آمینه‌های(680)Ser/Asn می‌گردد (۲۲،۲۰). براساس مطالعه‌های مجزا توسط گروه‌های تحقیقاتی مستقل در ارتباط با پلی‌مورفیسم Ser680Asn می‌توان این پلی‌مورفیسم را به عنوان یکی از شاخص‌های خطر IVF ناموفق در زنان نابارور در نظر گرفت.

در این مطالعه ارتباط شیوع پلی‌مورفیسم موجود در اگزون ۱۰ در جمعیت بیمار و کنترل به سطح اختلاف معناداری نرسید. به معنای آن‌که افراد دارای ژنوتیپ Ser680 در جمعیت کنترل(۷۰٪) و در جمعیت بیمار (۵۸/۲٪) مشاهده گردید و نتایج به‌دست آمده از ژنوتیپ ذکر شده در جمعیت کنترل به مراتب بیش‌تر از جمعیت بیمار مشاهده گردید در حالی‌که در مطالعه مشابهی که توسط Lalioti در سال ۲۰۱۱ مشخص گردید بیش‌ترین فراوانی تغییر نوکلئوتیدی در جایگاه ۶۸۰ در کشورهای اروپای مرکزی، ایتالیا، چین، هند و ژاپن مربوط به ژنوتیپ (Asn680) معروف به ماژور آلل است. و ژنوتیپ (Ser680) به مینور Hلل معروف هستند چرا که در جمعیت-های مطالعه شده دارای کم‌ترین فراوانی می‌باشند (۱۹). این مطالعه هم‌چنین ارتباط بین ژنوتیپ Ser با میزان ناباروری در نتایج Jun وهمکارانش در امریکا ،Al-Kuran و همکارانش ، Mohidden و همکارانش در انگلیس را تأیید نکرد (۲۵،۱،۱۷).

بررسی پلی‌مورفیسم یاد شده در ناباروری در جمعیت‌های مختلف اهمیت بسیار فراوانی دارد که ممکن است بین جمعیت‌ها و اقوام مختلف تفاوت‌هایی وجود داشته باشد که این تفاوت‌ها سبب می‌شود، نتایج گزارش شده برای سایر جمعیت-ها به طور کامل قابل استفاده نباشد، بنابراین نیاز به بررسی و تأیید در جمعیت‌های مختلف دارد.

علاوه بر نتیجه فوق نتایج جدیدی دال بر ارتباط معنادار بین میزان دریافت هورمون در بین افراد نابارور و پلی‌مورفیسم در جایگاه ۶۸۰ مشاهده گردید.

در تمام بیماران در پروتکل‌های نازایی میزان هورمون‌های جنسی اندازه‌گیری می‌شود که در این مطالعه در تعدادی از افراد استروژن و استرادیول در سطح سرمی کاهش پیدا کرده بود که این افراد دارای گیرنده *FSHR* با ژنوتیپ Ser بودند

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-13]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.9.3]

آماده نمودن تخمدان جهت آزاد کردن فولیکول مناسب در پروتکل‌های ناباروری نیاز به تحریک هورمونی مناسب دارد که در صورت در نظر نگرفتن پلی‌مورفیسم موجود در اگزون۱۰ ژن *FSHR* در جایگاه ۶۸۰ این تحریک‌پذیری در افراد با ژنوتیپ Ser680 به صورت مناسب اتفاق نیفتاده و تخمک‌های آزاد شده توانایی لازم برای لقاح را نداشته و اثرهای نامطلوب باعث نقص در اتصال و لانه‌گزینی می‌گردد. پس از مطالعه سابقه بیماران برای دریافت هورمون در مرحله تخمک‌گذاری، مشاهده گردید که افراد با دریافت هورمون FSH بیش‌تر برای آزاد کردن فولیکول مناسب در مرحله تخمک دارای گیرنده با ژنوتیپ Ser/Ser هستند؛ این موضوع در برگیرنده اطلاعات مفیدی می‌باشد از جمله این‌که گیرنده *FSHR* با ژنوتیپ Ser/Serدارای مقاومت برای پذیرش هورمون FSH است . این پیشامد به دلیل دریافت نکردن سیگنال مناسب از اتصال هورمون به گیرنده خود برای آزاد کردن فولیکول مناسب اتفاق می‌افتد و موجب پاسخ ضعیف از تخمدان‌ها می‌گردد و ناکارآمدی گیرنده برای پذیرش هورمون با تجویز داروهای تحریک کننده با مقدار بیش‌تر در دوره زمانی طولانی‌تر جبران می‌گردد. در مقابل پس از بررسی و مطالعه تاریخچه هورمون درمانی بیماران مشاهد گردید که افراد با ژنوتیپ Asn/Asn برای آزاد کردن تخمک مناسب به تحریک کم‌تری توسط هورمون‌های اگزوژن داشته و هم‌چنین تحریک‌های صورت گرفته از جانب هورمون‌ها در دوره زمان کم‌تری اتفاق افتاده است؛ مقایسه این دو ژنوتیپ و میزان دریافت هورمون نکته حائز اهمیتی در پروتکل‌های درمان ناباروری به روش IVF محسوب می‌گردد.

مطالعه‌های مجزا توسط گروه‌های تحقیقاتی مستقل در ارتباط با پلی‌مورفیسم‌های Ser680Asn انجام شده است و Daelemans در سال ۲۰۰۴(۱۰) Beher و همکارانش (۱۴) و Gromoll و RGreb در سال ۲۰۰۵ (۱۴،۱۳) Jun و همکارانش در ۲۰۰۶ (۱۷) ، Cai و همکارانش طی تحقیقاتشان در سال ۲۰۰۷ (۷) ،در سال ۲۰۰۸ Vilodre در برزیل (۳۱) و در سال ۲۰۰۹ Al-Kuran و همکارانش (۱) Binder و همکارانش در سال ۲۰۱۱ (۵) Mohiyiddeen و همکارانش در ۲۰۱۲ (۲۵)، Lledo و همکارانش در سال ۲۰۱۳ (۲۲)، Casarini L و همکاران در سال ۲۰۱۴ (۸) ، نشان دادند که پلی‌مورفیسم Ser680Asn در تعیین پاسخ تخمدان به تحریک FSH در بیماران تحت درمان IVF تأثیر می‌گذارد. بیماران با Serدرجایگاه ۶۸۰ در مرحله تحریک نیاز به FSH بیش‌تری برای رسیدن به سطح استرادیول سرمی مناسب دارند در حالی‌که بیماران با Asn680 نیاز به غلظت بیش‌تر ندارند. بررسی زنان نرمال با چرخه قاعدگی تک تخمک‌گذاری نشان داد که Ser680 منجر به سطح FSH سرمی بالاتر و یک چرخه طولانی‌تر می‌شود.

نکته قابل توجه اینجاست که افراد با ژنوتیپ Ser680 به صورت هتروزیگوت نسبت به افراد با ژنوتیپ Ser680 به صورت هموزیگوت نیاز به هورمون بیش‌تری دارند که ناشی از تداخل دو آلل غیر همسان می‌باشد . نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان داد که زنان با ژنوتیپ Ser680 نیاز به مقدار بیش‌تری از هورمون‌های تحریک کننده برای آزاد کردن تخمک دارند، که دال بر تأیید محققین گذشته می‌باشد.

نتیجه‌گیری:

به عنوان جمع‌بندی می‌توان نتیجه گرفت که بررسی پلی‌مورفیسم‌های ژن *FSHR* درجایگاه ۶۸۰ در ارتباط با ناباروری و درمان آن در زنان تحت درمان IVF ضروری به نظر می‌رسد و پیشنهاد می‌گردد با توجه به وسعت جغرافیایی و هم‌چنین تنوع نژادی فراوان در ایران در صورت امکان این تحقیق برای هر منطقه به صورت مجزا انجام شود.

سپاسگزاری :

از تمام اساتید و همکاران محترم در مرکزفوق تخصصی ژنتیک پزشکی جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران تشکر و قدردانی می‌شود.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-13]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.9.3]

منابع:

1. Al-Kuran, O., Beitawi, S., & Al-Mehaisen, L. (2008). Pelvic abscess complicating an in vitro fertilization pregnancy and review of the literature. Journal of assisted reproduction and genetics, 25(7), 341-343.
2. Astrahantseff, K. N., & Morris, J. E. (1994). Estradiol-17β stimulates proliferation of uterine epithelial cells cultured with stromal cells but not cultured separately. In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal, 30(11), 769-776
3. Batt, R. (2011). A history of endometriosis. Springer.
4. Behre, H. M., Greb, R. R., Mempel, A., Sonntag, B., Kiesel, L., Kaltwaer, P., ... & Simoni, M. (2005). Significance of a common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene for the ovarian response to FSH: a pharmacogenetic approach to controlled ovarian hyperstimulation. Pharmacogenetics and genomics, 15(7), 451-456
5. Binder, H., Strick, R., Zaherdoust, O., Dittrich, R., Hamori, M., Beckmann, M. W., & Oppelt, P. G. (2012). Assessment of< i> ***FSHR***</i> variants and antimüllerian hormone in infertility patients with a reduced ovarian response to gonadotropin stimulation. Fertility and sterility, 97(5), 1169-1175.
6. Buffet, N. C., Djakoure, C., Maitre, S. C., & Bouchard, P. (1998). Regulation of the human menstrual cycle. Frontiers in neuroendocrinology, 19(3), 151-186.
7. Cai, J., Lou, H. Y., Dong, M. Y., Lu, X. E., Zhu, Y. M., Gao, H. J., & Huang, H. F. (2007). Poor ovarian response to gonadotropin stimulation is associated with low expression of follicle-stimulating hormone receptor in granulosa cells. Fertility and sterility, 87(6), 1350-1356.
8. Casarini, L., Moriondo, V., Marino, M., Adversi, F., Capodanno, F., Grisolia, C., ... & Simoni, M. (2014). ***FSHR*** polymorphism p. N680S mediates different responses to FSH in vitro. Molecular and cellular endocrinology, 393(1), 83-91
9. Conti, M. (2002). Specificity of the cyclic adenosine 3′, 5′-monophosphate signal in granulosa cell function. Biology of reproduction, 67(6), 1653-1661.
10. Daelemans, C., Smits, G., De Maertelaer, V., Costagliola, S., Englert, Y., Vassart, G., & Delbaere, A. (2004). Prediction of severity of symptoms in iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome by follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism. The journal of clinical endocrinology & metabolism, 89(12), 6310-6315
11. Fan, Q. R., & Hendrickson, W. A. (2005). Structure of human follicle-stimulating hormone in complex with its receptor. Nature, 433(7023), 269-277.
12. Fong, S. L., Baart, E. B., Martini, E., Schipper, I., Visser, J. A., Themmen, A. P. N., ... & Laven, J. S. E. (2008). Anti-Müllerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality? Reproductive biomedicine online, 16(5), 664-670
13. Greb, R. R., Grieshaber, K., Gromoll, J., Sonntag, B., Nieschlag, E., Kiesel, L., & Simoni, M. (2005). A common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the human follicle stimulating hormone receptor is a major determinant of length and hormonal dynamics of the menstrual cycle. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90(8), 4866-4872.
14. Gromoll, J., & Simoni, M. (2005). Genetic complexity of FSH receptor function. Trends in endocrinology & metabolism, 16(8), 368-373
15. Gromoll, J., Dankbar, B., & Gudermann, T. (1994). Characterization of the 5'flanking region of the human follicle-stimulating hormone receptor gene. Molecular and cellular endocrinology, 102(1), 93-102.
16. Gurunath, S., Pandian, Z., Anderson, R. A., & Bhattacharya, S. (2011). Defining infertility—a systematic review of prevalence studies. Human reproduction update, 17(5), 575-588
17. Jun, J. K., Yoon, J. S., Ku, S. Y., Choi, Y. M., Hwang, K. R., Park, S. Y., ... & Moon, S. Y. (2006). Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphism and ovarian responses to controlled ovarian hyperstimulation for IVF-ET. Journal of human genetics, 51(8), 665-670

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-13]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.9.3]

18. Kumar, T. R., Wang, Y., Lu, N., & Matzuk, M. M. (1997). Follicle stimulating hormone is required for ovarian follicle maturation but not male fertility. Nature genetics, 15(2), 201-204
19. Lalioti, M., Gerasimova, T., Anastasakis, D., Zattas, D., Seli, E., & Sakkas, D. (2010, June). A deleted form of FSH receptor, found in women with low response to FSH, impairs the function of the normal receptor when co-expressed in vitro. In Human Reproduction (Vol. 25, pp. I57-I57). GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS.
20. Lalioti, M. D. (2011). Impact of follicle stimulating hormone receptor variants in fertility. Current opinion in obstetrics and gynecology, 23(3), 158-167
21. Lessey, B. A. (2000). The role of the endometrium during embryo implantation. Human reproduction (Oxford, England), 15, 39-50.
22. Lledo, B., Guerrero, J., Turienzo, A., Ortiz, J. A., Morales, R., Ten, J., ... & Bernabeu, R. (2013). Effect of follicle-stimulating hormone receptor N680S polymorphism on the efficacy of follicle-stimulating hormone stimulation on donor ovarian response. Pharmacogenetics and genomics, 23(5), 262-268
23. Ludwig, A. H., Murawska, M., Panek, G., Timorek, A., & Kupryjanczyk, J. (2009). Androgen, progesterone, and FSH receptor polymorphisms in ovarian cancer risk and outcome. Endocrine-related cancer, 16(3), 1005-1016.
24. Lussiana, C., Guani, B., Mari, C., Restagno, G., Massobrio, M., & Revelli, A. (2008). Mutations and polymorphisms of the FSH receptor (***FSHR***) gene: clinical implications in female fecundity and molecular biology of ***FSHR*** protein and gene. Obstetrical & gynecological survey, 63(12), 785-795
25. Mohiyiddeen, L., Newman, W. G., Cerra, C., McBurney, H., Mulugeta, B., Roberts, S. A., & Nardo, L. G. (2013). A common Asn680Ser polymorphism in the follicle-stimulating hormone receptor gene is not associated with ovarian response to gonadotropin stimulation in patients undergoing in vitro fertilization. Fertility and sterility, 99(1), 149-155
26. Rockliff, H. E., Lightman, S. L., Rhidian, E., Buchanan, H., Gordon, U., & Vedhara, K. (2014). A systematic review of psychosocial factors associated with emotional adjustment in in vitro fertilization patients. Human reproduction update, dmu010
27. Salvi, R., & Pralong, F. P. (2010). Molecular characterization and phenotypic expression of mutations in genes for gonadotropins and their receptors in humans
28. Steven F., Palter, David L. Reproductive physiology.Novak's Gynecology, 13th Edition.Chapter 7.LippincottWillams.2002;145-149
29. Stouffer RL. Pre-ovulatory events in the rhesus monkey follicle during ovulation induction. Reprod. Biomed. 2002; 2: 1–47.
30. Van Voorhis, B. J. (2007). In vitro fertilization. New england journal of medicine, 356(4), 379-386
31. Vilodre LC, Kohek MB, Spritzer PM. Screening of follicle-stimulating hormone receptor gene in women with premature ovarian failure in southern Brazil andassociations with phenotype. J Endocrinol Invest 2008; 31:552–557.
32. World Health Organization. (1991). Infertility: a tabulation of available data on prevalence of primary and secondary infertility

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-13]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.28.9.3]