Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:59 +0330 on Tuesday September 26th 2017

Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2016; 19(115): 9-16

Relationship between Fas rs1800682 Gene Polymorphism and Susceptibility to Polycystic Ovary Syndrome

Samira Heidarpanah[1], Leila Kohan[2*], Seyedeh Sara Hashemi[3]

1.MSc Student of Genetics, Department of Biology, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Iran
2.Assistant Professor, PhD in Cell and Molecular Biology, Department of Biology, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Iran
3.Assistant Professor, PhD in Histology, Burn and Wound Healing Research Center, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran

Received: 13 Aug 2016, Accepted: 13 Sep 2016

Abstract

Background: Polycystic ovary syndrome(PCOS) is the most common endocrine aberration in women. PCOS is characterized by ovarian hyperandrogenism and anovulation resulted from a disorder of follicular maturation. Apoptosis is a regulatory mechanism for oocyte maturation and survival. Several studies have shown a possible role of Fas in ovarian apoptosis. The present study is the first investigation to examine the possible association of Fas rs1800682gene polymorphism with PCOS risk in Iranian women.

Materials and Methods: This case-control study was conducted on 251 patients with PCOS and 213 healthy control women. The Fas rs1800682 gene polymorphism genotypes were analyzed using the Tetra-ARMS-PCR method. Also, logistic regression analysis was used to investigate the association between genotypes and PCOS risk.

Results: There was a significant association between A allele and susceptibility to PCOS(OR =1.4, %95CI=1.08-1.83, p=0.011). Moreover, in the recessive genetic model for A allele, the AA genotype increased the risk of PCOS after adjusting age and body mass index(OR=1.6, %95CI=1.02-2.51, p=0.041).

Conclusion: For the first time, this study showed that Fas rs1800682 polymorphism is associated with PCOS risk in Iranian women and the A allele may act as a recessive allele for increasing the risk of PCOS.

Keywords: Fas, Polycystic ovary syndrome, Polymorphism

*Corresponding Author:
Address: Department of Biology, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Fars, Iran
Email: kohan@iaua.ac.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:59 +0330 on Tuesday September 26th 2017

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

سال ۱۹، شماره ۱۰ (شماره پیاپی ۱۱۵)، دی ۱۳۹۵، ۱۶-۹

بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم rs1800682 در ژن Fas و استعداد ابتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک

سمیرا حیدرپناه[۱]، لیلا کهن[۲*]، سیده سارا هاشمی[۳]

۱.دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست شناسی، واحد ارسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، ارسنجان، ایران

۲.استادیار، دکتری تخصصی زیست شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست شناسی، واحد ارسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، ارسنجان، ایران

۳.استادیار، دکتری تخصصی بافت شناسی، مرکز تحقیقات سوختگی و ترمیم زخم، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۵/۲۳ تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۶/۲۳

چکیده

زمینه و هدف: سندروم تخمدان پلی‌کیستیک(PCOS) شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز در زنان می‌باشد. PCOS با هیپرآندروژنیسم تخمدان و عدم تخمک گذاری شناخته می‌شود که این دو علامت در نتیجه‌ی یک اختلال در بلوغ فولیکولی می‌باشند. آپپتوز یک مکانیسم تنظیمی برای بلوغ و بقای اووسیت است. مطالعات متعددی نقش احتمالی Fas را در آپپتوز تخمدان نشان دادند. مطالعه‌ی حاضر، اولین تحقیقی است که به بررسی ارتباط احتمالی پلی‌مورفیسم rs1800682 ژن Fasبا PCOS در زنان ایرانی پرداخته است.

مواد و روش‌ها: مطالعه‌ی مورد - شاهدی حاضر بر روی ۲۵۱ زن بیمار مبتلا به PCOS و ۲۱۳ زن به عنوان گروه کنترل انجام شد. ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs1800682 در ژن Fas با استفاده از روش Tetra-ARMS PCR تعیین گردیدند. هم‌چنین، جهت بررسی ارتباط بین ژنوتیپ‌ها با خطر ابتلا به PCOS، از تحلیل رگرسیون لجستیک استفاده شد.

یافته‌ها: ارتباط معنی‌داری بین آلل A و استعداد ابتلا به PCOS وجود داشت(p=۰/۰۱۱، ۱/۰۸-۱/۸۳ :۹۵CI درصد، OR:۱/۴). به علاوه، در مدل ژنتیک مغلوب برای آلل A، ژنوتیپ AA خطر ابتلا به PCOS را بعد از در نظر گرفتن اثر سن و شاخص توده بدنی افزایش داد (p=۰/۰۴۱، ۱/۰۲-۲/۵۱ :۹۵CI درصد، OR:۱/۶).

نتیجه‌گیری: این مطالعه برای اولین بار نشان داد که پلی‌مورفیسم rs1800682 ژن Fas با خطر ابتلا به PCOS در زنان ایرانی ارتباط دارد و آلل A می‌تواند به عنوان یک آلل مغلوب، خطر ابتلا به PCOS را افزایش دهد.

واژگان کلیدی: Fas، سندروم تخمدان پلی‌کیستیک، پلی‌مورفیسم

***نویسنده مسئول**: ایران، فارس، ارسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، گروه زیست شناسی

Email: Kohan@iaua.ac.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:59 +0330 on Tuesday September 26th 2017

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک(PCOS)، یک بیماری غدد درون‌ریز پیچیده و چند عاملی است که ۱۰-۵ درصد از زنان در سن باروری را تحت تاثیر قرار می‌دهد. این سندروم به عنوان شایع‌ترین دلیل ناباروری در زنان گزارش شده و با وجود تخمدان‌های پلی‌کیستیک، عدم تخمک‌گذاری و هیپر اندروژنیسم مشخص می‌گردد(۱، ۲). از جمله دیگر علائم این سندروم، می‌توان به عدم قائدگی یا داشتن قائدگی‌های نامنظم، پرمویی، چاقی، آکنه، طاسی مردانه یا کم پشت شدن موی سر و لکه‌های پوستی قهوه‌ای تیره یا سیاه بر روی گردن اشاره کرد. به علاوه، PCOS با افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین، فشار خون، استرس اکسیداتیو، دیس لیپیدمی و هم‌چنین بیماری‌های قلبی عروقی همراه مرتبط می‌باشد(۳).

گیرنده Fas یا CD95، یکی از اعضای خانواده بزرگ گیرنده فاکتور نکروز کننده تومور آلفا (TNF- α) می‌باشد که در صورت اتصال به لیگاند خود می‌تواند موجب آپپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول شود(۴)، بدین ترتیب که Fas توسط Fas لیگاند(FasL, CD95L) که یک پروتئین ترانس ممبرین غشایی می‌باشد، فعال می‌شود. فعال شدن Fas منجر به فعال شدن سیستئین پروتئازهایی به نام کاسپاز شده و کاسپازها هم منجر به آپپتوز می‌گردند(۵). مطالعات متعددی نشان دادند که Fas در آپپتوز تخمدان نقش داد. در انسان، سلول‌های گرانولوزای جسم زرد Fas را بیان می‌کنند و زمانی که با آگونیست آنتی‌بادی آنتی-Fas تیمار شوند، متحمل آپپتوز می‌گردند. آپپتوز در تخمدان باعث آترزی فولیکولی و تخریب جسم زرد می‌شود(۶). در زنان مبتلا به PCOS فولیکول‌های آنترال در تخمدان تجمع پیدا می‌کنند و متحمل آترزی نمی‌گردند؛ در نتیجه هیپر اندروژنیسم و عدم تخمک گذاری در این بیماران شایع می‌باشد(۷). اگرچه چندین گزارش بالینی مبنی بر ارتباط Fas با PCOS وجود دارد(۶، ۷)، اما بر اساس جستجو در سایت‌های معتبر علمی به نظر می‌رسد مطالعه‌ای مرتبط با ارتباط پلی‌مورفیسم rs1800682 ژن Fas با PCOS تاکنون در ایران صورت نگرفته است. بنابر این هدف از پژوهش حاضر، بررسی ارتباط بین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs1800682 در ژن Fas با سندروم تخمدان پلی‌کیستیک در زنان ایرانی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی، پلی‌مورفیسم ژنتیکی ژن Fas در ۴۶۴ زن با قومیت فارس بررسی شد. افراد شرکت‌کننده در این تحقیق شامل ۲۵۱ زن بیمار مبتلا به PCOS و ۲۱۳ زن سالم به عنوان گروه کنترل بودند که از لحاظ سن (±۵) همسان سازی شدند. افراد گروه کنترل و بیمار را زنانی تشکیل می‌دادند که پس از مراجعه به بیمارستان مادر و کودک شیراز، پزشک متخصص به ترتیب، عدم وجود یا وجود بیماری را در آن‌ها تشخیص داده بودند. تشخیص بیماری بر اساس معیار روتردام بود و افراد سالم، زنانی بودند که هیچ‌گونه سابقه بیماری در تخمدان خود نداشتند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از سابقه دیابت، سرطان، بیماری‌های لگن، اندومتریوز و اختلالات هورمونی. مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز مورد تایید قرار گرفت. دامنه‌ی سنی افراد مورد مطالعه، ۴۶-۱۶ سال و میانگین سنی آنها ۳۰±۵/۴ سال بود. جهت بررسی توزیع پلی‌مورفیسم rs1800682 ژن Fas از افراد مورد مطالعه، بعد از اخذ رضایت نامه آگاهانه، مقدار ۵ سی‌سی خون گرفته شد و در فالکون‌های حاوی EDTA به عنوان ماده ضد انعقاد ریخته شد و سپس فالکون‌ها به آرامی تکان داده شدند تا مخلوط شوند و از تشکیل لخته‌های خونی جلوگیری گردد. نمونه‌های جمع‌آوری شده به آزمایشگاه منتقل و در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. DNA ژنومی از نمونه‌ی خون محیطی افراد به روش استاندارد Salting out استخراج شد. پلی‌مورفیسم rs1800682 در ژن Fas به کمک روش Tetra-ARMS PCR تعیین شد. جهت طراحی پرایمرها از

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:59 +0330 on Tuesday September 26th 2017

نرم‌افزار Oligo ویراست ۷ استفاده گردید. در روش Tetra-ARMS PCR مورد استفاده جهت تعیین ژنوتیپ Fas، از دو پرایمر خارجی(FO و RO) استفاده شد که برای هر دو آلل A و G مشترک بوده و ایجاد یک محصول با طول ۵۴۱ جفت باز می‌کرد و به عنوان کنترل داخلی به کار رفت. هم‌چنین از دو پرایمر داخلی(FI و RI) استفاده گردید که این پرایمرها برای هر آلل اختصاصی بوده و برای آلل A یک محصول ۲۱۲ جفت بازی و برای آلل G یک محصول ۳۷۶ جفت بازی ایجاد می‌کردند و در واقع به کمک محصول PCR به دست آمده از این دو پرایمر، موجبات تمایز بین دو آلل امکان پذیر می‌گردید. جدول ۱ توالی پرایمرهای مورد استفاده را نشان می‌دهد.

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در واکنشTetra-ARMS PCR

نام پرایمر	توالی پرایمر	اندازه محصول
FO	5′ CATCCAAATTCAGGTTCAGTAATGATGT 3′	541 bp
RO	5′ AGGCTTCTGCTGTAGTTCAACCTG 3	541 bp
FI	5′ CATATGGTTAACTGTCCATTCCCGA 3′	376 bp
RI	5′ ACATGAGAGGCTCACAGACGGTC 3′	212 bp

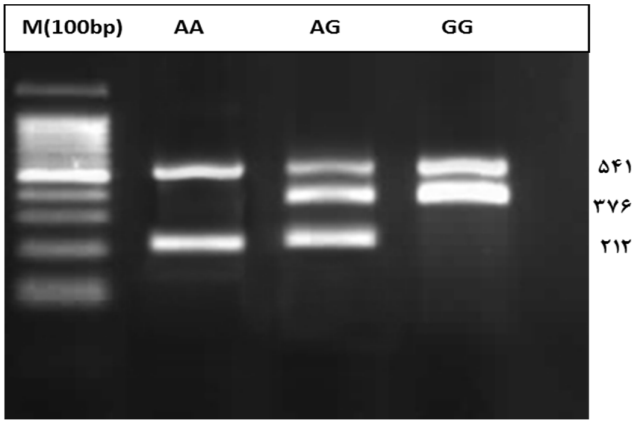
واکنش Tetra-ARMS PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل ۱۲/۵ میلی‌مولار از Master mix (Ampliqon، کره)، ۵ پیکومول/میکرولیتر از پرایمرهای FO و RO، ۱۵ پیکومول/میکرولیتر از پرایمرهای RI و FI و ۲ میکرولیتر از DNA انجام شد. برنامه‌ی PCR به صورت یک مرحله ذوب ابتدایی ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد برای مدت ۵ دقیقه و در ادامه ۳۰ چرخه شامل دناتوراسیون ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای مدت ۳۰ ثانیه، اتصال پرایمر ۵۸ درجه سانتی‌گراد برای مدت ۴۵ ثانیه و دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد، برای مدت ۳۰ ثانیه به منظور گسترش انجام شد. این مرحله با ۱ سیکل شامل ۷۲ سانتی‌گراد برای مدت ۱۰ دقیقه به منظور طویل‌سازی نهایی دنبال شد. سپس برای بررسی تکثیر موفق قطعه مورد نظر، ۱۰ میکرولیتر از محصول PCR روی ژل آگارز ۲ درصد برده شد. به علاوه، به منظور اطمینان از خوانش صحیح ژنوتیپ‌ها با روش مذکور، حدود ۲۰ درصد نمونه‌ها به طور تصادفی انتخاب شده و مجددا تعیین ژنوتیپ گردیدند که نتایج حاصله، نتیجه پیشین را تایید نمود.

جهت بررسی ارتباط بین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم ژن Fas با سندروم تخمدان پلی‌کیستیک از نرم افزار SPSS ویراست ۱۹ و روش‌های آنالیز آماری χ^2، رگرسیون لوجستیک، محاسبه OR با فاصله اطمینان ۹۵ درصد استفاده شد.

یافته‌ها

شکل ۱ نتیجه حاصل از الکتروفورز محصولات Tetra-ARMS PCR را جهت تعیین ژنوتیپ rs1800682 ژن Fas نشان می‌دهد. باند ۵۴۱bp در کلیه نمونه‌ها، به عنوان کنترل داخلی دیده شد. علاوه بر این باند، ژنوتیپ AA باند ۲۱۲bp، ژنوتیپ CG دو باند ۲۱۲bp، ۳۷۶bp و ژنوتیپ GG باند ۳۷۶bpرا روی ژل نشان دادند.

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:59 +0330 on Tuesday September 26th 2017



شکل ۱. نتیجه ژل الکتروفورز محصولات Tetra-ARMS-PCR برای پلی‌مورفیسم rs1800682 در ژن Fas. ستون M، مربوط به 100bp DNA Ladder، باند ٥٤١ bp مربوط با کنترل داخلی، باند ٣٧٦ bp مربوط به آلل G و باند ٢١٢ bp مربوط به آلل A می‌باشد.

جدول ۲ مشخصات افراد مورد مطالعه را نشان می‌دهد. میانگین سنی گروه بیمار ۲۸/۸±۵/۲ سال و گروه کنترل ۳۱/۴±۵/۵ سال بود که مقایسه میانگین سنی در گروه کنترل و بیمار نشان داد که اختلاف آماری معنی‌داری بین میانگین سنی دو گروه وجود دارد(p<۰/۰۰۱). هم‌چنین بررسی میانگین‌های تن سنجی در دو گروه کنترل و بیمار نیز نشان داد که اختلاف آماری معنی‌داری بین شاخص توده بدنی(BMI) در دو گروه وجود دارد(p=۰/۰۰۱).

جدول ۲. مشخصات سنی و تن سنجی افراد مورد مطالعه

متغیر	کنترل	بیمار	p
سن (سال)	۳۱/۴ ±۵/۵	۲۸/۸ ± ۵/۲	<۰/۰۰۱
قد (cm)	۱۶۲/۱ ±۷/۳	۱۶۱/۶ ±۶/۷	۰/۴۳
وزن (kg)	۶۵/۷ ±۱۱/۱	۶۹ ±۱۳/۶	۰/۰۰۶
BMI (kg/m^2)	۲۵/۱ ±۴/۵	۲۶/۷ ±۴/۹	۰/۰۰۱

فراوانی ژنوتیپ‌های GG، AG، AA در گروه کنترل به ترتیب ۴۰، ۱۱۲، ۶۱ و در گروه بیمار به ترتیب ۳۵، ۱۱۵، ۱۰۱ بود. بررسی فراوانی ژنوتیپی در دو گروه نشان داد که گروه کنترل(χ^2=۰/۸۲ ، df=۱ ،p=۰/۳۶) و گروه بیمار (χ^2=۰/۰۶ ، df=۱ ،p=۰/۸۰) برای توزیع ژنوتیپ‌های Fas rs1800682 در تعادل هاردی – واینبرگ می‌باشند. به منظور بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم Fas rs1800682 و ابتلا به PCOS، ژنوتیپ‌ها در سه مدل ژنتیکی هم بارز، غالب و مغلوب مورد بررسی قرار گرفتند جدول ۳ از آنجایی که سن و BMI در افراد کنترل و بیمار اختلاف معنی‌داری را نشان دادند، به منظور بررسی ارتباط بیان ژنوتیپ‌ها و ابتلا به PCOS، اثر سن و BMI در نظر گرفته شد. نتایج نشان داد که ژنوتیپ AA در حالت مغلوب با افزایش خطر ابتلا به PCOS همراه می‌باشد(p=۰/۰۴۱ ,OR=۱/۶, ٪۹۵ CI=۱/۰۲-۲/۵۱). هم‌چنین مشخص شد که آلل A در این پلی‌مورفیسم به عنوان آلل پر خطر برای ابتلا به بیماری عمل می‌کند (CI=۱/۰۸-۱/۸۳, p=۰/۰۱۱ ,OR=۱/۴, ٪۹۵).

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:59 +0330 on Tuesday September 26th 2017

جدول ۳. بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم Fas rs1800682 و ابتلا به PCOS

ژنوتیپ/آلل	کنترل (٪)	بیمار (٪)	OR(٪۹۵ CI)	P	*OR(٪۹۵ CI)	*P
هم بارز						
GG	۴۰(۱۸/۸)	۳۵(۱۳/۹)	۱	_	۱	_
AG	۱۱۲(۵۲/۶)	۱۱۵(۴۵/۸)	۱/۱۷(۰/۶۹-۱/۹۸)	۰/۵۵	۱/۳۴(۰/۷۴-۲/۴۶)	۰/۳۳۱
AA	۶۱(۲۸/۶)	۱۰۱(۴۰/۲)	۱/۹(۱/۱-۳/۲۹)	۰/۰۲۴	۲/۰۰۱(۱/۰۵-۳/۸۰)	۰/۰۳۳
غالب						
GG	۴۰(۱۸/۸)	۳۵(۱۳/۹)	۱	_	۱	_
AG+AA	۱۷۳(۸۱/۲)	۲۱۶(۸۶/۱)	۱/۴۳(۰/۸۷-۲/۳۴)	۰/۱۶	۱/۵۸(۰/۸۹-۲/۸)	۰/۱۲
مغلوب						
GG+AG	۱۵۲(۷۱/۴)	۱۵۰(۵۹/۸)	۱	_	۱	_
AA	۶۱(۲۸/۶)	۱۰۱(۴۰/۲)	۱/۶۸(۱/۱۴-۲/۴۸)	۰/۰۰۹	۱/۶(۱/۰۲-۲/۵۱)	۰/۰۴۱
آلل						
G	۱۹۲(۰/۴۵)	۱۸۵(۳۷)	۱	_	_	_
A	۲۳۴(۰/۵۵)	۳۱۷(۶۳)	۱/۴(۱/۰۸-۱/۸۳)	۰/۰۱۱	_	_

*ژنوتیپ‌های برای سن و BMI تعدیل شده‌اند.

بحث

سندرم تخمدان پلی کیستیک، یک اختلال شایع در زنان می‌باشد. ترکیبی از ژن‌ها با عملکرد غیر طبیعی در پاتوفیزیولوژی این بیماری درگیر می‌باشند(۸). تنظیم دقیق وقوع رویدادهای آپوپتوتیک در تکوین و هموستازی تخمدان بسیار حائز اهمیت است. آپوپتوز، یک مکانیسم ضروری برای آترزی فولیکولی در زنان با فیزیولوژی طبیعی و مبتلا به PCOS می‌باشد. سیگنال‌های هورمونی متنوع توسط گنادوتروپین‌ها، فاکتورهای رشد، هورمون‌های استروئیدی و عوامل مرگ، مانند مولکول Fas (Fas)، به صورت هم‌گرا در مسیر انتخابی درون سلولی، آپوپتوز فولیکولار را تنظیم می‌کنند(۹).

پروتئینی که توسط ژن Fas کد می‌شود عضوی از گیرنده‌ی TNF می‌باشد که این گیرنده حاوی یک دومین مرگ است. Fas نقش بسیار مهمی در آپپتوز دارد(۱۰). میانکنش این گیرنده با لیگاندش اجازه‌ی تشکیل یک کمپلکس پیام‌رسان القاگر مرگ که شامل دومین پروتئینی مرگ وابسته به Fas، کاسپاز ۸ و کاسپاز ۱۰ می‌باشد، را می‌دهد. فرآیند اتوپروتئولیتیک کاسپازها در این کمپلکس، آبشار کاسپاز پایین دست را هدف قرار می‌دهد و باعث آپپتوز می‌شود(۱۰، ۱۱). سیستم Fas/FasL یکی از کلیدی‌ترین پیام‌های آپپتوز در مسیر بیرونی آپوپتوز است. مشخص شده که ژن‌های Fas و FasL در تخمدان بیان می‌شوند و پیشنهاد شده که Fas موجب مرگ سلولی سلول‌های تکا و گرانولوزا می‌گردد(۱۲). سلول‌های گرانولوزا و جسم زرد در انسان، آنتی ژن Fas را بیان می‌کنند و نسبت به اثر سیتوتوکسیک Fas حساس هستند. اثر سیتوتوکسیک Fas از طریق آپپتوز میانجی می‌شود. بر هم کنش بین سیستم ایمنی و اندوکرین نقش مهمی در تنظیم فیزیولوژی تخمدان بر عهده دارد و آنتی ژن Fas مکانیسم این برهم کنش را فراهم می‌کند(۱۳). Onalan و همکاران در سال ۲۰۰۵ نشان دادند که افراد مبتلا به

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:59 +0330 on Tuesday September 26th 2017

PCOS، سطح آنتی ژن Fas نسبت به افراد نرمال کمتر است(۱۴). Cataldo و همکارانش در سال ۲۰۰۰ بیان Fas و FasL را در بافت تخمدان نشان دادند و عنوان کردند که Fas محرک آپپتوز در سلول‌های گرانولوزا و تکا در افراد مبتلا به PCOS می‌باشد(۶). Webber و همکاران در سال ۲۰۰۳ بیان کردند که Fas به عنوان یک پروموتر در بازسازی عروق تخمدانی در افراد مبتلا به PCOS نقش دارد(۱۵). در این مطالعه، پلی‌مورفیسم rs1800682 ژن Fas در ارتباط با استعداد ابتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک در زنان مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که این پلی‌مورفیسم با استعداد ابتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک در زنان ارتباط دارد و آلل A به عنوان یک آلل پرخطر برای استعداد ابتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک عمل می‌کند. پلی‌مورفیسم rs1800682 در در ناحیه افزایش‌دهنده ژن Fas وجود دارد، باعث تغییر نوکلئوتید A به G در موقعیت نوکلئوتید 670- می‌شود. این پلی‌مورفیسم در جایگاه اتصال فاکتور رونویسی STAT1 قرار دارد(۱۶). از آن‌جایی که تغییرات نوکلئوتیدی در منطقه enhancer ژن Fas می‌تواند بیان Fasو تنظیم دوباره سیگنالینگ مرگ سلولی را تحت تاثیر قرار دهد(۱۷)، در سال‌های اخیر، پلی‌مورفیسم rs1800682 در ژن Fas توجه بسیاری از محققین به خود جلب کرده است و مطالعاتی در ارتباط با همراهی این پلی‌مورفیسم با انواع بیماری‌ها از جمله آلزایمر(۱۸)، آرتریت روماتید(۱۹)، لوپوس اریتماتوز(۲۰) و چندین نوع از سرطان(۲۱، ۲۲) منتشر شده و اهمیت عمکردی این پلی مورفیسم به خوبی روشن گردیده است؛ این در حالی است که تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با نقش این پلی‌مورفیسم با استعداد ابتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک در ایران، گزارش نگردیده است؛ تنها یک مطالعه در ترکیه ارتباط پلی‌مورفیسم 670 A/G- را با فاکتورهای قلبی عروقی در زنان مبتلا به PCOS بررسی نموده که نتایج ارتباط معنی‌داری را نشان نداده است(۲۳). نتایج مطالعه حاضر، برای اولین بار، ارتباط بین واریانت ژنتیکی rs1800682 ژن Fas را نشان داد. با توجه به تفاوت ژنتیک جمعیت‌ها و نحوه زندگی افراد، توصیه می‌شود که جهت تائید نتایج حاصل از این مطالعه، مطالعاتی در سطح وسیع‌تر و در جمعیت‌های نژادی مختلف صورت گیرد.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که بین پلی‌مورفیسم rs1800682 ژن Fas و استعداد ابتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک ارتباط وجود دارد و آلل A به عنوان یک آلل پرخطر برای ابتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد می‌باشد که بدین وسیله نویسندگان مقاله از کارشناسان محترم آزمایشگاه ژنتیک دانشگاه آزاد واحد ارسنجان، سرکار خانم‌ها نسیبه جعفری و نجمه نوروزی بابت همکاری صمیمانه در پیشبرد مراحل عملی تحقیق و هم‌چنین از کلیه شرکت کنندگان در مطالعه قدردانی و تشکر می‌نمایند.

منابع

1. McCartney CR, Marshall JC. Clinical Practice. Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med. 2016;375:54-64.
2. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici, Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. Hum. Reprod. 2012; 27: 3067–73.
3. Lindholm A, Andersson L, Eliasson M, Bixo M, Sundström-Poromaa I. Prevalence of symptoms associated with polycystic ovary syndrome. Int J Gynaecol Obstet. 2008;102:39–43.
4. Shi Z, Li Y, Liu Z, Mi J, Wang R. Theoretical Analysis of Fas Ligand-Induced Apoptosis with an Ordinary Differential Equation Model. Mol Inform 2012;31:793-807.

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:59 +0330 on Tuesday September 26th 2017

5. Chen SQ, Lin JP, Zheng QK, Chen SJ, Li M, Lin XZ, et al. Protective effects of paeoniflorin against FasL-induced apoptosis of intervertebral disc annulus fibrosus cells via Fas-FasL signalling pathway. Exp Ther Med 2015;10:2351-55.
6. Cataldo NA, Dumesic DA, Goldsmith PC, Jaffe RB. Immunolocalization of Fas and Fas ligand in the ovaries of women with polycystic ovary syndrome: relationship to apoptosis. Hum Reprod 2000;15:1889-97.
7. Maliqueo M, Clementi M, Gabler F, Johnson MC, Palomino A, Sir-Petermann T, et al. Expression of steroid receptors and proteins related to apoptosis in endometria of women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003;80:812-9.
8. Homburg R. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? A note of cautious optimism. Hum Reprod 2002;17:853–6.
9. Miller KP, Gupta RK, Greenfeld CR, Babus JK, Flaws JA. Methoxychlor directly affects ovarian antral follicle growth and atresia through Bcl-2- and Bax-mediated pathways. Toxicol Sci. 2005;88:213-21.
10. Wang X, Parrish AR. Loss of α(E)-catenin promotes Fas mediated apoptosis in tubular epithelial cells. Apoptosis. 2015;20:921-9.
11. Su CL, Huang LL, Huang LM, Lee JC, Lin CN, Won SJ. Caspase-8 acts as a key upstream executor of mitochondria during justicidin A-induced apoptosis in human hepatoma cells. FEBS Lett 2006;580:3185-91.
12. Mikkelsen AL, Host E and Lindenberg S. Incidence of apoptosis in granulosa cells from immature human follicles. Reprod 2001;122:481–6.
13. Quirk SM, Cowan RG, Joshi SG, Henrikson KP. Fas antigen-mediated apoptosis in human granulosa/luteal cells. Biol Reprod. 1995;52:279-87.
14. Onalan G, Selam B, Baran Y, Cincik M, Onalan R, Gündüz U, et al. Serum and follicular fluid levels of soluble Fas, soluble Fas ligand and apoptosis of luteinized granulosa cells in PCOS patients undergoing IVF. Hum Reprod. 2005;20:2391-5.
15. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. Lancet 2003;362:1017–21.
16. Huang QR, Morris D, Manolios N. Identification and characterization of polymorphisms in the promoter region of the human Apo-1/Fas (CD95) gene. Mol immunol1997;34:577–82.
17. Sibley K RS, Allan JM, Smith AG, Law GR, Roddam PL. Functional FAS promoter polymorphisms are associated with increased risk of acute myeloid leukemia. Cancer Res 2003;63: 4327-30.
18. Zhu J, Su J, Liu R, Yang J. Relationship between the FAS gene A-670G polymorphism and Alzheimer's disease: a meta-analysis. Aging Clin Exp Res 2015;27:563-71.
19. Kobak Ş, Berdeli A. Fas/FasL promoter gene polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. Reumatismo. 2012;64:374-9.
20. Molin S, Weiss EH, Ruzicka T, Messer G. The FAS/cd95 promoter single-nucleotide polymorphism -670 A/G and lupus erythematosus. Clin Exp Dermatol 2012;37:425-7.
21. Huang Y, Deng D, Li H, Xiao Q, Huang L, Zhang B, et al. Fas-670A>G polymorphism is not associated with an increased risk of acute myeloid leukemia development. Biomed Rep 2016;4:153-160.
22. Yuan HP, Liu QD, Li GQ, Cong YQ. Fas -670A/G (rs1800682) polymorphism and digestive cancer risk in Asians: a meta-analysis. Genet Test Mol Biomarkers 2014;18:482-8.
23. Cetinkalp S, Erdogan M, Karadeniz M, Berdeli A, Tamsel S, Ozgen AG, et al. The relationship of the Fas 670 A/G gene polymorphism with cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients. Gynecol Endocrinol. 2010;26:167-72.