Iranian Journal of Biological Sciences.2023; 18(3):59-68

Orginal Article

Iranian Journal of Biological Sciences

https://zisti.iauvaramin.ac.ir

Correlation of Polymorphisms Related to Endometriosis: A Meta-Analysis

Elnaz Zaefari[1], Zahra Noormohammadi[2]*, Ashraf Moini[3,4,5], Morteza Karimipoor[6]

1. Ph.D. student , Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Full professor, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
3. Full professor , Department of Endocrinology and Female Infertility, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran
4. Full professor , Breast Disease Research Center (BDRC), Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran.
5. Full professor , Department of Obstetrics and Gynecology, Arash Women's Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
6. Full professor , Department of Molecular Medicine, Biotechnology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

.Place of Research: Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Article Info

Article History:

Recived 01.29.2024
Revised 03.17.2024
Accepted 05.11.2024
Online 07.06.2024

KeyWords:

Endometriosis
Meta analysis
GREB1
miR148a

***Corresponding author:**
E-mail address

elnaz.zafari@gmail.com
marjannm@yahoo.com
ashraf.moieni@gmail.com
mortezakarimi@yahoo.com

Abstract

Introduction: Endometriosis is a hormone-related gynecological disorder characterized by severe pelvic pain and decreased fertility. However, most of its molecular mechanisms has been remained largely unknown.

Aim: In this study, studies related to loci associated with endometriosis disease and its genetic variation ratio have been investigated.

Materials and Methods: In the present study, a meta-analysis of 11 genome-associated datasets of patient-control pairs was performed.

Results: : The meta-analysis analyses showed that loci including rs11674184 which located proximate to the *GREB1* gene - a regulator of estrogen - and rs12700667 located upstream of miR148a gene, were significantly (P<0.05) associated with the risk of endometriosis

Conclusion: These findings may candidate specific genes which are crucial in estrogen signaling pathways. It may present unique opportunities for more targeted research efforts.

Cite this article: Zaefari Z, Noormohammadi Z*, Moieni A, Karimipoor M. Correlation of polymorphisms related to endometriosis: a meta-analysis.Iranian Journal of Biological Sciences. 2023; 18(3):59-68

Publisher: Islamic Azad University of Varamin – Pishva branch Print ISSN: 1735-4226 Online ISSN: 1727-459X
This is an open access article under the: https://creativecommons.org/license/by-nc/4.0/

دانش زیستی ایران . سال۱۴۰۲ . دوره ۱۸ . شماره ۳

مقاله تحقیقی

دانش زیستی ایران

https://zisti.iauvaramin.ac.ir

همبستگی پلی مورفسیم‌های مرتبط به بیماری اندومتریوز: متاآنالیز

الناز زعفری[۱]، زهرا نورمحمدی[۲*]، اشرف معینی[۳،۴،۵]، مرتضی کریمی پور[۶]

۱. داشنجوی دکتری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم وفناوریهای همگرا، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲. استاد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم وفناوریهای همگرا، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳. استاد،گروه غدد درون‌ریز و نازایی زنان، مرکز تحقیقات زیست‌پزشکی تولیدی رویان، پژوهشگاه علوم و فناوری پزشکی کشور، تهران، ایران

٤. استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های سینه (BDRC)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۵. استاد، گروه زنان و زایمان، بیمارستان زنان آرش، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

٦. استاد، گروه پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، پژوهشگاه پاستور ایران، تهران، ایران

محل انجام تحقیق: واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله

ارسال ۱٤۰۲/۱۱/۰۹

بازنگری ۱٤۰۲/۱۲/۱۷

پذیرش ۱٤۰۳/۰۲/۱٦

نمایه ۱٤۰۳/۰٤/۱٦

کلمات کلیدی

اندومتریوز

متاآنالیز

GREB 1

miR148a

* **نویسنده مسؤل**

elnaz.zafari@gmail.com
marjannm@yahoo.com
ashraf.moieni@gmail.com
mortezakarimi@yahoo.comm

چکیده

مقدمه: اندومتریوز یک اختلال وابسته به هورمون ارثی است که با درد شدید لگن و کاهش باروری همراه است. با این حال، مکانیسم های مولکولی آن تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است.

هدف: در این مطالعه به بررسی مطالعاتی در ارتباط با لوکوس‌های همراه با بیماری اندومتریوز و نسبت تنوع ژنتیکی آن پرداخته شده است.

مواد و روش ها: تحقیق حاضر یک متاآنالیز از 11 مجموعه داده های بیمار – کنترل مرتبط با ژنوم است.

نتایج: انالیزهای متاآنالیز نشان داد از میان جایگاه های گزارش شده تاکنون rs11674184 واقع در نزدیکی ژن *GREB1* که تنظیم کننده استروژن است و همچنین rs12700667 واقع در بالادست ژنmiR148a به طور معنا داری($P<0.05$) با خطر ابتلا اندومتریوز مرتبط بودند.

نتیجه گیری: این نتایج ژن های خاص با نقش های مهم در سیگنال دهی و عملکرد هورمون استروژن را کاندید می کند. این نتایج فرصت های منحصر به فردی برای تلاش های تحقیقاتی هدفمندتر ارائه دهد.

شیوه آدرس‌دهی این مقاله : زعفری الف.، نورمحمدی ز.*، معینی الف.، کریمی پور م. همبستگی پلی مورفسیم‌های مرتبط به بیماری اندومتریوز: متاآنالیز. مجله دانش زیستی ایران. ۱٤۰۲ ؛ ۱۸ (۳):۵۹-٦۸

ناشر: دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین - پیشوا **شاپا چاپی:** ۱۷۳۵-٤۲۲٦ **شاپا الکترونیکی:** ۲۷۱۷-٤۵۹X **نویسندگان:** © حق مؤلف

مقدمه:

اندومتریوز یک بیماری التهابی مزمن، ارثی، وابسته به استروژن و شایع در زنان می باشد که از طریق رشد بافت اندومتر در نقاطی غیر از خود رحم؛ بیشتر در حفره لگن از جمله تخمدان ها، رباط های رحمی ساکران و کیسه داگلاس ایجاد می شود(۱,۲). اندومتریوز تا ۱۰ درصد از زنان در سنین باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد؛ اما به علت علائم مختلف، تشخیص دیرهنگام و تشخیص اشتباه شیوع واقعی اندومتریوز ناشناخته است(۳,٤). تصور می شود که عوامل متعددی از جمله عوامل ژنتیکی و محیطی در ایجاد اندومتریوز دخیل هستند؛ اگرچه مبنای ژنومی و مکانیسم اتیوپاتوژنتیک دقیق اندومتریوز هنوز مشخص نیست اما به نظر می رسد که پذیرفته شده ترین نظریه، فرضیه قاعدگی رتروگراد سامپسون باشد که نشان می دهد در طول قاعدگی؛ اندومتر به دلیل اینکه قادر به چسبیدن، زنده ماندن و رشد در مکان های مختلف هستند؛ از طریق لوله های فالوپ مهاجرت کرده و به صفاق می رسند(۵).

ژن های کاندید متعددی در ابتدا در پاتوژنز اندومتریوز نقش دارند، از جمله ژن های دخیل در التهاب، تنظیم چرخه سلولی، فاکتورهای رشد، گیرنده های هورمونی و مولکول های چسبندگی(٦) و مکانیسم تنظیم کننده رگ زایی(VEGF) که باعث مجموعه ای از پاسخ ها در سلول های اندوتلیال از جمله تحریک تکثیر و مهاجرت سلول ها و القای بیان ژن های پیش التهابی می شود(۷) .با این حال؛ نتایج این مطالعات دارای نتایج متناقض بوده و عدم تکرارپذیری در جمعیت های متفاوت وجود دارد(۸). مطالعات انجمن گسترده ژنوم (GWAS) و متاآنالیزها منجر به شناسایی جایگاه های خطر بیماری شده است که خطر ابتلا به این اختلال را در زنان تغییر می دهد و رویکرد جدیدی را در مورد مسیرهای بالقوه که منجر به اندومتریوز می گردند، ارائه می دهد(۸).

در حال حاضر، ۱۹ پلی مورفیسم تک نوکلوئیدی مستقل (SNPs) که با اندومتریوز مرتبط هستند شناسایی شده است(۹). شایان ذکر است که تعداد این جایگاه ها در حال افزایش است زیرا نسبت موارد مورد تجزیه و تحلیل محدود به مراحل شدیدتر بیماری (مرحله III/IV اندومتریوز) به جای مرحله II/۱ است(۹). بنابراین نشان می دهند که موارد اندومتریوز متوسط تا شدید دارای بار ژنتیکی بیشتری هستند(۹).

rs۱۱٦۷٤۱۸٤ در ناحیه اینترونیک بین اگزون ۷ واگزون ۸ در تنظیم رشد توسط استروژن در ژن *GREB۱* قرار دارد.

GREB۱ یک ژن تنظیم کننده استروژن بوده که اولین بار در رده سلولی سرطان پستان و تومورها دیده شده است(۱۰). کاهش GREB۱، رشد ناشی از استروژن را در رده های سلول سرطان پستان MCF-۷ مهار می کند(۱۱). گیرنده استروژن ERX از طریق سه عنصر پاسخ به استروژن که در ۲۰ کیلوبایت بالا دست ژن قرار دارند. به *GREB۱* متصل شده و آن را القا می کند(۱۲). به طور کلی رونویسی تنظیم شده با ER بسیار پیچیده است و شامل بیش از ۱۰۰ پروتئین مرتبط با ER می باشد(۱۲). ER به عنوان یک جزء ضروری برای *GREB۱* عمل می کند. در تومورهای پستان ER مثبت، بیان *GREB۱* ارتباط نزدیکی با سطح استروژن در طول چرخه قاعدگی دارد. شواهدی برای رابطه بین *GREB۱* و استروژن به خوبی ثابت شده است. بنابراین بسیار محتمل است که *GREB۱* در یک بیماری وابسته به استروژن مانند اندومتریوز نقش داشته باشد(۱۰).

اکثر SNPهای مرتبط با بیماری های پیچیده شناسایی شده توسط GWAS در مناطق غیرکدکننده ژنوم قرار دارند و احتمالاً اثر خود را با تأثیر بر خروجی رونویسی اعمال می کند. (مثل سطح رونویسی و Splicing)

بیان ژن بسیار تحت تاثیر وراثت بوده و بسیاری از SNPها اثرات عملکردی بر بیان ژن دارند(۱۳). بیان متفاوت *GREB۱* (mRNA و پروتئین) در اندومتریوز با افزایش بیان در ضایعات اندومتریوز اکتوپیک و یوتوپیک در مقایسه با اندومتر یوتوپیک افراد نرمال گزارش شده است. در نتیجه *GREB۱* یک کاندید قوی برای ژن هدف در این ناحیه است(۱۲).

rs۱۲۷۰۰٦٦۷ در جایگاه کروموزوم ۷ در TSEN۱۵P۳ و miR۱٤۸a ارتباط خیلی چشمگیری در بروز بیماری اندومتریوز دارد.

TSEN۱۵P۳ یک ژن کاذب است، ژن های کاذب بخشی از DNA هستند که از نظر ساختاری شبیه یک ژن هستند اما قادر به کدگذاری پروتئینی نیستند. اغلب از ژن هایی مشتق می شوند که به دلیل جهش های انباشته شده در طول تکامل، توانایی کدگذاری پروتئین خود را از دست داده اند(۱٤).

در این مطالعه، با توجه به اینکه قبلا از نظر حساسیت ژنتیکی و تظاهرات بیماری در زنان مبتلا به اندومتریوز تفاوت های جمعیتی برای اندومتریوز گزارش شده است، برآنیم به بررسی مطالعاتی در ارتباط با گستره ژنومی که لوکوس های همراه با بیماری اندومتریوز بپردازیم.

مواد و روش ها

استراتژی جستجو در پایگاه داده

پایگاه اطلاعاتیGWAS برای شناسایی مطالعات پلی¬مورنیسم مورد استفاده قرار گرفت. مطالعات طبقه-بندی شده در این متاآنالیز شامل مطالعات منتشر شده در سال (۲۰۲۳-۲۰۱۰)است.

استخراج و تجزیه و تحلیل داده¬ها

متغیرهای استخراج شده عبارت از ژن‌ها،پلی مورفسیم‌ها، Odds Ratio(OR)و Confidence Interval(CI) بودند. تمامی اطلاعات در مجموعه کد یا اعداد درنرم افزار CMA۳ گنجانده شدند و مورد بررسی قرار گرفتند.

تحلیل آماری:

برای اثرات گزارش شده تنها در یک مطالعه، متاآنالیز با استفاده از یک مدل اثرات تصادفی با استفاده از نرم¬افزار CMA۳ برای تخمین برآورد نقطه¬ای اثربخشی و همچنین فاصله اطمینان (CI)هر مطالعه استفاده شد.

سوگیری انتشار در مطالعات انتخاب شده با ترسیم نمودار انباشت مورد ارزیابی قرار گرفت. کیفیت هر مطالعه با استفاده از دستورالعمل¬های CMA۳ که مخصوص ارزیابی کیفیت مطالعات است، ارزیابی و توصیف شد.

نتایج

همراهی پلی مورفیسم های ژن miR۱۴۸aو *GREB*۱ با بیماری اندومتریوز:

در مدل fixed-effect همراهی هر یک از لوکوس‌های خطر زا در ژن *GREB1*و miR۱۴۸a با جایگاه کروموزومی در مطالعات مختلف به ترتیب:

rs11674184: OR((CI))=1.13(1.10-1.15) ; OR((CI))=1.12(1.09-1.15) ; OR((CI))=0.02(0.02-0.03) ; OR((CI))=1.08(1.07-1.1) ; .(OR((CI))=1.16(1.1-1.22

rs12700667: OR((CI))=1.2(1.13-1.27) ; OR((CI))=1.18(1.11-1.25) ; OR((CI))=1.09(1.06-1.13) ; OR((CI))=1.1(1.07-1.13) ; .(OR((CI))=1.17(1.09-1.25) ; OR((CI))=1.32(1.20-1.46

پلی موفیسم‌های ژن *GREB*۱ شامل rs۱۱۶۷۴۱۸۴ و miR۱۴۸a شامل rs۱۲۷۰۰۶۶۷ و آلل‌های خطرزای آنها در شکل ۱و ۲ آورده شده است. برای هر SNP، مقدار OR (اثر احتمال) نشان می‌دهد که چقدر احتمال ابتلا به بیماری بر اساس حضور یا عدم حضور SNP تغییر می‌کند. این مقادیر OR بالاتر از ۱ نشان‌دهنده افزایش احتمال ابتلا است. همچنین، بازه اطمینان (CI) میزان اطمینان را نشان می‌دهد. برای rs۱۱۶۷۴۱۸۴، CI از ۱,۱۰ تا ۱,۱۵ است، که نشان‌دهنده این است که مقدار OR بین این بازه قرار دارد. بر اساس داده‌های ارائه شده (rs۱۱۶۷۴۱۸۴ و rs۱۲۷۰۰۶۶۷)، به نظر رسید که این SNPها با بیماری اندومتریوز مرتبط هستند. دلیل این ادعا این است که مقادیر OR برای هر دو SNP از ۱ بیشتر است، که نشان‌دهنده افزایش احتمال ابتلا به بیماری بوده، و به طور معنا داری(P<۰,۰۵) با بیماری اندومتریوز همراهی داشت. نمودارهای درختی برای ارائه داده‌های به دست آمده از متا-آنالیز در زمینه پلی مورفیسم ژن *GREB*۱ و miR۱۴۸a ارتباط آن با بیماری اندومتریوز طراحی شده است. هر یک از مطالعات که نقش پلی مورفیسم در موقعیت ژن rs۱۱۶۷۴۱۸۴ و rs۱۲۷۰۰۶۶۷ را بررسی کرده و ارتباط آن با بیماری اندومتریوز را معرفی کرده‌اند، در این نمودار نمایش داده شده‌اند. نسبت احتمال که ارتباط پلی مورفیسم یک مطالعه با پلی مورفیسم مطالعه دیگر را نشان می‌دهد، بر روی محور X قرار گرفته است. خط عدم اثر به عنوان یک خط مرجع جهت نمایش ارتباط یا عدم اثر بین متغیرهای مورد بررسی عمل می‌کند. این خط که با مقدار ۱ هم‌ارز است، نشان‌دهنده عدم وجود همراهی در نتایج مطالعات مشخص شده است. مربع‌های نمودار تعداد مشارکت‌کنندگان در هر مطالعه را نشان می‌دهند . در این نمودار، مربع بزرگ متعلق به مطالعه Spakota بر روی rs۱۱۶۷۴۱۸۴ و rs۱۲۷۰۰۶۶۷ نسبت به مربع‌های مطالعات دیگر بزرگتر است. همچنین، محدوده اطمینان کوچکتر این مطالعه نشانگر دقت بیشتر در تخمین ارتباط پلی مورفیسم گزارش شده در این مطالعه و بیماری اندومتریوز است.

جدول ۱ : خلاصه‌ای از GWA برای rs۱۱۶۷۴۱۸۴

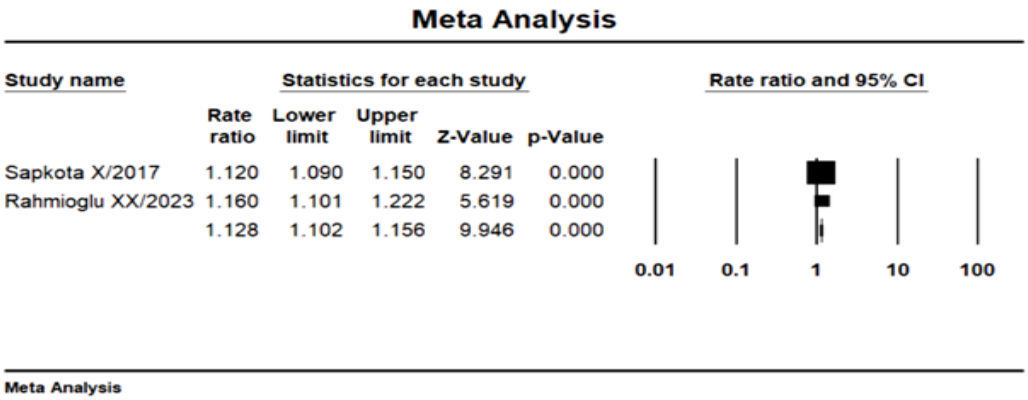
Study,Year	Variant and risk allele	OR	CI	MAF	Refalt Allele	P-value	Mapped gene	RAF	Study accession	Location	Pubmed ID	Case/Control	Genotyping Method
Saploiota Y2017	rs11674184-T	1.13	1.10-1.15	0.3698	T/A/G(forward strand)	3 x 10-17	GREB1	0.61	GCST004549	211581409	28537267	14,926 3 ancestry cases, 189,715 3 ancestry	Genome-wide genotyping array
Saploiota Y2017	rs11674184-T	1.12	1.09-1.15	0.3698	T/A/G(forward strand)	3 x 10-14	GREB1	0.61	GCST004549	211581409	28537267	14,926 3 ancestry cases, 189,715 3 ancestry	Genome-wide genotyping array
Rahmioglu N2023	rs11674184-?	0.0285	[0.023-0.034]	0.3698	T/A/G(forward strand)	2 x 10-25	GREB1	NR	GCST90238642	211581409	36914876	1,248,262 3 ancestry individuals	Genome-wide genotyping array
Rahmioglu N2023	rs11674184-T	1.08	[1.07-1.1]	0.3698	T/A/G(forward strand)	3 x 10-26	GREB1	NR	GCST90238638	211581409	36914876	58,961 3 ancestry cases, 700,345 3 ancestry	Genome-wide genotyping array
Rahmioglu N2023	rs11674184-T	1.16	[1.1-1.22]	0.3698	T/A/G(forward strand)	6 x 10-9	GREB1	0.61	GCST90238639	211581409	36914876	4,045 3 ancestry cases, 379,890 3 ancestry	Genome-wide genotyping array

OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval, MAF=Minor Allele Frequency, RAF= Risk Allele

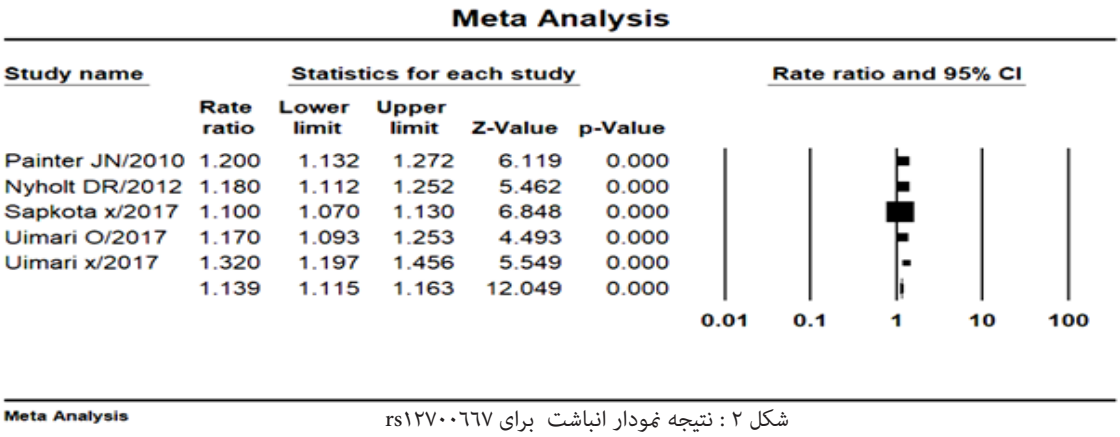
جدول ۲ : خلاصه‌ای از GWA برای rs۱۲۷۰۰۶۶V

Study/Year	Variant and risk allele	OR	CI	MAF	Reflalt Allele	P-value	Mapped gene	RAF	Study accession	Location	Pubmed ID	Case/Control	Genotyping Method
Painter JN/2010	rs12700667-A	1.2	[1.13-1.27]	0.4625	G/A(forward strand)	1 x 10-9	TSEN15P3, MI R148A	0.74	GCST000916	7:25862019	21151130	3,1943 ancestry cases, 7,0603 ancestry	Genome-wide genotyping array
Nyholt DR/2012	rs12700667-A	1.18	[1.11-1.25]	0.4625	G/A(forward strand)	4 x 10-9	TSEN15P3, MI R148A	0.744	GCST001720	7:25862019	23104006	3,1813 ancestry cases, 8,0753 ancestry	Genome-wide genotyping array
Saploalta Y/2017	rs12700667-A	1.09	1.06-1.13	0.4625	G/A(forward strand)	2 x 10-8	TSEN15P3, MI R148A	0.74	GCST004949	7:25862019	28537267	14,9263 ancestry cases, 189,7153 ancestry	Genome-wide genotyping array
Saploalta Y/2017	rs12700667-A	1.1	1.07-1.13	0.4625	G/A(forward strand)	9 x 10-10	TSEN15P3, MI R148A	0.74	GCST004949	7:25862019	28537267	14,9263 ancestry cases, 189,7153 ancestry	Genome-wide genotyping array
Uimari O/2017	rs12700667-?	1.17	[1.09-1.25]	0.4625	G/A(forward strand)	6 x 10-7	TSEN15P3, MI R148A	NR	GCST004368	7:25862019	28333195	3,1943 ancestry cases, 7,0603 ancestry	Genome-wide genotyping array
Uimari O/2017	rs12700667-?	1.32	[1.20-1.45]	0.4625	G/A(forward strand)	2 x 10-9	TSEN15P3, MI R148A	NR	GCST004370	7:25862019	28333195	1,3643 ancestry cases, 7,0603 ancestry	Genome-wide genotyping array

OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval, MAF=Minor Allele Frequency, RAF= Risk Allele Frequency



شکل ۱ : نتیجه نمودار انباشت برای rs۱۲۷۰۰٦٦۷



شکل ۲ : نتیجه نمودار انباشت برای rs۱۲۷۰۰٦٦۷

بحث

اندومتریوز یک بیماری شایع در زنان است که ٦ تا ۱۰ درصد از زنان در سنین باروری را تحت تأثیر قرار می دهد و شایع ترین علت درد مزمن لگن است(۱۵). سایر علائم شامل دیسمنوره، دیسپارونی، خونریزی نامنظم رحم و کاهش باروری است(۱٦). با توجه به گستردگی علائم و درجات مختلف و شدت؛ اندومتریوز کمتر تشخیص داده می شود و با تأخیرهای تشخیصی قابل توجهی همراه است که از ۵ تا ۹ سال بین شروع علائم و تشخیص قطعی متغیر است(۳). بار مالی اندومتریوز بر سیستم مراقبت های بهداشتی قابل توجه است، در حال حاضر هیچ درمانی برای اندومتریوز وجود ندارد. پس از درمان جراحی، عود علامتی بین ۲۰ تا ٤۰ درصد متغیر است که اغلب در برخی از مراحل نیاز به جراحی مجدد است(۳). اندومتریز یک بیماری مولتی فاکتوریال هست که عوامل متعددی در بروز و شدت آن دخیل است و برای انتخاب مناسب‌ترین درمان و پیشگیری نیازمند پزشکی دقیق است(۱۷). امروزه درک بهتری از عوامل خطر ژنتیکی

مرتبط با اندومتریوز با استفاده از برنامه‌های کاربردی فن‌آوری پیشرفته، از جمله GWAS بدست آمده است. با این حال داده‌های جمع آوری شده تفاوت هایی را در ارتباط ژنتیکی این بیماری در جمعیت‌های مختلف جهان نشان می‌دهد. بنابراین بدیهی است که مطالعات بیشتر و جامع‌تری باید در جمعیت‌های مختلف انجام شود تا مبنای ژنتیکی بیماری اندومتریوز مشخص شود. از روش های آماری، با یکپارچه سازی داده های ژنومی و تجزیه و تحلیل بیان کمی مکان های ژنی، توانسته‌اند ارتباطات معناداری میان واریانت‌های ژنتیکی،بیان ژن‌ها و احتمال ابتلا به اندومتریز را نشان دهند. این رویکردها به شناسایی واریانت هایی رسیدند که در تنظیم بیان ژن های مرتبط با چسبندگی و تکثیر سلولی نقش دارند . با توجه به اینکه اندومتریوز یک بیماری وابسته به استروژن است(۱۸) و گیرنده‌های استروژن آلفا در بافت‌های اندومتریوم (لایه داخلی رحم) حاضر هستند و به استروژن حساسند. این گیرنده‌ها در رشد و تعداد سلول‌ها و عملکرد بافت‌های رحمی تأثیرگذارند.از سوی دیگر، گیرنده‌های استروژن بتا نیز در این بافت‌ها وجود دارند و نقشی در تعادل بین ایجاد و زنده‌نگه داشتن بافت‌های رحم دارند. هرگونه نارسایی در اعمال این گیرنده‌ها می‌تواند به اختلالاتی مانند اندومتریوز منجر شود. به طور کلی، تعادل در عملکرد گیرنده‌های استروژن آلفا و بتا اهمیت زیادی در پیشگیری از اختلالات مربوط به اندومتریوز دارد(۱۹).

از آنجایی که *GREB*۱ به طور عملکردی با گیرنده استروژن در تعامل است، تعیین اینکه آیا *GREB*۱ در طول چرخه قاعدگی در بافت‌های اندومتر تنظیم می‌شود؛ مهم تلقی می‌شود.در مطالعه متاآنالیز پیش رو مطالعاتی بررسی شدند که به همراهی پلی مورفیسم های ژن GREB۱و miR۱۴۸a و بیماری اندومتریوز پرداخته بودند. تمامی مطالعات از پایگاه داده GWAS انتخاب شدند که می‌توانند برخی از پیش بینی های عملکردی SNP ها گزارش کند. این رویکرد به ما اجازه داد تا اثرات SNP ها را در بافت (اندومتر) و بیمار (اندومتریوز) ارزیابی کنیم. و از آنجایی که بیولوژی اندومتر و بیان *GREB*۱ هر دو توسط استروژن تنظیم می‌شوند، به بررسی SNP های مهم آن پرداخته شد و آستانه معنادار بودن آنها را با اندومتریوز گزارش شد. نتایج بررسی در این مطالعه تعدادی از SNP ها را شناسایی کرد که ارتباط قوی‌تری با خطر اندومتریوز نشان دادند. این SNPها در توالی‌های بسیار حفاظت شده در بین گونه‌ها قرار دارند؛ تجزیه و تحلیل این SNP ها، rs۱۱۶۷۴۱۸۴ و rs۱۲۷۰۰۶۶۷ ارتباط مستقیمی با ریسک ابتلا به اندومتریوز نشان دادند.

با توجه به اینکه Rahmioglu و همکاران در ۲۰۲۳ در یک متاآنالیز، با حجم نمونه مؤثر ۲۰۶۱۰۶ ، که شامل ۶۰۶۷۴ بیمار و ۷۰۱۹۲۶ کنترل که ۹۸٪ جمعیت شامل اروپا، آمریکا و استرالیا و ۲٪ باقی مانده شرق آسیا (ژاپن) بودند که از طریق جراحی، اندومتریوز آنها تأیید شده بود و ۳۹۱۶ نفر در مرحله I/II بیماری و ۴۰۴۵ نفر در III/IIV بودند و پاتوژنز اندومتریوز و ارتباط آن با rs۱۱۶۷۴۱۸۴ را گزارش کردند(۹). همچنین Matalliotaki و همکاران در ۲۰۱۹ در مطالعه خود به بررسی SNP rs۱۱۶۷۴۱۸۴ به افزایش خطر ابتلا به اندومتریوز با پیشرفت از مراحل خفیف به شدید در جمعیت یونان پرداختند، علاوه بر این با توجه به اینکه قبلاً از نظر استعداد ژنتیکی و تظاهرات بیماری در زنان یونانی مبتلا به اندومتریوز تفاوت های جمعیتی برای اندومتریوز گزارش شده بود، سعی کردند تفاوت های خاص قومیتی را در مورد ارتباط ژنتیکی این SNP با اندومتریوز را شناسایی کنند. هیچ گونه افزایش در ژنوتیپ یا فراوانی آلی در مقایسه با گروه شاهد (افراد سالم) نداشتند. و مشاهده کردند که آلل G در rs۱۱۶۷۴۱۸۴، آلل خطر دیده شده در بیماران اندومتریوز است(۲۰). تغییرات SNP و نقش *GREB*۱ در افزایش خطر ابتلا به اندومتریوز توسط Fung در سال ۲۰۱۵ بررسی شده است و یک تحلیل دقیق برای ارزیابی جامع ارتباط تغییرات ژنتیکی *GREB*۱ بر روی کروموزوم ۲p۲۵,۱ را انجام دادند. همچنین بیان ژن و پروتئین برای *GREB*۱ را در نمونه های اندومتریوز از زنان با و بدون اندومتریوز و اثرات تغییرات SNP بر بیان *GREB*۱ را تجزیه و تحلیل کردند و تفاوت معناداری در سطح بیان بین ژنوتیپ ها برای SNPهای آزمایش شده، شناسایی نشد (۱۰). Painter و همکاران در سال ۲۰۱۱ جایگاه های جدید در کروموزوم ۷p۱۵,۲ شناسایی کردند که به طور

قابل توجهی با خطر اندومتریوز در زنان اروپایی مرتبط است. a-miR۱۴۸ در بالا دست rs۱۲۷۰۰۶۶۷ (۸۸kb) از جمله جایگاه هایی بود که ارتباط آن با اندومتریوز در این بررسی گزارش شده است(۲۱). در مطالعه متاآنالیز در سال ۲۰۱۲ بین ٤٦٠٤ بیمار اندومتریوز و ۹۳۹۳ کنترل از ژاپنی ها و اروپایی ها به این نتیجه رسیدند که rs۱۲۷۰۰۶۶۷ در کروموزوم ۷p۱۵,۲ که در اروپایی ها یافت شده بود در ژاپنی ها تکرار می شود و ارتباط معناداری با ابتلا به اندومتریوز دارد(۱۳)

نتیجه گیری:

پایگاه داده GWAS برای اندومتریوز یک ارتباط قوی برای خطر بیماری با مارکرها در کروموزوم ۲p۲۵,۱ و ۷p۱۵,۲ و SNPهای rs۱۱٦۷٤۱۸٤ و rs۱۲۷۰۰٦٦۷ گزارش کرده است. نتایج این مطالعه سیگنال‌های مشترکی با rs۱۲۷۰۰٦٦۷، SNP non-coding RNA و rs۱۱٦۷٤۱۸٤ SNP ناحیه اینترونیک ژن *GREB*۱ به دلیل وابسته بودن به استروژن نشان داد و به عنوان کاندیدهای موثر در پاتوژنز اندومتریوز شناخته شدند. در مطالعه حاضر، مشخص گردید که rs۱۱٦۷٤۱۸٤, rs۱۲۷۰۰٦٦۷ به طور قابل توجهی با اندومتریوز مرتبط است و همچنین ارتباط معنی داری در سطح ژنوم با SNP rs۱۱٦۷٤۱۸٤ و rs۱۲۷۰۰٦٦۷ به ویژه با اندومتریوز در سطح متوسط تا شدید با مطالعات قبلی یافت شده است. این متاآنالیز ، سازگاری اثرات را در مجموعه داده‌ها و جمعیت ها برای rs۱۱٦۷٤۱۸٤ در *GREB*۱ و rs۱۲۷۰۰٦٦۷ در miR۱٤۸a تایید کرد و شواهدی نزدیک به آستانه معنی داری در سطح ژنوم $p < 5 \times 10^{-5}$ ارائه کرد.

به طور خلاصه، این متاآنالیز در مورد اندومتریوز شواهدی برای جایگاه‌های SNP ارائه کرده و نسبت تنوع ژنتیکی در اندومتریوز را نشان می‌دهد که توسط جایگاه‌های خطر توضیح داده شده است این نتایج انواع جدیدی را در ژن‌های خاص یا نزدیک به آن با نقش‌های مهم در سیگنال دهی و عملکرد هورمون استروژن شناسایی کرده است و فرصت‌های منحصر به فردی را برای تلاش‌های تحقیقاتی هدفمندتر ارائه می‌دهد.

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی واحد ورامین-پیشوا بواسطه حمایت از تحقیق حاضر قدردانی می‌گردد.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می کنند هیچ تعارض منافعی در انجام این مطالعه وجود نداشته است.

References

1. Zondervan, K.T., et al., Endometriosis. Nat Rev Dis Primers, 2018. 4(1): 9-17

2. Matalliotakis, M., et al., The role of gene polymorphisms in endometriosis. Molecular Medicine Reports, 2017. 16(5): 5881-5886.

https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7398

Pages: 5881-5886

3. Parasar, P., P. Ozcan, and K.L. Terry, Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. Curr Obstet Gynecol Rep, 2017. 6(1): 34-41.

DOI: 10.1007/s13669-017-0187-1

4. Smolarz, B., K. Szyłło, and H. Romanowicz, Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). Int J Mol Sci, 2021. 22(19):

DOI: 10.3390/ijms221910554

5. Polak, G., et al., Environmental factors and endometriosis. International journal of environmental research and public health, 2021. 18(21):11025-11042

https://doi.org/10.3390/ijerph182111025

6. Hansen, K.A. and K.M. Eyster, Genetics and genomics of endometriosis. Clinical obstetrics and gynecology, 2010. 53(2): 403-4018

10.1097/GRF.0b013e3181db7ca1.

7. Karizi, Z., Shahreh, and Mirfakhrai, study of the association of rs3024998 and rs699947 polymorphisms in VEGF gene with the risk of recurrent miscarriage. Iranian Journal of biological science, 2018. 12(4): 1-8.

8. Sapkota, Y., et al., Independent replication and meta-analysis for endometriosis risk loci. Twin Research and Human Genetics, 2015. 18(5): 518-525.

DOI: 10.1017/thg.2015.61

9. Rahmioglu, N., et al., The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions. Nature genetics, 2023. 55(3): 423-436.

doi: 10.1038/s41588-023-01323-z.

10. Fung, J.N., et al., Functional evaluation of genetic variants associated with endometriosis near GREB1. Human Reproduction, 2015. 30(5): 1263-1275.

doi: 10.1093/humrep/dev051.

11. Rae, J.M., et al., *GREB1* is a critical regulator of hormone dependent breast cancer growth. Breast cancer research and treatment, 2005. 92: 141-149.

doi: 10.1007/s10549-005-1483-4.

12. Hnatyszyn, H., et al., Correlation of *GREB1* mRNA with protein expression in breast cancer: validation of a novel *GREB1* monoclonal antibody. Breast cancer research and treatment, 2010. 122: 371-380.

doi: 10.1007/s10549-009-0584-x.

13. Nyholt, D.R., et al., Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. Nature genetics, 2012. 44(12): 1355-1359.

doi: 10.1038/ng.2445.

14. He, S., et al., MicroRNA-148a targets ADAMTS5 to inhibit proliferation of endometriosis cells. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 2022. 35(1 (Special)): 335-341.

15. Burney, R.O. and L.C. Giudice, Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. Fertility and sterility, 2012. 98(3): 511-519.

doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.

16. Mehedintu, C., et al., Endometriosis still a challenge. J Med Life, 2014. 7(3): 349-57.

17. Agharezaei, Frouzesh, and Flora, Ethical aspects of precision medicine. Iranian Journal of biological science, 2020. 15(20):45-52.

18. Chantalat, E., et al., Estrogen receptors and endometriosis. International journal of molecular sciences, 2020. 21(8): 2815.

19. Pellegrini, C., et al., The expression of estrogen receptors as well as GREB1, c-MYC, and cyclin D1, estrogen-regulated genes implicated in proliferation, is increased in peritoneal endometriosis. Fertility and sterility, 2012. 98(5):1200-1208.

doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.056.

20. Matalliotaki, C., et al., Role of FN1 and *GREB1* gene polymorphisms in endometriosis. Molecular Medicine Reports, 2019. 20(1): 111-116.

21. Painter, J.N., et al., Genome-wide association study identifies a locus at 7p15. 2 associated with endometriosis. Nature genetics, 2011. 43(1):51-54

doi: 10.1038/ng.731. Epub 2010.