

## اثر پلی مورفیسیم ژن Pro12Ala بر روی اووسیت‌ها و میزان باروری در تکنیک IVF

مهدی سهمانی<sup>۱</sup>، ابراهیم سخی‌نیا<sup>۲</sup>، لعلیا فرزندی<sup>۳</sup>، رضا نجفی‌پور<sup>۴</sup>، وحیده شهنازی<sup>۵</sup>، امیر مهدی‌زاده<sup>۶</sup>، مقصود شاکر<sup>۷</sup>، مسعود دارابی<sup>۸</sup>

محمد نوری<sup>۹</sup>

۱. استادیار بیوشیمی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین
۲. استادیار ژنتیک، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز
۳. دانشیار بیماری‌های زنان و زایمان، مرکز تحقیقات بهداشت باروری زنان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز
۴. استادیار ژنتیک، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
۵. کارشناس ارشد آزمایشگاه، مرکز تحقیقات بهداشت باروری زنان
۶. کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۷. کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۸. استادیار بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز
۹. دانشیار بیوشیمی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز

### چکیده

**زمینه و هدف:** نازایی یک اختلال چند فاکتوری می‌باشد. از میان این عوامل، ژن PPAR $\gamma$  (Peroxisome proliferator-activated receptor) را می‌توان نام برد که نقش مهمی در باروری زنان و نمو جنینی دارند که هم‌چنین ممکن است در موفقیت تکنیک‌های کمک باروری نیز موثر باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات پلی مورفیسیم Pro12Ala ژن PPAR $\gamma$  بر روی اووسیت و میزان باروری در زنان کاندید IVF بود.

**مواد و روش کار:** در این مطالعه توصیفی - مقطعی، از ۹۸ بیماری که به بیمارستان الزهراء تبریز مراجعه کرده بودند نمونه خون جمع‌آوری گردید. بررسی نوع پلی مورفیسیم نمونه‌ها توسط تکنیک چند شکلی طول قطعه محدود (PCR-RFLP) تعیین ژنوتیپ گردید. از آنالیزهای Multivariate برای بررسی ارتباط مستقل بین تعداد تخمک‌های بالغ و تعداد تخمک‌های بارور شده و نوع پلی مورفیسیم ژن PPAR $\gamma$  استفاده شد.

**یافته‌ها:** آنالیزهای همبستگی نشان داد که یک ارتباط معکوس معنی‌دار بین سن زنان و تعداد تخمک‌های بالغ ( $p=0/001$ ) و میزان تخمک‌های بارور شده ( $p=0/015$ ) وجود دارد. نسبت باروری به‌صورت معنی‌داری در حاملین آلل جهش یافته نسبت به ژنوتیپ هموزیگوت نرمال پلی مورفیسیم Pro12Ala افزایش داشت ( $p=0/036$ ).

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد پلی مورفیسیم Pro12Ala ژن PPAR $\gamma$  نقش مهمی به‌عنوان یک عامل مستقل در میزان لقاح خارج رحمی (IVF) و هم‌چنین احتمالا در میزان باروری زنان دارد.

**کلیدواژه‌ها:** لقاح خارج رحمی، PPAR، پلی مورفیسیم

### مقدمه

متابولیسم گلوکز و لیپیدها و هم‌چنین در تمایز سلولی دارد. PPAR دارای چندین زیر گروه می‌باشد شامل انواع  $\alpha$ ،  $\beta/\delta$  و نوع  $\gamma$ . PPAR $\gamma$  در قسمت‌های مختلف از سیستم تولیدمثل مانند تخمدان، رحم و بیضه‌ها بیان می‌شوند. PPAR $\gamma$  میزان حساسیت انسولینی را افزایش داده و باعث کاهش میزان گلوکز خون در افراد دیابتی تیپ دو می‌گردد.<sup>۱-۷</sup> هر چند ارتباط بین PPAR $\gamma$  و ناباروری متناقض می‌باشد.<sup>۱۱</sup> موتاسیون‌های مختلفی در مورد ژن PPAR $\gamma$  وجود دارد که اثرات منفی بر روی باروری در خانم‌ها می‌گذارد.<sup>۶</sup> مطالعات انسانی نشان داده که حداقل ۷ نوع پلی مورفیسیم در مورد ژن PPAR $\gamma$  وجود دارد. یکی از پلی مورفیسیم‌هایی که در مورد ژن PPAR $\gamma$  گزارش شده Pro12Ala (rs1801282) می‌باشد. این پلی مورفیسیم یک موتاسیون جانشینی نوکلئوتیدی C به G می‌باشد که باعث جایگزین شدن اسید آمینه آلانین در کدون ۱۲ به جای پرولین می‌گردد.<sup>۳،۶،۱۲</sup> علاوه بر آن ارتباط مثبتی بین پلی مورفیسیم Pro12Ala با Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) وجود دارد.<sup>۶،۱۳،۱۴</sup> به‌نظر می‌رسد که پلی مورفیسیم Pro12Ala در ژن PPAR $\gamma$  می‌تواند باعث تعدیل مقاومت انسولینی در زنان

حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد زوج‌ها در سنین باروری به‌خصوص در زنان نازا هستند.<sup>۱</sup> همزمان با ظهور فناوری لقاح خارج رحمی (IVF) در سال ۱۹۷۸ امکان ناباروری برخی از زوج‌هایی که به‌ر دلیل دارایی گامت بوده ولی از داشتن فرزند محروم بودند فراهم شد. لقاح خارج رحمی روشی از کمک باروری است که امکان لقاح اسپرم و تخمک زوج متقاضی برای درمان ناباروری را در شرایط آزمایشگاهی فراهم می‌نماید.<sup>۲</sup> یک فاکتور مهم در درمان موفق توسط IVF، میزان بلوغ تخمک و میزان باروری تخمک‌ها توسط اسپرم می‌باشد.<sup>۳</sup> مطالعات مختلف نشان داده که عوامل مختلفی در این پروسه نقش دارند که یکی از این عوامل نقش ژن‌ها می‌باشد.<sup>۴</sup> یکی از این ژن‌ها که بسیار اهمیت دارد ژن PPAR $\gamma$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) می‌باشد که در سال ۱۹۹۰ شناسایی شد.<sup>۵،۶</sup> PPAR $\gamma$  در ناحیه ۲۵ بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۳ قرار دارد و حاوی ۹ انگزون می‌باشد و اندازه آن بیش از ۱۰۰ کیلو باز است.<sup>۶</sup> PPAR جزو گروهی از رستورهای داخل سلولی (هسته‌ای) می‌باشد که نقش مهمی در تنظیم