Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2016; 18(104): 19-26

Analysis of *ESR1* rs104893956 Polymorphism with Infertility in Guilanian Women

Sheyda Jodeiry[1], Hamid Reza Vaziri[2*], Ziba Zahiri[3]

1- MSc in Molecular Genetics, Department of Biology, University of Guilan, Rasht, Iran.
2- Assistant Professor, PhD in Cell and Molecular Biology, Department of Biology, University of Guilan, Rasht, Iran.
3- Professor, Department of Gynaecology, Guilan university of Medical Sciences, Rasht, Iran.

Received: 13 May 2015, Accepted: 9 Sep 2015

Abstract

Background: Infertility is a multifactorial disorder with genetic and non-genomic factors. It is estimated that female infertility factors accounts for more than 40%. Estrogen is one of the effective hormons in fertility. Its crucial actions on target tissues are mediated via binding to estrogen receptors(ESR). The *ESR1* gene is located on chromosome 6q25.1 and encodes α estrogen receptor. The aim of this study was to analysis of *ESR1* rs104893956 polymorphism in female infertility.

Materials and Methods: In this case-control study, of 60 infertiles and 55 healthy controls, blood samples were attained. After the extraction of genomic DNA from peripheral blood leukocytes, Allele Specific-PCR (AS-PCR) method was applied for determining the codon polymorphism. Statistical analysis was performed using the MedCalc software (Version 12.1).

Results: The frecuency of T allele was significantly higher in patients (58%) than the controls (44%). There was higher frequency of TT genotype of the polymorphism in patients (18.33%) compared with controls (1.8%). Our findings revealed that the patients carrying the TT genotype had a significant increased risk of infertility.

Conclusion: The results of this study suggests that *ESR1* rs104893956 polymorphism may affect the increased susceptibility to female infertility in Guilan province. The results may be different in other genetic pools or large-studied population.

Keywords: Estrogen receptor alpha, Infertility, Polymorphism

*Corresponding Author:
Address: Department of Biology, University of Guilan, Rasht, Iran.
Email: vaziri@guilan.ac.ir

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

سال ۱۸، شماره ۱۱ (شماره پیاپی ۱۰۴)، بهمن ۱۳۹۴، ۲۶-۱۹

بررسی پلی‌مورفیسم rs104893956 ژن *ESR1* با ناباروری در زنان اهل گیلان

شیدا جدیری زایر[۱]، حمیدرضا وزیری[۲*]، زیبا ظهیری[۳]

۱- کارشناسی ارشد ژنتیک مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

۲- استادیار، دکتری تخصصی بیولوژی سلولی و مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

۳- استاد، فوق تخصص زنان، گروه زایمان و نازایی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

تاریخ دریافت: ۹۴/۲/۲۳ تاریخ پذیرش: ۹۴/۶/۱۸

چکیده

زمینه و هدف: ناباروری یک بیماری چند عاملی است که عوامل ژنتیکی و غیر ژنتیکی مختلف در بروز آن دخیل‌اند. بیش از ۴۰ درصد از علل ناباروری به زنان اختصاص دارد. هورمون استروژن (ESR) یکی از هورمون‌های موثر در باروری است. فعالیت حیاتی این هورمون در بافت هدف از طریق اتصال به گیرنده‌های استروژن انجام می‌شود. ژن *ESR1* روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۶ واقع شده و گیرنده استروژن α را کد می‌کند. هدف از این مطالعه، بررسی پلی‌مورفیسم rs104893956 ژن *ESR1* در ناباروری زنان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، از ۶۰ زن نابارور و ۵۵ زن سالم به عنوان کنترل نمونه خون تهیه شد. بعد از استخراج DNA ژنومی از لکوسیت‌های خون محیطی جهت تعیین پلی‌مورفیسم کدون یاد شده، روش واکنش زنجیره‌ای پلی مراز با آلل اختصاصی (Specific-PCR Allele) مورد استفاده قرار گرفت. تحلیل آماری با نرم افزار مدکالک نسخه‌ی ۱۲.۱ انجام شد.

یافته‌ها: فراوانی آلل T در گروه بیمار (۵۸ درصد) بیشتر از گروه کنترل (۴۴ درصد) بود. ژنوتیپ TT پلی‌مورفیسم مذکور فراوانی بیشتری در گروه بیمار (۱۸/۳۳ درصد) نسبت به گروه کنترل (۱/۸۱ درصد) داشت. یافته‌های ما نشان می‌دهند که احتمال ابتلا به ناباروری در افراد دارای ژنوتیپ TT به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهند که پلی‌مورفیسم rs104893956 ژن *ESR1* احتمالاً در افزایش ابتلا به ناباروری زنان در استان گیلان نقش دارد. نتیجه به دست آمده ممکن است با تغییر خزانه ژنتیکی جمعیت مورد بررسی و یا تفاوت در اندازه جمعیت تغییر کند.

واژگان کلیدی: گیرنده استروژن آلفا، ناباروری، پلی مورفیسم

***نویسنده مسئول:** ایران، رشت، دانشگاه گیلان، گروه زیست شناسی

Email:vaziri@guilan.ac.ir

مقدمه

ناباروری به ناتوانی زوجین در باروری پس از گذشت یک سال از مقاربت‌های منظم و بدون استفاده از روش‌های پیش‌گیری از بارداری گفته می‌شود(۱). ناباروری به عنوان یکی از معضلات سلامت جهانی است که ۱۰ تا ۱۵ درصد از زوج‌ها به آن دچارند. از دلایل عمده ناباروری می‌توان به ناهنجاری‌های ژنتیکی، عوامل عفونی، مصرف الکل و قرار گرفتن در معرض برخی مواد شیمیایی اشاره کرد(۲). بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی، سالانه حدود ۶۰ تا ۸۰ میلیون نفر در جهان دچار ناباروری می‌شوند(۳). ناباروری می‌تواند سبب مشکلات عاطفی در افراد نابارور و اجتماع‌شان گردد. تغییرات و اختلالات هورمونی از جمله عوامل مهم در ناباروری زنان محسوب می‌شوند که اغلب به علت تغییر در ژن کد کننده هورمون و یا ژن گیرنده آن صورت می‌گیرد. هورمون استروژن یکی از هورمون‌های زنانه است که نقش مهمی در بلوغ اووسیت و باروری ایفا می‌کند. این هورمون در سلول‌های گرانولوزای فولیکولی تخمدان و تحت کنترل محور هیپوفیز-هیپوتالاموس-گناد، سنتز و ترشح می‌شود(۴). عملکرد زیستی این هورمون از طریق اتصال به گیرنده‌های آن انجام می‌گیرد. گیرنده استروژن آلفا (ER-α) یکی از ایزوفرم‌های گیرنده استروژن است که توسط ژن *ESR1* (گیرنده استروژن ۱) کد می‌شود. این ژن روی بازوی بلند کروموزوم ۶ واقع شده و ۸ اگزون دارد(۵). گیرنده استروژن α جزو گیرنده‌های داخل هسته‌ای بوده و به عنوان فاکتور رونویسی وابسته به لیگاند عمل می‌کند(۶). این پروتئین دارای ۵۹۵ اسیدآمینه بوده و ساختار آن مرکب از سه دمین اصلی شامل دمین اتصال به DNA، دمین اتصال به لیگاند و یک دمین رابط می‌باشد(۷). مکانیسم کلاسیک فعالیت گیرنده استروژن α شامل اتصال استروژن به گیرنده‌ها در هسته بعد از دایمریزاسیون گیرنده‌ها و اتصال به عناصر پاسخ به استروژن که در پروموتر ژن‌های هدف قرار گرفته‌اند وسپس رونویسی از ژن هدف می‌باشد(۸). از آن‌جا که حضور این گیرنده در تخمدان، رحم و محور هیپوفیز-هیپوتالاموس-گناد بیش از سایر نقاط بدن می‌باشد و در نتیجه عملکرد آن در این بافت‌ها بیش از سایر نقاط است و نیز به دلیل اهمیت استروژن در باروری، انتظار می‌رود برخی تغییرات پلی‌مورفیک در ژن گیرنده استروژن موجب اختلال در عملکرد رونویسی ژن‌های هدف و اختلال در باروری گردد(۹). جهش، تغییر در توالی نوکلئوتیدی DNA با فراوانی کمتر از ۰/۰۱ در جمعیت می‌باشد(۱۰) در حالی که پلی‌مورفیسم به آلل‌های مختلف یک ژن در جمعیت یک گونه گفته می‌شود که ممکن است موجب فنوتیپ‌های مختلف گردند(۱۱). حاصل این پلی‌مورفیسم می‌تواند موجب بروز تفاوت‌های فیزیولوژیکی، پاسخ به دارو و هم‌چنین استعداد ابتلای افراد به برخی بیماری‌ها از جمله ناباروری گردد. این پژوهش با هدف بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم Arg157Ter ژن *ESR1* با ناباروری زنان انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد-شاهدی، از ۶۰ زن نابارور و ۵۵ زن سالم(به عنوان کنترل) مراجعه کننده به بیمارستان الزهرا رشت نمونه گیری شد. در این تحقیق، دامنه سنی هر دو گروه ۲۰ تا ۳۵ سال بود. افراد مورد مطالعه همگی ساکن استان گیلان بودند و طی دوره یک ساله در بازه زمانی مهر ۱۳۹۲ تا خرداد ماه ۱۳۹۳ از مطب پزشک متخصص زنان و نازایی ارجاع شده بودند. تمام بیماران داشتند ناباروری اولیه و فاقد فرزند بودند.گروه کنترل شامل زنان سالمی بود که حداقل دارای یک یا دو فرزند بودند. با اخذ رضایت‌نامه کتبی آگاهانه (کد ۱۰-۷-۹۲) از تمام داوطلبان شرکت کننده، ۲ میلی‌لیتر خون از آن‌ها تهیه گردید و در ونوجکت‌های حاوی EDTA ریخته شد. DNAی ژنومی با استفاده از کیت استخراج Gpp Solution (شرکت ژن‌پژوهان) از لکوسیت‌های خون محیطی استخراج شده و سپس به منظور تعیین فراوانی ژنوتیپی از روش واکنش زنجیره ای پلی مراز با آلل اختصاصی (Allele Specific-PCR) استفاده شد. در این روش، با توجه به پلی‌مورفیسم مورد مطالعه که حاصل تبدیل سیتوزین به تیمین است، دو

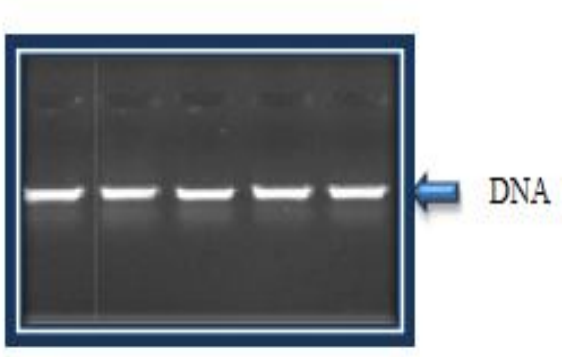
جفت پرایمر پیش رو و دو جفت پرایمر پس رو از طریق نرم افزار Oligo7 نسخه ۷.۵۷ طراحی شد. بدین منظور برای بررسی وجود نوکلئوتید دارای سیتوزین که اسید آمینه Arg حاصل بیان آن در ژن مورد بررسی است، یک پرایمر پیش رو ویک پرایمر پس رو طراحی شد. محصول PCR دارای ۳۳۸ جفت نوکلئوتید شد. هم‌چنین در بررسی وجود نوکلئوتید دارای تیمین که حاصل آن ایجاد کدون پایان زود هنگام و خاتمه ترجمه بود یک پرایمر پیش رو اختصاصی و یک پرایمر پس رو اختصاصی با فاصله مشخص از آن طراحی و محصول PCR دارای ۲۷۴ جفت نوکلئوتید شد. توالی‌های الیگونوکلئوتیدی پرایمری For/Arg و Rev/Arg برای تکثیر قطعه ۳۳۸ جفت نوکلئوتیدی به ترتیب به صورت CCCCAGGCCAAATTCAGATAGTC و CTACCAAAGATACTAGTGGACC بوده و نیز توالی‌های اسید نوکلئوتیدی پرایمری For/Ter و Rev/Ter جهت تکثیر قطعه ۲۷۴ جفت نوکلئوتیدی به ترتیب به صورت CCCCAGGCCAAATTCAGATAGTT و TTCCTTCCTCAGTCGCTTT بودند.

برنامه تکثیر محصول PCR با طول قطعه ۳۳۸ جفت باز با واسرشت سازی اولیه ۵ دقیقه‌ای در دمای ۹۴درجه سانتی‌گراد، واسرشت سازی ثانویه ۴۵ ثانیه‌ای در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد، ۴۵ ثانیه جهت اتصال آغازگر به رشته الگو در دمای ۵۵/۶ درجه سانتی‌گراد، واکنش گسترش در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه و ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به منظور کامل شدن تکثیر قطعات در دستگاه ترموسایکلر (محصول شرکت بیوراد) بود.

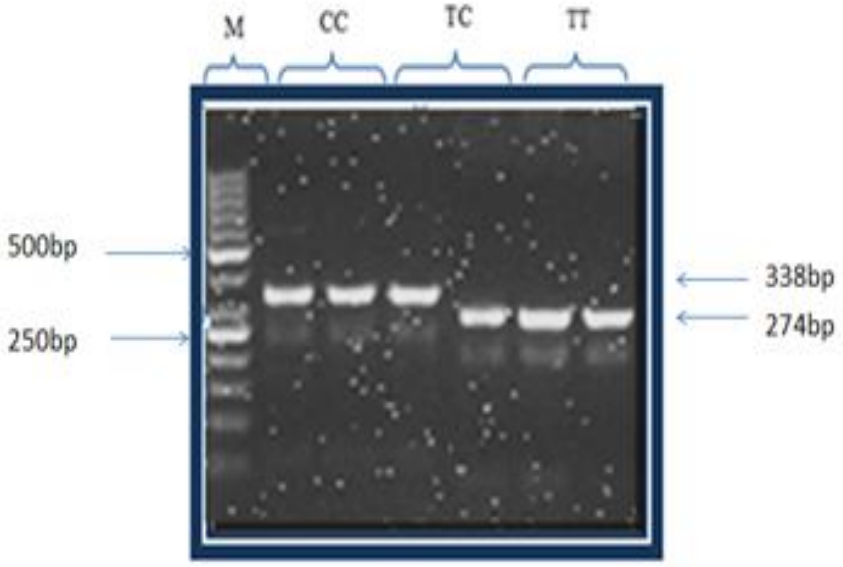
شرایط تکثیر محصول PCR با طول قطعه ۲۷۴ جفت باز نیز با ۵ دقیقه واسرشت سازی اولیه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد، ۴۵ ثانیه واسرشت سازی ثانویه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد، ۴۵ ثانیه در دمای ۵۰/۷ درجه سانتی‌گراد جهت اتصال آغازگر به رشته الگو، واکنش گسترش به مدت ۴۵ ثانیه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد و در انتها ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به منظور گسترش نهایی در دستگاه ترموسایکلر (محصول شرکت بیوراد) بود. برای اطمینان از صحت تکثیر، از الکتروفورز ژل آگارز ۲ درصد استفاده گردید. تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار مدکالک انجام شد. جهت تعیین معنی‌دار بودن تفاوت ژنوتیپ‌ها در دو گروه بیمار و کنترل از آزمون کای مربع استفاده شد. در این آزمون $p<۰/۰۵$ نشان دهنده معنی‌دار بودن تفاوت ژنوتیپی بین دو گروه بود.

یافته ها

در این مطالعه، ۱۱۵ نفر شامل ۶۰ زن مبتلا به ناباروری و ۵۵ زن سالم به عنوان کنترل بررسی شدند. محدوده سنی هر دو گروه ۲۰ تا ۳۵ سال بود. بعد از استخراج DNA، صحت وکیفیت محصولات PCR از طریق ژل آگارز ۱ درصد بررسی شد(شکل۱). جهت تعیین ناحیه پلی‌مورفیک از روش Allele Specific PCR استفاده گردید و نتایج با ژل آگارز ۲ درصد بررسی شد(شکل۲).



شکل۱. ژل آگارز ۱ درصد جهت بررسی DNA ژنومی استخراج شده از خون محیطی افراد بیمار و کنترل



شکل ۲. محصول PCR قطعات ۳۳۸ و ۲۷۴ جفت نوکلئوتیدی روی ژل‌آگارز ۲ درصد

فراوانی آللی افراد نابارور و سالم بدین صورت بود: در افراد نابارور فراوانی آلل C ۴۱/۶ درصد و فراوانی آلل T ۵۸/۳ درصد بود. در افراد سالم نیز فراوانی آلل C ۵۵/۴ درصد و آلل T ۴۴/۵ درصد بود. با توجه به میزان χ^2=۳/۸۳ و p=۰/۰۵۰ بین دو گروه بیمار و کنترل، اختلاف معنی‌داری در فراوانی آللی به دست آمد. براساس تحلیل آماری، نسبت شانس (OR) و بازه اطمینان (CI) (p=۰/۰۳۱، ٪۹۵CI=۱/۰۳-۲/۹۳ و OR=۱/۷۴) نیز نشان دهنده احتمال افزایش ابتلا به ناباروری زنان ناشی از آلل T است. نتایج بررسی فراوانی‌های ژنوتیپی نیز نشان داد که از ۶۰ زن نابارور، ۱۱ نفر (۱۸/۳۳ درصد) ژنوتیپ TT ، ۴۸نفر (۸۰ درصد) ژنوتیپ CT و ۱ نفر(۱/۶۶ درصد) ژنوتیپ CC داشتند. از ۵۵ زن سالم نیز ۱نفر(۱/۸۱درصد) دارای ژنوتیپ TT، ۴۷ نفر (۸۵/۴۵ درصد) ژنوتیپ CT و ۷ نفر (۱۲/۷۲درصد) ژنوتیپ CC بودند. میزان p مورد محاسبه جهت مقایسه فراوانی‌های ژنوتیپی (p=۰/۰۰۱) حاکی از اختلاف معنی‌دار بین دو گروه بیمار و کنترل بود. با استفاده از میزان OR و ٪۹۵CI (p=۰/۰۰۳، CI = ۴/۱۱-۱۴۴۱/۱۲ ٪۹۵ و OR=۷۷/۰۰) می‌توان گفت که احتمالا ژنوتیپ TT پلی‌مورفیسم Arg157Ter می‌تواند به طور قابل توجهی موجب افزایش استعداد ابتلا به ناباروری گردد(جدول۱).

جدول ۱. بررسی فراوانی ژنوتیپ‌های مشاهده شده پلی‌مورفیسم Arg157Ter ژن ESR-1 و نتیجه آزمون نسبت شانس

		کنترل تعداد(درصد)	بیمار تعداد(درصد)	نسبت شانس	p
ژنوتیپ	CC	۷(۱۲/۷۲)	۱(۱/۶۶)	۱/۰۰(Ref)	
	CT	۴۷(۸۵/۴۵)	۴۸(۸۰)	۷/۱۴(۰/۸۱۱-۶۰/۳۷)	۰/۰۷
	TT	۱(۱/۸۱)	۱۱(۱۸/۰۳۳)	۷۷(۴/۱۱۴-۱۴۴۱/۱۲)	۰/۰۰۳۷
آلل	C	۶۱(۵۵/۴)	۵۰(۴۱/۶)	۱/۰۰(Ref)	
	T	۴۹(۴۴/۵)	۷۰(۵۸/۳)	۱/۷۴(۱/۰۳-۲/۹۳)	۰/۰۳۱

بحث

بررسی نتایج مطالعه پلی‌مورفیسم Arg157Ter با توجه به مقدار p=۰/۰۰۱ به دست آمده نشان می‌دهد که بین فراوانی ژنوتیپی این پلی‌مورفیسم ژن *ESR1* با ناباروری زنان ارتباط معنی‌داری وجود دارد. این نتایج بیان می‌کنند که افراد با ژنوتیپ TT احتمال بیشتری برای ابتلا به ناباروری دارند. هم‌چنین از آن‌جا که فراوانی آلل T در گروه بیمار به طور قابل توجهی بیشتر از گروه کنترل بود، احتمالا آلل T می‌تواند سبب افزایش خطر ابتلا به ناباروری زنان محسوب شود.

علیرغم پیشرفت‌های عظیمی که در زمینه شناخت فیزیولوژی تولیدمثل انسان و روش‌های درمان ناباروری صورت گرفته، نرخ وقوع این بیماری هم‌چنان رو به افزایش است. امروزه مطالعه مباحث مولکولی گیرنده‌های استروئیدی به عنوان یکی از مهم‌ترین حوزه‌های مربوط به بیماری‌های ژنتیکی مطرح است(۱۲). در این مطالعه به بررسی یک پلی‌مورفیسم در ژن *ESR1* و ارتباط آن با ناباروری زنان پرداخته شده است. این ژن روی بازوی بلند کروموزوم ۶ قرار دارد و حاوی ۸ اگزون است(۴). محصول این ژن، ایزوفرم α از ایزوفرم‌های معروف گیرنده‌های استروژن است. این گیرنده به عنوان فاکتورهای رونویسی داخل هسته‌ای از طریق تنظیم بیان انواعی از ژن‌ها از جمله ژن‌های دخیل در بلوغ و تکامل اندام‌های تولید مثلی در کنترل فرآیند مسیرهای پیچیده زیستی نقش ایفا می‌کند(۱۳). ژن *ESR1* به عنوان یکی از پلی مورفیک‌ترین ژن‌ها شناخته شده است، به طوری که در مطالعات انجام شده بیش از ۲۲۰۰ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی از این ژن گزارش شده است(۱۴). پلی‌مورفیسم مورد مطالعه در ناحیه کدکننده ژن *ESR1* واقع شده است(۱۵). این پلی مورفیسم از نوع تک نوکلئوتیدی(SNP) و شامل تبدیل نوکلئوتید دارای سیتوزین به نوکلئوتید دارای تیمین در کدون ۱۵۷ و اگزون شماره ۲ ژن *ESR1* می‌باشد که حاصل آن ایجاد کدون پایان ترجمه زود هنگام و کوتاهی پروتئین و به احتمال زیاد عدم عملکرد صحیح آن می‌باشد. مطالعه ارتباط میان بیماری‌های ژنتیکی و گیرنده‌های استروژن موضوع مهمی است که به ایجاد روش‌های درمانی کارآمد کمک می‌کند. از جمله مطالعات انجام شده در مورد انواع پلی‌مورفیسم در ژن *ESR1* می‌توان به تحقیق در زنان نابارور از کشور ترکیه اشاره کرد. در این تحقیق با مطالعه بر روی ۱۰۴ زن نابارور و ۱۰۷ زن سالم(کنترل)، جهش در اینترون شماره ۱ ژن *ESR1* بررسی شد و نتایج حاکی از نقش این پلی‌مورفیسم در ایجاد ناباروری بود(۴). در مطالعه دیگری روی مدل‌های حیوانی، نقش این گیرنده و لیگاند آن در زمینه بلوغ و ناباروری بررسی شد. براساس این نتایج، موش‌هایی که دارای جهش در ژن *ESR1* بودند بلوغ غیر طبیعی، عدم تخمک‌گذاری و ناباروری را از خود نشان دادند(۹). اسمیت و همکاران نیز نقش پلی مورفیسم ژن *ESR1* در ایجاد مقاومت به استروژن و کاهش تراکم استخوان را گزارش کردند(۱۶). لیو و همکاران پلی مورفیسم ژن *ESR1* را به عنوان یک فاکتور خطر مهم در استعداد ابتلا به ناباروری زنان چینی معرفی نمودند(۱۷). هم‌چنین کلسون و همکاران نشان دادند که تنوع ژنتیکی G594A ژن *ESR1* در ایجاد میگرن موثر است(۱۸). همان طور که گفته شد ایزوفرم α این گیرنده در اکثر بافت‌های بدن حضور دارد. ولی بیان بیشتر آن در بافت‌های تولید مثلی نشان‌گر اهمیت آن در باروری و بلوغ طبیعی این اندام‌هاست(۱۹). تاکنون مطالعه‌ای در زمینه‌ی ارتباط بین پلی‌مورفیسم مورد بررسی و ناباروری زنان صورت نگرفته است، از این رو، در این مطالعه برای نخستین بار به بررسی تاثیر احتمالی پلی‌مورفیسم Arg157Ter ژن *ESR1* در ناباروری زنان پرداختیم. با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه که بر روی ۶۰ زن نابارور و ۵۵ زن سالم به عنوان کنترل صورت گرفت، می‌توان گفت به احتمال زیاد ژنوتیپ TT پلی‌مورفیسم Arg157Ter ژن *ESR1* می‌تواند در استعداد ابتلای به ناباروری در زنان موثر باشد.

ناباروری هم‌چون سایر بیماری‌های چندعاملی، حاصل برهم‌کنش عوامل مختلف ژنی و محیطی است که در این پژوهش تنها به بررسی یک وجه از یکی از عوامل دخیل پرداخته شده است، از این رو نیاز است که نقش سایر عوامل

ژنتیکی، محیطی و حتی پلی‌مورفیسم‌های دیگر ژن *ESR1* در بروز ناباروری بررسی شود. مطالعه انجام شده روی جمعیتی از زنان استان گیلان انجام گرفته است، به همین دلیل نتیجه به دست آمده ممکن است با تغییر خزانه ژنتیکی یا تغییر اندازه جمعیت تغییر کند.

نتیجه گیری

نتایج این پژوهش حاکی از ارتباط پلی‌مورفیسم Arg157Ter با ناباروری زنان می‌باشد(p=۰/۰۰۱) و افراد دارای ژنوتیپ TT احتمالاً بیشتر به ناباروری مبتلا می‌شوند.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر بخشی از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد شیدا جدیری زایر، دانشجوی رشته ژنتیک دانشگاه گیلان می‌باشد. ضمن تشکر صمیمانه از دانشگاه گیلان جهت فراهم آوردن تجهیزات و تامین بخشی از هزینه‌های مالی این پژوهش، از همکاری پرسنل محترم آزمایشگاه بیمارستان الزهرا(س) و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گیلان در جمع‌آوری نمونه‌های مورد نیاز قدردانی می گردد.

منابع

1. Olooto WE, Amballi AA, Banjo TA. A review of female infertility: important etiological factors and management. J Microbiol Biotech Res. 2012;2(3):379-85.
2. Healy DL, Trounson AO, Andersen AN. Female infertility: causes and treatment. The Lancet. 1994;343(8912):1539-44.
3. Poongothai J, Gopenath T, Manonayaki S. Genetics of human male infertility. Singapore medical journal. 2009;50(4):336-47.
4. Ayvaz ÖÜ, Ekmekçi A, Baltacı V, Önen Hİ, Ünsal E. Evaluation of in vitro fertilization parameters and estrogen receptor alpha gene polymorphisms for women with unexplained infertility. Journal of assisted reproduction and genetics. 2009;26(9-10):503-10.
5. Figtree GA, Noonan JE, Bhindi R, Collins P. Estrogen receptor polymorphisms: significance to human physiology, disease and therapy. Recent patents on DNA & gene sequences. 2009;3(3):164-71.
6. Kumar R, Zakharov MN, Khan SH, Miki R, Jang H, Toraldo G, et al. The dynamic structure of the estrogen receptor. Journal of amino acids. 2011;2011.
7. Lee H-R, Kim T-H, Choi K-C. Functions and physiological roles of two types of estrogen receptors, ERα and ERβ, identified by estrogen receptor knockout mouse. Laboratory animal research. 2012;28(2):71-6.
8. Björnström L, Sjöberg M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. Molecular endocrinology. 2005;19(4):833-42.
9. Hewitt SC, Korach KS. Estrogen receptors: structure, mechanisms and function. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2002;3(3):193-200.
10. Smith K. Genetic polymorphism and SNPs: Genotyping, haplotype assembly problem, haplotype map, functional genomics and proteomics. 2002.
11. Collins A, Lonjou C, Morton N. Genetic epidemiology of single-nucleotide polymorphisms. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1999;96(26):15173-7.
12. Du J-W, Tao X-R, Xu K-Y, Fang L-Y, Qi X-L. Polymorphisms in estrogen receptor-α are associated with idiopathic female infertility. Molecular medicine reports. 2011;4(6):1239-42.
13. Osz J, Brélivet Y, Peluso-Iltis C, Cura V, Eiler S, Ruff M, et al. Structural basis for a molecular allosteric control mechanism of cofactor binding to nuclear receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012;109(10):E588-E94.
14. Anousha N, Hossein-Nezhad A, Biramijamal F, Rahmani A, Maghbooli Z, Aghababaei E, et al. Association study of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with spontaneous abortion: is this a possible reason for unexplained spontaneous abortion? BioMed research international. 2013;2013.
15. Quaynor SD, Stradtman Jr EW, Kim H-G, Shen Y, Chorich LP, Schreihofer DA, et al. Delayed puberty and estrogen resistance in a woman with estrogen receptor α variant. New

England Journal of Medicine. 2013;369(2):164-71.
16. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. New England Journal of Medicine. 1994;331(16):1056-61.
17. Liu L, Tan R, Cui Y, Liu J, Wu J. Estrogen receptor α gene (ESR1) polymorphisms associated with idiopathic premature ovarian failure in Chinese women. Gynecological Endocrinology. 2013;29(2):182-5.
18. Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR. The estrogen receptor 1 G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups. Neurogenetics. 2004;5(2):129-33.
19. Corbo R, Ulizzi L, Piombo L, Martinez-Labarga C, De Stefano G, Scacchi R. Estrogen receptor alpha polymorphisms and fertility in populations with different reproductive patterns. Molecular human reproduction. 2007; 13(8): 537-40.