

پلی مورفیسیم و ناباروری زنان

زهرا سعادتیان* - علوم پزشکی گناباد (z.saadatian@yahoo.com)

چکیده

ناباروری زنان یک اختلال چندعاملی است که عوامل ژنتیکی، هورمونی، محیطی و سبک زندگی در ایجاد آن نقش دارند. در سال های اخیر، توجه زیادی به پلی مورفیسیم های ژنتیکی معطوف شده است؛ زیرا این واریانت ها می توانند از طریق تغییر عملکرد گیرنده های هورمونی، تنظیم فولیکولوژنز، ذخیره تخمدانی، پاسخ التهابی، استرس اکسیداتیو و فرایند لانه گزینی بر باروری اثر بگذارند. در این مقاله مروری، شواهد مربوط به پلی مورفیسیم های ژن های FSHR، ESR1، ESR2، MTHFR، GDF9 و برخی ژن های مرتبط با سندرم تخمدان پلی کیستیک، اندومتریوز و پاسخ به درمان های کمک باروری بررسی شده است. شواهد موجود نشان می دهند که برخی پلی مورفیسیم ها با تفاوت در پاسخ تخمدان به تحریک، تعداد اووسیت های به دست آمده، نیاز به گنادوتروپین ها یا استعداد ابتلا به برخی اختلالات مرتبط با ناباروری ارتباط دارند؛ با این حال، نتایج مطالعات در بسیاری از موارد ناهمگون است. تفاوت های جمعیتی، اندازه نمونه، انتخاب گروه کنترل، طراحی مطالعه و تعامل ژن با محیط از عوامل مهم در این اختلاف ها هستند. بنابراین، در حال حاضر استفاده از یک پلی مورفیسیم منفرد به عنوان شاخص قطعی تشخیص یا پیش بینی ناباروری توصیه نمی شود و آینده پزشکی تولیدمثل شخصی سازی شده احتمالاً به سمت مدل های چندژنی و ترکیب اطلاعات ژنتیکی با داده های بالینی و محیطی حرکت خواهد کرد.

کلیدواژه‌ها: ناباروری زنان؛ پلی مورفیسم ژنتیکی؛ SNP؛ FSHR؛ گیرنده استروژن؛ MTHFR؛ IVF؛ ذخیره تخمدانی؛ سندرم تخمدان پلی کیستیک؛ پزشکی تولیدمثل شخصی سازی شده

۱. مقدمه

ناباروری یکی از مشکلات مهم سلامت باروری در سراسر جهان است و عوامل متعددی در ایجاد آن دخالت دارند. اگرچه اختلالات تخمک گذاری، کاهش ذخیره تخمدانی، اندومتریوز، مشکلات آناتومیک دستگاه تناسلی و عوامل مردانه از علل شناخته شده هستند، سهم عوامل ژنتیکی نیز در سال های اخیر بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. ژنتیک ناباروری زنان می تواند از تغییرات کروموزومی و تغییرات تعداد نسخه ای تا واریانت های توالی DNA و پلی مورفیسم های شایع را دربرگیرد [۱].

پلی مورفیسم ها معمولاً واریانت های شایعی در جمعیت هستند که در بسیاری از افراد سالم نیز مشاهده می شوند. بنابراین، وجود یک پلی مورفیسم به تنهایی به معنی وجود بیماری یا ناباروری نیست. اهمیت این واریانت ها بیشتر در بررسی استعداد ژنتیکی، تفاوت در پاسخ به درمان و تعامل با عوامل محیطی مطرح است. در این زمینه، مطالعات ژن کاندید، مطالعات ارتباطی و متاآنالیزها تلاش کرده اند ارتباط برخی SNP ها با فنوتیپ های مرتبط با باروری را مشخص کنند.

۲. مبانی ژنتیکی و مولکولی باروری زنان

فرایند باروری طبیعی حاصل تعامل پیچیده محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد، رشد فولیکول، بلوغ اووسیت، تخمک گذاری، لقاح، انتقال جنین و لانه گزینی است. هر یک از این مراحل تحت تأثیر مجموعه ای از

ژن ها قرار دارد. تغییر در ژن های درگیر در پیام رسانی هورمونی، رشد فولیکول، عملکرد سلول های گرانولوزا، استروئیدوژنز و پاسخ ایمنی می تواند با تغییر عملکرد تولیدمثلی همراه شود [۱].

از دیدگاه ژنتیکی، باید میان واریانت های بیماری زا و پلی مورفیسم های شایع تمایز قائل شد. برخی واریانت های نادر با اثر قوی می توانند مستقیماً موجب اختلالات مشخصی مانند نارسایی زودرس تخمدان شوند، در حالی که پلی مورفیسم های شایع معمولاً اثرات کوچک تری دارند و در قالب استعداد ژنتیکی یا تفاوت در پاسخ فنوتیپی مطرح می شوند.

۳. پلی مورفیسم ژن FSHR و پاسخ تخمدان

گیرنده هورمون محرک فولیکول (FSHR) یکی از مهم ترین اجزای تنظیم رشد فولیکول است. دو پلی مورفیسم شناخته شده این ژن، rs6165 و rs6166، در مطالعات متعددی بررسی شده اند. تفاوت های عملکردی احتمالی این واریانت ها می تواند بر حساسیت تخمدان به FSH و در نتیجه بر پاسخ به تحریک تخمدانی اثر بگذارد.

متاآنالیز Yao و همکاران نشان داد که ژنوتیپ Asn/Asn با سطح پایه پایین تر FSH نسبت به Ser/Ser همراه بود، اما تفاوت معنی داری در تعداد اووسیت های به دست آمده یا میزان بارداری مشاهده نشد [۳]. در متاآنالیز به روز شده Tang و همکاران، شامل ۱۶ مطالعه و ۴۲۸۷ فرد، ژنوتیپ Ser/Ser با تعداد کمتری اووسیت نسبت به ژنوتیپ های Asn/Asn و Asn/Ser همراه بود، در حالی که ارتباط واضحی با دوز FSH، پاسخ ضعیف تخمدانی، سندرم تحریک بیش از حد تخمدان یا بارداری بالینی در کل جمعیت مشاهده نشد [۴].

مطالعات جدیدتر نیز بر ناهمگونی نتایج تأکید دارند. متاآنالیز سال ۲۰۲۴ شامل ۲۴ مقاله نشان داد که $rs6166$ یکی از پرتکرارترین واریانت های بررسی شده در ارتباط با پاسخ ضعیف تخمدانی است [۵]. در مجموع، شواهد موجود نشان می دهد که FSHR می تواند یکی از اجزای مدل پیش بینی پاسخ تخمدان باشد، اما آزمایش یک SNP منفرد برای تصمیم گیری بالینی کافی نیست.

۴. ژن های گیرنده استروژن $ESR1$ و $ESR2$

استروژن نقش مهمی در رشد فولیکول، تکامل اندومتر و تنظیم محور تولیدمثل دارد. ژن های $ESR1$ و $ESR2$ کدکننده گیرنده های استروژن هستند و پلی مورفیسم های آنها، از جمله $rs2234693$ $ESR1$ و $rs9340799$ و $rs4986938$ $ESR2$ ، در مطالعات باروری بررسی شده اند.

مطالعات اولیه نشان دادند که برخی واریانت های $ESR1$ ممکن است با تفاوت در پاسخ به تحریک تخمدانی ارتباط داشته باشند. همچنین یک متاآنالیز جدید در سال ۲۰۲۶، شامل ۱۱ مطالعه، ارتباط $rs2234693$ در $ESR1$ را با احتمال پاسخ ضعیف تخمدانی در برخی مدل های ژنتیکی گزارش کرد؛ با این حال، برای برخی واریانت ها ناهمگونی قابل توجهی وجود داشت [۷]. بنابراین، این نتایج نیازمند تأیید در جمعیت های مختلف و مطالعات بزرگ تر هستند.

۵. پلی مورفیسم ها و ذخیره تخمدانی

کاهش ذخیره تخمدانی یکی از عوامل مهم ناباروری زنان، به ویژه در سنین بالاتر، است. عوامل ژنتیکی می توانند از طریق اثر بر رشد و بقای فولیکول ها در تعیین ظرفیت تخمدان نقش داشته باشند. در یک مرور نظام مند درباره ژنتیک کاهش ذخیره تخمدانی، شواهدی برای ارتباط برخی پلی مورفیسم های $GDF9$ ، $FSHR$ و $ESR1$ گزارش شد و نقش ژن هایی مانند $IGF1/2$ ، AMH ، $LHCGR$ و گیرنده های IGF نیز مورد توجه قرار گرفت [۲].

با این حال، ذخیره تخمدانی یک صفت پیچیده است و سن، عوامل محیطی، سابقه جراحی تخمدان، بیماری های زمینه ای و عوامل ژنتیکی همگی می توانند در آن نقش داشته باشند. بنابراین، تفسیر یک واریانت ژنتیکی باید در کنار شاخص هایی مانند AMH ، AFC و سن انجام شود.

۶. پلی مورفیسم های مرتبط با سندرم تخمدان پلی کیستیک

سندرم تخمدان پلی کیستیک ($PCOS$) یکی از شایع ترین اختلالات غدد درون ریز زنان و یکی از علل مهم ناباروری ناشی از اختلال تخمک گذاری است. ماهیت $PCOS$ چندژنی و چندعاملی است و ژن های مرتبط با عملکرد گنادوتروپین ها، استروئیدوزنز، مقاومت به انسولین، التهاب و متابولیسم در مطالعات مختلف بررسی شده اند.

در سال های اخیر، واریانت های گیرنده ویتامین D نیز مورد توجه قرار گرفته اند. یک متاآنالیز به روز شده در سال ۲۰۲۵، شامل ۲۰ مطالعه و ۵۶۱۸ فرد، ارتباط برخی پلی مورفیسم های VDR از جمله $Apal$ ، $BsmI$ و $TaqI$ را با $PCOS$ یا فنوتیپ های مرتبط گزارش کرد، در حالی که $FokI$ ارتباط معنی داری نشان نداد [۸].

تفاوت نتایج میان جمعیت ها نشان می دهد که عوامل قومی، محیطی و تغذیه ای می توانند در شدت یا جهت ارتباط نقش داشته باشند.

۷. MTHFR و متابولیسم فولات

ژن MTHFR به دلیل نقش آن در متابولیسم فولات و هموسیستئین یکی از پرتکرارترین ژن ها در مطالعات تولیدمثل است. پلی مورفیسم C677T (rs1801133) و سایر واریانت های این ژن در زمینه باروری، تحریک تخمدانی و پیامدهای بارداری بررسی شده اند.

متاآنالیز Wang و همکاران درباره تحریک کنترل شده تخمدانی نشان داد که ژنوتیپ CC در rs1801133 با FSH پایه و دوز FSH پایین تر نسبت به برخی ژنوتیپ های دارای T همراه بود، در حالی که تفاوت معنی داری در تعداد اووسیت های بازیابی شده یا مدت تحریک مشاهده نشد [۱۰]. با وجود مطالعات متعدد، شواهد برای استفاده از ژنوتیپ MTHFR به عنوان یک ابزار مستقل در تصمیم گیری درمانی هنوز کافی نیست [۱،۱۰].

۸. پلی مورفیسم ها و اندومتریوز

اندومتریوز یک بیماری وابسته به التهاب و هورمون است که می تواند از طریق ایجاد التهاب لگنی، چسبندگی، اختلال عملکرد تخمدان و تغییر محیط اندومتر بر باروری اثر بگذارد. مطالعات ژنتیکی متعددی برای شناسایی واریانت های مستعدکننده اندومتریوز انجام شده است.

مرور نظام مند و متاآنالیز Méar و همکاران ۳۹۵ مقاله، ۲۴۲ زن و ۲۶۵ پلی مورفیسم را بررسی کرد و برای تعدادی از واریانت ها، از جمله واریانت هایی در IFNG، GSTM۱، GSTP۱ و WNT۴، شواهد معنی دار گزارش کرد [۹]. در مقابل، برای بسیاری از پلی مورفیسم های دیگر ارتباط ثابت و قابل تکراری مشاهده نشد. این مطالعه همچنین نشان داد که معیارهای انتخاب گروه کنترل می توانند تأثیر مهمی بر نتایج مطالعات ژنتیکی اندومتريوز داشته باشند.

۹. پلی مورفیسم ها، التهاب و لانه گزینی

التهاب کنترل شده برای فرایند لانه گزینی ضروری است، اما اختلال در تنظیم پاسخ ایمنی می تواند با ناباروری و اختلالات تولیدمثل همراه باشد. ژن های مرتبط با سیتوکین ها، مولکول های چسبندگی، مسیرهای ایمنی و پاسخ به استرس اکسیداتیو در مطالعات ناباروری مورد توجه قرار گرفته اند.

با وجود گزارش ارتباط برخی پلی مورفیسم های TNF، IL۶، TGFB۱ و ژن های مرتبط با سیستم ایمنی با فنوتیپ های تولیدمثلی، نتایج در بسیاری از موارد متناقض هستند [۹]. این ناهمگونی احتمالاً ناشی از تفاوت در جمعیت ها، تعریف فنوتیپ، حجم نمونه و تعامل میان ژن ها و عوامل محیطی است.

۱۰. استرس اکسیداتیو و ژنتیک ناباروری

استرس اکسیداتیو می تواند بر بلوغ اووسیت، عملکرد میتوکندری، کیفیت جنین و محیط اندومتر اثر بگذارد. ژن های دخیل در دفاع آنتی اکسیدانی و متابولیسم مواد واکنش پذیر اکسیژن، از جمله برخی ژن های GST و مسیرهای مرتبط با آن، در مطالعات ناباروری و اندومتريوز بررسی شده اند [۹].

با این حال، شناسایی یک پلی مورفیسم به عنوان عامل مستقل ناباروری دشوار است؛ زیرا وضعیت تغذیه، سیگار، شاخص توده بدنی، سن، بیماری های همراه و مواجهه های محیطی می توانند بر استرس اکسیداتیو اثر بگذارند.

۱۱. پلی مورفیسم ها و فناوری های کمک باروری

یکی از جذاب ترین کاربردهای بالقوه ژنتیک در پزشکی تولیدمثل، پیش بینی پاسخ فرد به تحریک تخمدانی و شخصی سازی پروتکل IVF است. FSHR و گیرنده های استروژن از مهم ترین ژن هایی هستند که در این زمینه مطالعه شده اند.

با وجود نتایج متعدد، متاآنالیزها نشان می دهند که اندازه اثر اغلب پلی مورفیسم ها کوچک است و ارتباط با پیامدهایی مانند بارداری بالینی یا تولد زنده در بسیاری از مطالعات پایدار نیست [۳,۴,۶]. در متاآنالیز Prodrmidou و همکاران درباره FSHR، تفاوت هایی در برخی شاخص های تحریک و تعداد جنین های قابل انتقال مشاهده شد، اما نرخ بارداری تفاوت مشخصی نداشت و نویسندگان بر محدودیت استفاده از آزمایش یک ژن به عنوان ابزار مستقل تأکید کردند [۶].

بنابراین، آینده این حوزه احتمالاً به سمت مدل های چندژنی، ترکیب ژنتیک با AFC، AMH، سن و سایر متغیرهای بالینی و استفاده از الگوریتم های پیش بینی چندعاملی حرکت خواهد کرد.

۱۲. تعامل ژن-ژن و ژن-محیط

بسیاری از ویژگی های مرتبط با باروری حاصل اثر یک ژن منفرد نیستند. تعامل میان چند ژن و همچنین اثر متقابل ژن با عوامل محیطی مانند تغذیه، شاخص توده بدنی، سیگار، آلودگی های محیطی و استرس اکسیداتیو می تواند فنوتیپ نهایی را تعیین کند.

این موضوع یکی از دلایل اصلی اختلاف نتایج مطالعات ژن کاندید است. یک واریانت ممکن است در یک جمعیت اثر معنی دار نشان دهد، اما در جمعیت دیگر فاقد ارتباط باشد. همچنین اثر یک آلل می تواند در حضور یک واریانت دیگر یا در شرایط محیطی متفاوت تغییر کند.

۱۳. تفاوت های جمعیتی و ناهمگونی نتایج

یکی از چالش های مهم مطالعات پلی مورفیسمی، تفاوت فراوانی آللی میان جمعیت هاست. ساختار ژنتیکی جمعیت، اندازه نمونه، معیارهای ورود و خروج، تعریف ناباروری، سن افراد، علت ناباروری و نحوه انتخاب گروه کنترل می توانند نتایج را تحت تأثیر قرار دهند.

مطالعات متاآنالیز ESR، FSHR و اندومتريوز نشان داده اند که برخی ارتباط ها در زیرگروه های قومی یا مدل های ژنتیکی خاص قوی تر هستند [۴,۶,۷,۹]. بنابراین، تعمیم مستقیم نتایج یک جمعیت به جمعیت دیگر باید با احتیاط انجام شود.

۱۴. اهمیت بالینی و پزشکی تولیدمثل شخصی سازی شده

در حال حاضر، هیچ SNP منفردی نمی تواند به تنهایی تشخیص ناباروری یا احتمال موفقیت IVF را با دقت کافی پیش بینی کند. کاربرد بالینی واقعی زمانی امکان پذیر خواهد بود که اثرات کوچک چندین واریانت در کنار اطلاعات بالینی معتبر ترکیب شوند.

از این منظر، ژنتیک می تواند در آینده بخشی از یک مدل جامع پیش بینی باشد که شامل سن، AMH، AFC، BMI، سابقه درمان، علت ناباروری و شاخص های آزمایشگاهی است. چنین رویکردی با مفهوم پزشکی تولیدمثل شخصی سازی شده سازگارتر از استفاده از یک تست SNP منفرد است.

۱۵. محدودیت های شواهد موجود

مهم ترین محدودیت مطالعات موجود شامل حجم نمونه کم، ناهمگونی جمعیت ها، تفاوت در معیارهای تشخیص، انتخاب نامناسب گروه کنترل، انتشار نتایج مثبت و فقدان تکرار مستقل است. همچنین بسیاری از مطالعات اولیه بر تعداد محدودی ژن تمرکز داشتند و از اصلاح کافی برای آزمون های متعدد استفاده نکردند.

در نتیجه، وجود یک ارتباط آماری در یک مطالعه منفرد نباید به عنوان اثبات رابطه علی تلقی شود. مطالعات بزرگ چندمرکزی، GWAS، مطالعات عملکردی و متاآنالیزهای با کیفیت بالا برای تعیین ارزش بالینی واقعی این واریانت ها ضروری هستند.

۱۶. چشم انداز آینده

با توسعه توالی یابی نسل جدید، مطالعات چندآمیکی و روش های یادگیری ماشین، امکان بررسی همزمان صدها یا هزاران واریانت فراهم شده است. در آینده، مدل های Polygenic Risk Score ممکن است بتوانند بخشی از تفاوت های فردی در ذخیره تخمدانی، پاسخ به تحریک و استعداد برخی اختلالات تولیدمثلی را توضیح دهند.

با این حال، پیش از استفاده بالینی گسترده، این مدل ها باید در جمعیت های مستقل اعتبارسنجی شوند و از نظر کالیبراسیون، قابلیت تعمیم، هزینه، تفسیرپذیری و پیامدهای اخلاقی مورد ارزیابی قرار گیرند.

۱۷. نتیجه گیری

پلی مورفیزم های ژنتیکی می توانند بخشی از تفاوت های فردی در باروری زنان، ذخیره تخمدانی، اختلالات تخمک گذاری، اندومتریوز و پاسخ به درمان های کمک باروری را توضیح دهند. با این حال، اثر اغلب این واریانت ها کوچک و وابسته به زمینه ژنتیکی و محیطی است. شواهد فعلی از استفاده روتین از یک پلی مورفیزم منفرد برای تشخیص یا انتخاب درمان حمایت نمی کند. آینده این حوزه در گرو مطالعات بزرگ تر، مدل های چندژنی و ادغام داده های ژنتیکی با اطلاعات بالینی و محیطی است؛ رویکردی که می تواند به توسعه پزشکی تولیدمثل دقیق و شخصی سازی شده کمک کند.

منابع

۱. Yatsenko SA, Rajkovic A. Genetics of human female infertility. Biol Reprod. ۲۰۱۹;۱۰۱(۳):۵۴۹-۵۶۶. doi:10.1093/biolre/iox084.

Greene AD, Patounakis G, Segars JH. Genetic associations with diminished ۲
ovarian reserve: a systematic review of the literature. J Assist Reprod Genet.

.doi:۱۰.۱۰۰۷/s۱۰۸۱۵-۰۱۴-۰۲۵۷-۵.۹۴۶-۹۳۵:(۸)۳۱;۲۰۱۴

Yao Y, Ma CH, Tang HL, Hu YF. Influence of follicle-stimulating hormone ۳
receptor (FSHR) Ser۶۸۰Asn polymorphism on ovarian function and in-vitro
fertilization outcome: a meta-analysis. Mol Genet Metab. ۲۰۱۱;۱۰۳(۴):۳۸۸-۳۹۳.

.doi:۱۰.۱۰۱۶/j.ymgme.۲۰۱۱.۰۴.۰۰۵

Tang H, Yan Y, Wang T, Zhang T, Shi W, Fan R, et al. Effect of follicle- ۴
stimulating hormone receptor Asn۶۸۰Ser polymorphism on the outcomes of
controlled ovarian hyperstimulation: an updated meta-analysis of ۱۶ cohort
studies. J Assist Reprod Genet. ۲۰۱۵;۳۲(۱۲):۱۸۰۱-۱۸۱۰. doi:۱۰.۱۰۰۷/s۱۰۸۱۵-۰۱۵-

.۵-۰۶۰۰

Hu S, Jing Y, Fu Y, Ye X. Association of FSHR gene polymorphisms with poor ۵
ovarian response in patients undergoing IVF: a systematic review and meta-

.analysis. Gene. ۲۰۲۴;۹۰۹:۱۴۸۳۱۴. doi:۱۰.۱۰۱۶/j.gene.۲۰۲۴.۱۴۸۳۱۴

Prodromidou A, Dimitroulia E, Mavrogianni D, Kathopoulis N, Pappa KI, Loutradis D. The effect of the allelics of Ser680Asn polymorphisms of follicle-stimulating hormone receptor gene in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Sci*. ۲۰۲۳;۳۰(۲):۴۲۸-۴۴۱. doi:۱۰.۱۰۰۷/s۴۳۰۳۲-۰۲۲-۰۰۹۹۶-x

Khan ZF, Vani Lakshmi R, Irungu S, Gupta A, Dhyan VS, Adiga P, et al. Effect of ESR1 and ESR2 polymorphisms on ovarian response in assisted reproductive technology cycles: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. ۲۰۲۶;۱۶(۱). doi:۱۰.۱۰۳۸/s۴۱۵۹۸-۰۲۶-۵۳۳۵۰-۵

Heidarzadehpilehrood R, Abdul Hamid H, Pirhoushiarian M. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and risk for polycystic ovary syndrome and infertility: an updated systematic review and meta-analysis. *Metab Open*. doi:۱۰.۱۰۱۶/j.metop.۲۰۲۴.۱۰۰۳۴۳.۲۵:۱۰۰۳۴۳;۲۰۲۵

Méar L, Herr M, Fauconnier A, Pineau C, Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update*. doi:۱۰.۱۰۹۳/humupd/dmz۰۳۴.۱۰۲-۷۳:(۱)۲۶;۲۰۲۰



نوزدهمین کنفرانس بین المللی یافته های نو در مامایی، زنان، زایمان و نازایی

گرجستان - ۲۷ شهریور ۱۴۰۵ - آکادمی بین المللی علوم و مطالعات گرجستان

18 September 2026 - TBILISI GEORGIA

<http://icmwmi.ir>
info@icmwmi.ir

۱۰. Wang X, Sun X, Tang B, Liu L, Feng X. Effect of polymorphisms of MTHFR in controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. J Assist Reprod Genet. ۲۰۲۱;۳۸(۹):۲۲۳۷-۲۲۴۹. doi:۱۰.۱۰۰۷/s۱۰۸۱۵-۰۲۱-۰۲۲۳۶-۸