بررسی پلی‌مورفیسم ژن‌های آدرنوسپتوری (گیرنده‌های بتا۲ و بتا۳) در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک

فریده ظفری زنگنه[1*]
معصومه معصومی[2]
الهه سید ابوترابی[1]

۱- مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر، بیمارستان ولیعصر ۲، بیمارستان امام‌خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲- گروه بیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، تهران، ایران.

[*]نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان امام‌خمینی (ره)، بیمارستان ولیعصر۲، طبقه اول، مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر.
تلفن: ۶۶۵۸۱۶۱۶-۰۲۱
E-mail: zangeneh14@gmail.com

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۲/۲۱ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۲/۲۸ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۹/۲۵ آنلاین: ۱۳۹۷/۱۰/۰۵

زمینه و هدف: پلی‌مورفیسم ژنتیکی یا چند شکلی ژنتیکی مسئول تفاوت‌های فردی است. پلی‌مورفیسم به‌عنوان یک فاکتور اصلی و مهم در رابطه با بیماری‌های پیچیده با اتیولوژی یا سبب‌شناسی ناشناخته و همچنین سرطان مطرح می‌باشد. پژوهش کنونی با هدف بررسی ژن‌های دو گیرنده بتا۲ و بتا۳ سیستم آدرنرژیک در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک صورت گرفته است.

روش بررسی: این مطالعه مقطعی بر روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در بیمارستان امام‌خمینی (ره) تهران، درمانگاه نازایی ولیعصر (عج) بین سال‌های ۱۳۹٤ تا ۱۳۹٦ انجام شد. بررسی پلی‌مورفیسم بر روی کدون‌های ۱٦، ۲۷، ۱۱۳ و ۱٦٤ از ژن گیرنده بتا۲ و کدون ٦٤ اگزون یک ژن گیرنده بتا۳ آدرنرژیکی انجام شد.

یافته‌ها: بررسی کدون‌های گیرنده بتا۲ نشان داد که تنها در کدون ۱٦٤ گیرنده بتا۲ آدرنرژیکی پلی‌مورفیسم (٤٤/٤٪) رخ داده که یافته بین دو گروه بیمار و شاهد معنادار می‌باشد. نسبت هموزیگوت و هتروزیگوت نیز در دو گروه تفاوت معناداری را نشان داد. پلی‌مورفیسم اگزون یک در کدون ٦٤ که اسید آمینه تریپتوفان را کد می‌نماید، نیز نشان می‌دهد که نوکلوتید T به C تغییر یافته است.

نتیجه‌گیری: نتایج این بررسی نشان می‌دهد که تنها پلی‌مورفیسم کدون ۱٦٤ (Thr164Ile) ژن گیرنده بتا۲ و پلی‌مورفیسم ژن گیرنده بتا۳ (rs 4994) Thr164Ile 64 با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک همراهی می‌نماید. بنابراین دو کدون نامبرده از دو گیرنده بتا۲ و بتا۳ آدرنرژیکی می‌توانند ریسک یا خطر ابتلا به تخمدان پلی‌کیستیک را در زنان بالا ببرد.

کلمات کلیدی: گیرنده بتا۲ آدرنرژیک، گیرنده بتا۳ آدرنرژیک، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، پلی‌مورفیسم.

مقدمه

شواهد بالینی نشان می‌دهد که سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دارای یک مبنای توارثی است.[1و2] ظواهر ژنتیکی این سندرم، پژوهشگران ژن را واداشته که بررسی ژن‌ها را در جهت رشد فنوتیپی سندرم جستجو کنند. یک انگیزه برای مطالعات ژنتیکی تخمدان پلی‌کیستیک موفقیت در سبب‌شناسی یا اتیولوژی سندرم یادشده می‌باشد که متاسفانه تنوع فنوتیپی سندرم یک مانع عمده برای رسیدن به این هدف می‌باشد، چراکه فنوتیپ تخمدان پلی‌کیستیک بر اساس معیارهایی مشخص شده است که به‌طور معمول توسط معیارهای روتردام تعریف می‌شود.[3] پلی‌مورفیسم‌های نوکلئوتیدی منفرد (Single nucleotide polymorphisms (SNPs ساده‌ترین فرم و منبع اصلی پلی‌مورفیسم ژنتیک در ژنوم انسانی است (۹۰٪ از تمام پلی‌مورفیسم DNA انسان). تنوع ژنومیکی و بنابراین SNPs پاسخگوی تنوع گونه‌های انسانی می‌باشد. نقشه SNP به‌طور موفقیت‌آمیزی در تشخیص ژن‌های افراد در بیماری‌های منوژنیک مانند هانتینگتون شناسایی شده، اگرچه قابل ذکر است که اکثریت صفات ژن‌های مولتیپل یا چندگانه از فاکتورهای محیطی نیز تاثیرپذیری دارند.[4] بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک در خطر

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-02]

وقوع بیماری‌هایی مانند دیابت قندی، بیماری‌های قلبی-عروقی، خطر افزایش فشارخون و انفارکتوس میوکارد، کارسینوما (آندومتر، پستان و تخمدان)، آپنه یا وقفه تنفسی در حین خواب و بیماری‌های روح-روانی (اضطراب و افسردگی) می‌باشند که همه این بیماری‌ها زمینه پرکاری سیستم عصبی سمپاتیک را به‌همراه دارند که در این زمینه گزارشات زیادی وجود دارد.[۵-۷] مطالعات اخیر نشان داده است که این اختلال به‌عنوان یک صفت پیچیده، می‌تواند ژن‌های متعددی را در تعامل با عوامل محیطی منجر به فنوتیپ تخمدان پلی‌کیستیک بنماید.[۸و۹] امروزه ژن‌های بیوسنتز و متابولیسم استروژن، چاقی، تنظیم انرژی، ترشح و عملکرد انسولین شناسایی و بررسی شده‌اند.[۱۰] به‌عنوان نمونه آندروژن دوران جنینی می‌تواند به یک فنوتیپ تخمدان پلی‌کیستیک در دوران نوجوانی زنان مبتلا بی‌انجامد.[۱۱و۱۲] مطالعه پلی‌مورفیسم به‌طور محدود روی LH و LHRH نشان می‌دهد که موتاسیون ژن LH G1052A می‌تواند در استعداد و فنوتیپ‌های تخمدان پلی‌کیستیک موثر باشد.[۱۳] این پژوهش به بررسی کدون ژن دو گیرنده بتا۲ و ۳ سیستم سمپاتیک در بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک می‌پردازد که نتایج حاصل از آن می‌تواند میزان ریسک خطر ابتلا زنان به سندرم تخمدن پلی‌کیستیک را تعیین نماید.

روش بررسی

دو مطالعه مقطعی طی دو سال از فروردین ۱۳۹٤ تا اسفند ۱۳۹٦ بر روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد. تمامی بیماران بر مبنای ضوابط یا معیارهای رتردام سال ۲۰۰۳ انتخاب شدند.[۱٤] در این مطالعه گروه شاهد زنان سالم بودند که همسران نابارور داشتند. هر دو گروه با پرکردن فرم رضایت‌نامه و ضوابط کمیته اخلاق وارد مطالعه شدند. از هر دو گروه مطالعه و شاهد ml ۳ خون تهیه و سپس نمونه‌های خونی در لوله حاوی EDTA گردآوری و در فریزر °C ۲۱- نگهداری شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، محدوده سنی ٤۰-۲۰ سال و شاخص توده بدنی زیر $28\ kg/m^2$ و معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم ابتلا به بیماری‌های دیگر و عدم مصرف هر گونه دارو بوده است. با استفاده از کیت کیاژن [QIAamp DNA Blood Mini Kit, Qiagen (Cat No./ID: 51106 Hilden Germany/ شرکت تکاپو زیست] با توجه به دستورکار مربوطه DNAها استخراج و سپس پرایمر جهت PCR بر اساس بانک ژن تهیه و در نهایت سکانس می‌شوند. استخراج DNA خون‌های ذخیره‌شده با استفاده از کیت کیاژن و با توجه به دستورکار مربوطه DNAها استخراج شد. طراحی پرایمر با استفاده از نرم‌افزار Primer Express software, version 3.0 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) انجام گردید و با استفاده از ابزار NCBI Primer-Blast Tool (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/) مورد تایید از نظر همخوانی با ژن گیرنده‌های بتا۲ و ۳ و عدم تکثیر ناحیه‌ای دیگری از ژنوم انسان قرار گرفت. طراحی پرایمر برای بررسی ژن گیرنده ADRB2 و ADRB3 با استفاده از بانک ژن انجام شد.

بررسی پلی‌مورفیسم چهار کدون ۱٦، ۲۷، ۱۱۳ و ۱٦٤ از ژن گیرنده بتا۲ با اطلاعاتی (NC_000005.10:148826593...14882863) که از سایت NCBI استخراج شد، صورت گرفت. نوکلئوتیدهای منفرد انتخاب شده برای ژنوتیپ در این مطالعه عبارت بود از rs180088 (Thr164Iler) و جفت پرایمرها در زیر نمایش داده شده است.

5' AAGCGGCTTCTTCAGAGCA 3' (forward)
5'-GATGGCTTCCTGGTGGGTG-3' (reverse)

در مورد گیرنده بتا۳ آدرنرژیکی به بررسی جایگاه کروموزومی 8p11.23 پرداخته شد که این ژن دارای دو اگزون و ٤۰۸ اسید آمینه می‌باشد. پس از مرحله تکثیر توسط Polymerase chain reaction (PCR) و سپس هضم آنزیمی آن توسط MspAI قطعات در آگاروز ۱٪ مورد بررسی قرار گرفت یا به عبارت دیگر محصول بالا در ژل آگاروز الکتروفورز و محصول الکتروفورز توسط پرتوی ماورای بنفش مشاهده شد. تعیین توالی نمونه مورد نظر به‌صورت تفاوت حاصل درشکل تظاهر یافته در روند الکتروفورزیس بین نمونه مورد مطالعه و شاهد توسط Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) بررسی شد.

یافته‌ها

پس از Blast توالی‌ها با توالی مرجع در نقاطی عدم مطابقت دیده شد که جهت بررسی آن تغییرات پروتیینی تجزیه تحلیل با CLUSTALW (https://www.genome.jp/tools-bin/clustalw) انجام گرفت. در بررسی و تحلیل چهار کدون گیرنده بتا۲ در گروه مطالعه تنها کدون ۱٦٤ به‌میزان ٤٤/٤٪ پلی‌مورفیسم رخ داده بود که نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین دو

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-02]

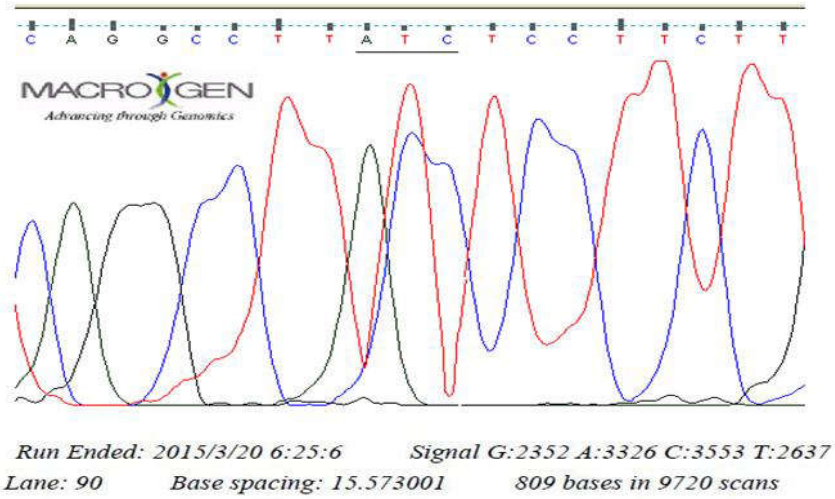
گروه می‌باشد. همچنین نسبت هموزیگوت و هتروزیگوت در دو گروه تفاوت معناداری نشان می‌دهد (جدول ۱). همچنین تجزیه و تحلیل با CLUSTALW نشان داد، براساس NM_000025.2 موتاسیون 1 در کدون ٦٤ که اسیدآمینه تریپتوفان (W) را کد می‌کند، در نوکلئوتید c.T190C رخ داده که نوکلئوتید T به C تغییر یافته و در توالی پروتیینی اسیدآمینه تریپتوفان به آرژنین .p.W64R تغییر کرده است.

شکل ۱ آنالیز توالی حاصل از PCR یکی از بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک است که با استفاده از نرم‌افزار FinchTV chromatogram, Version 1.4 (https://digitalworldbiology.com/FinchTV) نقطه مشخص شده موتاسیون را نشان می‌دهد (موتاسیون T به C).

جدول ۱: توزیع فراوانی و فراوانی نسبی ژنوتیپ (درصد فرکانس) کدون ١٦٤ (Thr164Ile) از ژن گیرنده بتا۲ در دو گروه تخمدان پلی‌کیستیک و کنترل

متغیرها		گروه‌ها				P
		تخمدان پلی‌کیستیک		کنترل		
پلی‌مورفیسم	خیر	۱۳	٪۱۰۰	۵۵	٪۵۵/٦	
	بله	۰	٪۰/۰	٤٤	٪٤٤/٤	۰/۰۰۲
آلل	هترو			۷	٪۸/۲	۰/۰۰٤
	همو			۷۸	٪۹۱/۸	
توالی	ACC			۵۵	٪۵۵/٦	
	ATC			٤٤	٪٤٤/٤	

آزمون آماری مورد استفاده: Chi-square test. P<۰/۰۵ به‌عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

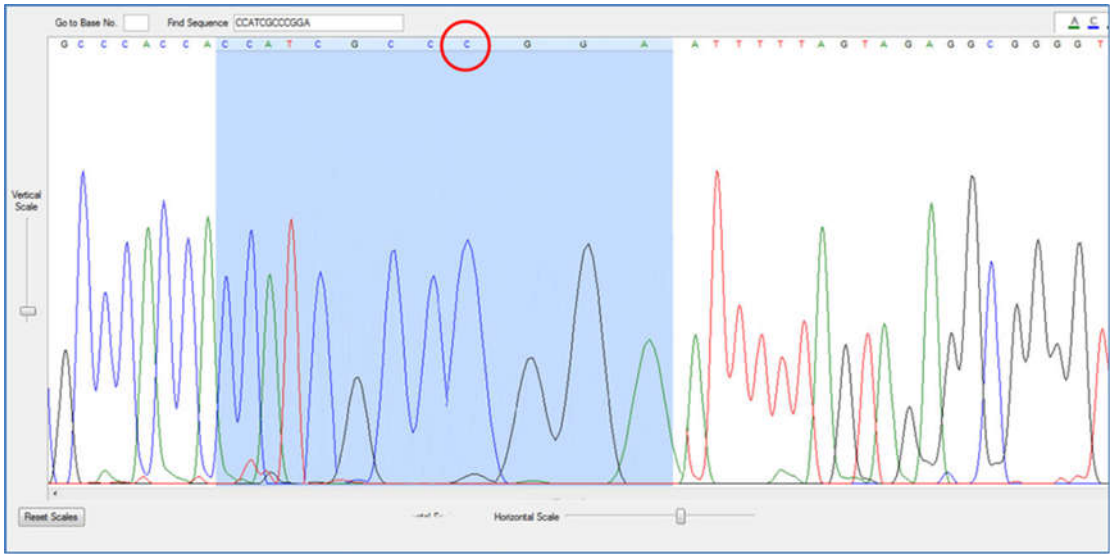


شکل ۱: Sequencing (ردیف یا توالی) کدون ١٦٤ از ژن گیرنده بتا۲ آدرنرژیک (Thr164Ile)

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-02]

جدول ۲: پرایمر به‌کارگرفته شده در تقویت ژن گیرنده بتا۳ آدرنرژیکی

ژن (NG_011936)	ردیف‌های پرایمری (F, R, 5´ 3´)	طول محصول (بر پایه جفت)
اگزون یک	F:TAGAGAAGATGGCCCAGGCT R:CGAGCCGTTGGCAAAGC	۱۳۲۳
اگزون دو	GCTGGGTTGGAGTAGGGATG AGAGGTTGTGGAAAGGCTGG	۱۳٤۰



شکل ۲: Sequencing (ردیف یا توالی) کدون ٦٤ از ژن گیرنده بتا۳ آدرنرژیک (Trp64Arg)

گیرنده بتا۳ دارای دو اگزون می‌باشد. با استفاده از پرایمرهای اختصاصی برای اگزون‌های ۱ و ۲ تعیین شده واکنش PCR انجام شد. نمونه‌ها جهت تعیین توالی آماده و پس از تعیین توالی، سکانس‌ها با نرم‌افزار FinchTV آنالیز گردید (جدول ۲).

براساس NM_000025.2 پلی‌مورفیسم ۱ در کدون ٦٤ که اسیدآمینه تریپتوفان (W) را کد می‌کند، در نوکلئوتید c.T190C اتفاق می‌افتد که نوکلئوتید T به C تغییر می‌کند و در توالی پروتیینی اسیدآمینه تریپتوفان به آرژنین p.W64R. تغییر می‌نماید که در شکل ۲ محصول آنالیز نمونه‌های بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک است که تغییر T به C را نشان می‌دهد.

بحث

مطالعه Luna و همکاران نشان داد که به‌کارگیری آگونیست گیرنده بتا آدرنرژیک (ایزوپرترنول) می‌تواند سبب بروز تخمدان پلی‌کیستیک در جونده شود که با آنتاگونیزه کردن (پروپرانولول) قابل برگشت می‌باشد.[۱۵] مطالعات بیوشیمیایی و اتورادیوگرافی نیز نشان می‌دهد که اعصاب آدرنرژیکی به‌طور مستقیم در کنترل هورمون آزادکننده هورمون لوتیینی (LHRH) بوده و بیان ژن گیرنده‌های بتا آدرنرژیکی در روند رشد فولیکول‌ها و استروییدوژنزیس دوران بلوغ دخالت می‌نماید. قطع این عصب در تخمدان سبب کاهش چشمگیر

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-02]

در میزان LHRH و پراکندگی گیرنده‌های تخمدانی این هورمون در موش مدل‌سازی‌شده می‌گردد.[۱۶-۱۸] Tellechea و همکاران همراهی هالوتیپ‌های گیرنده بتا۲ آدرنرژیکی را با مقاومت انسولینی در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را گزارش کردند.[۱۹] Zangeneh و همکاران همراهی کدون ۱٦٤ گیرنده بتا۲ را در مبتلایان به تخمدان پلی‌کیستیک گزارش کردند.[۲۰] هدف ما نیز از این بررسی شفاف کردن بیشتر نقش سیستم عصبی سمپاتیک به‌ویژه گیرنده‌های بتا آدرنرژیکی آن در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد.

بررسی همراهی پلی‌مورفیسم با گیرنده‌های بتا در مورد گیرنده‌های آندروژن،[۲۱] انسولین،[۲۲] هورمون محرک فولیکولی (FSH)،[۲۳] هورمون آزادکننده هورمون لوتیینی[۲٤] و مبتلایان به کوشینگ[۲۵] که مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک بودند نیز مطالعه شده است. گزارش Kurabayashi و همکاران همراهی کدون ۲۷ بتا۲ آدرنرژیک و کدون ٦٤ بتا۳ را در زنان ژاپنی نشان می‌دهد.[۲٦] این گزارش در مورد زنان چاق با مقاومت انسولینی است که همراهی کدون ٦٤ بتا۳ آدرنرژیک را نشان می‌دهد. در پژوهش کنونی زنان با شاخص توده بدنی زیر ۲۸ kg/m^2 بررسی شدند.

Masou و همکاران نشان دادند که در مردان غیر چاق مبتلا به سندرم متابولیک، پلی‌مورفیسم ژن دو گیرنده بتا۲ و بتا۳ آدرنرژیکی با افزایش مقاومت انسولینی، فشارخون و چاقی این بیماران همراهی می‌نماید. این پژوهشگران نشان دادند که هیپرتری گلیسیرید و فعالیت بالای سمپاتیکی امری وابسته به روند ایجاد هیپرانسولینمیا بوده و بیمار را مستعد فشارخون بالا می‌نماید. این یافته‌ها حاکی از این است که فعالیت بیش از حد سمپاتیک که با افزایش سطح نورآدرنالین سرمی نیز همراه است می‌تواند با عوامل ژنتیکی گیرندهٔ بتا آدرنرژیک مرتبط باشد که ممکن است به مقاومت انسولینی نیز کمک نماید.[۲۷]

نقش محوری گیرنده بتا۲ آدرنرژیکی در تنظیم فعالیت‌های طبیعی قلب و عروق، ریه، سیستم آندوکرین و عصبی است که در بیماری‌های آسم، آرتریت روماتویید، قلبی و عروقی، دیابت، چاقی، هیپرتری گلیسمیا، متابولیک و دیگر بیماری‌ها تاکنون بررسی شده است.[۲۸-۳۰] Thomsen و همکاران پیشنهاد کردند که کدون Thr164Ile ژن گیرنده بتا۲ ریسک یا خطر ابتلا به چاقی و دیابت را در افراد بالا می‌برد.[۳۱]

این یافته می‌تواند وجود یافته‌های بالینی از جمله مقاومت انسولینی، هیپرانسولینمیا و یا حتی بستری برای پیدایش عوارض متابولیکی همچون فشارخون بالا و در پی آن عوارض قلبی-عروقی و دیابت را توجیه نماید. حضور گیرنده بتا۳ در بافت چربی با چاقی تعریف پذیرتر می‌باشد. چراکه روند ترموژنزیس و فعال‌سازی بسیج لیپید در سلول‌های چربی با دخالت گیرنده بتا۳ آدرنوسپتوری انجام می‌گیرد. Daghestani و همکاران نشان دادند که پلی‌مورفیسم ژن Trp64Arg (rs4994) در زنان چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک همراهی می‌نماید.[۳۲]

نتایج این مطالعه نشان‌دهنده همراهی پلی‌مورفیسم کدون ٦٤ Thr164Ile (rs 4994) ژن گیرنده بتا۳ آدرنرژیکی در زنان غیر چاق مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد، بنابراین دو کدون نامبرده از دو گیرنده بتا۲ و بتا۳ آدرنرژیکی می‌توانند ریسک یا خطر ابتلا به تخمدان پلی‌کیستیک را در زنان بالا برند.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان: "بررسی تاثیر پلی‌مورفیسم ژن گیرنده بتا۳ آدرنرژیک در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مراجعه‌کننده به درمانگاه نازایی بیمارستان ولی‌عصر(عج)" مصوب دانشگاه علوم پزشکی تهران در سال ۱۳۹٤ به کد ۳۹-۳۲٦۱۲ می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

References

1. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(25):14956-60.
2. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2100-4.
3. Clark NM, Podolski AJ, Brooks ED, Chizen DR, Pierson RA, Lehotay DC, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome phenotypes using updated criteria for polycystic ovarian morphology: an assessment of over 100 consecutive women self-reporting features of polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci* 2014;21(8):1034-43.
4. Segars JH, DeCherney AH. Is there a genetic basis for polycystic ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):2058-60.
5. Kannel WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *J Gend Specif Med* 2002;5(2):27-37.
6. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin* 2008;3(1):37-46.
7. Zangeneh FZ, Jafarabadi M, Naghizadeh MM, Abedinia N, Haghollahi F. Psychological distress in women with polycystic ovary syndrome from Imam Khomeini Hospital, Tehran. *J Reprod Infertil* 2012;13(2):111-5.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-02]

8. Jakubowski L. Genetic aspects of polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol* 2005;56(3):285-93.
9. Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1660-6.
10. Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl* 2006;29(1):278-85; discussion 286-90.
11. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997;12(12):2641-8.
12. Liu N, Ma Y, Wang S, Zhang X, Zhang Q, Zhang X, et al. Association of the genetic variants of luteinizing hormone, luteinizing hormone receptor and polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:36.
13. Dasgupta S, Sirisha PV, Neelaveni K, Anuradha K, Sudhakar G, Reddy BM. Role of luteinizing hormone β-subunit gene variants among South Indian women with polycystic ovary syndrome. *Gene* 2012;494(1):51-6.
14. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19-25.
15. Luna SL, Neuman S, Aguilera J, Brown DI, Lara HE. In vivo β-adrenergic blockade by propranolol prevents isoproterenol-induced polycystic ovary in adult rats. *Horm Metab Res* 2012;44(9):676-81.
16. Marchetti B, Cioni M, Badr M, Folléa N, Pelletier G. Ovarian adrenergic nerves directly participate in the control of luteinizing hormone-releasing hormone and beta-adrenergic receptors during puberty: a biochemical and autoradiographic study. *Endocrinology* 1987;121(1):219-26.
17. Merz C, Saller S, Kunz L, Xu J, Yeoman RR, Ting AY, et al. Expression of the beta-2 adrenergic receptor (ADRB-2) in human and monkey ovarian follicles: a marker of growing follicles? *J Ovarian Res* 2015;8:8.
18. Aguado LI, Petrovic SL, Ojeda SR. Ovarian beta-adrenergic receptors during the onset of puberty: characterization, distribution, and coupling to steroidogenic responses. *Endocrinology* 1982;110(4):1124-32.
19. Tellechea ML, Muzzio DO, Iglesias Molli AE, Belli SH, Graffigna MN, Levalle OA, et al. Association between β2-adrenoceptor (ADRB2) haplotypes and insulin resistance in PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78(4):600-6.
20. Jafarian T, Naghizadeh MM, Salmani A3, Nejad Fathe Moghadam S, Zangeneh FZ. Are beta2-adrenergic receptor gene single-nucleotide polymorphisms associated with polycystic ovary syndrome? a pharmacogenetic study. *Gynecol Obstet (Sunnyvale)* 2015,5:12.
21. Lin LH, Baracat MC, Maciel GA, Soares JM Jr, Baracat EC. Androgen receptor gene polymorphism and polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;120(2):115-8.
22. Ramezani Tehrani F, Daneshpour M, Hashemi S, Zarkesh M, Azizi F. Relationship between polymorphism of insulin receptor gene, and adiponectin gene with PCOS. *Iran J Reprod Med* 2013;11(3):185-94.
23. Singhasena W, Pantasri T, Piromlertamorn W, Samchimchom S, Vutyavanich T1. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphism in chronic anovulatory women, with or without polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:86.
24. Lazaros L, Xita N, Hatzi E, Takenaka A, Kaponis A, Makrydimas G, et al. CYP19 gene variants affect the assisted reproduction outcome of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(5):478-82.
25. Eriksen MB, Brusgaard K, Andersen M, Tan Q, Altinok ML, Gaster M, et al. Association of polycystic ovary syndrome susceptibility single nucleotide polymorphism rs2479106 and PCOS in Caucasian patients with PCOS or hirsutism as referral diagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;163(1):39-42.
26. Kurabayashi T, Yahata T, Quan J, Tanaka K. Association of polymorphisms in the beta2 and beta3 adrenoceptor gene with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 2006;51(5):389-93.
27. Masuo K, Katsuya T, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. Beta2-adrenoceptor polymorphisms relate to insulin resistance and sympathetic overactivity as early markers of metabolic disease in nonobese, normotensive individuals. *Am J Hypertens* 2005;18(7):1009-14.
28. Lanfear DE, Jones PG, Marsh S, Cresci S, McLeod HL, Spertus JA. Beta2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA* 2005;294(12):1526-33.
29. Gjesing AP, Andersen G, Burgdorf KS, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Hansen T, et al. Studies of the associations between functional beta2-adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7,808 white subjects. *Diabetologia* 2007;50(3):563-8.
30. Lima JJ, Feng H, Duckworth L, Wang J, Sylvester JE, Kissoon N, et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism* 2007;56(6):757-65.
31. Thomsen M, Dahl M, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. β2-adrenergic receptor Thr164Ile polymorphism, obesity, and diabetes: comparison with FTO, MC4R, and TMEM18 polymorphisms in more than 64,000 individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):E1074-9.
32. Daghestani M, Daghestani M, Daghistani M, Eldali A, Hassan ZK, Elamin MH, et al. ADRB3 polymorphism rs4994 (Trp64Arg) associates significantly with bodyweight elevation and dyslipidaemias in Saudis but not rs1801253 (Arg389Gly) polymorphism in ARDB1. *Lipids Health Dis* 2018;17(1):58.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-02]

TUMJ Tehran University Medical Journal, December 2018; Vol. 76, No. 9: 588-594 Original Article

Investigation of adrenoceptor genes (β2 & β3) in women with polycystic ovary syndrome

Farideh Zafari Zangeneh Ph.D.[1*]
Masoumeh Masoumi Ph.D. Student[2]
Elahe Seyed Aboutorabi Ph.D. Student[1]

1- Reproductive Health Research Center of Vali-e-Asr, Vali-e-Asr Hospital 2, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, North Tehran Branch, Tehran, Iran.

[*] Corresponding author: Reproductive Health Research Center of Vali-e-Asr. First Floor, Vali-e-Asr Hospital 2, Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98 21 66581616
E-mail: zangeneh14@gmail.com

Abstract

Received: 11 May 2018 Revised: 18 May 2018 Accepted: 16 Dec. 2018 Available online: 26 Dec. 2018

Background: Genetic polymorphism is responsible for variations and individual differences. Polymorphism is a major factor of complex diseases with unknown etiology and cancer. Inconsistency in the symptoms of polycystic ovary syndrome (monthly disorder, hirsutism, obesity, diabetes, infertility) is one of the major pathological complications of this syndrome. The present study was conducted to evaluate the polymorphism gene β2 and β3 adrenergic receptors in women with polycystic ovary syndrome.

Methods: This cross-sectional study was performed on 200 patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) in Imam Khomeini Hospital, Vali-e-Asr Infertile Clinic in Tehran, Iran, from March 2016 to April 2017. Blood samples in two groups (study and control) were obtained for genomics approved by the DNA Company based on the gene bank. Polymerase chain reaction (PCR) samples were extracted and then the primer design was performed by using Primer Express software, version 3.0 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) and confirmed by using of the primer blast tool at the NCBI site in terms of compliance with the beta 3 adrenergic receptor gene. Analysis of protein changes was performed by using CLUSTALW (https://www.genome.jp/tools-bin/clustalw). Polymorphism was investigated on codons 16, 27, 113 and 164 from the beta2 adrenoceptor gene and codon 64 of the beta3 adrenergic receptor gene.

Results: The study of the codon beta2 of adrenoceptors showed that only codon 164 (Thr164Ile) polymorphism (44.4%) was significant (P<0/002) in study group. Homozygote and heterozygote ratios also show a significant difference between the study and control groups (P<0/004). Polymorphism exon 1 in codon 64 of beta3 adrenoceptor; which codes the amino acid tryptophan, indicates that the nucleotide T has changed to C. This finding confirms that mutagenic genotype can raise chance of getting to the polycystic ovary syndrome in women. OR: 2.546 (95% CI: 1.02-5.367) (P=0.012).

Conclusion: These results show that polymorphisms of codon 164 (Thr164Ile) of beta2 receptor gene and beta3 adrenergic receptor gene polymorphism Thr164Ile (rs 4994) associate with polycystic ovary syndrome and the risk of PCOS are significantly increased in mutation genotype women.

Keywords: Beta-2 adrenergic receptor, Beta3 adrenergic receptor, polycystic ovarian syndrome, polymorphism.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-02]