Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

# Association of Exon 1 Variants of NOEY2 Gene with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Diabetes

**Parichehr Karajibani[1], Abolhasan Rezaei[1*]**

[1] Dept of Genetics, Faculty of Basic Science, Islamic Azad University, Tonekabon Branch, Tonekabon, Iran

**Article Info**

***Article type:***
Research article

***Article History:***
Received: 10 April 2021
Revised: 11 December 2021
Accepted: 05 April 2022
Published Online: 17 October 2022

**** Correspondence to:***
Abolhasan Rezaei
Dept of Genetics, Faculty of Basic Science, Islamic Azad University, Tonekabon Branch, Tonekabon, Iran.
Email:
a.rezaei7300@gmail.com

**A B S T R A C T**

**Introduction:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the cause of 75% of infertility due to lack of ovulation. This study aimed to investigate the possible association between exon 1 polymorphisms of the NOEY2 gene in women with PCOS and diabetes.

**Material & Methods:** This study was conducted on 240 blood samples (1 cc each) from women in four groups: polycystic, diabetes, polycystic-diabetes, and control. Genomic DNA extraction was performed using the extraction kit, according to the protocol. A primer pair was designed and synthesized for the exon 1 sequence of the NOEY2 gene. After gene amplification by polymerase chain reaction (PCR) and evaluation of band quality, Sanger sequencing was performed on PCR products. Sequencing results were analyzed using Chromas, GeneRunner, and Alignment software, and statistical calculations were performed by SNPAlyze, SPSS, and Web-Assotest program.
(Ethic code: IR.IAU.TON.REC.137031)

**Findings:** Sequence analysis confirmed two polymorphisms: 5'UTR c.156G> A polymorphism was observed in exon 1 of NOEY2 and second polymorphism of 5'UTR c.207+76 G>A, 76 nucleotides farther from exon 1 and in the intron region of NOEY2 gene. Statistical analysis showed a statistically significant difference between 5'UTR c.156G> A and susceptibility to PCOS and diabetes.

**Discussion & Conclusion:** No report on this region was available in genetic databases and this polymorphism was reported for the first time in the present study. Bioinformatics studies showed that this polymorphism can affect the affinity to bind in certain transcription factors by allelic changes due to its location in the CTCF overlapping promoter region.

**Keywords:** Diabetes, Polymorphism, NOEY2 gene, Polycystic ovary syndrome

➢ **How to cite this paper**

Karajibani P, Rezaei A. Association of Exon 1 Variants of NOEY2 Gene with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Diabetes. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2022;30(4): 106-116.

© The Author(s)

Publisher: Ilam University of Medical Sciences



[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]

[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.2.7 ]
[ DOI: 10.52547/sjimu.30.4.106 ]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام
JIUMS
P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸
E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

# بررسی واریانت‌های اگزون ۱ ژن NOEY2 با سندروم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) و دیابت

پریچهر کرجی بانی[۱]، ابوالحسن رضایی[۱*]

[۱] گروه ژنتیک، دانشکدهٔ علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تنکابن، تنکابن، ایران

**اطلاعات مقاله**

**نوع مقاله:** پژوهشی

**تاریخ دریافت:** ۱۴۰۰/۰۱/۲۱
**تاریخ ویرایش:** ۱۴۰۰/۰۹/۲۰
**تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۱/۰۱/۱۶
**تاریخ انتشار:** ۱۴۰۱/۰۷/۲۵

**نویسنده مسئول:**
ابوالحسن رضایی
گروه ژنتیک، دانشکدهٔ علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تنکابن، تنکابن، ایران.

**Email:**
a.rezaei7300@gmail.com

**چکیده**

**مقدمه:** سندروم تخمدان پلی‌کیستیک (Polycystic ovary syndrome: PCOS) علت ۷۵ درصد ناباروری‌های ناشی از نداشتن تخمک‌گذاری است. مطالعهٔ حاضر با هدف بررسی ارتباط احتمالی میان پلی‌مورفیسم‌های اگزون ۱ ژن NOEY2 در زنان مبتلا به PCOS و دیابت انجام‌شده است.

**مواد و روش ها:** در این مقاله، تعداد ۲۴۰ نمونهٔ خون زنان (هرکدام به میزان ۱cc) شامل چهار گروه پلی‌کیستیک، دیابت، پلی‌کیستیک-دیابت و کنترل مطالعه شدند. استخراج DNA ژنومیک افراد توسط کیت استخراج و بر اساس دستورالعمل صورت گرفت. یک جفت پرایمر برای توالی اگزون ۱ ژن NOEY2 طراحی و سنتز گردید. پس از انجام مراحل تکثیر ژن توسط واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) و بررسی کیفیت باندها، توالی‌یابی سانگر روی محصولات PCR صورت گرفت. نتایج توالی‌یابی توسط نرم‌افزارهای Chromas، GeneRunner و Alignment و محاسبات آماری توسط نرم‌افزارهای SNPAlyze، SPSS و Web-Assotest بررسی و محاسبه شدند.

**یافته‌ها:** تحلیل توالی‌ها وجود دو پلی‌مورفیسم را تأیید کرد: پلی‌مورفیسم 5'UTR c.156G>A در ناحیهٔ اگزون ۱ ژن NOEY2 و پلی‌مورفیسم دوم 5'UTR c.156G>A، ۷۶ نوکلئوتید دورتر از اگزون ۱ و در ناحیهٔ اینترون ۱ ژن NOEY2. پس از بررسی‌های آماری، اختلاف معنی‌داری از نظر آماری میان 5'UTR c.156G>A و استعداد ابتلا به PCOS و دیابت مشاهده گردید.

**بحث و نتیجه‌گیری:** با توجه به نبودِ گزارش این ناحیه در پایگاه‌های دادهٔ ژنتیکی، این پلی‌مورفیسم اولین بار در مطالعهٔ حاضر گزارش‌شده است و مطالعات بیوانفورماتیکی نشان داد که این پلی‌مورفیسم به‌سبب قرارگیری در ناحیهٔ پروموتری همپوشان با CTCF می‌تواند تمایل اتصال عامل‌های رونویسی خاصی را با تغییر آللی تحت تأثیر قرار دهد.

**واژه‌های کلیدی:** پلی‌مورفیسم، دیابت، سندروم تخمدان پلی‌کیستیک، ژن NOEY2

**استناد:** کرجی بانی، پریچهر؛ رضایی، ابوالحسن. بررسی واریانت‌های اگزون ۱ ژن NOEY2 با سندروم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) و دیابت. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، آبان ۱۴۰۱؛۳۰(۴): ۱۱۶-۱۰۶.

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.2.7 ]
[ DOI: 10.52547/sjimu.30.4.106 ]

CC BY NC

## مقدمه

سندروم تخمدان پلی‌کیستیک از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز (اندوکرینوپاتی) در زنان است. PCOS با اختلال عملکرد و تخمک‌گذاری در محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- تخمدان مشخص شود (۱). این سندروم علت ۷۵ درصد ناباروری‌های ناشی از نداشتن تخمک‌گذاری است (۲). علائم این سندروم شامل هیرسوتیسم، الیگومنوره یا آمنوره، آکنه، نداشتن تخمک‌گذاری (۳)، مقاومت به انسولین و همچنین نقض در ترشح آن (۴) و پوست آکانتوز است. عملکرد توسعهٔ فولیکول تخمدان از طریق افزایش هورمون‌های LH و انسولین مختل می‌شود، به این صورت که افزایش انسولین سبب هیپرانسولینمی، کاهش گلوبولین متصل به هورمون جنسی و افزایش تستوسترون می‌گردد و این روند سبب اختلال در تخمک‌گذاری می‌شود. مقاومت به انسولین که در مرحلهٔ پیشرفت هیپرانسولینمی رخ می‌دهد، یک اختلال کاردیومتابولیکی به‌شمار می‌آید که همهٔ بافت‌ها را تحریک می‌کند و در روند استروئیدوژنزیس اختلالاتی را ایجاد می‌نماید؛ بنابراین، افراد مبتلا به PCOS می‌توانند در معرض وقوع دیابت نوع ۲، دیس لیپیدمی، آترواسکلروزیس و بیماری‌های قلبی عروقی قرار گیرند؛ همچنین خطر وقوع بیماری‌های آندومتریال (هیپرپلازی و سرطان) و آپنه نیز در زنان مبتلا بالا است (۵). امینی و همکاران در سال ۲۰۱۲ دریافتند که علائم PCOS باعث کاهش چشمگیر روند کیفیت زندگی زنان مبتلا می‌شود و ازآنجاکه این سندروم درمان خاصی هم ندارد، مدیریت سبک زندگی و بهبود کیفیت آن باید در صدر درمان PCOS قرار گیرد (۶). ژن NOEY2 یک ژن سرکوبگر تومور است (۷). ژن NOEY2 به‌صورت مادری نقش گذاری می‌شود و یک پروموتر، چهار اگزون و یک اینترون دارد و مکان آن در غشای سلولی لیپید محکم شده به سوی غشای سیتوپلاسمیک است. طول این ژن ۶۸۷ جفت باز و طول اگزون ۱ این ژن ۲۰۷ جفت باز است. ژن NOEY2 یک GTPase متعلق به خانوادهٔ Super rasam است و همولوژی ۵۰ تا ۶۰ درصد را با پروتئین‌های Ras و Rap نشان می‌دهد. این ژن همچنین با نام‌های ARHI و DIRAS3 نیز شناخته می‌شود. ARHI یک پروتئین ۲۶ کیلودالتونی را رمزگذاری می‌کند که ۵۵ تا ۶۲ درصد با Ras همولوژی دارد. برخلاف ARHI، Ras به‌جای تحریک رشد سلول، آن را مهار می‌کند. این عملکرد بازدارندهٔ رشد به ۳۴ آمینواسید N ترمینال نسبت داده‌شده است که مختص ARHI است. ژن NOEY2 روی بازوی کوتاه کروموزوم شمارهٔ ۱، ناحیهٔ ۳، باند ۱ و ساب باند ۳ قرار دارد (1p31.3). در بافت‌های سرطانی که ARHI یا NOEY2 بیان‌نشده باشد، احتمال متاستاز برای آن توده وجود دارد. پروموتر ژن Cycline D1 ژن NOEY2 یک مهارکنندهٔ قوی است و همچنین پروتئینی ضروری در پیشرفت سلول و حفظ سلول‌های سالم حیاتی از فاز S تا G1 است. هنگامی که این پروموتر از تنظیم و کنترل خود خارج شود و عملکردش را از دست بدهد، احتمال وقوع سرطان پستان و تخمدان وجود دارد. این مسیر سیگنالینگ شامل P21، فعال شدن JNK و کاهش یا از بین رفتن سیگنالینگ Ras/MAP است که اختلال در هرکدام می‌تواند به سرطان منجر گردد. علاوه بر نقش‌گذاری ناحیهٔ P31.31، حذف، موتاسیون و متیلاسیون بی‌رویه در سه ناحیهٔ CPG از پروموتر ژن NOEY2 یا ARHI و از دست رفتن هتروزیگوت از مواردی هستند که این ژن را در حساسیت به جهش و تغییرات اپی‌ژنتیک قرار داده است، به‌طوری‌که ۴۰ درصد از موارد حذف هتروزیگوت در سرطان تخمدان گزارش‌شده است (۸). یو و همکاران ARHI را به‌عنوان ژن سرکوب‌کنندهٔ تومور معرفی کرده‌اند که در بیشتر از ۶۰ درصد موارد سرطان تخمدان گزارش‌شده است. این موارد شامل از دست رفتن هتروزیگوت، هیپرمتیلاسیون، تنظیم رونویسی و کاهش نیمهٔ عمر mRNA است (۹)؛ همچنین miRNAها و IncRNAها از عناصر تنظیم‌کنندهٔ ژن هستند که بیان

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]

[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.2.7 ]

[ DOI: 10.52547/sjimu.30.4.106 ]

ژن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۱۰). هنگامی‌که ARHI در سطوح فیزیولوژیکی از پروموتر قابل القایی با داکسی سایکلین (DOX) بیان شود، اتوفاژی ایجاد می‌گردد و سلول‌ها در چرخهٔ سلولی متوقف می‌شوند. رشد زنوگرافت پیوند سرطان تخمدان و پستان به‌طور برگشت‌پذیر توسط ARHI سرکوب می گردد و به‌نظر می‌رسد که بقای سلول‌های خاموش دست‌کم تا حدی به اتوفاژی بستگی داشته باشد (۱۱). هدف این مطالعه بررسی پلی‌مورفیسم اگزون ۱ ژن NOEY2 و ارتباط آن با PCOS و بیماری دیابت است.

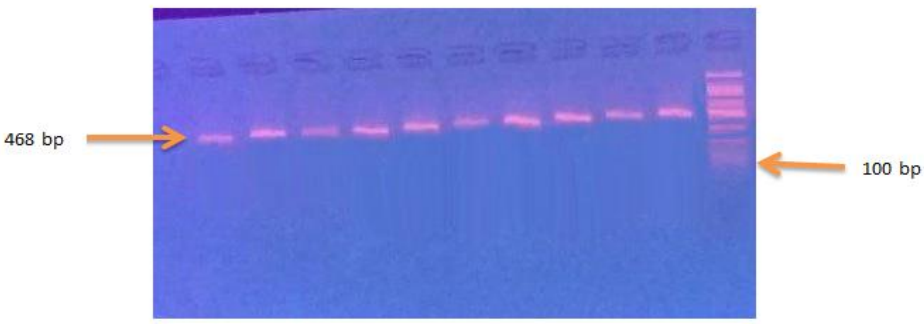
## مواد و روش ها

جامعهٔ پژوهش این مطالعه ۲۴۰ نمونهٔ خون شامل چهار گروه دیابت، دیابت- پلی‌کیستیک، پلی‌کیستیک و کنترل (تعداد هرکدام ۶۰ نمونه) است که پس از دریافت رضایت‌نامه و مصاحبهٔ رودررو با بیماران بررسی شده است. این مطالعه با کد اخلاق IR.IAU.TON.REC.137031 در کمیتهٔ پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن به ثبت رسیده است. در ادامه، اطلاعات افراد سالم و بیمار در جدول شمارهٔ ۱ آمده است. در این پژوهش به‌منظور تعیین ژنوتیپ، ۲۴۰ نمونه به روش تعیین توالی سانگر (Sanger Sequencing) توالی یابی شدند. برای این منظور، ابتدا قطعهٔ ۴۶۸ جفت بازی از ژن NOEY2 تکثیر گردید. برای حصول اطمینان از تکثیر، محصولات PCR به ژل آگارز ۲/۵ درصد منتقل و الکتروفورز شدند و پس از عکس‌برداری از ژل، قطعات ۴۶۸ جفت بازی در قالب باندهایی واضح مشاهده گردیدند (شکل شمارهٔ ۱). در مرحلهٔ بعد، از این محصولات برای انجام تعیین ژنوتیپ واریانت‌های مشخص در ناحیهٔ مدنظر و همچنین یافتن جهش‌های جدید احتمالی از روش تعیین توالی سانگر استفاده شد. درنهایت، محصولات PCR اگزون ۱ ژن NOEY2 با نرم‌افزارهای Chromas،GeneRunner و Alignment تحلیل و بررسی گردیدند. سطح معنی‌داری آماری $P<0.05$ توسط نرم‌افزار SPSS و با استفاده از آزمون‌های t-test و آنالیز واریانس (ANOVA) بررسی شدند.

DNA ژنومی ۲۴۰ نمونهٔ بررسی‌شده توسط کیت استخراج PZP Molecular Company صورت گرفت. صحت کیفیت DNAهای استخراج‌شده به‌وسیلهٔ ژل آگارز ۱ درصد (شکل شمارهٔ ۲) و بررسی غلظت

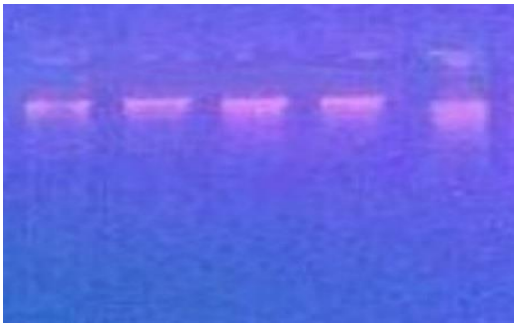
**جدول شمارهٔ ۱.** اطلاعات افراد بیمار و سالم حاضر در مطالعه

| جنسیت | سن | تعداد نمونه‌ها | نمونه‌ها |
|---|---|---|---|
| خانم | ۲۰-۴۷ | ۶۰ | پلی‌کیستیک |
| خانم | ۲۰-۴۷ | ۶۰ | دیابت- پلی‌کیستیک |
| خانم | ۲۰-۴۷ | ۶۰ | دیابت |
| خانم | ۲۰-۴۷ | ۶۰ | کنترل |




**شکل شمارهٔ ۱.** باندهای محصولات PCR اگزون ۱ ژن NOEY2

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.2.7 ]
[ DOI: 10.52547/sjimu.30.4.106 ]



**شکل شمارهٔ ۲.** کیفیت باندهای DNA استخراج‌شده. باندهای شمارهٔ ۱ و ۲ نمونهٔ شاهد و باندهای شمارهٔ ۳ تا ۵ نمونهٔ بیمار هستند.

DNAها توسط دستگاه اسپکتروفتومتر سنجیده شد.

یک پرایمر Forward و یک پرایمر Reverse برای توالی اگزون ۱ ژن NOEY2 طراحی و سنتز گردید. پرایمرها به‌ترتیب شامل نوکلئوتیدهای زیر هستند:

AAA ACC TGC TGC CAA CAA CTT ۳'

۵' CCA CA

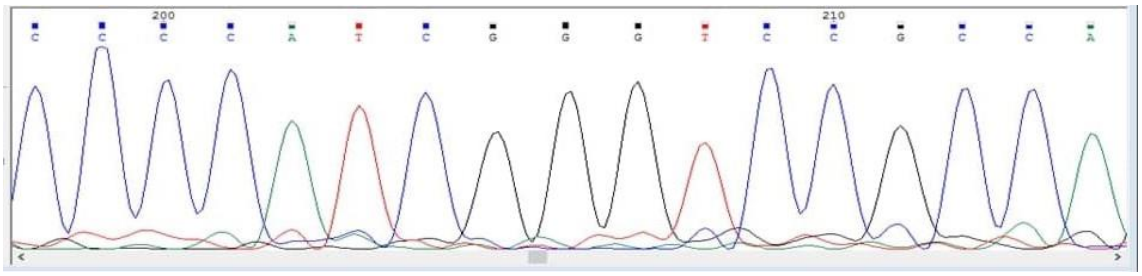
GTC AGA AGA CAT AAA CAG ACA ۵ '

۳' CTT CAT TGA AG

صحت پرایمرهای طراحی‌شده برای اگزون ۱ ژن NOEY2، توسط نرم‌افزار Oligo vol.7 و BLAST در NCBI مشخص گردید؛ سپس برنامهٔ PCR برای آن اجرا و محصولات PCR روی ژل الکتروفورز ۲/۵ درصد جهت مشاهدهٔ باندهای باکیفیت و شارپ بارگذاری شدند. پروفایل حرارتی برنامهٔ PCR عبارت بود از: $^{\circ}C$ ۹۴ به مدت ۵ دقیقه، $^{\circ}C$۹۴ به مدت ۴۵ ثانیه (مرحلهٔ واسرشته شدن)، $^{\circ}C$ ۶۶ به مدت ۳۰ ثانیه (مرحلهٔ اتصال) و $^{\circ}C$ ۷۲ به مدت ۴۵ ثانیه (مرحلهٔ گسترش)، سه مرحلهٔ آخر به تعداد ۳۰ سیکل و درنهایت، $^{\circ}C$ ۷۲ به مدت ۵ دقیقه. اجزای تشکیل‌دهندهٔ PCR برای انجام واکنش نیز عبارت بودند از: DNA بررسی‌شده به مقدار ۴ میکرومولار، پرایمر فوروارد ۰/۵ میکرومولار، پرایمر ریورس ۰/۵ میکرومولار، مجموعهٔ dNTPها ۱ میکرومولار، بافر ۱۰X به مقدار ۲/۵ میکرومولار، ۲MgCl به مقدار ۲/۵ میکرومولار، آنزیم Taq polymerase به مقدار ۰/۵ میکرومولار و درنهایت، آب مقطر به مقدار ۱۳/۵ میکرومولار تا به حجم کلی ۲۵ میکرومولار برسد.

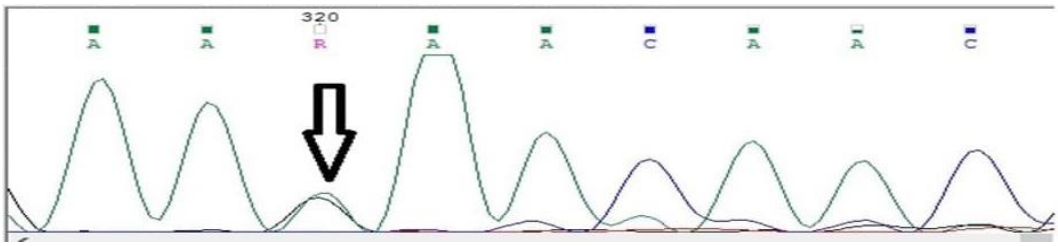
## یافته ها

پس از آنالیز کروماتوگرام‌های حاصل از سکانس DNA به روش سانگر، همهٔ اگزون شمارهٔ ۱ قابل‌تشخیص بود. در ناحیهٔ تکثیرشده دو نوع پلی‌مورفیسم مشاهده گردید: یک پلی‌مورفیسم (5'UTRc.156G>A) که در ناحیهٔ اگزون ۱ و یک نوع دیگر پلی‌مورفیسم (5' UTR c.207+76 G>A) که تنها در نمونهٔ کنترل و در اینترون ۱ دیده شد. شکل شمارهٔ ۳ کروماتوگرام فرد فاقد پلی‌مورفیسم، شکل شمارهٔ ۴ فرد دارای پلی‌مورفیسم و همچنین شکل شمارهٔ ۵ نمونهٔ کنترل دارای پلی‌مورفیسم 5'UTR c.207+76 G>A را نشان می‌دهد.

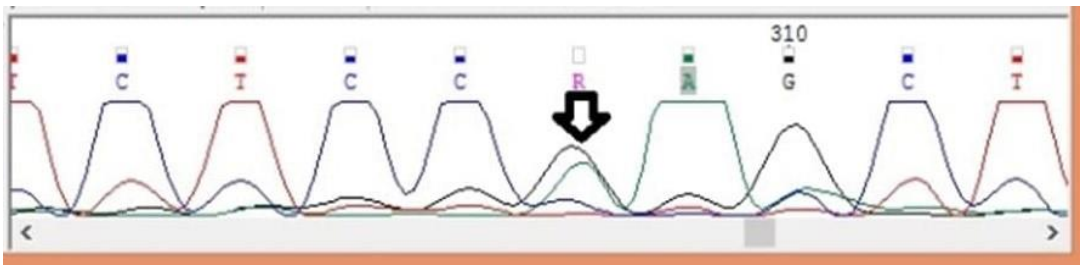


**شکل شمارهٔ ۳.** کروماتوگرام مربوط به فرد فاقد پلی‌مورفیسم است.

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.2.7 ]
[ DOI: 10.52547/sjimu.30.4.106 ]



**شکل شمارهٔ ٤.** کروماتوگرام فرد دیابتی که پلی‌مورفیسم 5'UTR c.156G>A دارد.



**شکل شمارهٔ ۵.** کروماتوگرام فرد کنترل که پلی‌مورفیسم 5'UTR c.207+76 G>A دارد.

نتایج بررسی ژنوتیپی برای پلی‌مورفیسم UTR 5'c.156G>A میان دو گروه بیمار (سندروم تخمدان پلی‌کیستیک) و شاهد در جدول شمارهٔ ۲ نشان داده‌شده است. فراوانی آللی پلی‌مورفیسم 5' UTR c.156G>A در نمونه‌های پلی‌کیستیک و شاهد به این صورت بود: فراوانی آلل وحشی G در افراد سالم ۹۴ درصد و در افراد بیمار ۸۴ درصد مشاهده گردید، درحالی‌که فراوانی آلل پلی‌مورف A در افراد سالم ۶ درصد و در افراد بیمار ۱۶ درصد است. نتایج نشان‌دهندهٔ اختلاف معنی‌دار میان فراوانی‌های آللی پلی‌مورفیسم 5' UTR c.156G>A میان نمونه‌های PCOS و شاهد است (P=0.012)؛ بنابراین، ارتباط معناداری میان پلی‌مورفیسم 5' UTR c.156G>A و ایجاد PCOS در سطح آللی مشاهده می‌شود؛ همچنین ۷۵ درصد بیماران مبتلا به PCOS ژنوتیپ هموزیگوت GG، ۱۸ درصد ژنوتیپ هتروزیگوت AG و ۷ درصد ژنوتیپ هموزیگوت AA داشتند. وضعیت ژنوتیپی در گروه شاهد به این صورت بود که ۹۰ درصد افراد ژنوتیپ هموزیگوت GG، ۸ درصد ژنوتیپ هتروزیگوت AG و ۲ درصد ژنوتیپ AA را دارا بودند. جالب‌توجه است که بررسی‌های آماری بیانگر آن‌اند که هم در مدل وراثتی غالب (P=0.03) و هم در مدل وراثتی هم-غالب (P=0.025) میان دو گروه بررسی‌شده اختلاف معنی‌داری وجود دارد که از این میان، مدل وراثتی به سبب

**جدول شمارهٔ ۲.** بررسی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم5' UTR c.156G>A در نمونه‌های PCOS و شاهد

| پلی مورفیسم | نمونه | فراوانی آللی | | آلل | | مدل‌های وراثتی | | | مدل‌های وراثتی | | مدل‌های وراثتی | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | G | A | p-value | OR 95%CI | GG | AG | AA | p-value | | p-value | | مدل مغلوب | | مدل مغلوب | |
| 5'UTR c.156G>A | مورد | 101 84% | 19 16% | 0.012 | 0.33-0.133 0.815 | 45 75% | 11 18 % | 4 7% | 0.87 | 0.03 | 0.11 0.93 | 0.34 | 0.025 | 1.5 5.55 | 2.410- | 0.17 | 0.025 2.188 | 0.23- |
| | شاهد | 113 94% | 7 6% | | | 54 90% | 5 8% | 1 2% | | | | | | | | | | |

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.2.7 ]
[ DOI: 10.52547/sjimu.30.4.106 ]

**جدول شمارهٔ ۳.** بررسی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم 5'UTR c.156G>A در افراد مبتلا به PCOS و دیابتی

| پلی‌مورفیسم | نمونه | فراوانی آللی | آلل | فراوانی ژنوتیپی | ژنوتیپ | مدل‌های وراثتی: مدل غالب | مدل‌های وراثتی: مدل هم-غالب | مدل مغلوب |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5'UTR c.156 G>A | مورد | G | OR 95%CI | GG | p-value | OR 95%CI | p-value | OR 95%CI |
| | شاهد | 100 83% | 0.35 0.150-0.846 | 43 71% | 0.015 | 0.3340.11-0.93 | 0.024 | 0.32030.22-3.187 |
| | | 112 93% | | 53 88% | | | | |
| | | A | | AG | p-value | OR 95%CI | p-value | OR 95%CI |
| | | 20 17% | | 14 23% | 0.07 | 0.3340.11-0.93 | 0.022 | 2.44 1.07-5.59 |
| | | 8 7% | | 6 10% | | | | |
| | | | | AA | p-value | OR 95%CI | p-value | OR 95%CI |
| | | | | 3 6% | 0.07 | 0.3340.11-0.93 | 0.022 | 0.30 |
| | | | | 1 2% | | | | |

ارتباط بیشتر به‌عنوان مدل وراثتی دارای پیوستگی ژنتیکی در بروز PCOS در نظر گرفته می‌شود.

نتایج تحلیل‌های آماری روی بررسی احتمالی پیوستگی ژنتیکی میان ابتلا به PCOS و بروز دیابت در صورت وجود آلل یا ژنوتیپ خاص مربوط به پلی‌مورفیسم 5′ UTR c.156G>A در جدول شمارهٔ ۳ آمده است. همان‌طورکه از جدول شمارهٔ ۳ برمی‌آید، فراوانی‌های آللی در نمونه‌های مورد (در اینجا مبتلایان به PCOS) و نمونه‌های شاهد (در اینجا افراد دیابتی) برای آلل G به‌ترتیب عبارت بود از: ۸۳ درصد و ۹۳ درصد و برای آلل A عبارت بود از: ۱۷ درصد و ۷ درصد. بر اساس این، شواهد بیانگر ارتباط معنادار در سطح آللی میان دو گروه پژوهش است (P=-0.015، [CI95 %] OR=0.35 [۰/۸۴۶-۰/۱۵۰]). در سطح ژنوتیپی فراوانی‌ها در نمونه‌های PCOS عبارت بودند از: ژنوتیپ GG درصد ۷۱، ژنوتیپ AG درصد ۲۳ و ژنوتیپ AA ۶ درصد. در گروه دیگر، همین ژنوتیپ‌ها به‌ترتیب فراوانی‌های ۸۸ درصد، ۱۰ درصد و ۲ درصد داشتند. با آنکه سطح ژنوتیپی در مرز معناداری (P=0.07) بود؛ اما تحلیل‌های دقیق‌تر آماری توسط روش ANOVA نشان داد که میان دو گروه مبتلایان به PCOS و افراد دیابتی هم در مدل وراثتی غالب و هم در مدل وراثتی هم-غالب، ارتباط معنی‌داری وجود دارد (به‌ترتیب P=0.022 و P=0.024). درنهایت، به سبب معنادارتر بودن مدل وراثتی غالب (P=0.022)، این مدل در نظر گرفته می‌شود.

مطابق جدول شمارهٔ ۴، فراوانی‌های آللی و ژنوتیپی پلی‌مورفیسم 5′ UTR c.156G>A در دو گروه دیابتی‌ها و شاهدها به این صورت است که در سطح آللی، فراوانی آلل وحشی G برای پلی‌مورفیسم 5′ UTR c.156G>A در نمونه‌های بیمار (دیابت) ۹۰ درصد و در نمونه‌های سالم ۹۴ درصد و نیز فراوانی آلل پلی‌مورف A در نمونه‌های دیابت ۱۰ درصد و در افراد سالم ۶ درصد بود. گفتنی است که در سطح ژنوتیپی نیز در گروه دیابتی ۸۳ درصد افراد ژنوتیپ GG، ۱۳ درصد ژنوتیپ AG و ۴ درصد ژنوتیپ AA دارند؛ همچنین در گروه شاهد ۹۱ درصد افراد ژنوتیپ GG، ۷ درصد ژنوتیپ AG و ۲ درصد ژنوتیپ AA را نشان دادند. تحلیل‌های آماری نشان دادند که ارتباط معناداری میان دو گروه دیابتی و گروه شاهد، چه در سطح آللی و چه در سطح ژنوتیپی وجود ندارد (به‌ترتیب P=0.141 و P=0.38)؛ درنتیجه، ارتباط معناداری میان پلی‌مورفیسم 5′ UTR c.156G>A و ایجاد بیماری دیابت در میان نمونه‌های بررسی‌شده

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.2.7 ]
[ DOI: 10.52547/sjimu.30.4.106 ]

مشاهده نمی‌گردد. خاطرنشان می‌شود که محاسبات آماری روی مدل‌های وراثتی غالب، هم-غالب و مغلوب که توسط نرم‌افزارهای مختلف یادشده انجام گرفت، در جدول شمارهٔ ۴ آورده شدند.

**جدول شمارهٔ ٤.** بررسی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم 5' UTR c.156G>A در دو گروه شاهد و دیابتی

| پلی‌مورفیسم | نمونه | فراوانی آللی | آلل | فراوانی ژنوتیپی | ژنوتیپ | مدل‌های وراثتی | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | مدل غالب | | مدل هم-غالب | | مدل مغلوب | |
| 5'UTR c.156 G>A | شاهد مورد | G 108 90% 114 94% | OR 95%CI 0.4717 0.1-1.306 | GG 50 83% 55 91% | p-value 0.38 | OR 95%CI 0.541 0.45-1.421 | p-value 0.16 | OR 95%CI 1.81 0.72-4.55 | p-value 0.18 | OR 95%CI 0.490 0.43-5.57 | p-value 0.55 |
| | | A 12 10% 6 6% | p-value 0.141 | AG 8 13% 4 7% | AA 2 4% 1 2% | | | | | | |

## بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعهٔ پژوهشی، پس از بررسی DNA ژنومی ۲۴۰ نمونهٔ خون زنان مبتلا به سندروم پلی‌کیستیک تخمدان (PCOS)، دیابتی، پلی‌کیستیک-دیابت و سالم در ناحیهٔ بالادست و پایین‌دست اگزون ۱ ژن NOEY2، به وجود دو پلی‌مورفیسم 5' UTR c.156G>A و UTR c.207+76 G>A'5، ۷۶ نوکلئوتید دورتر از اگزون ۱ و در ناحیهٔ اینترون ۱ ژن NOEY2 پی برده شد. پلی‌مورفیسم اول به علت آنکه در پایگاه‌های دادهٔ NCBI (به آدرس:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp ) و ENSEMBL (به آدرس: http://asia.ensembl.org/ index.html) شمارهٔ شناسایی (ID Number) نداشت، می‌تواند به‌عنوان یک پلی‌مورفیسم جدید شناخته شود. این پلی‌مورفیسم دقیقاً به فاصلهٔ یک نوکلئوتید میان دو پلی‌مورفیسم rs۹۷۳۳۴۸۴۷۶ و rs۱۲۵۷۹۹۹۱۲۶ قرار دارد. این پلی‌مورفیسم‌ها همه در ناحیهٔ پروموتری ژن NOEY2 یا DIRAS3 قرار گرفته‌اند که از سویی با ناحیهٔ CTCF (ناحیهٔ مهاری ژن) همپوشانی دارند. پس از تعیین ژنوتیپ همهٔ نمونه‌ها، مشخص گردید که تنها UTR c.156G>A 5' از نظر دارا بودن پیوستگی ژنتیکی با PCOS میان جمعیت پژوهش قابلیت گزارش دارد. در ادامه، بررسی‌های بیشتر نشان دادند که در جمعیت پژوهش، پلی‌مورفیسم UTR c.156G>A '۵ با بروز PCOS تحت مدل هم-غالبی (P=0.025) مرتبط است؛ به این معنی که افراد دارای ژنوتیپ AG با احتمال بسیار بالاتری ممکن است که استعداد ابتلا به PCOS را داشته باشند (OR=2.41). بررسی‌های بیشتر میان افراد مبتلا به PCOS، ارتباط این پلی‌مورفیسم را تحت مدل وراثتی غالب با دیابت نیز مشخص کرد (P=0.022). از سویی، طی یک بررسی تکمیلی نشان داده شد که میان افراد سالم و افراد دیابتی در جمعیت بررسی‌شدهٔ حاضر، هیچ ارتباط معناداری وجود ندارد (P=0.16)، به‌طوری‌که این امر تأییدی است بر ارتباط پلی‌مورفیسم UTR c.156G>A 5' در ابتلا به PCOS مرتبط با دیابت. در سال‌های اخیر، مطالعات متعددی ارتباط میان بیماری دیابت و PCOS را به اثبات رسانده‌اند. گفتنی است که در سال ۲۰۱۱، وانگ و همکاران در تحقیقی، ارتباط میان دیابت ملیتوس و PCOS را در زمان ۱۹ تا ۳۲ سال بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که زنان مبتلا به PCOS در معرض خطر بیشتری برای این نوع از دیابت،

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.2.7 ]
[ DOI: 10.52547/sjimu.30.4.106 ]

دیس لیپیدمی و فشارخون بالا هستند (۱۲). در سال ۲۰۱۶، رشیدی و همکاران ارتباط میان پروفایل گلوکز ناشتای سرم و مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک را بررسی کردند. نتیجه آن بود که در زنان چاق مبتلا به پلی‌کیستیک سطح تری‌گلیسرید و گلوکز و نیز در زنان غیرچاق مبتلا به پلی‌کیستیک سطح کلسترول تام بالاتر از زنان سالم است (۱۳).

خاطر نشان می‌شود که ارتباط میان PCOS و چاقی در سال‌های اخیر طی پژوهش‌های جالبی گزارش‌شده است. بر اساس مطالعهٔ حری و همکاران در سال ۱۳۸۵، شاخص تودهٔ بدنی (BMI) و دور کمرزنان دیابتی مبتلا به PCOS بیشتر از گروه غیرمبتلا به PCOS است. افزایش BMI و دور کمر به‌عنوان شواهدی است که تأییدکنندهٔ مقاومت به انسولین مطرح‌شده است (۱۴)؛ همچنین در تحقیقی مشابه، شکرزاده و همکاران در سال ۲۰۲۰ دریافتند که چاقی یک فاکتور خطر اصلی برای ابتلا به دیابت نوع دو ملیتوس، سرطان و بیماری کلیوی دیابتی است (۱۵). اردلان و همکاران در سال ۱۳۹۹، روی پلی‌مورفیسم اگزون‌های ۲ و ۳ ژن (NOEY2) DIRAS3 در بیماران مبتلا به سرطان پستان مطالعه کردند. نتایج آنان وجود یک پلی‌مورفیسم در جایگاه c.332-3 T>C یک بیمار مبتلا به سرطان پستان را نشان داد، درحالی‌که هیچ‌گونه جهشی در اگزون ۲ گزارش نگردید؛ همچنین وجود یک پلی‌مورفیسم دیگر 5' UTRc.331 G>A در ناحیهٔ اینترون ۳ افراد سالم و بیماران سرطانی گزارش شد که با سرطان پستان در ارتباط است (۱۶). در سال ۲۰۱۸، ازیز گزارش کرد که زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در معرض خطر افزایش تحمل نکردن گلوکز و دیابت نوع ۲، استئاتوز کبدی و سندرم متابولیک و بدخیمی‌های تخمدان هستند (۱۷). همهٔ مطالعات یادشده با مطالعهٔ حاضر همسو بودند و تأییدکنندهٔ استعداد ژنتیکی ابتلای به PCOS و دیابت از طریق پلی‌مورفیسم‌های گزارش‌شده در ژن DIRAS3 هستند. با توجه به اینکه برای اولین ارتباط پلی‌مورفیسم5' UTR c.156G>A با PCOS و دیابت گزارش می‌گردد و با نظر به محل قرارگیری این پلی‌مورفیسم در ناحیهٔ همپوشان پروموتر و CTCF، بررسی‌های in Silico برای یافتن احتمال تغییر تمایل اتصال فاکتورهای رونویسی توسط آلل‌های وحشی و پلی‌مورف صورت گرفت. پس از تحلیل‌های بیوانفورماتیکی توسط پایگاه‌های دادهٔ ENSEMBL و NCBI، اطلاعات توالی مدنظر برای پلی‌مورفیسم 5' UTR c.156G>A در نرم‌افزار تحت وب TFBIND (به آدرس: http://tfbind.hgc.jp/) بررسی شد (۱۸). پس از در نظر گرفتن ۱۰ نوکلئوتید به سوی ۵' و ۱۰ نوکلئوتید به سوی ۳' با مرکزیت پلی‌مورفیسم 5'UTR c.156G>A، این ناحیهٔ ۲۱ نوکلئوتیدی توسط تحلیل‌های بیوانفورماتیکی نشان داد که در صورت وجود آلل وحشی G (آلل غالب) دو ناحیهٔ اتصالی برای فاکتور رونویسی MYB و یک ناحیه برای MYOD وجود دارد، درحالی‌که اگر آلل پلی‌مورف A در این توالی وجود داشته باشد، تمایل اتصال MYOD به این ناحیه ازدست می‌رود و جالب‌تر آنکه فاکتورهای رونویسی MEF2، NFY و STAT می‌توانند به این ناحیه متصل شوند. مطالعات ثابت کرده‌اند که MEF2 به‌عنوان یک فاکتور رونویسی سه ایزوفرم دارد و از طریق مسیر AMPK در بیماری PCOS دخیل است که سطح قابل‌توجه پایین‌تر MEF2A و فعال شدن آن در PCOS-Insulin می‌تواند با متفورمین جبران شود (۱۹). مطالعهٔ ژانگ و همکارانش این احتمال را مطرح کرد که NF-Y می‌تواند یکی از واسطه‌های پایین‌دستی cAMP تنظیم‌کنندهٔ متابولیسم گلوکز باشد. نتایج مطالعه‌شان همچنین نشان داد که بیان NF-Y به‌طور مؤثر توسط cAMP، گلوکاگون و ناشتا بودن در داخل بدن القا می‌شود. علاوه بر این، آنان شواهدی را ارائه کردند که نشان می‌دهد NF-Y بیان ژن گلوکونئوژنیک و تولید گلوکز کبدی را تنظیم می‌کند (۲۰). دیابت نوع ۱ و

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]

[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.2.7 ]

[ DOI: 10.52547/sjimu.30.4.106 ]

دیابت نوع ۲ با نقص سلول β در پانکراس مشخص می‌شود. علل اختلال عملکرد و مرگ سلول‌های β در هر دو نوع دیابت بسیار متفاوت است؛ اما سیگنالینگ JAK / STAT در روند پیشرفت هر دو شکل دخیل است (۲۱). با توجه به مطالعات و شواهد یادشده، این امکان وجود دارد که پلی‌مورفیسم 5' UTR c.156G>A با تغییر آللی، باعث ایجاد تغییر تمایل اتصال فاکتورهای رونویسی و بنابراین توجیه ارتباط ژنتیکی PCOS و دیابت در جمعیت پژوهش حاضر در میان زنان ایرانی شود. درمجموع، مطالعهٔ حاضر با گزارش‌های قابل‌توجه و یافته‌های جدید خود در زمینهٔ پیوستگی ژنتیکی از طریق پلی‌مورفیسم‌های ژن NOEY2 (DIRAS3) پیشنهاد می‌کند که پلی‌مورفیسم 5' UTR c.156G>A در جمعیت‌های دیگر با حجم جامعهٔ بزرگ‌تر بررسی گردند؛ همچنین خاطرنشان می‌شود که با توجه به بررسی‌های بیوانفورماتیکی انجام‌شده، بیان فاکتورهای یادشده به همراه تعیین ژنوتیپ هم‌زمان پلی‌مورفیسم مذکور در بیماران دیابتی مبتلا به PCOS مورد بررسی‌های بیشتر قرار بگیرد. ناگفته نماند که مطالعات آتی می‌توانند با پوشش دادن حجم جامعهٔ آماری بالاتر و بررسی ناحیهٔ ژنومی بیشتر، از محدودیت‌های این مطالعه بکاهند و اطلاعات بیشتری را با توجه به مطالعهٔ حاضر ارائه کنند.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند مراتب تشکر صمیمانه خود را از کارکنان آزمایشگاه ژنتیک دانشکدهٔ علوم زیستی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن اعلام نمایند که ما را در انجام و ارتقای کیفی این پژوهش یاری دادند.

## تعارض منافع

بدین وسیله نویسندگان اعلام می نمایند که هیچ گونه تضاد منافعی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

**کد اخلاق:** IR.IAU.TON.REC.137031

# References

1. Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, Silva VA, Peres TM, Candido AL, et al. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. F1000Res 2019;8. doi.10.12688/f1000research.15318.1
2. Yu Y, Xu F, Peng H, Fang X, Zhao S, Li Y, et al. NOEY2 (ARHI), an imprinted putative tumor suppressor gene in ovarian and breast carcinomas. Proc Natl Acad Sci USA 1999 ;96:214-9. doi. 10.1073/pnas.96.1.214
3. Parseh S, Shakerian S, Alizadeh AA. Effect of Chronic Aerobic/Resistive Exercises with Supplementation of Cinnamon on Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome in Ahvaz City in 2017. J Arak Uni Med Sci 2019;22:15-26.
4. Bentley-Lewis R, Seely E, Dunaif A. Ovarian hypertension: polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2011;40:433-49. doi. 10.1016/j.ecl.2011.01.009.
5. Zangeneh FZ, Naghizadeh MM, Bagheri M. Comparing life style of patients with polycystic ovary syndrome and normal women. Tehran Uni Med J 2018;76:58-66.
6. Amini L, Ghorbani B, Montazeri A. Iranian version of Health-related Quality of Life for women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOSQ): translation, reliability and validity. Payesh 2012;11:227-33.
7. Badgwell DB, Lu Z, Le K, Gao F, Yang M, Suh GK, et al. The tumor-suppressor gene ARHI (DIRAS3) suppresses ovarian cancer cell migration through inhibition of the Stat3 and FAK/Rho signaling pathways. Oncogene 2012;31:68-79. doi.10.1038/onc.2011.213
8. Luo RZ, Fang X, Marquez R, Liu SY, Mills GB, Liao WS, et al. ARHI is a Ras-related small G-protein with a novel N-terminal extension that inhibits growth of ovarian and breast cancers. Oncogene 2003;22:2897-909. doi.10.1038/sj.onc. 1206380
9. Yu Y, Luo R, Lu Z, Feng WW, Badgwell D, Issa JP, et al. Biochemistry and biology of ARHI (DIRAS3), an imprinted tumor suppressor gene whose expression is lost in ovarian and breast cancers. Methods Enzymol 2006;407:455-68. doi.10.1016/S0076-6879(05)07037-0
10. Shabgah AG, Salmaninejad A, Thangavelu L, Alexander M, Yumashev AV, Goleij P, et al. The role of non-coding genome in the behavior of infiltrated myeloid-derived suppressor cells in tumor microenvironment; a perspective and state-of-the-art in cancer targeted therapy. Prog Biophys Mol Biol 2021;161:17-26. doi.10.1016/j. pbiomolbio.2020.11.006
11. Lu Z, Luo RZ, Lu Y, Zhang X, Yu Q, Khare S, et al. The tumor suppressor gene ARHI regulates autophagy and tumor dormancy in human ovarian

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.2.7 ]
[ DOI: 10.52547/sjimu.30.4.106 ]

cancer cells. J Clin Invest 2008;118:3917-29. doi.10.1172/JCI35512
12. Wang ET, Calderon-Margalit R, Cedars MI, Daviglus ML, Merkin SS, Schreiner PJ, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for long-term diabetes and dyslipidemia. Obstet Gynecol 2011;117:6. doi.10.1097/AOG.0b013e31820209bb
13. Rashidi H, Tafazoli M, Jalali MT. Relationship between serum lipids and insulin resistance among women with polycystic ovary syndrome. Armaghane danesh 2016;21:939-49.
14. Horri N, Farmani M, Haghighi S, Sattari G, Pournaghshband Z, Amini M. The prevalence of polycystic ovary syndrome (pcos) in type 2 diabetic women in reprodutive ages. Iran J Diabet Metabol 2006;5:257-63.
15. Shokrzadeh M, Goleij P, Behravan E, Ghassemi-Barghi N, Salehabadi Y, Rezaei A. Association between diabetics and intestinal cancer with the risk of mutation in CD38 gene in Iranian population. Arq Gastroenterol 2020;57:137-43. doi. 10.1590/S0004-2803.202000000-25
16. Ardalan Moghadam F, Rezaei A. Investigation of the presence of polymorphism in exons 2 and 3 of the DIRAS3 gene in women with breast cancer and diabetes. Cell Mol Res 2022; 35: 272-90.
17. Azziz R. Polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol 2018;132:321-36. doi.10.1097/aog. 0000000000002698
18. Tsunoda T, Takagi T. Estimating transcription factor bindability on DNA. Bioinformatics 1999 Jul 1;15:622-30. doi.org/10.1093/bioinformatics/ 15.7.622.
19. Holmes BF, Sparling DP, Olson AL, Winder WW, Dohm GL. Regulation of muscle GLUT4 enhancer factor and myocyte enhancer factor 2 by AMP-activated protein kinase. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005;289:E1071-6. doi.org/ 10.1152/ajpendo.00606.2004
20. Zhang Y, Guan Q, Liu Y, Zhang Y, Chen Y, Chen J, et al. Regulation of hepatic gluconeogenesis by nuclear factor Y transcription factor in mice. J Biol Chem 2018;293:7894-904. doi.10.1074/jbc. RA117.000508
21. Gurzov EN, Stanley WJ, Pappas EG, Thomas HE, Gough DJ. The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes. FEBS J 2016;283:3002-15. doi.10.1111/febs.13709.

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10 ]
[ DOR: 20.1001.1.15634728.1401.30.4.2.7 ]
[ DOI: 10.52547/sjimu.30.4.106 ]