ORIGINAL ARTICLE

Association of Alu Insertion Polymorphism in Progesterone Receptor Gene with Risk of Multiple Sclerosis

Azam Mousavi[1],
Parisa Mohamadynejad[2],
Mehdi Moghanibashi[3]

[1] MSc in Genetics, Faculty of Sciences, Islamic Azad University, Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, Islamic Azad University, Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran
[3.] Assistant Professor, Department of Genetics, Faculty of Medicine, Islamic Azad University, Kazerun Branch, Kazerun, Iran

(Received October 23, 2022 ; Accepted January 11, 2023)

Abstract

Background and purpose: Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease in which the myelin sheaths of nerve cells in the brain and spinal cord are damaged. The prevalence of disease is higher in women and it seems that sex hormones, which usually exert their effects through receptors, are involved in susceptibility to MS. Considering the functional role of Alu insertion 306 bp polymorphism of progesterone receptor in expression level of progesterone receptor, in this study, the association of Alu insertion polymorphism in intron 7 of progesterone receptor with the risk of MS was investigated.

Materials and methods: In a case-control study, genomic DNA was extracted from the blood samples of 200 patients (180 women and 20 men) with relapsing remitting MS (RRMS) and 226 healthy individuals (186 women and 40 men) as a control group. In order to determine the polymorphic genotype of Alu insertion, PCR technique was used and the PCR product was electrophoresed on 2% agarose gel. Data were analyzed in SPSS V21 using logistic regression test.

Results: Findings showed that WI (P= 0.003) and II (P= 0.001) genotypes increase the risk of MS compared to WW genotype, and allele I acts as a risk allele (P<0.001).

Conclusion: According to this study, it seems that allele I of Alu insertion polymorphism may play a dominant role in susceptibility to MS by decreasing PGR gene expression.

Keywords: multiple sclerosis, alu insertion polymorphism, progesterone receptor

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 32 (217): 57-65 (Persian).

Corresponding Author: Parisa Mohamadynejad - Faculty of Sciences, Islamic Azad University, Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran. (E-mail: Parisa_mohamadynejad@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و دوم شماره 217 بهمن سال 1401 (65-57)

ارتباط چندشکلی درج توالی Alu در ژن گیرنده پروژسترون با خطر ابتلا به بیماری مولتیپل اسکلروزیس

اعظم موسوی[1]
پریسا محمدی نژاد[2]
مهدی مغنی باشی[3]

چکیده

سابقه و هدف: مولتیپل اسکلروزیس(MS) یک بیماری مزمن خودایمنی است که در آن غلاف‌های میلین سلول‌های عصبی در مغز و نخاع آسیب می‌بیند. با توجه به شیوع بیش‌تر بیماری MS در خانم‌ها نسبت به آقایان، به نظر می‌رسد هورمون‌های جنسی، که معمولاً اثرات خود را توسط گیرنده‌ها اعمال می‌کنند، در استعداد ابتلا به این بیماری نقش مهمی داشته باشند. با توجه به نقش عملکردی چندشکلی درج توالی Alu 306 bp گیرنده پروژسترون در میزان بیان گیرنده پروژسترون، در این مطالعه ارتباط چندشکلی درج توالی Alu در اینترون 7 ژن کدکننده گیرنده پروژسترون با خطر ابتلا به MS مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد- شاهدی در بیمارستان الزهرای اصفهان، DNA ژنومی از نمونه خون 200 بیمار مبتلا به RRMS (Relapsing-remitting Multiple sclerosis) شامل 180 زن و 20 مرد و 226 فرد سالم (186 زن و 40 مرد) به عنوان گروه کنترل ، استخراج گردید. تعیین ژنوتیپ چندشکلی درج توالی Alu توسط تکنیک PCR انجام گرفت و محصول PCR بر روی ژل آگارز 2 درصد الکتروفورز گردید. نتایج با نرم‌افزار آماری SPSS21 و با آزمون رگرسیون لجستیک تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: آنالیز داده‌های این مطالعه نشان داد که ژنوتیپ‌های WI (P= 0/003) و II (P= 0/001) در مقایسه با ژنوتیپ WW، خطر ابتلا به بیماری MS را افزایش می‌دهد و آلل I به عنوان آلل خطر (P<0/000) عمل می‌کند.

استنتاج: بر اساس نتایج مطالعه، به نظر می‌رسد آلل I چندشکلی درج Alu ممکن است با اثر بر بیان ژن گیرنده پروژسترون در استعداد ابتلا به بیماری MS نقش داشته باشد.

واژه های کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، چندشکلی درج توالی Alu، گیرنده پروژسترون

مقدمه

بیماری مولتیپل اسکلروزیس(MS:Multiple Sclerosis) یک بیماری خودایمنی التهابی مزمن سیستم عصبی مرکزی است که با مجموعه‌ای از وقایع شامل دمیلینه شدن نورون‌ها، تخریب سیستم عصبی و ناتوانی در برقراری ارتباط بخش‌هایی از سیستم عصبی همراه می‌شود و منجر به مشکلات متعدد جسمی و ذهنی می‌گردد(1).

مولف مسئول: پریسا محمدی نژاد - شهرکرد: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرکرد E-mail: Parisa_mohamadynejad@yahoo.com
1. کارشناس ارشد ژنتیک، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران
2. استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران
3. استادیار گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
تاریخ دریافت : 1401/8/1 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات 1401/8/29 تاریخ تصویب : 1401/10/21

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

بیماری MS در بیماران مختلف با علائم متفاوتی ظاهر می‌شود و علائم آن یا به صورت عود مرحله‌ای (به شکل برگشتی) یا در طول زمان به شکل متناوب اتفاق می‌افتد(2). بر اساس آخرین آمارهای ارائه شده در سال 2016، تخمین زده می‌شود که دو میلیون و دویست هزار نفر در سراسر جهان از این بیماری رنج می‌برند. شیوع بیماری MS در ایران، 57-51 در هر 100 هزار نفر است و میانگین سنی بروز بیماری 28/64سال گزارش شده است. مطالعات انجام شده در ایران حاکی از آن است که شیوع بیماری MS در ایران رو به افزایش می‌باشد(3). اگرچه بیماری MS به عنوان یک بیماری ارثی به شمار نمی‌رود، با این وجود نتایج حاصل از مطالعات جمعیت‌های مختلف بیانگر استعداد ژنتیکی در ابتلا به بیماری MS می‌باشد(4)، ازجمله می‌توان افزایش احتمال ابتلا به بیماری MS در بین بستگان فرد مبتلا به ویژه بستگان درجه یک، احتمال 30 درصدی ابتلای همزمان دوقلوهای همسان در برابر احتمال 5 درصدی ابتلای همزمان دوقلوهای غیر همسان و 2 درصدی در خواهر و برادرهای فرد مبتلا، افزایش 10 برابری احتمال ابتلا در فرزندان افراد مبتلا(5)، شیوع بیش‌تر بیماری MS در بعضی نژادها(6) و نقش ژن‌های مشخصی مانند ژن‌های مجموعه سازگاری بافتی اصلی (MHC) در ابتلا به بیماری MS را نام برد(7). نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک در جوامع مختلف نشان می‌دهد میزان شیوع بیماری MS در خانم‌ها نسبت به آقایان 3-2 برابر بیش‌تر می‌باشد. تفاوت بروز این بیماری در دو جنس دور از ذهن نیست، زیرا فاکتور جنس نقش مهمی در بروز و شیوع بیماری‌های خودایمنی دارد و معمولاً بیماری‌های خودایمن در زنان شایع‌تر است. شواهد متعدد از جمله احتمال برابر بروز بیماری قبل از 10 سالگی در دو جنس(8)، افزایش بروز بیماری در سنی که فعالیت باروری زنان بیش تر است و قابلیت تولید مثل دارند، عود بیش‌تر علائم بیماری قبل از شروع عادت ماهانه و بهبود بیماری در سه ماهه دوم و سوم حاملگی و بروز مجدد با شدت بیش‌تر بلافاصله پس از زایمان(9)، نشان می‌دهد که ممکن است تا حدودی هورمون‌های جنسی در تفاوت بروز بیماری MS در دو جنس نقش داشته باشند(10). امروزه مشخص شده است که هورمون‌های جنسی می‌توانند با تاثیر بر پاسخ‌های سیستم ایمنی در کنترل بیماری MS نقش داشته باشند. هورمون‌های استروژن و پروژسترون، با ایجاد تغییراتی از جمله کاهش مولکول‌های adhesion و ماتریکس متالوپروتئینازها (MMP)، جابجایی سیتوکین‌ها، کاهش نمایش آنتی‌ژن و افزایش سلول‌های تنظیم‌کننده T (Tregs) می‌توانند سیستم ایمنی را تعدیل و سرکوب کنند که منجر به کاهش التهاب و تمایز سلول‌های T به سلول‌های Th2 می‌شود که در بهبود بیماری MS مفید می‌باشد(11).

در سیستم اعصاب مرکزی(CNS)، پروژسترون فراتر از نقش خود به‌عنوان هورمون جنسی، یک استروئید عصبی فعال می‌باشد و در فرآیندهای فیزیولوژیکی حیاتی مثل تمایز، عملکرد و بقای سلول‌های نورونی در سراسر سیستم عصبی نقش بسزایی دارد. در طی مراحل رشد و نمو مغز، پروژسترون با القای تمایز سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت (OPCs) به الیگودندروسیت‌های بالغ و تنظیم بیان پروتئین میلین، میلینه شدن آکسون‌ها به واسطه الیگودندروسیت‌های بالغ را تسهیل می‌کند(12). هم‌چنین پروژسترون با افزایش تمایز OPC به الیگودندروسیت، که طی بیماری MS دچار آپوپتوز می‌شوند، به حفاظت نورون‌ها کمک می‌کند و پس از دمیلینه شدن آکسون‌ها در بیماری MS، تشکیل صفحات جدید میلین را تحریک می‌کند(14،13). به همین دلیل پروژسترون به عنوان یک کاندید درمانی در بیماری MS مطرح می‌باشد(15). اثرات هورمون پروژسترون توسط گیرنده اختصاصی پروژسترون (PR) که به عنوان یک فاکتور رونویسی وابسته به لیگاند معرفی شده است، اعمال می‌گردد. برای این گیرنده دو ایزوفرم PR-A و PR-B شناخته شده که در پستان، رحم، مغز و سلول‌های مختلف سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی بیان می‌شود(16).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

پس از اتصال پروژسترون (به عنوان لیگاند) به گیرنده و تشکیل هترو یا همو دیمر از ایزوفرم‌های PR-A و PR-B، این کمپلکس در هسته به عنصر گیرنده پروژسترون (Progesterone Response Element-PRE) متصل می‌شود و بیان ژن هدف را به دنبال دارد(17). ژن کدکننده گیرنده پروژسترون بر روی کروموزوم 11q22-23 واقع شده و شامل 8 اگزون و 7 اینترون (با نام‌های A-G) است. هاپلوتیپ PROGINS در این ژن، متشکل از درج توالی Alu به طول 306 جفت باز در اینترون شماره 7 (اینترون G) و دو چندشکلی تک نوکلئوتیدی SNP- G3432T (rs1042838) در اگزون 4 که منجر به تعویض آمینو اسید (V660L) می‌شود و SNP-C3764T (rs1042839) در اگزون 5 که یک جهش خاموش (H770H) است، می‌باشد(18). توالی‌های Alu، از عناصر قابل جابه‌جایی (transposable) می‌باشد که تقریباً 1/4 میلیون کپی از این توالی در ژنوم انسان یافت شده است و تخمین زده می‌شود که در 0/1 درصد از بیماری‌های ژنتیکی نقش داشته باشند(19). در بررسی نقش عملکردی چندشکلی PROGINS مشخص شده است که حضور توالی Alu بر میزان رونویسی و بلوغ pre-mRNA اثر دارد. اگرچه چندشکلی Alu insertion به دلیل حضور توالی Alu-ERE/SP1، میزان رونویسی را تا حدودی افزایش می‌دهد اما در حضور این عنصر پایداری mRNA کاهش می‌یابد. زیرا پروتئین SR (یک خانواده از فاکتورهای splicing) می‌تواند با اتصال به نواحی غنی از پورین عنصر Alu، پایداری mRNA آن را کاهش دهد. از طرف دیگر توالی‌های Alu رونویسی شده توسط RNA poll II با PROGINS Alu جفت می‌شوند و این منجر به تخریب dsRNA می‌گردد(19). بدین‌ترتیب درج توالی Alu می‌تواند بیان گیرنده پروژسترون را، از طریق نوترکیبی، اثر بر بلوغ pre-mRNA، mis-Splicing و کاهش پایداری RNA، کاهش دهد(20) و از عملکرد پروژسترون جلوگیری کند و احتمالا در استعداد ابتلا به MS نقش داشته باشد. از آن‌جایی که چندشکلی PROGINS insertion Alu در میزان بیان گیرنده پروژسترون اثر دارد و با توجه به نقش احتمالی هورمون‌های جنسی در استعداد ابتلا به MS و اعمال اثر هورمون‌های جنسی از جمله پروژسترون از طریق گیرنده آن، لذا در این مطالعه برای اولین بار ارتباط چندشکلی درج توالی Alu در اینترون 7 ژن کدکننده گیرنده پروژسترون با خطر ابتلا به بیماری MS مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد- شاهدی، طی سال های 96-1395 در بیمارستان الزهرای اصفهان، 200 بیمار مبتلا به RRMS (Relapsing- remitting Multiple sclerosis-) شامل 180 زن و 20 مرد و 226 نفر فرد سالم (عدم سابقه ابتلا به بیماری MS در خود فرد و خویشاوندان درجه یک) شامل 186 زن و 40 مرد به عنوان گروه کنترل که از لحاظ سن (5±سال) و جنس همسان‌سازی شده بودند، با تکمیل پرسشنامه به صورت آگاهانه شرکت کردند. DNA ژنومی از لنفوسیت‌های خون محیطی هر نمونه با استفاده از کیت GeNet Bio ساخت کره جنوبی استخراج شد. به منظور تعیین ژنوتیپ چندشکلی درج توالی Alu در گیرنده پروژسترون، با پرایمر رفت 5'-CAGACAGCCAAGATTATGAG-3' و پرایمر برگشت 5'-GATTTTCCTTTCCATTTCAG-3'، بخشی از اینترون 7 ژن گیرنده پروژسترون، با استفاده از تکنیک PCR تکثیر شد. واکنش PCR در حجم نهایی 12/5 میکرولیتر شامل 4/50 میکرولیتر آب مقطر استریل، 6/25 میکرولیتر PCR master mix شرکت Ampliqon، 0/6 میکرولیتر از هر یک از پرایمرهای F و R (5 pmol) و 1 میکرولیتر DNA (50 ng) با برنامه 5 دقیقه 94 درجه (دناتوراسیون اولیه)، و 33 سیکل 45 ثانیه 94 درجه (دناتوراسیون)، 45 ثانیه 54 درجه (جفت شدن)، 45 ثانیه 72 درجه (گسترش) و در پایان

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

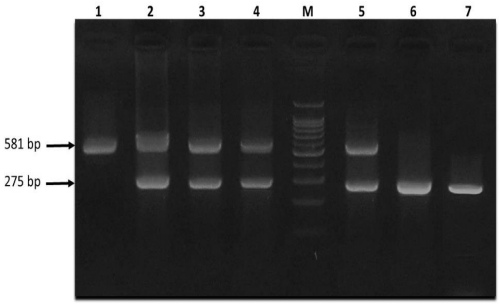
7 دقیقه 72 درجه (گسترش نهایی) بهینه گردید. محصول PCR بر روی ژل آگارز 2 درصد و با استفاده از DNA stain safe view I الکتروفورز گردید. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه 21 و آزمون‌های رگرسیون لجستیک و کای با محاسبه فاصله اطمینان 95 درصد تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

مشخصات جمعیت مورد مطالعه در جدول شماره 1 مشاهده می‌شود. آنالیز داده‌ها نشان داد که میانگین سن در دو گروه بیمار و کنترل اختلاف معناداری را نشان نمی‌دهد (P= 0/08) که با توجه به همسان‌سازی سن دو گروه قابل انتظار بود. سابقه خانوادگی ابتلا به MS در گروه بیمار بیش‌تر از گروه کنترل بود که به لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد (P= 0/001). هم‌چنین میانگین سطح ویتامین D در خون بیماران نسبت به گروه کنترل پایین‌تر بوده که به لحاظ آماری نیز معنی‌دار می‌باشد (P=<0/000). در الکتروفورز محصولات PCR بر روی ژل آگارز، مشاهده باند 275 bp بیانگر ژنوتیپ WW (Wild type)، مشاهده باند 581bp نمایانگر ژنوتیپ II (Insertion) و حضور باندهای 275/581 bp نشان‌دهنده ژنوتیپ WI (wild/insertion) است (تصویر شماره 1).

جدول شماره 1: مشخصات عمومی جمعیت مورد مطالعه

		گروه کنترل	گروه بیمار	سطح معنی داری
تعداد		226	200	
	زن	186 (82/3)	180 (90)	
	مرد	40 (17/7)	20 (10)	
سن	دامنه سنی	57-18	58-14	
	میانگین ±انحراف معیار	36/15 ± 9/89	34/62 ± 9/32	0/089
سابقه خانوادگی	خیر	172	144	
	بله	28	56	0/001
	نامشخص	26	-	
سن بروز بیماری	دامنه سنی	-	47-9	
	میانگین ±انحراف معیار	-	27/50 ± 9/168	
EDSS (Expanded Disability Status Scale)	میانگین ±انحراف معیار		1/94 ± 0/966	
ویتامین D	میانگین ±انحراف معیار	41/322 ± 9/809	17/066 ± 5/505	<0/000



تصویر شماره 1: تعیین ژنوتیپ چندشکلی درج توالی Alu در اینترون 7 ژن گیرنده پروژسترون. چاهک‌های 6 و 7 ژنوتیپ هموزیگوت WW، چاهک‌های 5-2 ژنوتیپ هتروزیگوت WI، چاهک 1 ژنوتیپ هموزیگوت II و چاهک M مارکر 100 bp را نشان می دهد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با آزمون χ^2 نشان داد که فراوانی ژنوتیپ ها در دو گروه بیمار و کنترل از تعادل هاردی واینبرگ (Hardy-Weinberg) تبعیت می‌کند. بررسی ارتباط چندشکلی درج توالی Alu با خطر ابتلا به بیماری MS (با در نظر گرفتن ژنوتیپ WW به عنوان ژنوتیپ مرجع)، نشان داد که ژنوتیپ‌های WI (CI=1/3-271/076، OR=1/977، P=0/003) و II (CI=1/12-926/681، OR= 4/943، P=0/001) خطر ابتلا به بیماری MS را به‌صورت معنی‌داری افزایش می‌دهند. هم‌چنین آلل I به عنوان آلل خطر استعداد ابتلا به MS را افزایش می‌دهد (CI= 1/615-3/362، OR= 2/295، P<0/000) (جدول شماره 2).

جدول شماره 2: ارتباط چندشکلی درج توالی Alu با خطر ابتلا به بیماری MS

		گروه کنترل (درصد)	گروه بیمار (درصد)	OR (95% CI)	سطح معنی داری
ژنوتیپ	WW	172 (76/10)	116 (58)	1	-
	WI	48 (21/23)	64 (32)	1/977 (1/3-271/076)	0/003
	II	6 (2/65)	20 (10)	4/943 (1/12-926/681)	0/001
آلل	W	392	296	1	-
	I	60	104	2/295 (1/615-3/362)	<۰/۰۰۰

با توجه به شیوع بیش‌تر بیماری MS در زنان، ارتباط این چندشکلی در دو جنس به صورت جداگانه نیز بررسی شد. براساس نتایج، ژنوتیپ‌های WI (P= 0/008) و II (P= 0/001) خطر ابتلا به MS در زنان را به صورت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

معنی‌داری افزایش می‌دهد (جدول شماره 3) درحالی که در مردان با هیچ یک از ژنوتیپ‌های این چندشکلی ارتباطی مشاهده نشد.

جدول شماره 3: ارتباط چندشکلی درج توالی Alu با خطر ابتلا به بیماری MS در زنان

جنس	ژنوتیپ	گروه کنترل (درصد)	گروه بیمار (درصد)	OR (95% CI)	سطح معنی داری
زن	WW	136 (73/1)	98 (54/4)	1	-
	WI	46 (24/7)	62 (34/4)	1/870 (1/2-179/967)	0/008
	II	4 (2/20)	20 (11/1)	6/939 (2/20-299/939)	0/001

بحث

اگر چه اتیولوژی بیماری MS کاملاً شناخته شده نیست اما به نظر می‌رسد ابتلا به این بیماری ناشی از برهمکنش پیچیده عوامل ژنتیکی و فاکتورهای محیطی است(7). شیوع بیش‌تر بیماری MS در زنان، متفاوت بودن پاسخ‌های ایمنی در دو جنس زن و مرد، اثرات هورمون‌های جنسی درتعدیل سیستم ایمنی(21) و تفاوت‌های ساختاری و عملکردی مغز بین دو جنس(22) توجه محققان را به تأثیر هورمون‌های جنسی در استعداد ابتلا به MS جلب کرده است. اخیرا تفاوت در پاتوژنز MS بین دو جنس به تفاوت در میزان بیان گیرنده‌های هورمون‌های جنسی نسبت داده می شود(21).

در مطالعه حاضر برای اولین بار مشاهده شد که چندشکلی عملکردی درج توالی Alu (آلل I) در اینترون 7 ژن کدکننده گیرنده پروژسترون به صورت غالب خطر ابتلا به بیماری MS را افزایش می‌دهد، به طوری که در افراد واجد این آلل، استعداد ابتلا به بیماری MS بیش از 2 برابر افزایش می‌یابد. هم‌چنین ژنوتیپ‌های WI و II می‌تواند در استعداد ابتلا به بیماری MS نقش داشته باشد.

پروژسترون به عنوان یک فاکتور تعدیل‌کننده سیستم ایمنی شناخته می‌شود(23): زیرا پروژسترون به واسطه گیرنده‌های خود، در سلول‌های سیستم ایمنی با افزایش ترشح سیتوکین‌های ضد التهابی IL3, IL4 و IL10 و کاهش ترشح سایتوکین‌های التهابی IL-17، TNF-α، γ TNF و IL-2 و تمایز سلول‌های T به سمت یک فنوتیپ غالب Th2، عملکرد سیستم ایمنی را تعدیل کرده، پاسخ‌های ایمنی را بهبود می‌بخشد و کاهش قابل توجه التهاب را به همراه خواهد داشت(24). بدین ترتیب شدت بیماری، دمیلینه شدن آکسون‌ها و ضایعات در موش EAE کاهش می‌یابد و با بهبودی سریع همراه می‌گردد(25).

در CNS، میلین توسط نوع خاصی از گلیا به نام اولیگودندروسیت‌های بالغ تولید می‌شود که با تولید پروتئین‌های میلین از جمله پروتئین پایه میلین (MBP)، گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین (MOG)، گلیکوپروتئین مرتبط با میلین (MAG)، برای ساخت صفحات میلین تخصص یافته شده‌اند. این سلول‌ها با آکسون‌ها تماس پیدا می‌کنند و چندین بار آن‌ها را در بر می‌گیرند. با این‌حال اولیگودندروسیت‌های بالغ فاقد ظرفیت تکثیر هستند و پتانسیل محدودی برای بازسازی میلین در پاسخ به هرگونه آسیب به غلاف میلین دارند(25). مطالعات مختلف در محیط آزمایشگاهی و in vivo نشان می‌دهد که پروژسترون بلوغ الیگودندروسیت و ترمیم میلین حتی در آسیب‌های شدید را تحریک می‌کند و شدت علائم بیماری را در مدل حیوانی MS، کاهش می‌دهد(25). در واقع به‌دنبال دمیلیناسیون CNS، پروژسترون با تنظیم بیان ژن‌های MBP و 2-3-نوکلئوتید-3-فسفودی استراز (CNPase) و القا بیان گیرنده پروژسترون، اثرات پیش- میلیناسیون را در الیگودندروسیت‌های بالغ اعمال می‌کند که به پتانسیل درمانی پروژسترون اشاره دارد(26). در همین راستا مشخص شده درمان با پروژسترون باعث تغییر فنوتیپ میکروگلیا از پیش التهابی به ضد التهابی می‌شود و التهاب ناشی از دمیلینه شدن را، در موش سرکوب می‌کند(27). هم‌چنین درمان با a-DHP5، یک متابولیت پروژسترون، بیان MBP را در نخاع موش افزایش می‌دهد(25). لازم به ذکر است که پروژسترون می‌تواند مسیرهای سیگنالینگ محافظت کننده عصبی مانند افزایش بیان پروتئین ضد آپوپتوز لنفوم سلول B2 (Bcl-2) را نیز تحریک کند که به

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

عنوان یک پاسخ محافظتی و ضد التهابی در ضایعات MS شناخته شده است(28).

در این فرایندها، گیرنده پروژسترون (PR) به عنوان واسطه کلیدی عملکرد pro-remyelinating پروژسترون عمل می‌کند به‌طوری‌که در موش‌های -/-PR صفحات میلین مجدداً ساخته نمی‌شود و در -/+PR ترمیم میلین خیلی کم‌تر رخ می‌دهد. به عبارتی عملکرد پروژسترون به بیان گیرنده آن وابسته است(29). بنابراین نتایج این مطالعه غیرمنتظره نیست زیرا چندشکلی درج توالی Alu به عنوان یک چندشکلی عملکردی باعث کاهش بیان گیرنده پروژسترون می‌شود(19،20) که به نوبه خود در بیماری MS تاثیر خواهد داشت. مطابق مدلی که توسط Romano و همکاران در سال 2007 ارائه شده است درج توالی Alu و 2 چندشکلی تک نوکلئوتیدی (Single Nucleotide Polymorphism-SNPs) در عدم تعادل پیوندی کامل هستند؛ به عبارتی چندشکلی درج توالی Alu با آلل‌های T دو چندشکلی تک نوکلئوتیدی rs1042838 و rs1042839 همراه است و تغییر یک چندشکلی تغییر دو چندشکلی دیگر را به همراه خواهد داشت(19).

پیشنهاد شده است که اثرات جایگزینی والین به جای لوسین در چندشکلی rs1042838 ممکن است زاویه یا انعطاف پذیری ناحیه لولا این گیرنده را، که بین جایگاه اتصال به DNA و اتصال به لیگاند قرار دارد، تغییر دهد. این تغییر در ساختار سه بعدی پروتئین می تواند مانع اتصال گیرنده پروژسترون به لیگاند آن (پروژسترون) شود. هم‌چنین حتی اگر اتصال لیگاند طبیعی باشد، تغییر شکل پروتئین گیرنده می‌تواند بر دیمر شدن گیرنده‌های متصل به لیگاند و توانایی گیرنده‌های دیمر شده برای اتصال به توالی DNA ژن‌های هدف تأثیر بگذارد(19) و منجر به کاهش فعالیت گیرنده پروژسترون می‌گردد. بنابراین چندشکلی PROGINS میزان رونویسی و فعالیت گیرنده پروژسترون را کاهش داده و مجموعاً می‌توانند به پاتوژنز بیماری MS کمک کنند. هم‌چنین پاسخ‌های ایمنی در بیماری MS بین دو جنس متفاوت می‌باشد، به‌طوری‌که در مردان مبتلا به MS، سنتز استروژن و مسیرهای سیگنالینگ آن القا می‌گردد و در مقابل در زنان بیمار، سنتز پروژسترون و مسیرهای سیگنالینگ مربوطه راه‌اندازی می‌شود(30). با توجه به تفاوت جنسی ذکر شده در پاسخ‌های ایمنی بین دو جنس، نتیجه این مطالعه مبنی بر ارتباط چندشکلی درج توالی Alu به عنوان یک عامل خطر در استعداد ابتلا به MS در زنان (نه مردان) منطقی به نظر می‌رسد. نتایج مطالعات قبلی در مورد نقش ویتامین D به عنوان یک عامل خطر در بروز و پیشرفت بیماری MS بحث برانگیز است، زیرا تا حدی اثرات ویتامین D ممکن است تحت تأثیر بیان گیرنده ویتامین D (VDR) و سایر ژن‌ها نیز باشد(31). در سلول‌های T التهابی، پروژسترون به واسطه عنصر گیرنده پروژسترون در ناحیه پروموتر، به طور مستقیم بیان ژن VDR را القا می‌کند و منجر به سرکوب موثر IFNg در سلول‌های Th1 و IL-17 در سلول‌های Th17 می‌شود(32). بنابراین، کاهش بیان گیرنده پروژسترون و فعالیت آن به دلیل چندشکلی PROGINS شاید بتواند بر بیان گیرنده ویتامین D نیز تأثیر بگذارد و در کاهش سطح ویتامین D بیماران مبتلا به MS نقش داشته باشد. تعداد کم نمونه‌های بیمار و کنترل از محدودیت اصلی این مطالعه است که می‌تواند بر قدرت نتایج تأثیر بگذارد و لازم است این مطالعه در نمونه‌های جمعیتی بزرگ‌تر بررسی و اعتبارسنجی شود.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد به شماره مصوب 13330503932004 در گروه زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی شهرکرد است. در پایان از جناب آقای دکتر اعتمادی‌فر و انجمن MS اصفهان بابت همکاری صمیمانه در پیشبرد این پروژه تشکر و قدردانی می‌گردد.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده‌اند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

References

1. Křenek P, Benešová Y, Bienertová-Vašků J, Vašků A. The impact of five VDR polymorphisms on multiple sclerosis risk and progression: a case-control and genotype-phenotype study. J Mol Neurosci 2018; 64(4): 559-566.
2. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology 1996; 46(4): 907-911.
3. Forouhari A, Taheri G, Salari M, Moosazadeh M, Etemadifar M. Multiple sclerosis epidemiology in Asia and Oceania; A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord 2021; 54: 103119.
4. Ho SM. Estrogen, progesterone and epithelial ovarian cancer. Reprod Biol Endocrinol 2003; 1(1): 1-8.
5. Tiwari-Woodruff S, Voskuhl RR. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of estrogen receptor ligand treatment in mice. J Neurol Sci 2009; 286(1-2): 81-85.
6. 18. Lange CA, Shen T, Horwitz KB. Phosphorylation of humanprogesterone receptors at serine294 by mitogen-activated protein kinase signals their degradation by the 26S proteasome. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97(3): 1032-1037.
7. Compston A, Alasdair C. Multiple sclerosis. Lancet 2008; 372(9648): 1502-1517.
8. Hawkins Sa, Mcdonnell Gv. Benign multiple sclerosis Clinical course,long term follow up, and assessment ofprognostic factors. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67(2): 148-152.
9. Whitacre CC.Sex differences in autoimmune disease. Nat Immunol 2001; 2(9): 777-780.
10. Emerson CS, Headrick Jp, Vink R. Estrogen improves biochemical and neurologic outcome following traumaticbrain injury in male rats, but not in females. Brain Res 1993; 608(1): 95-100
11. Avila M, Bansal A, Culberson J, Peiris AN. The role of sex hormones in multiple sclerosis. Eur Neurol 2018; 80(1-2): 93-99.
12. Gold SM, Voskuhl RR. Estrogen and testosterone therapies in multiple sclerosis. Prog Brain Res 2009; 175: 239-251.
13. Kipp M, Amor S, Krauth R, Beyer C. Multiple sclerosis: neuroprotective alliance of estrogen–progesterone and gender. Front Neuroendocrinol 2012; 33(1): 1-6.
14. Spence RD, Voskuhl RR. Neuroprotective effects of estrogens and androgens in CNS inflammation and neurodegeneration. Front Neuroendocrinol 2012; 33(1): 105-115.
15. Pozzilli C, Tomassini V, Marinelli F, Paolillo A, Gasperini C, Bastianello S. ‘Gender gap’in multiple sclerosis: magnetic resonance imaging evidence. Eur J Neurol 2003; 10(1): 95-97.
16. Offner H. Neuroimmunoprotective effects of estrogen and derivatives in experimental autoimmune encephalomyelitis: therapeutic implications for multiple sclerosis. J Neurosci Res 2004; 78(5): 603-624.
17. Kansakar E, Chang YJ, Mehrabi M, Mittal V. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and vascular endothelial growth factor-A in thyroid cancer. Am Surg 2009; 75(9): 785-789.
18. Rockwell LC, Rowe EJ, Arnson K, Jackson F, Froment A, Ndumbe P, et al. Worldwide distribution of allelic variation at the progesterone receptor locus and the incidence

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]

of female reproductive cancers. Am J Hum Biol 2012; 24(1): 42-51.

19. Romano A, Delvoux B, Fischer DC, Groothuis P. The PROGINS polymorphism of the human progesterone receptor diminishes the response to progesterone. J Mol Endocrinol 2007; 38(2): 331-350.
20. Williams SP, Sigler PB. Atomic structure of progesterone complexed with its receptor. Nature 1998; 393(6683): 392-396.
21. Tan IJ, Peeva E, Zandman-Goddard G. Hormonal modulation of the immune system—A spotlight on the role of progestogens. Autoimmun Rev 2015; 14(6): 536-542.
22. Voskuhl RR. The effect of sex on multiple sclerosis risk and disease progression. Mult Scler 2020; 26(5): 554-560.
23. Yates MA, Li Y, Chlebeck P, Proctor T, Vandenbark AA,Offner H. Progesterone treatment reduces disease severity and increases IL-10 in experimental autoimmune encephalomyelitis. J Neuroimmunol 2010; 220(1-2): 136-139.
24. Ghoumari AM, Abi Ghanem C, Asbelaoui N, Schumacher M, Hussain R. Roles of progesterone, testosterone and their nuclear receptors in central nervous system myelination and remyelination. Int J Mol Sci 2020; 21(9): 3163.
25. Ibanez C, Shields SA, El-Etr M, Leonelli E, Magnaghi V, Li WW, et al. Steroids and the reversal of age-associated changes in myelination and remyelination. Prog Neurobiol 2003; 71(1): 49-56.
26. Aryanpour R, Pasbakhsh P, Zibara K, Namjoo Z, Boroujeni FB, Shahbeigi S, et al. Progesterone therapy induces an M1 to M2 switch in microglia phenotype and suppresses NLRP3 inflammasome in a cuprizone-induced demyelination mouse model. Int Immunopharmacol 2017; 51: 131-139.
27. Rafiee Zadeh A, Ghadimi K, Mohammadi B, Hatamian H, Naghibi SN, Danaeiniya A. Effects of estrogen and progesterone on different immune cells related to multiple sclerosis. Caspian J Neurol Sci 2018; 4(2): 83-90.
28. Avila M, Bansal A, Culberson J, Peiris AN. The role of sex hormones in multiple sclerosis. Eur Neurol 2018; 80(1-2): 93-99.
29. Luchetti S, van Eden CG, Schuurman K, van Strien ME, Swaab DF, Huitinga I. Gender differences in multiple sclerosis: induction of estrogen signaling in male and progesterone signaling in female lesions. J Neuropathol Exp Neurol 2014; 73(2): 123-135.
30. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. The Lancet Neurol 2010; 9(6): 599-612.
31. Kim CH. A functional relay from progesterone to vitamin D in the immune system. DNA Cell Biol 2015; 34(6): 379-382.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-05]