نقش گیرنده استروژن ۱ (ESR1) در بارداری مولار: یک مرور روایی بر تمایز تروفوبلاستیک و پیشرفت بیماری

دکتر فاطمه اسماعیلی[۱]، دکتر امیر آوان[۲]، دکتر فهیمه افضل جوان[۳]، دکتر مرجانه فرازستانیان[۴*]

۱. رزیدنت گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استاد گروه ژنتیک پزشکی، مرکز تحقیقات ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. دکترای تخصصی پزشکی مولکولی، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دانشیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۲/۰۳ **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۵/۰۵/۰۷

خلاصه

بارداری مولار، از شایع‌ترین اشکال خوش‌خیم بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری است، اما در بخشی از موارد به نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری (GTN) پیشرفت می‌کند. ESR1/ERα در جفت طبیعی با تمایز سین‌سیتیوتروفوبلاست، تنظیم تهاجم تروفوبلاست خارج‌پرزی و مسیرهای رگ‌زایی مرتبط است. با وجود گزارش‌هایی مبنی بر کاهش یا فقدان بیان ERα در ضایعات مولار، شواهد مستقیم درباره متیلاسیون ESR1 در این بافت‌ها همچنان محدود و نامشخص است. این مرور با هدف جمع‌بندی انتقادی شواهد مربوط به بیان ESR1، اپی‌ژنتیک GTD و پیامدهای احتمالی آن برای تمایز، تهاجم و پیش‌آگهی انجام شد. این مقاله یک مرور روایی است که بر اساس منابع موجود انجام شده است. مطالعات مستقیم درباره ESR1 در بارداری مولار اندک، قدیمی و عمدتاً مبتنی بر ایمونوهیستوشیمی با حجم نمونه محدود هستند؛ با این حال، اغلب آن‌ها کاهش یا فقدان رنگ‌آمیزی ERα را در مول هیداتیفرم و کوریوکارسینوما گزارش کرده‌اند. شواهد جدیدتر درباره GTD بر نقش اختلالات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی، به‌ویژه نقص‌های ایمپرینتینگ، NLRP7/KHDC3L و تغییر در مسیرهای تروفوبلاست، تأکید دارند، اما متیلاسیون پروموتر ESR1 را در بافت مولار به‌طور مستقیم اثبات نکرده‌اند. بنابراین، ارتباط میان کاهش ESR1 و خاموشی اپی‌ژنتیکی در مولار، یک فرضیه زیستی قابل آزمون است، نه یک نتیجه قطعی. ESR1 در حال حاضر بیشتر یک هدف پژوهشی و فرضیه‌ساز است تا یک نشانگر تشخیصی یا درمانی تثبیت شده. مطالعات آینده باید با طراحی چندمرکزی و کنترل مناسب، سنجش همزمان mRNA، پروتئین و متیلاسیون پروموتر ESR1 و بررسی ارتباط آن‌ها با β-hCG، نوع مول، خطر GTN و پاسخ به درمان انجام شوند.

کلمات کلیدی: اپی‌ژنتیک، بیماری تروفوبلاستیک بارداری، گیرنده استروژن آلفا، متیلاسیون DNA، مول هیداتیفرم، ESR1

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** دکتر مرجانه فرازستانیان؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. **تلفن:** ۰۵۱-۳۸۴۱۷۴۹۳؛ **پست الکترونیک:** marjanfaraz14@gmail.com

مقدمه

بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری (GTD)[1] طیفی از ضایعات ناشی از تکثیر و تمایز غیرطبیعی تروفوبلاست هستند که از مول هیداتیفرم کامل و جزئی تا نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری و کوریوکارسینوما را دربر می‌گیرند. مول هیداتیفرم، شایع‌ترین شکل این طیف است و اگرچه غالباً در گروه ضایعات خوش‌خیم طبقه‌بندی می‌شود، از نظر بالینی اهمیت فراوانی دارد؛ زیرا بخشی از موارد، به‌ویژه مول کامل، می‌توانند به ضایعات پایدار یا بدخیم پیشرفت کنند. ازاین‌رو، شناسایی نشانگرهای زیستی و مکانیسم‌های مولکولی مؤثر بر رفتار تروفوبلاست، برای بهبود تشخیص، پیش‌آگهی و پیگیری بیماران اهمیت دارد (۴-۱).

از منظر زیست‌شناسی جفت، تعادل دقیق میان تکثیر سیتوتروفوبلاست، تمایز به سین‌سیتیوتروفوبلاست و تهاجم کنترل شده تروفوبلاست خارج‌پرزی، شرط اساسی تشکیل جفت طبیعی است. هرگونه اختلال در این تعادل می‌تواند به الگوی رشد غیرطبیعی پرزها، تغییر در رگ‌زایی، تهاجم نامتناسب و اختلال در هم‌ایستایی جفت منجر شود. مسیرهای هورمونی، به‌ویژه سیگنالینگ استروژن، در تنظیم این فرآیندها مطرح هستند و گیرنده استروژن آلفا (ERα) که توسط ژن ESR1 کد می‌شود، یکی از اجزای مهم این محور به‌شمار می‌رود. شواهد حاصل از جفت طبیعی و مدل‌های سلولی نشان می‌دهد که ESR1/ERα می‌تواند در تمایز تروفوبلاست، تولید هورمون‌های جفتی، مهاجرت و بازسازی ماتریکس خارج‌سلولی نقش داشته باشد (۱۴-۸).

در کنار این نقش زیستی، اپی‌ژنتیک در پاتوژنز GTD جایگاهی محوری دارد. اختلالات ایمپرینتینگ، منشأ آندروژنتیک بسیاری از مول‌های کامل و یافته‌های حاصل از مطالعات ژنومی و متیلاسیون نشان می‌دهند که برنامه‌ریزی اپی‌ژنتیکی جفت در این بیماری‌ها به‌طور گسترده دچار تغییر می‌شود (۷-۵). در بیماری‌های دیگر نیز خاموشی اپی‌ژنتیکی ESR1، به‌ویژه از طریق متیلاسیون پروموتر، گزارش شده است؛ بنابراین، این فرض مطرح می‌شود که کاهش بیان ESR1 در مولار نیز ممکن است دست‌کم در بخشی از موارد با سازوکارهای اپی‌ژنتیکی مرتبط باشد (۱۸-۱۵). با این حال، تعمیم این داده‌ها به مول هیداتیفرم بدون وجود شواهد مستقیم می‌تواند گمراه‌کننده باشد و نیازمند تحلیل دقیق است.

شکاف اصلی دانش در این حوزه آن است که با وجود گزارش‌های محدودی از کاهش یا فقدان ERα در بافت‌های مولار، هنوز شواهد مستقیم و اختصاصی درباره متیلاسیون پروموتر ESR1 در بارداری مولار وجود ندارد. افزون بر این، مطالعات موجود از نظر طراحی، حجم نمونه، روش‌های سنجش و پیامدهای گزارش‌شده ناهمگون هستند (۲۱-۱۹). بر این اساس، مطالعه حاضر به‌صورت یک مرور روایی با رویکردی تفسیری و انتقادی انجام شد تا شواهد موجود درباره نقش ESR1/ERα در جفت طبیعی، الگوی بیان آن در ضایعات مولار و ارتباط احتمالی آن با اپی‌ژنتیک GTD را یکپارچه و تحلیل کند و مسیرهای پژوهشی آینده را روشن‌تر سازد.

مروری بر تغییرات اپی‌ژنتیکی در GTD

تغییرات اپی‌ژنتیکی، شامل متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و تنظیم RNAهای غیرکدکننده، در پاتوژنز بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری نقش مهمی دارند. در مول هیداتیفرم، به‌ویژه مول کامل، منشأ ژنومی غیرطبیعی و اختلال در ایمپرینتینگ می‌توانند برنامه طبیعی رشد تروفوبلاست را مختل کنند و زمینه را برای تکثیر غیرطبیعی، تمایز ناکامل و در برخی موارد، پیشرفت به GTN فراهم سازند (۵-۱).

با این‌حال، باید میان نقش کلی اپی‌ژنتیک در GTD و نقش اختصاصی یک ژن مانند ESR1 تمایز قائل شد. شواهد مربوط به اختلالات ایمپرینتینگ، NLRP7 و KHDC3L نسبتاً قوی‌تر از شواهد اختصاصی درباره ESR1 است و بیشتر برای تبیین زیست‌شناسی کلی مولار به‌کار می‌رود (۷-۵). بنابراین، در تفسیر داده‌ها نباید کاهش بیان ESR1 را مستقیماً به متیلاسیون نسبت داد، مگر آن‌که این ارتباط در نمونه‌های مولار با استفاده از روش‌های هدفمند تأیید شود.

[1] Gestational trophoblastic disease

از نظر داده‌های کمّی، سانچز دلگادو و همکاران (۲۰۱۵) در یک تحلیل اولیه، پروفایل متیلاسیون ۵ نمونه مول عودکننده از ۴ زن دارای جهش NLRP7 را با ۴ مول آندروژنتیک و ۷ نمونه جفت طبیعی مقایسه کردند؛ هر ۹ نمونه مولار، فقدان متیلاسیون در نواحی با منشأ مادری را نشان دادند (٪۱۰۰؛ فاصله اطمینان ٪۹۵: ۷۰/۱ تا ٪۱۰۰). از میان ۲۸ ناحیه کاندید دارای SNP اطلاع‌رسان، منشأ مادری متیلاسیون در ۲۲ ناحیه تأیید شد (۷۸/۶٪؛ فاصله اطمینان ٪۹۵: ۶۰/۵ تا ۸۹/۸٪) (۶). در مطالعه دماند و همکاران (۲۰۱۹) نیز ۵ اووسیت از یک بیمار دارای جهش KHDC3L، یک جنین پیش‌لانه‌گزینی و یک بافت مولار بررسی شدند و هر ۵ اووسیت کاهش گسترده متیلاسیون را نشان دادند (٪۱۰۰؛ فاصله اطمینان ٪۹۵: ۵۶/۶ تا ٪۱۰۰) (۷).

الگوهای متیلاسیون DNA و تجزیه و تحلیل‌های کل ژنوم

مطالعات مولکولی جدید نشان می‌دهند که بارداری‌های مولار و سایر ضایعات GTD با الگوهای غیرطبیعی متیلاسیون DNA و تغییر در مسیرهای مرتبط با چرخه سلولی، رگ‌زایی، تهاجم و تمایز تروفوبلاست همراه هستند (۵). این داده‌ها از نظر تولید فرضیه اهمیت دارند، زیرا نشان می‌دهند که مسیرهای تنظیمی متعددی در GTD درگیر هستند؛ اما این یافته‌ها معمولاً به‌صورت ژنوم‌گسترده گزارش شده‌اند و الزاماً ژن خاصی را به‌عنوان علت مستقیم بیماری معرفی نمی‌کنند.

از منظر انتقادی، ارزش مطالعات ژنوم‌گسترده در این است که تصویر گسترده‌تری از شبکه‌های مختل شده در GTD ارائه می‌کنند؛ اما محدودیت آن‌ها این است که برای نتیجه‌گیری بالینی درباره ژن‌های منفرد، به اعتبارسنجی مستقل نیاز دارند. در نتیجه، اگرچه مسیرهای مرتبط با استروئیدوژنز و ماتریکس خارج‌سلولی می‌توانند با زیست‌شناسی ESR1 هم‌پوشانی داشته باشند، شواهد فعلی هنوز برای اثبات وجود متیلاسیون ESR1 در مولار کافی نیست.

تنظیم توسط DNA متیل‌ترانسفرازها و دمتیلازها

تنظیم متیلاسیون DNA حاصل تعادل میان آنزیم‌های متیل‌ترانسفراز و مسیرهای دمتیلاسیون است. اختلال در این تعادل می‌تواند موجب خاموشی یا فعال‌سازی نابجای ژن‌هایی شود که در رشد جفت، تمایز تروفوبلاست و کنترل تهاجم نقش دارند (۵). در GTD، شواهد موجود بیشتر به اختلالات گسترده در تنظیم اپی‌ژنتیکی اشاره دارند تا به یک مسیر اختصاصی واحد.

از نظر تفسیری، این نکته اهمیت دارد که حتی در صورت مشاهده کاهش ERα در بافت مولار، علت آن می‌تواند متنوع باشد: تغییر در ترکیب سلولی، هیپوکسی، فعال‌شدن مسیرهای سرکوب رونویسی، تغییرات پسارونویسی یا متیلاسیون پروموتر. بنابراین، بررسی همزمان متیلاسیون ESR1، بیان mRNA و سطح پروتئین ERα برای تفکیک این سازوکارها ضروری است.

تغییرات هیستون و RNAهای غیرکدکننده

اپی‌ژنتیک فقط به متیلاسیون DNA محدود نمی‌شود. تغییرات هیستونی و RNAهای غیرکدکننده نیز می‌توانند در تنظیم بیان ژن‌های تروفوبلاست، مهاجرت، تهاجم و رگ‌زایی نقش داشته باشند (۵، ۸). مرورهای مولکولی جدید نشان داده‌اند که مسیرهای مرتبط با تمایز، مهاجرت و رشد جفت در سطح شبکه‌ای تنظیم می‌شوند و احتمالاً چندین لایه تنظیمی به‌طور همزمان در GTD دچار اختلال می‌شوند.

بنابراین، اگر بیان ESR1 در مولار کاهش یابد، این کاهش لزوماً فقط به متیلاسیون پروموتر محدود نخواهد بود. یک مدل دقیق‌تر باید اثر متیلاسیون DNA، وضعیت کروماتین، RNAهای تنظیمی، هیپوکسی و مسیرهای سیگنالینگ تروفوبلاست را به‌طور همزمان بررسی کند.

نقش ESR1 در تمایز و تهاجم تروفوبلاستیک طبیعی

الگوهای بیان در جفت طبیعی

در جفت طبیعی، محور استروژن و گیرنده‌های آن در رشد جفت، رگ‌زایی، بازسازی شریان‌های مارپیچی و عملکرد تروفوبلاست نقش دارند (۱۲-۹). شواهد بافتی

و سلولی نشان می‌دهند که ERα می‌تواند در برخی جمعیت‌های تروفوبلاستی بیان شود و با فرآیندهایی مانند تولید هورمون‌های جفتی، بلوغ تروفوبلاست و تعامل با مسیرهای رگ‌زایی مرتبط باشد.

با وجود این، بیان ESR1 در جفت طبیعی پویا و وابسته به سن بارداری، نوع سلول و شرایط محیطی است. بنابراین، مقایسه مستقیم جفت طبیعی با مولار باید با احتیاط انجام شود، زیرا بافت مولار از نظر منشأ ژنومی، ترکیب سلولی، وضعیت تمایز و رفتار تکثیری، تفاوت‌های اساسی با جفت طبیعی دارد.

نقش عملکردی در تمایز تروفوبلاست

در مدل‌های سلولی و بافتی، سیگنالینگ استروژن می‌تواند بر تمایز تروفوبلاست، سنتز هورمون‌های جفتی و بیان ژن‌های مرتبط با بلوغ سین‌سیتیوتروفوبلاست اثر بگذارد (۸، ۱۱، ۱۲). این شواهد از نظر زیستی از این فرض حمایت می‌کنند که کاهش ERα ممکن است با اختلال در تمایز تروفوبلاست همراه باشد.

در مطالعه کومار و همکاران (۲۰۰۹)، نتایج حاصل از سه آزمایش مستقل، هرکدام با سه تکرار، به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین گزارش شد؛ مهار گیرنده استروژن با فولوسترانت، القای فعالیت آروماتاز را به‌صورت وابسته به دوز کاهش داد و افزودن استرادیول بخشی از این اثر را برگرداند ($p<۰/۰۵$) (۱۱). گامبینو و همکاران (۲۰۱۰) نیز نشان دادند که استرادیول فعالیت پروموتر لپتین را تا حدود ۴ برابر افزایش می‌دهد؛ حداکثر پاسخ در سلول‌های BeWo در غلظت ۱۰ نانومولار و در اکسپلنت جفتی در غلظت ۱ نانومولار مشاهده شد، هرچند تعداد اهداکنندگان اکسپلنت و فاصله اطمینان در گزارش اصلی ارائه نشده بود (۱۲).

با این حال، این داده‌ها عمدتاً از جفت طبیعی، کشت‌های سلولی یا مدل‌های حیوانی به‌دست آمده‌اند و شواهد مستقیم درباره این یافته‌ها در مولار محدود است. بنابراین، در مقاله حاضر، نقش ESR1 در تمایز تروفوبلاست به‌عنوان زمینه زیستی برای طرح فرضیه مطرح می‌شود، نه به‌عنوان مکانیسم قطعی ایجاد مولار.

نقش در تهاجم تروفوبلاست و بازسازی عروقی

تهاجم کنترل شده تروفوبلاست خارج‌پرزی و بازسازی عروقی برای جفت‌سازی طبیعی ضروری است. مطالعات جدید درباره مسیرهای استروژنی و گیرنده‌های مرتبط، از جمله ERα و GPER، نشان می‌دهند که این مسیرها می‌توانند با مهاجرت، تهاجم و بازسازی عروقی تروفوبلاست ارتباط داشته باشند (۹، ۱۳، ۱۴).

در مدل موشی C451A-ERα، پایش وزن در ۳۲ موش نوع وحشی و ۲۶ موش جهش‌یافته انجام شد. در آزمون سه‌مرحله‌ای جفت‌گیری (۱۰ موش نوع وحشی در برابر ۱۲ موش جهش‌یافته)، تعداد توله‌ها و توله‌های زنده در گروه جهش‌یافته به‌طور معنی‌داری کمتر بود و هیچ نوزاد زنده‌ای طی ۲۴ ساعت نخست ثبت نشد ($p<۰/۰۰۱$)؛ طول بارداری نیز افزایش یافت ($p<۰/۰۰۱$). در تحلیل‌های وزن جفت و جنین، ۸ مادر در هر گروه بررسی شدند و اختلاف‌ها معنی‌دار بود ($p<۰/۰۱$) (۱۰). در مطالعه چنگ و همکاران (۲۰۲۱)، توالی‌یابی RNA با سه تکرار زیستی در هر گروه، ۱۶۸ ژن با بیان متفاوت را شناسایی کرد (۸۸ ژن با افزایش بیان و ۸۰ ژن با کاهش بیان). آزمون‌های عملکردی با ۳-۴ تکرار و گزارش نتایج به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین انجام شدند ($p<۰/۰۵$) و بخش بالینی مطالعه شامل ۲۰ بیمار مبتلا به پره‌اکلامپسی و ۲۰ بارداری طبیعی بود (۱۴).

اهمیت این شواهد برای مولار در این است که GTD با عدم تعادل میان تکثیر، تمایز و تهاجم مشخص می‌شود. مطالعات مربوط به GPER از نقش گسترده‌تر سیگنالینگ استروژنی در تهاجم تروفوبلاست حمایت می‌کنند، اما این یافته‌ها مدرک مستقیمی برای عملکرد ESR1/ERα محسوب نمی‌شوند. این شواهد بیشتر برای ایجاد یک چارچوب مفهومی و طراحی مطالعات آینده ارزشمند هستند.

بیان ESR1 در بارداری مولار

مطالعات مستقیم درباره بیان ERα/ESR1 در بارداری مولار محدود و عمدتاً مبتنی بر ایمونوهیستوشیمی هستند. در این مطالعات، کاهش یا فقدان رنگ‌آمیزی ERα در برخی نمونه‌های مولار و ضایعات GTD گزارش شده است و در یک مطالعه،

منفی بودن ER با شاخص‌هایی مانند β-hCG بالاتر، اندازه بزرگ‌تر رحم و خطر پیشرفت به GTN همراه بوده است (۲۱-۱۹).

در مطالعه ال شالاکانی و همکاران (۲۰۰۶)، ۳۰ مورد GTD شامل ۲۴ مول (۱۸ مول کامل و ۶ مول جزئی)، ۳ کوریوکارسینوما و ۳ تومور تروفوبلاستیک محل جفت، با ۶ نمونه سقط ناقص مقایسه شدند. از ۲۴ مول، ۹ مورد به GTN پیشرفت کردند (۳۷/۵٪؛ فاصله اطمینان ٪۹۵: ۲۱/۲ تا ۵۷/۳٪). تلومراز در ۱۵ مورد از ۲۴ مول مثبت بود (۶۲/۵٪؛ فاصله اطمینان ٪۹۵: ۴۲/۷ تا ۷۸/۸٪) و هر ۹ مول تلومراز-منفی پس از تخلیه، پسرفت خودبه‌خودی داشتند (٪۱۰۰؛ فاصله اطمینان ٪۹۵: ۷۰/۱ تا ٪۱۰۰). منفی بودن گیرنده استروژن با پیشرفت به GTN همراه بود، اما اندازه اثر، SD و فاصله اطمینان این ارتباط در گزارش اصلی ارائه نشده بود (۱۹).

چونگ و همکاران (۱۹۹۵) ۱۲ مول کامل، ۱۲ مول جزئی و ۹ سقط خودبه‌خودی را بررسی کردند (مجموعاً ۳۳ مورد) و رنگ‌آمیزی گیرنده‌های استروژن و پروژسترون را در هر سه گروه ضعیف گزارش کردند؛ اندازه اثر و فاصله اطمینان برای گیرنده استروژن گزارش نشد (۲۰). شونی و همکاران (۲۰۱۳) ۱۰ جفت طبیعی سه‌ماهه اول، ۱۰ مول جزئی، ۱۵ مول کامل و ۳ کوریوکارسینوما را بررسی کردند (مجموعاً ۳۸ مورد). بیان هسته‌ای گیرنده استروژن در تمام نمونه‌ها غیرقابل تشخیص بود (٪۱۰۰؛ فاصله اطمینان ٪۹۵: ۹۰/۹۸ تا ٪۱۰۰). در همان مطالعه، افزایش بیان سیتوپلاسمی PAK-6 در سیتوتروفوبلاست مول جزئی و کامل، به‌ترتیب با p=۰/۰۱۲ و p=۰/۰۳۳ و افزایش بیان هسته‌ای آن، به‌ترتیب با p=۰/۰۰۸ و p=۰/۰۴۵ گزارش شد (۲۱).

این مطالعات چند محدودیت مهم دارند: حجم نمونه‌ها کوچک است؛ برخی مطالعات قدیمی هستند؛ روش امتیازدهی ایمونوهیستوشیمی و آستانه‌های مثبت یا منفی بودن نتایج یکسان نیستند؛ و در بسیاری از آن‌ها، سنجش همزمان mRNA، پروتئین و متیلاسیون انجام نشده است (۲۱-۱۹). بنابراین، کاهش ERα یک یافته مهم و تکرارشونده است، اما به‌تنهایی برای اثبات نقش علّی ESR1 یا تعیین ارزش بالینی مستقل آن کافی نیست. خلاصه شواهد مستقیم و غیرمستقیم مرتبط با بیان ESR1/ERα، اپی‌ژنتیک GTD و محدودیت‌های مطالعات موجود در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱- شواهد مستقیم و غیرمستقیم درباره ESR1/ERα و اپی‌ژنتیک در GTD

حوزه شواهد	نوع/نمونه شواهد	یافته اصلی	محدودیت‌ها	نتیجه قابل اتکا
بیان ERα در GTD	مطالعات ایمونوهیستوشیمی کوچک و عمدتاً قدیمی	کاهش یا فقدان ERα در مول و کوریوکارسینوما؛ در برخی داده‌ها ارتباط با β-hCG و GTN	حجم نمونه کم، ناهمگونی امتیازدهی، نبود سنجش mRNA/متیلاسیون	کاهش ERα یک مشاهده تکرارشونده اما نه اثبات‌کننده علیت است.
اپی‌ژنتیک GTD	مرورهای جدید و مطالعات ایمپرینتینگ ژن‌های KHDC3L و NLRP7	نقش اختلالات ایمپرینتینگ و برنامه‌ریزی اپی‌ژنتیکی جفت	بخش مهمی از شواهد به مول عودکننده یا مسیرهای کلی مربوط است.	اپی‌ژنتیک در GTD مهم است، اما هدف بودن ESR1 هنوز ثابت نشده است.
ESR1 در جفت طبیعی	مطالعات سلولی، بافتی و حیوانی	نقش در تمایز، رگ‌زایی، مهاجرت/ تهاجم تروفوبلاست	انتقال‌پذیری محدود به مولار به علت تفاوت زیستی با جفت طبیعی	این شواهد زمینه زیستی برای فرضیه‌سازی فراهم می‌کنند.
متیلاسیون ESR1	شواهد از اندومتریوز، سرطان پستان، هیپوکسی و مواجهه محیطی	ESR1 می‌تواند در برخی زمینه‌ها با متیلاسیون خاموش شود	غیرمستقیم و خارج از بافت مولار	متیلاسیون ESR1 در مولار باید مستقیماً آزمون شود.

اختلال تنظیم اپی‌ژنتیکی بالقوه ESR1 در بارداری مولار

شواهد مستقیم درباره متیلاسیون پروموتر ESR1 در بافت‌های مولار هنوز وجود ندارد. مطالعات موجود درباره متیلاسیون در GTD بیشتر به الگوهای کلی اپی‌ژنتیکی و تغییرات ژنومی اشاره دارند و ESR1 را به‌طور اختصاصی به‌عنوان ژن هدف تأیید نکرده‌اند (۵). ازاین‌رو، نسبت دادن کاهش ERα در مولار به متیلاسیون ESR1 باید با احتیاط و صرفاً در قالب یک فرضیه قابل آزمون بیان شود.

در بیماری‌ها و زمینه‌های دیگر، خاموشی یا کاهش بیان ESR1 از طریق متیلاسیون پروموتر گزارش شده است؛ برای نمونه، در اندومتریوما، سرطان پستان، مدل‌های هیپوکسی بارداری و مواجهه با مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز (۱۸-۱۵). این شواهد نشان می‌دهند که ESR1 از نظر زیستی می‌تواند هدف تنظیم اپی‌ژنتیکی باشد، اما این داده‌ها غیرمستقیم‌اند و جایگزین مطالعه مستقیم در بافت مولار نمی‌شوند.

در مطالعه ماکاوا و همکاران (۲۰۱۹)، نمونه‌های آندومتر یوتوپیک و اندومتریومای تخمدان از ۱۶ زن بررسی شد. qRT-PCR در ۵ نمونه از هر گروه نشان داد که رونوشت‌های ۱، ۲ و ۳ ESR1 در اندومتر یوتوپیک، به‌ترتیب ۲۳/۳، ۱۲/۶ و ۴/۴ برابر بیشتر از اندومتریوما بودند و متیلاسیون T-DMR ژن ESR1 در اندومتریوما افزایش داشت (۱۵). کونتاس گرانادوس و همکاران (۲۰۲۱) ۲۰ فرد کنترل و ۳۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان (۱۹ مورد ERα مثبت و ۱۹ مورد ERα منفی) را بررسی کردند؛ متیلاسیون ESR1 در تومورهای ERα مثبت تقریباً نصف گروه ERα منفی/کنترل و میزان mRNA حدود سه برابر گروه ERα منفی بود (هر دو $p<۰/۰۵$). داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار حاصل از سه آزمایش مستقل گزارش شدند، اما فاصله اطمینان ارائه نشد (۱۷). در مدل بهندری و همکاران (۲۰۱۹)، ۸ تکرار زیستی در گروه کنترل و ۵ تکرار برای هر گروه مواجهه به‌کار رفت و نتایج به‌صورت میانگین ± SEM، با آستانه‌های $p<۰/۰۵$، $p<۰/۰۱$ و $p<۰/۰۰۱$ گزارش شدند (۱۸).

برای آزمون این فرضیه، مطالعات آینده باید متیلاسیون جایگاه‌های CpG در پروموتر ESR1 را با روش‌هایی مانند توالی‌یابی بی‌سولفیت، پایروسکوئنسینگ یا PCR ویژه متیلاسیون در گروه‌های مول کامل، مول جزئی، GTN و جفت طبیعی هم‌سن بارداری بررسی کنند. همچنین، لازم است نتایج متیلاسیون با بیان mRNA، سطح پروتئین ERα و پیامدهای بالینی مانند β-hCG، نوع مول، نیاز به درمان و عود بیماری همبسته شوند.

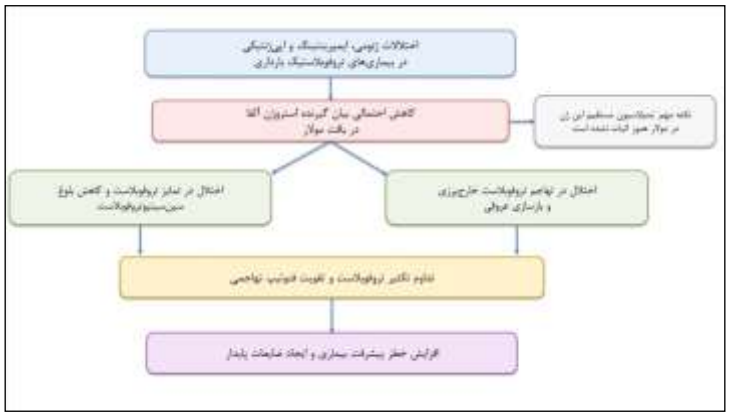
پیامدهای تمایز تروفوبلاستی، تهاجم و پیشرفت بیماری

کاهش ESR1/ERα در بارداری مولار، در صورت تأیید در مطالعات بزرگ‌تر، می‌تواند از نظر زیستی با اختلال در تمایز تروفوبلاست، تغییر الگوی تهاجم و رفتار بالینی پرخطرتر مرتبط باشد. با این حال، شواهد موجود نشان نمی‌دهند که ESR1 به‌تنهایی عامل ایجاد مولار یا پیشرفت به GTN باشد. محتمل‌تر آن است که ESR1 بخشی از یک شبکه گسترده‌تر شامل اختلالات ایمپرینتینگ، متیلاسیون DNA، مسیرهای رگ‌زایی، هیپوکسی و تنظیم ماتریکس خارج‌سلولی باشد (۵، ۸، ۹، ۱۹-۲۲).

از منظر بالینی، استفاده مستقل از ESR1 به‌عنوان نشانگر تشخیصی یا پیش‌آگهی هنوز زودهنگام است. ارزش احتمالی آن زمانی قابل ارزیابی خواهد بود که همراه با β-hCG، یافته‌های هیستوپاتولوژیک، شاخص‌های تکثیر، نشانگرهای تهاجم و الگوهای متیلاسیون بررسی شود (۲-۴، ۱۹-۲۲). چنین رویکردی می‌تواند در آینده به شناسایی بیماران پرخطر و طراحی مطالعات دقیق‌تر کمک کند؛ اما در وضعیت فعلی، باید از نتیجه‌گیری قطعی درباره ارزش درمانی یا پیش‌آگهی آن پرهیز شود.

از نظر درمانی نیز پیشنهاد بازگرداندن بیان ESR1 یا استفاده از تعدیل‌کننده‌های اپی‌ژنتیکی باید با احتیاط کامل مطرح شود. این مداخلات می‌توانند اثرات ژنومی گسترده‌ای داشته باشند و پیش از هرگونه کاربرد بالینی، لازم است نقش ESR1 در مدل‌های سلولی و بافتی GTD و سپس در مطالعات انسانی معتبر بررسی

شود. بر پایه شواهد موجود، مدل مفهومی پیشنهادی برای ارتباط احتمالی میان اختلالات اپی‌ژنتیکی GTD، کاهش بیان ESR1/ERα و پیامدهای تروفوبلاستی مرتبط با پیشرفت بیماری، در شکل ۱ نشان داده شده است. همچنین، جزئیات طراحی، حجم نمونه و نتایج آماری اصلی مطالعات اولیه کلیدی در جدول ۲ خلاصه شده است.



شکل ۱- مدل مفهومی ارتباط اختلالات اپی‌ژنتیکی GTD، کاهش احتمالی بیان ESR1 و پیامدهای تروفوبلاستیک مرتبط با پیشرفت بیماری

جدول ۲- خلاصه کمّی مطالعات اولیه کلیدی بررسی‌شده: نوع مطالعه، حجم نمونه و نتیجه آماری اصلی

نویسنده/ سال/ رفرنس	نوع مطالعه/مدل	حجم نمونه یا تکرار	نتیجه آماری اصلی	پراکندگی/فاصله اطمینان
سانچز دلگادو و همکاران (۲۰۱۵) (۶)	متیلوم‌سنجی مول عودکننده و آندروژنتیک	۵ مول هیداتیفرم عودکننده از ۴ زن + ۴ مول آندروژنتیک + ۷ جفت در تحلیل اولیه؛ مجموعه اعتبارسنجی ۷۲ جفت	فقدان متیلاسیون مادری در ۹ از ۹ مول؛ تأیید منشأ مادری در ۲۲ از ۲۸ ناحیه کاندید	٪۹۵ CI برای متیلاسیون مول: ۱۰۰-۷۰/۱؛ ٪۹۵ CI برای منشأ مادری: ۸۹/۸-۶۰/۵
دموند و همکاران (۲۰۱۹) (۷)	متیلوم‌سنجی ژنوم‌گسترده: scBS-seq اووسیت‌ها + تحلیل متیلاسیون جنین پیش‌لانه‌گزینی و بافت مولار در بیمار دارای جهش KHDC3L	۱ بیمار؛ ۵ اووسیت، ۱ جنین و ۱ بافت مولار + کنترل‌ها	کاهش گسترده متیلاسیون در ۵ از ۵ اووسیت و پایداری نقص‌های ایمپرینتینگ پس از لقاح	٪۹۵ CI برای متیلاسیون اووسیت: ۱۰۰-۵۶/۶
روسیزه و همکاران (۲۰۲۲) (۱۰)	مدل موشی فقدان عملکرد غشایی ERα	پایش: ۳۲ نوع وحشی و ۲۶ جهش‌یافته؛ جفت‌گیری: ۱۰ و ۱۲؛ تحلیل وزن: ۸ در هر گروه	توله زنده در گروه جهش‌یافته طی ۲۴ ساعت مشاهده نشد؛ طول بارداری افزایش یافت.	p<۰/۰۰۱ برای پیامد توله؛ p<۰/۰۰۰۱ برای طول بارداری
کومار و همکاران (۲۰۰۹) (۱۱)	کشت اولیه تروفوبلاست انسانی	۳ آزمایش مستقل، هرکدام سه تکرار	مهار گیرنده استروژن با ICI 182,780 تمایز سینسیتیوتروفوبلاست و بیان/ فعالیت آروماتاز را کاهش داد؛ β۱۷- استرادیول اثر مهاری را تا حد زیادی برگرداند.	p<۰/۰۵؛ CI گزارش نشد.
گامبینو و همکاران (۲۰۱۰) (۱۲)	BeWo و اکسپلنت جفت طبیعی	تعداد اهداءکنندگان در گزارش قابل استخراج ذکر نشده؛ آزمایش‌های تکرار شونده	افزایش فعالیت پروموتر لپتین تا حدود ۴ برابر؛ اوج پاسخ ۱۰ نانومولار در BeWo و ۱ نانومولار در اکسپلنت	CI گزارش نشد.
چنگ و همکاران (۲۰۲۱) (۱۴)	RNA-seq، آزمون تهاجم و مطالعه مورد-شاهدی پره‌اکلامپسی	RNA-seq: ۳+۳؛ بالینی ۲۰ پره‌اکلامپسی و ۲۰ کنترل	۱۶۸ ژن متفاوت (۸۸↑، ۸۰↓)؛ GPER/YAP/ANGPTL4 تهاجم را افزایش داد.	p<۰/۰۵؛ CI گزارش نشد.
ماکاوا و همکاران	مطالعه بافت انسانی	۱۶ زن؛ qRT-PCR در ۵+۵	بیان واریانت‌های ۱، ۲ و ۳ ESR1 در	سن اندومتر یوتوپیک:

(۲۰۱۹) (۱۵)	اندومتریوما	نمونه	اندومتر یوتوپیک به‌ترتیب ۲۳/۳، ۱۲/۶ و ۴/۴ برابر اندومتریومای تخمدان بود؛ متیلاسیون T-DMR1/2 در اندومتریومای تخمدان بیشتر بود، در حالی‌که پروموترهای ESR1 در هر دو بافت کم‌متیله بودند.	۳۲/۱۳±۴/۱۹؛ اندومتریومای تخمدان: ۳۱/۱۳±۵/۰۸؛ p=۰/۶۷ برای سن
کوینتاس - گرانادوس و همکاران (۲۰۲۱) (۱۷)	مطالعه مورد-شاهدی سرطان پستان	۲۰ کنترل + ۳۸ سرطان (۱۹ مورد +ER و ۱۹ مورد −ER)	متیلاسیون جزیره CpG۱۵۱ جفت‌بازی ESR1 در تومورهای +ERα حدود ٪۵۰ کمتر از −ERα/کنترل بود؛ mRNA ژن ESR1 در +ERα حدود ۳ برابر −ERα بود.	p<۰/۰۵؛ CI گزارش نشد.
بهندری و همکاران (۲۰۱۹) (۱۸)	مواجهه جنینی موش با BPA/EE2	۸ تکرار زیستی کنترل؛ ۵ تکرار برای هر گروه مواجهه	افزایش Esr1 و متیلاسیون پروموتر همراه با کاهش Dnmt3a	p<۰/۰۵، p<۰/۰۱ یا p<۰/۰۰۱؛ CI گزارش نشد.
ال شالاکانی و همکاران (۲۰۰۶) (۱۹)	مورد- شاهدی ایمونوهیستوشیمی در بیماری تروفوبلاستیک بارداری	۳۰ بیماری تروفوبلاستیک بارداری (۲۴ مول، ۳ کوریوکارسینوما، ۳ تومور تروفوبلاستیک محل جفت) + ۶ کنترل	نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری در ۹ از ۲۴ مول؛ تلومراز مثبت در ۱۵ از ۲۴؛ پسرفت در ۹ از ۹ مول تلومراز-منفی	٪۹۵ CI برای نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری: ۵۷/۳-۲۱/۲؛ ٪۹۵ CI برای تلومراز+: ۷۸/۸-۴۲/۷؛ ٪۹۵ CI برای پسرفت: ۷۰/۱-۱۰۰
چئونگ و همکاران (۱۹۹۵) (۲۰)	مطالعه ایمونوهیستوشیمی بافتی	۱۲ مول کامل + ۱۲ مول جزئی + ۹ سقط	گیرنده استروژن و گیرنده پروژسترون در هر سه گروه ضعیف؛ Cathepsin D در مول کامل قوی‌تر/گسترده‌تر از سقط	اندازه اثر، SD و CI برای گیرنده استروژن گزارش نشد.
شونی و همکاران (۲۰۱۳) (۲۱)	مطالعه ایمونوهیستوشیمی تطبیقی	۱۰ جفت طبیعی + ۱۰ مول جزئی + ۱۵ مول کامل + ۳ کوریوکارسینوما	گیرنده استروژن هسته‌ای در ۳۸ از ۳۸ نمونه غیرقابل تشخیص؛ افزایش PAK-6در مول‌ها	٪۹۵ CI برای ER منفی: ۹۰/۸-۱۰۰؛ PAK-6: p<۰/۰۵

مخفف‌ها و نمادها: CI= فاصله اطمینان؛ ESR1/Esr1= ژن گیرنده استروژن ۱ (انسان/موش)؛ scBS-seq= توالی‌یابی بی‌سولفیت تک‌سلولی؛ KH domain-containing 3-like=KHDC3L؛ RNA-seq= توالی‌یابی RNA؛ GPER= گیرنده استروژن جفت‌شونده با پروتئین G؛ YAP= Yes-associated protein؛ angiopoietin-like 4=ANGPTL4؛ T-DMR= ناحیه متیلاسیون افتراقی وابسته به بافت؛ BPA= بیسفنول A؛ EE2= ۱۷α-اتینیل‌استرادیول؛ DNMT3A/Dnmt3a= DNA متیل‌ترانسفراز A۳؛ PAK-6= کیناز فعال‌شونده با p21 شماره ۶

* فواصل اطمینان Wilson توسط نویسندگان مرور از شمارش‌های خام محاسبه شده‌اند؛ سایر شاخص‌ها مستقیماً از منبع اصلی استخراج شده‌اند.

بحث

این مرور روایی نشان می‌دهد که محور ESR1/ERα از نظر زیستی می‌تواند در تبیین بخشی از اختلالات تمایز و تهاجم تروفوبلاست در بارداری مولار اهمیت داشته باشد؛ با این حال، سطح شواهد موجود هنوز برای نتیجه‌گیری قطعی کافی نیست. اهمیت بالینی این موضوع از آنجا ناشی می‌شود که مول هیداتیفرم، به‌ویژه مول کامل، می‌تواند در بخشی از بیماران به GTN پسامولار پیشرفت کند و پایش hCG، تشخیص دقیق پاتولوژیک و ارزیابی خطر همچنان ارکان اصلی مدیریت بالینی محسوب می‌شوند (۱-۴، ۲۲). بنابراین، هر نشانگر مولکولی جدید، از جمله ESR1، تنها زمانی ارزش بالینی خواهد داشت که بتواند اطلاعاتی فراتر از شاخص‌های تثبیت‌شده‌ای مانند نوع مول، روند hCG و ویژگی‌های بافت‌شناختی ارائه کند.

از نظر زیستی، فرضیه نقش ESR1 بر چند پایه استوار است. نخست، استروژن و گیرنده‌های آن در تنظیم جفت‌سازی، تمایز تروفوبلاست، رگ‌زایی جفت و بازسازی شریان‌های مارپیچی نقش دارند (۸-۱۴). دوم، مسیرهای مولکولی مؤثر بر تمایز، مهاجرت و تهاجم تروفوبلاست، از جمله Wnt، Notch، TGF-β و VEGF، در مرورهای جدید به‌عنوان شبکه‌هایی به‌هم‌پیوسته معرفی شده‌اند که اختلال در آن‌ها می‌تواند به بیماری‌های جفتی و تروفوبلاستیک منجر شود (۸). سوم، مطالعات محدود ایمونوهیستوشیمی، بیان ضعیف یا غیرقابل‌تشخیص ERα را در بافت‌های

مولار گزارش کرده‌اند؛ با این حال، در برخی مطالعات، الگوی مشابهی در بافت‌های کنترل نیز مشاهده شده است و بنابراین، شواهد موجود کاهش اختصاصی ERα در مول را اثبات نمی‌کنند.

مهم‌ترین محدودیت شواهد مستقیم آن است که مطالعات ESR1 در مولار کم‌تعداد، عمدتاً قدیمی و از نظر روش‌شناختی ناهمگون هستند (۱۹-۲۱). در این مطالعات، حجم نمونه‌ها محدود بوده، شیوه امتیازدهی ایمونوهیستوشیمی یکسان نبوده، گروه‌های کنترل همواره از نظر سن بارداری و وضعیت بافتی به‌خوبی همسان‌سازی نشده‌اند و پیگیری بالینی طولانی‌مدت نیز در همه موارد گزارش نشده است. افزون بر این، رنگ‌آمیزی ضعیف یا منفی ERα لزوماً نشان‌دهنده کاهش رونویسی ESR1 یا خاموشی اپی‌ژنتیکی آن نیست؛ زیرا می‌تواند ناشی از تفاوت در ترکیب سلولی، تخریب بافتی، تغییرات پسارونویسی، تنظیم پساترجمه‌ای، هیپوکسی موضعی یا فعال‌شدن مسیرهای سرکوبگر دیگر باشد. بنابراین، تفسیر کاهش سطح پروتئین ERα باید در کنار داده‌های mRNA، متیلاسیون و شاخص‌های بافت‌شناختی انجام شود.

از منظر اپی‌ژنتیک، شواهد مربوط به GTD قوی‌تر از شواهد اختصاصی درباره ESR1 است. منشأ آندروژنتیک بسیاری از مول‌های کامل، اختلالات ایمپرینتینگ، نقش ژن‌های دارای اثر مادری مانند NLRP7 و KHDC3L و یافته‌های حاصل از مرورهای مولکولی جدید، همگی نشان می‌دهند که برنامه‌ریزی اپی‌ژنتیکی در مولار دچار اختلال می‌شود (۵-۷). با وجود این، هیچ‌یک از این داده‌ها به‌تنهایی ثابت نمی‌کنند که ESR1 در بافت مولار از طریق متیلاسیون پروموتر خاموش می‌شود. شواهد مربوط به متیلاسیون ESR1 در اندومتریوز، سرطان پستان، مدل‌های هیپوکسی بارداری و مدل‌های مواجهه محیطی نشان می‌دهند که این ژن در برخی بافت‌ها می‌تواند هدف تنظیم اپی‌ژنتیکی باشد (۱۵-۱۸)، اما این شواهد غیرمستقیم هستند و نباید جایگزین مطالعات مستقیم روی نمونه‌های مولار شوند.

بر این اساس، نقطه کانونی مقاله حاضر نه اثبات یک مکانیسم، بلکه تفکیک دقیق میان «شواهد مستقیم»، «شواهد غیرمستقیم» و «فرضیه قابل آزمون» است. شواهد مستقیم فعلی عمدتاً به کاهش یا فقدان ERα در برخی ضایعات مولار محدود می‌شود (۱۹-۲۱). شواهد غیرمستقیم نشان می‌دهند که مسیرهای استروژنی در جفت طبیعی اهمیت دارند و ESR1 در بیماری‌های دیگر می‌تواند از طریق متیلاسیون تنظیم شود (۸-۱۸). فرضیه قابل آزمون این است که در زیرگروهی از مول‌های هیداتیفرم، کاهش ESR1 ممکن است با تغییرات اپی‌ژنتیکی، از جمله متیلاسیون پروموتر، همراه باشد.

پیامد بالینی احتمالی ESR1 در آینده، بیشتر در قالب یک نشانگر ترکیبی قابل تصور است تا یک شاخص مستقل. برای نمونه، اگر کاهش ERα با hCG پایدار، الگوی بافت‌شناختی پرخطر، افزایش شاخص‌های تکثیر، تغییرات متیلاسیون و بروز GTN همراه شود، ممکن است به طبقه‌بندی دقیق‌تر خطر کمک کند. با این حال، راهنماهای جدید همچنان بر تخلیه مناسب مول، پایش منظم hCG و استفاده از معیارهای استاندارد برای تشخیص GTN پساملوار تأکید دارند (۲-۴، ۲۲). بنابراین، تا زمانی که ارزش افزوده ESR1 در مطالعات آینده‌نگر و چندمرکزی اثبات نشود، استفاده از آن در تصمیم‌گیری درمانی یا کاهش مدت پیگیری قابل توصیه نیست.

از نظر درمانی نیز باید با احتیاط بیشتری برخورد کرد. اگرچه از دیدگاه زیست‌شناسی سرطان، بازگرداندن بیان ژن‌های خاموش‌شده از طریق مداخلات اپی‌ژنتیکی جذاب به‌نظر می‌رسد، کاربرد چنین راهبردهایی در GTD یا در زمینه بارداری با چالش‌های جدی همراه است. عوامل دمتیله‌کننده اثرات گسترده و غیراختصاصی بر ژنوم دارند و ممکن است مسیرهای متعدد تروفوبلاست، سلول‌های مادری و بافت‌های در حال تکثیر را تحت تأثیر قرار دهند. بنابراین، در مرحله فعلی، درمان اپی‌ژنتیکی مبتنی بر ESR1 باید صرفاً به‌عنوان یک چشم‌انداز پژوهشی و نه یک توصیه بالینی مطرح شود.

برای رفع شکاف دانش، مطالعات آینده باید با طراحی چندسطحی انجام شوند. در سطح بافتی، لازم است بیان پروتئین ERα با استفاده از ایمونوهیستوشیمی استاندارد و با گزارش دقیق مشخصات آنتی‌بادی، آستانه مثبت بودن و محل رنگ‌آمیزی ارزیابی شود. در سطح مولکولی، بیان mRNA ژن ESR1 با RT-qPCR یا RNA-seq و متیلاسیون جایگاه‌های CpG پروموتر با روش‌هایی مانند پایروسکوئنسینگ، توالی‌یابی بی‌سولفیت یا روش‌های معتبر مشابه بررسی شود. در سطح بالینی، این داده‌ها باید با نوع مول، سن بارداری، سطح و روند hCG، نیاز به شیمی‌درمانی، عود و پیشرفت به GTN مرتبط شوند. چنین طراحی‌ای می‌تواند مشخص کند که کاهش ERα صرفاً یک یافته همراه پاتولوژیک است یا بخشی از یک مسیر زیستی مؤثر بر رفتار بیماری.

محدودیت اصلی این مقاله، ماهیت روایی آن است. در این مطالعه، متاآنالیز، ارزیابی رسمی خطر سوگیری یا جست‌وجوی نظام‌مند با پروتکل ثبت‌شده انجام نشده است؛ بنابراین، نتایج باید به‌عنوان یک جمع‌بندی تفسیری و فرضیه‌ساز در نظر گرفته شوند. با این حال، نقطه قوت مرور حاضر آن است که شواهد پراکنده مربوط به اپی‌ژنتیک GTD، زیست‌شناسی ESR1 در جفت و مطالعات محدود درباره مولار را در یک چارچوب انتقادی واحد گرد هم می‌آورد. این چارچوب می‌تواند به طراحی مطالعات آینده کمک کند و از نتیجه‌گیری‌های بیش از حد قوی بر پایه قیاس‌های غیرمستقیم جلوگیری نماید.

نتیجه‌گیری

کاهش یا فقدان بیان ESR1/ERα در بارداری مولار در چند مطالعه مستقیم گزارش شده است، اما این شواهد از نظر تعداد مطالعات، حجم نمونه و روش‌شناسی محدود هستند. نقش اپی‌ژنتیک در GTD به‌طور کلی قابل‌توجه است، اما متیلاسیون پروموتر ESR1 در بافت مولار هنوز به‌طور مستقیم اثبات نشده است. بنابراین، ESR1 در وضعیت فعلی یک نشانگر بالینی تثبیت‌شده نیست، بلکه یک هدف پژوهشی و فرضیه‌ساز برای مطالعات آینده محسوب می‌شود. انجام مطالعات هدفمند برای ارزیابی همزمان بیان، متیلاسیون و ارزش پیش‌آگهی ESR1 در گروه‌های مختلف GTD ضروری است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام افرادی که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تضاد منافعی وجود نداشت.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر از نوع مرور روایی بوده و در آن هیچ‌گونه مداخله‌ای بر انسان یا حیوان انجام نشده است؛ بنابراین، اخذ رضایت آگاهانه ضرورت نداشت. اصول اخلاق پژوهش شامل امانت‌داری علمی، استناد دقیق به منابع، پرهیز از تحریف نتایج و رعایت حقوق مؤلفان در تمام مراحل مطالعه رعایت شد.

حمایت مالی

هیچ‌گونه حمایت مالی وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در طراحی مطالعه، جست‌وجو و بررسی منابع، تحلیل و تفسیر یافته‌ها، نگارش و بازبینی انتقادی مقاله مشارکت داشتند و نسخه نهایی را مطالعه و تأیید کردند. همچنین، مسئولیت صحت و تمامیت محتوای مقاله را پذیرفتند.

منابع

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. 5nd ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
2. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2025 update. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2025; 171:78-86.
3. Braga A, Paiva G, Barcellos M, Elias KM, Horowitz NS, Berkowitz RS. Diagnosis and management of molar pregnancies. Hematology/Oncology Clinics of North America 2024; 38(6):1149-59.
4. Lok C, Van Trommel N, Braicu EI, Planchamp F, Berkowitz R, Seckl M, et al. Practical guidelines for the treatment of gestational trophoblastic disease: collaboration of the European organisation for the treatment of trophoblastic disease (EOTTD)–European society of gynaecologic oncology (ESGO)–Gynecologic cancer intergroup (GCIG)–International society for the study of trophoblastic diseases (ISSTD). Journal of Clinical Oncology 2025; 43(18):2119-28.
5. Bahutair SN, Dube R, Kuruba MG, Salama RA, Patni MA, Kar SS, et al. Molecular basis of hydatidiform moles—a systematic review. International Journal of Molecular Sciences 2024; 25(16):8739.
6. Sanchez-Delgado M, Martin-Trujillo A, Tayama C, Vidal E, Esteller M, Iglesias-Platas I, et al. Absence of maternal methylation in biparental hydatidiform moles from women with NLRP7 maternal-effect mutations reveals widespread placenta-specific imprinting. PLoS genetics 2015; 11(11):e1005644.
7. Demond H, Anvar Z, Jahromi BN, Sparago A, Verma A, Davari M, et al. A KHDC3L mutation resulting in recurrent hydatidiform mole causes genome-wide DNA methylation loss in oocytes and persistent imprinting defects post-fertilisation. Genome medicine 2019; 11(1):84.
8. Liu L, Tang L, Chen S, Zheng L, Ma X. Decoding the molecular pathways governing trophoblast migration and placental development; a literature review. Frontiers in endocrinology 2024; 15:1486608.
9. Rusidzé M, Gargaros A, Fébrissy C, Dubucs C, Weyl A, Ousselin J, et al. Estrogen actions in placental vascular morphogenesis and spiral artery remodeling: a comparative view between humans and mice. Cells 2023; 12(4):620.
10. Rusidze M, Faure MC, Sicard P, Raymond-Letron I, Giton F, Vessieres E, et al. Loss of function of the maternal membrane oestrogen receptor ERα alters expansion of trophoblast cells and impacts mouse fertility. Development 2022; 149(19):dev200683.
11. Kumar P, Kamat A, Mendelson CR. Estrogen receptor α (ERα) mediates stimulatory effects of estrogen on aromatase (CYP19) gene expression in human placenta. Molecular Endocrinology 2009; 23(6):784-93.
12. Gambino YP, Maymó JL, Pérez-Pérez A, Dueñas JL, Sánchez-Margalet V, Calvo JC, et al. 17Beta-estradiol enhances leptin expression in human placental cells through genomic and nongenomic actions. Biology of reproduction 2010; 83(1):42-51.
13. Wang H, Han X, Wu Z, Guo M, Luo S, Fang L, et al. G protein-coupled estrogen receptor promotes human extravillous trophoblast invasion via YAP-Snail-mediated CYR61 expression. Cellular Signalling 2025:112033.
14. Cheng JC, Fang L, Li Y, Thakur A, Hoodless PA, Guo Y, et al. G protein-coupled estrogen receptor stimulates human trophoblast cell invasion via YAP-mediated ANGPTL4 expression. Communications biology 2021; 4(1):1285.
15. Maekawa R, Mihara Y, Sato S, Okada M, Tamura I, Shinagawa M, et al. Aberrant DNA methylation suppresses expression of estrogen receptor 1 (ESR1) in ovarian endometrioma. Journal of ovarian research 2019; 12(1):14.
16. Dasgupta C, Chen M, Zhang H, Yang S, Zhang L. Chronic hypoxia during gestation causes epigenetic repression of the estrogen receptor-α gene in ovine uterine arteries via heightened promoter methylation. Hypertension 2012; 60(3):697-704.
17. Quintas-Granados LI, Cortés H, Carmen MG, Leyva-Gómez G, Bustamante-Montes LP, Rodríguez-Morales M, et al. The high methylation level of a novel 151-bp CpG island in the ESR1 gene promoter is associated with a poor breast cancer prognosis. Cancer Cell International 2021; 21(1):649.
18. Bhandari RK, Taylor JA, Sommerfeld-Sager J, Tillitt DE, Ricke WA, Vom Saal FS. Estrogen receptor 1 expression and methylation of Esr1 promoter in mouse fetal prostate mesenchymal cells induced by gestational exposure to bisphenol A or ethinylestradiol. Environmental epigenetics 2019; 5(3):dvz012.
19. El-Shalakany AH, Kamel KM, Ismail AM, Salah L, Fahmy SE, Ammar EE. Estrogen and progesterone receptors and telomerase enzyme immunohistochemical detection in gestational trophoblastic tumors. International Journal of Gynecological Cancer 2006; 16(5):1918-26.
20. Cheung AN, Ngan HY, Ng WF, Khoo US. The expression of cathepsin D, oestrogen receptor and progestogen receptor in hydatidiform mole—an immunohistochemical study. Histopathology 1995; 27(4):341-7.
21. Shoni M, Nagymanyoki Z, Vitonis AF, Jimenez C, Ng SW, Quade BJ, et al. p-21-Activated kinase-1,-4 and-6 and estrogen receptor expression pattern in normal placenta and gestational trophoblastic diseases. Gynecologic Oncology 2013; 131(3):759-63.
22. Braga A, Coutinho L, Chagas M, Soares JP, Callado GY, Alevato R, et al. Molar pregnancy: early diagnosis, clinical management, and the role of referral centers. Diagnostics 2025; 15(15):1953.

The Role of Estrogen Receptor 1 (ESR1) in Molar Pregnancy: A Narrative Review on Differentiation of Trophoblastic and Disease Progression

Fatemeh Esmaeili[1], Amir Avan[2], Fahimeh Afzaljavan[3], Marjaneh Farazestanian[4*]

1. Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
2. Professor, Department of Medical Genetics, Medical Genetics Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
3. PhD in Molecular Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
4. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Received: Apr 23, 2026 **Accepted:** Jul 29, 2026

Abstract

Molar pregnancy is the most common benign form of gestational trophoblastic disease (GTD), but a subset progresses to gestational trophoblastic neoplasia (GTN). ESR1/ERα contributes to normal placental development through syncytiotrophoblast differentiation, extravillous trophoblast invasion, and angiogenic signaling. Although there are reports regarding loss or reduction of ERα expression in molar lesions, direct evidence for ESR1 methylation in molar tissues remains limited. This review was conducted with aim to critically synthesize evidence on ESR1 expression, GTD epigenetics, and possible implications for trophoblast differentiation, invasion, and progression. This study is a narrative review based on the available literature. Direct studies of ESR1 in molar pregnancy are few, older, and mainly immunohistochemistry-based with limited sample sizes. Nevertheless, most report weak, reduced, or absent ERα staining in hydatidiform mole and choriocarcinoma. More recent GTD literature supports the role of genetic and epigenetic abnormalities, specially imprinting defects, NLRP7/KHDC3L, and alterations in trophoblast pathways, but does not directly establish ESR1 promoter methylation in molar tissue. Thus, a link between ESR1 downregulation and epigenetic silencing in molar pregnancy is a testable biological hypothesis rather than a definitive result. ESR1 is currently better regarded as a research target and hypothesis-generating marker than as an established diagnostic or therapeutic biomarker. Future studies should be conducted with multicenter design and proper control that jointly assess ESR1 mRNA, ERα protein, ESR1 promoter methylation, and their relationship with β-hCG level, mole subtype, GTN risk, and treatment response.

Keywords: Hydatidiform Mole, Gestational Trophoblastic Disease, ESR1, Estrogen Receptor Alpha, DNA Methylation, Epigenetics

► **Please cite this article as:**
Esmaeili F, Avan A, Afzaljavan F, Farazestanian M. The Role of Estrogen Receptor 1 (ESR1) in Molar Pregnancy: A Narrative Review on Differentiation of Trophoblastic and Disease Progression. **Iran J Obstet Gynecol Infertil** 2026; 29(5):85-96. **DOI:** 10.22038/ijogi.2026.92681.6597