*Pejouhesh dar Pezeshki (i.e., Research in Medicine)* **Original Article**

The Quarterly Journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2024; Vol. 48; No. 3

# Investigating the Role of *ACVR2A* Gene Expression in Preeclamptic Placentas

**Asal Honarpour[1], Ahmad Majd[2*], Reza Mirfakhraie[3], Sayedhamid Jamaldini[4], Maryam Rahim[5], Sina Saliminasab[6]**

1. Department of Genetics, North Tehran Branch, Iran Islamic Azad University, Tehran, Iran.
2. Department of Biology, North Tehran Branch, Iran Islamic Azad University, Tehran, Iran.
3. Departments of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Medical Genomics Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
5. Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
6. Department of Plastic and Reconstructive Surgery, 15th Khordad Hospital, Tehran, Iran.

Received: August 10, 2024; Accepted: October 28, 2024

## Abstract

**Background and Aim:** Preeclampsia is a significant condition during pregnancy, and if left untreated, it increases the risk of maternal and fetal mortality. Abnormal placentation is widely recognized as the primary cause of this disorder. Increased expression of Activin A, which plays a crucial role in placental and fetal development, has been confirmed in patients with preeclampsia. However, the mechanism of action of the Activin A receptor (*ACVR2A*) remains unclear. Therefore, this study examined the expression of the *ACVR2A* gene in the placentas of women with preeclampsia compared to those of healthy pregnant women.

**Methods:** In this case- control study, the expression of the *ACVR2A* gene in 40 placental samples, including 20 from women with preeclampsia and 20 from healthy pregnant women, was analyzed using quantitative Real- Time PCR (qPCR). The expression changes between the two groups were assessed with REST software, and the expression variation charts were plotted using T-test and Mann- Whitney statistical tests in GraphPad Prism software.

**Results:** increased expression of the *ACVR2A* gene was observed in the placentas of women with preeclampsia compared to normal placentas . The placenta in the preeclampsia group showed a 5.5-fold increase in gene expression compared to the control group.

**Conclusion:** It appears that the upregulation of *ACVR2A* gene expression plays a role in the development of preeclampsia.

**Keywords:** Preeclampsia; *ACVR2A* gene; expression; placenta; pregnancy; hypertension

**Please cite this article as:** Honarpour A, Majd A, Mirfakhraie R, Jamaldini S, Rahim M, Saliminasab S. Investigating the Role of *ACVR2A* Gene Expression in Preeclamptic Placentas. Pejouhesh dar Pezeshki. 2024;48(3):1-8.

[*]**Corresponding Author:** Ahmad Majd; **Email:** Ahmad_majd2005@yahoo.com
Department of Biology, North Tehran Branch, Iran Islamic Azad University, Tehran, Iran.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-09-09 ]

پژوهش در پزشکی
مقاله پژوهشی
فصلنامه علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی
دوره ۴۸، شماره ۳، سال ۱۴۰۳ شمسی، صفحات ۱ تا ۸

# بررسی نقش بیان ژن *ACVR2A* با جفت پره‌اکلامپسی

**عسل هنرپور[۱]، احمد مجد[۲*]، رضا میرفخرایی[۳]، سیدحمید جمال‌الدینی[۴]، مریم رحیمی[۵]، سینا سلیمی‌نسب[۶]**

۱- گروه زیست‌شناسی ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران.
۲- گروه‌زیست‌شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران.
۳- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴- مرکز تحقیقات ژنومیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران.
۵- گروه زنان و زایمان دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۶- گروه جراح پلاستیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۵/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۰۷

## چکیده

**سابقه و هدف:** پره‌اکلامپسی یکی از بیماری‌های مهم در زمان بارداری است و در صورت عدم رسیدگی، احتمال مرگ مادر و جنین افزایش می‌یابد. جفت غیرطبیعی به‌طورکلی به‌عنوان دلیل اولیه این اختلال پذیرفته شده است. افزایش بیان اکتوین A که نقش مهمی در رشد و ایجاد جفت و جنین ایفا می‌کند در بیماران پره اکلمپسی تأیید شده است، اما مکانیسم عمل گیرنده اکتیوین A (*ACVR2A*) ناشناخته است؛ به همین دلیل در این مطالعه بیان ژن *ACVR2A* درجفت زنان مبتلا به پره اکلامپسی در مقایسه با جفت زنان باردار سالم بررسی شد.

**روش کار:** در این مطالعه مورد- شاهد، بیان ژن *ACVR2A* در ۴۰ نمونه جفت، شامل ۲۰ نمونه جفت از زنان باردار مبتلابه پره‌اکلامپسی و ۲۰ نمونه جفت از خانم‌های باردار سالم با استفاده از روش Q Real- Time PCR، توسط نرم‌افزار REST تغییرهای بیان بین دو گروه بررسی شد و نمودار تغییرهای بیان با استفاده از آزمون آماری T-test و Mann- Whitney در نرم‌افزار GraphPad Prism رسم شد.

**یافته‌ها:** افزایش بیان ژن *ACVR2A* درجفت زنان مبتلابه پره اکلامپسی نسبت به جفت طبیعی مشاهده شد. جفت گروه پره اکلامپسی ۵/۵ برابر افزایش بیان در مقایسه با گروه کنترل نشان داد.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که افزایش بیان ژن *ACVR2A* با بروز پره اکلامپسی نقش دارد.

**واژگان کلیدی:** پره‌اکلامپسی؛ ژن *ACVR2A*؛ بیان؛ جفت؛ بارداری؛ فشارخون

**به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:**

Honarpour A, Majd A, Mirfakhraie R, Jamaldini S, Rahim M, Saliminasab S. Investigating the Role of *ACVR2A* Gene Expression in Preeclamptic Placentas. Pejouhesh dar Pezeshki. 2024;48(3):1-8.

[*] **نویسنده مسئول مکاتبات:** احمد مجد؛ **آدرس پست الکترونیکی:** Ahmad_majd2005@yahoo.com
گروه‌زیست‌شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران.



[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-09-09 ]

## مقدمه

پره‌اکلامپسی (PE[1]) یک عارضه مهم بارداری است که عمدتاً سبب آسیب به رگ‌های خونی و کلیه‌ها و همچنین صدمه‌های طولانی‌مدت می‌شود و مهم‌ترین دلیل مرگ مادر و نوزاد است (۱). بیماری پره‌اکلامپسی با درگیر کردن اندام‌های متنوع و شیوع بیش از ۵ درصد، یکی از بیماری‌های مهم در زمان بارداری است (۲). پره اکلامپسی به فشارخون سیستولیک ۱۴۰ میلی‌متر جیوه برابر یا بالاتر و دیاستولیک ۹۰ میلی‌متر جیوه برابر یا بالاتر همراه با پروتئینوری بعد هفته ۲۰ بارداری گفته می‌شود (۶-۳). دلیل بروز PE نامشخص است (۷) و گفته‌شده عواملی مانند اختلال در تهاجم سلولی تروفوبلاست، عملکرد غیرطبیعی سیستم ایمنی، جفت غیرطبیعی، آسیب سلول‌های اندوتلیال و فاکتورهای ژنتیکی تأثیرگذار هستند (۱۰-۸). این بیماری با خطر بالای زایمان زودرس، محدودیت رشد داخل رحمی، وزن کم نوزاد، نارس بودن نوزاد، سقط‌جنین، همراه است (۱۱) و تنها راه درمان آن خارج کردن جفت است (۶، ۱۲). بنابراین به نظر می‌رسد بررسی‌های ژنتیکی در جهت یافتن ژن‌ها و مسیرهای مؤثر در بیماری‌زایی و درک مکانیسم‌های دخیل در ایجاد و پیشرفت بیماری برای تعیین پیش‌آگهی و نوع درمان بیماران باارزش است. یکی از این مسیرها گیرنده پروتئینی *ACVR2A* است. ژن *ACVR2A* در مطالعه‌های پیشین به‌عنوان یکی از ژن‌های مهم مستعدکننده پره‌اکلامپسی از طریق مطالعه‌های GWAS شناخته‌شده است (۸، ۱۳). محل قرارگیری این ژن کروموزوم 2q22 است (۱۴، ۱۵) و گیرنده پروتئین‌های ActivinA, ActivinB و InhibinA است (۳). اکتیوین A، عضوی از خانواده TGF-B بوده و نقش مهمی در رشد و ایجاد جفت و جنین ایفا می‌کند (۳). گیرنده‌های اکتیوین A، *ACVR2A* و *ACVR1* از همان اوایل بارداری در آندومتر، جفت، سلول‌های اندوتلیال عروقی و تروفوبلاست بیان می‌شوند (۱۶، ۱۷). مطالعه‌های مختلف نشان داده‌اند که سطح سرم مادر اکتیوین A در زنان مبتلابه پره‌اکلامپسی به‌طور قابل‌توجهی افزایش‌یافته است (۲۰-۱۸) همچنین تغییر بیان اکتیوین A در آماده‌سازی و حمایت از بارداری سالم تأیید شده است. ازآنجاکه جفت منبع اصلی اکتیوین در بارداری طبیعی است بنابراین می‌توان گفت تغییر در بیان *ACVR2A* می‌تواند آثار مشابهی را مانند تغییر در بیان اکتیوین A داشته باشد (۳) و ممکن است تأثیر در تهاجم تروفوبلاست و بیماری پره‌اکلامپسی بگذارد. در مطالعه حاضر بیان گیرنده پروتئینی اکتوین A در جفت بیماران مبتلابه پره‌اکلامپسی و جفت طبیعی بررسی شده است. مطالعه حاضر، باهدف انجام تحلیل الگوی بیان mRNA *ACVR2A* در بافت جفت مورد- شاهد و تأثیر آن در ریسک خطر ابتلا به PE طراحی شده است. یافته‌های این مطالعه می‌تواند منجر به شناسایی بیو مارکر یا هدف درمانی برای مدیریت و درمان بهتر PE شود. این مطالعه در سال ۱۴۰۰ در ازمایشگاه فخر رازی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال انجام شد.

## روش کار

مطالعه مورد/ شاهدی حاضر به‌طورکلی شامل ۴۰ بافت جفت، تشکیل‌شده از ۲۰ نمونه جفت بیماران PE و ۲۰ نمونه جفت زنان باردار با حاملگی طبیعی پس از زایمان از بیمارستان اکبرآبادی جمع‌آوری شد. نمونه‌برداری‌های کوچک جفت از cotyledons (بخش‌های لوبولار جفت) به عمق کمتر از ۰/۵ سانتی‌متر انجام شد، سپس تمام نمونه‌ها با محلول نرمال سالین، برای حذف ضایعات و خون شسته شد، سپس نمونه‌ها بافت در محلول RNA Later (پارس توس، ایران) تا زمان استخراج RNA در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد.

### جامعه مورد مطالعه

معیار ورود بیماران به مطالعه مطابق با آخرین دستورالعمل‌های کالج آمریکایی متخصصان زنان و زایمان مبنی بر تشخیص پره‌اکلامپسی، شامل فشارخون بالا (سیستولیک ≤ ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و دیاستولیک ≤ ۹۰ میلی‌متر جیوه)، همراه پروتئینوری تعیین شد (۲۱). گروه کنترل شامل زن باردار با زایمان طبیعی یا سزارین بود که هیچ سابقه‌ای از بیماری پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری یا سایر بیماری‌های مزمن را در برنمی‌گرفت.

[1] preeclampsia



[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-09-09 ]

**ملاحظات اخلاقی**

این پژوهش به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال کد اخلاقی (IR.IAU.TNB.REC.1401.029) رسیده است. رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از همه شرکت‌کنندگان گرفته شد.

**استخراج RNA**

نمونه‌های جفت با استفاده از محلول Trizol شرکت (GeneAll، کره) استخراج و غلظت آن توسط NanoDrop برای تعیین کیفیت کمی مشخص شد. پرایمرهای موردنیاز برای بررسی بیان با استفاده از داده پایگاه Primer- BLAST طراحی شد (۲۳) مطابق جدول ۱ سنتز cDNA با استفاده ازکیت پارس توس انجام شد. quantitative Real- time PCR به روش نسبی (relative) به شرح زیر انجام شد: Pre- incubation در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت۹۰۰ ثانیه، سپس سه مرحله denaturation در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ ثانیه، annealing در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و extension در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه و همچنین ترکیب و مقدار مواد لازم برای انجام واکنش quantitative Real- Time PCR برای ژن *ACVR2A* و *B2M* مطابق با جدول‌های ۲ و ۳ است. در آخر تجزیه‌وتحلیل منحنی ذوب (Tm melting) الکتروفورز ژل آگارز ۲ درصد برای ارزیابی اختصاصیت محصولات PCR انجام شد.

**جدول ۱- پرایمرهای طراحی‌شده برای انجام qRT- PCR برای ژن *ACVR2* و *B2M***

| ژن | پرایمر | توالی پرایمر | سایز محصول |
|---|---|---|---|
| *B2M* | F | TGTCTTTCAGCAAGGACTGGT | 143bp |
| | R | TGCTTACATGTCTCGATCCCAC | |
| *ACVR2A* | F | TGGCCAGCATCCATCTCTTG | 104bp |
| | R | GCATTGCCATTCCAGCATGT | |

**جدول ۲- ترکیب و مقدار مواد لازم برای انجام واکنش Real- Time PCR برای ژن *B2M***

| مواد موردنیاز | غلظت و حجم |
|---|---|
| آب فاقد نوکلئاز | 7 µl |
| Master Mix | 2X, 10 µl |
| پرایمر Forward | 10 pm, 0.5µl |
| پرایمر Reverse | 10 pm, 0.5µl |
| cDNA | 2µl |
| حجم نهایی | 20 µl |

**جدول ۳- ترکیب و مقدار مواد لازم برای انجام واکنش Real- Time PCR برای ژن *ACVR2A***

| مواد موردنیاز | حجم |
|---|---|
| آب فاقد نوکلئاز | 6.5µl |
| Master Mix | 2X, 10 µl |
| پرایمر Forward | 10 pm, 0.75µl |
| پرایمر Reverse | 10 pm, 0.75µl |
| cDNA | 2µl |
| حجم نهایی | 20 µl |

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-09-09 ]

**بررسی آماری داده‌های بالینی گروهای مورد/ شاهد**

اطلاعات موجود در پرسش‌نامه‌های افراد بیمار و سالم موجود در مطالعه حاضر شامل اطلاعات مادر است. ازجمله این اطلاعات سن مادر، BMI مادر، فشارخون سیستولی و فشارخون دیاستولی مادر، سابقه خانوادگی فشارخون و نوع زایمان است. این اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار Graphpad (Prism) مورد آنالیز قرار گرفتند. در ابتدا توزیع نرمال داده‌ها بررسی شد و در ادامه باتوجه به نرمال بودن یا نبودن توزیع داده‌ها (پارامتریک و نان پارامتریک) در هر یک از موارد مذکور، اطلاعات دموگرافیک نمونه‌های بیمار و سالم با استفاده از آزمون آماری T-test یا Mann- Whitney مورد مقایسه قرار گرفتند. P-value معنادار کمتر از ۵ درصد در نظر گرفته شد.

**بررسی آماری داده‌های Real- Time PCR**

داده‌های حاصل از RT- PCR توسط نرم‌افزار LinReg نرمال شد، سپس داده‌های نرمال شده توسط نرم‌افزار REST نسخه ۲۰۰۹ به روش نسبی بررسی شد و نمودار مقایسه تغییرهای بیان با استفاده از آزمون آماری Mann- Whitney (nonparametric) در نرم‌افزارGraphPad Prism رسم شد. مقادیر کمتر از ۵ درصد معنادار، در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

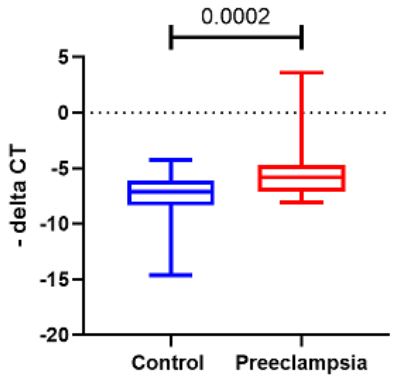
اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران PE و افراد کنترل در جدول ۴ ارائه شده است. همان‌طور که انتظار می رفت مقادیر فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در بیماران PE در مقایسه با گروه کنترل به‌طور قابل‌توجهی بالاتر بود (P-value < ۰/۰۰۰۱). شاخص توده بدنی (BMI) نیز به‌طور قابل‌توجهی در بیماران PE بالاتر از گروه کنترل بود (P-value < ۰/۰۰۰۱).

**جدول ۴- اطلاعات بالینی بیماران PE و افراد کنترل**

| متغیرها | means ± SD کنترل | means ± SD بیمار | P-value |
|---|---|---|---|
| سن مادر | ۲۹/۹ (±۵/۷) | ۳۰/۵ (±۵/۵) | ۰/۷۳۳۰ |
| سن حاملگی هنگام زایمان، هفته | ۳۷/۸ (۲/۵) | ۳۴/۲ (±۵/۰) | ۰/۰۰۱۴ |
| فشارخون سیستولیک، mmHg | ۱۱/۲ (±۰/۸) | ۱۴/۶ (±۱/۱) | <۰۰۰۱* |
| فشارخون دیاستولیک، mmHg | ۶/۶ (±۰/۸) | ۸/۶۴ (±۱/۸) | <۰۰۰۱* |
| شاخص توده بدنی | ۲۳/۳ (±۳/۲) | ۲۸/۹ (±۵/۰) | ۰/۰۰۰۱* |

**برای متغیرهای پیوسته، میانگین (SD ±) برآورد شد. برای مقایسه میانگین توزیع متغیرهای از آزمون t-test استفاده شد.**

نتایج حاصل از نرم‌افزار REST حاکی از آن است که بیان ژن *ACVR2A* در جفت گروه پره‌اکلامپسی ۵/۵ برابر افزایش در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. P-value نمونه‌ها با استفاده از نرم‌افزار prism توسط آزمون آماری Mann- Whitney معادل (P-value 0.0002) است. مطابق با نمودار ۱.




**نمودار۱- بیان ژن *ACVR2A* در جفت گروه پره‌اکلامپسی در مقایسه با گروه کنترل افزایش بیان نشان می‌دهد.**

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-09-09 ]

## بحث

در مطالعه حاضر ژن *ACVR2A* افزایش بیان در بافت جفت PE نسبت به افراد سالم نشان داد. این نتیجه همسو با مطالعه Bai است که به افزایش بیان ژن *ACVR2A* در بیماران PE و نقش ژن مذکور در ایجاد بیماری PE اشاره دارد (۲۵) نتایج مطالعه‌های پیشین درزمینه بررسی ارتباط بیان ژن *ACVR2A* با بیماری PE متفاوت بوده است و مطالعه‌های معدودی بیان این ژن را در سطح mRNA یا پروتئین بررسی کرده‌اند. در سال ۲۰۰۱ Manuelpilla و همکاران کاهش بیان ژن *ACVR2A* را در گروه PE مشاهده کردند و برای نخستین بار لوکالیزیشن پروتئین‌های گیرنده اکتیوین نوع I و II را در جفت و غشای جنین گزارش کردند (۱۸). Moses همکارانش نیز کاهش بیان ژن *ACVR2A* را دربافت دسیدوا گزارش کردند (۳). Casagerandi و همکارانش تغییری در بیان ژن مذکور در بافت جفت مشاهده نکردند (۲۶). Yongو همکارانش بیان ژن *ACVR1* را در حاملگی طبیعی و Sever preeclampsia (SPE) بررسی کردند. نتایج نشان داد ژن گیرنده اکتوین *ACVR1* افزایش بیان ۲۲/۹ برابری در بیماران SPE پیداکرده است (۲۷). افزایش سطح بیان mRNA *ACVR1*، بیماران SPE با دو ژن گیرنده اکتیوین دیگر، *ACVR1C* و *ACVR2A* که قبلاً در SPE کاهش‌یافته بود، در تضاد است (۳). به نظر می‌رسد که افزایش بیان *ACVR1* می‌تواند یک مکانیسم جبرانی برای مقابله با کاهش بیان *ACVR1C* و *ACVR2A* باشد (۲۷). این مشاهده‌ها نشان می‌دهد که بیان کافی *ACVR2A* در عملکرد بهتر دسیدوآ برای بارداری نقش دارد. در مقابل، اختلال بیان *ACVR2A* ممکن است منجر به decidualisation کمتر از حد مطلوب شود و به ایجاد پره‌اکلامپسی کمک کند. همچنین مطالعه‌های in vitro نشان داد کاهش بیان *ACVR2A* می‌تواند منجر به تکثیر و نفوذپذیری اندوتلیال عروقی ناکارآمد شود (۲۸).

نقش *ACVR2A* در پاتوفیزیولوژی PE توسط مطالعه‌های MicroRNA جفت اثبات شده است مطالعه اخیر نشان داد که microRNA، miR-195 بااتصال به ناحیه mRNA *ACVR2A* 3′-UTRترجمه این mRNA را مهار می‌کند. کاهش سطح miR-195 در جفت بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی منجر به افزایش بیان پروتئین *ACVR2A* می‌شود. افزایش بیان *ACVR2A* به‌نوبه خود با مهار تهاجم سلولی تروفوبلاست و ایجاد اختلال در شکل‌گیری عروق جفتی مرتبط است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که محور *ACVR2A* /miR-195 می‌تواند یک هدف درمانی بالقوه برای پیشگیری و درمان پره‌اکلامپسی باشد (۲۵).

## نتیجه‌گیری

نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر حاکی از آن است که بیان ژن *ACVR2A* در جفت زنان مبتلابه پره‌اکلامپسی متفاوت از زنان با بارداری سالم است. همچنین افزایش بیان ژن *ACVR2A* در جفت زنان مبتلابه پره‌اکلامپسی، ممکن است به‌عنوان یک مکانیسم جبرانی برای مقابله با اختلال‌های ایجادشده در جفت در نظر گرفته شود. بااین‌حال، مکانیسم دقیق این افزایش بیان و نقش آن در پاتوفیزیولوژی پره‌اکلامپسی هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. یکی دیگر از یافته‌های مهم و با ارزش مطالعه حاظر این بود که در گروه شاهد variation این ژن تمایل زیادی به سمت پایین میانگین دارد و برعکس در گروه مورد تمایل زیادی نسبت به بالا دارد. از سوی دیگر، نتایج مطالعه‌ها در مورد نقش ژن *ACVR2A* در پره‌اکلامپسی متناقض بوده است، برخی مطالعه‌ها کاهش بیان این ژن را در جفت پره‌اکلامپسی و برخی دیگر افزایش بیان ژن *ACVR2A* را در جفت پره‌اکلامپسی گزارش کرده‌اند و می‌توان عنوان کرد با توجه به اینکه بیان ژن در قسمت‌های مختلف جفت متفاوت است (۱۰، ۲۹) نمونه‌برداری از مناطق مختلف جفت می‌تواند بر نتایج تأثیرگذار باشد. با این حال برای درک بهتر نقش این ژن در پره‌اکلامپسی، نیاز به انجام مطالعه‌های بیشتر است.

## ملاحضات اخلاقی

این پژوهش به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال کد اخلاقی (IR.IAU.TNB.REC.1401.029) رسیده است. رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از همه شرکت‌کنندگان گرفته شد.

## تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-09-09 ]

# References

1. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(6):1102-13.

2. Fitzpatrick E, Johnson MP, Dyer TD, Forrest S, Elliott K, Blangero J, et al. Genetic association of the activin A receptor gene (*ACVR2A*) and pre-eclampsia. Mol Hum Reprod. 2009;15(3):195-204.

3. Moses EK, Fitzpatrick E, Freed KA, Dyer TD, Forrest S, Elliott K, et al. Objective prioritization of positional candidate genes at a quantitative trait locus for pre-eclampsia on 2q22. Mol Hum Reprod. 2006;12(8):505-12.

4. Mendelova A, Holubekova V, Grendar M, Zubor P, Svecova I, Loderer D, et al. Association between 3'UTR polymorphisms in genes *ACVR2A*, AGTR1 and RGS2 and preeclampsia. Gen Physiol Biophys. 2018;37(2):185-92.

5. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. Science. 2005;308(5728):1592-4.

6. Admati I, Skarbianskis N, Hochgerner H, Ophir O, Weiner Z, Yagel S, et al. Two distinct molecular faces of preeclampsia revealed by single-cell transcriptomics. Med. 2023;4(10):687-709.e7.

7. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circ Res. 2019;124(7):1094-112.

8. Yong HEJ, Murthi P, Brennecke SP, Moses EK. Genetic Approaches in Preeclampsia. Methods Mol Biol. 2018;1710:53-72.

9. Yong HEJ, Murthi P, Kalionis B, Keogh RJ, Brennecke SP. Decidual *ACVR2A* regulates extravillous trophoblast functions of adhesion, proliferation, migration and invasion in vitro. Pregnancy Hypertens. 2018;12:189-93.

10. Amin-Beidokhti M, Sadeghi H, Pirjani R, Gachkar L, Gholami M, Mirfakhraie R. Differential expression of Hsa-miR-517a/b in placental tissue may contribute to the pathogenesis of preeclampsia. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2021;22(4):273.

11. Ashraf UM, Hall DL, Rawls AZ, Alexander BT. Epigenetic processes during preeclampsia and effects on fetal development and chronic health. Clin Sci (Lond). 2021;135(19):2307-27.

12. Azimi-Nezhad M, Teymoori A, Ebrahimzadeh-Vesal R. Association of CYP11B2 gene polymorphism with preeclampsia in north east of Iran (Khorasan province). Gene. 2020;733:144358.

13. Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K. [Genetic background of preeclampsia]. Ginekol Pol. 2007;78(10):802-6.

14. Amosco MD, Tavera GR, Villar VAM, Naniong JMA, David-Bustamante LMG, Williams SM, et al. Non-additive effects of *ACVR2A* in preeclampsia in a Philippine population. BMC Pregnancy Childbirth. 2019;19(1):11.

15. Thulluru HK, Michel OJ, Oudejans CB, van Dijk M. *ACVR2A* promoter polymorphism rs1424954 in the Activin-A signaling pathway in trophoblasts. Placenta. 2015;36(4):345-9.

16. Lokki AI, Klemetti MM, Heino S, Hiltunen L, Heinonen S, Laivuori H. Association of the rs1424954 polymorphism of the *ACVR2A* gene with the risk of pre-eclampsia is not replicated in a Finnish study population. BMC Res Notes. 2011;4:545.

17. Glotov AS, Kazakov SV, Vashukova ES, Pakin VS, Danilova MM, Nasykhova YA, et al. Targeted sequencing analysis of *ACVR2A* gene identifies novel risk variants associated with preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(17):2790-6.

18. Manuelpillai U, Schneider-Kolsky M, Dole A, Wallace EM. Activin A and activin receptors in gestational tissue from preeclamptic pregnancies. J Endocrinol. 2001;171(1):57-64.

19. D'Antona D, Reis FM, Benedetto C, Evans LW, Groome NP, de Kretser DM, et al. Increased maternal serum activin A but not follistatin levels in pregnant women with hypertensive disorders. J Endocrinol. 2000;165(1):157-62.

20. Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CW, Ledger WL. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for pre-eclampsia. Lancet. 1997;349(9061):1285-8.

21. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol. 2020;135(6):e237-e60.

22. Libus J, Storchová H. Quantification of cDNA generated by reverse transcription of total RNA provides a simple alternative tool for quantitative RT-PCR normalization. Biotechniques. 2006;41(2):156, 8, 60 passim.

23. Ye J, Coulouris G, Zaretskaya I, Cutcutache I, Rozen S, Madden TL. Primer-BLAST: a tool to design target-specific primers for polymerase chain reaction. BMC Bioinformatics. 2012;13:134.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-09-09 ]

24. Song X, Luo X, Gao Q, Wang Y, Gao Q, Long W. Dysregulation of LncRNAs in placenta and pathogenesis of preeclampsia .Current Drug Targets. 2017;18(10):1165-70.

25. Bai Y, Yang W, Yang HX, Liao Q, Ye G, Fu G, et al. Downregulated miR-195 detected in preeclamptic placenta affects trophoblast cell invasion via modulating ActRIIA expression. PLoS One. 2012;7(6):e38875.

26. Casagrandi D, Bearfield C, Geary J, Redman CW, Muttukrishna S. Inhibin, activin, follistatin, activin receptors and beta-glycan gene expression in the placental tissue of patients with pre-eclampsia. Mol Hum Reprod. 2003;9(4):199-203.

27. Yong HE, Murthi P, Borg A, Kalionis B, Moses EK, Brennecke SP, et al. Increased decidual mRNA expression levels of candidate maternal pre-eclampsia susceptibility genes are associated with clinical severity. Placenta. 2014;35(2):117-24.

28. Brennecke S, Yong H, Murthi P, Kalionis B, Cartwright J, Keogh R. 52 Altered *ACVR2A* expression modifies the response of vascular endothelial cells to normotensive and preeclamptic activin a concentrations: Endothelial dysfunction, anti-angiogenic factors. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2016;6(3):161.

29. Sahay AS, Jadhav AT, Sundrani DP, Wagh GN, Mehendale SS, Chavan-Gautam P, et al. VEGF and VEGFR1 levels in different regions of the normal and preeclampsia placentae. Mol Cell Biochem. 2018;438(1-2):141-52.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-09-09 ]