

Association of miR-143 rs41291957 and rs4705342 genetic variants with endometriosis risk in infertile women

Nimi-Hoveidi E¹, Kohan L^{1*}, Hashemi SS²

1- Department of Biology, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, I. R. Iran.

2- Department of Stem Cell, Mother and Child Ghadir Hospital, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, I. R. Iran.

Received April 8, 2016; Accepted September 4, 2016

Abstract:

Background: Infertility is one of the major human problems. One of the most important causes of infertility is endometriosis. Endometriosis, defined as the growth of endometrial tissue outside the uterine cavity, is a common gynecological disorder. Recent research has shown that miRNAs and their target mRNAs are differentially expressed in endometriosis. The aim of this study was to investigate the association of miR-143 rs41291957 and rs4705342 gene variants with endometriosis in infertile women.

Materials and Methods: This case-control study was done on Iranian women (n=303) from March to February 2014. Blood samples from infertile women (n=77) with endometriosis and age-matched healthy women (n=226) at the Zeinabieh Hospital (Shiraz, Iran) were collected. The MiR-143 rs4705342 and rs41291657 genotypes were determined using Tetra-ARMS PCR and PCR-RFLP methods, respectively.

Results: There was a significant difference in the genotype distribution and allele frequency of rs4705342 polymorphism between case and control groups; TC genotype (OR: 2.3, 95% CI: 1-5.3, $P=0.04$) and C allele were associated with an increased risk of endometriosis (OR: 2.24, 95% CI: 1-4.9, $P=0.04$). Also, an allele of rs41291957 polymorphism showed a significant association with susceptibility to endometriosis (OR: 2, 95% CI: 1-4, $P=0.04$).

Conclusion: The finding of this study indicated that for the first time, there was a significant association between miR-143 polymorphisms and the risk of endometriosis. Further studies in other populations with larger samples are needed to confirm these findings.

Keywords: Infertility, Endometriosis, MiR-143, Polymorphism, miRNA

* Corresponding Author.

Email: kohan@iaua.ac.ir

Tel: 0098 917 719 3094

Fax: 0098 714 352 2483

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, December, 2016; Vol. 20, No 5, Pages 441-446

Please cite this article as: Nimi-Hoveidi E, Kohan L, Hashemi SS. Association of miR-143 rs41291957 and rs4705342 genetic variants with endometriosis risk in infertile women. *Feyz* 2016; 20(5): 441-6.

بررسی ارتباط واریانت‌های ژنتیکی rs41291957 و rs4705342 ژن miR-143 با خطر ابتلا به اندومتريوز در زنان نابارور

الهه نیمی هویدی^۱، لیلا کهن^{۲*}، سیده سارا هاشمی^۳

خلاصه:

سابقه و هدف: ناباروری یکی از مشکلات عمده در زندگی افراد است و یکی از دلایل مهم آن بیماری اندومتريوز است. اندومتريوز یکی از شایع‌ترین بیماری‌های سیستم تناسلی زنان است که به‌صورت رشد بافت اندومتر در خارج از رحم تعریف می‌شود. مطالعات اخیر نشان داده است که miRNAها و mRNAهای هدف آنها در اندومتريوز بیان متفاوتی دارند. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط واریانت‌های ژنتیکی rs41291957 و rs4705342 ژن miR-143 با ابتلا به اندومتريوز در زنان نابارور می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه موردشاهدی روی ۳۰۳ زن ایرانی صورت گرفت. نمونه خون از ۷۷ زن نابارور مبتلا به اندومتريوز و ۲۲۶ زن سالم که از لحاظ سن با گروه بیمار همسان‌سازی شدند در بیمارستان زینیه شیراز جمع‌آوری شد. ژنوتیپ‌های rs4705342 و rs41291657 به ترتیب با استفاده از تکنیک Tetra-ARMS PCR و PCR-RFLP تعیین شدند.

نتایج: تفاوت معنی‌داری بین بیماران نابارور مبتلا به اندومتريوز و گروه کنترل از نظر توزیع ژنوتیپی و فراوانی آللی پلی‌مورفیسم rs4705342 وجود داشت: ژنوتیپ TC (OR: 2.3, 95%CI: 1-5.3, P=0.04) و آلل C (OR: 2.24, 95% CI: 1-4.9, P=0.04) با افزایش خطر ابتلا به اندومتريوز همراه بودند. هم‌چنین، آلل A در پلی‌مورفیسم rs41291957 ارتباط معنی‌داری را با استعداد ابتلا به اندومتريوز نشان داد (OR: 2, 95%CI: 1-4, P=0.04).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه برای اولین بار نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم‌های miR-143 و ابتلا به اندومتريوز وجود دارد.

واژگان کلیدی: ناباروری، اندومتريوز، miR-143، پلی‌مورفیسم، miRNA

دو ماه‌نامه علمی-پژوهشی فیض، دوره بیستم، شماره ۵، آذر و دی ۱۳۹۵، صفحات ۴۴۶-۴۴۱

مقدمه

شیوع این بیماری ۵-۵/۰ درصد در زنان بارور و ۴۰-۲۵ درصد در زنان نابارور می‌باشد [۳]. رابطه بین اندومتريوز و ناباروری سال‌ها مورد بحث قرار گرفته است. علی‌رغم تلاش‌های بسیاری که در این زمینه صورت گرفته است، هنوز یک مکانیسم واحد که بتواند ارتباط بین اندومتريوز و ناباروری را به‌طور کامل توضیح دهد وجود ندارد. از جمله مکانیسم‌های ایجاد کننده ناباروری در بیماری اندومتريوز، می‌توان به تغییر شکل لگن، اختلالات تخمک گذاری و غدد درون‌ریز، تغییر عملکرد صفاق و نیز تغییرات هورمونی اشاره کرد [۴]. اخیراً مطالعات مولکولی به‌طور قابل توجهی روی بیان، تنظیم و توارث ژن‌ها در بیماری اندومتريوز متمرکز شده است [۵، ۶]. کشف اخیر microRNAها و افزایش درک از عملکرد تنظیمی آنها در فرایندهای سلولی، دیدگاه‌های جدیدی نسبت به تنظیم بیان ژن فراهم کرده است [۷]. miRNA-ها، زیرگروه بزرگی از RNAهای غیرکدکننده ۲۴-۱۸ نوکلئوتیدی هستند که از نظر تکاملی حفاظت شده می‌باشند [۸]. این مولکول‌ها تنظیم بیان ژن را پس از رونویسی از طریق تخریب mRNA و یا مهار ترجمه توسط اتصال به ناحیه ترجمه نشدنی mRNA ۳' هدف انجام می‌دهند [۹]. بیان نابه‌جای miRNAها همراه با آسیب عملکرد سلولی و فرایندهای پاتولوژیکی خاصی مانند بیماری‌های زنان، سرطان، بیماری‌های عفونی و بیماری‌های قلبی-عروقی است.

ناباروری یکی از مشکلات عمده زندگی برخی افراد است که در بسیاری از موارد موجب گسیختگی زوج‌ها و مشکلات و عوارض بعدی در زندگی اجتماعی می‌گردد [۱]. در کشور ایران بین ۲ تا ۳ میلیون زوج نابارور وجود دارند که هر ساله حدود صد هزار نفر به آنها اضافه می‌شود [۲]. یکی از دلایل مهم ناباروری در زنان، اندومتريوز است. اندومتريوز، یک بیماری وابسته به استروژن است که به‌صورت حضور بافت اندومتر در خارج از حفره رحم تعریف می‌شود.

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست شناسی، واحد ارسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، ارسنجان، ایران
^۲ استادیار، گروه زیست شناسی، واحد ارسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، ارسنجان، ایران
^۳ استادیار، گروه سلول‌های بنیادی، بیمارستان مادر و کودک غدیر، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

* **نشانی نویسنده مسئول:**
استان فارس، ارسنجان، بلوار دانشگاه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، گروه زیست شناسی
تلفن: ۰۹۱۷۷۱۹۳۰۹۴
پست الکترونیک: kohan@iaua.ac.ir
کتابخانه دریافت: ۹۵/۱/۲۰
کتابخانه پذیرش نهایی: ۹۵/۶/۱۴
دوره نویسی: ۰۷۲۹۷۶۲۲۴۸۳

های داخلی (FI و RI) قطعات اختصاصی بر اساس آلل را تکثیر می‌نمایند. توالی پرایمرها و اندازه قطعات مربوط به تعیین ژنوتیپ هر دو پلی مورفیسم مورد مطالعه در جدول شماره ۱ آمده است. واکنش PCR طبق دستورالعمل کیت تجاری (Amplicon، دانمارک) انجام شد. برنامه PCR به صورت یک مرحله دنا-تورا-سیون اولیه ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و در ادامه ۳۰ چرخه شامل دنا-توراسیون ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه، اتصال پرایمر ۵۸ درجه سانتی‌گراد برای rs4705342 و ۶۰ درجه سانتی‌گراد برای rs41291657 به مدت ۳۵ ثانیه و دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای مدت ۴۵ ثانیه به منظور گسترش انجام شد. این مرحله با ۱ سیکل شامل ۷۲ سانتی‌گراد برای مدت ۱۰ دقیقه به-منظور طول‌سازی نهایی دنبال شد. سپس، جهت تعیین ژنوتیپ rs4705342 محصول حاصل از Tetra-ARMS PCR الکترو-فورز شد و برای پلی مورفیسم rs41291657 محصول PCR توسط آنزیم *MspI* هضم آنزیمی شد. به منظور تایید صحت خوانش ژنوتیپ‌ها حدود ۱۵ درصد از کل نمونه‌ها به‌طور تصادفی انتخاب شده و مجدداً تکنیک‌های Tetra-ARMS PCR و PCR-RFLP روی آنها انجام گرفت که کلیه نمونه‌ها ژنوتیپ‌های خوانش قبل را تایید کردند. مقایسه ژنوتیپ‌های مشاهده شده و مورد انتظار جهت بررسی تعادل هاردی-واینبرگ با استفاده از محاسبه مجذور کای (χ^2) صورت گرفت. بررسی و مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌های واریانت‌های ژنتیکی rs41291957 و rs4705342 ژن miR-143 بین گروه‌های بیمار و کنترل با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک و محاسبه OR بافاصله اطمینان ۹۵ درصد به‌وسیله نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج

شکل شماره ۱ نتایج حاصل از تعیین ژنوتیپ پلی-مورفیسم‌های rs41291957 و rs4705342 ژن miR-143 را روی ژل آگاروز ۲ درصد نشان می‌دهد. فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم‌های rs41291957 و rs4705342 ژن miR-143 در جدول شماره ۲ آورده شده است. نتایج حاصل از بررسی توزیع ژنوتیپ‌ها نشان داد که گروه کنترل ($P=0/6$ و $df=2$) و بیمار ($\chi^2=0/27$ و $P=0/5$ و $df=2$) برای توزیع ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم rs4705342 miR143 در تعادل هاردی-واینبرگ می‌باشند. هم‌چنین، توزیع ژنوتیپ‌های پلی-مورفیسم rs41291957 نیز در دو گروه کنترل ($P=0/4$ و $df=2$) و بیمار ($\chi^2=0/65$ و $P=0/1$ و $df=2$) انحرافی از تعادل هاردی-واینبرگ نشان نداد. فراوانی ژنوتیپ TC در گروه

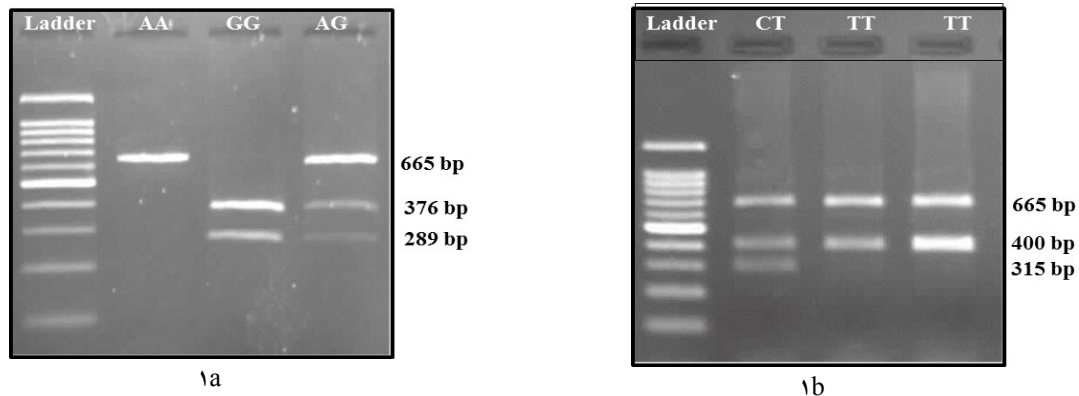
تحقیقات اخیر نشان می‌دهند که miRNAها و mRNAهای هدف آنها در اندومتريوز بیان متفاوتی دارند و می‌توانند نقش مهمی در بیماری‌زایی این اختلال داشته باشند [۱۰]. افزایش بیان miR-143 باعث تهاجم و متاستاز سلول‌های سرطانی می‌شود؛ با توجه به اینکه بیماری اندومتريوز ویژگی‌های بالینی مشابه تومور-های بدخیم مانند تهاجم موضعی و متاستاز دارد miR-143 می‌تواند در این بیماری نیز هدف مستقیم و عملکردی تهاجم بافتی باشد؛ بدین صورت که افزایش بیان miR-143 از طریق مهار بیان ژن FNDC3B باعث حرکت و جابه‌جایی سلول‌های اندومتر رحم، کاشته شدن آنها در خارج از حفره رحمی و در نهایت اندو-متریوز می‌گردد [۱۱]. پلی مورفیسم‌های rs4705342 T>C و rs41291957 A/G در ناحیه پروموتور ژن miR-143 قرار داشته و می‌توانند بیان این ژن را تحت تاثیر قرار دهند. بنابراین، در این مطالعه ارتباط واریانت‌های ژنتیکی rs41291957 و rs4705342 ژن mir-143 با خطر ابتلا به اندومتريوز در زنان نابارور بررسی شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه موردشاهدی روی ۳۰۳ زن (۷۷ زن نابارور مبتلا به اندومتريوز و ۲۲۶ زن بارور سالم به‌عنوان گروه کنترل) انجام گرفت. میانگین سنی گروه کنترل $31/8 \pm 6/4$ سال و گروه بیمار $33/1 \pm 6/1$ سال بود که ارتباط آماری معنی‌داری بین میانگین سنی دو گروه مشاهده نشد ($P=0/11$). نمونه‌های بیمار و سالم از بیمارستان زینبیه شیراز پس از تأیید توسط پزشک متخصص در فاصله زمانی فروردین ۱۳۹۳ تا اسفند ۱۳۹۴ جمع‌آوری گردیدند. تشخیص بیماری به‌کمک پزشک متخصص زنان و زایمان و با روش لاپاراسکوپی صورت گرفت. کلیه بیماران در مرحله ۳ و ۴ بیماری بودند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: وجود لیوما، کارسینوما، تخمدان و رحم، فیبروئید و بیماری‌های التهابی لگن، انواع سرطان و بیماری‌های متابولیک. به‌منظور تعیین ژنوتیپ، پس از اخذ رضایت آگاهانه، از افراد مورد مطالعه ۵ سی‌سی خون گرفته شد و درون لوله‌های حاوی EDTA منتقل گردید. نمونه‌های جمع‌آوری شده به آزمایشگاه منتقل شد و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. استخراج DNA از خون محیطی به‌کمک روش Salting out انجام گرفت [۱۲]. ژنوتیپ‌های rs4705342 و rs41291657 به‌ترتیب با استفاده از تکنیک Tetra-ARMS PCR و PCR-RFLP تعیین شدند. در تکنیک Tetra-ARMS PCR از چهار پرایمر به‌طور هم‌زمان استفاده می‌شود که پرایمرهای خارجی (FO و RO) باند کنترل و پرایمر-

نشان دادند. هم چنین فراوانی آلل A در گروه کنترل ۲۳ (۵ درصد) و در گروه بیمار ۱۵ (۱۰ درصد) بود. ارتباط معنی داری بین آلل A در جایگاه پلی مورف rs41291957 و ابتلا به بیماری مشاهده شد (OR: 2, 95%CI: 1-4, P=0.04).

بیمار و کنترل به ترتیب ۱۵ (۶/۶ درصد) و ۱۱ (۴/۳ درصد) و فراوانی آلل C در گروه های کنترل و بیمار به ترتیب ۱۵ (۳ درصد) و ۱۱ (۷ درصد) بود. ژنوتیپ TC (OR: 2.3, 95%CI: 1-5.3, P=0.04) و آلل C (OR: 2.24, 95%CI: 1-4.9, P=0.04) در جایگاه پلی مورف rs4705342 ارتباط معنی داری را با بیماری



شکل شماره ۱- نتیجه تعیین ژنوتیپ پلی مورفیسم های rs4705342 و rs41291957 ژن miR-143 مارکر (Ladder): ۱۰۰ جفت باز، ۱a: پلی مورفیسم rs41291957. قطعات ۳۷۶ bp و ۲۸۹ bp جفت باز معرف آلل G. قطعه ۶۶۵ bp معرف آلل A می باشد. ۱b: پلی مورفیسم rs4705342. قطعه ۳۱۵ bp مربوط به آلل C. قطعه ۴۰۰ bp مربوط به آلل T و قطعه ۶۶۵ bp باند کنترل داخلی می باشد.

جدول شماره ۱- توالی پرایمرهای مورد استفاده برای تعیین ژنوتیپ پلی مورفیسم های rs4705342 و rs41291957

پرایمر	توالی (۵' به ۳')	اندازه قطعه (bp)
miR-143 rs41291957		
Primer-F	GGGGCATGGCATCAAAAAGGTAGG	۶۶۵
Primer-R	AGTGGCTGATAGTATGGAGTCTGG	
miR-143 rs4705342		
FO	CCACTTGATTAGAGACCTAGCAC	۶۶۵
RO	ATTTAGAAGGAGGACATTTAGTGAG	
FI (C allele)	GCTCGATGATATAAAAATGTTAAGTACAAC	۳۱۵
RI (T allele)	TCCAGCCTAACAGCATCATGCA	۴۰۰

جدول شماره ۲- مقایسه فراوانی آللی و ژنوتیپی پلی مورفیسم های rs4705342 و rs41291957 در گروه های کنترل و بیمار

ژنوتیپ/آلل	کنترل (درصد)		بیمار (درصد)		P
	N=۲۲۶	(درصد)	N=۷	(درصد)	
rs4705342 پلی مورفیسم					
TT	۲۱۱ (۹۳/۴)	۹۳	۶۶ (۸۵/۷)	۸۵	-
TC	۱۵ (۶/۶)	۶	۱۱ (۱۴/۳)	۱۴	۰/۰۴
CC	۰	۰	۰	۰	-
T	۴۳۷ (۹۷)	۹۷	۱۴۳ (۹۳)	۹۳	-
C	۱۵ (۳)	۳	۱۱ (۷)	۷	۰/۰۴
rs41291957 پلی مورفیسم					
GG	۲۰۳ (۸۹/۸)	۸۹	۶۴ (۸۳/۱)	۸۳	-
AG	۲۳ (۱۰/۲)	۱۰	۱۱ (۱۴/۳)	۱۴	۰/۰۳
AA	۰	۰	۲ (۲/۶)	۲	-
AG+AA	۲۳ (۱۰/۲)	۱۰	۱۳ (۱۶/۹)	۱۶	۰/۱۲
G	۴۲۹ (۹۵)	۹۵	۱۳۹ (۹۰)	۹۰	-
A	۲۳ (۵)	۵	۱۵ (۱۰)	۱۰	۰/۰۴

بحث

جایگاه با افزایش خطر ابتلا به بیماری همراه بود. پلی مورفیسم rs41291957 A/G در موقعیت ۹۱- نسبت به اولین نوکلئوتید pre-miR-143 واقع است. این واریانت رونویسی یا پردازش miRNA-143 را تحت تاثیر قرار داده و در نتیجه منجر به تغییر بیان miRNA بالغ می‌گردد [۲۱]. Li و همکاران با تجزیه و تحلیل SNPهای مختلف در منطقه پرموتری miR-143/145 در یک مطالعه موردشاهدی نشان دادند که آلل جهش یافته rs41291957 به طور قابل توجهی با افزایش خطر سرطان کولورکتال همراه می‌باشد [۲۲]؛ این درحالی است که در جامعه مورد مطالعه Yang و همکاران ارتباط معنی داری بین rs41291957 A/G pri-miR-143 و استعداد ژنتیکی ابتلا به بیماری قلبی مادرزادی یافت نشد [۲۱]. در تحقیق حاضر بررسی پلی مورفیسم rs41291957 ژن miR-143 در زنان نابارور مبتلا به اندومتروز نشان داد که آلل A در این جایگاه با افزایش خطر ابتلا به اندومتروز همراه است. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم بررسی برهم-کنش ژن-ژن و ژن-محیط و همچنین عدم دستیابی به تعداد نمونه بیمار بیشتر به دلایل شیوع کم این بیماری و عدم همکاری افراد اشاره کرد. با توجه به اینکه مطالعه حاضر اولین تحقیق در ارتباط با بررسی پلی مورفیسم‌های rs41291957 و rs4705342 ژن miR-143 در زنان نابارور مبتلا به اندومتروز است، پیشنهاد می‌گردد جهت تایید نتایج این تحقیق در سطح وسیع‌تر و در جمعیت‌های نژادی مختلف تکرار گردد.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر اولین گزارش در مورد پلی مورفیسم‌های ژن miR-143 و اندومتروز می‌باشد. در این مطالعه، پلی مورفیسم‌های rs41291957 و rs4705342 ژن miR-143 در زنان نابارور مبتلا به اندومتروز بررسی شد؛ نتایج بیان‌گر آن بود که تغییرات نوکلئوتیدی در این جایگاه پلی مورف با افزایش خطر ابتلا به اندومتروز همراه می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد می‌باشد که بدین وسیله نویسندگان مقاله از کارشناسان محترم آزمایشگاه سرکار خانم‌ها نسیمه جعفری و نجمه نوروزی بابت همکاری صمیمانه در پیش‌برد مراحل عملی تحقیق و کلیه افراد شرکت کننده در تحقیق کمال تقدیر و تشکر را دارند.

اندومتروز یک بیماری خوش‌خیم، تهاجمی و وابسته به استروژن است. این بیماری یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن زنان است که در آن غدد و استرومای اندومتر در خارج از رحم یافت می‌شود [۱۵-۱۳]. از سایر علائم و عوارض وابسته به این بیماری می‌توان مقاربت دردناک، درد هنگام قاعدگی، سوزش ادرار، خونریزی غیرطبیعی رحم یا لکه بینی و ناباروری را نام برد [۱۶]. زنان مبتلا به اندومتروز ۲۰ برابر زنان بدون اندومتروز دچار ناباروری می‌شوند [۱۷]. اخیراً تحقیقات گسترده‌ای در زمینه تغییرات ژنتیکی در بیماری‌زایی اندومتروز، از جمله تغییرات بیان ژن انجام شده است [۱۸]. در سال ۲۰۱۴ نیز گزارشی مبنی بر افزایش بیان miRNA-143 در بیماران اندومتروز ارائه شده است [۱۱]. Zheng و همکاران بیان miR-143 را در نمونه‌های اندومتر نرمال و اندومتر خارج رحمی مورد مقایسه قرار دادند. نتایج حاصل از مطالعه آن‌ها نشان داد که بیان miR-143 در نمونه‌های اندومتر خارج رحمی در مقایسه با اندومتر نرمال افزایش یافته بود [۱۱]. miR-143 با هدف قرار دادن و سرکوب ژن‌هایی که در مهار تهاجم بافتی نقش دارند موجب متاستاز و مهاجرت سلولی می‌گردد. نقش این microRNA در پاتوژنز بسیاری از انواع سرطان به اثبات رسیده است. از آنجایی که مکانیسم مهاجرت سلولی و تهاجم بافتی در سرطان و اندومتروز مشابه می‌باشد، به نظر می‌رسد که miR-143 باید در پاتوژنز اندومتروز نیز درگیر باشد [۱۱]. پلی مورفیسم rs4705342 در منطقه پرموتری ژن miR-143 بوده و سهم بالقوه‌ای در بیان این miRNA دارد. یافته‌ها بیان‌گر اهمیت و اثر متفاوت نقش rs4705342 در بیماری‌های مختلف است [۱۹]. محققین در سال ۲۰۱۴ در یک جمعیت چینی SNPهایی را در ۱۰۰۰bp بالادست جایگاه شروع رونویسی miRNA-143 شناسایی کردند. آن‌ها در نهایت نشان دادند که rs4705342T>C منجر به کاهش بیان miRNA-143 شده که با خطر ابتلا به سرطان پروستات همراه است و آلل C اثر محافظتی بر ابتلا به بیماری دارد. هم‌راستا با این مطالعه مورد-شاهدی، مطالعات کاربردی نیز نشان داده‌اند که پرموتری miRNA-143 با آلل C دارای افزایش فعالیت رونویسی است [۲۰]. در مطالعه حاضر اثر پلی مورفیسم rs4705342 ژن miR-143 بر زنان نابارور مبتلا به اندومتروز به عنوان بخشی از اهداف تحقیق مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که در افراد حامل ژنوتیپ TC نسبت به افراد دارای ژنوتیپ TT خطر ابتلا به اندومتروز بیشتر می‌باشد ($P=0/04$). هم‌چنین، آلل C در این

References:

- [1] Motovali-Bashi M, Hojati Z, Rezaei Z, Hemmati S. Investigation of association between genetic diversities in Yq11.223 region with men infertility in Isfahan population. *J Isfahan Med Sch* 2011; 142(2): 707-14. [in Persian]
- [2] Motovali-bashi M, Miroliaei M, Sedaghat S, Ahmadi SM. Effect of PON1 L55M polymorphism on infertility among Iranian females population. *Iran J Biol* 2012; 2(25): 230-9. [in Persian]
- [3] Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and Infertility: Epidemiology and Evidence-based T treatments. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1127(1): 92–100.
- [4] Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27(8): 441–7.
- [5] Pandey MK, Rani R, Agrawal S. An update in recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272(2): 95–108.
- [6] Pan Q, Luo X, Toloubeydokhti T, Chegini N. The expression profile of micro-RNA in endometrium and endometriosis and the influence of ovarian steroids on their expression. *Mol Hum Reprod* 2007; 13(11):797–806.
- [7] Pan Q, Luo X, Chegini N. Differential expression of microRNAs in myometrium and leiomyomas and regulation by ovarian steroids. *J Cell Mol Med* 2008; 12(1): 227–40.
- [8] Ruan K, Fang X, Ouyang G. MicroRNAs: novel regulators in the hallmarks of human cancer. *Cancer Lett* 2009; 285(2):116-26.
- [9] Kim M, Kasinski AL, Slack FJ. MicroRNA therapeutics in preclinical cancer models. *Lancet Oncol* 2011; 12(4): 319-21.
- [10] Santamaria X, Taylor H. MicroRNA and gynecological reproductive diseases. *Fertil Steril* 2014; 101(6): 1545–51.
- [11] Zheng B, Xue X, Zhao Y, Chen J, Xu Ch-Y and Duan P. The differential expression of microRNA-143/145 in endometriosis. *Iran J Reprod Med* 2014; 12(8): 555-60.
- [12] Kohan L, Zarei A, Fallahi S, Tabiee O. Association between vaspin rs2236242 gene polymorphism and polycystic ovary syndrome risk. *Gene* 2014; 539(2): 209-12.
- [13] Bulun SE. Mechanisms of disease endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360(3): 268-79.
- [14] Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA, Pashos CL. Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86:1561–72.
- [15] Hemmings R, Rivard M, Olive DL, Poliquin-Fleury J, Gagné D, Hugo P, et al. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 81(6): 1513–21.
- [16] Fassbender A, Vodolazkaia A, Saunders P, Lebovic D, Waelkens E, De Moor B, et al. Biomarkers of endometriosis. *Fertil Steril* 2013; 99(4): 1135–45.
- [17] Low WY, Edelmann RJ, Sutton C. A psychological profile of endometriosis patients in comparison to patients with pelvic pain of other origins. *J Psychosom Res* 1993; 37(2): 111-6.
- [18] Zhao W, Zhao SP, Zhao YH. MicroRNA-143/-145 in Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 531740.
- [19] Fu X, Guo L, Jiang ZM, Zhao LS, Xu AG. An miR-143 promoter variant associated with essential hypertension. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(7):1813-7.
- [20] Chu H, Zhong D, Tang J, Li J, Xue Y, Tong N, et al. A functional variant in miR-143 promoter contributes to prostate cancer risk. *Arch Toxicol* 2016; 90(2): 403-14.
- [21] Yang L, Gao X, Luo H, Huang Q, Wei Y, Zhang G, et al. No Association of Pri-miR-143 rs41291957 Polymorphism with the Risk of Congenital Heart Disease in a Chinese Population. *Pediatr Cardiol* 2014; 35(6): 1057-61.
- [22] Li L, Pan X, Li Z, Bai P, Jin H, Wang T, et al. Association between polymorphisms in the promoter region of miR-143/145 and risk of colorectal cancer. *Hum Immunol* 2013; 74(8): 993-7.