

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

**Nimi-Hoveidi E<sup>1</sup>, Kohan L<sup>1\*</sup>, Hashemi SS<sup>2</sup>**

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*

# بررسی ارتباط واریانت‌های ژنتیکی rs4705342 و rs41291957 با خطر ابتلا به اندومتریوز در زنان نابارور

الهه نیمی هویدی<sup>۱</sup>، لیلا کهن<sup>۲\*</sup>، سیده سارا هاشمی<sup>۳</sup>

## خلاصه:

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

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

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

**واژگان کلیدی:** ناباروری، اندومتریوز، miR-143، پلی‌مورفیسم، mRNA

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

شیوع این بیماری ۵/۵٪ در صد در زنان بارور و ۴۰-۴۵ درصد در زنان نابارور می‌باشد [۳]. رابطه بین اندومتریوز 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 اندومتریوز و ناباروری را به طور کامل توضیح دهد وجود ندارد. از جمله مکانیسم‌های ایجاد کننده ناباروری در بیماری اندومتریوز، می‌توان به تغییر شکل لگن، اختلالات تخمک گذاری و غدد درون‌ریز، تغییر عملکرد صفاق و نیز تغییرات هورمونی اشاره کرد [۴]. اخیراً مطالعات مولکولی به طور قابل توجهی روی بیان، تنظیم و توارث ژن‌ها در بیماری اندومتریوز 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]. miRNAها، زیرگروه بزرگی از RNAهای غیرکدکننده ۱۸-۲۴ نوکلئوتیدی هستند که از نظر نکاملی 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 ۳' mRNA هدف انجام می‌دهند [۹]. بیان نابهجهای miRNAها همراه با آسیب عملکرد سلولی و فرایندهای پاتولوژیکی خاصی مانند بیماری‌های زنان، سرطان، بیماری‌های عفونی و بیماری‌های قلبی-عروقی است.

## مقدمه

ناباروری یکی از مشکلات عمدۀ 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 هرساله حدود صد هزار نفر به آنها اضافه می‌شود [۲]. یکی از دلایل مهم ناباروری در زنان، اندومتریوز است. اندومتریوز، یک بیماری وابسته به استروژن است که به صورت حضور بافت اندومتر در خارج از حفره رحم تعریف می‌شود.

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست‌شناسی، واحد ارسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، ارسنجان، ایران

<sup>۲</sup> استادیار، گروه زیست‌شناسی، واحد ارسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، ارسنجان، ایران

<sup>۳</sup> استادیار، گروه سلوهای بنیادی، بیمارستان مادر و کودک غدیر، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

\***لشان نویسنده مسئول:**

استان فارس، ارسنجان، بلوار دانشگاه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، گروه زیست‌شناسی

تلفن: ۰۷۲۹۷۶۲۲۴۸۳، دوronline: ۹۱۷۷۱۹۳۰۹۴

پست الکترونیک: kohan@iaua.ac.ir

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۵/۶/۱۴، تاریخ دریافت: ۹۵/۱/۲۰

های داخلی (FI و RI) قطعات اختصاصی بر اساس آلل را تکثیر می‌نمایند. توالی پرایمرها و اندازه قطعات مربوط به تعیین ژنتوتیپ هر دو پلی‌مورفیسم مورد مطالعه در جدول شماره ۱ آمده است. واکنش PCR طبق دستورالعمل کیت تجاری Amplicon (Danmarک) انجام شد. برنامه PCR به صورت یک مرحله دناتورا-سیون اولیه ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و در ادامه ۳۰ چرخه شامل دناتوراسیون 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 طویل‌سازی نهایی دنبال شد. سپس، جهت تعیین ژنتوتیپ PCR-RFLP محصول حاصل از Tetra-ARMS PCR فورز شد و برای پلی‌مورفیسم rs41291657 محصول PCR توسط آنزیم *MspI* هضم آنزیمی شد. به منظور تایید صحت خوانش ژنتوتیپ‌ها حدود ۱۵ درصد از کل نمونه‌ها به طور تصادفی انتخاب شده و مجدداً تکنیک‌های Tetra-ARMS PCR و PCR-RFLP روی آنها انجام گرفت که کلیه نمونه‌ها ژنتوتیپ‌های خوانش قبل را تایید کردند. مقایسه ژنتوتیپ‌های مشاهده شده و مورد انتظار جهت بررسی تعادل هارדי-واینرگ با استفاده از محاسبه مجدور کای ( $\chi^2$ ) صورت گرفت. بررسی و مقایسه فراوانی ژنتوتیپ‌های واریانت‌های ژنتیکی rs41291957 و rs4705342 ژن mir-143 بین گروه‌های بیمار و کنترل با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک و محاسبه OR با فاصله اطمینان ۹۵ درصد به وسیله نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ مورد بررسی قرار گرفت.

### نتایج

شکل شماره ۱ نتایج حاصل از تعیین ژنتوتیپ پلی‌مورفیسم‌های rs41291957 و rs4705342 ژن miR-143 را روی ژل آکاروز ۲ درصد نشان می‌دهد. فراوانی ژنتوتیپ و آللی پلی‌مورفیسم‌های rs41291957 و rs4705342 ژن miR-143 در جدول شماره ۲ آورده شده است. نتایج حاصل از بررسی توزیع ژنتوتیپ‌ها نشان داد که گروه کنترل ( $P=0/6$  و  $df=2$ ) و بیمار ( $P=0/5$  و  $df=2$ ) برای توزیع  $\chi^2=0/27$  و  $\chi^2=0/45$  به ترتیب با احتمال  $P=0/05$  و  $P=0/01$  و  $df=2$  از اخذ رضایت آگاهانه، از افراد مورد مطالعه ۵ سی‌سی خون لگن، انواع سرطان و بیماری‌های متابولیک. به منظور تعیین ژنتوتیپ، پس از اخذ رضایت آگاهانه، از افراد مورد مطالعه EDTA متقل گردید. نمونه‌های جمع‌آوری شده به آزمایشگاه متقل شد و در دمای ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. استخراج DNA از خون محیطی به کمک روش Salting out انجام گرفت [۱۲]. ژنتوتیپ‌های rs41291657 و rs4705342 به ترتیب با استفاده از تکنیک PCR-RFLP و Tetra-ARMS PCR تعیین شدند. در تکنیک Tetra-ARMS PCR از چهار پرایمر به طور همزمان استفاده شود که پرایمرهای خارجی (FO) و پرایمر-

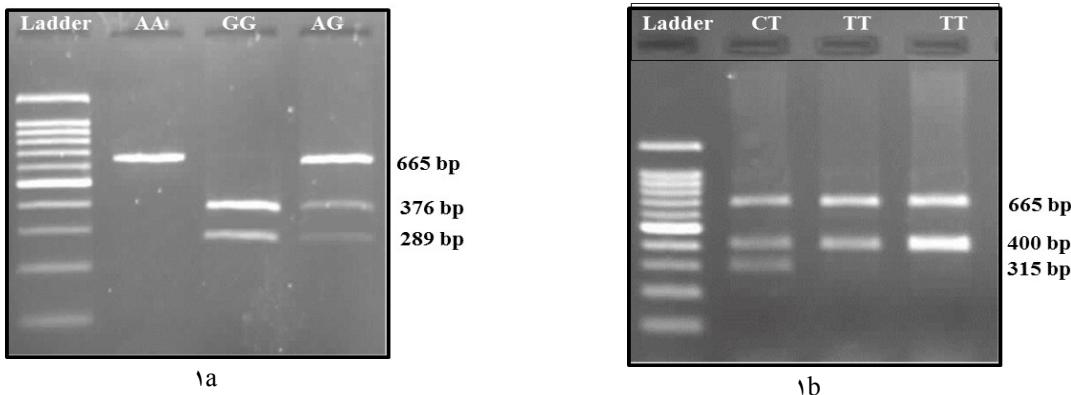
mRNA و باعث تهاجم و متابولیزاسیون سلول‌های سرطانی می‌شود؛ با توجه به اینکه بیماری اندومتریوز ویژگی‌های بالینی مشابه تومور-های بدخیم مانند تهاجم موضعی و عملکردی تهاجم بافتی می‌تواند در این بیماری نیز هدف مستقیم و عملکردی تهاجم بافتی باشد؛ بدین صورت که افزایش بیان miR-143 از طریق مهار بیان FNDC3B باعث حرکت و جابه‌جایی سلول‌های اندومتر-رحم، کاشته شدن آنها در خارج از حفره رحمی و در نهایت اندومتریوز می‌گردد [۱۱]. پلی‌مورفیسم‌های T>C rs4705342 A/G rs41291957 در ناحیه پروموتور ژن miR-143 قرار داشته و می‌توانند بیان این ژن را تحت تاثیر قرار دهند. بتاریان، در این مطالعه ارتباط واریانت‌های ژنتیکی rs41291957 و rs4705342 با خطر ابتلا به اندومتریوز در زنان نابارور بررسی شد.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه مورداً مشاهده شده روی ۳۰۳ زن (۷۷ نابارور مبتلا به اندومتریوز و ۲۲۶ زن بارور سالم به عنوان 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 زینیه شیراز پس از تأیید توسط پزشک متخصص در فاصله زمانی فوری دین ۱۳۹۳ تا اسفند ۱۳۹۴ جمع‌آوری گردیدند. تشخیص بیماری به کمک پزشک متخصص زنان و زایمان و با روش لپاراسکوپی صورت گرفت. کلیه بیماران در مرحله ۳ و ۴ بیماری بودند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: وجود لیوما، کارسینومای تخدمان و رحم، فیبروئید و بیماری‌های التهابی لگن، انواع سرطان و بیماری‌های متابولیک. به منظور تعیین ژنتوتیپ، پس از اخذ رضایت آگاهانه، از افراد مورد مطالعه ۵ سی‌سی خون گرفته شد و درون لوله‌های حاوی EDTA متقل گردید. نمونه‌های جمع‌آوری شده به آزمایشگاه متقل شد و در دمای ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. استخراج DNA از خون محیطی به کمک روش Salting out انجام گرفت [۱۲]. ژنتوتیپ‌های rs41291657 و rs4705342 به ترتیب با استفاده از تکنیک PCR-RFLP و Tetra-ARMS PCR تعیین شدند. در تکنیک Tetra-ARMS PCR از چهار پرایمر به طور همزمان استفاده شود که پرایمرهای خارجی (FO) و پرایمر-

نشان دادند. همچنان فراوانی آلل A در گروه کنترل ۲۳ (۵ درصد) و در گروه بیمار ۱۵ (۱۰ درصد) بود. ارتباط معنی‌داری بین آلل A در جایگاه پلی‌مورف 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 گروه‌های کنترل و بیمار به ترتیب ۱۵ (۳ درصد) OR: 2.3, 95%CI: 1-5.3, TC و ۱۱ (۷ درصد) بود. ژنتیپ (TC) (OR: 2.24, 95%CI: 1-4.9, P=0.04) و آلل C (P=0.04) در جایگاه پلی‌مورف rs4705342 ارتباط معنی‌داری را با بیماری



شکل شماره ۱- نتیجه تعیین ژنتیپ پلی‌مورفیسم‌های rs41291957 و rs4705342 برای تعیین ژنتیپ پلی‌مورفیسم‌های rs41291957 و rs4705342. مارکر (Ladder): ۱۰۰ bp. a: جفت باز، آلل A: پلی‌مورفیسم، قطعات ۳۷۶ bp و ۲۸۹ bp جفت باز معرف آلل G. قطعه ۶۶۵ bp معرف آلل A می‌باشد. b: پلی‌مورفیسم rs4705342 مربوط ۳۱۵ bp قطعه به آلل C. قطعه ۴۰۰ bp مربوط به آلل T و قطعه ۶۶۵ bp باند کنترل داخلی می‌باشد.

جدول شماره ۱- توالی پرایمرهای مورد استفاده برای تعیین ژنتیپ پلی‌مورفیسم‌های rs41291957 و rs4705342

پرایمر	توالی (۵ به ۳)	اندازه قطعه (bp)
miR-143 rs41291957		
Primer-F	GGGGCATGGCATCAAAAGGTAGG	۶۶۵
Primer-R	AGTGGCTGATAGTATGGAGTCTGG	
miR-143 rs4705342		
FO	CCACTTGATTAGAGACCTAGCAC	۶۶۵
RO	ATTTAGAAGGAGGACATTTAGTGAG	
FI (C allele)	GCTCGATGATATAAAATGTTAAGTACAAC	۳۱۵
RI (T allele)	TCCAGCCTAACAGCATCATGCA	۴۰۰

جدول شماره ۲- مقایسه فراوانی آللی و ژنتیپی پلی‌مورفیسم‌های rs41291957 و rs4705342 در گروه‌های کنترل و بیمار

P	95 CI OR	بیمار (درصد) N=۷۷	کنترل (درصد) N=۲۲۶	ژنتیپ/آل
پلی‌مورفیسم rs4705342				
-	۱	۶۶(۸۵/۷)	۲۱۱(۹۳/۴)	TT
۰/۰۴	۲/۳ (۱-۵/۳)	۱۱(۱۴/۳)	۱۵(۶/۶)	TC
-	-	.	.	CC
-	۱	۱۴۳(۹۳)	۴۳۷(۹۷)	T
۰/۰۴	۲/۲۴ (۱-۴/۹)	۱۱(۷)	۱۵(۳)	C
پلی‌مورفیسم rs41291957				
-	۱	۶۴(۸۳/۱)	۲۰۳(۸۹/۸)	GG
۰/۳	۱/۵ (۰/۷-۳/۳)	۱۱(۱۴/۳)	۲۳(۱۰/۲)	AG
-	-	۲(۲/۶)	.	AA
۰/۱۲	۱/۸ (۰/۸-۳/۷)	۱۳(۱۶/۹)	۲۳(۱۰/۲)	AG+AA
-	۱	۱۳۹(۹۰)	۴۲۹(۹۵)	G
۰/۰۴	۲(۱-۴)	۱۵(۱۰)	۲۳(۵)	A

## بحث

جایگاه با افزایش خطر ابتلا به بیماری همراه بود. پلی‌مورفیسم rs41291957 A/G در موقعیت ۹۱-۹۲ نسبت به اولین نوکلتوتید pre-miR-143 واقع است. این واریانت رونویسی یا پردازش miRNA-143 را تحت تاثیر قرار داده و در نتیجه منجر به تغییر miRNA بالغ می‌گردد [۲۱]. Li و همکاران با تجزیه و تحلیل SNP‌های مختلف در منطقه پروموتور miR-143/145 در یک مطالعه مورد شاهدی نشان دادند که آلل جهش‌یافته rs41291957 به طور قابل توجهی با افزایش خطر سرطان کلورکتال همراه می‌باشد [۲۲]: این در حالی است که در جامعه مورد مطالعه Yang و همکاران ارتباط معنی‌داری بین rs41291957 A/G در pri-miR-143 و استعداد ژنتیکی ابتلا به بیماری قلبی مادرزادی یافت شد [۲۱]. در تحقیق حاضر بررسی پلی‌مورفیسم rs41291957 ژن miR-143 در زنان نابارور مبتلا به اندومتریوز نشان داد که آلل A در این جایگاه با افزایش خطر ابتلا به اندومتریوز همراه است. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم بررسی برهم‌کنش 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 پلی‌مورفیسم‌های rs41291957 و rs4705342 ژن miR-143 در زنان نابارور مبتلا به اندومتریوز 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 پلی‌مورفیسم‌های ژن miR-143 و اندومتریوز می‌باشد. در این مطالعه، پلی‌مورفیسم‌های rs4705342 و rs41291957 ژن miR-143 در زنان نابارور مبتلا به اندومتریوز بررسی شد؛ نتایج بیان‌گر آن بود که تغییرات نوکلتوتیدی در این جایگاه پلی‌مورف با افزایش خطر ابتلا به اندومتریوز همراه می‌باشد.

## تشکر و قدردانی

این تحقیق برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد می‌باشد که بدین‌وسیله نویسنده‌گان مقاله از کارشناسان محترم آزمایشگاه سرکار خانم‌ها نسبه جعفری و نجمه نوروزی بابت همکاری صمیمانه در پیش‌برد مراحل عملی تحقیق و کلیه افراد شرکت کننده در تحقیق کمال تقدير و تشکر را دارند.

اندومتریوز یک بیماری خوش‌خیم، تهاجمی و وابسته به استروژن است. این بیماری یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزن زنان است که در آن غدد و استرومای اندومتر در خارج از رحم یافت می‌شود [۱۵-۱۶]. از سایر علائم و عوارض وابسته به این بیماری می‌توان مقاربیت دردناک، درد هنگام قاعده‌گی، سوزش ادرار، خونریزی غیرطبیعی رحم یا لکه بینی و ناباروری را نام برد [۱۶]. زنان مبتلا به اندومتریوز ۲۰ برابر زنان بدون اندومتریوز دچار ناباروری می‌شوند [۱۷]. اخیراً تحقیقات گسترده‌ای در زمینه تغییرات ژنتیکی در بیماری‌زایی اندومتریوز، از جمله تغییرات بیان ژن انجام شده است [۱۸]. در سال ۲۰۱۴ نیز گزارشی مبنی بر افزایش بیان miRNA-143 در بیماران اندومتریوز ارائه شده است [۱۹]. 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 پاتوژنی بسیاری از انواع سرطان به اثبات رسیده است. از آنجایی که مکانیسم مهاجرت سلولی و تهاجم بافتی در سرطان و اندومتریوز مشابه می‌باشد، به‌نظر می‌رسد که mir-143 باید در پاتوژنی اندومتریوز نیز درگیر باشد [۱۱]. پلی‌مورفیسم rs4705342 در منطقه پروموتور 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 ۱۰۰۰ bp بالادست جایگاه شروع miRNA-143 miRNA 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 مورده‌شاهدی، مطالعات کاربردی نیز نشان داده‌اند که پروموتور miRNA-143 با آلل C دارای افزایش فعالیت رونویسی است [۲۰]. در مطالعه حاضر اثر پلی‌مورفیسم rs4705342 ژن miR-143 بر زنان نابارور مبتلا به اندومتریوز 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 اندومتریوز 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 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] Santamaría 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] ZhaoW, 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.