مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره هشتم، شماره بیست و نهم - زمستان ۱۳۹۶

Research Article
مقاله تحقیقی

بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن‌های مجموعه پردازشی MicroRNA (*RAN* rs14035,*DICER* rs3742330) و سقط مکرر خودبخودی در شهر تهران

امیر فلاح سهی[۱]،سعید ذاکر بستان آباد[۱*]،سینا میرزا احمدی[۲]

۱. گروه زیست شناسی،دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند، پرند، ایران
۲. گروه زیست شناسی،دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان، زنجان، ایران

چکیده:

سابقه و هدف: سقط مکرر خودبه‌خودی به‌وقوع حداقل سه سقط پشت سر هم قبل از هفته بیستم بارداری اطلاق می‌شود. مولکول‌های کلیدی مانند Ran و Dicer در ساخت زیستی microRNA دخالت دارند. miRNAها کلید تنظیمی بسیاری از مسیرهای زیستی می‌باشند. هدف از این مطالعه تعیین ارتباط بین پلی‌مورفیسم موجود در ژن‌های مجموعه پردازشی miRNA (*RAN* rs14035،*DICER* rs3742330) و سقط مکرر خودبه‌خودی در زنان شهر تهران بود.

مواد و روش‌ها: در یک بررسی شاهد-مورد، تعیین ژنوتیپ پلی‌مورفیسم *DICER* در ۲۰ زن سالم (دارای حداقل یک فرزند سالم و بدون از دست دادن حاملگی) و ۵۰ زن بیمار مبتلا به سقط مکرر خودبه‌خودی ناشناخته با روش Tetra ARMS PCR انجام شد، در بررسی شاهد-مورد دیگری تعیین ژنوتیپ پلی‌مورفیسم *RAN* در ۱۰ زن سالم (دارای حداقل یک فرزند سالم و بدون از دست دادن حاملگی) و ۴۰ زن بیمار مبتلا به سقط مکرر خودبه‌خودی ناشناخته با روش PCR و توالی‌یابی انجام گرفت. داده‌های آماری دو پلی‌مورفیسم توسط آزمون‌های مربع کای و تست دقیق فیشر تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ و آلل‌های پلی‌مورفیسم *DICER*(rs3742330) و سقط مکرر خودبه‌خودی ناشناخته در گروه‌های مورد مطالعه نشان داده نشد (p>۰/۰۵)، ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم *RAN*(rs14035) در گروه‌های مذکور، ارتباط معنی‌داری با سقط مکرر خودبه‌خودی ناشناخته نشان داد (p=۰/۰۰۱)، اما ارتباطی بین این عارضه و آلل‌های این پلی‌مورفیسم نیز مشاهده نشد (p>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که بین سقط مکرر خودبه‌خودی و پلی‌مورفیسم *RAN*(rs14035) ارتباط معنی‌داری وجود دارد، اما این عارضه با پلی‌مورفیسم *DICER*(rs3742330) ارتباط معنی‌داری ندارد.

واژه‌های کلیدی: سقط مکرر خود به‌خودی، پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی، واکنش زنجیره پلیمراز تترا آرمز، توالی‌یابی، *ران*، *دایسر*، ژن‌های مجموعه پردازشی

مقدمه:

شایع‌ترین عارضه در سه ماهه اول و دوم حاملگی، سقط جنین است. مفهوم سقط جنین به ختم بارداری پیش از هفته بیستم اطلاق می‌شود. در این میان، زنانی که بیش از دو بار سقط جنین پی‌درپی را تجربه می‌کنند دچار سقط مکرر هستند (۱). در اوایل بارداری احتمال سقط بیش‌تر بوده و با افزایش سن جنین کاهش می‌یابد طوری که زیر شش هفته احتمال سقط ۲۲٪ و بعد از ۱۰ هفته ۲٪ می‌باشد (۲۴،۸). سقط مکرر بر دو نوع اولیه و ثانویه است. در نوع اولیه، بلافاصله چند سقط متوالی رخ می‌دهد ولی در نوع ثانویه، پس از یک بارداری موفق، سقط‌های متوالی آغاز می‌شوند (۲۲). با توجه به این که باروری در اکثر فرهنگ‌ها از ارزش بالایی برخوردار است و آرزوی داشتن فرزند یکی از اساسی‌ترین محرک‌های انسانی است، اگر تلاش برای حاملگی با شکست مواجه شود، ممکن است به یک احساس مخرب و یک واقعه تنش‌زا بدل گشته و منجر به مختل شدن سلامت روانی فرد شود (۱۲). از دلایل شناخته‌شده برای سقط جنین می‌توان به‌عوامل محیطی، ژنتیکی و پاتولوژیکی اشاره کرد.

نویسنده مسئول : گروه زیست شناسی،دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند، پرند، ایران
پست الکترونیکی:saeedzaker20@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۹/۲۹
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۰/۱۲

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.2.1]

یک سری دلایل شناخته نشده برای سقط مکرر جنین وجود دارد که اینگونه سقط‌ها را سقط مکرر خود به‌خودی یا ایدوپاتیک می‌نامند (۲۰). miRNAها مولکول‌های ریبونوکلئوتید اسید اندوژن کوتاه (حدود ۲۲ نوکلئوتید) غیر کد شونده هستند که بیان ژن را در مرحله بعد از رونویسی توسط سرکوب ترجمه‌ای ویژه-سکانس یا کاهش mRNA تنظیم می‌کنند (۱۷). به‌طور تقریبی ۳۰٪ ژن های انسان هدف‌های miRNAهای حفاظت شده می باشند، که نشان می‌دهد miRNAها کلید تنظیمی بسیاری از مسیرهای زیستی می‌باشد (۱۶). بیوژنز miRNAها در هسته و سیتوپلاسم صورت می‌گیرد. رونوشت آغازین miRNAها چندین کیلو جفت باز طول دارد و توسط RNA پلیمراز II رونویسی شده و پلی‌آدنیله می‌شود. ساختار ساقه-حلقه این رونوشت‌ها توسط یک کمپلکس آنزیمی مستقر در هسته که ۶۵۰ کیلودالتون وزن دارد تشخیص داده شده و پردازش می‌شود. کمپلکس مذکور حاوی یک RNAse III مخصوص برش RNA دو رشته‌ای به نام Drosha و پروتئین متصل‌شونده به RNA دو رشته‌ای به‌نام DGCR8 در انسان و Pasha در مگس می‌باشد (۲). پردازش اولیه منجر به ایجاد یک پیش‌ساز سنجاق سری ۱۱۰ الی ۶۰ نوکلئوتیدی می‌شود،که این پیش‌ساز توسط فاکتور صادرکننده هسته‌ای Exportin-5و فاکتور کمکی GTP-Ran به سیتوپلاسم منتقل می‌شود .در سیتوپلاسم، RNAse III دیگری به نام Dicer منجر به پردازش نهایی میکرو RNA می‌شود، Dicer به‌همراه عامل کمکی متصل‌شونده به RNA دو رشته‌ای که در انسان HIV1-TRBP نامیده می‌شود، لوپ انتهایی Pri-miRNA را برش می‌دهد و میکرو RNA (دو رشته‌ای)۲۲-۱۹ نوکلئوتیدی را ایجاد می‌کند (۲۳). با کمک Dicer یک کمپلکس خاموش‌کننده القاءشده توسط RISC ایجاد می‌شود. از آن‌جائی که فقط یکی از رشته‌های دوتایی میکرو RNA می‌تواند نقش رشته راهنما و هدایت کننده RISC به mRNAهای هدف را براساس جفت شدن با mRNA ایفا کند، رشته دوم حذف می‌شود.رشته حاوی جفت باز ضعیف در پایانه '۵ به عنوان رشته راهنما انتخاب می گردد. میکرو RNAهای متصل شونده به RISC به ناحیه ترجمه نشدنی'۳ mRNA هم‌جنس جفت می‌شوند و پس از رونویسی ژن، بیان آن را از طریق برش یا مهار ترجمه mRNA هدف کنترل می‌کنند. غالب‌ترین مکانیسم مهار ترجمهmRNA مکانیسم "خاموشی ژنی" بوده و از روش به‌کارگیری فاکتور برهم زننده تجمع ریبوزوم اعمال می‌شود (۱۹). miRNAهایی که به مقدار زیاد در جفت تولید می‌شوند به احتمال در تمایز جفت و نگه‌داری حاملگی درگیرند و با توجه به این‌که حاملگی سالم توسط ژن‌های مادری وجنینی کنترل می‌شود، مطالعه این miRNAها در حاملگی سالم و سقط مکرر جنین لازم است (۱۰). هدف از انجام این تحقیق تعیین ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن‌های مجموعه پردازشیmiRNA (*DICER*rs3742330, *RAN*rs14035) و سقط مکرر خود به خودی در زنان شهر تهران بود.

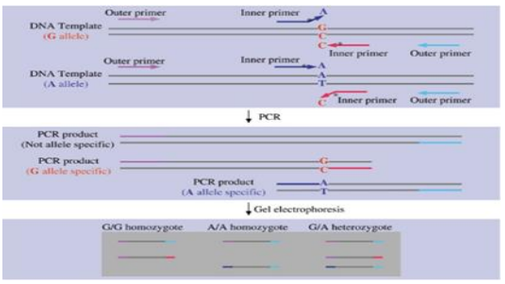
مواد و روش‌ها:

برای این مطالعه مورد-شاهد، ۵ سی‌سی خون ۵۰ خانم دارای شرایط سقط مکرر (حداقل ۳ سقط)که از نظر هیستروسکوپی، عفونت، انعقاد خون و مقادیر هورمونی نرمال می‌باشد به‌عنوان بیمار و خون ۲۰ خانم نرمال بدون داشتن سقط با داشتن حاملگی سالم از آزمایشگاه مسعود جمع‌آوری شد. برای جلوگیری از انعقاد خون، آن‌ها در لوله های حاوی ماده ضد انعقاد EDTA در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. در این مطالعه از واکنش زنجیره پلی‌مراز تترا آرمز(TetraARMS PCR) برای تعیین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم (rs3742330)*DICER* و از واکنش زنجیره پلی‌مراز و توالی‌یابی سنگر برای تعیین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم (rs14035)*RAN* استفاده گردید. در واکنش زنجیره پلی‌مراز تترا آرمز از ۴ پرایمر در یک واکنش برای تعیین ژنوتیپ استفاده می‌شود. در ابتدای واکنش، دو پرایمر غیر آلل-ویژه ناحیه‌ای که پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی را در برمی‌گیرد را بسط می‌دهد، که پرایمرهای خارجی نامیده می‌شوند، سپس با تولید قطعه-های پرایمرهای خارجی، این قطعه‌ها به‌عنوان الگو برای دو پرایم آلل-ویژه داخلی، قطعه‌های آلل-ویژه را می‌سازند (۱۸). دو قطعه آلل-ویژه به‌خاطر اندازه‌های مختلفشان در یک ژل آگارز تمیز داده می‌شوند (۲۵). طرح شماتیک

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.2.1]

نحوه عملکرد پرایمرها و تعیین ژنوتیپ در واکنش زنجیره پلیمراز تترا آرمز در شکل نشان داده شده است (شکل۱).



شکل۱: طرح شماتیک نحوه عملکرد Tetra ARMS PCR.پس از برش توالی‌ها توسط

پرایمرهای خارجی و ژنوتیپ با برش آلل-ویژه پرایمر های داخلی مشخص می‌شود.

برای استخراج DNA نمونه‌های خون از کیت استخراج DNA با نام cinna pure DNA kit که از شرکت سینا کلون تهیه شد، استفاده گردید. سپس ۴ پرایمر Outer Forward،Outer Reverse،Inner Forward و Inner Reverseبرای تعیین پلی‌مورفیسم rs3742330 به روش تترا پرایمر آرمز طراحی شدند و از شرکت ژن فن‌آوران خریداری شدند، توالی پرایمرها در جدول نشان داده شده است (جدول۱). طول محصول در تعیین پلی‌مورفیسم rs3742330 به‌روش Tetra ARMS PCR برای دو پرایمر خارجی ۲۹۳ جفت باز و برای آلل A و G به ترتیب ۱۴۵ و ۲۰۴ جفت باز می‌باشد.

جدول۱: توالی پرایمرهای طراحی شده برای Tetra ARMS PC. ۲ پرایمر خارجی Outer forward

14035F	5'- CATGTCACACAAACTGATGATGACAG -3'
14035R	5'- AGTCTAGGAGTACCTGAAAACTGTGGGT- 3'

وOuter reverse، ۲ پرایمر داخلی inner forward که ویژه آلل G و inner reverse که ویژه آلل A می‌باشد.

برای تعیین ژنوتیپ *DICER*(rs3742330) به‌روش Tetra ARMS PCRاز مخلوط ۱۲/۵ میکرولیتر 2x Master Mix تهیه شده از شرکت سیناکلون (حاوی آنزیم Taq DNA Polymerase) و ۱ میکرولیتر از هر پرایمر، ۲ میکرولیتر از هر نمونه DNA استخراج شده، ۱۰ میکرولیتر آب مقطر دیونیزه شده، و در نهایت از ۱۰ میکرولیتر روغن برای جلوگیری از تبخیر و کم شدن حجم مایع برای هر یک از نمونه‌ها (۵۰ نمونه DNA زن بیمار و ۲۰ نمونه DNA زن سالم) استفاده شد، سپس واکنش PCR انجام شد، مراحل واکنش‌های PCR در جدول نشان داده شده است (جدول۲).

جدول۲: مراحل واکنش‌های PCR.برای تعیین هر دو پلیمورفیسم دمای ۵۷ درجه سانتی‌گراد دمای انیلینگ بهینه بود.

مرحله	دما	زمان	تعداد سیکل
دناتوراسیون اولیه	۹۴°C	۵ دقیقه	۱
دناتوراسیون	۹۴°C	۴۵ ثانیه	۳۰
انیلینگ	۵۷°C	۱ دقیقه	
اکستنشن	۷۲°C	۱دقیقه	

پس از انجام واکنش، محصول‌های آن در ژل آگارز ۱/۵ درصد حاوی Safe stain الکتروفورز شدند. پس از انجام الکتروفورز با قرار دادن ژل تحت اشعه فرابنفش و تحلیل آن ژنوتیپ‌های rs3742330 مشخص شد، برای اطمینان از نتایج چند نمونه به‌صورت شانسی توالی‌یابی شدند. به منظور ارزیابی تفاوت در فراوانی ژنوتیپی و آللی این پلی‌مورفیسم آزمون‌های مربع کای و تست دقیق فیشر بر روی اطلاعات به‌دست آمده انجام گرفت، نسبت شانس(OR) و حدود اطمینان ۹۵٪ نیز محاسبه شد. در آزمون سطح معنی‌داری ۵ درصد در نظر گرفته شد. نرم افزار مورد استفاده SPSS ورژن ۲۲ بود.

پرایمرهای Forward و Reverse برای تعیین پلی مورفسیم rs14035 به‌روش توالی‌یابی سنگر طراحی شد و از شرکت ژن فن‌آوران خریداری شدند. .توالی پرایمرها در جدول نشان داده شده است (جدول۳).

جدول۳: توالی پرایمرهای طراحی شده برای PCR. طول محصول ۲ پرایمر طراحی شده ۴۲۵ جفت باز می‌باشد.

3742330OF	5'- TTCTCTTCTGCAGATAATGCAAATGGGT- 3'
3742330OR	5'- ATGAAACTTGAGGCTGCTTTGGTTCAT - 3'
3742330G	5'- GCTTCAATCTTGTGTAAAGGGATTCGG -3'
3742330A	5'- AAATATTGGATCTTGCTCTGTTAGGGGGT - 3'

برای تعیین ژنوتیپ RAN(rs14035) به‌روش PCR و توالی یابی از مخلوط ۱۲/۵ میکرولیتر Master Mix 2x تهیه شده از شرکت سیناکلون (حاوی آنزیم Taq DNA Polymerase) و ۱ میکرولیتر از هر پرایمر، ۲ میکرولیتر از هر نمونه DNA استخراج شده، ۱۰ میکرولیتر آب مقطر دیونیزه شده، و در نهایت از ۱۰ میکرولیتر برای هر

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.2.1]

یک از نمونه‌ها (۴۰ نمونه DNA زن بیمار و ۱۰ نمونه DNA زن سالم) استفاده شد. مراحل واکنش‌های PCR در جدول نشان داده شده است (جدول۲). سپس برای تأیید انجام صحیح واکنش ۵ میکرولیتر از هر محصول واکنش در یک چاهک ژل آگارز همراه با Safe stain الکتروفورز شدند و در نهایت برای تعیین ژنوتیپ به‌روش توالی‌یابی، محصول‌های واکنش به شرکت پویا گستر ژن تحویل داده شدند. نتایج توالی‌یابی توسط نرم‌افزار FinchTV تحلیل شدند و به‌منظور ارزیابی تفاوت در فراوانی ژنوتیپی و آللی این پلی‌مورفیسم آزمون‌های مربع کای و تست دقیق فیشر با داده‌های به‌دست آمده انجام گرفت، نسبت شانس (OR) و حدود اطمینان ۹۵٪ نیز محاسبه شد. در آزمون سطح معنی‌داری ۵ درصد در نظر گرفته شد. نرم افزار مورد استفاده SPSS ورژن ۲۲ بود.

یافته‌ها:

در این مطالعه تحلیل ژنوتیپ‌ها و آلل‌های پلی‌مورفیسم rs3742330 بین دوگروه سالم و بیمار، ارتباط معنی‌داری بین سقط مکرر خود به‌خودی و این پلی‌مورفیسم نشان نداد (در تحلیل ژنوتیپ P-۰/۴۳۰ = Value، در تحلیل آلل P-Value =۰/۴۴۶). هموزیگوت AA در هر دو گروه دارای بیش‌ترین فراوانی بود و هموزیگوت GG در هیچ یک از گروه‌ها یافت نشد، نتایج تحلیل آماری ژنوتیپ‌ها و آلل‌های این پلی‌مورفیسم در جدول نشان داده شده است (جدول ۴ و۵).

جدول۴: فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم (rs3742330)*DICER* نتایج آماری ارتباط معنی‌داری بین دو گروه نشان نداد.

ژنوتیپ		گروه		کل	بحث آماری		
		بیمار	کنترل		P_Value	OR	CI
GA	تعداد	۸	۱	۹	۰/۴۳۰	۰/۲۷۶	۰/۰۳۲ to۲/۳۶۸
	درصد در گروه	۱۶	۵	۱۲/۹			
AA	تعداد	۴۲	۱۹	۶۱			
	درصد در گروه	۸۴	۹۵	۸۷/۱			
GG	تعداد	۰	۰	۰			
	درصددر گروه	۰	۰	۰			
کل	تعداد	۵۰	۲۰	۷۰			
	درصددر گروه	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰			
	درصد کل	۷۱/۴	۲۸/۶	۱۰۰			

جدول۵: فراوانی آللی پلی‌مورفیسم (rs3742330)*DICER* نتایج آماری ارتباط معنی‌داری بین دو گروه نشان نداد.

آل‌ها	نرمال	بیمار	کل	P_Value	OR	CI
آلل G	٪۲/۵	٪ ۸	۶/۴	۰/۴۴۶	۳/۳۹	۰/۴۱۰ to ۲۸/۰۳۷
آلل A	٪۹۷/۵	۲۹٪	۹۳/۶			

تحلیل ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs14035 در بین دو گروه سالم و بیمار، ارتباط معنی‌داری بین سقط مکرر خود به‌خودی و این پلی‌مورفیسم نشان داد (P-۰/۰۰۱ =Value)، نتایج این تحلیل‌های آماری در جدول نشان داده شده است (جدول۶). آلل‌های این پلی‌مورفیسم ارتباط معنی‌داری بین سقط مکرر خود به‌خودی و این پلی‌مورفیسم نشان نداد (P-Value=۰/۱۰۹)، نتایج این تحلیل‌های آماری در جدول آمده است (جدول۷).

جدول۶: فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم (rs14035)*RAN* نتایج آماری ارتباط معنی‌داری بین سقط مکرر خود به‌خود و این پلی‌مورفیسم نشان داد.

ژنوتیپ		گروه		کل	بحث آماری		
		بیمار	کنترل		P_Value	OR	CI
CC	تعداد	۲۵	۱	۲۶	۰/۰۰۱	۰/۱۷۱	۰/۰۵۵ to ۰/۵۳۳
	درصد در گروه	۶۲/۵	۱۰	۵۲			
TT	تعداد	۸	۱	۹			
	درصد در گروه	۲۰	۱۰	۱۸			
CT	تعداد	۷	۸	۱۵			
	درصددر گروه	۱۷/۵	۸۰	۳۰			
کل	تعداد	۴۰	۱۰	۵۰			
	درصددر گروه	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰			
	درصد کل	۸۰	۲۰	۱۰۰			

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.2.1]

جدول۷: فراوانی آللی پلی‌مورفیسم (rs14035)*RAN*، نتایج آماری ارتباط معنی‌داری بین این پلی‌مورفیسم و سقط مکررخود به‌خودی نشان نداد.

آلل ها	نرمال	بیمار	کل	P_Value	OR	CI
Cآلل	۵۰٪	٪**۷۱/۳**	۶۷٪			
Tآلل	۵۰٪	٪**۲۸/۷**	۳۳٪	۰/۱۰۹	۰/۴۰۴	۰/۱۴۸ to ۱/۰۹۸

بحث

در این مطالعه ارتباط بین پلی‌مورفسیم ژن‌های مجموعه پردازشی miRNA شامل(rs14035)*RAN* و (rs3742330)*DICER* و سقط مکرر خود به‌خودی بررسی شد. این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفسیم rs14035 و سقط مکرر خود به‌خودی نشان داد و ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم (rs3742330) و سقط مکرر خود به‌خودی نشان نداد. در مطالعه‌ای شبیه مطالعه کنونی یانگ ووک جونگ و همکاران ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های مجموعه پردازشی با سقط مکرر خود به‌خودی را در زنان کره‌ای بررسی کردند که در آن مطالعه ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم rs14035و سقط مکرر خود به‌خودی ناشناخته وجود داشت و ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفسیم rs3742330 و این عارضه وجود نداشت (۲۶)، که با نتایج این پژوهش مطابقت داشت. مطالعات قدیمی‌تر نشان داده است که miRNAها نقش کلیدی در مسیرهای تنظیمی متفاوت دارد، که شامل کنترل زمان‌بندی تکوینی، تمایز سلول‌های خونی، آپوپتوز، تکثیر سلولی و تکوین اندام می‌باشد (۱۴)و هم‌چنین miRNAها بر ایجاد تعداد فراوانی از بیماری‌های چند عاملی انسان هم چون سرطان‌ها (۴)، بیماری‌های قلبی عروقی (۲۱)، اختلالات عضلانی ابتدایی (۹)و دیابت (۱۳)دلالت دارند. مطالعه‌ها بر روی بیان miRNA در چندین اندام نشان داده است که بیان miRNA ویژه هر بافت است و به مقدار فراوان در جفت بیان می‌شود (۱۵). به‌علاوه miRNAها بیان ژن رحمی را تنظیم می‌کنند که با پاسخ‌های التهابی در طی دوره لانه‌گزینی اولیه در ارتباط هستند و در قدرت تحمل ایمنی مادر-جنینی شرکت می‌کنند (۵). گزارش‌های فراوانی وجود دارد که ارتباط بیان miRNA نابه‌جا با تعداد فراوانی از بیماری‌های وابسته به تولید مثل انسان را نشان می‌دهد (۱۱). هم‌چنین مطالعه‌های زیادی گزارش داده‌اند که پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی با سقط مکرر جنین در ارتباط هستند (۶). مولکول‌های کلیدی که در بیوژنز miRNA دخالت دارند مانند XPO5،DROSHA DICER، در سلول‌های تروفوبلاستی شناسایی شده‌اند که این موضوع که مسیر بیوژنز در جفت انسان فعال است را تأیید می‌کند (۷). تحقیقات فراوانی در کشور ایران و کشورهای خارجی در مورد ارتباط miRNAها با سقط مکرر خود به‌خودی وجود دارد که بسیاری از موارد وجود ارتباط معنی‌داری بین miRNA و سقط مکرر خود به خودی را نشان می‌دهد. جمعیت ایران به‌عنوان یکی از جمعیت‌های کهن و متعلق به تمدن ایران با منشأ هند و اروپایی شناخته می‌شود. شواهد تاریخی نشان‌دهنده هم ریشه‌بودن جمعیت ایران با جمعیت‌های اروپا و شمال هند است. مطالعه‌های متعددی در زمینه ژنتیک انسانی بر روی پلی‌مورفیسم‌های ژنی در جمعیت‌های مختلف دنیا به انجام رسیده است. براساس این مطالعه‌های ثابت شده است که هرچه قرابت ژنتیکی در ریشه‌های اصلی دو جمعیت بیش‌تر باشد درصد و نوع پلی‌مورفیسم‌های ژنی خاص در آن جمعیت‌ها شباهت بیش‌تری به‌هم دارند. با توجه به این که زمینه ژنتیکی افراد در گروه‌ها و جوامع مختلف از تنوع زیادی برخوردار است (۳)، لذا انجام مطالعه‌های در دیگر قومیت‌های نژادی کشور بسیار سودمند خواهد بود. با توجه به نتایج به‌دست آمده در مطالعه اخیر بهتر است این بررسی بر روی تعداد بیش‌تری از افراد انجام شود تا با اطمینان بیش‌تری بتوان ارتباط بین سقط مکرر خود به‌خودی و پلی‌مورفیسم *RAN* و *DICER* را گزارش نمود و در نهایت گامی در جهت درمان بیماران برداشته شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه حاکی از آن است که پلی‌مورفیسم (rs3742330)*DICER* ارتباط معنی‌داری با سقط مکرر خود به‌خودی ندارد،اما پلی‌مورفیسم (rs14035)*RAN* ارتباط معنی‌داری با سقط مکرر خود به‌خودی دارد.

سپاسگزاری

از کلیه افراد شرکت کننده در این طرح تحقیقاتی و موسسه فام تشکر و قدردانی می‌گردد.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.2.1]

منابع:

1-Aruna M, Reddy BM. Recurrent spontaneous abortions: An overview of the Genetic and NonGenetic backgrounds. Int. J. Hum. Genet, 2006؛ 6: 109- 117.

2-Babashah S, Soleimani M. The oncogenic and tumour suppressive roles of microRNAs in cancer and apoptosis. Eur J Cancer, 2011؛ 47(8): 1127-1137.

3-Barley J, Blackwood A, Carter ND, Crews DE, Cruickshank JK, Jeffery S, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism: association with ethnic origin. J Hypertens, 1994؛ 12(8): 955-957.

4-Calin, G. Croce, C. MicroRNA signatures in human cancers. Nature Reviews Cancer, 2006؛ 6: 857-866.

5-Chakrabarty A, Tranguch S, Daikoku T, Jensen K, Furneaux H, Dey SK. MicroRNA regulation of cyclooxygenase-2 during embryo implantation. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007؛ 104: 15144–15149.

6-Choi YS, Kwon H, Kim JH, Shin JE, Choi Y,Yoon T. Haplotype-based association of ACE I/D, AT1R 1166A.C, and AGT M235T polymorphisms in renin-angiotensin-aldosterone system genes in Korean women with idiopathic recurrent spontaneous abortions. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011؛ 158: 225– 228.

7-Donker RB, Mouillet JF, Nelson DM, Sadovsky Y. The expression of Argonaute2 and related microRNA biogenesis proteins in normal and hypoxic trophoblasts. Mol Hum Reprod, 2007؛ 13: 273–279.

8-Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, et al. Early embryonic mortality in women. Fertil Steril, 1982; 38: 447.

9-Eisenberg I, Eran A, Nishino I, Moggio M, Lamperti C, Amato A, et al. Distinctive patterns of microRNA expression in primary muscular disorders.Proceedings of National Academy of Science(USA), 2007؛ 104 43: 17016-17021.

10-El-Shorafa H, Sharif FA. dysregulation of micro-RNA contributes to the risk of unexplained recurrent pregnancy loss. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol, 2013؛ 2.3: 330-335.

11-Enquobahrie DA, Abetew DF, Sorensen TK, Willoughby D, Chidambaram K, et al. Placental microRNA expression in pregnancies complicated by preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 2011؛ 204(178), 112–121.

12-Haji-Aghajani S, Asadi Noghabi AA. Psychiatric nursing, mental health, 1st ed, Tehran, Boshra, 2000, p 16.

13-Joglekar M, Parekh V, Hardikar A. Islet-specific microRNAs in pancreas development, regeneration and diabetes. Indian Journal of Experimental Biology, 2011؛ 49 6: 401-408.

14-Kim E. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2005؛ 6: 376-385.

15-Kotlabova K, Doucha J, Hromadnikova I, Placental-specific microRNA in maternal circulation-identification of appropriate pregnancyassociated microRNAs with diagnostic potential. Journal of Reproductive Immunology, 2011؛ 89(2): 185- 191.

16-Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. Cell, 2005؛ 120: 15-20.

17-O'Toole AS, Miller S, Haines N, Zink MC, Serra MJ. Comprehensive thermodynamic analysis of 3` double-nucleotide overhangs neighboring Watson-Crick terminal base pairs. Nucleic Acids Res, 2006؛ 34: 3338-3344.

18-Rubio, M. Caranta, C. Palloix, A. Functional markers for selection of potyvirus resistance alleles at the pvr2-eIF4E locus in pepper using tetra-primer ARMS-PCR. Genome, 2008؛ 51,9: 767–771.

19-Schaefer A, Jung M, Kristiansen G, Lein M, Schrader M, Miller K, et al. MicroRNAs and cancer: current state and future perspectives in urologic oncology. Urol Oncol, 2010؛ 28(1): 4-13.

20-Stephenson M D, Awartani K A, Robinson W P. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. Hum Reprod, 2002؛17(2): 446-51.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.2.1]

21-Thum T, Catalucci D, Bauersachs J. MicroRNAs: novel regulators in cardiac development and disease. Cardiovascular Research, 2008؛ 79.4: 562-570.

22-Tulppala M, Ylikorkala O. Recurrent spontaneous abortion: where do we stand now?. Ann Med, 1991؛ 23(6): 603-604.

23-Wiemer EA . The role of microRNAs in cancer: no small matter. Eur J Cancer, 2007؛ 43(10): 1529-1544.

24-Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med, 1988؛ 319: 189.

25-Ye S, Dhillon S, Ke X, Collins A R, Day I N. An efficient procedure for genotyping single nucleotide polymorphisms. Nucleic Acids Research, 2001؛ 29: 17.

26-Jung YW, Jeon YJ, Rah H, Kim JH, Shin JE, et al. Genetic Variants in MicroRNA Machinery Genes Are Associate with Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss Risk. PLoS ONE, 2014 9(4): e95803.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.2.1]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.2.1]
[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]