مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و هفتم، شماره دو، اردیبهشت ۱۳۹۸
تاریخ دریافت:۱۳۹۷/۲/۱۳
تاریخ پذیرش:۱۳۹۷/۱۰/۲۹

بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم *rs267601473* ژن *HOXA10* و سقط مکرر

منوچهر مزداپور، محمود دهقانی اشکذری*، سیدمرتضی سیفتی

مقاله پژوهشی

مقدمه: از نظر بالینی وقوع بیش از دو سقط مکرر پیش از هفته بیستم نسبت به آخرین قاعدگی، سقط مکرر تعریف می‌گردد. عوامل گوناگونی هم‌چون مشکلات هورمونی، ژنتیکی و عوامل محیطی در این نوع ناباروری دخیل می‌باشند. هدف از این مطالعه تشخیص ارتباط بین سقط مکرر در زنان و پلی‌مورفیسم در ژن *HOXA10(rs267601473)* است.

روش بررسی: در مطالعه مورد-شاهدی حاضر، پلی‌مورفیسم*rs26760147* در ۷۰ زن نابارور و ۱۰۰ فرد سالم توسط روش PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفت. سپس داده‌های حاصل توسط نرم‌افزار آماری SPSS Inc., Chicago, IL; version 18 تجزیه و تحلیل گردید و آزمون آماری کای دو و رگرسیون لجستیک انجام پذیرفت. سطح معنی‌داری کمتراز ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج: نتایج این بررسی نشان‌دهنده وجود ارتباط معنی‌داری ما بین پلی‌مورفیسم *rs267601473* و سقط مکرر مشاهده شد (P=۰/۰۰۰۱، ۰/۳۶۸-۰/۰۵۶:۹۵٪، OR:۰/ ۱۴۳). ارتباط معناداری بین آلل T و ابتلا به سقط مکرر وجود داشت (P= ۰/۰۰۰۱، ۰/۴-۹۵/۱۱:۰٪، OR:۰/ ۲).

نتیجه‌گیری:نتایج این بررسی نشان‌دهنده وجود ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم*rs267601473* ، ژن *HOXA10* و سقط مکرر در جمعیت مورد بررسی بود.

واژه‌های کلیدی:سقط مکرر، ناباروری، پلی‌مورفیسم، *HOXA10*

ارجاع:مزداپور منوچهر، دهقانی اشکذری محمود، سیفتی سیدمرتضی.**بررسی ارتباط پلی مورفیسم** *rs267601473* **ژن***HOXA10* **و سقط مکرر**.مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۸؛ ۲۷ (۲): ۶۱-۱۲۵۴.

مرکز تحقیقات زیست فناوری پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اشکذر، یزد، ایران

***(نویسنده مسئول)؛ تلفن:۰۹۱۳۳۵۳۵۱۲۹، پست الکترونیکی: mdashkezary@yahoo.com، کد پستی: ۸۹۴۱۶۴۴۴۵۵**

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 10:58 IRDT on Monday June 3rd 2019

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 10:58 IRDT on Monday June 3rd 2019

مقدمه

وقوع بیش از دوسقط بارز از نظر بالینی پیش از هفته بیستم نسبت به آخرین قاعدگی، سقط مکرر تعریف می‌گردد. در هر ۳۰۰ بارداری تقریباً یک مورد سقط مکرر مشاهده می‌شود (۱). سقط مکرر بر دو نوع اولیه و ثانویه تقسیم می‌گردد. در نوع اولیه، بلافاصله چند سقط مکرر رخ می‌دهد ولی در نوع ثانویه، پس از یک بارداری موفق، سقط‌های متوالی آغاز می‌شود (۲). ۲-۱٪ زنان سقط مکرر را تجربه می‌کنند که برای ۵۰٪ سقط‌های مکرر دلایل مشخصی نظیر ناهنجاری‌های کروموزومی، ناهنجاری‌های رحمی، مشکلات دستگاه ایمنی، بیماری‌های متابولیکی، عفونت و سبک زندگی ارائه شده است (۵-۳). یکی از عوامل سقط مکرر، عوامل ژنتیکی است. علل ناباروری اعم از مشکلات هورمونی تا غیرطبیعی بودن سلول‌های جنسی و سقط مکرر همگی می‌تواند به نوعی تحت تأثیر عوامل ژنتیکی باشند (۶). خانواده‌های ژنی مختلفی بر باروری تأثیر گذارند. خانواده ژنی *HOX* یکی از این خانواده‌ها محسوب می‌گردد و نقش مهمی در باروری جنس مذکر و مونث دارد. خانواده ژنی *HOX* گروهی از ژن‌های کنترل‌کننده الگوبندی سری – دمی در بدن موجودات مختلف می‌باشند و شکل‌گیری محورهای سری – دمی بدن رویان،توسط ژن‌های *HOX* تنظیم می‌شود. این ژن‌ها که بسیار محافظت شده‌اند، به چهار دسته *HOXC,HOXB,HOXA* و *HOXD* تقسیم می‌گردند که بر روی ۴ کروموزوم مختلف قرار گرفته‌اند. از این خانواده، ژن*HOXA10* یکی از ژن‌های تأثیرگذار در حیات جنین و شکل‌گیری دستگاه جنسی محسوب می‌گردد (۷). ژن‌هایی که به طرف انتهای '۳ کروموزوم قرار گرفته‌اند شکل‌گیری ساختارهای سری‌تر را کنترل می‌کنند و آن‌هایی که نزدیک به انتهای '۵ هستند تمایز ساختارهای خلفی‌تر را تنظیم می‌کنند. مجموعه اعمال این ژن‌ها شکل‌گیری مغز پسین و محور رویان را تنظیم می‌کند (۸). ژن *HOXA10* جز گروه A خانواده ژنی *HOX* بوده و برروی کروموزوم ۷ در موقعیت 7p15.2 قراردارد و کدکننده یک فاکتور رونویسی و تنظیم کننده بیان ژن می‌باشد و به‌طور ویژه‌ای بر قدرت باروری، حیات جنینی و تنظیم رده هماتوپیتیکی نقش دارد (۹).

بعد از شکل‌گیری قسمت‌های مختلف جنین، پروتئین‌های *HOX* ساختارهای بخش‌های مختلف را تعیین می‌کنند. پروتئین‌های محصول ژن‌های *HOX*، فاکتورهای رونویسی محسوب می‌گردند و به توالی‌های نوکلئوتیدی خاصی بر روی DNA، تحت عنوان تقویت کننده (Enhancer) متصل می‌گردند و سبب فعال یا غیرفعال شدن سایر ژن‌ها می‌شوند و دارای اثر دوگانه می‌باشند یعنی یک نوع خاص از پروتئین *HOX* می‌تواند به‌عنوان فعال‌کننده برای یک گروه یا غیرفعال‌کننده برای گروهی دیگراز ژن‌ها عمل کند. بیان ژن‌های *HOX* در طول مراحل رشد ونمو جنین رخ می‌دهد و هرگونه تغییری در این توالی‌ها برای جنین کشنده می‌باشد (۱۰). بنابراین، با توجه به اهمیت و نقش ژن *HOXA10* در حیات جنینی و ارتباط نزدیک این ژن با سقط جنین، مطالعه حاضر به‌عنوان اولین تحقیق، به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم *rs267601473* واقع در ژن*HOX* با استعداد ابتلا به سقط مکرر پرداخته است.

روش بررسی

این مطالعه به‌صورت مورد – شاهدی (Case-Control) بر روی ۷۰ نفر از افراد با سابقه سقط مکرر با علت ناشناخته مراجعه‌کننده به مرکز زنان بیمارستان زنان تهران که حداقل سابقه بیش از دو مورد سقط مکرر را داشتند و فاقد اختلالات هورمونی، آناتومیکی و ژنتیکی بودند، به‌عنوان گروه مورد و ۱۰۰ نفر از افراد باروری که حداقل یک فرزند داشته و فاقد سابقه سقط بودند، از میان مراجعه‌کنندگان به بیمارستان زنان تهران که جهت بررسی دوره‌ای و بیوشیمیایی خون به این مرکز مراجعه کرده بودند، به‌عنوان گروه شاهد درنظر گرفته شد. پس از تایید کمیته اخلاق و اخذ رضایت‌نامه آگاهانه از افراد سالم و بیمار، ۵ میلی‌لیتر خون گرفته شد و درون تیوب‌های حاوی EDTA نگهداری شد. برای بررسی مولکولی نمونه‌ها، DNA با استفاده از کیت آزمایشگاهی (GenID,Germany) استخراج شد. کمیت و کیفیت نمونه‌های

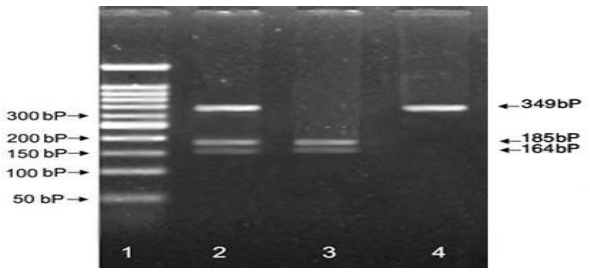
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 10:58 IRDT on Monday June 3rd 2019

استخراج شده توسط دستگاه نانودراپ (Thermo Scientific Nanodrop,USA) مورد بررسی قرار گرفت. سرانجام نمونه‌های DNA تا زمان استفاده در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. جهت تعیین ژنوتیپ نمونه‌ها، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز و چندشکلی قطعات محدود شونده (PCR-RFLP) انجام شد، محلول واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر به‌صورت ۲ میلی‌لیتر از پرایمر رفت و برگشت، ۳ میکرولیتر از نمونه DNA استخراج شده ، ۱۲/۵ میکرولیتر از مستر میکس (GenID,Germany) که در نهایت با آب مقطر استریل به حجم ۲۵ میکرولیتر رسید تهیه شد. تکنیک PCR جهت تکثیر ژن مورد نظر توسط پرایمرهای اختصاصی طراحی شده توسط نرم‌افزار (Gene runner Version 5.1) انجام شد. توالی پرایمرهای طراحی شده به‌ترتیب شامل پرایمر رفت(´5-GGATTCCCTGGGCAATTCCA -´3) و پرایمر برگشت (´5-CTGAAGACAGAGGGAGGGGA -´3) بود (جدول ۱).

جدول ۱: توالی پرایمرهای استفاده شده جهت بررسی پلی‌مورفیسم rs267601473 ژن *HOXA10*

	توالی ('5'->3')	طول پرایمر	Tm	GC%
پرایمر رفت	GGATTCCCTGGGCAATTCCA	۲۰	۶۰/۰۳	۵۵/۰۰
پرایمر برگشت	CTGAAGACAGAGGGAGGGGA	۲۰	۵۹/۹۶	۶۰/۰۰
طول قطعه	۳۴۹			

تکثیر DNA با استفاده از دستگاه ترموسایکلر (Eppendorf ThermoCycler,Germany) تحت شرایط دناتوراسیون اولیه به‌مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد و ۳۵ سیکل با برنامه دناتوراسیون ثانویه به‌مدت ۴۵ ثانیه دردمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد، مرحله اتصال DNA به‌مدت ۴۵ ثانیه در دمای ۶۱ درجه سانتی‌گراد، تکثیر به‌مدت ۴۰ ثانیه در دمای ۷۲ درجه و تکثیر نهایی به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد انجام شد. پس از انجام تکثیر، جهت اطمینان ازتکثیر، محصولات PCR، الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۲٪ انجام شد. سپس محصول تکثیر ژن تحت تأثیر آنزیم محدودکننده *Mn1I* (Fermentas,Germany) که توسط نرم‌افزار NEBcutter انتخاب شده بود، مورد برش آنزیمی قرار گرفت. واکنش RFLP شامل ۱۰ میکرولیتر محلول PCR، ۲ واحد آنزیم *Mn1I*، ۲ میکرولیتر بافر و حجم نهایی ۳۲ میکرولیتر بود. انکوباسیون نمونه‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۶ ساعت صورت گرفت. در نهایت محصولات واکنش آنزیمی توسط تکنیک الکتروفورز روی ژل ۳ درصد بارگذاری و جداسازی شد. پس از انجام تیمار آنزیمی و انجام الکتروفورز در مجاورت آنزیم محدودکننده ژنوتیپ A/A (هموزیگوت غالب) تنها به یک قطعه ۳۴۹ جفت بازی و ژنوتیپ A/T (هتروزیگوت) به سه قطعه ۳۴۹، ۱۶۴، ۱۸۵ جفت بازی و ژنوتیپ T/T (هموزیگوت مغلوب) به دو قطعه ۱۶۴ و ۱۸۵جفت بازی شکسته شد (شکل ۱).



شکل۱: نتایج حاصل از RFLPپلی‌مورفیسم rs267601473

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 10:58 IRDT on Monday June 3rd 2019

چاهک شماره ۱ مربوط به مارکر مولکولی ۵۰bp، چاهک شماره ۲ هتروزیگوت (A/T) و چاهک شماره ۳ هموزیگوت مغلوب (T/T) و چاهک شماره ۴ هموزیگوت غالب(A/A) را نشان می دهد.

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS Inc., Chicago, IL; version 18 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت . فراوانی ژنوتیپی و آللی در دو گروه بیمار و کنترل محاسبه گردید. ارتباط بین ژنوتیپ‌ها و سقط مکرر توسط آزمون آماری χ^2(Chi-Square) و نسبت شانس توسط مدل Logistic regression بررسی شد. سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ درنظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی یزد مورد تایید قرار گرفت. (کد اخلاق IR.IAU.YAZD.REC.1396.15).

نتایج

شکل ۱ نتایج حاصل از تعیین ژنوتیپ پلی مورفیسم *rs267601473* واقع در ژن *HOXA10* به کمک روش PCR-RFLP را نشان می‌دهد. پس از تعیین ژنوتیپ و با توجه به یافته‌های به‌دست آمده، توزیع ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم*rs267601473* واقع در ژن *HOXA10* در هر دو گروه مورد و شاهد مورد بررسی قرار گرفت. توزیع فراوانی ژنوتیپی و آللی مربوط به پلی‌مورفیسم *rs267601473* واقع در ژن *HOXA10* در جدول ۱ نشان داده شده است. ژنوتیپ AA بیشترین میزان فراوانی را در دو گروه مورد مطالعه به خود اختصاص داده بود. فراوانی ژنوتیپ AT در دو گروه مورد و شاهد به‌ترتیب ۸/۶ و ۳۵ درصد (۰/۰۵۶-۰/۳۶۸ :۹۵CI٪، ۱۴۳ /OR:۰) و فراوانی ژنوتیپ TT در دو گروه مذکور به‌ترتیب ۴/۳ و ۱۴درصد (۰/۰۴۹-۳/۱۵۶ :۹۵CI٪، ۱۷۹ /OR:۰) بود. و تحلیل داده‌ها به کمک آزمون آماری χ^2-Chi Square) نشان داد که تفاوت آماری معنی‌داری میان این دو گروه از نظر ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم مورد مطالعه وجود دارد (P=۰/۰۰۰۱). بررسی توزیع فراوانی آللی در دو گروه مورد و شاهد نشان داد که فراوانی آلل A در دو گروه مورد و شاهد به‌ترتیب ۶۴ و ۶۸/۵ درصد و فراوانی آلل T دردو گروه به‌ترتیب ۶ و۳۱/۵ درصد (۰/۱۱-۰/۴ :۹۵CI٪، ۲ /OR:۰) بود. بر این اساس به نظر می‌رسد که در جمعیت مورد مطالعه آلل A به‌عنوان آلل خطرساز مطرح باشد. مقایسه آلل‌ها در دو گروه به‌کمک آزمون آماری χ^2(Chi-Square) حاکی از تفاوت آماری معنی‌دار بین دو گروه بود (P= ۰/۰۰۰۱).

جدول ۱: توزیع فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم *rs267601473* در گروه بیمار و شاهد

Genotype HOXA10	n (%) Control	n (%) Case	OR (% 95 CI)	P value
AA	۵۱(۵۱)	۶۱(۸۷/۱)	1 (Reference)	-
AT	۳۵(۳۵)	۶(۸/۶)	۰/۱۴۳(۰/۰۵۶-۰/۳۶۸)	۰/۰۰۰۱
TT	۱۴(۱۴)	۳(۴/۳)	۰/۱۷۹(۰/۰۴۹-۳/۱۵۶)	۰/۰۱۰
Allele				
A	۱۳۷(۶۸/۵)	۱۲۸(۶۴/۰۰)	1 (Reference)	-
T	۶۳(۳۱/۵)	۱۲(۶/۰۰)	۰/۲(۰/۱۱-۰/۴)	۰/۰۰۰۱

سطح معنی داری P< ۰/۰۵ درنظر گرفته شد.آزمون آماری :χ^2 (Chi-Square)

بحث

یکی از شایع‌ترین مشکلات زنان باردار، سقط مکرر خودبه خودی می‌باشد. از این رو مطالعات زیادی در جهت کشف علت و روش‌های درمانی این مشکل در حال انجام است. بر اساس مطالعات انجام شده، عوامل ژنتیکی در بروز سقط مکرر نقش عمده‌ای دارد (۱۱). نتایج حاصل از این تحقیق، به‌عنوان اولین مطالعه در ارتباط با پلی مورفیسم *rs267601473* در ژن *HOXA10* با استعداد ابتلا به سقط مکرر نشان داد که آلل T در

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 10:58 IRDT on Monday June 3rd 2019

این جایگاه پلی‌مورفیک با خطر ابتلا به سقط مکرر مرتبط است (OR:۰/ ۲ ،۹۵٪: ۰/۱۱-۰/۴ ،p= ۰/۰۰۰۱). در تحقیق حاضر، تحلیل آماری (P<۰/۰۵) نتایج و بررسی ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم مورد مطالعه در دو گروه نشانگر ارتباط معنی‌دار میان جمعیت مطالعه شده با پلی‌مورفیسم این ژن و سقط مکرر در زنان ایرانی داشت. مطابق با نتایج ما در این تحقیق در سایر مطالعات انجام گرفته توسط محققین دیگر ارتباط عمیق این ژن در توان باروری گزارش شده است. ژن‌های *HOX* یکی از ژن‌های اساسی در مسیر تکامل و شکل‌گیری اندام‌ها به‌ویژه دستگاه تناسلی در جنس نر و ماده بر عهده دارد. موقعیت قرارگیری اندام‌ها در طول محور سری دمی در طرفین تنه رویان توسط ژن‌های *HOX* که در طول این محور بیان می‌شوند، تنظیم می‌گردد. بیان اشتباه این ژن، حیات جنین را تحت تاثیر قرار خواهد داد (۱۲).

مطالعات محدودی دال بر ارتباط پلی‌مورفیسم خانواده ژنی *HOX* و سقط مکرر وجود دارد این در حالی است که تحقیقات زیادی به نقش این خانواده ژنی در شکل‌گیری دستگاه تناسلی نر و ماده و حیات جنینی اشاره دارد. مطالعات مختلف صورت گرفته از سال ۱۹۹۵ میلادی تا سال‌های اخیر همگی به ارتباط شدید این ژن با بیماری‌های مربوط به دستگاه جنسی اشاره دارد. مطالعات صورت گرفته توسط Satokata و همکاران در سال ۱۹۹۵ نشان داد که ژن *HOXA10* نقش اساسی در شکل‌گیری فنوتیپ ماده بر عهده دارد (۱۳). تحقیقات Hsieh-Li و همکاران در همین سال نشان از نقش اساسی ژن‌های خانواده *HOX* به ویژه *HOXA11* در ناباروری در هر دو جنس نر وماده داشت (۱۴). Benson وهمکارانش در سال ۱۹۹۶ میلادی نشان دادند که *HOXA10* نقشی اساسی و مهم در شکل‌گیری فنوتیپ جنس ماده داشته و در توان باروری این جنس نقشی اساسی و ارتباط تنگاتنگی با *HOXA11* دارد (۱۵). Cermik و همکاران در سال ۲۰۰۱ میلادی به‌مطالعه اثر بیان ژن *HOXA10* و تغیرات هورمونی و تاثیر آن بر روی دستگاه جنسی مونث پرداختند و در سال ۲۰۰۳ میلادی ارتباط تنگاتنگ و عمیق این ژن با آندومتریوز و سندرم پلی‌کیستیک در زنان را اثبات کردند (۱۶,۱۷). Catha و همکاران در سال ۲۰۱۱ میلادی بار دیگر نقش عمیق *HOXA10* در ابتلا به اندومتریوم را به اثبات رساندند (۱۸). این در حال بود که تحقیقات صورت گرفته توسط Hong و همکارانش در سال ۲۰۱۲ میلادی تاییدی بر مطالعات انجام گرفته توسط Cermik و همکارانش بود (۱۹). گزارش‌های اخیر حاکی از آن است که *HOXA10* و*HOXA13* فرایندهای شکل‌گیری دستگاه جنسی مونث را به شدت تحت تاثیر قرار می‌دهند (۲۰). Quinone و همکارانش در سال ۲۰۱۴ میلادی به مطالعه دقیق بیماری‌های مرتبط با ژن *HOX* پرداخته و یکی از اساسی‌ترین نقش‌های این ژن را در حیات جنین و شکل‌گیری دستگاه جنسی مورد بررسی قرار دادند (۲۱). در جدیدترین تحقیقات صورت گرفته در سال ۲۰۱۸ میلادی توسط Zheng و همکارانش تفاوت بیان ژن در بافت بارور و غیر بارور بیانگر نقش عمیق این ژن در باروری بود (۲۲).

علاوه بر این تحقیق، تحقیق دیگر صورت گرفته توسط Ozan و همکاران در سال ۲۰۱۸ میلادی نیز به نقش اساسی *HOXA10* در ناباروری اشاره دارد (۲۳). با توجه به نتایج این تحقیق و سایر تحقیقات صورت گرفته این ژن یکی از ژن‌های مهم دخیل در باروری شناخته شده است وبا توجه به مطالعات گوناگون صورت گرفته و ارتباط عمیق این خانواده ژنی با قدرت باروری تحقیق حاضر برای بررسی اثر این ژن با خطر ابتلا به سقط مکرر انجام گرفت. مطالعه حاضر برای اولین بار ارتباط پلی‌مورفیسم *rs267601473* در ژن*A10 HOX* با ریسک ابتلا به سقط مکرر مورد بررسی قرار گرفت وارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم *rs267601473*در ژن *HOX* و خطر ابتلا به‌سقط مکرر مشاهده شد.پیشنهاد می‌شود که این مطالعه در سطح وسیع‌تر و در جمعیت‌های نژادی مختلف نیز انجام پذیرفته و نتایج توسط محققین دیگر تایید گردد.

نتیجه گیری

یافته‌های این مطالعه بیانگر ارتباط معنی‌دار بین پلی‌مورفیسم *rs267601473* در ژن *A10HOX* و خطر ابتلا به‌سقط مکرر است به‌طوری که آلل A در این جایگاه پلی‌مورفیک، خطر ابتلا به سقط مکرر را افزایش می‌دهد.

سپاس‌گزاری

این مقاله بخشی از پایان‌نامه دکترای رشته زیست‌شناسی سلولی و مولکولی می‌باشد. این تحقیق با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اشکذر انجام پذیرفت و بدین وسیله از همکاری این واحد برای پیشبرد تحقیق تشکر می‌نماییم.

تعارض در منافع: وجود ندارد

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 10:58 IRDT on Monday June 3rd 2019

References:

1-Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. ***New insights into mechanisms behind miscarriage.*** BMC Med 2013; 11(3):154-9.

2-Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. ***Unexplained infertility: an update and review of practice***. Reprod Biomed Online 2012; 24(6): 591-602.

3-Hyde KJ, Schust DJ. ***Genetic considerations in recurrent pregnancy loss***. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2015; 5(3): 8-17.

4-Kaur R, GuptaK. ***Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion***. Basic Med Res 2016; 6(2): 79-83.

5-Andersen A, Andersen P, Olsen J, Gronbak M, Strandberg-Larsen K. ***Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death.*** Int J Epidemiol 2012; 41(2): 405-13.

6-Ford HB, Schust DJ. ***Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy***. Rev Obst Gynecol 2009; 2(2): 76-83.

7-Eun Kwon H, Taylor HS. ***The role of HOX genes in human implantation***. Ann N Y Acad Sci 2004; 10 (1): 1-18.

8-NolteC, Tara B, Krumlauf R. ***Mammalian Embryo: HOX Genes***. In: eLS. John Wiley & Sons Ltd 2015; 5(2): 40-8

9-Du H, Taylor HS. ***The role of HOX genes in female reproductive tract development, adultfunction, andfertility***. cold Spring HarbPerspect Med 2015; 6(1): 79-90.

10- Deschamps J, van Nes J. ***Developmental regulation of the HOX genes during axial morphogenesis in the mouse*** Development 2005; 132(13): 2931-42.

11- Pandey MK, Rani R, Agrawal S. ***An update in recurrent spontaneous abortion***. Arch GynecolObstet 2005; 272(2): 95-108

12- Vitiello D, Kodaman PH, Taylor HS. ***HOX genes in implantation***. Semin Reprod Med 2007; 25(6): 431-36.

13- Satokata I, Benson G, Maas R. ***Sexually dimorphic sterility phenotypes in HOXA10-deficient mice***. Nature 1995: 374(6): 460-63

14- Hsieh-Li HM, Witte DP, Weinstein M, Branford W, Li H, Small K, et al. ***HOXA11 structure, extensive antisense transcription, and function in male and female fertility***. Development 1995; 121(5): 1373-85.

15- Benson GV, Lim H, Paria BC, Satokata I, Dey SK, Maas RL. ***Mechanisms of reduced fertility in HOXA10 mutant mice: uterine homeosis and loss of maternal Hoxa-10 expression***. Development 1996; 122(9): 2687-96.

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 10:58 IRDT on Monday June 3rd 2019

16- Cermik D, Karaca M, Taylor HS. ***HOXA10 expression is repressed by progesterone in the myometrium: differential tissue-specific regulation of HOX gene expression in the reproductive tract.*** J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(7): 3387-92.

17- Cermik D, Selam B, Taylor HS. ***Regulation of HOXA10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome***. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(1): 238-43.

18- Fischer CP, Kayisili U, Taylor HS. ***HOXA10experession is decreased in endometrium of women with adenomyosis.*** Fertility and Sterility 2011; 95(3): 1133-36.

19- He H , Li T, Yin D, Liu L, Chen Q, Wang J, et al. ***HOXA10 expression is decreased by testosterone in luteinized granulosa cells in vitro***, Molecular Medicine Reports 2012; 6(1): 51-6.

20- Ekici AB, Strissel PL, Oppelt PG, Renner SP, Brucker S, Beckmann MW, et al. ***HOXA10 and HOXA13 sequence variations in human female genital malormation including congential absence of the uterus and vagina***. Gene 2013; 518(2): 267-72.

21- Quinonez SC, Innis JW. ***Humman HOX gene disorders.*** Mol Genet Metab 2014; 111(1): 4-15

22- Ozcan C, Ozdamar O, Gokbayrak ME, Doger E, Cakiroglu Y, Cine N. ***HOXA10 gene exptession in ectopic and eutopc endometrium tissues:Does it differ between fertile and infertile women with endometriosis?*** Europian J Obstetrics Gynecology Reproductive Biol 2018; 233(5): 43-8

23- Zheng J, Luo X, Bao J, Huang X, Jin Y, Chen L, et al. ***Decreased experession of HOXA10 may activate the autophagic process in ovarian endometriosis***. Reprod Sci 2018; 25(9): 1446-54.

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 27| NO 2 | May 2019

Received: 3 May 2018
Accepted: 19 Jan 2019

Association between *HOXA10* (rs267601473) polymorphism and recurrent spontaneous abortion

Manouchehr Mazdapour[1], Mahmood DehghaniAshkezari[*2], SeyedMortezaSeifati[3]

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 10:58 IRDT on Monday June 3rd 2019

Original Article

Introduction: Recurrent spontaneous abortion is defined as the occurrence of more than two clinical miscarriages in one woman. Several factors, including endocrine irregularities, genetics and environmental factors, are involved in this kind of infertility.The aim of this study was to survey the association of *HOXA10* (rs267601473) polymorphism with the risk of recurrent spontaneous abortion in our population.

Methods: In the present case-control study, the *HOXA10* (rs267601473) polymorphism was investigated in 70 infertile woman and 100 healthy participants using PCR-RFLP methods. Then, the data were analyzed by SPSS software version 18 and also were compared using Chi-square test and Logistic regression model. The p-value was found to be statistically significant ($p<0.05$).

Results: Our results showed significant association between the *HOXA10* (rs267601473) polymorphism and recurrent spontaneous abortion (OR=0.143, 95% CI=0.056-0.368; $p<0.0001$). Our findings showed that T allele frequency in women with recurrent spontaneous abortion had significant difference compared to the control group (OR=0.2, 95% CI=0.11-0.4; $p<0.0001$).

Conclusion: The results of this study reveal that the *HOXA10* (rs267601473) polymorphism is significantly associated with recurrent spontaneous abortion in our population.

Keywords: Recurrent spontaneous abortion, Infertility, Polymorphism, *HOXA10*.

Citation: Mazdapour M, Dehghani Ashkezari M, Seifati SM.**Association between *HOXA10* (rs267601473) polymorphism and recurrent spontaneous abortion.** J ShahidSadoughiUni Med Sci 2019; 27(2): 1254-61.

[1]Medical biotechnology research center, Ashkezar Branch, Islamic Azad University, Ashkezar, Yazd, Iran
[2]Medical biotechnology research center, Ashkezar Branch, Islamic Azad University, Ashkezar, Yazd, Iran
[3]Medical biotechnology research center, Ashkezar Branch, Islamic Azad University, Ashkezar, Yazd, Iran
***Corresponding author: Tel:**09133535129, **email:**mdashkezary@yahoo.com