aaبررسی بیوانفورماتیک miRNA های دخیل در بیماری از کار افتادگی زودرس تخمدان (POF)

پارسا تفضلی[1]، سیده فاطمه سیادت[*2]، هانیه مطهری‌راد [3]، مهری مشایخی[4]، روح‌الله فتحی[*5]

1. دکتری دامپزشکی، گروه دامپزشکی، واحد گرمسار، دانشگاه آزاد اسلامی، گرمسار، ایران
2. استادیار، گروه زیست‌شناسی، واحد گرمسار، دانشگاه آزاد اسلامی، گرمسار، ایران
3. دکتری ژنتیک مولکولی، گروه ژنتیک مولکولی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
4. استادیار، گروه غدد درون‌ریز و ناباروری زنان، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، پژوهشگاه رویان، جهاد دانشگاهی، تهران، ایران
5. دانشیار، گروه جنین‌شناسی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، پژوهشگاه رویان، جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

***نویسندگان مسئول: سیده فاطمه سیادت و روح‌الله فتحی**

صندوق پستی: 148-16635

چکیده

هدف مطالعه: نارسایی زودرس تخمدان[1](POF) یکی از مهمترین بیماریهای تولید مثلی در خانم های زیر 40 سال بوده که با ایجاد عوارض کوتاه مدت و بلند مدت بر کیفیت زندگی و طول عمر این افراد موثر است. فرد طی این بیماری از مراحلی همچون بی کفایتی زودرس تخمدان ها (POI)[2]و کاهش ذخیره تخمدانی (DOR)[3] عبورکرده، در مراحل ابتدایی بیماری بازده عملکردی تخمدان ها کاهش یافته(POI) و در ادامه و با پیشرفت بیشتر بیماری، فرد دچار کاهش ذخیره تخمدان و کاهش بیشتر عملکرد و از کار افتادگی زودرس و در نهایت از کارافتادگی کامل تخمدان ها و یا POF می شود. عوامل متعددی از جمله عوامل ژنتیکی در ایجاد این بیماری دخالت دارند. بررسی های ژنتیکی نشان داده است که ژن های متعددی در بروز این بیماری نقش دارند. بخشی از تنظیم بیان این ژن ها، بر عهده عوامل ژنتیکی کوچکی به نام miRNA ها می باشد.

مواد و روش ها: در مطالعه حاضر، اطلاعات بیوانفورماتیکی miRNA های دخیل در این بیماری مورد بررسی قرار گرفته است. بدین منظور از پایگاه های داده ژنتیکی از جمله UCSC، NCBI، KEGG، MIRBASE، TARGET SCAN، STRING و ... جهت دسترسی به ژن های دخیل در این بیماری، ارتباط ساختاری و عملکردی، مسیرهای پیام رسانی و miRNA تنظیم کننده آن استفاده گردید.

نتایج و نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه، حاکی از آن است که سه عامل miRNA-187، miRNA-33b و miRNA-33a در ایجاد و پیشرفت این بیماری بسیار موثر می باشند.

کلید واژگان: بیوانفورماتیک ، میکرو RNA ، از کار افتادگی زودرس تخمدان ها ، کاهش ذخیره تخمدانی

1. Premature Ovarian Failure
2 Primary ovarian insufficiency
3 Diminished ovarian reserve

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]

مقدمه

عدم تکامل سلول های جنسی و کاهش تعداد آن ها در طول زمان رشد و افزایش سن در انسان، منجر به نارسایی نسبی تخمدان می شود. عوامل مختلف نظیر تغییرات کروموزومی و اختلالات ژنتیکی، بیماری های خودایمن، متابولیک، عوامل محیطی و برخی عوامل ناشناخته در ایجاد این بیماری در زنان نقش دارند. این بیماری بر اساس علایمی نظیر آمنوره (قطع قاعدگی ماهانه)، افزایش گونادوتروپین ها یعنی FSH بالای 25 IU/L، کاهش استرادیول به زیر 50 پیکومول، عدم تخمک گذاری و ناباروری تشخیص داده می شود. به طوری که اگر خانمی 3 تا 6 ماه قبل از 40 سالگی دوره های منظم قاعدگی را از دست بدهد کاندید POF محسوب می شود [1].

بیماری از کار افتادگی زودرس تخمدان ها بیماری مهم و حائز اهمیتی از دیدگاه پژوهشگران حوزه تولید مثل و متخصصان زنان است. تعداد مبتلایان به این بیماری زیاد و درحال گسترش در سطح جهان است. زنان مبتلا به این بیماری دچار عوارض کوتاه مدت و بلند مدتی می شوند که می تواند زندگی آنها را از نظر کیفی تحت الشعاع قرار داده و حتی سبب کاهش طول عمر بیمار گردد. این بیماری در دراز مدت باعث محیا کردن بستری به منظور ابتلا به سایر بیماری ها نظیر اختلالات قلبی و عروقی، اختلالات سیستم ایمنی، بیماری های خود ایمنی، پوکی استخوان، مشکلات روحی و متعاقب آن اختلالات و معضل های اجتماعی دیگر خواهد شد [2-4].

ذخیره تخمدان کاهش یافته[4] (DOR) به عنوان یکی از مراحل POF تعریف می شود. تخمک های تولید شده توسط یک زن مبتلا به DOR معمولاً نسبت به نمونه های طبیعی، از تعداد و کیفیت پایین تری برخوردار هستند. گسترش DOR به طور کلی نشان دهنده روند کاهش تولید فولیکول و کیفیت تخمک ها است [5-8].

شدید ترین شکل DOR منجر به POF در زنان جوان می شود. POF، 1 درصد از زنان زیر 40 سال، 0/1 درصد از بیماران کمتر از 30 سال و 0/01 درصد از بیماران زیر 20 سال را مبتلا می کند [9].

POF به دو نوع afollicular یا تیپ I (دارای فولیکول های فاقد تخمک) و نوع follicular یا تیپ II (دارای فولیکول های حاوی تخمک) تقسیم می شود. نوع اول بیشتر منشاء ارثی و ژنتیکی داشته و با ناهنجاری های کروموزومی مرتبط است. اما POF نوع II بیشتر جنبه ثانویه و اکتسابی داشته و بروز آن به مسائل و عوامل مختلفی نظیر شیمی درمانی، پرتودرمانی، جراحی، بیماری های خود ایمنی، دلایل عفونی مانند ویروس تبخال، سیتومگالوویروس، اوریون و عوامل ناشناخته[5] مرتبط است. POF نوع II می تواند به POF تیپ I تبدیل شود [3, 4].

ترومای ناشی از جراحی و دست کاری های حین آن، استفاده از داروهای شیمی درمانی، اثرات سوء اشعه X (رادیو گراف ها و رادیو تراپ ها)، امواج با فرکانس های بالا، استفاده از مواد تراریخته و در مجموع هر عاملی که سبب اختلالات فیزیولوژیک، هیستولوژیک و یا آندوکرینولوژیک در تخمدان ها شده، ساختار و عملکرد طبیعی آنها را تغییر دهد، سبب اختلال تخمدانی و مستعد شدن آن ها به این بیماری می شود [10, 11].

بر طبق تحقیقات به عمل آمده اختلالات دستگاه ایمنی، حمله سلول های ایمنی بدن به تخمدان ها و اختلال در عملکرد آن ها به صورت مستقیم و غیر مستقیم، مسبب 4 تا 30 درصد بروز بیماری POF است. همچنین 10 تا 55 درصد بیماران POF دارای سایر

4. Diminished ovarian reserve

5. Idiopathic

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]

بیماری های خودایمن هستند. به طور مثال 25 تا 60 درصد بیماران با کم کاری تیروئید خودایمن، 2/5 درصد از افراد دیابتی در اثر اختلالات سیستم ایمنی،10 تا 20 درصد بیماران ادیسون و همین طور 2/5 تا 20 درصد بیماران با نارسایی غده فوق کلیه در اثر اختلالات خود ایمنی، دچار POF می شوند [1, 12].

پاتوژن هایی همانند برخی ویروس ها، باکتری ها، قارچ ها، انگل ها و تک یاخته ها می توانند به صورت مستقیم با حمله به بافت تخمدان از طریق سموم و متابولیتهایشان، سبب تخریب و اختلال عملکردی آن شوند. همچنین می توانند به صورت غیر مستقیم با ایجاد آسیب و اختلال در سایر اندام ها و دستگاه های مرتبط (به عنوان مثال غدد درون ریز)، عملکرد طبیعی تخمدان ها را تحت تاثیر قرار دهند [13].

برخی آنزیم ها و واکسن ها نیز در بروز بیماری POF نقش دارند. نوع، جنس و ساختار این مواد در چگونگی رخ داد و شدت عارضه و تاثیر گذاری آن بسیار مهم و تعیین کننده است [13].

بررسی های لازم از نظر علت شناسی در برخی بیماران POF هیچ یک از موارد بالا را شامل نشده و علت رخداد بیماری در این افراد مجهول باقی مانده است. بنابراین می توان گفت دسته ای از بیماران POF وجود دارند که برای ابتلای آن ها، علت مشخصی نمی توان در نظر گرفت و این گروه در دسته ایدیوپاتیک قرار می گیرند [13].

یکی از دلال مهم ابتلا به POF، عوامل ژنتیکی و اختلالات کروموزومی می باشد که ممکن است بر روی کروموزوم جنسی X و همچنین کروموزوم های اتوزومی رخ دهد. حدود 13درصد علت بروز POF مربوط به نا هنجاری های بزرگ در کروموزوم X از جمله حذف کامل یک X (سندروم ترنر)، تریزومی شدن X، حذف جزئی و یا انتقال قطعات بین کروموزوم X و کروموزوم های اتوزومی می باشد [4].

سندروم ترنر

سندروم ترنر با شیوع 1 در 2500 نفر در جمعیت بانوان، از نظر سیتوژنتیک توسط مونوزومی کروموزوم (X 45) مشخص می شود. با این وجود، در حدود 60٪ موارد، علاوه بر ژنوتیپ X 45، ژنوتیپ دیگری نیز مشاهده می شود که دارای تعداد کروموزوم کامل است اما یکی از کروموزومهای X یا Y از نظر ساختاری غیرطبیعی می باشند [14, 15].

تریزومی X

تریزومی (47XXX) یک آنوپلوئیدی کروموزوم‌های جنسی است که در حدود 1 نفر از 1000 زن رخ می دهد و در حدود 10 درصد موارد تشخیص داده می شود. شایع ترین شکل آن (47XXX) می باشد؛ اما کاریوتیپ آن اشکال متفاوت تری نیز مثل (46XXX)، (47XX) و (48XXXX) دارد. ویژگی های آن شامل چین های اپیکانتال، فشار خون بالا، فاصله گرفتن چشمها از هم، روی هم افتادن انگشتان، عدم انعطاف پذیری مفاصل و... می باشد. همچنین این ناهنجاری میتواند در بروز بیماری هایی همچون اختلالات دستگاه تناسلی و تخمدان ها، دیس پلازی کلیه و اختلالات رشد و بلوغ را سبب شود. علاوه بر این، نقش تریزومی X در بیماران POF به اثبات رسیده و گزارش شده است که حدود 3 درصد بیماران POF دچار تریزومی کروموزوم X می باشند [16-18].

تنظیم مجدد کروموزوم X

منطقه ای ویژه برای رشد تخمدان و عملکرد آن، در بازوی بلند کروموزوم X و در ناحیه Xq13.3 تا q27 وجود دارد. این منطقه نقش مهمی در عملکرد تخمدان ها داشته و هر گونه تغییر همچون شکست، جابجایی، حذف و ... به صورت مستقیم بر روی عملکرد تخمدان ها اثر می گذارد و باعث ایجاد تغییر در رونویسی و بروز جهش در ژن‌ها می شود [19].

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]

به هر حال، در مطالعات گذشته، بیان شده است که حذف بازوی کوتاه کروموزوم X معمولا منجر به آمنوره اولیه شده در حالی که حذف بازوی بلند آن منجر به نارسایی اولیه یا ثانویه تخمدان می شود. در نتیجه، به نظر می رسد که هر دو بازوی کوتاه و بلند کروموزوم X، حاوی ژن های مهم در عملکرد تخمدان‌ها هستند [20].

براساس مطالعه مقالات سال‌های 2008 تا2020 میلادی و جستجوی پایگاه داده معتبری همچون KEGG (https://www.genome.jp/kegg)[6] 17 ژن مرتبط با بیماری POF استخراج شده است. برخی از این ژن‌ها روی کروموزوم X و برخی دیگر روی کروموزوم های اتوزومی قرار دارند (جدول شماره2).

براساس مطالعات و بررسی های به عمل آمده رخ داد بیماری POF از مراحل ابتدایی، موجب کاهش کیفیت و عملکرد تخمدان ها و در ادامه کاهش ذخیره فولیکولی تا مراحل پایانی که از کار افتادگی زودرس تخمدان ها می باشد، می شود. این روند تحت تأثیر و کنترل 17 ژن بوده که نام آن ها و محل قرار گیریشان در جدول شماره 2 آمده است.ژن FMR1 یکی از اصلی ترین ژن های دخیل در ابتلاء افراد به POF میباشد که بر روی کروموزوم جنسی X واقع شده و در تعداد قابل توجهی از بیماران POF ایدیوپاتیک همراه است. به ویژه هنگامی که نارسایی تخمدان یک صفت خانوادگی است، موزاییسم کروموزوم های جنسی در 4/6٪ و FMR1 در 4/2٪ موارد نارسایی تخمدان زودرس نقش داشته اند، در حالی که ارتباط بین ژنهای مربوط به نارسایی تخمدان زودرس بسیار پیچیده است [21, 22].

ژن POF1B نیز بر روی کروموزوم X واقع شده و نقش مهمی در بیماری POF دارد. در پژوهشی مشخص شده است که دو ژن FRAXA و POF1B، به طور رسمی مسئول POF در نظر گرفته می شوند [23]. همچنین بتازگی در پژوهشی نشان داده شد که ژن FOXL2 اتوزومی (که به میزان زیاد در تخمدان بزرگسالان بیان می‌شود) با بیماری POF ارتباط دارد [24].

ژن BMP15 بر روی کروموزوم جنسی قرار داشته و در مطالعه ای ارتباط معنی داری بین انواع ژن هتروزیگوت BMP15 با فنوتیپ POF انسانی نشان داده شده است. این یافته ها با نقش اساسی که BMP15 در فولیکولوژنز انسان بازی می کند، سازگار است [25].

ژن NOBOX از نظر جایگاه کروموزومی بر روی کروموزوم اتوزومی قرار داشته و در تحقیقی مشخص شده است که موش هایی درگیر POF می شوند که در آن ها ژن NOBOX کاهش میابد [26].

ژن FIGLA نیز بر روی کروموزوم اتوزومی قرار داشته و هفت نوع مختلف آن در ژنوم زنان مبتلا به POF مشاهده شده است [27]. همچنین ژن NR5A1 که بر روی کروموزوم شماره 9 واقع و گزارش شده است که این ژن در ژنوتیپ 46 XX در نارسایی اولیه تخمدان و با ژنوتیپ 46 XY در اختلال رشد جنسی نقش دارد[28]. از طرفی گفته می شود که جهش ژن های HFM1 و MCM8 واقع شده روی کروموزوم اتوزومی شماره 1 و 20 ممکن است از دلایل بروز POI و DOR باشند [29] و [30].

از مولکول های دیگری که در تغییر فنوتیپ DOR موثر هستند می توان به ژن SYCE1 بر روی کروموزوم اتوزومی شماره 10 اشاره نمود [31]. همچنین جهش در ژن MSH5 مستقر بر کروموزوم شماره 6 که از طریق RT-PCR در بافت های مختلف جنین های انسانی مشاهده شده است، در هفته 21 منجر به سقط جنین می شود. از طرفی مشخص شده است که MSH5 در تخمدان های جنین، سلولهای گرانولوزای بالغین و غده آدرنال انسان بیان بسیار بالایی دارد [32].

6 .Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]

یکی دیگر از ژن های مهم در بیماری POF ژن GDF9 بوده که مجدداً روی کروموزم اتوزومی شماره 5 واقع شده و در مطالعه ای که در سال 2007 بر روی خانم های چینی صورت گرفت ارتباط بین ژن GDF9 و بیماری POF به اثبات رسید [33].

miRNA ها و بیوژنز آن ها

miRNA ها دسته‌ای از RNAهای غیر کد شونده پروتئینی با طولی حدود 18 تا 24 نوکلئوتید میباشند که اثرات خود را با نقش تنظیمی بر عملکرد RNAها ایفا می کنند. miRNAها توسط سلول های بدن ساخته شده و در خود سلولها و یا در مایعات بدن از جمله خون، پلاسما، شیر، اشک، بزاق، مایع فولیکولی، ترشحات دستگاه تناسلی و مایع سروزی موکوزی در داخل اگزوزوم ها و یا به صورت آزاد قرار داشته و در این بخش ها قابل رویت و ردیابی هستند. البته میزان حضور miRNAها در تمام این محیط ها به یک اندازه نیست و با توجه به نوع و سلول های ترشح کننده آن میزانشان در بافت ها متفاوت است. برای مثال miRNAهای دخیل در POF طبیعتاً میزان بالاتری در مایع فولیکولی نسبت به اشک و بزاق و سایر محیط ها دارند [2, 11, 27, 34, 35].

بیوژنز miRNAها یک فرآیند چند مرحله ای است[36]. در مرحله اول pri-miRNAs (مولکول های پیشرو اولیه)، 500-3000 جفت باز، در هسته توسط RNA پلیمراز II از ژنهای مستقل یا اینترونهای ژنهای کد کننده پروتئین رونویسی می شوند. در مرحله دوم pre-miRNA ها توسط عضو خانواده(Drosha) RNase III و DGCR8 برش داده شده و توسط Exportin5 (XPO5) به سیتوپلاسم صادر می شوند. در مرحله سوم، pre-miRNA ها توسط Dicer، که عضو خانواده RNase III است، پردازش شده و به خانواده بزرگی از آرگونات پروتئین ها متصل و در نهایت وارد کمپلکس ریسک (RISC) می شود. در مرحله آخر نیز یک رشته از دوبلکس miRNA بالغ می‌تواند در یک مجموعه خاموش ناشی از miRNA (miRISC) گنجانده شود، در حالی که رشته دیگر، که به عنوان قطعه مسافر نامیده می شود، آزاد می گردد (تصویر شماره 1)[37].

مواد و روش‌ها

یافتن ژن های دخیل در بیماری

برای این منظور ابتدا اقدام به جست و جو و مطالعه مقالات در طی 20 سال گذشته گردید و در ادامه از پایگاه داده معتبر KEGG به منظور شناسایی و بررسی پروفایل های ژنی مربوط به بیماری POF استفاده شد که طی آن 17 ژن دخیل در بیماری از نظر مسیر های عملکردی و نقش ژن ها در هر دو حالت بیماری و غیر بیماری بررسی و پروفایل ژنی آن ها استخراج گردید.

یافتن ارتباط ژن ها

برای این منظور ابتدا اقدام به مطالعه مقالات مرتبط در زمینه ژنتیک بیماری های POF، POI و DOR نموده سپس با توجه به اطلاعات بدست آمده، اقدام به جست و جو در پایگاههای داده معتبری همچون KEGG (https://www.genome.jp/kegg) و STRING (https://string-db.org) نموده و در ادامه از طریق پایگاه داده KEGG تمام اطلاعات ژنی لازم از پروفایل ژن مذکور انتخاب گردید. همچنین ارتباط ژن مورد نظر با سایر ژن ها و مسیر های عملکردی آن مورد بررسی قرار گرفت. در ادامه با استفاده از پایگاه داده STRING، نحوه ارتباط ژن با ژن های مجاور و همچنین ارتباط آن ژن با سایر ژن های دخیل در بیماری POF بررسی گردید.

یافتن miRNA های مرتبط با ژن ها

پس از شناسایی 17 ژن دخیل در بیماری POF، اقدام به استخراج miRNA های هر یک از ژن های مذکور گردید

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]

به این صورت که هر یک از 17 ژن شناسایی شده در این بیماری در پایگاه داده UCSC (https://genome.ucsc.edu) مورد بررسی قرار گرفت، همچنین تمامی miRNA های آن ژن با اولویت استخراج میرهایی که در طول تکامل توالی خود را حفظ کرده اند (highly conserve) استخراج و مجموعه ای برای هر یک از ژن ها تشکیل گردید.

یافتن چگونگی تغییر بیان ژن ها در بیماری یائسگی زودرس، بررسی و استخراج miRNA ها

در ادامه و طی جست و جو در مقالات و همچنین بررسی پایگاههای داده همچون Mirbase (http://www.mirbase.org) و Mirwalk (http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de)، بافت هایی که هر ژن در آن ایفای نقش داشته است، بررسی و همچنین نقش هر یک از 17 ژن دخیل در بیماری از نظر افزایش بیان و یا کاهش آن در حالت بیماری و همچنین حالت غیر بیماری، مورد بررسی قرار گرفت که فهرست آن به صورت خلاصه در جدول شماره 2 آمده است.

به منظور استخراج miRNA های نهایی از ژن های استخراج شده در قدم اول، mir هایی که ارتباط عملکردی بیشتری با سایر 17 ژن بیماری داشتند، الویت بندی و انتخاب شدند.

در فرآیند استخراج نیز، miRNA ها بر اساس محل اتصالشان در سه ناحیه 3'UTR، 5'UTR و قسمت اصلی، انتخاب و اولویت به میرهایی داده شد که بیشترین اشتراک را در بین 17 ژن بیماری داشته و همچنین آن دسته از میر ها که بیشتر در قسمت 3'UTR حضور داشتند، انتخاب گردیدند.

نتایج

طبق بررسی های صورت گرفته در این پژوهش و مطالعات انجام شده براساس ماهیت بیماری و اهداف پژوهش و همچنین بررسی 17 ژن دخیل در این بیماری و نحوه بیان آن ها (کاهش یا افزایش بیان) و با توجه به نقش هر ژن و اهمیت نسبی آن در بروز بیماری POF طی فرایند های بیوانفورماتیک و تحلیل و مقایسه دیتا ها اهمیت و ایفای نقش miRNA-187، miRNA-33b و miRNA-33a در رخداد بیماریPOF به اثبات رسید.

بحث و نتیجه گیری

هر یک از 17 ژن استخراج شده و همچنین miRNA های مربوط به آنها در بافت ها و اندام های مختلف بدن دارای نقش و عملکرد هایی متفاوت می باشند. دسته ای از ژن ها هم چون FMR1، DIAPH2، ERCC6 و FANCM در روند بیماری POF افزایش بیان داشته و دسته‌ای دیگر مانند FIGLA، NR5A1، STAG3، BMP15، HFM1، POF1B، SYCE1، MCM8، MSH5، GDF9 و BNC1 کاهش بیان دارند. فهرست عملکرد طبیعی و بیماری زای این ژن ها در جدول شماره 2 آمده است. در صورت اختلال در عملکرد ژن های فوق، بخش مهمی از اثرات آن ها توسط نقش تنظیمی miRNA ها به سلول ها و بافت های مختلف بدن القاء شده و سبب بروز اختلال در عملکرد تخمدان و رشد فولیکول‌های آن و در نهایت بی کفایتی و کاهش بازدهی تخمدان ها می شوند. در ادامه حالت مزمن بیماری، سبب از کار افتادگی زودرس تخمدان ها شده و بیمار با علائم بالینی که ناشی از اختلال در عملکرد تخمدان ها هم چون اختلال در چرخه قاعدگی، اختلال در تنظیم هورمون های بدن و خارج شدن میزان هورمون های جنسی از حالت طبیعی، بی قراری های روحی و در صورت پیشرفت آن سبب بروز علائم اصلی بیماری همچون نازایی در فرد بیمار می شود.

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]

برای هر یک از 17 ژن با توجه به نوع و تعداد ارتباط با ژن های اطراف خود و همچنین بر اساس میزان و تعداد ارتباطش با سایر ژن‌های دخیل در بیماری POF، میتوان به میزان نقش و اثر گذاری آن در این بیماری پی برد. به این صورت که هرچه میزان ارتباط یک ژن با سایر ژن های دخیل در این بیماری بیشتر باشد و وابستگی عملکردی بیشتری داشته باشد، در محدوده ژن های راهبردی قرار گرفته و قطعاً miRNA هایی که آن ژن را مورد هدف قرار می دهند، نقش ویژه ای در بروز و پیشرفت بیماری ایفاء می نمایند. بنابراین مطالعه و استخراج داده های مربوط به این ژن‌ها، بسیار حائز اهمیت بوده و اطلاعات مفیدی برای پیش بینی وضعیت فرد از نظر بیماری POF در آینده به دست می دهد.

در شروع این پژوهش ابتدا مقالات و اطلاعات از سامانه های داده معتبر و مرتبط با موضوع موردنظر و همچنین موضوعات مشابه مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت. در ادامه کار به وسیله سامانه های داده معتبر همچون KEGG، 17 ژن مرتبط به بیماری از کار افتادگی زودرس تخمدان شناسایی و بررسی گردید. در ادامه از طریق جستجو در مقالات و سامانه های دیگر از جمله STRING و UCSC ژن های مهم که نقش عملکردی بیشتری در این بیماری داشته استخراج گردید و از نظر عملکرد، شکل ساختاری و همچنین ارتباطات آن ها با سایر ژن های دخیل در بیماری بررسی شدند. در ادامه کار با استفاده از اطلاعات بدست آمده از سامانه های UCSC و MIR BASE، میکرو RNA های مورد نظر استخراج شدند. سپس MIR های ناحیه 3’UTR و 5’UTR که بیشترین نقش و عملکرد را در بیماری POF ایفاء می نمایند، تعیین گردیدند. نهایتاً سه میکرو RNA درگیر در این بیماری با تغییرات عملکردی بالا با عناوین miRNA-187، miRNA-33b و miRNA-33a انتخاب شدند. بسیاری از میکرو RNAهای مورد بررسی در مطالعه حاضر، در بیماری های تولید مثلی مردان و زنان نقش داشته و همچنین بسیاری از این میرها در سرطان های مختلف ایفای نقش کرده و به عنوان عامل رخ داد بیماری، شناسایی شده اند. در روند انتخاب این 3 میکرو RNA سعی شد، آن‌هایی انتخاب شوند که بیشترین اشتراک را بین 17 ژن از بیماریPOF داشته باشند. زیرا این باور وجود دارد که هرچه اشتراک بیشتری از یک میکرو RNA در ژن های مختلف وجود داشته باشد، نقش عملکردی آن miRNA در رخ داد بیماری از کار افتادگی زودرس تخمدان ها بیشتر خواهد بود.

با بررسی دقیق و در نظر گرفتن افزایش و کاهش بیان ژن های مورد هدف miRNA های مورد نظر در مراحل مختلف بیماری و همچنین دنبال کردن روند تغییر ژن ها و بیان آن ها در روند پیشرفت بیماری از ابتدای ابتلاء به POI تا مرحله DOR و در نهایت بررسی این miRNA ها و ژن های مورد هدف آن ها در مرحله نهایی بیماری POF، می توان اطلاعات و معیاری قابل استناد و کاربردی در زمینه پیش بینی و تشخیص این بیماری به دست آورد.

تصویر 1. چگونگی ساخته شدن miRNA در داخل و خارج هسته سلول: این بیومارکر در داخل هسته توسط آنزیم RNA polymerase II از روی mRNA رونویسی شده و pri-miRNA را تشکیل می دهد . در ادامه روند ساخت در هسته به وسیله آنزیم دُرشا برش خورده و از حالت pri-miRNA به حالت pre-miRNA در آمده و وارد سیتوپلاسم می شود. سپس در سیتوپلاسم نیز توسط آنزیم دایسر برش خورده و به miRNA بالغ تبدیل شده و در نهایت به خانواده RISC متصل می شود [37].

تصویر 2. در این شکل، ارتباط 17 ژن دخیل در بیماری POF و چگونگی همکاری و ارتباط متقابل آن ها

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]

و چگونگی تاثیر گذاری و تاثیر پذیری آن ها از یکدیگر به تصویر کشیده شده است (برگرفته از پایگاه اصلاعاتی STRING).

تصویر 3. چگونگی ارتباط ژن های FMR1 ,FOXL2, BMP15, POF1B, NOBOX, DIAPH2 با سایر ژن های مرتبط و چگونگی تأثیر گذاری و تأثیر پذیری آن ها از یکدیگر و ارتباط عملکردی آن ها در میسر های مختلف به تصویر کشیده شده است (برگرفته از پایگاه اطلاعاتی STRING).

تصویر 4. چگونگی ارتباط ژن های STAG3, ERCC6, HFM1, MCM8, FIGLA, NR5A1 با سایر ژن های مرتبط و چگونگی تأثیر گذاری و تأثیر پذیری آن ها از یکدیگر و ارتباط عملکردی آن ها در میسر های مختلف زیستی به تصویر کشیده شده است (برگرفته از پایگاه اطلاعاتی STRING).

تصویر 5. چگونگی ارتباط ژن های SYCE1, MSH5, GDF9, FANCM, BNCI, با سایر ژن های مرتبط و ارتباط عملکردی آن ها در میسر های مختلف و چگونگی تأثیر هر یک بر دیگری به تصویر کشیده شده است (برگرفته از پایگاه اطلاعاتی STRING).

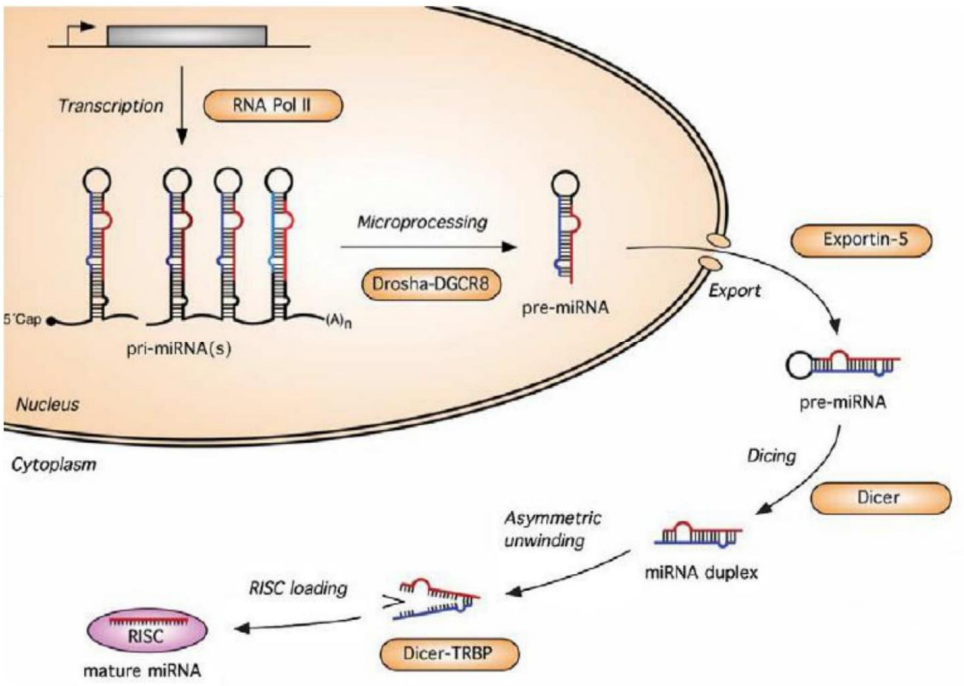
جدول 1. بیان مسیر ها و عملکرد طبیعی 17 ژن دخیل در بیماری POF به تفکیک قابل ملاحظه می باشد. همچنین تغییرات بیان هر کدام از این ژن ها در روند رخداد بیماری از کار افتادگی زودرس تخمدان، که در این میان دسته ای افزایش و دسته ای کاهش بیان نشان می دهند نیز نمایش داده شده است.

جدول 2. 17 ژن دخیل در بیماری POF به تفکیک نمایش داده شده است. در هر ردیف رو به روی هر ژن miRNA های highly conserve (miRNA هایی که در طول تکامل حفظ شده اند) را نمایش می دهد که این خود نشان از اهمیت miRNA ها برای عملکرد طبیعی ژن های مرتبط و در نهایت عملکرد طبیعی آن اندام می دهد.

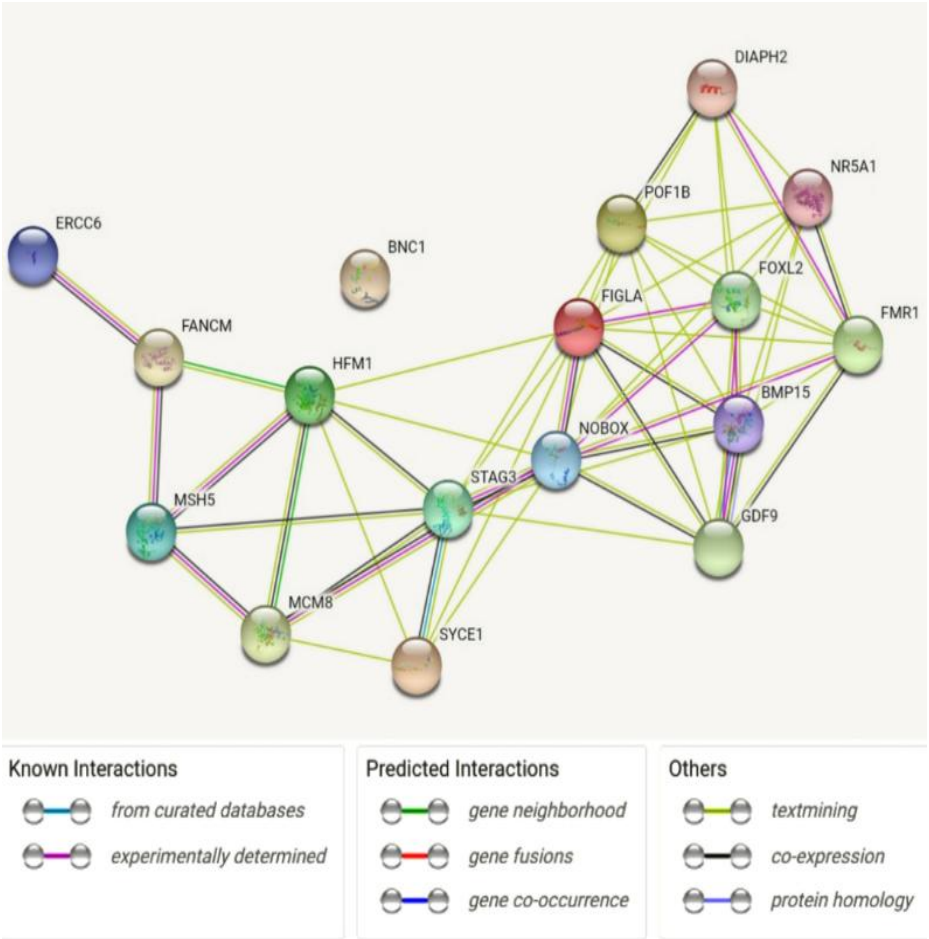
[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]

تصویر شماره 1



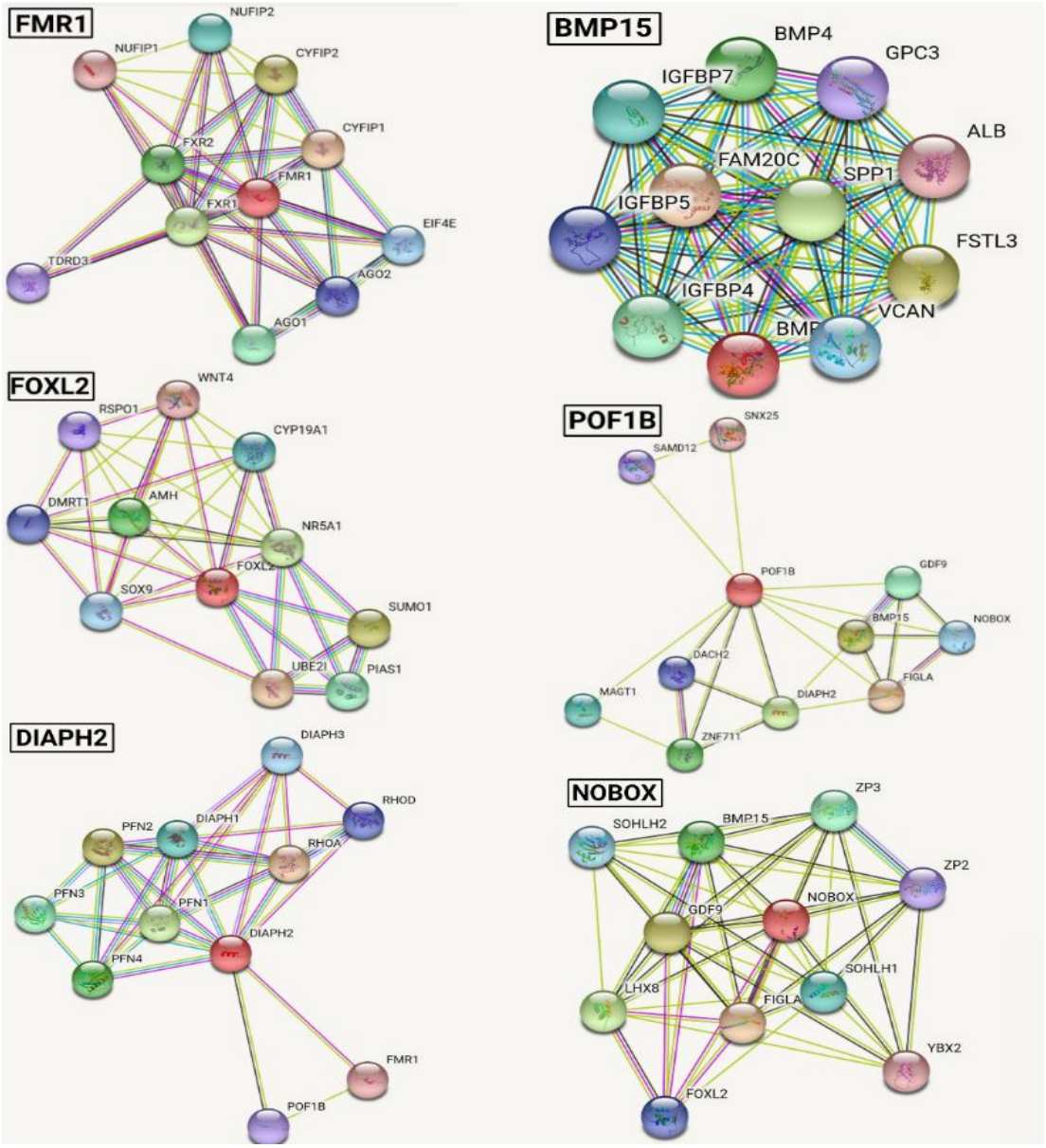
تصویر شماره 2



[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]

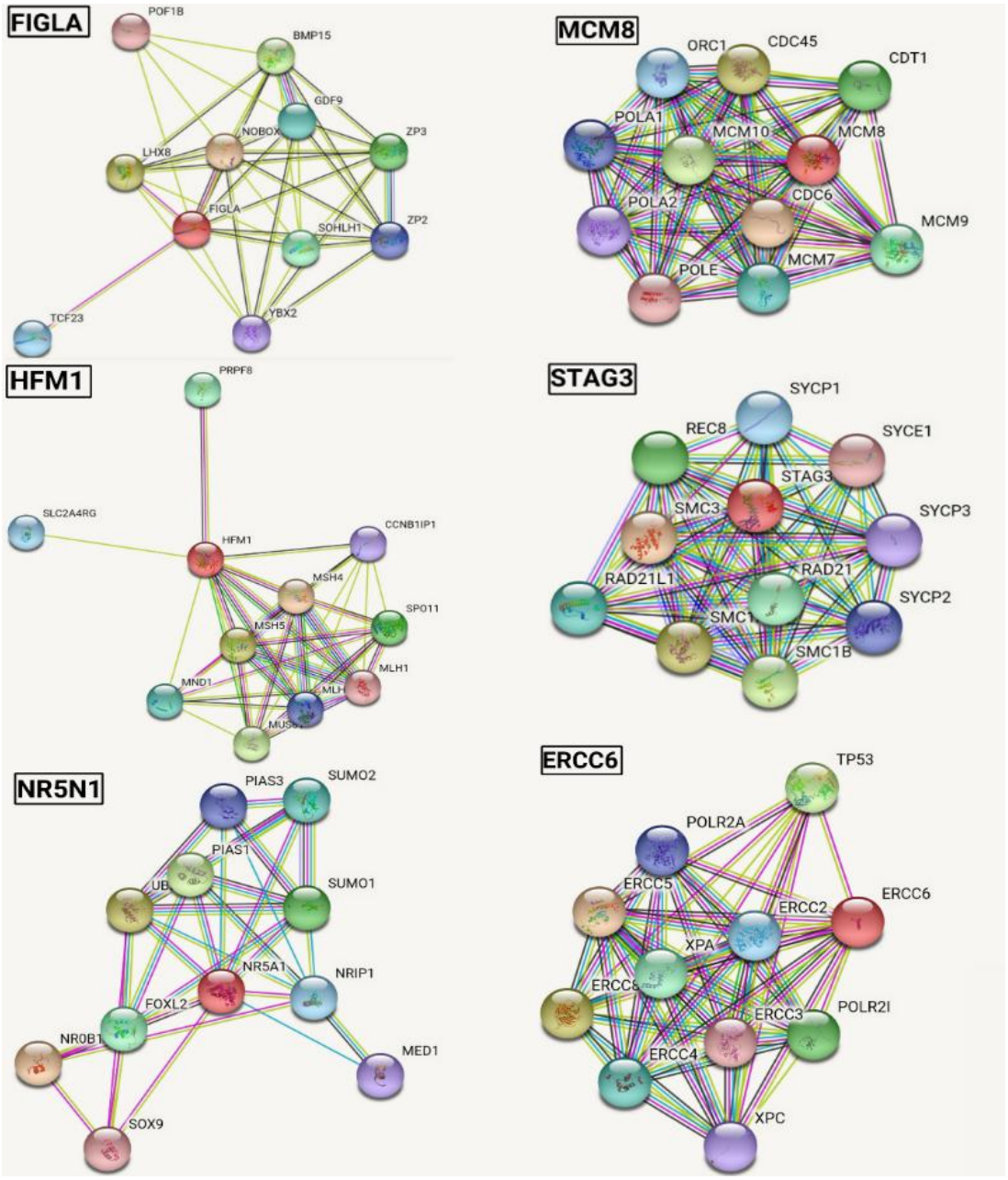
تصویر شماره 3



[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]

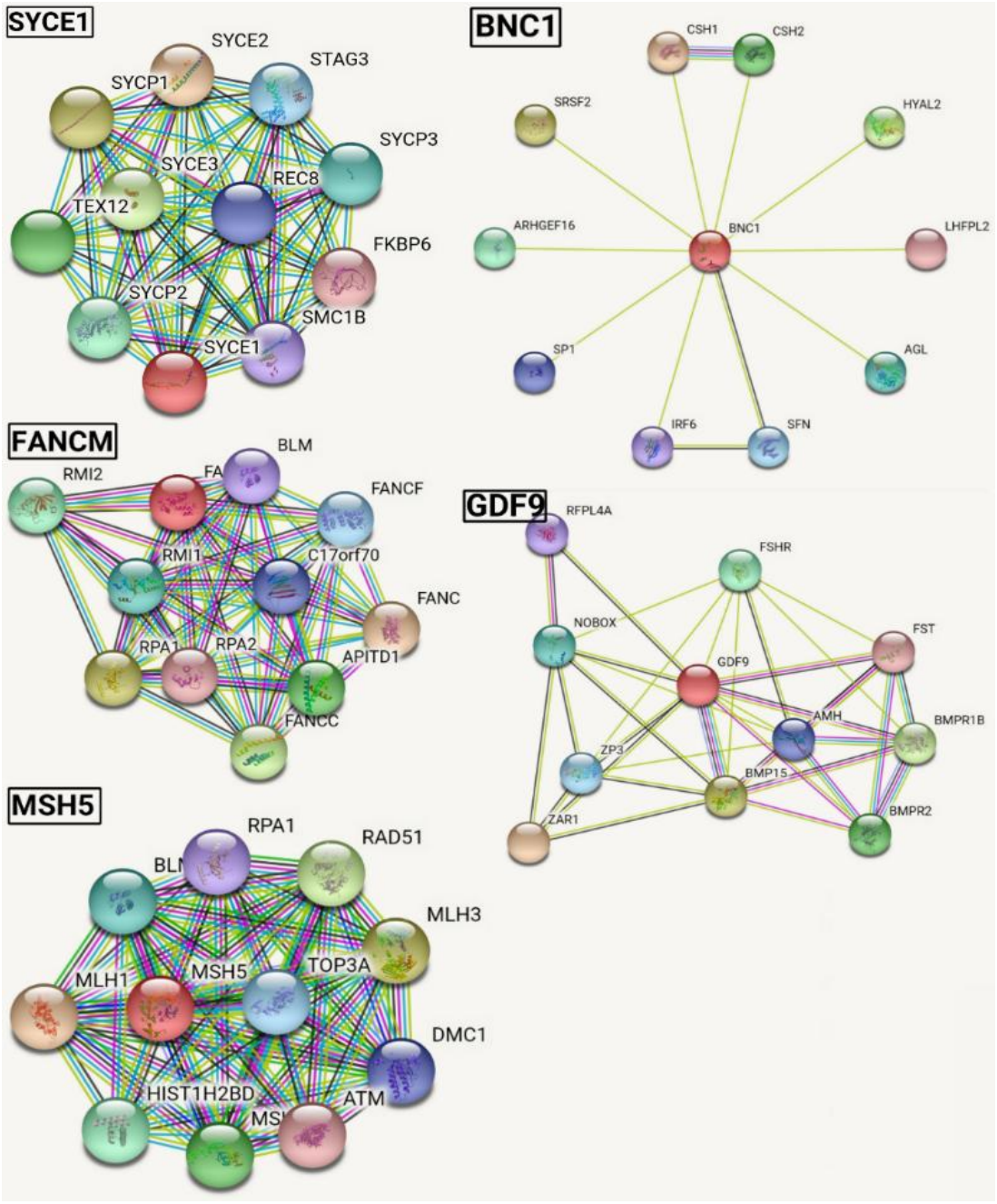
تصویر شماره 4



[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]

تصویر شماره 5



[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]

جدول شماره 1

	نام ژن	وضعیت بیان	عملکرد ژن
1	**FMR1**	افزایش بیان	رشد فولیکول و ذخیره تخمدان [38]
2	**DIAPH2**	افزایش بیان	افزایش تحریکات سلولی و عامل تحریک سرطان [39]
3	**POF1B**	کاهش بیان	شکست کروموزوم و جهش در بیماری POF [40]
4	**FOXL2**	کاهش بیان	شکل‌گیری و فعال سازی فولیکول [41]
5	**BMP15**	کاهش بیان	تولید عوامل رشد تخمک و حمایت از سلول گرانولوزا[42]
6	**NOBOX**	کاهش بیان	بروز POI در صورت فقدان آن [43]
7	**FIGLA**	کاهش بیان	شکل گیری فولیکول اولیه و ادامه بقای تخمک [44]
8	**NR5A1**	کاهش بیان	رشد غدد جنسی، استروئیدوژنز و تولید مثل [28]
9	**STAG3**	کاهش بیان	حفظ باروری در مردان و زنان [45]
10	**HFM1**	کاهش بیان	ژن ویژه تقسیم میوز در بافت های تناسلی [46]
11	**MCM8**	کاهش بیان	تعمیر و نگهداری شکستگی ها DNA [47]
12	**ERCC6**	افزایش بیان	تآخیر در رشد، اختلال عصبی پیش رونده و پیری زودرس [48]
13	**SYCE1**	کاهش بیان	چرخه تخمدان و رشد فولیکولی [49]
14	**MSH5**	کاهش بیان	پیشرفت میوز در زنان و نگهداری غدد جنسی [50]
15	**GDF9**	کاهش بیان	تولید عوامل رشد تخمک و حمایت از سلول های گرانولوزا [51]
16	**FANCM**	افزایش بیان	اختلال آن موجب سرطان تخمدان و ناباروری در زنان [52]
17	**BNC1**	کاهش بیان	جهش در این ژن سبب پیری زودرس بیضه و تخمدان [53]

جدول شماره 2

نام ژن	نام miRNA	محل قرار گیری miRNA روی کروموزوم مربوطه	محل اتصال
FMR1	miRNA-217, miRNA-503 miRNA-182, miRNA-203, miRNA-137, miRNA-137ab, miRNA-1271* miRNA-96 miRNA-194 و miRNA-507	chrX:146, 993, 469-147, 032, 647	3'UTR
DIAPH2	miRNA-182, miRNA-9, miRNA-9ab, miRNA-194, miRNA-139-5p, miRNA-217, miRNA-1244, miRNA-383, miRNA-140, miRNA-140-5p, miRNA-876-3p, miRNA-145, miRNA-155, miRNA-183, miRNA-375,	chrX: 95, 939, 662-96, 855, 597	---
POF1B	miRna-190, miRna-190ab, miRna-155, miRna-107, miRna-107ab, miRna-103a, miRna-183, miRna-24, miRna-24ab, miRNA-24-3P, miRNA-383, miRNA-383-3P, miRNA-140, miRAN-140-5P, miRNA-376-3P*	chrX:84,532,395-84, 634, 748	3'UTR, 5'UTR
FOXL2	miRNA-22, miRNA-22-3P, miRNA-214, miRNA-3619-5p, miRNA-761, miRNA-210, miRNA-133abc, miRNA-503	chr3: 138, 663, 066-138, 665, 982	---
BMP15	miRNA-144, miRNA-133abc, miRNA-128, miRNA-128ab, miRAN-1721*, miRNA-143, miRNA-4770	chrX: 50, 653, 735-50, 659, 641	3'UTR, 5'UTR
NOBOX	miRNA-187, miRNA-182, miRNA-761, miRNA-214, miRNA-3619-5P, miRNA-33ab*, miRNA-33-5p	chr7:144,094,333-144,107,320	3'UTR
FIGLA	miRAN-338, miRNA-338-5p, miRNA-9, miRNA-9ab, miRNA-24, miRNA-24-3p, miRNA-24ab, miRNA-29abcd, miRNA-146ac, miRNA-146b-5p, miRNA-190, miRNA-190ab, miRNA-183, miRNA-338-3P	chr2:71,004,442-71,017,775	3'UTR و 5'UTR
NR5A1	miRNA-24, miRNA-24ab, miRNA-24-3p, miRNA-142-3p, miRNA-143, miRNA-4770, miRNA-1721, miRNA-503, miRNA-107, miRNA-107ab, miRNA-103a, miRNA-34ac, miRNA-34bc-5p, miRNA-449abc, miRNA-449c-5	chr9:127,243,515-127,269,699	3'UTR و 5'UTR
STAG3	miRNA-7, miRNA-7ab, miRNA-27abc, miRNA-27a-3p, miRNA-155, miRNA-217, miRNA-503, miRNA-9, miRNA-9abm, miRNA-203, miRNA-138, miRNA-138ab	chr7:99,775,538-99,812,010	3'UTR
HFM1	miRNA-190, miRNA-190ab, miRNA-375, miRNA-383, miRNA-141, miRNA-203, miRNA-218, miRNA-218a, miRNA-19ab, miRNA-192, miRNA-215	chr1: 91, 726, 323-91, 870, 426	3'UTR

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]

MCM8	miRNA-9, miRNA-9ab, miRNA-215, miRNA-192, miRNA-203, miRNA-19ab, miRNA-223, miRAN-338, miRNA-338-3p, miRNA-135ab, miRNA-135a-5p, miRna-107, miRNA-107ab, miRNA-103a, miRNA-429	chr20: 5, 931, 298-5, 975, 831	3'UTR, 5'UTR
ERCC6	miRNA-182, miRNA-5127, miRNA-150, miRNA-129-5p, miRNA-129ab-5p, miRNA-216a, miRNA-205, miRNA-205ab, miRNA-192, miRAN-215	chr10: 50, 662, 526-50, 747, 169	3'UTR, 5'UTR
SYCE1	miRNA-199ab-5p, miRNA-145, miRNA-155, miRNA-31, miRNA-19ab, miRNA-183, miRNA-142-3p miRNA-503, miRNA-29abcd	chr10: 135, 368, 348-135, 379, 138	3'UTR, 5'UTR
MSH5	miRNA-199ab-5p, miRNA-217, miRNA-10abc, miRNA-10a-5p, miRNA-183, miRNA-187, miRNA-33ab miRNA-33-5p, miRna-182, miRNA-1352	chr6: 31, 707, 725-31, 730, 945	3'UTR, 5'UTR
GDF9	miRNA-142-3p, miRNA-182, miRNA-96, miRNA-507, miRNA-1271, miRNA-3666, miRNA-4295, miRNA-721, miRNA-454, miRNA-130ac, miRNA-301ab, miRNA-301b, miRNA-301b-3p	chr5: 132, 196, 878-132, 200, 477	3'UTR, 5'UTR
FANCM	miRNA-211, miRNA-217, miRNA-205 miRNA-145, miRNA-375, miRNA-203, miRNA-9, miRNA-9ab	chr14: 45, 605, 136-45, 670, 093	3'UTR, 5'UTR
BNCI	miRNA-761, miRNA-507, miRNA-21, miRNA-145, miRNA-205, miRNA-3619-5p miRNA-21, miRNA-205 miRNA-205ab miRNA-590-5p	chr15: 83, 924, 655-83, 953, 468	3'UTR, 5'UTR

منابع

.1 Woad, K.J., W.J. Watkins, D. Prendergast, and A.N. Shelling, *The genetic basis of premature ovarian failure.* Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2006. **46**(3): p. 242-244.

.2 Guo, Y., J. Sun, and D. Lai, *Role of microRNAs in premature ovarian insufficiency.* Reproductive Biology and Endocrinology, 2017. **15**(1): p. 38.

.3 Jankowska, K., *Premature ovarian failure.* Przeglad menopauzalny= Menopause review, 2017. **16**(2): p. 51.

.4 Goswami, D. and G.S. Conway, *Premature ovarian failure.* Human reproduction update, 2005. **11**(4): p. 391-410.

.5 Toner, J.P., C.B. Philput, G.S. Jones, and S.J. Muasher, *Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age.* Fertility and sterility, 199 :(4)55 .1p. 784-791.

.6 Sherman, B.M. and S.G. Korenman, *Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life.* The Journal of clinical investigation, 1975. **55**(4): p. 699-706.

.7 Scott, R.T., J.P. Toner, S.J. Muasher, S. Oehninger, S. Robinson, and Z. Rosenwaks, *Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome.* Fertility and sterility, 1989. **51**(4): p. 651-654.

.8 Luborsky, J.L., P. Meyer, M. Sowers, E.B. Gold, and N. Santoro ,*Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition.* Human Reproduction, 2003. **18**(1): p. 199-206.

.9 Coulam, C.B., S.C. Adamson, and J.F. Annegers, *Incidence of premature ovarian failure.* Obstetrics and gynecology, 1986. **67** :(4)p. 604-606.

.10 Wood, J.W., *Fecundity and natural fertility in humans.* Oxford reviews of reproductive biology, 1989. **11**: p. 61.

.11 Zangmo, R., N. Singh, and J. Sharma, *Diminished ovarian reserve and premature ovarian failure: A review.* IVF Lite, 201 :(2)3 .6p. 46.

.12 Kauffman, R.P. and V.D. Castracane, *Premature ovarian failure associated with autoimmune polyglandular syndrome: pathophysiological mechanisms and future*

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]

.13 Colafrancesco ,S., C. Perricone, L. Tomljenovic, and Y. Shoenfeld, *Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants.* American Journal of Reproductive Immunology, 2013. **70**(4): p. 309-316,

.14 Bianco, B., K.C. Oliveira, A.D. Guedes, C.P. Barbosa, M.V. Lipay, and I.T. Verreschi, *OCT4 gonadal gene expression related to the presence of Y-chromosome sequences in Turner syndrome.* Fertility and sterility, 2010. **94**(6): p. 2347-2349.

.15 Bianco ,B., M.V.N. Lipay, A.D. Guedes, and I.T. Verreschi, *Clinical implications of the detection of Y-chromosome mosaicism in Turner's syndrome: report of 3 cases.* Fertility and sterility, 2008. **90**(4): p. 1197. e17-1197. e20.

.16 Lin, H.J., F. Ndiforchu, and S .Patell, *Exstrophy of the cloaca in a 47, XXX child: review of genitourinary malformations in triple-X patients.* American journal of medical genetics, 1993. **45**(6): p. 761-763.

.17 Villanueva, A.L. and R.W. Rebar, *Triple-X syndrome and premature ovarian failure.* Obstetrics and gynecology, 1983. **62**(3 Suppl): p. 70s-73s.

.18 Goswami, R., D. Goswami, M. Kabra, N. Gupta, S. Dubey, and V. Dadhwal, *Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders.* Fertility and sterility, 2003. **80**(4): p. 1052-1054.

.19 Persani, L., R. Rossetti, C. Cacciatore, and M. Bonomi, *Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity.* Journal of autoimmunity, 2009. **33**(1 :(p. 35-41.

.20 Sybert, V.P. and E. McCauley, *Turner's syndrome.* New England Journal of Medicine, 2004. **351**(12): p. 1227-1238.

.21 Bodega, B., S. Bione, L. Dalpra, D. Toniolo, F. Ornaghi, W. Vegetti, E. Ginelli, and A. Marozzi, *Influence of intermediate and uninterrupted FMR1 CGG expansions in premature ovarian failure manifestation.* Human Reproduction, 2006. **21**(4): p. 952-957.

.22 Oral, E., G. Toksoy, N. Sofiyeva, H.G. Celik, B. Karaman, S. Basaran, A. Azami, and Z.O. Uyguner, *Clinical and Genetic Investigation of Premature Ovarian Insufficiency Cases from Turkey.* Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction, 2019. **48**(10): p. 817-823.

.23 Bione, S. and D. Toniolo. *X chromosome genes and premature ovarian failure*. in *Seminars in reproductive medicine*. 2000. Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New.…

.24 Bodega, B., C. Porta, P. Crosignani, E. Ginelli, and A. Marozzi, *Mutations in the coding region of the FOXL2 gene are not a major cause of idiopathic premature ovarian failure.* Molecular human reproduction, 2004. **10**(8): p. 555-557.

.25 Di Pasquale, E., R. Rossetti, A. Marozzi, B. Bodega, S. Borgato, L. Cavallo, S. Einaudi, G. Radetti, G. Russo, and M. Sacco, *Identification of new variants of human BMP15 gene in a large cohort of women with premature ovarian failure.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(5): p. 1976-1979.

.26 Lechowska, A., S. Bilinski, Y. Choi, Y. Shin, M. Kloc, and A. Rajkovic, *Premature ovarian failure in nobox-deficient mice is caused by defects in somatic cell invasion and germ cell cyst breakdown.* Journal of assisted reproduction and genetics, 2011. **28**(7): p. 583-589.

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]

.27 Tosh, D., H.S. Rani, U.S. Murty, A. Deenadayal, and P. Grover, *Mutational analysis of the FIGLA gene in women with idiopathic premature ovarian failure.* Menopause, 2015. **22**(5): p. 520-526.

.28 Lourenço, D., R. Brauner, L. Lin, A. De Perdigo, G. Weryha, M. Muresan, R. Boudjenah, G. Guerra-Junior, A.T. Maciel-Guerra, and J.C. Achermann, *Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency.* New England Journal of Medicine, 2009. **360**(12): p. 1200-1210.

.29 Zhe, J., S. Chen, X. Chen, Y. Liu, Y. Li, X. Zhou, and J. Zhang, *A novel heterozygous splice-altering mutation in HFM1 may be a cause of premature ovarian insufficiency.* Journal of ovarian research, 2019. **12**(1): p. 61.

.30 Bouali, N., B. Francou, J. Bouligand, D. Imanci, S. Dimassi, L. Tosca, M. Zaouali, S. Mougou, J. Young, and A. Saad, *New MCM8 mutation associated with premature ovarian insufficiency and chromosomal instability in a highly consanguineous Tunisian family.* Fertility and sterility, 2017. **108**(4): p. 694-702.

.31 de Vries, L., D.M. Behar, P. Smirin-Yosef, I. Lagovsky, S. Tzur, and L. Basel-Vanagaite, *Exome sequencing reveals SYCE1 mutation associated with autosomal recessive primary ovarian insufficiency.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(10): p. E2129-E2132.

.32 Guo, T., S. Zhao, S. Zhao, M. Chen, G. Li, X. Jiao, Z. Wang, Y. Zhao, Y. Qin, and F. Gao, *Mutations in MSH5 in primary ovarian insufficiency.* Human molecular genetics, 2017. **26**(8): p. 1452-1457.

.33 Zhao, H., Y. Qin, E. Kovanci, J.L. Simpson, Z.-J. Chen, and A. Rajkovic, *Analyses of GDF9 mutation in 100 Chinese women with premature ovarian failure.* Fertility and sterility, 2007. **88**(5): p. 1474-1476.

.34 Styer, A.K. and T.L. Toth, *Antral follicle count in clinical practice: building the bridge from ovarian reserve to in vitro fertilization outcome.* Fertility and sterility, 2011. **95**(2): p. 480-481.

.35 Muttukrishna, S., H. McGarrigle, R. Wakim, I. Khadum, D. Ranieri, and P. Serhal, *Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology?* BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2005. **112**(10): p. 1384-1390.

.36 Krol, J., I. Loedige, and W. Filipowicz, *The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay.* Nature Reviews Genetics, 2010. **11**(9): p. 597-610.

.37 Wienholds, E. and R.H. Plasterk, *MicroRNA function in animal development.* FEBS letters, 2005. **579**(26): p. 5911-5922.

.38 Gleicher, N. and D.H. Barad, *The FMR1 gene as regulator of ovarian recruitment and ovarian reserve.* Obstetrical & gynecological survey, 2010. **65**(8): p. 523-530.

.39 Kostrzewska-Poczekaj, M., E. Byzia, N. Soloch, M. Jarmuz-Szymczak, J. Janiszewska, E. Kowal, J. Paczkowska, K. Kiwerska, M. Wierzbicka, and A. Bartochowska, *DIAPH2 alterations increase cellular motility and may contribute to the metastatic potential of laryngeal squamous cell carcinoma.* Carcinogenesis, 2019. **40**(10): p. 1251-1259.

.40 Ledig, S., S. Preisler-Adams, S. Morlot, T. Liehr, and P. Wieacker, *Premature ovarian failure caused by a heterozygous missense mutation in POF1B and a reciprocal translocation 46 ,X, t (X; 3)(q21. 1; q21. 3).* Sexual Development, 2015. **9**(2): p. 86-90.

.41 Uhlenhaut, N.H. and M. Treier, *Foxl2 function in ovarian development.*

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]

Molecular genetics and metabolism, 2006. **88**(3): p. 225-234.

.42 Otsuka, F., K.J. McTavish, and S. Shimasaki ,*Integral role of GDF-9 and BMP-15 in ovarian function.* Molecular reproduction and development, 2011. **78**(1): p. 9-21.

.43 Bouilly, J., A. Bachelot, I. Broutin, P. Touraine, and N. Binart, *Novel NOBOX loss-of-function mutations account for 6.2% of cases in a large primary ovarian insufficiency cohort.* Human mutation, 2011. **32**(10): p. 1108-1113.

.44 Bayne, R.A., S.J. Martins da Silva, and R.A. Anderson, *Increased expression of the FIGLA transcription factor is associated with primordial follicle formation in the human fetal ovary.* Molecular human reproduction, 2004. **10**(6): p. 373-381.

.45 Caburet, S. and É. Vilain, *STAG3 in premature ovarian failure.* Medecine sciences: M/S, 2015. **31**(2): p. 129.

.46 Pu, D., C. Wang, J. Cao, Y. Shen, H. Jiang, J. Liu, B. Wu, W .Zhang, and J. Wu, *Association analysis between HFM1 variation and primary ovarian insufficiency in chinese women.* Clinical Genetics, 2016. **89**(5): p. 597-602.

.47 Zhang, Y.X., W.B. He, W.J. Xiao, L.L. Meng, C. Tan, J. Du, G.X. Lu, G. Lin, and Y.Q. Tan, *Novel loss-of-function mutation in MCM8 causes premature ovarian insufficiency.* Molecular Genetics & Genomic Medicine, 2020. **8**(4): p. e1165.

.48 Mallery, D.L., B. Tanganelli, S. Colella, H. Steingrimsdottir, A.J. van Gool, C. Troelstra, M. Stefanini, and A.R. Lehmann, *Molecular analysis of mutations in the CSB (ERCC6) gene in patients with Cockayne syndrome.* The American Journal of Human Genetics, 1998. **62**(1): p. 77-85.

.49 Bolcun-Filas, E., R. Speed, M. Taggart, C. Grey, B. de Massy, R. Benavente, and H.J .Cooke, *Mutation of the mouse Syce1 gene disrupts synapsis and suggests a link between synaptonemal complex structural components and DNA repair*. PLoS genetics, 2009. 5.(2)

.50 Luling, X., L. Tingting, Y. Ping, X. Yueyun, and X. Keqian, *Relationship between MSH5 gene C85T polymorphism and premature ovary failure.* Journal of Hunan Normal University (Medical Sciences), 2012(1): p. 10.

.51 Chand, A.L., A.P. Ponnampalam, S.E. Harris, I.M. Winship, and A.N. Shelling, *Mutational analysis of BMP15 and GDF9 as candidate genes for premature ovarian failure*. Fertility and sterility, 2006. **86**(4): p. 1009-1012.

.52 Kasak, L., M. Punab, L. Nagirnaja, M. Grigorova, A. Minajeva, A.M. Lopes, A.M. Punab, K.I. Aston, F. Carvalho, and E. Laasik, *Bi-allelic recessive loss-of-function variants in FANCM cause non-obstructive azoospermia.* The American Journal of Human Genetics, 2018. **103**(2): p. 200-212.

.53 Li, J.-Y., Y.-F. Liu, H.-Y. Xu, J.-Y. Zhang, P.-P. Lv, M.-E. Liu, Y.-Y. Ying, Y.-Q. Qian, K. Li, and C. Li, *Basonuclin 1 deficiency causes testicular premature aging: BNC1 cooperates with TAF7L to regulate spermatogenesis*. Journal of Molecular Cell Biology, 2020. **12**(1): p. 71-83.

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]

Bioinformatics evaluation of miRNAs involved in premature ovarian failure (POF)

Parsa Tafazoli [1], Fatemeh Siadat [*2], Hanieh Motahari Rad [3], Mehri Mashayekhi[4], Rouhollah Fathi [*5]

1. Department of Veterinary, Garmsar Branch, Islamic Azad University, Semnan, Iran.

2. Department of Biology, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

3. Department of Molecular Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

4. Department of Endocrinology and Female Infertility, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran.

5. Department of Embryology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran.

***Corresponding authors:** fsiadat2003@yahoo.com, rfathi79@royaninstitute.org.

Abstract

Objective: Premature ovarian failure (POF) is one of the most important reproductive diseases in women under 40 years of age, which affects the quality of life and longevity of these people by causing short-term and long-term complications.

The incidence of POF is a chronic process that takes several years to develop. The patient went through stages such as premature ovarian insufficiency (POI) and decreased ovarian reserve (DOR), in the early stages of the disease decreased ovarian function efficiency (POI) and then with further progression of the disease, the patient decreased ovarian reserve and further reduce their performance. As the disease progresses, the person eventually develops premature and complete ovarian failure, or POF studies have shown that many factors, including surgical trauma, autoimmune diseases, certain drugs, vaccines, and genetic factors, play a role. Genetic studies have shown that several genes are involved in the development of this disease. Part of the regulation of the expression of these genes is the responsibility of small genetic factors called miRNAs**.**

Materials and Methods: In the present study, bioinformatics information of miRNAs involved in this disease was investigated. For this purpose, genetic databases such as UCSC, NCBI, KEGG, MIRBASE, TARGET SCAN, STRING, etc. were used to access the genes involved in this disease, structural and functional communication, messaging pathways and regulatory miRNA**.**

Results and Conclusion: The results of this study indicate that three factors, miRNA-187, miRNA-33b and miRNA-33a, are very effective in the development and progression of this disease.

Keywords: Bioinformatics, miRNA, POF, DOR

[Downloaded from biot.modares.ac.ir on 2024-05-10]

[DOR: 20.1001.1.23222115.1400.12.4.5.7]