BIRJAND UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES

Journal of Translational Medical Research

Review Article

Exploring the pathologic role of microRNAs as diagnostic and therapeutic markers in endometriosis: A narrative review

Mehri Khatami[1]*, **Mohammad Mehdi Heidari**[1], **Mojgan Hajisafari Tafti**[2, 3]

[1] Department of Biology, Faculty of Science, Yazd University, Yazd, Iran
[2] Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
[3] Research and Clinical Center for Infertility, Yazd Reproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

***Corresponding author:** Mehri Khatami
Tel: +983531233013 Fax: +9803538210644 E-mail: m.khatami@yazd.ac.ir

ABSTRACT

Endometriosis is a chronic inflammatory condition characterized by the presence of endometrial-like tissue outside the uterus. The pathophysiology of this condition is complex and multifactorial, with recent research indicating that microRNAs may play an important role as post-transcriptional regulators in managing pathogenic processes, including inflammation, cell proliferation, vascularization, and resistance to apoptosis. This study examines the role of miRNAs in the pathophysiology of endometriosis and explores the potential mechanisms through which they influence the disease progression. Current findings suggest that certain miRNAs (such as miR-145, miR-200b, and miR-451) are expressed differently in endometriotic tissues and are associated with the negative regulation of their target genes within inflammatory signaling pathways, such as nuclear factor- Kappa B (NF-κB) and cell growth pathways (e.g., VEGF and Wnt/β-catenin). Furthermore, the impaired expression of miRNAs may contribute to increased cell invasion and metastasis, which are critical characteristics of endometriosis. Given that endometriosis is recognized as an inflammatory disease, it is reasonable to consider the relationship between the onset of endometriosis and alterations in miRNA expression. Recent studies have also indicated changes in the expression levels of several miRNAs in both endometriotic lesions and ectopic endometrium of women with endometriosis, compared to healthy individuals. This study concludes that miRNAs, functioning as epigenetic regulators, hold significant promise as diagnostic markers and therapeutic targets in endometriosis. Nevertheless, additional research is required to elucidate their precise mechanisms of action and clinical significance.

Keywords: Biomarkers, Endometriosis, Epigenetic, Expression Profile, Infertility, miRNA

Citation: Khatami M, Heidari MM, Hajisafari Tafti M. [Exploring the pathologic role of microRNAs as diagnostic and therapeutic markers in endometriosis: A narrative review]. Journal of Translational Medical Research. 2025; 32(?): In press. [Persian]

DOI http://doi.org/10.32592/JBirjandUnivMedSci.2025.32.?.??????

Received: May 10, 2025 **Accepted:** June 30, 2025

Copyright © 2025, Journal of Translational Medical Research. This open-access article is available under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (CC BY-NC 4.0) International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which allows for the copying and redistribution of the material only for noncommercial purposes, provided that the original work is properly cited.

مقاله مروری

بررسی نقش پاتولوژیک microRNAها به‌عنوان نشانگرهای تشخیصی و درمانی در اندومتریوز: یک مرور روایی

مهری خاتمی[۱*]، محمد مهدی حیدری[۱]، مژگان حاجی صفری تفتی[۲و۲]

چکیده

اندومتریوز یک بیماری التهابی مزمن است که با وجود بافتی شبیه به اندومتر در خارج از رحم مشخص می‌شود. پاتوفیزیولوژی این بیماری پیچیده و چندعاملی است و تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که microRNAها ممکن است نقش مهمی به عنوان تنظیم‌کننده‌های پس از رونویسی در مدیریت فرآیندهای بیماری‌زا، از جمله التهاب، تکثیر سلولی، رگ‌زایی و مقاومت در برابر آپوپتوز، ایفا کنند. این مقاله به بررسی نقش miRNAها در پاتوفیزیولوژی اندومتریوز می‌پردازد و مکانیسم‌های بالقوه‌ای را که از طریق آن‌ها بر پیشرفت بیماری تأثیر می‌گذارند، بررسی می‌کند. یافته‌های فعلی نشان می‌دهد که miRNAهای خاصی (مانند miR-145، miR-200b و miR-451) به طور متفاوتی در بافت‌های اندومتریوتیک بیان می‌شوند و با تنظیم منفی ژنهای هدف خود در مسیرهای سیگنالینگ التهابی (مانند NF-κB) و مسیرهای رشد سلولی (مانند VEGF و Wnt/β-catenin) مرتبط هستند. همچنین، اختلال در بیان miRNAها ممکن است منجر در افزایش تهاجم سلولی و متاستاز نقش داشته باشد که از ویژگی‌های کلیدی اندومتریوز است. با توجه به اینکه اندومتریوز به‌عنوان یک بیماری التهابی شناخته می‌شود، منطقی است که رابطه بین شروع اندومتریوز و تغییرات در بیان miRNA را در نظر بگیریم. مطالعات اخیر نیز تغییرات در سطوح بیانی چندین miRNA را در ضایعات اندومتریوتیک و اندومتر اکتوپیک زنان مبتلا به اندومتریوز، در مقایسه با افراد سالم، تأیید کرده‌اند. این مطالعه نتیجه می‌گیرد که miRNAها به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های اپی‌ژنتیک، میتوانند پتانسیل بالایی به‌عنوان نشانگرهای تشخیصی و اهداف درمانی در اندومتریوز داشته باشند. با این حال، تحقیقات بیشتری برای تعیین دقیق مکانیسمهای عمل و اهمیت بالینی آن‌ها مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: نشانگرهای زیستی، اندومتریوز، اپی‌ژنتیک، پروفایل بیانی، ناباروری، miRNA

مجله تحقیقات پزشکی ترجمانی. ۱۴۰۴؛ ۳۲ (؟): در حال انتشار.

دریافت: ۱۴۰۴/۰۲/۲۰ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۴/۰۹

[۱] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه یزد، یزد، ایران

[۲] مرکز تحقیقاتی و درمانی ناباروری، پژوهشکده علوم تولید مثل یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

***نویسنده مسئول: مریم خاتمی**

آدرس: یزد- دانشگاه یزد- دانشکده علوم- گروه زیست‌شناسی

تلفن: ۰۳۵۳۱۲۳۳۰۱۳ نمابر: ۰۳۵۳۸۲۱۰۶۴۴ پست الکترونیکی: m.khatami@yazd.ac.ir

مقدمه

آندومتریوز یک اختلال التهابی است که با حضور بافت استرومایی و غده‌ای آندومتر، در خارج از حفره رحم، بیشتر در لگن، تخمدان‌ها یا اندومتریوم، رباط‌های پهن یا رحمی–خاجی، مثانه، رکتوم، سپتوم رکتوواژینال، کولون سیگموئید و آپاندیس و به‌ندرت، در قسمت فوقانی شکم، ریه‌ها، دیافراگم و سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود. آندومتریوز یک بیماری نسبتاً شایع زنانه است که حدود ۱۰ درصد از زنان در سنین باروری را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد، به‌طوری که ۳۰ تا ۵۰ درصد از زنان مبتلا به آندومتریوز، ناباروری را نیز تجربه می‌کنند. علیرغم شیوع آن، میانگین زمان از شروع علائم تا تشخیص صحیح، ۵ تا ۱۰ سال است و بیشتر در بین زنان ۱۵ تا ۴۹ ساله رخ می‌دهد (۱). عوامل ایجادکننده اندومتریوز، شامل افزایش سن، مصرف الکل، وزن کم بدن و سابقه خانوادگی است. تفاوت قابل‌توجهی در میزان باروری در زنان با و بدون آندومتریوز مشاهده شده است. برای زنان مبتلا، میزان باروری بین ۱۵ تا ۲۰ درصد تخمین زده می‌شود، درحالی‌که برای زنان بدون آندومتریوز، بین ۲ تا ۱۰ درصد متغیّر است (۲, ۳). تشخیص قطعی این بیماری در حال‌حاضر، نیاز به معاینات لاپاراسکوپی دارد. اما لاپاراسکوپی به‌ندرت در اوایل پیشرفت بیماری انجام می‌شود، زیرا خطرات احتمالی و عدم‌تمایل به انجام عمل جراحی بدون علائم شدید، در بیماران وجود دارد. در سه دهه گذشته، محققان در سراسر جهان تلاش کرده‌اند تا آزمایشی غیرتهاجمی را شناسایی کنند که می‌تواند زمان تشخیص اندومتریوز را کوتاه کند. نشانگر زیستی CA-125 را می‌توان در خون یا مایع صفاقی تشخیص داد و یکی از بهترین نشانگرهای زیستی مورد توافق است (۴). اما نتایج متناقضی در مورد ارزش CA-125 به‌عنوان یک نشانگر زیستی مهم، وجود دارد، بویژه آنکه CA-125 بیشتر در مراحل پیشرفته اندومتریوز، افزایش می‌یابد. بنابراین حساسیت این نشانگر محدود است (۵). از این‌رو، جستجو برای نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی جدید و موثر که قادر به بهبود در روش‌های تشخیص، مدیریت و نظارت بر عود اندومتریوز هستند، به یکی از مسائل مهم در پزشکی مدرن تبدیل شده است.

اندومتریوز براساس سیستم طبقه‌بندی انجمن تحقیقات تولیدمثل آمریکا (ASRM[1]) به چهار مرحله (مرحله I: حداقل، مرحله II: خفیف، مرحله III: متوسط و مرحله IV: شدید) طبقه‌بندی می‌شود و به‌عنوان یک وضعیت تومورمانند، شناخته شده است. در واقع، اندومتریوز دارای ویژگی‌های مشترکی با سرطان است، مانند افزایش تولید استروژن موضعی، کاهش آپوپتوز، افزایش بقا، التهاب، تهاجم به بافت، القای رگ‌زایی و اختلال در عملکرد سلول‌های ایمنی (۶). علاوه‌بر مشکلات فیزیکی، آندومتریوز در ناباروری نیز به خوبی مورد توجه قرار گرفته است. از آنجایی که چسبندگی شدید می‌تواند ساختار آناتومیکی لگن را در موارد آندومتریوز شدید، متأثر کند، نقش آندومتریوز در ایجاد ناباروری به‌راحتی قابل توضیح است. شناسایی و درمان زودهنگام بیماری، به‌طور بالقوه از عوارض پیشرفته آن، مانند ناباروری جلوگیری می‌کند و در عین‌حال، بار اقتصادی آندومتریوز درمان‌نشده را کاهش می‌دهد (۷).

پاتوژنز دقیق آندومتریوز هنوز نامشخص است، اما تعدادی از تئوری‌ها، از جمله قاعدگی پس‌رونده یا رتروگراد (زمانی اتفاق می‌افتد که خون قاعدگی به جای خروج از بدن از طریق واژن، به سمت لوله‌های فالوپ جریان می‌یابد، به سلول‌های مزوتلیال صفاقی متصل می‌شوند و ضایعات آندومتری تولید می‌کنند)، تغییرات و ضعف سیستم ایمنی برای حذف خون قاعدگی در حفره لگنی، متاپلازی سلومیک (تبدیل‌شدن سایر سلول‌ها به سلول‌های اندومتریال)، گسترش متاستاتیک و همچنین نقش سلول‌های بنیادی و تغییرات ژنتیکی ارائه شده است (۸–۱۰). مطالعات در سطح ژنوم، ۲۳ تا ۲۷ جایگاه مهم ژنومی را نشان داده است که با خطر اندومتریوز مرتبط هستند (۱۱). این جایگاه‌های ژنی با عملکردهای شناخته‌شده‌ای با بیولوژی اندومتریوز ارتباط دارند که شامل مسیرهای رشد تا سرطان‌زایی سلولی است. در طی سال‌های گذشته، مجموعه قابل‌توجهی از تحقیقات، بر روی miRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی و بالقوه قوی برای اندومتریوز انجام شده است. microRNAها، RNAهای غیرکدکننده کوچک هستند که با هدف قراردادن mRNAهای هدف، برای تخریب یا سرکوب فرایند ترجمه، نقش مهمی را به‌عنوان تعدیل‌کننده بیان ژن ایفا می‌کنند.

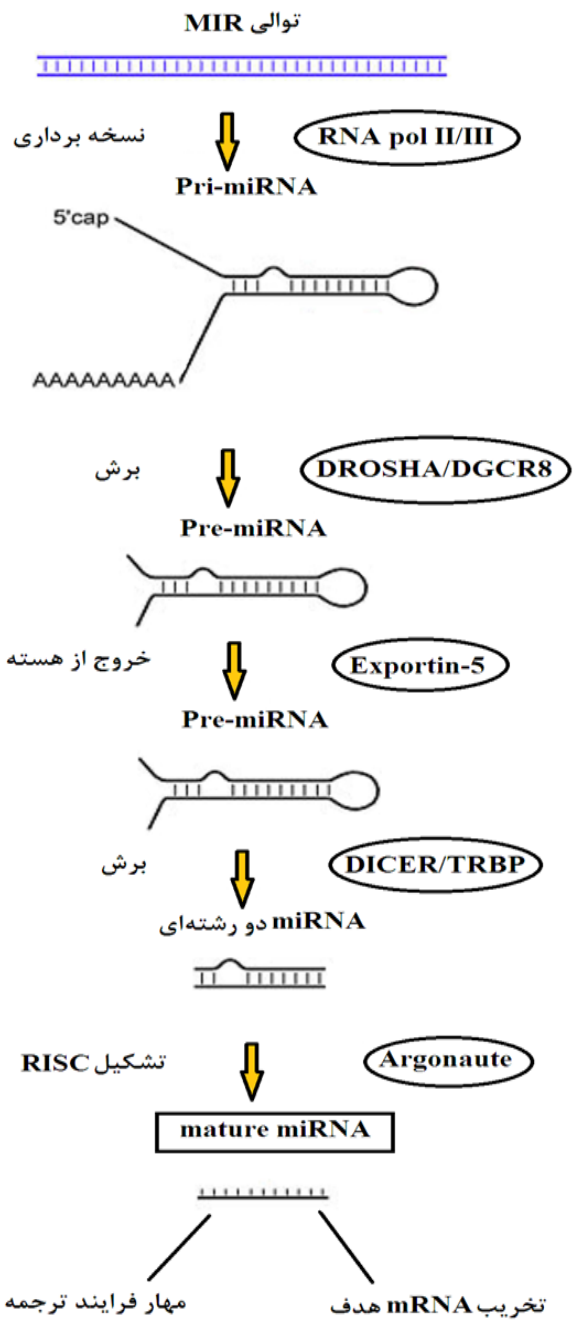
[1] American Society for Reproductive Medicine

این تنظیم پس از رونویسی بیان ژن هم در شرایط فیزیولوژیکی از جمله رشد، توسعه، تمایز، تکثیر و مرگ سلولی و در شرایط پاتولوژیک مانند انواع مختلف سرطان و بیماری‌های التهابی و مادرزادی رخ می‌دهد (۱۶-۱۲). هدف مطالعه حاضر، بررسی دانش فعلی در مورد نقش بیماری‌زایی miRNAهایی است که هم در گردش خون و هم در بافت‌های بیماران اندومتریوز، بیان نابجا (misexpressed) و تنظیم‌نشده‌ای دارند و همچنین امکان استفاده از miRNAها به‌عنوان روش‌های نوین درمانی و نشانگرهای تشخیصی نوظهور در اندومتریوز را برجسته می‌کند.

بیوژنز miRNA

miRNAها، دسته‌ای از RNAهای کوچک، تک‌رشته‌ای و غیرکدکننده هستند که به‌طور متوسط ۱۸ تا ۲۲ نوکلئوتید طول دارند. این مولکول‌های RNA در بین گونه‌های یوکاریوتی، بسیار حفاظت‌شده هستند و محصول پروتئینی را کد نمی‌کنند. درعوض، آن‌ها بیان ژن‌ها را پس از رونویسی، از طریق اتصال به مناطق ترجمه‌نشدنی ۳' و ۵' رشته mRNA (5', 3'- UTR) تعدیل می‌کنند و از سنتز پروتئین جلوگیری کرده و یا منجر به تسهیل در برش و تخریب mRNA هدف می‌شوند (شکل ۱).

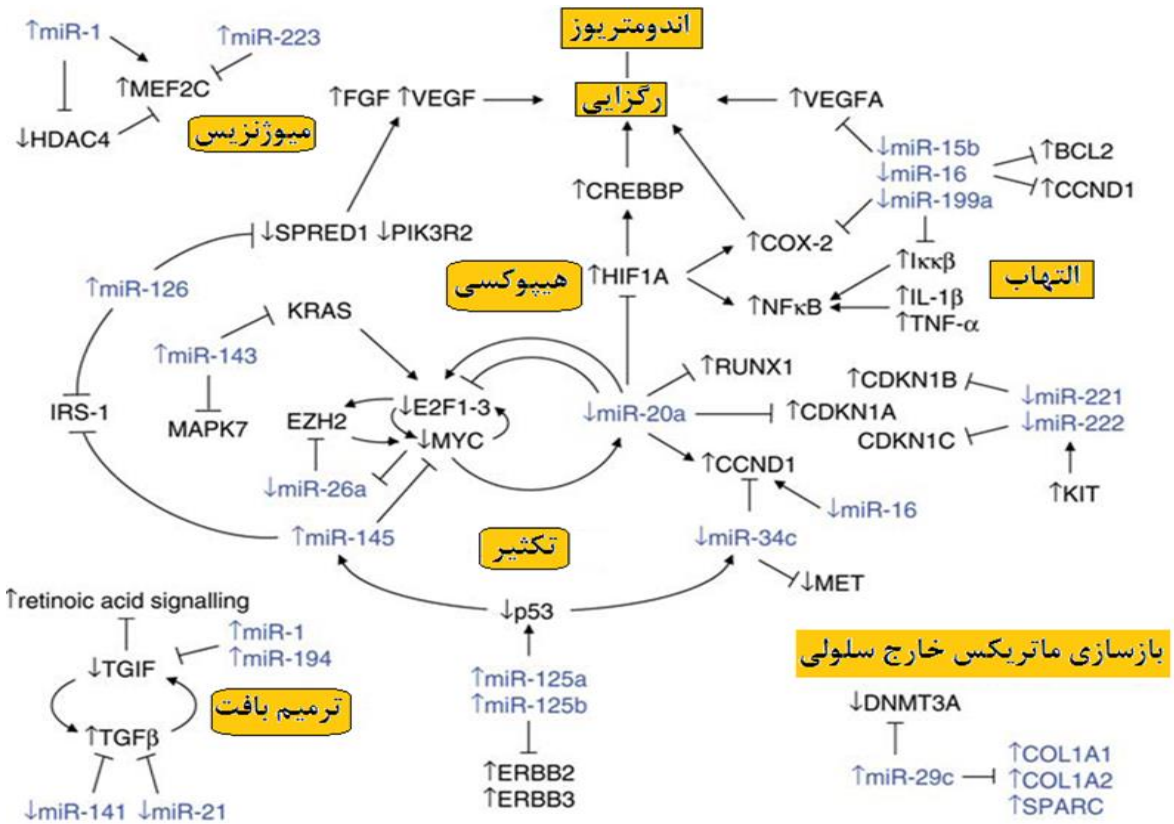
miRNAها با مشارکت در مسیرهای حیاتی و کمک به تنظیم رشد طبیعی سلول، تأثیر قابل‌توجهی بر طیف گسترده‌ای از فرآیندهای بیولوژیکی اعمال می‌کنند. اختلال بیان در miRNAهای خاص توموری در بسیاری از بدخیمی‌ها گزارش شده است، به‌طوری که برای تشخیص و درجه‌بندی تومورهایی با تمایز ضعیف، پروفایل بیانی miRNA از پروفایل بیانی mRNA بسیار کارآمدتر عمل می‌کند (۱۷). جفت‌شدن miRNA :mRNA توسط برهمکنش‌های واتسون-کریک بین 3'-UTR (ناحیه ترجمه‌نشده) mRNA هدف و ناحیه کوتاهی از نوکلئوتیدهای miRNA در موقعیت‌های ۲ تا ۸ که به‌عنوان "توالی Seed" شناخته می‌شود، تعریف می‌شود. اگر اتصال توالی Seed در miRNA به 3'-UTR به‌طور جفت‌باز کامل انجام شود، رونوشت mRNA هدف تخریب می‌شود و ترجمه mRNA رخ نمی‌دهد، اما اگر اتصال جفت‌باز بین miRNA و 3'-UTR در mRNA هدف ناقص باشد، فرایند ترجمه mRNA مهار می‌شود (۱۸). تاکنون بیش از ۲۶۰۰ miRNA بالغ در سلول‌های انسان معرفی شده‌اند (براساس داده‌های پایگاه miRBase.org). miRNAها در تمام بافت‌ها بیان می‌شوند و طیف وسیعی از فرآیندها از جمله تمایز سلولی، تکثیر و آپوپتوز را تنظیم می‌کنند (۱۹).



شکل ۱- مسیر بیوژنز miRNA.

miRNAها در اندومتریوز

چندین مطالعه نشان داده‌اند که تعداد زیادی از miRNAها در آندومتریوز نقش دارند و بیان متفاوتی را بین بافت‌های آندومتر اکتوپیک (از بافت تخمدان) و یوتوپیک (از اندومتر داخل رحم) نشان می‌دهند. پروفایل‌های بیانی miRNAهای متفاوت، در تنظیم ژن‌های دخیل در فرآیندهایی که برای ایجاد و پیشرفت اندومتریوز حیاتی هستند، نقش دارند، مانند آپوپتوز، رگ‌زایی، التهاب، چسبندگی سلولی، تهاجم یا مهاجرت سلولی و تنظیم ایمنی، تولید سیتوکین‌های التهابی و سیگنالینگ هورمون‌های استروئیدی (سیگنال استروژن یا مقاومت به پروژسترون) (شکل ۲). Cui و همکاران گزارش دادند که miRNAها، به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی و بالقوه فرآیندهای سلولی، غالبا موتیف‌های تنظیمی مثبت، فاکتورهای رونویسی سیگنالینگ داخل سلولی و حتی ژن‌هایی که نواحی پروموتری آن‌ها، شامل تعداد زیادی جایگاه‌های اتصال فاکتورهای رونویسی است را کنترل می‌کنند (۲۰). در میان بیماران اندومتریوز، مکانیسم‌های بالقوه‌ای منجر به ناباروری می‌شود که شامل التهاب‌های مداوم و پیوسته، اختلال در تخمک‌گذاری، اختلال در لانه‌گزینی جنین و پذیرش نامناسب پوشش آندومتر است. با این وجود، تاکنون مکانیسم زیربنایی دقیق ناباروری مرتبط با اندومتریوز مبهم باقی مانده است. بیان متفاوت miRNAها، به‌طور مکرر در بافت‌های آندومتر و مایعات خارج سلولی زنان مبتلا به اندومتریوز، در مقایسه با زنان سالم مشاهده شده است. این تفاوت در میزان بیان miRNAها، نشان‌دهنده اختلال در تنظیم بیان ژن‌های هدف آن‌ها است (۲۱).

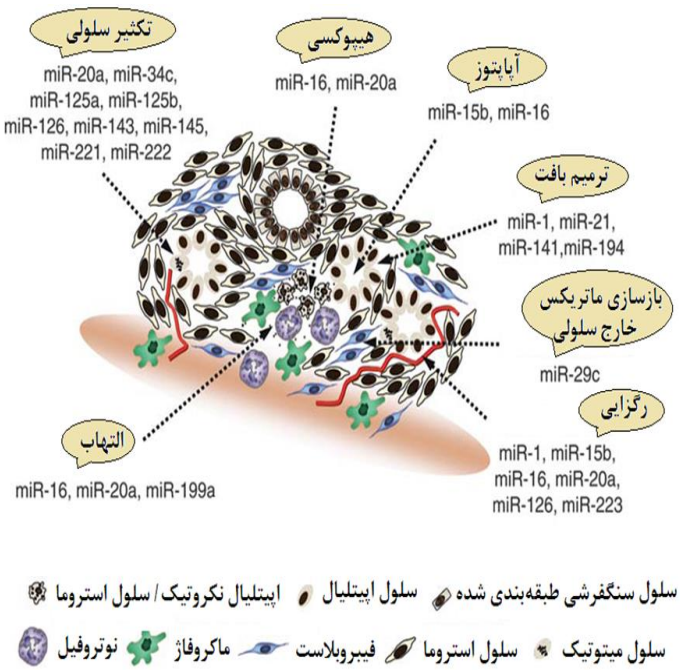


شکل ۲- مدل عملکردهای تنظیمی miRNA در پیشرفت ضایعات آندومتریوز. شبکه های تنظیمی miRNAهای بیان شده و اهداف mRNA آن‌ها که در مقالات مرتبط با اندومتریوز گزارش شده است.

miRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی

نشانگرهای زیستی در عصر "omics" می‌توانند شامل سیستم‌های تشخیص بالینی، اندازه‌گیری پروتئین‌ها و میزان بیان mRNA و miRNAهای مرتبط با ژن، تغییرات ژنتیکی و جهش‌های DNA و یا انواع متابولیت‌های سلولی باشند. به‌دلیل پیچیدگی ساختارهای پروتئینی و تغییرات مختلف پس از ترجمه، چالش‌های زیادی برای شناسایی نشانگرهای زیستی، مبتنی بر پروتئین وجود دارد. اما miRNAها به‌دلیل پیچیدگی کمتر، ویژگی اختصاصی بافتی و عدم تغییرات شدید و شناخته‌شده پس از بیان، ممکن است به‌عنوان نشانگرهای زیستی جذاب‌تری انتخاب شوند. آنها همچنین، در خون، ادرار و اغلب بافت‌ها پایدار هستند و بنابراین می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی ایده‌آل، برای بسیاری از بیماری‌ها، از جمله اندومتریوز معرفی شوند (۲۲). در داخل سلول‌ها، miRNAها، مستقیماً در تنظیم پس از رونویسی ژن‌های هدف شرکت می‌کنند، درحالی‌که در خارج از سلول‌ها، می‌توانند به پروتئین‌ها یا وزیکول‌های خارج سلولی متصل شوند و از تخریب توسط ریبونوکلئازها فرار کنند. وجود miRNAها در مایعات و سیالات مختلف بدن (circular miRNA) را می‌توان از طریق مکانیسم‌های مختلفی توضیح داد: (الف) رهاسازی miRNAها از برخی سلول‌ها، درنتیجه آسیب‌های بافتی، التهابات مزمن، روند آپوپتوز یا نکروز سلولی، یا نشت از سلول‌هایی با نیمه‌عمر کوتاه، مانند پلاکت‌ها. (ب) ترشح بصورت فعال، از طریق میکروووزیکول‌های مشتق از سلول، از جمله میکروذرات اگزوزومی و اجسام آپوپتوزی و (ج) ترشح فعال توسط سلول‌ها در کمپلکس‌های miRNA با پروتئین‌هایی مانند لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL[1]) و لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL[2]) و Ago2 (Argonaute-2). برخی از miRNAها، در فرآیندهایی مانند انتقال مزانشیمی اپیتلیال (EMT[3])، رگ‌زایی، تکثیر سلولی، چسبندگی سلولی و تهاجم نقش دارند. EMT و آنژیوژنز اجزای مهم پاتوفیزیولوژی تشکیل ضایعات اندومتریوز هستند (۲۳).

مطالعه miRNAها و آندومتریوز، با طراحی و مقایسه پروفایل‌های بیانی miRNAها بین بافت‌های اکتوپیک و یوتوپیک انجام می‌شود. یکی از اولین ارزیابی‌های بیان miRNAها که بافت آندومتر اکتوپیک و یوتوپیک را با هم مقایسه می‌کرد، در سال ۲۰۰۹ انجام شد. با تجزیه و تحلیل‌های ریزآرایه، چهارده miRNA بصورت تنظیم‌شده مثبت و هشت miRNA تنظیم‌شده منفی، برای ضایعات اندومتریوز شناسایی شدند. در بررسی‌های بیوانفورماتیکی نیز ۳۸۵۱ رونوشت mRNA، به‌عنوان اهداف ژنی احتمالی برای این ۲۲ miRNA شناسایی شد. از این اهداف پیش‌بینی‌شده، ۶۷۳ ژن هدف، به‌طور متفاوتی در بافت اکتوپیک در مقایسه با بافت آندومتر یوتوپیک بیان می‌شدند (۲۴). Nothnick و همکاران (۲۵) نیز گزارش کردند که miR-15، miR-20a، miR-126، miR-142، miR-183، miR-199a و miR-451، احتمالاً miRNAهای محرک بیماری هستند (تنظیم‌کننده‌های تکثیر سلولی، تهاجم و رگ‌زایی) و تغییرات بیانی آنها به‌عنوان نتایج پایین‌دستی در پاتولوژی آندومتریوز مهم است (شکل ۳).



شکل ۳- عملکردهای تنظیمی miRNA در طی پیشرفت ضایعه اندومتریوز.

[1] High-Density Lipoprotein
[2] Low-Density Lipoprotein
[3] Epithelial-mesenchymal transition

روند آنژیوژنز نیز نقش مهمی در پاتوژنز آندومتریوز دارد، زیرا فرایندهای ایجاد ضایعات اندومتریک نابجا (اکتوپیک)، حمله به ماتریکس خارج سلولی و تکثیر سلولی، همگی نیاز مبرم به نئوواسکولاریزاسیون (: رشد رگ‌های خونی جدید) دارند. همچنین، افزایش بیان فاکتورهای رگ‌زایی و پروتئولیتیک، در بافت‌های آندومتر بیماران مبتلا به آندومتریوز مشاهده شده است که پیشنهاد می‌شود این افزایش به پتانسیل تهاجمی سلول‌های آندومتر کمک کند. گروه‌های تحقیقاتی مختلفی نیز گزارش کردند که تنظیم‌کننده‌های رگ‌زایی، miR-17-5p و miR-20a، در آندومتریوم تخمدان، در مقایسه با آندومتر یوتوپیک، کاهش یافته است. خانواده miR-17-92 که به‌عنوان oncomir-1 نیز شناخته می‌شود، شامل شش miRNA است (miR-17، miR-18a، miR-19a، miR-19b، miR-20a، و miR-92a) که با کاهش بیان ژن *TSP-1*، نئوواسکولاریزاسیون توموری را افزایش می‌دهد (۲۶). Ramón و همکاران (۲۷)، میزان بیان miRNAهای پیشنهادی برای ایفای نقش رگ‌زایی را ارزیابی کردند. در این مطالعه، تغییرات بیان miR-15b، miR-16، miR-17-5p، miR-20a، miR-21، miR-125a، miR-221، و miR-222 با فاکتورهای خاص رگ‌زایی، مرتبط بودند. متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMP-3[1] و MMP-9) نیز مکرراً به‌عنوان اهداف miRNAهای مرتبط با اندومتریوز گزارش شده‌اند و مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز (TIMP[2]) توسط miRNAها تنظیم می‌شود. این آنزیم‌های پروتئولیتیک، ماتریکس خارج سلولی را تخریب می‌کنند و به بازسازی بافت و تهاجم سلول‌های آندومتر به بافت صفاقی کمک می‌کنند. بیان تغییریافته MMPs و TIMP در آندومتر یوتوپیک و اکتوپیک گزارش شده است که فعالیت MMP تهاجمی سلول‌های آندومتر را در شرایط آزمایشگاهی افزایش می‌دهد (۲۸). با توجه به تغییرات بیانی نابجای این miRNAها در اندومتر و نقش مهم آن‌ها در پاتوژنز آندومتریوز، کاربردهای تشخیصی miRNAهای سرم، به‌عنوان نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی و بالقوه برای اندومتریوز تأیید شده است (جدول ۱).

برای بررسی تأثیر سازوکارها و مکانیسم‌های تغییرات میزان بیان miRNAها، بر فیزیولوژی سلول، ابزارهای بیوانفورماتیک و الگوریتم‌های محاسباتی متعددی معرفی شده‌اند که برای شناسایی توالی‌های هدف پیش‌بینی‌شده هر miRNA و نقشه‌برداری عملکردی ژن‌های هدف، در مسیرهای سلولی استفاده می‌شوند. معروف‌ترین این ابزارهای بیوانفورماتیک برای پیش‌بینی ژن‌های هدف miRNAها، miRNA-TargetScan، PicTar، miRanda و miRDB هستند. برای بررسی مسیرها و شبکه‌های مولکولی عملکردهای بیولوژیکی مرتبط با اندومتریوز (رشد و تکثیر سلولی، چرخه‌سلولی، تهاجم سلولی و اختلالات سیستم تولیدمثل) نیز می‌توان از نرم‌افزار IPA (Ingenuity Pathways Analysis) استفاده کرد. همچنین برای مطالعه و بررسی فرآیندهای بیولوژیکی و مسیرهایی که ژن‌های هدف miRNAها در آن درگیر هستند، می‌توان از ابزار پیش‌بینی GeneCodis و KEGG استفاده کرد. با استفاده از چنین آنالیزهای بیوانفورماتیکی، محققان قادر خواهند بود تا مطالعات عملکردی و تجربی را در سطح کشت سلولی طراحی کنند تا بتوانند اهداف درمانی جدید را در سلول شناسایی کنند (شکل ۴).

miRNAها و ناباروری مرتبط با آندومتریوز

امروزه، تأثیر منفی آندومتریوز بر باروری زنان به خوبی ثابت شده است، با این‌حال مکانیسم‌های مولکولی مسئول این اثرات، هنوز به‌طور کامل مشخص نشده‌اند. بیماری‌های تناسلی زنان، مانند چسبندگی‌های لگنی که باعث انسداد تخمدان و لوله‌های فالوپ می‌شود، مستقیماً بر باروری تأثیر می‌گذارند. مکانیسم‌های پیشنهادی شامل فولیکولوژنز غیرطبیعی، اختلالات ایمنی و هورمونی و افزایش استرس‌اکسیداتیو می‌باشد. درحال حاضر، مطالعات miRNAها به کشف جزئیات نقش آندومتریوز در ناباروری کمک کرده است (شکل ۵). گزارش شده است که تأثیر متقابل بین دو RNA غیرکدکننده، lncRNA H19 و let-7 بر مسیر سیگنالینگ فاکتور رشد شبه‌انسولین (IGF[3]) تأثیر می‌گذارند. محققان بر این باورند که این

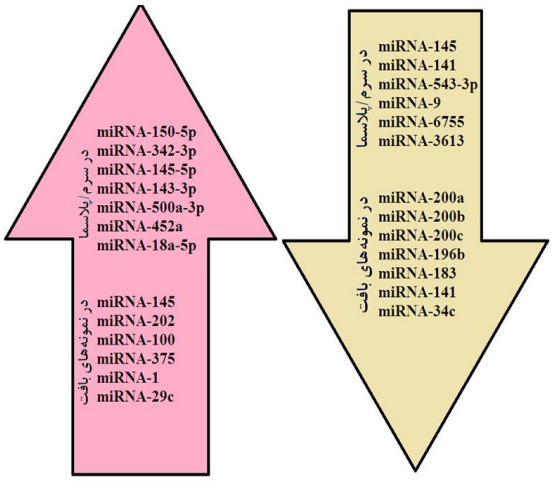
[1] Matrix Metalloproteinase
[2] Tissue inhibitors of metalloproteinases
[3] Insulin-like Growth Factor

کاهش سیگنالینگ فاکتور رشد IGF، تکثیر سلول‌های استرومایی آندومتر می‌گردد (۲۹). رحم را کاهش می‌دهد و منجر به اختلال در پذیرش جنین توسط

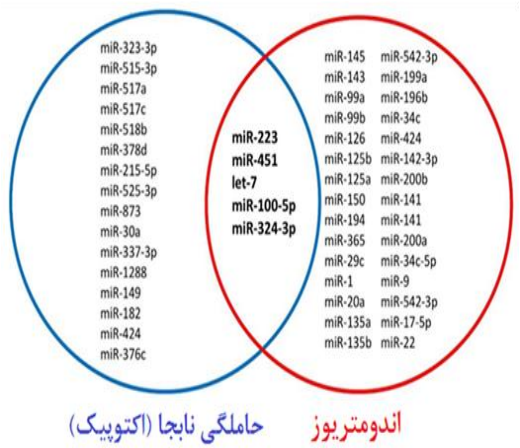
جدول ۱- شایع‌ترین miRNA های دخیل در ایجاد ضایعات اندومتریوتیک، با افزایش یا کاهش سطح بیان.

محقق (سال)	کشور	سطح بیان
Bashti و همکاران (۲۰۱۸)	ایران	**Up**: mir-145 **Down**: miR-31
Braicu و همکاران (۲۰۱۷)	رومانی	**Up**: miR-141, miR-155, miR-492, mir-93, miR-205, miR-200c, miR-325, miR-520 **Down**: miR- 203a-3p
Cho و همکاران (۲۰۱۵)	آمریکا	**Up**: let-7e, let-7f, let-7a, let-7e **Down**: miR-135a, Let-7b, let-7d, let-7c,
Cosar و همکاران (۲۰۱۶)	آمریکا	**Up**: miR-3613-5p, miR-150-5p, miR-451a, miR-125b-5p, miR-143, miR-342-3p, miR-500a-3p, mir-18a-5p **Down**: miR-6755-3p, miRNA-3613-5p
Maged و همکاران (۲۰۱۸)	مصر	**Up**: mir-199a, miR-122
Misir و همکاران (۲۰۲۱)	ترکیه	**Up**: miR-200c **Down**: miR-34a-5p
Moustafa و همکاران (۲۰۲۰)	آمریکا	**Up**: miR-150, miR-451a, miR-125b **Down**: Let-7b, miR-3613, miR-342
Nabiel و همکاران (۲۰۲۰)	مصر	**Up**: miR-17-5p
Nisenblat و همکاران (۲۰۱۹)	استرالیا	**Up**: mir-145 **Down**: miR-141, miR-135b, miR-155, miR-9, miR-923, miR- 29c, miR-139-3p, miR- 574-3p
Nothnick و همکاران (۲۰۲۰)	آمریکا	**Up**: miR-451a
Papari و همکاران (۲۰۲۰)	ایران	**Down**: miR-17-5p, Let-7b-5p, mir-199a-3p, miR-20a-5p, miR-143-3p, miR-340-5p, mir-21-5p,
Pateisky و همکاران (۲۰۱۸)	اتریش	**Down**: miR-154-5p
Razi و همکاران (۲۰۲۰)	ایران	**Down**: mir-185-5p
Wangو همکاران (۲۰۱۸)	چین	**Down**: miR-17
Wangو همکاران (۲۰۲۰)	چین	**Down**: miR-30b, miR-30d
Wangو همکاران (۲۰۱۶)	چین	**Up**: miR-24-5p, mir-185-5p, miR- 542, miR-424-3p,miR- 296-5p, miR- 3127-5p, miR-4645-3p, miR- 502-3p, miR- 542-3p, miR- 550a-3p, miR-636 **Down**: mir-199a-5p, miR-20a-5p, miR-3613-3p, miR-139-5p, miR-150-3p, miR-122, miR-429, miR-4286, miR-340-3p, miR-31-5p, miR-30c-5p, miR-127-3p, miR-99b-5p, miR-15b-5p, miR-20a-5p, let-7a-3p, let-7a-5p, let-7f-5p, let-7i-3p, miR-1233, miR-127-5p, miR-182-5p, miR-20b-5p, miR-214-3p, miR-221-5p, miR-24-3p, miR-26a-5p, miR-27b-5p, miR-29c-5p, miR-3155a, miR-31-5p, miR-3200-5p, miR-324-5p, miR-328, miR-337-3p, miR-340-3p, miR-3605-5p, miR-3613-3p, miR-369-3p, miR-370, miR-382-5p, miR-4286, miR-429, miR-4772-5p, miR-4775, miR-487b, miR-5010-5p, miR-501-3p, miR-5683, miR-589-3p, miR-654-5p, miR-664-3p, miR-766-3p, miR-942, miR-9-5p, miR-242-5p
Zafari و همکاران (۲۰۲۱)	ایران	**Up**: miR-199b-3p **Down**: miR-224-5p, let-7d-3p
Zhang Lei و همکاران (۲۰۲۰)	چین	**Up**: miR-4286, mir-4454, miR 5100 **Down**: miR-135a-5p, miR- 449b-5p, miR-196a-5p
Zhang Lu و همکاران (۲۰۲۰)	چین	**Up**: miR-197-5p, miR-22-3p, miR-320a, miR-320b, miR-3692-5p, miR-4476, miR-4530, miR-4532, miR-4721, miR-4758-5p, miR-494-3p, miR-6126, miR-6734-5p, miR-6776-5p, miR-6780b-5p, miR-6785-5p, miR-6791-5p, miR-939-5p **Down**: miR-134-5p, miR-3141, miR-4499, miR-6088, miR- 6165, miR-6728-5p
Teague و همکاران (۲۰۰۹)	استرالیا	**Up**: miR-145, miR-143, miR-99a, miR-99b, miR-126, miR-100, miR-125b, miR-150, miR-125a, miR-223, miR-194, miR-365, miR-29c and miR-1 **Down**: miR-200a, miR-141, miR-200b, miR-142-3p, miR-424, miR-34c, miR-20a and miR-196b
Braza-Boïls و همکاران (۲۰۱۵)	اسپانیا	**Up**:miR-149-5p **Down**: miR-16-5p, miR-106b-5p, miR-130a-5p; miR-195-5p; miR-424-5; miR-21-5p, miR-29c-3p and miR-185-5p
Cho و همکاران (۲۰۱۵)	آمریکا	**Down**: miR-135a, Let-7b, let-7d, let-7c

Up: افزایش، Down: کاهش



شکل ٤- تنظیم افزایشی بیان (Upregulation) و تنظیم کاهشی بیان (downregulation) miRNAها در پلاسما و در نمونه‌های بافت بیماران مبتلا به اندومتریوز.



شکل ٥- رایج‌ترین miRNAهای دخیل در پاتوفیزیولوژی حاملگی خارج رحمی و اندومتریوز.

سایر miRNAها نیز در مقاومت به پروژسترون که مشخصه آندومتریوز است، نقش دارند. مقاومت به پروژسترون، نشان‌دهنده یک پیوند جدایی‌ناپذیر بین آندومتریوز و ناباروری است، زیرا پروژسترون باعث کاهش رشد سلول‌ها و ضخامت آندومتر می‌شود که برای بارداری طبیعی لازم است. مقاومت به پروژسترون، با اختلال در تنظیم‌کننده‌های چرخه‌سلولی، افزایش تکثیر سلولی و حالت پیش‌التهابی در آندومتر همراه است (۳۰). گزارش‌ها نشان داده است که اختلال قابل‌توجهی در تنظیم آپوپتوز در اندومتر زنان نابارور مبتلا به انسداد لوله‌ای و اندومتریوز وجود دارد و مهار آپوپتوز در آندومتر زنان نابارور مبتلا به اندومتریوز، طی فرایند لانه‌گزینی قابل مشاهده است. در مجموع، چندین miRNA مهم (مانند let-7، miR-29c، miR-125b، miR-135a/b، miR-194 و miR-196a) در مسیرهای مشترک برای آندومتریوز و ناباروری درگیر هستند (۳۱).

در اندومتریوز، بیان بیش ازحد miR-33b مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin را سرکوب می‌کند و بیان پروتئین ZEB1[1] را مهار می‌کند، که ظاهراً باعث پیشرفت اندومتریوز و اختلال در جداشدن آندومتر می‌شود (۳۲). در بررسی آندومتر اکتوپیک، محققان کاهش قابل‌توجهی را در بیان miR-141-3p در مقایسه با نمونه‌های یوتوپیک آندومتر و آندومتر افراد سالم مشاهده کردند. به‌نظر می‌رسد این miRNA خاص، نقش مهمی در تنظیم فرآیندهای آپوپتوز ایفا می‌کند. کاهش بیان آن، منجر به افزایش سطح BCL-2 می‌شود، در نتیجه آپوپتوز مهار می‌گردد. علاوه‌براین، مشخص شده است که miR-205-5p، آپوپتوز را کاهش داده و با هدف قراردادن ANGPT2[2] باعث مهاجرت و تهاجم به اندومتر اکتوپیک می‌شود (۳۳). به‌طور همزمان، فاکتور SF-1[3] را مهار می‌کند که درنهایت، منجر به ناباروری می‌شود و منجر به رشد غیرطبیعی غدد رحم، تغییر در هومئوستاز ایمنی و پاسخ‌های التهابی نیز می‌گردد (۳۰). برخی از مطالعات، پیامدهای اختلال عملکرد ایمنی و مهار آپوپتوز را در ناباروری مرتبط با اندومتریوز بررسی کرده‌اند و نشان می‌دهند که چگونه اختلال عملکرد سیستم ایمنی و کاهش آپوپتوز، می‌تواند بر باروری در افراد مبتلا به اندومتریوز تأثیر بگذارد (جدول ۲).

[1] Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1

[2] Angiopoietin 2
[3] steroidogenic factor 1

جدول ۲- نقش miRNAهای کلیدی در ناباروری مرتبط با اندومتریوز

miRNA	ژن هدف/ مسیر سیگنالینگ	تغییرات بیانی	عملکرد
miR-194-3p	*PR*	افزایش بیان	مقاومت به پروژسترون
miR-543	–	کاهش بیان	روی لانه‌گزینی جنین تاثیر بگذارد
miR-135a/b	*HOXA10*	افزایش بیان	کاهش بیان ژن های مرتبط با لانه‌گزینی، از جمله HOXA10
miR-29c	*FKBP4*	افزایش بیان	منجر به اختلال در بیان FKBP4 و مقاومت به پروژسترون
miR-2861	*STAT3, MMP2*	کاهش بیان	بیان STAT3 و MMP2 را افزایش می‌دهد و در نتیجه تکثیر سلول را منجر می‌شود، آپوپتوز سلول‌های آندومتر اکتوپیک را هم در اندومتریوز مهار می‌کند.
miR-33b	Wnt/β-کاتنین	افزایش بیان	کاهش سیگنال دهی Wnt/β- کاتنین، مهار بیان پروتئین انگشت‌روی هوموباکس ۱ (ZEB1)
miR-488	سیگنالینگ Wnt	کاهش بیان	سرکوب سیگنال‌هایWnt، مهار تکثیر سلول‌های غده‌ای آندومتر، مهاجرت و تهاجم سلولی
miR-141-3p	*KLF12*	کاهش بیان	مهار آپوپتوز، القای تکثیر سلولی و مهاجرت
miR-205-5p	*ANGPT2*	کاهش بیان	کاهش آپوپتوز و گسترش مهاجرت و تهاجم در آندومتر نابجا
miR-138	NF-kB/VEGF	کاهش بیان	القای التهاب، کاهش آپوپتوز از طریق مهار فاکتور هسته‌ای NF-kB و مسیر سیگنالینگ VEGF
miR-370-3p	*SF-1*	کاهش بیان	کاهش آپوپتوز، القای تکثیر سلولی، منجر به ناباروری می شود
miR-34a/b/c	*SIRT1*	کاهش بیان	مقاومت به پروژسترون، افزایش تکثیر و میزان بقای بافت نابجا
miR-196a	MEK/ERK	افزایش بیان	مقاومت به پروژسترون، افزایش تکثیر سلولی
miR-9	*BCL-2*	کاهش بیان	کاهش آپوپتوز
miR-451	*YWHAZ, OSR1, TTN, CDKN2D*	کاهش بیان	افزایش تکثیر و مهار آپوپتوز
miR-125b	*MMP26*	افزایش بیان	تغییر سطح پروژسترون، تأثیر بر پذیرش آندومتر
miR-139-5p	*HOXA9, HOXA10*	افزایش بیان	اختلال در پذیرش آندومتر
miR-210-3p	*BARD1*	افزایش بیان	افزایش تکثیر سلولی، پاسخ به آسیب DNA ناشی از استرس اکسیداتیو
miR22-5p	*TET2*	کاهش بیان	تنظیم بیان گیرنده استروژن آلفا و بتا، متیلاسیون DNA
miR-27b-3p	*HOXA10*	افزایش بیان	افزایش تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلولی
miR-92a	*PTEN*	افزایش بیان	مقاومت به پروژسترون، افزایش تکثیر سلولی
miRNA Let-7 family	*H19, lncRNA, IGF1R, KRAS*	افزایش بیان	مهار تکثیر سلول‌های آندومتر یوتوپیک که منجر به اختلال در پذیرش آندومتر می‌شود.

مهم‌ترین miRNAهای عملکردی در اندومتریوز

مطالعه miRNAهای در گردش به‌عنوان نشانگرهای زیستی اندومتریوز، یک زمینه تحقیقاتی نوظهور است و تا به امروز مطالعات متعددی، انواع miRNAهای مختلف را در سرم و پلاسما گزارش کرده‌اند که می‌توانند برای تشخیص اندومتریوز مورد استفاده قرار گیرند. در این میان، miR-451، miR-145، miR-142–3p، خانواده miR-200، miR-199، miR-125، miR-126 و خانواده let-7، عملکرد تشخیصی خوبی را در مطالعات نشان داده‌اند و آن‌ها را به نشانگرهای زیستی کاندید، برای تشخیص اندومتریوز معرفی کرده‌اند (۳۴). در اینجا، به مهم‌ترین و شایع‌ترین نشانگرهای زیستی در اندومتریوز، اشاره می‌شود.

miR-451

تحقیقات نشان داده است که miR-451 ممکن است با تأثیرگذاری بر میزان تکثیر سلولی، آپوپتوز و التهاب، در پاتوژنز آندومتریوز نقش داشته باشد، به‌گونه‌ای که اغلب در بافت‌های

اندومتریوز در مقایسه با بافت‌های طبیعی آندومتر کاهش بیان می‌یابد. این کاهش بیان، ممکن است به رشد و بقای غیرطبیعی سلول‌های آندومتریوز کمک کند. به‌عنوان مثال، می‌تواند بیان پروتئین‌هایی مانند MIF[1] (فاکتور مهاری مهاجرت ماکروفاژ) را که به تقویت تکثیر سلولی و بقای آندومتریوز منجر می‌شود، مهار کند. miR-451 همچنین ممکن است مسیرهای التهابی را نیز تعدیل کند که در ایجاد و پیشرفت اندومتریوز بسیار مهم هستند. Joshi و همکارانش (۳۵) توانایی miR-451 را برای اتصال به تنظیم‌کننده اصلی مسیرهای آپوپتوز، YWHAZ[2] تأیید کردند که پروتئین 14–3-3ζ را کد می‌کند و آپوپتوز را سرکوب می‌نماید، بنابراین، اتصال miR-451 به این پروتئین، تکثیر سلولی را افزایش می‌دهد. ازاین‌رو، سطح بیان miR-451 به‌طور بالقوه، می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی امیدوارکننده برای پیش‌بینی و تشخیص آندومتریوز عمل کند و به تشخیص و مدیریت زودهنگام این بیماری کمک کند.

miR-145

miR-145 اغلب در بافت‌های اندومتریوز در مقایسه با بافت‌های طبیعی آندومتر کاهش می‌یابد. این کاهش بیان، با افزایش میزان تکثیر، تهاجم و بقای سلول‌های اندومتریک همراه است که به رشد ضایعات آندومتریوز کمک می‌کند. miR-145 چندین ژن و مسیرهای دخیل در پاتوژنز آندومتریوز را هدف قرار می‌دهد، از جمله: VEGF[3] (فاکتور رشد اندوتلیال عروقی) را که برای رگ‌زایی حیاتی است، سرکوب می‌کند. همچنین miR-145 قادر است SMAD3 را مهار کند که جزء مسیر سیگنالینگ TGF-β[4] است و در تکثیر سلولی، فیبروز و التهاب نقش دارد. miR-145 بیان MYC و FASCIN1 که پروتئین‌های انکوژنی هستند که باعث تهاجم و مهاجرت سلولی می‌شوند، را نیز سرکوب می‌کند و کاهش آن در اندومتریوز ممکن است پتانسیل تهاجمی سلول‌های اندومتریوز را افزایش دهد. علاوه براین، miR-145 در فرآیند انتقال اپیتلیال–مزانشیمی (EMT) که در آن سلول‌های اپیتلیال، ویژگی‌های مزانشیمی را به‌دست می‌آورند تا مهاجرت کرده و به بافت‌های اطراف حمله کنند، نقش دارد. همچنین، miR-145 مسیرهای التهابی، از جمله مسیر سیگنالینگ NF-kB[5] را تعدیل می‌کند که اغلب در اندومتریوز دچار اختلال است. بنابراین، کاهش تنظیم miR-145 در بافت‌های اندومتریوز نشان می‌دهد که این miRNA می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی برای تشخیص آندومتریوز عمل کند و بازگرداندن سطح بیانی miR-145 در بافت‌های اندومتریوتیک می‌تواند یک استراتژی درمانی بالقوه در این بیماری باشد (۳۶).

miR-142–3p

miR-142-3p اغلب در بافت‌های آندومتریوز در مقایسه با بافت‌های طبیعی آندومتر کاهش می‌یابد. این کاهش بیان، ممکن است به پاسخ غیرطبیعی ایمنی و التهاب مشاهده‌شده در اندومتریوز منجر شود. Börschel و همکاران، اثر عملکردی کاهش بیان miR-142-3p را در سلول‌های استرومای آندومتر در شرایط آزمایشگاهی بررسی کردند. آن‌ها مشخص کردند که miR-142-3p در تنظیم عملکرد سلول‌های ایمنی و مسیرهای التهابی نقش دارد. در آندومتریوز، کاهش بیان آن، ممکن است منجر به اختلال در تنظیم پلاریزاسیون ماکروفاژها (macrophage polarization) و ایجاد یک محیط پیش‌التهابی شود (۳۷). مسیرهای کلیدی هدف miR-142-3p، شامل چندین ژن و مسیرهای درگیر در اندومتریوز است، از جمله: مسیر سیگنالینگ TGF-β که miR-142-3p می‌تواند سیگنالینگ TGF-β را که در فیبروز، التهاب و بقای سلولی نقش دارد، مهار کند. همچنین miR-142-3p قادر است VEGF را سرکوب کند. از این‌رو، کاهش سطح miR-142-3p ممکن است بیان VEGF را افزایش داده و تشکیل عروق در ضایعات آندومتریوز را تسهیل نماید. علاوه براین، miR-142-3p می‌تواند بیان سیتوکین‌هایی التهابی، مانند IL-6 را تعدیل کند که در اندومتریوز افزایش می‌یابد و به التهاب مزمن کمک می‌کند. miR-142-3p

[1] Macrophage migration inhibitory factor
[2] Tyrosine 3-Monooxygenase/Tryptophan 5-Monooxygenase Activation Protein Zeta
[3] Vascular Endothelial Growth Factor
[4] Transforming growth factor beta
[5] Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B

همچنین، در تنظیم آپوپتوز نیز نقش دارد. کاهش آن در اندومتریوز، ممکن است به افزایش بقای سلول‌های اندومتریوز منجر شود و به آن‌ها اجازه می‌دهد از مکانیسم‌های مرگ طبیعی سلول فرار کنند. از این‌رو، تشخیص سطح بیان miR-142-3p در نمونه‌های خون یا اندومتر ممکن است به شناسایی بیماری به‌صورت غیرتهاجمی کمک کند.

miR-199a

miR-199a اغلب در ضایعات آندومتریوز در مقایسه با بافت طبیعی آندومتر، بیان بسیار نامنظمی دارد. میزان بیان آن ممکن است بسته به مرحله و شدت بیماری متفاوت باشد. برخی از مطالعات نشان می‌دهد که بیان miR-199a در اندومتریوز کاهش می‌یابد که ممکن است به رشد غیرطبیعی و بقای سلول‌های آندومتر در خارج از رحم کمک کند. برخی دیگر از مطالعات نیز گزارش کردند که مشابه miR-145، بیان بیش‌ازحد miR-199a باعث کاهش چسبندگی سلولی، افزایش مهاجرت و تهاجم ESCها می‌شود. از این‌رو، محققین پیشنهاد می‌کنند که با پایین‌آوردن میزان بیان این miRNA در بافت آندومتریوز، یا سرکوب مسیر IκB kinase/NF-κB و کاهش تولید IL-8، می‌توان تهاجم سلولی را کاهش داد. این فنوتیپ‌های سلولی، با سرکوب مسیر IKK/NFκB و کاهش بیان اینترلوکین ۸ مرتبط است که نشان‌دهنده نقش عملکردی احتمالی miR-199a در پاتوژنز آندومتریوز است. miR-199a با هدف قراردادن ژن‌های دخیل در تنظیم چرخه‌سلولی و آپوپتوز نقش خود را ایفا می‌کند. به‌عنوان مثال، ممکن است بیان پروتئین‌هایی مانند mTOR[1] و HIF-1α[2] را که در رشد و بقای سلول نقش دارند، مهار کند (۳۸). بنابراین، miR-199a به‌عنوان یک شاخص قابل‌اعتماد و نشانگر زیستی برای تشخیص اندومتریوزاست.

miR-125

miR-125 متعلق به خانواده‌ای از microRNAها (شامل miR-125a و miR-125b) است که نقش مهمی در تنظیم بیان ژن‌ها، به‌ویژه در فرآیندهایی مانند التهاب، تکثیر سلولی و آپوپتوز دارند. بیان miR-125 در ضایعات آندومتریوز در مقایسه با بافت طبیعی آندومتر کاهش می یابد. کاهش بیان miR-125 با افزایش واکنش‌های التهابی و بقای سلولی که از مشخصه‌های آندومتریوز هستند، مرتبط است. همچنین، miR-125 برای تنظیم مسیرهای التهابی، مانند مسیر سیگنالینگ NF-kB که نقش مهمی در پاسخ التهابی در اندومتریوز دارد، مشخص شده است و با هدف قراردادن واسطه‌های التهابی، ممکن است به کنترل التهاب بیش‌ازحد مشاهده‌شده در ضایعات آندومتریوز کمک کند. همچنین، miR-125b سیگنالینگ سیتوکین‌های التهابی را تنظیم می‌کند و بر سطوح TNF-α، IL-6، و IL-1β تأثیر می‌گذارد که در گردش خون زنان مبتلا به اندومتریوز افزایش می‌یابد. Azari و همکاران (۳۹) دریافتند که miR-125b مستقیماً به BMPR1B[3] یک سرکوب‌کننده تومور در سرطان تخمدان، متصل می‌شود که با حساسیت به آندومتریوز مرتبط است. علاوه براین، miR-125 ژن‌های دخیل در تکثیر سلولی و آپوپتوز را نیز هدف قرار می‌دهد. به‌عنوان مثال، ممکن است بیان VEGF و ERBB2 (HER2/neu) را تنظیم کند که در رشد و بقای سلول نقش دارند. به‌دلیل اختلال در تنظیم آن در اندومتریوز، miR-125 به‌عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه برای تشخیص یا درمان بیماری پیشنهاد می‌شود.

خانواده Let-7

Let-7 اولین miRNA انسانی بود که کشف شد و در فرآیندهای بیولوژیکی، مانند تنظیم چرخه‌سلولی، تمایز سلولی، مهاجرت و رشد سلول شرکت می‌کند. خانواده let-7 از miRNAهایی شامل هشت عضو مرتبط (let7a-i: به‌عنوان مثال، Let-7a، Let-7b، Let-7c) تشکیل شده است. به‌دلیل تنظیم منفی انکوژن‌های خانواده Ras، این خانواده، به‌عنوان سرکوب‌کننده‌های توموری طبقه‌بندی می‌شوند و کاهش بیان

[1] Mammalian target of rapamycin
[2] Hypoxia-inducible factor-1
[3] Bone morphogenetic protein receptor type-1B

miRNA let-7 در بسیاری از سرطان‌ها گزارش شده است. خانواده Let-7 ژن‌های دخیل در تنظیم چرخه‌سلولی و آپوپتوز را هدف قرار می‌دهند، مانند HMGA2[1] و KRAS[2]. در آندومتریوز، از دست‌دادن و یا کاهش بیان Let-7 ممکن است منجر به افزایش تکثیر و کاهش آپوپتوز سلول‌های آندومتر شود و باعث رشد ضایعات آندومتریک می‌گردد که رفتارهای بیولوژیکی مشابه تومورهای بدخیم است (۴۰). همچنین، کاهش بیان Let-7 در اندومتریوز، ممکن است EMT (انتقال اپیتلیال- مزانشیمی) را تقویت کند و اتصال و تهاجم سلول‌های آندومتر را در محل‌های خارج از رحم تسهیل کند. علاوه براین، خانواده Let-7 مسیرهای التهابی را نیز تنظیم می‌کند، از جمله مسیر سیگنالینگ IL-6/STAT3 که اغلب در آندومتریوز دچار اختلال می‌شود (۴۱). مشخص شده است که خانواده Let-7 با هدف قراردادن عوامل پیش رگ‌زایی، مانند VEGF از رگزایی نیز جلوگیری می‌کند و به ضایعات آندومتریوز اجازه می دهد تا خون‌رسانی کنند و در مکان‌های خارج از رحم رشد کنند.

miR-126

miR-126 به‌دلیل نقش آن در تنظیم رگ‌زایی، التهاب و مسیرهای پیام‌رسانی سلولی شناخته‌شده است. بیان miR-126 اغلب در ضایعات آندومتریوز در مقایسه با بافت طبیعی آندومتر کاهش یافته است. miR-126 یک تنظیم‌کننده شناخته‌شده رگ‌زایی و همچنین رشد، چسبندگی و تهاجم سلولی است که عمدتاً با هدف قراردادن تنظیم‌کننده‌های منفی مسیر VEGF، مانند SPRED1[3] و PIK3R2[4] عمل می‌کند. در آندومتریوز، کاهش سطح miR-126 ممکن است رگ‌زایی را افزایش دهد و به ضایعات آندومتریوز اجازه دهد تا خونرسانی کنند و در مکان‌های خارج از رحم رشد کنند. miR-126 همچنین، با هدف قراردادن مسیرهای سیگنالینگ کلیدی، مانند مسیر NF-kB، در تعدیل پاسخ‌های التهابی نیز نقش دارد. کاهش بیان آن در اندومتریوز ممکن است به محیط التهابی مزمن در بیماری کمک کند و باعث رشد و بقای ضایعات شود. همچنین در تنظیم تکثیر سلولی و آپوپتوز، miR-126 با هدف قراردادن ژن‌هایی مانند *KRAS* و *EGFL7*[5] نقش ایفا می‌کند. در آندومتریوز، از دست‌دادن miR-126 ممکن است منجر به افزایش تکثیر و کاهش آپوپتوز سلول‌های آندومتر شود که به رشد ضایعات آندومتریوز کمک می‌کند.

خانواده miR-200

خانواده miR-200 شامل پنج عضو miR-200a، miR-200b، miR-200c، miR-141 و miR-429 است. آندومتر نابجا (اکتوپیک) دارای بسیاری از ویژگی‌های سلول‌های بدخیم است، مانند تهاجمی‌بودن، سرعت تکثیر بالا و متاستاز. انتقال اپیتلیال- مزانشیمی (EMT) به‌عنوان یکی از فرآیندهای اساسی در شروع اندومتریوز پیشنهاد می‌شود. ویژگی اصلی در EMT، از دست‌دادن پروتئین‌های درگیر در چسبندگی است، مانند E-cadherin[6] که در حفظ یکپارچگی سلول‌های اپیتلیال نقش دارد. مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های اندومتریوز صفاقی، در مقایسه با سلول‌های آندومتر یوتوپیک، E-cadherin منفی هستند. بیان E-cadherin توسط سرکوب‌کننده‌های رونویسی مختلفی، مانند ZEB1 و ZEB2[7] و SIP1[8] کاهش می‌یابد. مشخص شده است که خانواده miR-200 با هدف قراردادن ZEB1 و ZEB2 فرآیند EMT را مهار می‌کند. در آندومتریوز، اختلال در تنظیم خانواده miR-200 می‌تواند منجر به افزایش EMT شود و گسترش سلول‌های آندومتر را تسهیل کند. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۵ توسط Hagh انجام شد (۴۲)، مشخص شد که سطح miR-200a/b و miR-223-3p در خون بیماران اندومتریوز به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافته است و miR-200a بیشترین میزان کاهش را نشان می‌داد. با توجه به نقش آنها در EMT و سایر فرآیندها، خانواده miR-200 به‌عنوان یک هدف درمانی بالقوه در آندومتریوز مورد بررسی قرار گرفته است.

[1] High-mobility group AT-hook 2
[2] Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
[3] Sprouty-related, EVH1 domain-containing protein 1
[4] Phosphoinositide-3-Kinase Regulatory Subunit 2
[5] EGF-like domain-containing protein 7
[6] Epithelial cadherin
[7] Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1, 2
[8] Smad-interacting protein 1

miRNAها به‌عنوان اهداف درمانی در اندومتریوز

امروزه از درمان‌های پزشکی، مانند آنالوگ‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH[1])، پروژسترون و دانازول (Danazol)، در التیام دردهای ناشی از آندومتریوز استفاده می‌شود. بااین‌حال، این درمان‌ها دارای عوارض جانبی، مانند تحلیل استخوان و پرمویی (hirsutism) در زنان هستند که استفاده از آنها را محدود می‌کند. در حال حاضر، راهبردهای متعددی وجود دارد که از طریق آن‌ها می‌توان از فناوری‌های miRNA در رویکردهای جدید درمانی و غیرهورمونی برای اندومتریوز استفاده کرد.

استفاده از آنتاگونیسم‌های miRNA

آنتاگونیسم miRNA، شامل مولکول‌های سنتتیک، مانند آنتاگومیرها (AntagomiRs) یا اسیدهای نوکلئیک قفل‌شده (LNAs[2])، برای مهار عملکرد miRNAهای خاص هستند. این رویکرد می‌تواند برای بازیابی الگوهای بیان ژن‌های طبیعی و مقابله با فرآیندهای پاتولوژیک ناشی از miRNAهای دچار اختلالات بیانی استفاده شود. در زمینه اندومتریوز، آنتاگونیسم miRNA به‌طور بالقوه می‌تواند، miRNAهای التهابی را هدف قرار دهد، بنابراین، مهار miRNAهایی که التهاب را تحریک می‌کنند، می‌تواند ریزمحیط التهابی که منجر به رشد ضایعات آندومتریوز می‌شوند را کاهش دهد. با سرکوب miRNAهایی که آپوپتوز را مهار می‌کنند (به‌عنوان مثال miR-21)، ممکن است بتوان مرگ سلولی را در سلول‌های آندومتریوز القا کرد. همچنین، هدف قراردادن miRNAهای دخیل در رگ‌زایی می‌تواند خون‌رسانی به ضایعات آندومتریوز را محدود کرده و رشد آن‌ها را مهار نماید. علاوه براین، miRNAهای آنتاگونیسم که EMT را القا می‌کنند، می‌توانند پتانسیل تهاجمی سلول‌های آندومتر را کاهش دهد. با اینحال، اطمینان از اینکه آنتاگونیست‌های miRNA، به‌طور خاص miRNA مورد نظر را بدون تأثیرگذاری بر سایر miRNAها یا فرآیندهای سلولی دیگر، هدف قرار دهند، بسیار مهم است. تحویل کارآمد آنتاگونیست‌های miRNA به بافت هدف (به‌عنوان مثال، ضایعات آندومتریوز) همچنان یک موضوع چالش‌برانگیز است (۴۳).

فریب miRNA

فریب (decoys) یا طعمه‌های miRNA، مولکول‌های سنتتیک هستند که برای تقلید از جایگاه‌های اتصال طبیعی miRNAها به mRNAهای هدف طراحی شده‌اند. این طعمه‌ها به‌عنوان اسفنج‌هایی عمل می‌کنند که miRNAهای خاص را از بقیه جدا می‌کنند و از اتصال آن‌ها به mRNA طبیعی خود و در نتیجه تعدیل بیان ژن جلوگیری می‌کنند. کاربردهای بالقوه چنین طعمه‌های miRNA در آندومتریوز عبارتند از: ۱. مهار miRNAهای التهابی: برخی از miRNAها (به‌عنوان مثال miR-21، miR-155) در اندومتریوز منجر به التهابات مزمن می‌شوند. طعمه‌های miRNA می‌توانند این miRNA ها را مهار کرده و التهاب و علائم مرتبط با آن را کاهش دهند. ۲. سرکوب رگ‌زایی: miRNAهایی، مانند miR-126 و miR-210 در گسترش رگ‌زایی نقش دارند که منجر به رشد ضایعات آندومتریوز می‌شوند. طعمه‌هایی که این miRNAها را هدف قرار می‌دهند، می‌توانند از تشکیل رگ‌های خونی و رشد ضایعات جلوگیری کنند. ۳. معکوس‌شدن انتقال اپیتلیال- مزانشیمی (EMT): miRNAهایی، مانند خانواده miR-200 قادرند EMT را تشدید کنند و پتانسیل تهاجمی سلول‌های آندومتر را افزایش دهند. فریب‌هایی که چنین miRNAهایی را هدف قرار می‌دهند و خانواده miR-200 را سرکوب می‌کنند، می‌توانند تنظیم بیان آن را بازگردانند و قدرت تهاجم را کاهش دهند. ۴. بازیابی روند آپوپتوز: miRNA هایی مانند miR-21، آپوپتوز را در سلول‌های اندومتریوز مهار می‌کنند و به آنها اجازه زنده‌ماندن و تکثیر می‌دهند. طعمه هایی که این miRNAها را هدف قرار می‌دهند، می‌توانند مسیرهای آپوپتوز را بازیابی کنند و زنده‌ماندن سلولها را کاهش دهند (۴۴). این طعمه‌ها به سلول وارد می‌شوند، به‌صورت رقابتی به miRNA هدف متصل می‌گردند و از تعامل آن با mRNA هدف جلوگیری می‌کنند. این رویکرد به‌طور موثری عملکرد miRNA را "خاموش (silences)" می‌کند. با اینحال، تحویل کارآمد فریب‌های miRNA به بافت هدف (به‌عنوان مثال، ضایعات آندومتریوز) یک چالش مهم است.

[1] Gonadotropin-releasing hormone
[2] Locked nucleic acids

تقلیدکننده‌های miRNA (mimics)

تقلیدکننده‌های miRNA، مولکولهای RNA دورشته‌ای سنتتیکی هستند که برای تقلید از عملکرد miRNAهای درون سلول طراحی شده‌اند تا سطوح miRNAهای خاصی را که در حالت‌های بیماری مختل می‌شوند، بازیابی کنند. در زمینه آندومتریوز، تقلیدکننده‌های miRNA، به‌عنوان یک استراتژی درمانی برای مقابله با اختلال در تنظیم miRNAهایی که در پاتوژنز بیماری نقش دارند، استفاده می‌شوند. کاربردهای بالقوه تقلیدکننده‌های miRNA در آندومتریوز عبارتند از: الف) ترمیم miRNAهای سرکوب‌کننده توموری: miRNA هایی مانند اعضای خانواده miR-200 که اغلب در اندومتریوز دچار اختلال می‌شوند. تقلیدکننده‌های miRNA می‌توانند سطوح miR-200 را بازیابی کنند، EMT و پتانسیل تهاجمی سلول‌های اندومتریوتیک را کاهش دهند. ب) مهار آنژیوژنز: miRNA ها مانند miR-126 و miR-199a در تنظیم رگ‌زایی نقش دارند. تقلیدکننده‌های miRNA که این miRNAها را هدف قرار می‌دهند، می‌توانند تشکیل رگ‌های خونی را سرکوب کرده و رشد ضایعه اندومتریک را محدود کنند. ج) کاهش التهاب: miRNAهایی مانند miR-223 و miR-146a در تعدیل التهاب نقش دارند. بازگرداندن سطح آنها با استفاده از تقلیدکننده‌ها می‌تواند به کاهش ریزمحیط التهابی مزمن کمک کند و د) القای آپوپتوز: miRNA هایی مانند miR-34a، در روند آپوپتوز نقش دارند و اغلب در اندومتریوز دچار کاهش بیان می‌شوند (۴۵). با اینحال، سیستم‌های تحویل کارآمد تقلیدکننده‌های miRNA به بافت هدف (به‌عنوان مثال، ضایعات آندومتریوز) نیز یک چالش بزرگ است و معمولاً از نانوذرات لیپیدی (lipid nanoparticles)، ناقل‌های ویروسی یا اگزوزوم (exosomes) برای بهبود هدف‌گیری و جذب سلولی استفاده می‌شود.

چشم‌اندازها و پیشنهادات تحقیقاتی آینده

در میان بازیگران اپی‌ژنتیک، miRNAها به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های محوری پس از رونویسی معرفی می‌شوند. پیشرفت‌های اخیر در تحقیقات آندومتریوز نشان می‌دهد که چگونه miRNAها در مسیرهای سلولی مرتبط با این بیماری نقش دارند و به‌عنوان نشانگرهای زیستی برای تشخیص آندومتریوز معرفی می‌شوند. مطالعه مروری حاضر، مجموعه‌ای از miRNAهای مرتبط با پاتوفیزیولوژی اندومتریوز را برجسته می‌کند که هم در بافت‌های آندومتر و هم در مایعات خارج سلولی بدن دچار اختلال می‌شوند. به‌نظر می‌رسد این miRNAها بر فرآیندهایی، مانند تکثیر سلولی، آپوپتوز، پاسخ‌های ایمنی و مسیرهای التهابی تأثیر می‌گذارند. miRNAهای خارج سلولی نیز بسیاری از معیارهای مطلوب برای نشانگرهای زیستی را برآورده می‌کنند. محققان تایید می‌کنند که نشانگرهای زیستی در گردش، نسبت به نشانگرهای زیستی سلولی ارجحیت دارند، زیرا نمونه‌ها را می‌توان از بیماران به‌صورت غیرتهاجمی بدست آورد. تایید اعتبار این نشانگرهای زیستی در گردش، نیازمند نتایج قابل تکرار از جمعیت‌های بزرگ بیماران و در صورت امکان، درک چگونگی ارتباط بیان آنها با پیشرفت بیماری است. بررسی چنین miRNAهای خاص، به‌عنوان نشانگرهای زیستی، می‌تواند به پزشکان در شناسایی مؤثرترین روش درمان آندومتریوز کمک کند و راهی برای تشخیص اینکه آیا بیماری مجددا عود می‌کند یا خیر، فراهم آورد. استفاده از RNAهای غیرکدکننده، به‌عنوان نشانگرهای زیستی، تشخیص و پیش آگهی اندومتریوز را تسهیل می نماید و به‌عنوان یک استراتژی برای طبقه‌بندی بیماران در کارآزمایی‌های بالینی و پیش‌بینی پاسخ‌های درمانی، امیدوارکننده است.

تقدیر و تشکّر

این مقاله حاصل فعالیت پژوهشی نویسندگان در سال ۱۴۰۴ است که با حمایت‌های دانشگاه یزد اجرا شده است.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش با کد اخلاق IR.YAZD.REC.1403.001 در کمیته اخلاق دانشگاه یزد به تصویب رسیده است.

حمایت مالی

ندارد.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان این مقاله، سهم برابری در انجام مراحل تحقیقاتی و نگارش مقاله داشته‌اند.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Chen Y, Liu C, Wang X, Liu Y, Liu H. Global, Regional and National Burden of Infertility due to Endometriosis: Results From the Global Burden of Disease Study 2021 and Forecast to 2044. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2025; 132(7): 944-60. DOI: 10.1111/1471-0528.18108
2. Young K, Fisher J, Kirkman M. Endometriosis and fertility: women's accounts of healthcare. Hum Reprod. 2016; 31(3): 554-62. DOI: 10.1093/humrep/dev337
3. Shen DY, Li J, Hu P, Qi C, Yang H. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for endometriosis in 204 countries and territories, 1990–2019: findings from a global burden of disease study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X. 2025; 25: 100363. DOI: 10.1016/j.eurox.2024.100363
4. Momenimovahed Z, Mazidimoradi A, Allahqoli L, Salehiniya H. The Role of CA-125 in the Management of Ovarian Cancer: A Systematic Review. Cancer Rep (Hoboken). 2025; 8(3): e70142. DOI: 10.1002/cnr2.70142
5. Domino W, Śnieżna J, Florczak W, Dzwonnik K, Zelik U, Włodyka J, et al. Innovative Diagnostic Approaches and Treatment Strategies for Endometriosis: Current Trends and Future Direction-Review. Qual Sport. 2025; 37: 57149-57149. DOI: 10.12775/QS.2025.37.57149.
6. Minamikawa T, Yachida N, Takahashi K, Saito K, Sekizuka T, Akashi H, et al. Endometrial Cancer with and without Endometriosis: Clinicopathological Differences. Cancers. 2023; 15(23): 5635. DOI: 10.3390/cancers15235635
7. Maggiore ULR, Chiappa V, Ceccaroni M, Roviglione G, Savelli L, Ferrero S, et al. Epidemiology of infertility in women with endometriosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2024: 92:102454. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102454
8. Shi J, Xu Q, Yu S, Zhang T. Perturbations of the endometrial immune microenvironment in endometriosis and adenomyosis: their impact on reproduction and pregnancy. Semin Immunopathol. 2025; 47(1): 16. DOI: 10.1007/s00281-025-01040-1
9. You W, Wang S, Li C, Ma Y, Liu F, Shen Y, et al. Stem cell theory: A new horizon for the treatment of endometriosis by targeting mesenchymal stem cell. Int J Gynaecol Obstet. 2025; 170(2): 588-600. https://doi.org/10.1002/ijgo.70046
10. Bałoniak J, Szymańska Z, Leszyńska A, Bałoniak Z, Jonkisz A, Skurzyńska G, et al. Diagnostic Challenges and Innovations in Thoracic Endometriosis (TE): Exploring the Role of Imaging and Biomarkers. A narrative review. Quality in Sport. 2025; 37: 57087-57087. DOI: 10.12775/QS.2025.37.57087.
11. Chou Y-C, Chen M-J, Chen P-H, Chang C-W, Yu M-H ,Chen Y-J, et al. Integration of genome-wide association study and expression quantitative trait locus mapping for identification of endometriosis-associated genes. Sci Rep. 2021; 11(1): 478. DOI: 10.1038/s41598-020-79515-4
12. Noormohammad M, Sadeghi S, Tabatabaeian H, Ghaedi K, Talebi A, Azadeh M, et al. Upregulation of miR-222 in both Helicobacter pylori-infected and noninfected gastric cancer patients. J Genet. 2016; 95(4): 991-5. DOI: 10.1007/s12041-016-0728-9

13. Tabrizi F, Khatami M, Heidari MM, Bragança J, Tatari H, Namnabat M, et al .Novel and deleterious nucleotide variations in the HAND1 gene probably affect miRNA target sites and protein function in pediatric patients with congenital heart disease. Mol Biol Rep. 2024; 51(1): 468. DOI: 10.1007/s11033-024-09410-y

14. Motamedi F, Khatami M, Heidari MM ,Azadeh M, Karami N. Evaluation of the expression of LINCOO475 and FOXO1 genes as tumor suppressor genes in breast cancer: Correlation of bioinformatics tools and experimental approaches. Gene Rep. 2024; 36: 101980. DOI: 10.1016/j.genrep.2024.101980

15. Naji P, Heidari MM, Khatami M, Zare-Zardini H, Chamani R. MicroRNAs as a new molecular biomarker for diagnosis and prognosis of T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): a systematic review. Iran J Ped Hematol Oncol. 2020; 10 (3): 184-99. URL: http://ijpho.ssu.ac.ir/article-1-560-en.html

16. Khatami M, Ghorbani S, Adriani MR, Bahaloo S, Naeini MA, Heidari MM, et al. Novel Point Mutations in 3'-Untranslated Region of GATA4 Gene Are Associated with Sporadic Non-syndromic Atrial and Ventricular Septal Defects. Curr Med Sci. 2022; 42 (1): 129-43. DOI: 10.1007/s11596-021-2428-9

17. Rashid G, Khan NA, Elsori D, Youness RA, Hassan H, Siwan D, et al. miRNA expression in PCOS: Unveiling a paradigm shift toward biomarker discovery. Arch Gynecol Obstet. 2024; 309 (5): 1707-23. DOI: 10.1007/s00404-024-07379-4

18. Bofill-De Ros X, Vang Ørom UA. Recent progress in miRNA biogenesis and decay. RNA biol. 2024; 21(1): 1-8. DOI: 10.1080/15476286.2023.2288741

19. Castro-Magdonel BE, Orjuela M, Alvarez-Suarez DE, Camacho J, Cabrera-Muñoz L, Sadowinski-Pine S, et al. Circulating miRNome detection analysis reveals 537 miRNAS in plasma, 625 in extracellular vesicles and a discriminant plasma signature of 19 miRNAs in children with retinoblastoma from which 14 are also detected in corresponding primary tumors. PLoS One. 2020; 15(4): e0231394. DOI: 10.1371/journal.pone.0231394

20. Cui Y, Qi Y, Ding L, Ding S, Han Z, Wang Y ,et al. miRNA dosage control in development and human disease. Trends Cell Biol. 2024; 34(1): 31-47. DOI: 10.1016/j.tcb.2023.05.009

21. Javadi M, Rad JS, Farashah MSG, Roshangar L. An insight on the role of altered function and expression of exosomes and microRNAs in female reproductive diseases. Reprod Sci. 2022; 29(5): 1395-407. DOI: 10.1007/s43032-021-00556-9

22. Bjorkman S, Taylor HS. MicroRNAs in endometriosis: biological function and emerging biomarker candidates. Biol Reprod. 2019; 101(5): 1167-78. DOI: 10.1093/biolre/ioz014

23. Zhuo Z, Wang C, Yu H .Plasma microRNAs can be a potential diagnostic biomarker for endometriosis. Ginekol Pol. 2022; 93(6): 450-9. DOI: 10.5603/GP.a2021.0127

24. Ohlsson Teague EMC, Van der Hoek KH, Van der Hoek MB, Perry N, Wagaarachchi P, Robertson SA, et al. MicroRNA-regulated pathways associated with endometriosis. Mol Endocrinol. 2009; 23 (2): 265-75. DOI: 10.1210/me.2008-0387

25. Nothnick WB, editor MicroRNAs and endometriosis: distinguishing drivers from passengers in disease pathogenesis. Semin Reprod Med. 2017; 35(2): 173-180. New York: Thieme Medical Publishers. DOI: 10.1055/s-0037-1599089

26. Kolenda T, Guglas K, Kopczyńska M, Sobocińska J, Teresiak A, Bliźniak R, et al. Good or not good: Role of miR-18a in cancer biology. Rep Pract Oncol Radiother. 2020; 25(5): 808-19. DOI: 10.1016/j.rpor.2020.07.006

27. Ramon-Nunez LA, Martos L, Fernandez-Pardo A, Oto J, Medina P, Espana F, et al. Comparison of protocols and RNA carriers for plasma miRNA isolation. Unraveling RNA carrier influence on miRNA isolation. Plos one. 2017; 12(10): e0187005. DOI: 10.1371/journal.pone.0187005

28. Begum Y, Pandit A, Shukla D, Gupta R, DasMahapatra P, Srivastava AK, et al. Suppression of endometriosis by miRNA-34a via inhibition of matrix metalloproteinase-2: An alternative pathway to impede invasion. ncRNA Res. 2025; 12: 92-101. DOI: 10.1016/j.ncrna.2025.02.001

29. Smolarz B, Szaflik T, Romanowicz H, Bryś M, Forma E, Szyłło K. Analysis of VEGF, IGF1/2 and the Long Noncoding RNA (lncRNA) H19 Expression in Polish Women with Endometriosis. Int J Mol Sci. 2024; 25(10): 5271. DOI: 10.3390/ijms25105271

30. Kluz N, Kowalczyk E, Wasilewska M, Gil-Kulik P. Diagnostic Value and Molecular Function of MicroRNAs in Endometrial Diseases: A Systematic Review. Cancers 2024; 16(13): 2416. DOI: 10.3390/cancers16132416

31. Koutalia N, Gkrozou F, Vatopoulou A, Lentzaris D, Skentou C, Paschopoulos M, et al. Role of Molecular Biomarkers in Endometriosis-Related Infertility: A Narrative Review of the Literature. Cureus. 2024; 16(4): e59288. DOI: 10.7759/cureus.59288

32. Begum MIA, Chuan L, Hong S-T, Chae H-S. The pathological role of miRNAs in endometriosis. Biomedicines. 2023; 11(11): 3087. DOI: 10.3390/biomedicines11113087

33. Wang S, Duan H, Wang S, Guo Z, Lin Q. miR-141-3p regulates the proliferation and apoptosis of endometrial-myometrial interface smooth muscle cells in adenomyosis via JAK2/STAT3 pathway. Biochem Genet. 2024; 62(3): 2049-65. DOI: 10.1007/s10528-023-10508-4

34. Rekker K, Saare M, Roost AM, Kaart T, Soritsa D, Karro H, et al .Circulating miR-200–family micro-RNAs have altered plasma levels in patients with endometriosis and vary with blood collection time. Fertil Steril. 2015; 104(4): 938-46. e932. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.029

35. Joshi N, Su R, Chandramouli G, Khoo S, Jeong J, Young S, et al .Altered expression of microRNA-451 in eutopic endometrium of baboons (Papio anubis) with endometriosis. Hum Reprod. 2015; 30(12): 2881-91. DOI: 10.1093/humrep/dev229

36. Zubrzycka A, Migdalska-Sęk M, Jędrzejczyk S, Brzeziańska-Lasota E. Circulating miRNAs related to Epithelial–Mesenchymal Transitions (EMT) as the new molecular markers in endometriosis. Curr Issues Mol Biol. 2021; 43(2): 900-16. DOI: 10.3390/cimb43020064

37. Börschel CS, Stejskalova A, Schäfer SD, Kiesel L, Götte M. miR-142-3p reduces the size, migration, and contractility of endometrial and endometriotic stromal cells by targeting integrin-and Rho GTPase-related pathways that regulate cytoskeletal function. Biomedicines. 2020; 8(8): 291. DOI: 10.3390/biomedicines8080291

38. Zhu R, Nasu K, Hijiya N, Yoshihashi M, Hirakawa T, Aoyagi Y, et al .hsa-miR-199a-3p inhibits motility, invasiveness, and contractility of ovarian endometriotic stromal cells. Reprod Sci. 2021; 28(12): 3498-507. DOI: 10.1007/s43032-021-00604-4

39. Azari ZD, Aljubran F, Nothnick WB. Inflammatory MicroRNAs and the pathophysiology of endometriosis and atherosclerosis: common pathways and future directions towards elucidating the relationship. Reprod Sci. 2022; 29(8): 2089-104. DOI: 10.1007/s43032-022-00955-6

40. Bagheri M, Khansarinejad B, Mondanizadeh M, Azimi M, Alavi S. MiRNAs related in signaling pathways of women's reproductive diseases: an overview. Mol Biol Rep. 2024; 51(1): 414. DOI: 10.1007/s11033-024-09357-0

41. Indumati S, Apurva B, Gaurav G, Nehakumari S, Nishant V. The Role of MicroRNAs in Development of Endometrial Cancer: A Literature Review. J Reprod Infertil. 2023; 24(3): 147-165. DOI: 10.18502/jri.v24i3.13271

42. Nazari Hagh Y, Ahmadifard M, Esmaelzadeh S, Abbaszadeh S, Shokrzadeh N. Decreased expression of miR-200a and miR-223-3p in endometriosis during the secretory phase of menstrual cycle: Insights from a case-control study on molecular biomarkers and disease-related infertility. Int J Reprod Biomed. 2025; 22(12): 1003–1014. DOI: 10.18502/ijrm.v22i12.18066

43. Di Pietro C, Caruso S, Battaglia R, Iraci Sareri M, La Ferlita A, Strino F, et al. MiR-27a-3p and miR-۱۳۰۲۴p, upregulated in endometrium and serum from women affected by Chronic Endometritis, are new potential molecular markers of endometrial receptivity. Am J Reprod Immunol. 2018; 80(3): e12858. DOI: 10.1111/aji.12858

44. Shetty A, Venkatesh T, Kabbekodu SP, Tsutsumi R, Suresh PS. LncRNA–miRNA–mRNA regulatory axes in endometrial cancer: a comprehensive overview. Arch Gynecol Obstet. 2022; 306(5): 1431-47. DOI: 10.1007/s00404-022-06423-5

45. Chandrakanth A, Firdous S, Vasantharekha R, Santosh W, Seetharaman B. Exploring the effects of endocrine-disrupting chemicals and miRNA expression in the pathogenesis of endometriosis by unveiling the pathways: a systematic review. Reprod Sci. 2024; 31(4): 932-41. DOI: 10.1007/s43032-023-01412-8