

مکانیسم‌های مولکولی دخیل در بروز سقط‌های مکرر

بهاره مزروعی^۱، محمد مهدی حیدری^{۲*}، مهری خاتمی^۲، مریم طهماسبی^۱

مقاله مروری

مقدمه: بارداری و سلامت فرآیندی است که طی آن تخمک بارور شده و توانایی زیست پیدا می‌کند. زمانی که حاملگی تحت شرایطی قرار گیرد و جنین در معرض خطر باشد منجر به سقط خواهد شد که به‌صورت غیرارادی و خودبه‌خودی اتفاق می‌افتد. به سقط‌هایی که بیش از دو یا سه بار اتفاق بیفتند سقط مکرر گفته می‌شود. عوامل گوناگونی باعث بروز سقط مکرر می‌شوند که از آن جمله می‌توان به عوامل محیطی، پاتولوژیکی و ژنتیکی اشاره کرد. عوامل و فاکتورهای محیطی که اغلب به شیوه نادرست زندگی برمی‌گردد و حاملگی را به خطر می‌اندازند. عوامل پاتولوژیک خود شامل عوامل خودایمنی، عفونی، اندوکرینی و آناتومی است. عوامل ژنتیکی شامل ناهنجاری‌های کروموزومی تعدادی و ساختاری است. بخش عمده ناهنجاری‌های کروموزومی تعدادی شامل تریزومی‌ها، پلی‌پلوئیدی‌ها و مونوزومی‌ها X است. ناهنجاری‌های ساختاری ناشی از شکست مطالعات انجام شده در زمینه‌های مولکولی نشان داده‌اند که این نوع از سقط‌های مکرر با اختلالات ژنی مادر در ارتباط است. عملکرد این ژن‌ها نشان می‌دهد که با روند تشکیل، لانه‌گزینی و نگهداری، رشد و تکامل جنین و غیره در ارتباط هستند. این مقاله مروری به بررسی اختلالات ژنتیکی و مولکولی دخیل در بروز سقط‌های مکرر می‌پردازد تا بر اساس نوع اختلال، متخصصین روش درمانی مناسب را برای زوجین انتخاب کنند.

واژه‌های کلیدی: ناباروری، سقط‌های مکرر، مکانیسم مولکولی، اختلالات ژنی

ارجاع: مزروعی بهاره، حیدری محمد مهدی، خاتمی مهری، طهماسبی مریم. مکانیسم‌های مولکولی دخیل در بروز سقط‌های مکرر. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۹؛ ۲۸ (۱): ۷۱-۲۲۵۵.

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه یزد، یزد، ایران

۲- دانشیار ژنتیک مولکولی، گروه زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه یزد، یزد، ایران

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۳۱۲۳۲۶۴۹، پست الکترونیکی: Heidarimm@yazd.ac.ir، صندوق پستی: ۸۹۱۹۵۷۴۱

مقدمه

سلامت حاملگی پدیده‌ای است که طی آن یک تخمک بارور شده، توانایی حیات و زندگی مستقل خارج از رحم را پیدا می‌کند. سقط‌ها شایع‌ترین عارضه حاملگی تلقی می‌شوند. به‌طوری‌که ۷۰٪ تخمک‌های لقاح یافته از رسیدن به توانایی حیات باز می‌مانند. این در حالی است که تنها ۱۵٪ از بارداری‌هایی که قبل از هفته ۲۰ حاملگی از دست می‌روند، به‌صورت بالینی قابل تشخیص هستند (۱). حدود ۱ در ۳۰۰ مورد از زوجین و ۵ تا ۲ درصد از زنان در جامعه درگیر سقط مکرر می‌شوند. در علت شناسی سقط عوامل مختلفی مطرح می‌شوند ولی بخش عمده‌ای از آن نامشخص باقی می‌ماند که در این میان عوامل ژنتیکی اهمیت خاصی دارند (۳-۱). سقط مکرر به خاتمه غیر ارادی و خودبه‌خودی حاملگی گفته می‌شود که قبل از هفته بیستم و با وزن جنین حدود ۵۰۰ گرم اتفاق

می‌افتد (۲). به سقط‌هایی که بعد از هفته بیستم رخ می‌دهد، تولد زودرس یا تولد بی‌موقع گفته می‌شود و کلاً نسبت به سقط‌هایی که در مراحل اول حاملگی رخ می‌دهند دلایل متفاوت‌تری دارند (۲). امروزه معمولاً سقط مکرر به بروز سه یا بیشتر موارد سقط‌های متوالی گفته می‌شود (۱،۲،۴). از جنبه درمانی وقتی زوجی دو بار سقط مکرر خودبه‌خودی به‌خصوص همراه با موارد زیر داشته باشند درمان شروع می‌شود: فعالیت قلب جنین قبل از هر سقط مکرر دیده شود، جنین سقط شده کاریوتایپ نرمال داشته باشد، سن زن بیشتر از ۳۵ سال باشد و موارد ناباروری گزارش شود (۳). سقط مکرر به‌عنوان یک بیماری است که باید توسط متخصصین بین رشته‌ای شامل ژنتیک، هورمون‌شناسی، ایمنی‌شناسی، خون‌شناسی، پزشکی جنین و پزشکی داخلی مورد ارزیابی قرار گیرد و یکی از مهم‌ترین مشکلات بالینی تولیدمثل است (جدول ۱) (۵).

جدول ۱- شیوع علل احتمالی سقط مکرر.

درصد (%)	اتیولوژی
۲-۵٪	ژنتیک
۱۰-۱۵٪	آناتومیک
۱۷-۲۰٪	اندوکراین
۵-۱۵٪	عفونت
۲۰٪	ایمونولوژیک
۴۰-۵۰٪	بدون توضیح

کرد که در آن سیستم ایمنی اشتباه آنتی‌بادی‌هایی را علیه فسفولیپید می‌سازد که در فرایند لخته سازی نرمال خون نقش دارند. سندرم آنتی فسفولیپید و هم‌چنین لوپوس اریتروماتوزوز سیستمیک ((Systemic Lupus Erythematosus (SLE)، که از نارسایی‌های ایمونولوژیک قابل درمان می‌باشند نیز با سقط مکرر ارتباط دارد. در زنان مبتلا به لوپوس میزان سقط در سه ماهه دوم و سوم حاملگی بیشتر از سه ماهه اول حاملگی است. در بیمار آنتی‌فسفولیپید، استفاده از دارویی مانند هپارین می‌تواند موثر واقع شود. این دارو به پیشگیری از ایجاد لخته خون کمک می‌کند. این داروها می‌توانند در سراسر دوران

عوامل موثر بر سقط‌های مکرر

عوامل محیطی: سیگار کشیدن، الکل و مصرف زیاد قهوه به عنوان عوامل محیطی هستند که استعداد ابتلا به سقط مکرر را زیاد می‌کنند. در واقع مطالعات زیادی نشان داده است که مصرف سیگار خطر ابتلا به سقط را در مقیاس بالا افزایش می‌دهد (۵).

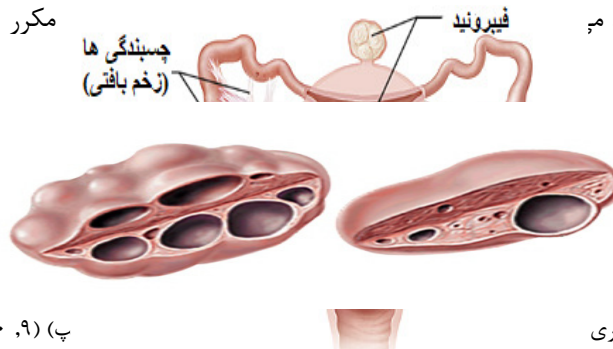
عوامل پاتولوژیک

شامل فاکتورهای خودایمنی، آناتومی، عفونی و اندوکراین است (۵). فاکتورهای خودایمنی (Autoimmune factors): از بیماری‌های خودایمنی درگیر در سقط‌های مکرر می‌توان به سندرم آنتی‌فسفولیپید (Antiphospholipid syndrome) اشاره

بروز سقطهای مکرر ارتباط داشته باشند) مطرح هستند. وجود پولیپ‌های اندومتری (Endometrial polyp) که توده‌های خوش خیم غیر سرطانی هستند، فیبروئیدهای (Fibroid) زیر مخاطی، آسیب‌های لوله تخمدان و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (Polycystic ovary syndrome (PCO)) نیز می‌توانند باعث بروز سقط مکرر شوند (شکل ۱ و ۲). فاکتورهای آناتومیک غالباً اکتسابی یا مادرزادی می‌باشند و در ۱۵-۱۰٪ از مکرر هستند، وجود دارند (۹-۱۰).

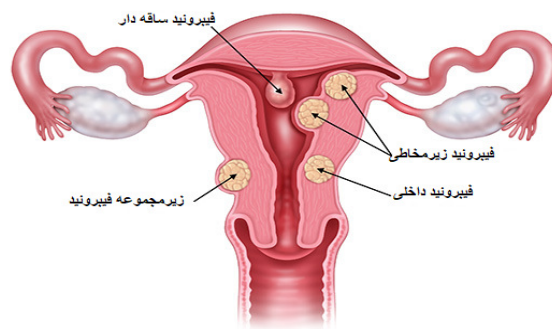
بارداری مورد استفاده قرار گیرند و حتی در برخی موارد تا مدتی بعد از بارداری نیز مصرف آن هم‌چنان به افراد توصیه می‌شود. این روش درمانی می‌تواند احتمال موفقیت در بارداری را در خانم‌های مبتلا به سندرم آنتی فسفولیپد افزایش دهد (۸-۶).

فاکتورهای آناتومیک: ناهنجاری‌های آناتومیک شامل رحم دوشاخ (Bicornuate uterus) و چسبندگی‌های رحمی که به عنوان سندرم Asherman نیز شناخته می‌شود (سندرم آشرمن نوعی توده‌های چسبنده و زخم در رحم م)



شکل ۱: تصویری

پ (۹، ۱۰).



شکل ۲-انواع ناهنجاری‌های رحم (۱۰).

تیروئید، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و ناکارایی فاز لوتالی (Luteal phase defect) اشاره کرد (۱۳).

عوامل ژنتیکی

شامل ناهنجاری‌های کروموزومی تعدادی و ساختاری می‌باشد: سقط خودبه‌خودی ناشی از ناهنجاری‌های کروموزومی ممکن است توسط یکی از والدین تولیدکننده گامت اتفاق بیفتد که به ناهنجاری‌های جنینی منجر می‌شود. هر دو مورد ناهنجاری‌های تعدادی و ساختاری در افراد دارای سقطهای مکرر دیده می‌شود هر چند شیوع ناهنجاری‌های تعدادی کمتر است (۱۶-۱۴).

دلایل عفونی: آلودگی‌ها و عفونت‌های دستگاه تناسلی زن نیز ممکن است یکی از دلایل سقط در مراحل اول حاملگی باشد، در یک مطالعه آلودگی به کلامیدیا تراکوماتیس (Chlamydia trachomatis) در زنان مبتلا به سقطهای مکرر دیده شده است، این محققان مشاهده کردند که میزان آنتی‌بادی‌های ضد کلامیدیا در بین زنانی که دچار سقط مکرر شده‌اند، زیاد می‌شود (۱۱، ۱۲). فاکتورهای اندوکرینی (Endocrinologic factors): فاکتورهای اندوکرینی در ۲۰-۱۰٪ موارد باعث سقط می‌شود. از عوامل اندوکرینی که می‌تواند خطر ابتلا به سقط مکرر را افزایش دهد می‌توان به دیابت،

ناهنجاری‌های کروموزومی تعدادی

بخش عمده ناهنجاری‌های کروموزومی تریزومی‌ها (Trisomy)، پلی‌پلوئیدی‌ها (Polyploidy) و مونوزومی X (Monosomy X) است. غربالگری سیتوژنتیکی زوج‌های دچار سقط مکرر نشان می‌دهد که میزان جابه‌جایی‌های (Translocations) تریزومی در هر دو والد ۵-۳٪ است. بیشتر تریزومی‌ها تحت تاثیر سن مادرند، تریزومی کروموزوم‌های ۱۳ تا ۱۶، ۲۱ و ۲۲ و سپس مونوزومی X شایع‌ترین آنیوپلوئیدی‌های (Aneuploidy) کروموزومی در سقط جنین هستند که در بین آن‌ها کروموزوم‌های ۱۶ و ۲۲ بیشتر درگیرند. تری‌پلوئیدی‌ها (Triploidy) و تتراپلوئیدی‌ها (Tetraploidy) مسئول ۳۰٪ سقط‌های ناشی از ناهنجاری‌های کروموزومی هستند و مونوزومی X مسئول ۱۵ تا ۲۰٪ همه سقط‌ها است (۱۷).

ناهنجاری‌های کروموزومی ساختاری

ناهنجاری‌های ساختاری ناشی از شکست کروموزوم که ممکن است متعادل (Balanced translocation) یا نامتعادل باشند. اگر مجموعه کروموزومی دارای مقدار طبیعی از ماده ژنتیکی باشد آن را متعادل و در صورت افزایش یا کاهش ماده ژنتیکی آن را نامتعادل می‌نامند. ناهنجاری ساختاری نامتعادل شامل حذف (Deletion)، مضاعف‌شدگی (Duplication)، کروموزوم‌های نشانگر (Marker chromosome)، کروموزوم‌های حلقوی (Ring chromosome) و ایزوکروموزوم (Isochromosome) است. ناهنجاری ساختاری متعادل شامل جابه‌جایی‌ها و وارونگی‌ها (Inversion) است. در زوجین دارای اختلالات باروری اغلب ناهنجاری‌های کروموزومی از نوع بازآرایی‌های متعادل شایع است. ناهنجاری‌های کروموزومی متعادل به دلیل آنکه تظاهرات بالینی خاصی ندارند و امکان به ارث رسیدن آن‌ها وجود دارد در نهایت باعث سقط و مرگ پیش از تولد می‌شوند. اغلب ناهنجاری‌های کروموزومی در نتیجه جدانشدن صحیح کروموزوم‌ها اتفاق می‌افتند. جابه‌جایی دوطرفه یکی از پرتکرارترین ناهنجاری‌ها است که در جمعیت عادی ۱ در هر ۶۰۰ نفر رخ می‌دهد در حالی‌که در زوج‌های با سقط‌های مکرر دارای فراوانی ۷٪ است. ویژگی بارز

جابه‌جایی‌های دوطرفه متعادل عدم وجود تظاهرات فنوتیپی است و ویژگی دوم و بسیار مهم افزایش خطر تولد فرزندان با بازآرایی کروموزومی نامتعادل است (۱۵، ۱۴). جابه‌جایی یک طرفه (درج‌شدگی‌ها)، نوعی جابه‌جایی غیر متقابل است که در اثر جداشدن قطعه‌ای از یک کروموزوم و جابه‌جایی آن به داخل کروموزوم دیگر در جهت طبیعی خود یا جهت معکوس ایجاد می‌شود. این ناهنجاری مستلزم ایجاد سه شکست است پس با فراوانی کمتری ایجاد می‌شود. جدایی غیرعادی در فردی که حامل جابه‌جایی یک طرفه است می‌تواند فرزندان با مضاعف-شدگی یا حذف قسمتی از کروموزوم، فرزندان طبیعی یا حاملان متعادل به وجود آورد. احتمال ایجاد فرزند غیرطبیعی بالا و حدود ۵۰٪ می‌رسد (۱۴). وارونگی پری‌سنتریک (Pericentric inversion) با سقط‌های مکرر همراه است. این وارونگی در طول تقسیم میوز ممکن است منجر به نوترکیبی شود که حذف یا مضاعف‌شدگی قطعه‌ای از کروموزوم را به دنبال دارد. شایع‌ترین وارونگی پری‌سنتریک در کروموزوم‌های انسانی در کروموزوم ۹ است که از نظر ژنتیکی نوعی واریانت طبیعی محسوب می‌شود. با توجه به مطالعات انجام شده در خصوص ارتباط این وارونگی با سقط جنین، هنوز ارتباط مشخصی به دست نیامده است. رخداد یک کراسینگ اور در قطعه وارونه شده یک وارونگی پاراسنتریک (Paracentric inversion)، ایجاد کروموزوم با دو سانترومر یا بدون سانترومر می‌کند. کروموزوم‌های بدون سانترومر که به آن‌ها قطعه‌های کروموزومی نیز گفته می‌شود قادر به تقسیم میتوز نیستند پس بقای یک رویان با چنین نوآرایی غیرمعمول است و جنین دچار سقط خواهد شد (۱۴).

سقط‌هایی که دلیل خاصی ندارند

با این حال تعداد زیادی از این سقط‌ها هنوز دلیل مشخصی ندارند که مطالعات زیادی در زمینه‌های مولکولی در مورد ارتباط این نوع از سقط‌های مکرر و اختلالات ژنی مادر، در بعضی از ژن‌های کاندید در جمعیت‌های مختلف صورت گرفته است (۵، ۱۷). از جمله این ژن‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره نمود (جدول ۲) (۱۴).

جدول ۲: انواع ژن‌های دخیل در سقط مکرر با توجه به عملکرد بیولوژیکی آن‌ها.

نام ژن	عملکرد بیولوژیکی
<i>TRO, CDH11, CDH1</i>	برهمکنش اندومتریوم تروفوبلاست-چسبندگی سلولی
<i>MMp10, MMP9, COL6A3, ADAMTS1, TNC</i>	تغییرات ماتریکس خارج سلولی
<i>FLT1, EPAS1</i>	رگزایی
<i>LIFR, FGFR2, BMP7</i>	تکثیر، تمایز، مهاجرت، مرگ سلولی
<i>AMN</i>	متابولیسم
<i>IDO2, CR1, TLR3, TRAF3IP1</i>	تعدیل فعالیت ایمنولوژیکی
<i>NCOA1</i>	فعالیت گیرنده هسته‌ای استروئیدی
<i>IFNG, IL1B, IL1RN, IL1R1, IL4, IL6, IL10, IL12B, IL18, IL21, TNFα, TNFβ, TNFR1</i>	التهاب
<i>ACE, THBD, F5, FGA, ACHE, AGT, ANXA5, APOB, APOE, ATIR, EPCR, F2, FGB, F12, F13A, GPIa, GPIIb, HMOX1, JAK2, MTHFD1, MTHFR, PAI-1, PZ, SELP, TAFI, TGFBI, VEGF, ZPI</i>	فاکتورهای انعقادی و سیستم عروق خونی
<i>AHR, ARNT, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2D6, GSTM1, GSTP1, GSTT1, NAT2</i>	سیستم سم زدایی
<i>SYCP3</i>	تفکیک کروموزومی
<i>CCR5, CTLA4, CX3CR1, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-G, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DR, KIR, MBL2</i>	پاسخ ایمنی
<i>AR(and XCD), hCGβ (CGB5/8), CYP17A1, CYP19A1, ESR1/2</i>	تنظیم هورمونی
<i>ACP1, ADA, ADRA2B, ANGPT2, CD14, PKR1, PKR2, H19, IGF-2, KDR, NOS3, P53, PAPP, PGM1, STAT3, TPH1</i>	فعالیت جفتی
Mutational burden	فعالیت میتوکندریایی

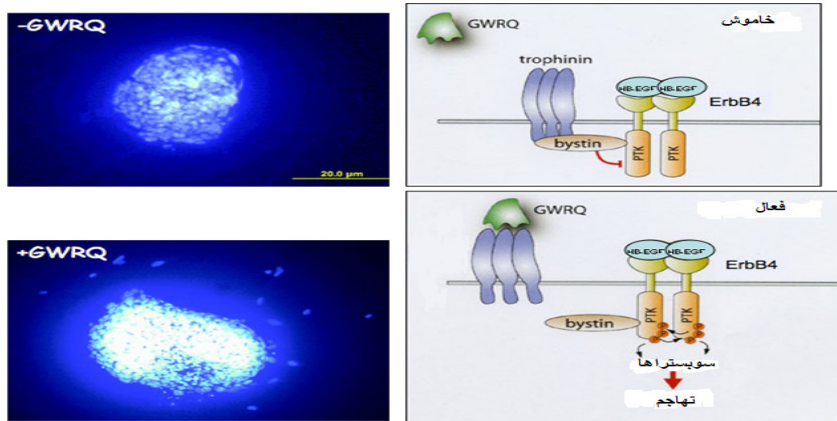
ژن‌های دخیل در سقط مکرر

ژن‌های دخیل در برهمکنش اندومتریوم تروفوبلاست چسبندگی سلولی این ژن‌ها دستورالعمل ساخت یک پروتئین بنام کادهرین (Cadherin) اپی تلیالی را فراهم می‌کنند. کادهرین‌ها یکسری پروتئین‌های سطحی سلولی‌اند که اتصال سلول‌های مجاور هم به یکدیگر را تسهیل می‌کنند و تشکیل بافت از سلول‌ها را با همراهی بسیاری از پروتئین‌های دیگر امکان‌پذیر می‌کنند. علاوه بر این کادهرین به عنوان ناقل سیگنال‌های سلولی، کنترل حرکت سلول‌ها و تنظیم فعالیت یکسری ژن‌های خاص عمل می‌کنند. بعضی تحقیقات نشان داده‌اند که ژن‌های *Tro* و *CDH* به‌عنوان یک ژن سرکوب کننده تومور عمل می‌کنند که سلول‌ها را از رشد و تقسیم غیرقابل کنترل برای سرطانی شدن محافظت می‌کنند. از آنجائی‌که این پروتئین به اتصال

سلول‌ها به همدیگر کمک می‌کنند، ممکن است از جدا شدن سلول‌های سرطانی از تومورها، انتقال از طریق جریان خون و مهاجم به بافت‌های دیگر (متاستاز) ممانعت به عمل بیاورند (۲۱-۱۸). ژن تروفیلین (Trophinin) (*Tro*) با بایستین (*Bystin*) و تاستین (*Tastin*) در کمپلکس چسبندگی سلولی که منجر به اتصال اولیه بلاستوسیت به سلول‌های اپیتلیال رحم می‌شود شرکت می‌کند. این فرایند در زمان کاشت جنین اتفاق می‌افتد و مستقیماً مسئول چسبندگی سلول‌های *hemophilic* است. به‌طور کلی مسئول چسبندگی سلول بین تروفوبلاست (*Trophoblast*) و اپیتلیوم اندومتریوم است و از غیرفعال‌سازی کروموزوم x فرار می‌کند. پیام چسبندگی سلولی به سیتوپلاسم جهت هدایت فعالیت سلول‌های تروفواکتودرم (*Trophoectoderm*) برای تکثیر و مهاجم

سرانجام منجر به آپوپتوز و حمله به جنین می‌شود. در حاملگی نابجا سطح بالای تروفیلین در تروفوبلاست و لوله اپیتلیال وجود دارد (شکل ۳) (۱۸،۱۹،۲۲).

منتقل می‌شود. با گیرنده تیروزین کینازی (ErbB4) و بایستین در پیام‌رسانی شرکت می‌کند، در سلول‌های اپیتلیال اندومتریوم باعث پیام‌رسانی PKC می‌شود که

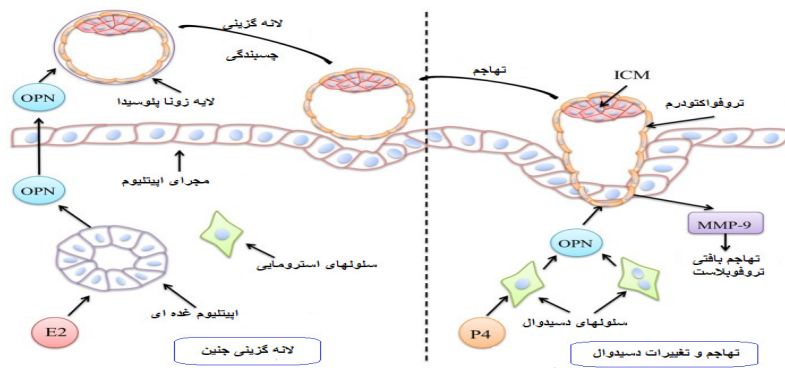


شکل ۳: مسیر مولکولی و مکانیسم ژن تروفینین (۱۹).

متالوپروتئینازهای ترشح شده از سلول‌های سیستم ایمنی در ایجاد ساختمان طبیعی بافت همبند نقش فیزیولوژیک مستقیمی ندارند بلکه سایتوکاین‌ها (Cytokine)، ایکوزانوئیدها (Eicosanoids)، لوکوترین‌ها (Leukotriene) و سایر حد واسط‌های التهابی آزاد شده از آن‌ها نقش تنظیمی در تولید ۴ متالوپروتئیناز دارند که فاکتور رشد توموری بتا (Transforming growth factor beta (TGF-β))، لوکوترین B و پروستاگلاندین (Prostaglandin) E2 از جمله مهم‌ترین آن‌ها به‌شمار می‌آیند. تأثیر کلی متالوپروتئینازها به غلظت فرم فعال آن‌ها بستگی دارد که خود بازتابی از سلول‌های تولیدکننده و عوامل محرک آن‌هاست. به علاوه محل انتشار آنزیم و میزان غلظت مهارکننده‌های آن‌ها نیز در تنظیم فعالیت آن‌ها مؤثر است (شکل ۴) (۱۹،۲۳،۲۴).

ژن‌های دخیل در تغییرات ماتریکس خارج سلولی

متالوپروتئینازها (Metalloproteinases) آندوپتیدازهایی هستند که اولین بار در سال ۱۹۶۲ با شناخته شدن نقش آن‌ها در تکامل نوزاد قورباغه مطرح شدند. این پروتئازها در بازسازی ماتریکس خارج سلولی نقش اساسی دارند و می‌توانند باعث تجزیه بسیاری از اجزای آن شوند. از آنجایی که اجزای ماتریکس خارج سلولی در فرآیندهای مختلف ایمونوبیولوژیک نظیر تکثیر، تمایز و مهاجرت سلولی نقش دارند، تغییرات این آنزیم‌ها روی فرآیندهای ایمونولوژیک مؤثر است. به علاوه این آنزیم‌ها در فرآیندهای التهابی، ترمیم زخم، تولیدمثل، تکامل و رگزایی نیز اهمیت دارند. متالوپروتئینازها توسط بسیاری از سلول‌های سیستم ایمنی نظیر ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و لنفوسیت‌های T ساخته می‌شوند و در عملکردهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک آن‌ها دخیل هستند. البته

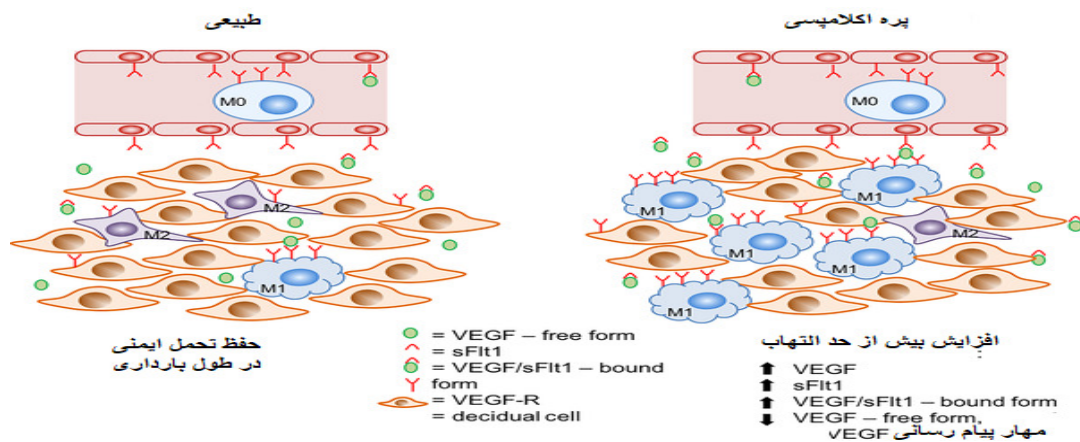


شکل ۴: مسیر مولکولی و مکانیسم ژن *MMP9* (۲۴).

غشای پایه از محل همیشگی خود جدا شده و سپس به سمت ترکیبات محرک آنژیوژنز که از سلول‌های توموری، لنفوسیت‌های فعال شده و ماکروفاژهای موجود در جراحی ترشح می‌شوند حرکت می‌نمایند. فاکتور رشد اندوتلیال رگی در زنان نقش ویژه‌ای در بیولوژی تخمدان ایفا می‌نمایند و در بیماری‌های تخمدان مثل سرطان بدخیم تخمدان موثر است. همچنین در مراحل جنینی در توسعه رگ‌زایی جفت و رشد رگ‌های خونی مادر و جنین در رحم موثر است. به‌علاوه نقش‌های مهمی در بلوغ تخمک، تکثیر تروفوبلاست‌ها و لانه‌گزینی جنین در اوایل بارداری ایفا می‌کنند. رگ‌زایی پرزهای کوریونی با توسعه جنینی در ارتباط است و کاهش سطح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی تروفوبلاستی جفت در اندومتریم دسیدوال در سقط خودبه‌خودی مشاهده شده است (شکل ۵) (۲۰، ۲۵، ۲۶).

ژن‌های دخیل در رگ‌زایی

برخی مطالعات حاکی از ارتباط این ژن‌ها با سقط مکرر خودبه‌خودی هستند. از مهمترین این ژن‌ها فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) می‌باشد که یک گلیکوپروتئین اتصال‌ی به هیپارین بوده و نقش مهمی در تکامل جنین و توسعه رگ‌سازی جفت ایفا می‌کند. رگ‌زایی به رشد و تکامل عروق خونی از طریق جوانه‌زدن از سلول‌های اندوتلیال عروق اطلاق می‌شود که در افراد سالم و بالغ پدیده‌ای نادر بوده و فقط به صورت موضعی و موقت تحت شرایط فیزیولوژیک مشخص همانند ترمیم زخم‌ها، التهاب و چرخه جنسی زنان صورت می‌گیرد. سلول‌های اصلی دخیل در این فرایند سلول‌های اندوتلیالی هستند که عروق خونی را پوشانده و تقریباً تمامی ساختار مویرگ‌ها را تشکیل می‌دهند. به منظور تشکیل عروق خونی جدید، ابتدا سلول‌های اندوتلیال از طریق شکافتن



شکل ۵: مسیر مولکولی و مکانیسم ژن *VEGF* (۲۶).

ژن‌های دخیل در تکثیر، تمایز، مهاجرت و مرگ سلولی

این ژن‌ها در فرایند تکثیر سلول‌های جنینی و هم‌چنین در تشکیل الگوهای بدنی موثر هستند. یک مثال از اعضای این گروه ژن‌ها ژن *FGFR2* است که با اتصال FGF به منومر FGFR و تشکیل دایمر منجر به اتوفسفریلاسیون تیروزین شده و در نهایت FGFR و پروتئین‌های پایین دست فعال می‌شوند و در نتیجه باعث تکثیر و تمایز می‌شوند (شکل ۶). مسیرها و ژن‌های درگیر در این فرایند JAK-STAT و مسیر RAS-RAF هستند (۸، ۲۷).

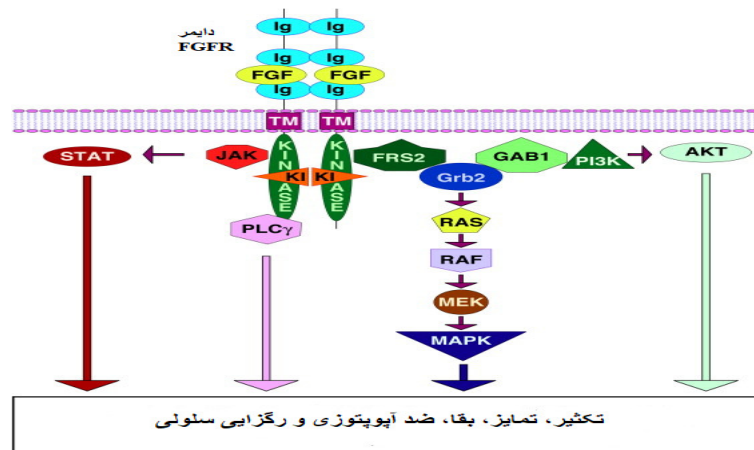
ژن‌های دخیل در ترومبوفیلی و ژن‌های ضدانعقادی و

سیستم قلبی-عروقی

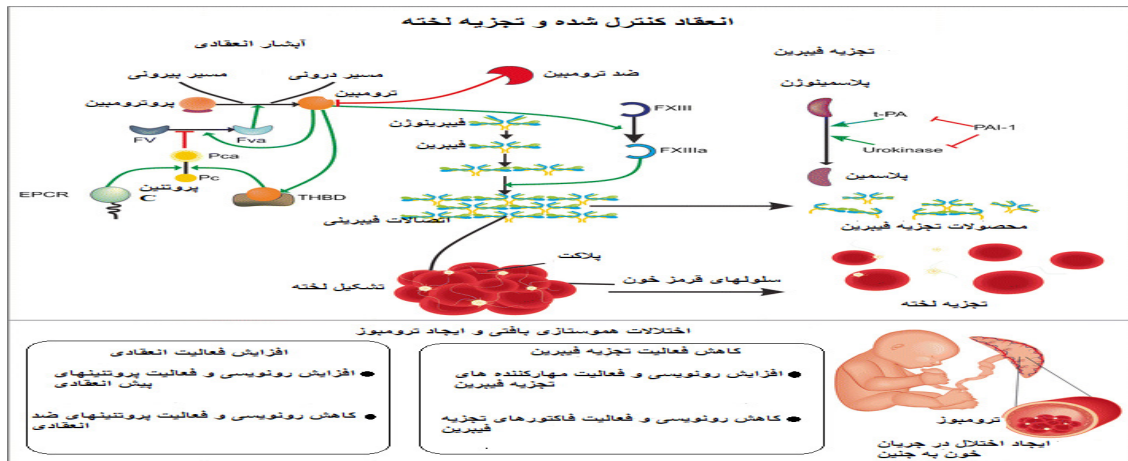
در ۳۱ مطالعه در ارتباط با ترومبوفیلی ارثی و سقط مکرر صورت گرفته معلوم شده که بین جهش فاکتور V لیدن و سقط مکرر ارتباطی وجود دارد. در همان مطالعه دیده شد که موتاسیون پروترومبین با سقط مکرر ارتباط دارد و کمبود پروتئین S در بدن همراهی را با سقط مکرر نشان می‌دهد. هم‌چنین مقاومت به پروتئین C فعال شده نیز با سقط مکرر مرتبط است (۲۸، ۲۹). هم‌چنین عنوان شده است که

فاکتورهای ترومبوفیلی در زنان دارای سقط مکرر افزایش می‌یابند. پروترومبین باعث افزایش تراکم پلازما می‌شود که در نتیجه خطر ترومبوز را افزایش می‌دهد (۳۱، ۳۰، ۸).

آبشار انعقادی شامل مسیر خارجی و مسیر داخلی می‌باشد. پروترومبین با عملکرد فاکتور Va (FVa) به ترومبین که پروتئین انعقادی است تبدیل می‌شود. ترومبین موجب تحریک فعالیت FV و THBD (فاکتور ضد انعقادی) می‌شود. THBD خود موجب فعالیت پروتئین C می‌شود، که پروتئین C از عملکرد FV جلوگیری کرده که در نهایت جلوی فعالیت انعقادی را می‌گیرد. در صورتی که ترومبین توسط آنتی‌ترومبین مهار نشود موجب تبدیل فیبرینوژن به فیبرین شده که این فرایند با دخالت فاکتور XIII انجام می‌شود که در نهایت منجر به ایجاد لخته می‌شود. تجزیه فیبرین فیبرینولایز نام دارد که طی آن پلاسمینوژن توسط I-PA و اوروکیناز به پلاسمین تبدیل می‌شود. که لخته از بین می‌رود. فرایند تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین با PAI-1 مهار می‌شود. افزایش فعالیت انعقادی یا کاهش فعالیت فیبرینولایزی با سقط جنین همراه است (شکل ۷) (۳۵-۳۱، ۸).



شکل ۶: مسیر مولکولی و مکانیسم‌های دخیل در تکثیر، تمایز و مرگ سلولی (<https://www.sciencedirect.com>).



شکل ۷: مسیر مولکولی و مکانیسم‌ها و عوامل دخیل در انعقاد خون (۳۳).

رحمی شده و سقط جنین را به همراه دارد. افزایش میزان اینترلوکین‌ها با افزایش سقط خودبه‌خودی همراه است (۴۰-۳۷).

اینترلوکین-۱: در مطالعه‌ای که در ماساچوست در بین زنان دچار سقط مکرر صورت گرفت معلوم شد که فراوانی جهش‌های منطقه پرموتری ژن $IL1\beta$ و $IL1\beta-511C$ و $IL1\beta-31T$ افزایش می‌یابد. به هر حال مطالعه دیگر که به منظور یافتن این ارتباط بین جهش 511C و سقط مکرر در زنان سفید پوست صورت گرفت با شکست مواجه شد. همچنین در مطالعه‌ای که در زنان انگلیسی صورت بین چندشکلی‌های اگزون ۵ از ژن $IL1\beta$ و سقط مکرر ارتباطی دیده نشد، آلل نایاب IL-IRN3 در زنان فنلاند با سقط مکرر مرتبط است (شکل ۹) (۴۰).

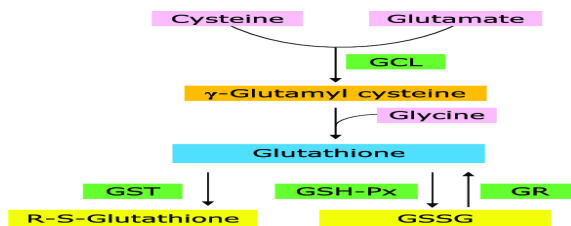
اینترلوکین-۶: مطالعات اخیر نوعی همراهی بین ژنوتیپ 634C/G از ژن $IL-6$ و سقط مکرر را نشان می‌دهد. بررسی‌ها نشان می‌دهد که خطر بروز سقط مکرر در حاملان آلل G کمتر از زنان تیپ نرمال است (شکل ۹) (۳۹).

خانواده‌های ژنی گلوپاتیبون S ترانسفراز (S Transfراز) (GST) (Transferase)

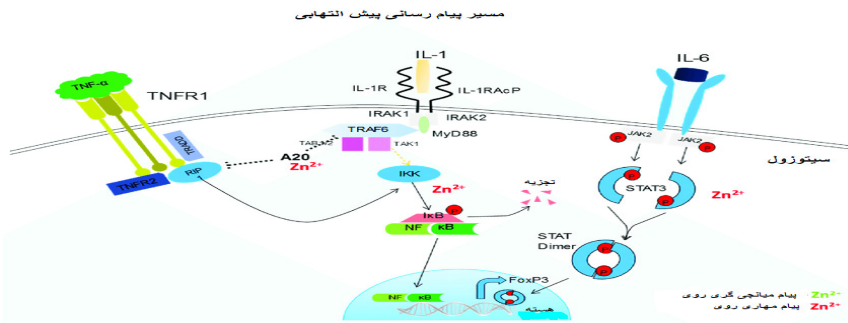
خانواده GST یک ابرخانواده ژنی است که کد کننده آنزیم‌هایی است که نقش مهمی در حفاظت سلول در برابر عوامل شیمیایی، عوامل سمی خارجی و تنش اکسیداتیو دارند (شکل ۸) (۳۶). ژن $GSTM1$ به خانواده μ از ژن‌های GST و ژن $GSTT1$ متعلق به خانواده θ شناسایی شده است. در یک مطالعه کنترل-بیمار که با ۱۱۵ بیمار و ۱۶۰ کنترل در جمعیت ژاپن صورت گرفت، نشان داده شده که ژنوتیپ $GSTM-null$ با سقط مکرر مرتبط است ولی ژنوتیپ $GSTT1-null$ غیر مرتبط است (۳۶).

ژن‌های التهابی و ژن‌های دخیل در پاسخ ایمنی

فعال‌شدن سلول‌های ایمنی و التهابی موجب ترشح سیتوکاین‌هایی با قابلیت سمیت فراوان شده و منجر به آزاد شدن پروستاگلندین‌ها شده و بر روی آندومتر و واحد جفتی-جنینی تاثیر گذارد و در نهایت باعث ایجاد انقباضات



شکل ۸: مسیر مولکولی گلوپاتیبون S ترانسفراز (۳۶)



شکل ۹: مسیر مولکولی پیام‌رسانی عوامل پیش‌التهابی (۳۹).

متابولیسمی اختلالات متابولیسمی باعث ایجاد اختلال در سنتز پروتئین‌ها شده و به دلیل اینکه بخش عمده سلول‌های بدن از پروتئین تشکیل شده است پس دچار مشکل شده و در نهایت منجر به تخریب پوشش عروقی و ایجاد پلاک و مشکلات قلبی-عروقی می‌شود، که با ترومبوفیلی همراه است و سقط جنین را به دنبال خواهد داشت (۴۲، ۴۳).

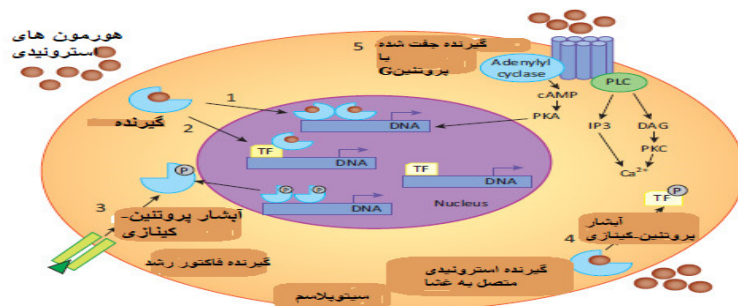
نقش ژن‌های فعال‌کننده گیرنده هسته استروئیدی

استروژن یکی از دو هورمون جنسی زنان است که به وسیله تخمدان ترشح می‌شود. استروژن در رشد جنینی، بروز صفات ثانویه جنسی، سیکل باروری و حفظ بارداری نقش دارد. استروژن در رشد و تمایز سلول‌های اندومتر نیز نقش دارد. شکل‌گیری فولیکول و بلوغ تخمک‌ها تحت تاثیر استروژن و گنادوتروپین‌های هیپوفیزی LH و FSH است. فرایند بارداری مستلزم اتصال هورمون به گیرنده است. گیرنده استروژن در سلول‌های رحم و واژن و سینه و مغز به‌طور اختصاصی در تخمک و سلول‌های گرانولوزا و سلول‌های اپیتلیال تخمدان وجود دارد (شکل ۱۰) (۲۷، ۴۴).

در بارداری‌های انسان جنین و مادر همواره از نظر ژنتیکی متفاوتند. پس تضعیف پاسخ ایمنی اکتسابی مادر، برای آغاز و پایداری بارداری لازم است. این مولکول‌های HLA تعدیل‌کننده‌های سیستم ایمنی هستند و از عملکرد TC و سلول‌های NK و سلول‌های T آلونژیک جلوگیری می‌کنند (۲۷، ۳۹، ۴۰). آنتی‌ژن‌های ناسازگار بافتی نوع G (HLA-G): مطالعات نشان می‌دهند که در بعضی از موارد چندشکلی‌های ژنتیکی HLA-G با سقط مکرر ارتباطی دارند (۳۴). در آلمان فرکانس 01013 و 0105 با سقط مکرر افزایش می‌یابد. از طرف دیگر در جمعیت امریکایی و کانادایی خطر سقط مکرر در زوج‌های دچار این عارضه که هر دو فرد آلل 0105 یا 0104 را حمل می‌کنند افزایش می‌یابد (۴۱).

ژن‌های تعدیل‌کننده فعالیت ایمنونولوژی

نقش سلول‌های NK کلاسیک در زنان مبتلا به سقط مکرر اثبات شده است به این صورت که سلول‌های NK کلاسیک توسط سیتوکاین‌های موضعی فعال شده و با حمله به سلول‌های تروفوبلاست جفت در فرایند سقط خودبه‌خودی شرکت می‌کنند (۹۰، ۴۰). ژن‌های دخیل در فعالیت‌های



شکل ۱۰: مسیر مولکولی گیرنده‌های استروئیدی (۴۴)

ژن‌های سیستم سم‌زدایی

زنان باردار ممکن است در اثر مصرف دارو یا شیوه زندگی و شغلی خاص در معرض ترکیبات شیمیایی مختلفی قرار گیرند. سیستم سم‌زدایی سلولی ترکیبات شیمیایی وارد شده به بدن مادر را دفع می‌کند. جفت نقش مهمی در تنظیم تبادلات مواد بین مادر و جنین برعهده دارد. فرایند حاملگی القاکننده تغییراتی در بیان و فعالیت آنزیم‌های دخیل در سم‌زدایی سلولی می‌باشد (۲۵،۴۳،۴۵).

ژن‌های دخیل در جداسازی کروموزومی

ژن SYCP3 ژنی است که در جداسازی کروموزوم‌ها نقش دارد. اختلال در این ژن منجر به اختلال در جداسازی صحیح کروموزوم‌ها در میتوز و میوز شده که در نهایت سلول تخم معیوب با اختلالات کروموزومی تشکیل می‌شود که سقط جنین را به دنبال دارد (۱۴).

ژن‌های تنظیم کننده هورمونی و ژن‌های فعالیت جفتی

حاملگی مستلزم اتفاقات هورمونی است که در بدن مادر اتفاق می‌افتد که در نهایت منجر به نگهداری و سلامت بارداری می‌شود. ژن‌های زیادی در این فرایند تاثیرگذارند که اختلال در هر یک از آنها باعث بروز اختلالات هورمونی شده و سقط جنین را به دنبال خواهد داشت (۱۶،۴۶،۴۷). مهم‌ترین عامل ارتباطی بین مادر و جنین جفت است که کار تامین موادغذایی و خون‌رسانی را از بدن مادر به جنین برعهده دارند. هرگونه اختلال در ژن‌های عملکردی جفتی باعث بروز اختلال در جفت و فعالیت آن می‌شود که در نهایت منجر به سقط جنین می‌شود (۲۲،۳۹،۴۸،۴۹).

ژن‌های فعالیت میتوکندریایی

میتوکندری کارخانه انرژی سازی به سلول است که هر گونه اختلال در ژن‌های tRNA میتوکندریایی منجر به اختلال در فعالیت میتوکندری شده و کاهش عملکرد آن را در پی دارد و می‌تواند در سقط جنین نیز دخیل باشد (۵۰-۵۲).

نقش مردان در سقط مکرر

با توجه به اینکه اغلب توجهات بالینی بر روی پدیده سقط‌های مکرر مشکلات مربوط به زنان را در بر می‌گیرد اما باید نقش مردان را نیز در نظر گرفت به دلیل آنکه نیمی از ژن‌ها و ماده ژنتیکی جنین مربوط به مرد است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که مردان نیز ممکن است باعث بروز سقط مکرر شوند که از جمله دلایل آن می‌توان به عوامل ژنتیکی، عوامل مربوط به مایع منی و اسپرم و حتی سن مرد اشاره کرد (۵۳). مشکلات مربوط به اسپرم می‌تواند شامل آنیوپلوئیدی اسپرم، بسته‌بندی کروماتین و یا عواملی که باعث قطعه قطعه شدن DNA اسپرم می‌شوند اشاره کرد (۵۴-۵۶). برخی از ژن‌های درگیر در سقط‌های مکرر که در دسته عوامل مربوط به ناباروری مردان دسته بندی می‌شوند، از جمله می‌توان ژن‌های میتوکندری، *POLG*, *DAZ*, *TNP* و *eNOS* نام برد (۶۰-۵۷).

نتیجه‌گیری

جهت‌گیری‌های آینده در مورد بررسی عوامل خطر ژنتیکی (تنوعات DNA، بیان ژن و پروتئین و تنظیمات اپی‌ژنتیک) در افراد مبتلا به سقط مکرر می‌تواند در فهم علل بیماری کمک شایان توجهی ایفا نماید. این مقاله مروری به بررسی اختلالات ژنتیکی و مولکولی دخیل در بروز سقط‌های مکرر می‌پردازد تا بر اساس نوع اختلال، متخصصین، روش درمانی مناسب را برای زوجین انتخاب کنند.

سپاس‌گزاری

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه یزد انجام گرفته است و مراتب امتنان خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه اعلام می‌داریم.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

- 1-Rai R, Regan L. *Recurrent Miscarriage*. The Lancet 2006; 368(9535): 601-11.
- 2-Allison JL, Schust DJ. *Recurrent First Trimester Pregnancy Loss: Revised Definitions and Novel Causes*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009; 16(6): 446-50.
- 3- Sierra S, Stephenson M. *Genetics of Recurrent Pregnancy Loss*. Semin Reprod Med 2006; 24(1): 17-24.
- 4-Gupta B, Singh P. *The Evolving Role of Genetics in Recurrent Pregnancy Loss*. Recurrent Pregnancy Loss. 1st ed. Springer; 2018: 67-77.
- 5-Arias-Sosa LA, Acosta ID, Lucena-Quevedo E, Moreno-Ortiz H, Esteban-Perez C, Forero-Castro M. *Genetic and Epigenetic Variations Associated with Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss*. J Assist Reprod Genet 2018; 35(3): 355-66.
- 6-Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, Shoenfeld Y. *The Antiphospholipid Syndrome: History, Definition, Classification, and Differential Diagnosis*. The antiphospholipid syndrome. 1st 2d. CRC Press; 2018: 17-26.
- 7-Moutsopoulos HM, Zampeli E, Vlachoyiannopoulos PG. *Systemic Lupus Erythematosus, Antiphospholipid Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease*. Rheumatology in Questions 2018. 59-70.
- 8-Ripoll VM, Pregnotato F, Mazza S, Bodio C, Grossi C, McDonnell T, et al. *Gene Expression Profiling Identifies Distinct Molecular Signatures in Thrombotic and Obstetric Antiphospholipid Syndrome*. J Autoimmun 2018; 93: 114-23.
- 9-Marron K, Walsh D, Phillip C, Harrity C. *Endometrial Cytokine Levels in Recurrent Pregnancy Loss and Implantation Failure*. Fertility Sterility 2018; 110(4): e131.
- 10-Elsokkary M, Elshourbagy M, Labib K, Mamdouh A, El-Shahawy Y, Nossair WS, et al. *Assessment of Hysteroscopic Role in Management of Women with Recurrent Pregnancy Loss*. J Matern Fetal Neonatal Med 2018; 31(11): 1494-504.
- 11-Vigil P, Tapia A, Zacharias S, Riquelme R, Salgado AM, Varleta J. *First-Trimester Pregnancy Loss and Active Chlamydia Trachomatis Infection: Correlation and Ultrastructural Evidence*. Andrologia 2002; 34(6): 373-8.
- 12-Baud D, Goy G, Jatou K, Osterheld MC, Blumer S, Borel N, et al. *Role of Chlamydia Trachomatis in Miscarriage*. Emerg Infect Dis 2011; 17(9): 1630-5.
- 13-Strug MR, Su RW, Kim TH, Mauriello A, Ticconi C, Lessey BA, et al. *RBPJ Mediates Uterine Repair in the Mouse and is Reduced in Women with Recurrent Pregnancy Loss*. FASEB J 2018; 32(5): 2452-66.
- 14-Chaithra PT, Malini SS, Kumar CS. *An Overview of Genetic and Molecular Factors Responsible for Recurrent Pregnancy Loss*. International J Human Genetics 2011; 11(4): 217-25.
- 15-Feichtinger M, Reiner A, Hartmann B, Philipp T. *Embryoscopy and Karyotype Findings of Repeated Miscarriages in Recurrent Pregnancy Loss and Spontaneous Pregnancy Loss*. J Assist Reprod Genet 2018; 35(8): 1401-6.

- 16-Coccia ME, Rizzello F, Cozzolino M, Turillazzi V, Capezzuoli T. *The Effect of Low-Dose Ovarian Stimulation With HMGplus Progesterone on Pregnancy Outcome in Women with History of Recurrent Pregnancy Loss and Secondary Infertility: A Retrospective Cohort Study*. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34(6): 528-31.
- 17-Kasak L, Rull K, Laan M. *Genetics and Genomics of Recurrent Pregnancy Loss*. Human Reproductive and Prenatal Genetics. 1st ed. Academic Press; 2019: 463-94.
- 18-Garrisi JG, Colls P, Ferry KM, Zheng X, Garrisi MG, Munne S. *Effect of Infertility, Maternal Age, and Number of Previous Miscarriages on the Outcome of Preimplantation Genetic Diagnosis for Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss*. *Fertil Steril* 2009; 92(1): 288-95.
- 19-James-Allan LB, Whitley GS, Leslie K, Wallace AE, Cartwright JE. *Decidual Cell Regulation of Trophoblast is Altered in Pregnancies at Risk of Pre-Eclampsia*. *J Mol Endocrinol* 2018; 60(3): 239-46.
- 20-Ding L, Li S, Zhang Y, Gai J, Kou, *MXRA5 is Decreased in Preeclampsia and Affects Trophoblast Cell Invasion Through the MAPK Pathway*. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 461: 248-55.
- 21-Serazin V, Duval F, Wainer R, Ravel C, Vialard F, Molina-Gomes D, et al. *Are Leptin and Adiponectin Involved in Recurrent Pregnancy Loss?* *J Obstet Gynaecolo Res* 2018; 44(6): 1015-22.
- 22-Juiz NA, Torrejon I, Burgos M, Torres AMF, Duffy T, Cayo NM, et al. *Alterations in Placental Gene Expression of Pregnant Women with Chronic Chagas Disease*. *Am J Pathol* 2018; 188(6): 1345-53.
- 23-Robertson SA, Chin PY, Femia JG, Brown HM. *Embryotoxic Cytokines—Potential Roles in Embryo Loss and Fetal Programming*. *J Reprod Immunol* 2018; 125: 80-8.
- 24-Barisic A, Devic Pavlic S, Ostojic S, Perez N. *Matrix Metalloproteinase and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases Gene Polymorphisms in Disorders that Influence Fertility and Pregnancy Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Gene* 2018; 647: 48-60.
- 25-Fortis MF, Fraga LR, Boquett JA, Kowalski TW, Dutra CG, Goncalves RO, et al. *Angiogenesis and Oxidative Stress-Related Gene Variants in Recurrent Pregnancy Loss*. *Reprod Fertil Dev* 2018; 30(3): 498-506.
- 26-Papazoglou D, Galazios G, Papatheodorou K, Liberis V, Papanas N, Maltezos E, et al. *Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms and Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss*. *Fertil Steril* 2005; 83(4): 959-63.
- 27-Sharif K, Sharif Y, Watad A, Yavne Y, Lichtbroun B, Bragazzi NL, et al. *Vitamin D, Autoimmunity and Recurrent Pregnancy Loss: More than an Association*. *Am J Reprod Immunol* 2018; 80(3): e12991.
- 28-Arachchillage DR, Makris M. *Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should we Test?* *Semin Thromb Hemost* 2019; 45(1): 50-60.
- 29-Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal A. *Prevalence of Genetic*

- Markers for Thrombophilia in Recurrent Pregnancy Loss.** Hum Reprod 2002; 17(6): 1633-7.
- 30-Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. **Multiple Thrombophilic Gene Mutations Rather than Specific Gene Mutations are Risk Factors for Recurrent Miscarriage.** Am J Reprod Immunol 2006; 55(5): 360-8.
- 31-Goodman CS, Coulam CB, Jeyendran RS, Acosta VA, Roussev R. **Which Thrombophilic Gene Mutations are Risk Factors for Recurrent Pregnancy Loss?** Am J Reprod Immunol 2006; 56(4): 230-6.
- 32-Kutteh WH, Triplett DA. **Thrombophilias and Recurrent Pregnancy Loss.** Semin Reprod Med 2006; 24(1): 54-66.
- 33-Nahas R, Saliba W, Elias A, Elias M. **The Prevalence of Thrombophilia in Women with Recurrent Fetal Loss and Outcome of Anticoagulation Therapy for the Prevention of Miscarriages.** Clin Appl Thromb Hemost 2018; 24(1): 122-8.
- 34-Romagnuolo I, Attanasio M, Cozzolino M, Paladino E, Castaman G, Coccia ME, et al. **Thrombin Potential and Traditional Coagulation Assay: Are they Useful in Exploring Recurrent Pregnancy Loss Risk?** Blood Coagul Fibrinolysis 2018; 29(2): 160-6.
- 35-Sano T, Terai Y, Daimon A, Nunode M, Nagayasu Y, Okamoto A, et al. **Recombinant Human Soluble Thrombomodulin as an Anticoagulation Therapy Improves Recurrent Miscarriage and Fetal Growth Restriction due to Placental Insufficiency—the Leading Cause of Preeclampsia.** Placenta 2018; 65: 1-6.
- 36-Priyadarshini I U., Baluka V., Prashanth Ch., Pranay Krishna P., Latheef S., et al. **Polymorphisms of Gstm1 and Gstt1 Genes Contribute to the Risk of Adverse Reproductive Outcome in Steel Industry Workers.** Int J Recent Sci Res 2018; 9(6): 27219-24.
- 37-Gu Y, Wang JM, Zhang ZF, Wang J, Cao YL, Pan CJ, et al. **The Association between Polymorphisms of Genes Related to Inflammation and Recurrent Pregnancy Loss.** Gynecol Endocrinol 2018; 34(4): 349-52.
- 38-Talukdar A, Rai R, Aparna Sharma K, Rao DN, Sharma A. **Peripheral Gamma Delta T Cells Secrete Inflammatory Cytokines in Women with Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss.** Cytokine 2018; 102: 117-22.
- 39-Zidan HE, Abdul-Maksoud RS, Mowafy HE, Elsayed WSH. **The Association of IL-33 and Foxp3 Gene Polymorphisms with Recurrent Pregnancy Loss in Egyptian Women.** Cytokine 2018; 108: 115-9.
- 40-Lee SK, Kim JY, Hur SE, Kim CJ, Na BJ, Lee M, et al. **An Imbalance in Interleukin-17-Producing T and Foxp3(+) Regulatory T Cells in Women with Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss.** Hum Reprod 2011; 26(11): 2964-71.
- 41-Yazdani N, Shekari Khaniani M, Bastami M, Ghasemnejad T, Afkhami F, Mansoori Derakhshan S. **HLA-G Regulatory Variants and Haplotypes with Susceptibility to Recurrent Pregnancy Loss.** Int J Immunogenet 2018; 45(4): 181-9.
- 42-Nelen WL, van der Molen EF, Blom HJ, Heil SG, Steegers EA, Eskes TK. **Recurrent Early Pregnancy Loss and Genetic-Related Disturbances in Folate**

- and *Homocysteine Metabolism*. Br J Hosp Med 1997; 58(10): 511-3.
- 43-Mtiraoui N, Zammiti W, Ghazouani L, Braham NJ, Saidi S, Finan RR, et al. *Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Polymorphism and Changes in Homocysteine Concentrations in Women with Idiopathic Recurrent Pregnancy Losses*. Reproduction 2006; 131(2): 395-401.
- 44-Monastra G, De Grazia S, De Luca L, Vittorio S, Unfer V. *Vitamin D: A Steroid Hormone with Progesterone-Like Activity*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018; 22(8): 2502-12.
- 45-Jiang M, Hu L, Wang B, Chen D, Li Y, Zhang Z, et al. *Uterine RGS2 Expression is Regulated by Exogenous Estrogen and Progesterone in Ovariectomized Mice, and Downregulation of RGS2 Expression in Artificial Decidualized Escs Inhibits Trophoblast Spreading in Vitro*. Mol Reprod Dev 2019; 86(1): 88-99.
- 46-Heidari MM, Sheikholeslami M, Yavari M, Khatami M, Seyedhassani SM. *The Association of Renin-Angiotensinogen System Genes Polymorphisms and Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss*. Hum Fertil (Camb) 2019; 22(3): 164-70.
- 47-Ismail AM, Abbas AM, Ali MK, Amin AF. *Peri-Conceptional Progesterone Treatment in Women with Unexplained Recurrent Miscarriage: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial*. J Matern Fetal Neo M 2018; 31(3): 388-94.
- 48-Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Refaiey AA, Mosbah A. *Treatment Options and Pregnancy Outcome in Women with Idiopathic Recurrent Miscarriage: A Randomized Placebo-Controlled Study*. Arch gynecol obstet 2008; 278(1): 33-8.
- 49-Pan HT, Ding HG, Fang M, Yu B, Cheng Y, Tan YJ, et al. *Proteomics and Bioinformatics Analysis of Altered Protein Expression in the Placental Villous Tissue from Early Recurrent Miscarriage Patients*. Placenta 2018; 61: 1-10.
- 50-Azadi A, Seo DJ, Jafari Sasansara H, Van Haute M. *Mitochondrial DNA Variations are Associated with Recurrent Pregnancy Loss*. Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq Anal 2018; 29(5): 674-8.
- 51-Vanniarajan A, Govindaraj P, Carlus SJ, Aruna M, Aruna P, Kumar A, et al. *Mitochondrial DNA Variations Associated with Recurrent Pregnancy Loss among Indian Women*. Mitochondrion 2011; 11(3): 450-6.
- 52-Kaare M, Gotz A, Ulander VM, Ariansen S, Kaaja R, Suomalainen A, et al. *Do Mitochondrial Mutations Cause Recurrent Miscarriage?* Mol Hum Reprod 2009; 15(5): 295-300.
- 53-Gil-Villa AM, Cardona-Maya W, Agarwal A, Sharma R, Cadavid A. *Assessment of Sperm Factors Possibly Involved in early Recurrent Pregnancy Loss*. Fertil Steril 2010; 94(4): 1465-72.
- 54-Ibrahim Y, Johnstone E. *The Male Contribution to Recurrent Pregnancy Loss*. Trans Landrol Urol 2018; 7(Suppl 3): S317-S327.
- 55-Feinberg EC. *The Relationship between Recurrent Pregnancy Loss and the Male Contribution*. Fertil Steril 2016; 105(5): 1160-1.
- 56-Heidari MM, Khatami M, Talebi AR, Moezzi F. *Mutation Analysis of TNPI Gene in Infertile Men with Varicocele*. Iran J Reprod Med 2014; 12(4): 257-62.

- 57-Dewan S, Puscheck EE, Coulam CB, Wilcox AJ, Jeyendran RS. *Y-Chromosome Microdeletions and Recurrent Pregnancy Loss*. Fertil steril 2006; 85(2): 441-5.
- 58-Heidari MM, Khatami M, Danafar A, Dianat T, Farahmand G, Talebi AR. *Mitochondrial Genetic Variation in Iranian Infertile Men with Varicocele*. Int J Fertil Steril 2016; 10(3): 303-9.
- 59-Heidar MM, Khatami M. *Designing and Validation of One-Step T-ARMS-PCR for Genotyping the eNOSrs179983 SNP*. Iran J Biotechnol 2017; 15(3): 208-12.
- 60-Heidari MM, Khatami M, Talebi AR. *The POLG Gene Polymorphism in Iranian Varicocele-Associated Infertility Patients*. Iran J Basic Med Sci 2012; 15(2): 739-44.

Molecular Mechanisms of Recurrent Pregnancy Loss

Bahareh Mazrouei¹, Mohammad Mehdi Heidari^{*2}, Mehri Khatami², Maryam Tahmasebi¹

Review Article

Introduction: Pregnancy and health is the process in which the egg is fertilized and being able to survive. When pregnancy occurs under some conditions and the fetus is being at risk, it will lead to abortion that occurs involuntarily and spontaneously. Abortions that occur more than two or three times are called recurrent pregnancy loss (RPL). Various etiological factors involved in RPL, including environmental, pathological and genetic factors. The environmental factors that often related to an inappropriate lifestyle, and endanger the pregnancy. The pathological factors are including autoimmune, infectious, endocrine and anatomical factors. The genetic factors are including several structural and chromosomal abnormalities. The majority of chromosomal abnormalities are including trisomy, polyploidy, and monosomy X. The structural abnormalities due to chromosomal cleavage, which may be balanced or unbalanced. However, a large number of these abortions do not have any clear reason, so molecular studies have shown that these types of recurrent pregnancy losses are related to the gene disorders of the mother. The function of these genes shows that they are associated with the process of formation, implantation and maintenance, fetal growth and development, and so on. This review focuses on the genetic and molecular abnormalities that may involve in the occurrence of recurrent pregnancy loss to choose the appropriate treatment for couples who suffer from RPL, based on the type of disorder.

Keywords: Infertility, Recurrent Pregnancy Loss, Molecular Mechanisms, Gene Disorders.

Citation: Mazrouei B, Heidari M.M, Khatami M, Tahmasebi M. **Molecular Mechanisms of Recurrent Pregnancy Loss.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2020; 28(1): 2255-71.

¹Department of Biology, Science School, Yazd University, Yazd, Iran.

²Department of Biology, Science School, Yazd University, Yazd, Iran.

*Corresponding author: Tel: 035331232649, email: heidarimm@yazd.ac.ir