مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی، دوره ۱۷، شماره ۱، بهار ۱۴۰۱
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود

DOI: 10.22100/jkh.v17i1.2702

مقاله مروری

نقش microRNAهای ترشحی جنین در فرآیند لانه‌گزینی

زهرا خسروی‌زاده[۱]، شادان نوید[۲]، فردین عمیدی[۳]، علی طالبی[۴،۵*]

۱- واحد توسعه پژوهش‌های بالینی، بیمارستان امیرالمومنین، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۲- گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران.
۳- گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۴- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.
۵- مرکز تحقیقات سلامت جنسی و باروری، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۰۲، **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۰/۰۸/۲۶

چکیده

فرآیند لانه‌گزینی به‌عنوان یک رویداد حیاتی در شروع تکامل جنین، نتیجه میانکنش‌های متقابل اندومتر پذیرا و جنین واجد شرایط می باشد. این گفتگو توسط مولکول‌های سطح سلولی، اجزای ماتریکس خارج سلولی و مواد ترشحی از سلول‌های اندومتر و جنین از قبیل سایتوکین‌ها، فاکتورهای رشد، هورمون‌ها و وزیکول‌های خارج سلولی میانجی‌گری می‌شود. مطالعات سال‌های اخیر، microRNAها را به‌عنوان میانجی‌های جدید در ارتباطات بین سلولی معرفی می‌کنند. MiRNAها RNAهای کوچک تک-رشته‌ای و غیرکدکننده هستند که ژن‌های هدف خود را به شیوه پس ترجمه‌ای کنترل می‌کنند و از این طریق بر بسیاری از فرآیندهای سلولی تأثیر می‌گذارند. همچنین این مولکول‌ها پس از ترشح شدن، می‌توانند به سلول‌های اطراف وارد شوند و از طریق مهار بیان ژن‌های هدف وقایع سلولی آنها را نیز تغییر دهند. در همین راستا، در این مقاله ما نقش miRNAها را در تمایز سلول‌های تروفوبلاستی، نقش miRNAهای ترشحی بلاستوسیست در میانکنش با سلول‌های اندومتر و کنترل فرآیند لانه‌گزینی جنین مرور کردیم. از آنجا که، در درمان ناباروری با استفاده از روش‌های کمک باروری، متخصصین بالینی جهت دست‌یابی به مشخصه‌های بهترین جنین ایجاد شده در محیط آزمایشگاه به‌منظور انتخاب آنها برای انتقال به رحم مادر نیاز به استراتژی‌های غیرتهاجمی دارند، ما در این مقاله پتانسیل miRNAها را به‌عنوان نشانگرهای زیستی در انتخاب جنین‌های واجد شرایط برای انتقال به رحم در درمان‌های ناباروری مانند لقاح آزمایشگاهی و تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم نیز مرور کردیم.

واژه‌های کلیدی: جنین، لانه‌گزینی، **microRNA**، اندومتر، ناباروری.

***نویسنده مسئول:** شاهرود، میدان هفت تیر، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، دانشکده پزشکی، **تلفن:** ۰۹۱۲۹۷۳۶۹۰۲، **Email:** alitalebi.ir@gmail.com

ارجاع: زهرا خسروی‌زاده، شادان نوید، فردین عمیدی، علی طالبی. نقش microRNAهای ترشحی جنین در فرآیند لانه‌گزینی. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۰؛۱۷(۱):۵۸-۴۸.

مقدمه

MicroRNAها یا miRNAها خانواده‌ای از مولکول‌های کوچک غیر رمزگذار RNA با طول ۲۴-۱۹ نوکلئوتید هستند که نقش تنظیم‌کنندگی مهمی در بیان ژن دارند. این مولکول‌ها با واسطه سرکوب ترجمه و کنترل پس از رونویسی بیان ژن، تعداد زیادی از ژن‌های رمزگذار پروتئین را تنظیم می کنند. تخمین‌زده می‌شود که فقط حدود ۲٪ از ژنوم انسان دارای منطقه کدکننده پروتئین است که عامل اصلی این پدیده ممکن است miRNAها باشند (۱). همچنین، تخمین‌زده می‌شود که حدود ۳۰٪ از mRNA (Messenger RNA)های انسانی توسط miRNAها تنظیم می‌شوند (۲).

MiRNAها ابتدا به‌عنوان رونوشت‌های اولیه (primary-miRNA) ساخته می‌شوند که در هسته توسط Drosha، یک آنزیم (Ribonuclease III (III RNase هسته‌ای، به پیش‌سازهای ۷۰ نوکلئوتیدی miRNA (Precursor -miRNA) با ساختار ساقه–حلقه پردازش می‌شوند (۳). پس از انتقال pre-miRNAها به سیتوپلاسم Dicer، یکی از اعضای خانواده RNase III، آنها را به miRNAهای عملکردی ۲۲-۲۰ نوکلئوتیدی پردازش می‌کند (۴). MiRNAها در فرآیندهای مختلف بیولوژیکی از جمله ریخت‌زایی، نگهداری از بافت، رشد سلول، تمایز، آپوپتوز و متابولیسم نقش دارند (۵ و ۶). به‌علاوه، مشخص شده است که عدم تنظیم بیان miRNA ممکن است نقش اساسی در پیشرفت و انتشار سرطان‌های مختلف داشته باشد (۱). از نظر عملکردی، miRNAها فعالیت خود را با اتصال به منطقه‌ی ترجمه نشده 3' (3'-UTR; untranslated region) در mRNA هدف انجام می‌دهند، در نتیجه بیان ژن را سرکوب می‌کنند (۷). هر miRNA می‌تواند به چندین هدف متصل شده و آنها را تنظیم کند و در نتیجه miRNAها برای تنظیم بسیاری از ژن‌های ضروری برای عملکردهای طبیعی سلولی موردنیاز هستند (۸). امروزه به کمک پیشرفت‌های گسترده در جنبه‌های گوناگون علوم زیستی و ارتباط علوم مختلف با یکدیگر، شناخت ما از فرآیندهای مختلف زیستی بیشتر و امکان درمان بیماری‌ها به کمک یافته‌های جدید فراهم شده است (۹ و ۱۰). در همین راستا، یافته‌های علم ژنتیک در حوزه تولیدمثل نشان داده‌اند که miRNAها می‌توانند به‌طور خاص بر سیستم تولید مثل انسان و ناباروری تأثیر بگذارند (۱۳-۱۱). همچنین، یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که miRNAها تنظیم‌کننده‌های مهم تمایز سلولی هستند و در فرآیندهای تکاملی از جمله تکامل پیش از لانه‌گزینی جنین نقش دارند (۱).

لانه‌گزینی فرآیندی است که در آن بلاستوسیست، در میانه مرحله لوتئال، در بافت اندومتر مادر کاشته می شود. این فرآیند شامل مجموعه‌ای از تغییرات سلولی و پیام‌رسانی در جنین و اندومتر است که توسط ارتباطات اندوکرین، پاراکرین، اتوکرین و ژوکستاکرین تنظیم می‌شود (۱۴). این رویدادها به‌طور همزمان با دسیدوایی شدن اندومتر جهت ایجاد دوره پنجره لانه‌گزینی تحت کنترل محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- غدد جنسی به وقوع می پیوندند و بلاستوسیست فعال شده به اندومتر پذیرا متصل می‌گردد (۱۵). MiRNAها در سلول‌های جنین، اندومتر، مایع داخل رحمی و محیط کشت سلول شناسایی شده‌اند و پروفایل آنها در هر بافت بر اساس نیاز هر سلول در زمان‌های خاص در مراحل لانه‌گزینی متفاوت است (۱۶). پروفایل بیان miRNA در جنین‌های پیش از لانه‌گزینی در طی مراحل مختلف رشد دچار تغییر می‌شود (۱۹-۱۷). بیان miRNAها در مایع فولیکولی نیز شناسایی و ارتباط آن با بیماری‌هایی مانند سندروم تخمدان پلی‌کیستیک نیز مورد بررسی قرار گرفته است (۲۲-۲۰). با توجه به یافته‌های جدید، miRNAها ممکن است نقش مهمی در تعدیل بیان ژن در طی تکامل پیش از لانه‌گزینی جنین انسان از سلول‌های زایای بدوی (Primordial germ cells) تا جنین داشته باشند (۱). یکی از چالش‌های روش‌های درمان ناباروری مانند لقاح آزمایشگاهی، عدم لانه‌گزینی در سیکل‌های درمانی است. رویکردهای مختلفی جهت افزایش احتمال لانه‌گزینی جنین‌های منتقل شده انجام شده است (۲۳ و ۲۴). علاوه بر این رویکردها، جستجوی نشانگرهای زیستی در جنین و همچنین اندومتر رحم که بتواند احتمال لانه‌گزینی را پیش‌بینی کند نیز ادامه دارد. از آنجا که miRNAها تنظیم‌کننده‌های مهمی برای پیام‌رسانی جهت تعدیل واکنش متقاطع بین جنین و اندومتر در طول دوره لانه‌گزینی هستند (شکل شماتیک ۱)، می‌توان از آنها به‌عنوان یک ابزار تشخیصی و یک نشانگر پیش‌بینی‌کننده وضعیت اندومتر در حین لانه‌گزینی استفاده کرد (۱۶). اگرچه نتایج مطالعات زیادی نشان داده‌اند که miRNAهای اندومتر در فرآیند لانه‌گزینی نقش دارند (۲۵)، مطالعات اندکی در رابطه با نقش miRNAهای بلاستوسیست در این فرآیند انجام شده است. در این مقاله ما سعی داریم به بررسی miRNAهای بلاستوسیست و نقش آنها در لانه‌گزینی، تأثیر آنها بر اندومتر و همچنین استفاده از آنها به‌عنوان نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی جهت ارزیابی پتانسیل لانه‌گزینی جنین و موفقیت بارداری بپردازیم.

لانه‌گزینی که ناشی از مشارکت دو جز بلاستوسیست و اندومتر می‌باشد، بر اساس مطالعات انجام شده نقش‌های مختلفی برای miRNAها در این همکاری دو سویه عنوان شده است. miRNAها می‌توانند در روند تمایز و تکامل سلول‌های تروفوبلاستی در جنین پیش از لانه‌گزینی و همچنین در روند تهاجم آنها به بافت اندومت نقش داشته باشند. علاوه براین، در روند دسیدوایی شدن اندومتر و آمادگی برای لانه‌گزینی و همچنین تأثیر اندومتر بر بلاستوسیست، miRNAها می‌توانند به‌عنوان عوامل تنظیمی در نظر گرفته شوند.

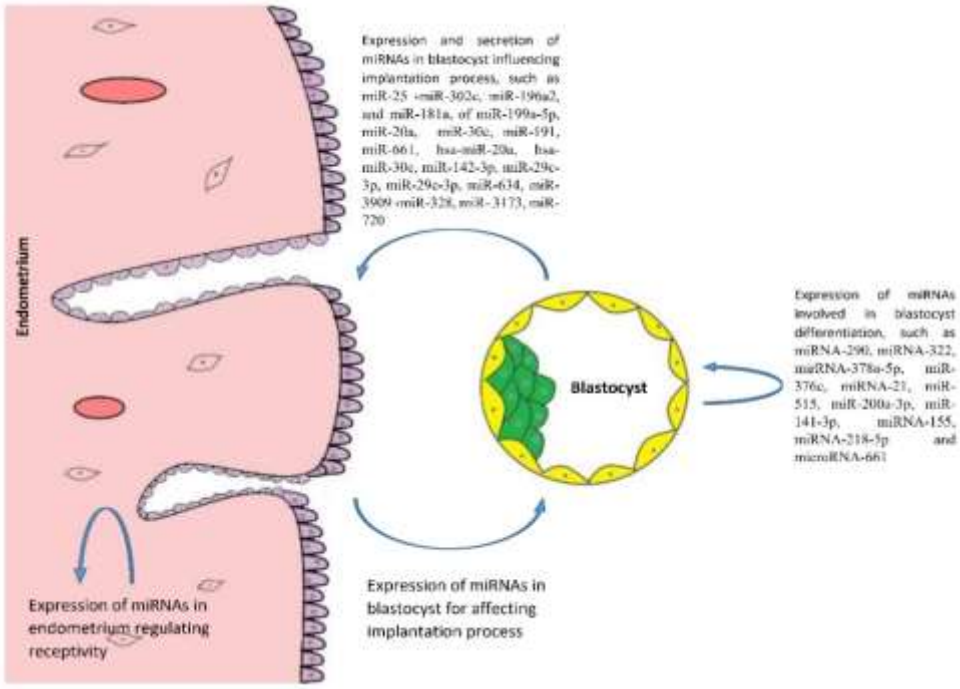
تمایز سلول‌های تروفوبلاست و miRNAها

پس از وقوع فرآیند لقاح اسپرم و تخمک، سلول زیگوت شروع به تقسیم‌های کلیواژی کرده و در روز سوم تکامل به مرحله هشت سلولی خواهد رسید که در این مرحله فرآیند متراکم‌سازی (Compaction) رخ می دهد (۲۶). در پی فرآیند متراکم‌سازی، روند تمایز دو جمعیت سلولی شامل سلول‌های تروفوبلاست و توده داخلی سلولی (ICM; inner cell mass) آغاز می‌گردد (۲۷). سلول‌های تروفوبلاست به‌عنوان قسمت جنینی جفت تخصص پیدا می‌کنند و نقش مهمی در روند لانه‌گزینی جنین، ارتباط با سلول‌های اندومتر رحم (به‌عنوان قسمت مادری جفت) و تکامل جفت ایفا می‌کنند. فرآیند پیچیده تمایز و تخصصی شدن سلول‌های تروفوبلاست تحت کنترل دقیق عوامل مختلفی مانند فاکتورهای رونویسی، هورمون‌ها، فاکتورهای رشد، ماتریکس خارج سلولی و دیگر موارد قرار دارد (۲۸). همان‌طور که اشاره شد، در سال‌های اخیر نقش miRNAها به‌عنوان عوامل تنظیم‌کننده فرآیندهای مختلف زیستی معرفی گردیده است، ارتباط این عوامل تنظیمی در تمایز و تخصصی شدن سلول‌های تروفوبلاست و تکامل جفت نیز مطرح گردیده است.

در طی تکامل جنین در مرحله قبل از لانه‌گزینی، اولین تصمیم سرنوشت‌ساز سلول‌ها منجر به تمایز سلول‌های تروفوبلاست و سلول‌های ICM از یکدیگر می‌شود. رده سلول‌های تروفوبلاست تمایزیافته از سلول‌های بنیادی تروفوبلاست که خود از سلول‌های اجدادی تروفواکتودرم بلاستوسیست منشأ می‌گیرند، تمایز پیدا می‌کنند. حفظ و کنترل این روند تمایزی برای تکامل جفت و حفظ حاملگی بسیار اهمیت دارند. مطالعات نشان می‌دهند که miRNAها در کنترل دقیق روند تمایز سلول‌های تروفوبلاست نقش دارند. در بررسی نقش miRNAها در تنظیم این روند تمایزی، مجموعه‌ی miRNAهای بیان شده در این دو رده سلولی قابل شناسایی و مقایسه هستند، به‌طوری‌که از این طریق می‌توان miRNAهای با بیان متفاوت در طی روند متمایز شدن سلول‌های تروفوبلاست از سلول‌های ماقبل خود (سلول‌های بنیادی پر توان) را کاندید نمود. پس از تأیید miRNAهای کاندید می‌توان به شناسایی اهداف آنها پرداخت. در سال ۲۰۰۹، به‌منظور بررسی نقش miRNAها در تمایز سلول‌های تروفوبلاست، ساها و همکاران در محیط آزمایشگاه سلول‌های بنیادی جنینی موش را به سلول‌های تروفواکتودرم تمایز دادند و مجموعه miRNAهای بیان شده در سلول‌های تروفوبلاست تمایزیافته را قبل و بعد از فرآیند تمایز و همچنین با مجموعه‌ی miRNA بیان شده در جنین‌های رشدیافته در بدن در مراحل مختلف تا مرحله بلاستوسیست مقایسه نمودند (۲۹). پژوهشگران این مطالعه مشاهده نمودند که با تمایز سلول‌های تروفوبلاستی از سلول‌های بنیادی جنینی و همچنین در طی روند تمایز طبیعی آنها در شرایط داخل بدن، بیان miRNAها در مقایسه با شرایط قبل از تمایز متفاوت است و در نهایت، تعداد ۹ miRNA را به‌عنوان کاندیدهای دخیل در روند تمایز سلول‌های تروفوبلاست معرفی نمودند (۲۹). همچنین در بررسی نقش miRNAها در حفظ ویژگی خودتجدیدی سلول‌های بنیادی تروفوبلاست و حالت تمایزیافته آنها، محققین به نقش گروه miRNA-290 و miRAa-322 دست یافتند. گروه miRNA-290 سبب کاهش مهارکننده‌های چرخه سلولی و گروه miRNA-322 سبب کاهش فعال‌کننده‌های چرخه سلولی می‌گردند. بنابراین، بیان گروه miRNA-290 در مقابل مهار بیان گروه miRNA-322 سبب تمایز سلول‌های تروفوبلاست و بیان بالعکس آنها سبب حفظ ویژگی خودتجدیدی سلول‌های بنیادی تروفوبلاست می‌گردد (۳۰). علاوه بر شناسایی مجموعه ی miRNAهای بیان شده، می‌توان یک miRNA مشخص را در سلول موردنظر شناسایی کرده و سپس میزان بیان آن در شرایط مختلف، اهداف و مسیرهای احتمالی تحت تأثیر آن را بررسی نمود. از آنجا که پروتئین Nodal نقش مهمی در تمایز سلول‌های تروفوبلاست و تکوین جفت دارد، گروهی از محققین پس از تأیید نقش mirRNA-378a-5p به‌عنوان مهارکننده بیان ژن Nodal، گزارش کردند که mirRNA-378a-5p در سلول‌های تروفوبلاست بیان می‌شود و سطح بیان پروتئین Nodal را در این سلول‌ها کاهش می‌دهد (۳۱). یافته‌های این مطالعه نشان داد که mirRNA-378a-5p در تکثیر، زنده‌مانی، مهاجرت و تهاجم سلول‌های تروفوبلاستی نقش دارد و این تأثیر تا حدودی می‌تواند ناشی از مهار بیان پروتئین Nodal باشد (۳۱).

در حین تکوین جفت، سلول‌های تروفوبلاست به دو نوع سلول‌های پرزی و خارج پرزی تقسیم می‌شوند. سلول‌های تروفوبلاست پرزی خارجی‌ترین لایه پرزهای جنینی را شکل داده و وظیفه تبادلات بین مادر و جنین و همچنین تولید هورمون‌های جفتی را بر عهده دارند. سلول‌های تروفوبلاست خارج پرزی به دلیل ویژگی تهاجمی، به درون بافت اندومتر و همچنین میومتر رحم نفوذ کرده و با جایگیری در میان سلول‌های عروق مارپیچی اندومتر جریان خون مادری به درون لاکوناهای جفتی را تنظیم می‌کنند (۳۲). الگوی بیان گروه miRNAهای کروموزوم ۱۹ (C19MC) در میان سلول‌های تروفوبلاست پرزی و خارج‌پرزی متفاوت بوده و کاهش بیان آن در میان انواع سلول‌های تروفوبلاست خارج‌پرزی نسبت به سلول‌های تروفوبلاست پرزی گزارش شده است (۳۳). C19MC گروهی از miRNAها هستند که در بافت جفت و همچنین برخی از سلول‌ها مانند سلول‌های بنیادی جنینی و سلول‌های توموری بیان می‌شوند (۳۴). بیان بیشتر C19MCها در سلول‌های تروفوبلاست پرزی سبب کاهش توانایی مهاجرت سلول‌ها بدون تأثیر بر میزان تکثیر و آپوپتوز آنها می‌شود و در مقابل، کاهش بیان آنها در سلول‌های تروفوبلاست خارج‌پرزی سبب توانایی بیشتر در مهاجرت سلولی می‌شود. بنابراین، گروه C19MC در تنظیم فرآیند مهاجرت سلول‌های تروفوبلاست خارج جنینی نیز مطرح شده‌اند (۳۳). در همین راستا، گزارش شده است که miRNA-155 نیز در روند تکثیر و تهاجم سلول‌های تروفوبلاست خارج پرزی دخالت دارد (۳۵).

بیان تنظیم نشده این miRNA در بیماری‌های التهابی و سرطان گزارش شده است (۳۶) و همچنین بیان آن در سلول‌های تروفوبلاست مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه دایی و همکاران به پژوهش در مورد اهداف miRNA-155 در سلول‌های رده تروفوبلاست خارج‌پرزی و عملکرد آن پرداخته شد و پروتئین سایکلین D1 به‌عنوان هدف miRNA-155 معرفی گردید (۳۵). در پی افزایش میزان بیان miRNA-155 در سلول‌های رده تروفوبلاست خارج پرزی کشت شده در شرایط خارج از بدن، میزان بیان پروتئین سایکلین D1 کاهش یافت و متعاقباً تکثیر و تهاجم سلول‌ها دچار تنظیم کاهشی شدند. miRNA-218-5p نیز در توان مهاجرت و تهاجم سلول‌های تروفوبلاست خارج پرزی و همچنین تمایز آنها به سلول‌های تروفوبلاستی که در اندوتلیوم عروق مارپیچی اندومتر رحم جایگزین شده و سبب بازآرایی عروق مادری می‌گردند نقش دارند و از طریق مهار مسیر پیام‌رسانی (Transforming growth factor beta-2) Tgf-β2 کنترل خود را بر این فرآیند اعمال می‌کنند (۳۷).



شکل شماتیک ۱- miRNA ها و فرآیند لانه‌گزینی.

در فرآیند لانه‌گزینی که ناشی از مشارکت دو جز بلاستوسیست و اندومتر می‌باشد، بر اساس مطالعات انجام شده نقش‌های مختلفی برای miRNA ها در این همکاری دو سویه عنوان شده است. miRNA ها می‌توانند در روند تمایز و تکامل سلول‌های تروفوبلاستی در جنین پیش از لانه‌گزینی و همچنین در روند تهاجم آنها به بافت اندومت نقش داشته باشند. علاوه براین، در روند دسیدوایی شدن اندومتر و آمادگی برای لانه‌گزینی و همچنین تأثیر اندومتر بر بلاستوسیست، miRNA ها می‌توانند به‌عنوان عوامل تنظیمی در نظر گرفته شوند.

miRNA دیگری که نقش آن در بقا و توان تهاجمی سلول‌های تروفوبلاست بررسی شده است miR-376c می‌باشد که ژن کدکننده آن بر روی کروموزوم ۱۴ انسان قرار گرفته است. در شرایط آزمایشگاه، افزایش بیان miR-376c در سلول‌های تروفوبلاست کشت داده شده منجر به افزایش زنده مانی، تکثیر، مهاجرت و تهاجم این سلول‌ها می‌شود (۳۸). در شناسایی mRNAهای هدف این miRNA مشخص شد که میزان بیان ALK5 (Activin receptor-like kinase 5) به‌عنوان یکی از گیرنده‌های مسیر پیام‌رسانی Tgf-β و (Activin receptor-like kinase 7) ALK7 به‌عنوان گیرنده در مسیر پیام‌رسانی Nodal تحت تأثیر بیان miR-376c کاهش می‌یابند. از آنجا که در مادران باردار مبتلا به پره اکلامپسی کاهش بیان miR-376c در بافت جفت و همچنین سرم خون آنها گزارش شده است، محققین نشان دادند که کاهش بیان این miRNA و متعاقب آن افزایش گیرنده‌های ALK5 و ALK7 منجر به افزایش فعالیت مسیرهای پیام‌رسانی Nodal و Tgf-β می‌شود و در نتیجه تکثیر و تهاجم سلول‌های تروفوبلاست در بافت رحم دچار اختلال می‌گردد. یافته‌های مطالعه فو و همکاران این فرضیه را مطرح می‌نماید که مهار مسیر پیام‌رسانی Nodal و Tgf-β توسط miR-376c در توانایی زنده مانی، تکثیر و تهاجم سلول‌های تروفوبلاست و درنتیجه تکامل نرمال جفت نقش مهمی ایفا می‌کند (۳۸). miRNA-21 به‌عنوان یک میانجی گر دیگر در کنترل تهاجم سلول‌های تروفوبلاست مورد بررسی قرار گرفت. محققین دریافتند که miRNA-21 در سلول‌های تروفوبلاست از طریق تنظیم بیان پروتئین PTEN (Phosphatase and tensin homolog)

می‌تواند توان تهاجمی این سلول‌ها را تحت تأثیر قرار دهد و کاهش بیان miRNA-21 را به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های پره اکلامپسی معرفی نمودند (۳۹). با بررسی نقش اعضای خانواده miR-515 در پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی نشان داده شد که اعضای این خانواده نقش کلیدی در تمایز سلول‌های تروفوبلاست به سلول‌های سینسیشیوتروفوبلاست دارند (۴۰).

سلول‌های تروفوبلاست جهت تکامل نرمال جفت و برقراری ارتباط جنین و مادر، فاکتورهای مختلفی ترشح می‌کنند. از این میان می‌توان به پروتئین TTR (Transthyretin) اشاره کرد که از سلول‌های تروفوبلاست جنینی ترشح و سبب تسهیل جذب هورمون تیروکسین مادری توسط سلول‌های تروفوبلاست می‌گردد (۴۱). مطالعات نشان داده‌اند که این پروتئین علاوه بر نقش مهم در روند تکامل جنین، احتمالاً در پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی و یا محدودیت رشد داخل رحمی جنین نیز دخالت دارد. با مطالعه تمایز سلول‌های تروفوبلاست انسانی در محیط آزمایشگاه مشخص شد که طی روند تمایز سلول‌های تروفوبلاست پرزی به سلول‌های سینسیشوتروفوبلاست میزان بیان پروتئین TTR کاهش پیدا می‌کند (۴۲). با بررسی نقش miRNA در تمایز سلول‌های تروفوبلاستی و کاهش میزان TTR، محققین به نقش miR-200a-3p و miR-141-3p در کنترل بیان این پروتئین پی بردند. در طی تمایز سلول‌های تروفوبلاستی میزان بیان miR-200a-3p و miR-141-3p در سلول‌های کشت شده در شرایط آزمایشگاه کاهش پیدا می‌کند و محققین گزارش کردند که این دو miRNA در روند تمایز سلول‌های تروفوبلاست به سلول‌های سینسیشوتروفوبلاست و کسب ویژگی‌های متمایز در انواع سلول‌های تروفوبلاست دخالت دارند.

بنابراین با توجه به یافته‌های حاصل از پژوهش‌های انجام شده، miRNAها در تمایز سلول‌های تروفوبلاست از سلول‌های اجدادی، تمایز سلول‌های تروفوبلاست به انواع سلول‌های پرزی و خارج پرزی و در نهایت تکامل جفت نقش کلیدی دارند و هرگونه اختلال در بیان و مکانیسم عمل آنها سبب عدم تکامل نرمال جفت و متعاقب آن، مشکلات ارتباط جنین–مادر مانند پره اکلامپسی خواهند شد.

ارتباط miRNAهای مترشحه از بلاستوسیست بر سلول‌های اندومتر رحم

همان‌طور که اشاره شد وقوع و پیشرفت یک حاملگی موفق به ارتباط کنترل شده سلول‌های اندومتر رحم و سلول‌های تروفوبلاستی جنین بستگی دارد. در این میان، علاوه بر ارتباطات ژوکستاکرین ارتباطات پاراکرینی نیز حائز اهمیت هستند، به‌طوری که سلول‌های تروفوبلاست و همچنین سلول‌های اندومتری قادر هستند از طریق ترشحات معمول سلول و همچنین وزیکول‌های خارج سلولی (حاوی بیومولکول‌ها شامل لیپیدها، پروتئین‌ها و انواع RNA) نیز بر فرآیند لانه‌گزینی تأثیر بگذارند (۴۳). حضور وزیکول‌های خارج سلولی در فضای ارتباطی سلول‌های اندومتر و تروفواکتودرم جنین خوک به اثبات رسیده است (۴۴). در محیط آزمایشگاه، رده سلول‌های تروفواکتودرم خوک با ترشح وزیکول‌های خارج سلولی که حاوی miRNA و پروتئین‌ها هستند، سبب پیشبرد تکثیر سلول‌های اندومتری و همچنین فرآیند رگ‌زایی می‌شود. در بررسی‌های انجام شده بر ترکیبات ترشح شده از جنین‌های انسان در محیط کشت نیز مشخص شد که جنین‌های انسان قادر به ترشح miRNAها هستند و همچنین، جنین‌هایی که پس از انتقال به رحم منجر به بارداری شدند در مقایسه با جنین‌های ناموفق الگوی بیان miRNA متفاوتی داشتند (۴۵). محققین دریافتند که جنین‌هایی که پس از انتقال لانه‌گزینی نمی‌کنند نسبت به جنین‌های با لانه‌گزینی موفق میزان بیان miRNA-661 بالاتری داشتند.

miRNA-661 توسط سلول‌های اندومتری جذب می‌شود و توان چسبندگی آنها به سلول‌های تروفوبلاست را در محیط آزمایشگاه کاهش می‌دهد (۴۵). بنابراین سلول‌های جنین انسان از ترشح miRNAها به‌عنوان یکی از مسیرهای کنترلی در تنظیم دقیق فرآیند لانه‌گزینی استفاده می‌کنند و سلول‌های اندومتری نیز می‌توانند به این پیام‌ها پاسخ داده و تغییر پیدا کنند.

MiRNAها، بلاستوسیست و لانه‌گزینی

مطالعات متعددی به منظور بررسی نقش miRNAهای بلاستوسیست در فرآیند لانه‌گزینی انجام شده است (جدول ۱). گزارش شده است که بیان miRNAها در جنین‌های موش در مقایسه با بافت‌های موش بالغ بیشتر است که نشان‌دهنده نقش فعال آنها در تکامل جنین است (۴۶). واکنش متقابل بین بلاستوسیست‌های واجد شرایط و اپیتلیوم اندومتر رحم یک رویداد بین سلولی ضروری برای لانه‌گزینی موفق در انسان است. در مطالعه‌ای بیان مجموعه ای از دوازده miRNA در بلاستوسیست‌های انسانی با مورفولوژی مشابه و کیفیت قابل انتقال در بیمارانی با ناباروری با عامل مردانه و تخمدان‌های پلی‌کیستیک (PCO; polycystic ovary) بررسی شد. نتایج این مطالعه نشان داد که hsa-let-7a و hsa-miR-24 به‌طور قابل توجهی در بلاستوسیست‌های هر دو گروه این بیماران کاهش یافت. در حالی‌که میزان hsa-miR-92، hsa-miR-93، has-miR-19a و hsa-miR-19b فقط در بلاستوسیست‌های بیماران مبتلا به PCO کاهش قابل توجهی نشان داده بود (۴۷). بنابراین، بیان غیرطبیعی miRNAهای بلاستوسیست به‌طور قابل توجهی با پیش‌آگهی ناباروری با عامل مردانه و تخمدان‌های پلی‌کیستیک ارتباط دارد. همچنین، بیان غیرطبیعی miRNAهای بلاستوسیست احتمالاً می‌تواند به‌عنوان یک عامل مؤثر در شکست لانه‌گزینی جهت تشخیص اختصاصی ناباروری در نظر گرفته شود (۴۷).

کیم و همکاران، تفاوت در پروفایل miRNAها را در بلاستوسیست‌ها، جنین‌های رشدیافته و رشدنیافته حاصل از کشت جنین–های دو سلولی موش در شرایط آزمایشگاهی بررسی کردند (۴۸). نتایج این مطالعه نشان

داد که از ۱۹۲۶ miRNA بررسی شده، ۲۲۶ miRNA در جنین‌های رشد یافته در مقایسه با جنین‌های رشدنیافته بیان بالاتری داشتند. به‌ویژه، بیان let-7b-5p، miR-200c-3p، و miR-23a-3p به‌طور قابل توجهی در جنین‌های رشد یافته در مقایسه با بلاستوسیست‌های رشدنیافته افزایش یافت (۴۸). Let- 7 لانه‌گزینی جنین را از طریق Wnt/β-catenin هسته‌ای، اینتگرین و سایر مسیرهای پیام‌رسانی تنظیم می‌کند (۴۸). miR-200c-3p در محافظت در برابر آپوپتوز ناشی از گونه‌های واکنشگر اکسیژن و پاسخ به استرس اکسیداتیو نقش دارد (۴۹). miR-200c پذیرش رحم را با تنظیم fucosyltransferase IV و α1,3-fucosylation مختل می‌کند (۵۰). به نظر می‌رسد این تفاوت در پروفایل miRNAها ممکن است از نظر عملکردی برای لانه‌گزینی و نتایج بعدی بارداری مهم باشد. به‌طور کلی، بیان متفاوت miRNAها در جنین‌های رشدیافته در مقایسه با بلاستوسیست‌ها و جنین‌های رشدنیافته می‌تواند در اتصال جنین و تعامل بین اندومتر مادری و جنین در طی مراحل لانه‌گزینی نقش داشته باشد (۴۸).

در مطالعه لیو و همکاران، بیان miRNA در جنین‌های منجمد شده انسانی و بلاستوسیست‌های موش بررسی شد (۵۱). نتایج این مطالعه نشان داد که پنج عضو از نه عضو خانواده microRNA let-7 پس از فعال‌سازی تنظیم مجدد شدند و نهایتاً نتیجه گرفتند که let-7a فرآیند لانه‌گزینی را تا حدی از طریق تعدیل بیان اینتگرین β3 تنظیم می‌کند (۵۱). در مطالعه‌ای دیگر گزارش شد که تزریق استرادیول منجر به تنظیم کاهشی let-7a و در نتیجه تنظیم افزایشی dicer در بلاستوسیست‌های خاموش در طی ۱۲ ساعت اول پس از فعال‌سازی می‌شود و برهم کنش Let-7a-dicer منجر به بیان miRNAهای مختلفی در بلاستوسیست‌های خاموش می‌شود. از آنجا که الگوی بیان let-7a در بلاستوسیست‌های انسانی مشابه بلاستوسیست‌های موش است، نویسندگان این مقاله معتقد هستند که برهمکنش Let-7a-dicer در تنظیم پتانسیل لانه‌گزینی بلاستوسیست موش می‌تواند برای انسان قابل استفاده باشد (۵۲). Dicer نقش مهمی در تنظیم miRNAهای بالغ دارد و بیان غیرطبیعی miRNA در سلول‌های بنیادی جنینی dicer-knockout گزارش شده است (۵۳). کاهش dicer بر میزان بیان اولیه Let-7a تأثیر نمی‌گذارد، اما منجر به تنظیم کاهشی قابل توجهی در میزان Let-7a بالغ و miRNA-34a می‌شود. در مقایسه با بلاستوسیست‌های خاموش، بلاستوسیست‌های فعال شده دارای مقادیر کم Let-7a و miRNA-34a و مقادیر بالایی از miRNA-181a هستند (۵۲). Dicer knockdown لانه‌گزینی بلاستوسیست را سرکوب می‌کند که احتمالاً به‌دلیل کاهش بیان miRNA است. اگرچه miRNA- 181a یکی از مهمترین miRNAهای تنظیم شده در بلاستوسیست‌های فعال شده است (۵۱)، نقش فیزیولوژیکی آن در لانه‌گزینی بلاستوسیست‌های فعال شناخته شده نیست. یکی از اهداف بالقوه miRNA-181a ژن Olfm1 (Olfactomedin-1) است که در سلول‌های تروفوبلاست انسانی بیان می‌شود (۵۴). در جنین‌های موش تنظیم کاهشی رونوشت Olfm1 در طی تکامل پیش از لانه‌گزینی مشاهده شده است (۵۵). بنابراین تنظیم افزایشی miRNA-181a ممکن است لانه‌گزینی جنین را با سرکوب Olfm1 افزایش دهد (۵۲).

مطالعه گراس و همکاران نشان داد که بلاستوسیست‌های با جنسیت ماده و نر به‌طور متفاوتی miRNAها را ترشح می‌کنند؛ بلاستوسیست‌های با جنسیت ماده بیان بالاتری از miR-22، miR-122، و miR-320a را در محیط کشت در مقایسه با بلاستوسیست‌های با جنسیت نر نشان دادند و این miRNAها توانایی القای پاسخ transcriptomic را هنگام استفاده بر روی سلول‌های مادر دارند (۵۶). دیمورفیسم جنسیتی جنین نر و ماده در تولید miRNA امکان کشف نشانگرهای زیستی پیام رسان جنینی و درک نقش‌های بالقوه miRNAها را در تکامل پیش از لانه‌گزینی فراهم می‌کند (۵۶).

اگرچه لقاح آزمایشگاهی (IVF; In vitro fertilization)، یکی از مؤثرترین و موفقیت‌آمیزترین فناوری‌های کمک باروری است، فرآیند IVF ممکن است منجر به تغییرات اپی‌ژنتیکی شود. از بین این تغییرات اپی‌ژنتیکی، تغییر در miRNAها ممکن است بر لانه‌گزینی جنین و تکامل اولیه پس از لانه‌گزینی تأثیر بگذارد (۵۷). تان و همکاران گزارش کردند که تنظیم کاهشی miR-199a-5p ناشی از IVF منجر به میزان بالاتر گلیکولیتیک و پتانسیل تکاملی پایین بلاستوسیست‌های IVF، از جمله تخصیص نادرست رده‌های سلولی و بقای کمتر جنین پس از لانه‌گزینی می‌شود (۵۷). بنابراین، بیان نابجای miRNAها در طول پنجره لانه‌گزینی می‌تواند در لانه‌گزینی ناموفق که یک از موارد قابل توجه در درمان ناباروری انسان است، نقش داشته باشند (۴۷).

جدول ۱- خلاصه مطالعات انجام شده در مورد نقش miRNAهای بلاستوسیست در لانه‌گزینی

microRNA بررسی شده	گونه	نتیجه	منبع
hsa-let-7a, hsa-let-7b, hsa-let-7c, hsa-let-7g, hsa-miR-19a, hsa-miR-19b, hsa-miR-21, hsa-miR-24, hsa-miR-34b, hsa-miR-92, hsa-miR-93	انسان	کاهش hsa-let-7a, hsa-miR-24, hsa-miR-92, hsa-miR-93, hsa-miR-19a, hsa-miR-19b در بلاستوسیست‌های بیماران مبتلا به PCO، کاهش hsa-let-7a و hsa-miR-24 در بلاستوسیست‌های بیماران مبتلا به ناباروری با عامل مردانه	مک کالای و همکاران (۲۰۱۰)
پروفایل miRNA	انسان، موش	تنظیم مجدد پنج عضو از نه عضو خانواده microRNA let-7 پس از فعال‌سازی، بیان کمتر خانواده let–7 در بلاستوسیست‌های انسانی	لایو و همکاران (۲۰۱۲)

miRNA Let-7a، miRNA-34a ، miRNA-16،miRNA-181a	موش	تنظیم کاهشی Let-7a و تنظیم افزایشی dicer، کاهش میزان miRNA-34a و افزایش میزان miRNA-181a	چیونگ و همکاران (۲۰۱۴)
پروفایل miRNA	موش	تنظیم کاهشی miR-199a-5p	تان و همکاران (۲۰۱۶)
پروفایل miRNA	گاو	بیان بالاتر miR-22، miR-122 و miR-320a در محیط کشت بلاستوسیست‌های با جنسیت ماده	گراس و همکاران (۲۰۱۷)
پروفایل miRNA	موش	بیان بالاتر ۲۲۶ miRNA در جنین‌های رشدیافته در مقایسه با جنین‌های رشدنیافته؛ به ویژه بیان بالاتر let-7b-5p،miR-200c-3p و miR-23a-3p	کیم و همکاران (۲۰۱۹)

MiRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی جهت ارزیابی پتانسیل لانه‌گزینی جنین

با توجه به نقش miRNAها در تنظیم پیام‌رسانی جهت تعدیل واکنش متقاطع بین جنین و اندومتر در طول دوره لانه‌گزینی، پیشنهاد شده است که می‌توان از miRNAها به‌عنوان یک ابزار تشخیصی و نشانگر پیش‌بینی‌کننده لانه‌گزینی موفق استفاده کرد (۵۸). به‌طور کلی، نتایج مطالعات از کاربرد miRNAهای بلاستوسیستی ترشح شده در محیط کشت به‌عنوان نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی رشد و نمو اولیه جنین حمایت می‌کنند (۵۹). مطالعات انجام شده در رابطه با نقش miRNAهای بلاستوسیست در پیش‌بینی لانه‌گزینی موفق درجدول ۲ خلاصه شده است. بلاستوسیست‌های انسانی می‌توانند از طریق ترشح miRNA چسبندگی اپیتلیال اندومتر را در ابتدای لانه‌گزینی تغییر دهند و منجر به اختلال در لانه‌گزینی شوند. در مطالعه انجام شده توسط کومان و همکاران، میزان بیان miR-661 در محیط کشت بلاستوسیست‌های با لانه‌گزینی ناموفق در مقایسه با بلاستوسیست‌های با لانه‌گزینی موفق بالاتر بود (۶۰).

تنظیم کاهشی miR-199a-5p در بلاستوسیست‌های حاصل از IVF مسئول سرعت بالاتر گلیکولیتیک، کاهش پتانسیل تکاملی و متعاقب آن کاهش زنده‌مانی جنین‌های حاصل از IVF است. بنابراین، جلوگیری از تنظیم کاهشی miR-199a-5p ممکن است در آینده به یک استراتژی مؤثر برای بهبود تکامل جنین‌های پیش از لانه‌گزینی حاصل از IVF تبدیل شود (۵۷). در مطالعه Kropp و همکاران بیان miR-25، miR-302c، miR-196a2، و miR-181a در جنین‌های دژنره شده افزایش یافت. این miRNAها همچنین در محیط کشت جنین گاو و جنین‌های پیش از لانه‌گزینی انسان نیز بیان شدند (۶۱). همچنین گزارش شده است که بیان miR-20a و miR-30c به‌طور قابل توجهی در محیط کشت بلاستوسیست‌های با لانه‌گزینی موفق افزایش می‌یابد (۶۲). با توجه به اینکه این miRNAها به محیط کشت ترشح می‌شوند، بررسی بیان آنها در محیط کشت in vitro می‌تواند زمینه استفاده از miRNAها را به‌عنوان نشانگرهای زیستی برای انتخاب جنین‌های با کیفیت بهتر و متعاقب آن بارداری موفق فراهم کند (۶۱).

برخی از miRNAها با توجه به روش لقاح، وضعیت کروموزومی و نتیجه حاملگی به طور متفاوتی بیان می‌شوند که به آنها این قابلیت را می‌دهد که به عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه برای پیش بینی موفقیت IVF در نظر گرفته شوند. در مطالعه روسنبلوث و همکاران، میزان miR-191 و miR-372 در محیط کشت جنین‌های حاصل از ICSI (Intracytoplasmic sperm injection) نسبت به روش IVF معمول افزایش یافت و miRNA-191 در محیط کشت جنین‌های آنوپلوئید شناسایی شد. به علاوه، miR-191، miR- 372 و miR-645 در محیط کشت جنین‌های حاصل از سیکل‌های ناموفق IVF شناسایی شدند (۶۳). میزان بالای miR-191 در محیط کشت جنین‌های آنوپلوئید و جنین‌های حاصل از سیکل‌های ناموفق IVF، نشان می‌دهد که miR-191 ممکن است یک نشانگر زیستی برای آنوپلوئیدی جنین و متعاقب آن بارداری ناموفق در نظر گرفته شود (۶۳).

در مطالعه ابو هالیما و همکاران، در مجموع ۶۲۱ miRNA در محیط کشت جنین‌های حاصل از ICSI شناسایی شد. از میان این miRNAها، ۱۴۹ مورد در زنان باردار و ۱۶۳ مورد در زنان با نتیجه منفی بارداری تشخیص داده شدند. MiR-29c-3p که در آنژیوژنز نقش دارد با نتایج مثبت بارداری در ارتباط بود. همچنین، miR-634 انتقال جنین منجر به حاملگی مثبت را با دقت ۷۱٪ و حساسیت ۸۵٪ پیش‌بینی کرد (۶۴). در مطالعه‌ای که اخیرا انجام شده است miR-720 در محیط‌های کشت جنین‌های حاصل از ICSI که با موفقیت لانه‌گزینی کردند در مقایسه با محیط کشت جنین‌هایی که در لانه‌گزینی موفق نبودند، کاهش قابل توجهی داشت. در جنین‌های با لانه‌گزینی موفق miR-3909، miR-328، و miR- 3173 افزایش و miR-720 کاهش قابل توجهی نشان دادند (۶۵). در مطالعه بورگس و همکاران، بیان قابل توجهی از افزایش miR-142-3p در گروه لانه‌گزینی ناموفق مشاهده شد. بنابراین، miR-142-3p که قبلاً به‌عنوان مهارکننده تومور و مهارکننده چرخه سلولی توصیف شده است، ممکن است یک نشانگر زیستی بالقوه از لانه‌گزینی ناموفق بلاستوسیست باشد (۶۶). به‌منظور استفاده از سنجش miRNA به‌عنوان یک رویکرد جدید و غیرتهاجمی در ارزیابی سلامت جنین، آزمایشات بالینی بیشتری لازم است (۶۳).

جدول ۲- خلاصه مطالعات انجام شده در مورد نقش miRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی جهت ارزیابی پتانسیل لانه‌گزینی جنین

گونه	روش آزمایشگاهی لقاح	miRNA پیشنهاد شده به‌عنوان نشانگر زیستی	نتیجه	منبع
گاو، انسان	IVF	miR-، miR-196a2،miR-302c ،miR-25 181a	افزایش miR-25، miR-302c، miR-196a2 و miR-181a: عدم تکامل بلاستوسیست	کروپ و همکاران (۲۰۱۴)
انسان	IVF	miR-191	افزایش miR-191 : آنوپلوئیدی جنین و متعاقب آن بارداری ناموفق	روسنبلوث و همکاران (۲۰۱۴)
انسان	ICSI	miR-661	افزایش miR-661: لانه‌گزینی ناموفق	کومان و همکاران (۲۰۱۵)
انسان	IVF	hsa-miR-20a, hsa-miR-30c	افزایش hsa-miR-20a, hsa-miR-30c: لانه‌گزینی موفق	کاپالبو و همکاران (۲۰۱۶)
موش	IVF	miR-199a-5p	کاهش miR-199a-5p: کاهش زنده- مانی جنین‌های پیش از لانه‌گزینی	تان و همکاران (۲۰۱۶)
انسان	ICSI	miR-142-3p	افزایش miR-142-3p: لانه‌گزینی ناموفق	بورگس و همکاران (۲۰۱۶)
انسان	ICSI	miR-29c-3p miR-634	کاهش miR-29c-3p: لانه‌گزینی موفق کاهش miR-634: لانه‌گزینی موفق	ابو هالیما و همکاران (۲۰۱۷)
انسان	ICSI	miR-3909، miR-328، miR- 3173 miR-720	افزایش miR-3909، miR-328 و miR- 3173: لانه‌گزینی موفق کاهش miR-720: لانه‌گزینی موفق	رانگی لاو و همکاران (۲۰۱۷)

نتیجه‌گیری و چشم‌اندازهای آینده

ما در این مقاله یافته‌های مطالعات انجام شده در مورد نقش miRNAهای بلاستوسیست در لانه‌گزینی، تأثیر آنها بر اندومتر و همچنین استفاده از آنها به‌عنوان نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی جهت ارزیابی پتانسیل لانه‌گزینی جنین و موفقیت بارداری را بررسی کردیم. تنظیم دقیق بیان miRNAها برای عملکرد طبیعی اندومتر و لانه‌گزینی موفق بسیار مهم است. بلاستوسیست‌های انسانی می‌توانند از طریق ترشح miRNA ویژگی‌های سلول‌های اندومتر را درطول فرآیند لانه‌گزینی تغییر دهند و از این طریق رفتار سلول‌های اندومتر را در مواجهه با جنین کنترل کنند. تحقیقات متعددی miRNAها را به عنوان نشانگرهای تشخیصی یا اهداف درمانی برای اختلالات لانه‌گزینی جنین تشخیص داده اند. نتایج مطالعات پروفایل بیان miRNAها در بلاستوسیست‌های با لانه‌گزینی موفق نشان داده‌اند که الگوی بیان miRNA می‌تواند برای پیش‌بینی نتیجه لانه‌گزینی جنین‌ها بدون استفاده از روش‌های تهاجمی مفید باشد. شناسایی وجود miRNA ها در محیط کشت جنین در شرایط آزمایشگاهی می‌تواند زمینه‌هایی را برای پیش‌بینی غیر تهاجمی کیفیت جنین براساس نشانگرهای زیستی miRNA در آینده فراهم کند. بررسی‌های بیشتر و دقیق miRNAها ممکن است استراتژی‌های مناسبی را برای درمان اختلالات مربوط به لانه‌گزینی و اختلالات باروری فراهم کند. مطالعات گسترده بالینی برای بهبود درک ما از بیان، تنظیم و عملکرد miRNAهای بلاستوسیست در شرایط طبیعی و اختلالات لانه‌گزینی برای شناسایی کاربردهای تشخیصی و درمانی miRNA ضروری است.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر با کد IR.SHMU.REC.1400.173 در دانشگاه علوم پزشکی شاهرود تصویب گردید و نویسندگان از حمایت‌های دانشگاه علوم پزشکی شاهرود کمال تشکر و قدردانی را دارند.

References

1. Virant-Klun I, Ståhlberg A, Kubista M, Skutella T. MicroRNAs: from female fertility, germ cells, and stem cells to cancer in humans. Stem Cells Intl 2016;2016. doi: 10.1155/2016/3984937
2. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. Cell 2005;120:15-20. doi: 10.1016/j.cell.2004.12.035
3. Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. Nature 2003;425:415-9. doi: 10.1038/nature01957
4. Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM, Hannon GJ. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. Nature 2001;409:363-6. doi: 10.1038/35053110
5. Ouellet DL, Perron MP, Gobeil L-A, Plante P, Provost P. MicroRNAs in gene regulation: when the smallest governs it all. J Biomed Biotechnol 2006;2006. doi: 10.1155/JBB/2006/69616
6. Song L, Tuan RS. MicroRNAs and cell differentiation in mammalian development. Birth Defects Res C Embryo Today: Reviews 2006;78:140-9. doi: 10.1002/bdrc.20070
7. Lim LP, Lau NC, Garrett-Engele P, Grimson A, Schelter JM, Castle J, et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs .Nature 2005;433:769-73. doi: 10.1038/nature03315
8. Bong IPN, Ng CC, Baharuddin P, Zakaria Z. MicroRNA expression patterns and target prediction in multiple myeloma development and malignancy. Genes Genomics 2017;39:533-40. doi: 10.1007/s13258-017-0517-8
9. Movassagh SA, Movassagh SA, Dehkordi MB, Pourmand G, Gholami K, Talebi A, Esfandyari S, Jabari A, Samadian A, Abbasi M. Isolation, identification and differentiation of human spermatogonial cells on three-dimensional decellularized sheep testis. Acta Histochemica. 2020;122:151623. doi: 10.1016/j.acthis.2020.151623
10. Talebi A, Gilani MAS, Koruji M, Ai J, Navid S, Rezaie MJ, et al. Proliferation and Differentiation of Mouse Spermatogonial Stem Cells on a Three-Dimensional Surface Composed of PCL/Gel Nanofibers. Int J Morphol 2019;37. doi: 10.4067/S0717-95022019000301132
11. Barbu MG, Thompson DC, Suciu N, Voinea SC, Cretoiu D, Predescu DV. The Roles of MicroRNAs in Male Infertility. Int J Mol Sci 2021;22:2910. doi: 10.3390/ijms22062910

12. Vashisht A, Gahlay GK. Using miRNAs as diagnostic biomarkers for male infertility: opportunities and challenges. Molecular Human Reproduction 2020;26:199-214. doi: 10.1093/molehr/gaaa016

13. Wang C-Y, Wang S-G, Wang J-L, Zhou L-Y, Liu H-J, Wang Y-F. Effect of miRNA-27a and leptin polymorphisms on risk of recurrent spontaneous abortion. Med Sci Monit 2016;22:3514. doi: 10.12659/msm.897147

14. Wang H, Dey SK. Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. Nat Rev Genet 2006;7:185-99. doi: 10.1038/nrg1808

15. Paul AB, Sadek ST, Mahesan AM. The role of microRNAs in human embryo implantation: a review. J Assist Reprod Genet 2019;36:179-87. doi: 10.1007/s10815-018-1326-y

16. Tamaru S, Kajihara T, Mizuno Y, Mizuno Y, Tochigi H, Ishihara O. Endometrial microRNAs and their aberrant expression patterns. Med Mol Morphol 2020:1-10. doi: 10.1007/s00795-020-0028-52

17. Azizi E, Ghaffari Novin M, Naji M, Amidi F, Shams Mofarahe Z. Does in vitro fertilization affect the expression of miRNAs and their biogenesis pathway in preimplantation mouse embryos? Birth Defects Res 2020;112:62-70. doi: 10.1002/bdr2.1599

18. Tang F, Kaneda M, O'Carroll D, Hajkova P, Barton SC, Sun YA, et al. Maternal microRNAs are essential for mouse zygotic development. Genes Dev 2007;21:644-8. doi: 10.1101/gad.418707

19. Yang Y, Bai W, Zhang L, Yin G, Wang X, Wang J, et al. Determination of microRNAs in mouse preimplantation embryos by microarray. Dev Dyn 2008;237:2315-27. doi: 10.1002/dvdy.21666

20. Naji M, Aleyasin A, Nekoonam S, Arefian E, Mahdian R, Amidi F. Differential expression of miR-93 and miR-21 in granulosa cells and follicular fluid of polycystic ovary syndrome associating with different phenotypes. Scientific reports 2017;7:1-14. doi: 10.1038/s41598-017-13250-1

21. Naji M, Nekoonam S, Aleyasin A, Arefian E, Mahdian R, Azizi E, et al. Expression of miR-15a, miR-145, and miR-182 in granulosa-lutein cells, follicular fluid, and serum of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Arch Gynaecol Obstet 2018;297:221-31. doi: 10.1007/s00404-017-4570-y

22. Qasemi M, Amidi F. Extracellular microRNA profiling in human follicular fluid: new biomarkers in female reproductive potential. J Assist Reprod Genet 2020:1769-80. doi: 10.1007/s10815-020-01860-0

23. Golmahammad Lou S, Hagshafiha M, Oshnouei S, Firoozi E, Pashapoor S, Deldar Y, Saidi V. Effects of intravaginal application of seminal plasma on embryo implantation and early abortion rate in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. IJOGI 2014;17:6-12. doi: 10.22038/IJOGI.2014.2915

24. Golmahammad Lou S, Hagshafiha M, Yekta Z, Oshnouei S, Firoozi E, Pashapoor S, et al. Effects of intravaginal application of seminal plasma on embryo implantation and early abortion rate in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. IJOGI 2014;17:6-12. doi: 10.22038/ijogi.2014.2915

25. Liang J, Wang S, Wang Z. Role of microRNAs in embryo implantation. Reprod Biol Endocrinol 2017;15:90. doi: 10.1186/s12958-017-0309-7

26. Iwata K, Yumoto K, Sugishima M, Mizoguchi C, Kai Y, Iba Y, et al. Analysis of compaction initiation in human embryos by using time-lapse cinematography. J Assist Reprod Genet 2014;31:421-6. doi: 10.1007/s10815-014-0195-2

27. Bedzhov I, Graham SJ, Leung CY, Zernicka-Goetz M. Developmental plasticity, cell fate specification and morphogenesis in the early mouse embryo. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2014;369. doi: 10.1098/rstb.2013.0538

28. Ji L, Brkic J, Liu M, Fu G, Peng C, Wang YL. Placental trophoblast cell differentiation: physiological regulation and pathological relevance to preeclampsia. Mol Aspects Med 2013;34:981-1023. doi: 10.1016/j.mam.2012.12.008

29. Viswanathan SR, Mermel CH, Lu J, Lu CW, Golub TR, Daley GQ. microRNA expression during trophectoderm specification. PLoS One 2009;4:e6143. doi: 10.1371/journal.pone.0006143

30. Saha S, Ain R. MicroRNA regulation of murine trophoblast stem cell self-renewal and differentiation. Life Sci Alliance 2020;3. doi: 10.26508/lsa.202000674

31. Luo L, Ye G, Nadeem L, Fu G, Yang BB, Honarparvar E, et al. MicroRNA-378a-5p promotes trophoblast cell survival, migration and invasion by targeting Nodal. J Cell Sci 2012;125:3124-32. doi: 10.1242/jcs.096412

32. Pollheimer J, Vondra S, Baltayeva J, Beristain AG, Knofler M. Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment. Front Immunol 2018;9:2597. doi: 10.3389/fimmu.2018.02597

33. Xie L, Mouillet JF, Chu T, Parks WT, Sadovsky E, Knofler M, et al. C19MC microRNAs regulate the migration of human trophoblasts. Endocrinology 2014;155:4975-85. doi: 10.1210/en.2014-1501

34. Ouyang Y, Mouillet JF, Coyne CB, Sadovsky Y. Review: placenta-specific microRNAs in exosomes - good things come in nano-packages. Placenta 2014;35 Suppl:S69-73. doi: 10.1016/j.placenta.2013.11.002

35. Dai Y, Qiu Z, Diao Z, Shen L, Xue P, Sun H, et al. MicroRNA-155 inhibits proliferation and migration of human extravillous trophoblast derived HTR-8/SVneo cells via down-regulating cyclin D1. Placenta 2012;33:824-9. doi: 10.1016/j.placenta.2012.07.012

36. Mahesh G, Biswas R. MicroRNA-155: A Master Regulator of Inflammation. J Interferon Cytokine Res 2019;39:321-30. doi: 10.1089/jir.2018.0155

37. Brkic J, Dunk C, O'Brien J, Fu G, Nadeem L, Wang YL, et al. MicroRNA-218-5p Promotes Endovascular Trophoblast Differentiation and Spiral Artery Remodeling. Mol Ther 2018;26:2189-205. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.07.009

38. Fu G, Ye G, Nadeem L, Ji L, Manchanda T, Wang Y, et al. MicroRNA-376c impairs transforming growth factor-beta and nodal signaling to promote trophoblast cell proliferation and invasion. Hypertension 2013;61:864-72. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.203489

39. Lou CX, Zhou XT, Tian QC, Xie HQ, Zhang JY. Low expression of microRNA-21 inhibits trophoblast cell infiltration through targeting PTEN. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018 ;۲۲:٦١٨١-٩. doi: 10.26355/eurrev_201810_16023

40. Zhang M, Muralimanoharan S, Wortman AC, Mendelson CR. Primate-specific miR-515 family members inhibit key genes in human trophoblast differentiation and are upregulated in preeclampsia. Proc Natl Acad Sci U S A 2016;113:E7069-E76. doi: 10.1073/pnas.1607849113

41. Landers KA, Mortimer RH, Richard K. Transthyretin and the human placenta. Placenta 2013;34:513-7. doi: 10.1016/j.placenta.2013.04.013

42. Saha S, Chakraborty S, Bhattacharya A, Biswas A, Ain R. MicroRNA regulation of Transthyretin in trophoblast differentiation and Intra-Uterine Growth Restriction. Sci Rep 2017;7:16548. doi: 10.1038/s41598-017-16566-0

43. Nakamura K, Kusama K, Suda Y, Fujiwara H, Hori M, Imakawa K. Emerging Role of Extracellular Vesicles in Embryo-Maternal Communication throughout Implantation Processes. Int J Mol Sci 2020;21. doi: 10.3390/ijms21155523

44. Bidarimath M, Khalaj K, Kridli RT, Kan FW, Koti M, Tayade C. Extracellular vesicle mediated intercellular communication at the porcine maternal-fetal interface: A new paradigm for conceptus-endometrial cross-talk. Sci Rep 2017;7:40476. doi: 10.1038/srep40476

45. Cuman C, Van Sinderen M, Gantier MP, Rainczuk K, Sorby K, Rombauts L, et al. Human Blastocyst Secreted microRNA Regulate Endometrial Epithelial Cell Adhesion. EBioMedicine 2015;2:1528-35. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.09.003

46. Yu Z, Jian Z, Shen S-H, Purisima E, Wang E. Global analysis of microRNA target gene expression reveals that miRNA targets are lower expressed in mature mouse and Drosophila tissues than in the embryos. Nucleic Acids Res 2007;35:152-64. doi: 10.1093/nar/gkl1032

47. McCallie B, Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG. Aberration of blastocyst microRNA expression is associated with human infertility. Fertil Steril 2010;93:2374-82. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.069

48. Kim J, Lee J, Jun JH. Identification of differentially expressed microRNAs in outgrowth embryos compared with blastocysts and non-outgrowth embryos in mice. Reprod Fertil Dev 2019;31:645-57. doi: 10.1071/RD18161

49. Magenta A, Cencioni C, Fasanaro P, Zaccagnini G, Greco S, Sarra-Ferraris G, et al. miR-200c is upregulated by oxidative stress and induces endothelial cell apoptosis and senescence via ZEB1 inhibition. Cell Death Differ 2011;18:1628-39. doi: 10.1038/cdd.2011.42

50. Zheng Q, Zhang D, u Yang Y, Cui X, Sun J, Liang C, et al. MicroRNA-200c impairs uterine receptivity formation by targeting FUT4 and α 1, 3-fucosylation. Cell Death Differ 2017;24:2161-72. doi: 10.1038/cdd.2017.136

51. Liu W-M, Pang RT, Cheong AW, Ng EH, Lao K, Lee K-F, et al. Involvement of microRNA lethal-7a in the regulation of embryo implantation in mice. PloS One 2012;7:e37039.

52. Cheong AW, Pang RT, Liu W-M, Kottawatta KSA, Lee K-F, Yeung WS. MicroRNA Let-7a and dicer are important in the activation and implantation of delayed implanting mouse embryos. Hum Reprod 2014;29:750-62. doi: 10.1093/humrep/det462

53. Kanellopoulou C, Muljo SA, Kung AL, Ganesan S, Drapkin R, Jenuwein T, et al. Dicer-deficient mouse embryonic stem cells are defective in differentiation and centromeric silencing. Genes Devt 2005;19:489-501. doi: 10.1101/gad.1248505

54. Kodithuwakku SP, Pang RT, Ng EH, Cheung AN, Horne AW, Ho P-C, et al. Wnt activation downregulates olfactomedin-1 in Fallopian tubal epithelial cells: a microenvironment predisposed to tubal ectopic pregnancy. Lab Invest 2012;92:256-64. doi: 10.1038/labinvest.2011.148

55. Zeng F, Baldwin DA, Schultz RM. Transcript profiling during preimplantation mouse development. Dev Biol 2004;272:483-96. doi: 10.1016/j.ydbio.2004.05.018

56. Gross N, Kropp J, Khatib H. Sexual dimorphism of miRNAs secreted by bovine in vitro-produced embryos. Front Genet 2017;8:39. doi: 10.3389/fgene.2017.00039

57. Tan K, Wang X, Zhang Z, Miao K, Yu Y, An L, et al. Downregulation of miR-199a-5p disrupts the developmental potential of in vitro-fertilized mouse blastocysts. Bio Reprod 2016;54:91-5. doi: 10.1095/biolreprod.116.141051

58. Zhou W, Dimitriadis E. Secreted MicroRNA to Predict Embryo Implantation Outcome: From Research to Clinical Diagnostic Application. Front Cell Dev Biol 2020;8:939. doi: 10.3389/fcell.2020.586510

59. Del Rio P, editor Characterization of miRNAs in the spent media throughout the pre-implantation period using the Affymetrix Genechip miRNA 4.0 array2021: Society for the Study of Reproduction.

60. Cuman C, Van Sinderen M, Gantier MP ,Rainczuk K, Sorby K, Rombauts L, et al. Human blastocyst secreted microRNA regulate endometrial epithelial cell adhesion. EBioMedicine 2015;2:1528-35. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.09.003

61. Kropp J, Salih SM, Khatib H. Expression of microRNAs in bovine and human pre-implantation embryo culture media. Fronti Genet 2014;5:91. doi: 10.3389/fgene.2014.00091

62. Capalbo A, Ubaldi FM, Cimadomo D, Noli L, Khalaf Y, Farcomeni A, et al. MicroRNAs in spent blastocyst culture medium are derived from trophectoderm cells and can be explored for human embryo reproductive competence assessment. Fertil Steril 2016;105:225-35. e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.014

63. Rosenbluth EM, Shelton DN, Wells LM, Sparks AE, Van Voorhis BJ. Human embryos secrete microRNAs into culture media—a potential biomarker for implantation. Fertil Steril 2014;101:1493-500. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.058

64. Abu-Halima M, Häusler S, Backes C, Fehlmann T, Staib C, Nestel S, et al. Micro-ribonucleic acids and extracellular vesicles repertoire in the spent culture media is altered in women undergoing in vitro fertilization. Scientific Reports 2017;7:1-11. doi: 10.1038/s41598-017-13683-8

65. Rangelov I, Parvanov D, Stamenov G, Tzankova G, Kaneva R, Kachakova D, et al. Micrornas in blastocyst culture medium as noninvasive biomarkers for assessing the implantation potential of human embryos. Fertil Steril 2017;108:e83. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.259

66. Borges Jr E, Setti AS, Braga DP, Geraldo MV, Figueira RdCS, Iaconelli Jr A. miR-142-3p as a biomarker of blastocyst implantation failure-A pilot study. JBRA Assist Reprod 2016;20:200. doi: 10.5935/1518-0557.20160039

Journal of Knowledge & Health
in Basic Medical Sciences 2022; Vol 17, No 1

DOI: 10.22100/jkh.v17i1.2702

Review Article

The Role of Embryo Secreted MicroRNAs in Implantation

Zahra Khosravizadeh (Ph.D.)[1], Shadan Navid (Ph.D.)[2], Fardin Amidi (Ph.D.)[3], Ali Talebi (Ph.D.)[4,5*]

1- Clinical Research Development Unit, Amir-al-Momenin Hospital, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
2- Dept. of Anatomy, Faculty o Medecine, Social Determinants of Health Research Center, Gonabad University of Medical Science, Gonabad, Iran.
3- Dept. of Anatomy, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4- School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.
5- Sexual Health and Fertility Research Center, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

Received: 24 August 2021**, Accepted:** 17 November 2021

Abstract:

The process of implantation, a critical phenomenon in early development of embryo, is result of regulated reciprocal interaction between receptive endometrium and competent embryo. This dialogue is mediated by cell surface molecules, components of extracellular matrix and both embryo and endometrium secreted substances such as cytokines, growth factors, hormones and extracellular vesicles. Intensive recent studies introduce secreted microRNAs (miRNAs) as novel mediators in intercellular communication. MiRNAs are endogenous small single-stranded non-coding RNAs which involved in regulating post-transcriptionally target genes and influencing various intracellular processes. These molecules can be secreted and delivered into recipient cells where they affect host cellular events through target gene suppressing. In this regard, we reviewed the role of miRNAs in trophoblast cell differentiation, blastocyst secreted miRNAs in interaction with endometrium and regulation of implantation. In infertility treatment through assisted reproductive techniques, clinician needs to non-invasive strategies for exploring the criteria to select the best in vitro-produced embryo for transfer into uterine and achieving pregnancy. Here, we also reviewed potential role of miRNAs as biomarkers for selecting of competent embryos to transfer into uterine during infertility treatment such as in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection.

Keywords: Embryo, Implantation, microRNA, Endometrium, Infertility.

Conflict of Interest: No

***Corresponding author:** *A. Talebi*, **Email**: *alitalebi.ir@gmail.com*

Citation: Khosravizadeh Z, Navid Sh, Amidi F, Talebi A. The Role of Embryo Secreted MicroRNAs in Implantation. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2022;17(1):48-59.