Association of rs1632943 and rs1736932 Polymorphisms of HLA-G gene with Recurrent Abortion in the Women in Northwest of Iran

Baharak Ebrahimi Behnam [1], Mohammad Khalaj-Kondori [2] , Mohammad Ali Hosseinpour Feizi [3]

1.MSc, Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran. ORCID ID: 0000-0001-6985-685X

2.Associate Professor, Department Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran., ORCID ID: 0000-0001-9231-889X, khalaj@tabrizu.ac.ir , Tel: +984133392674

3.Professor, Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran. ORCID ID: 0000-0002-1508-5022

ABSTRACT

Background and Aim: Recurrent spontaneous abortion (RSA) is the most common complication of pregnancy that refers to two or more miscarriages before the 20th week of pregnancy. HLA-G immunoglobulin molecule plays an important role in protecting the fetus against mother's immune system. The aim of this study was to investigate the association between rs1632943 and rs1736932 polymorphisms with recurrent spontaneous abortion in Northwest of Iran.

Materials and Methods: This case-control study included 100 women with history of RSA as our case group and 80 healthy women with one or more than one children as the control group. Genomic DNA was purified from their peripheral blood samples and their genotypes were determined by PCR-sequencing method. Using SPSS 16, statistical analysis was performed by chi-square test.

Results: In rs1632943 polymorphism the frequency of CC, CA and AA genotypes were 8%, 33% and 59% in the patient group and 16.25%, 43.75% and % 40 in the control group, respectively. Statistical analysis showed that AA genotype was associated with the recurrent spontaneous abortion (P = 0.005). In the rs1736932 polymorphism, the frequency of CC, CG and GG genotypes were 8%, 32% and 60% in the patient group and 17.5%, 41.25% and 41.25% in the control group, respectively. Statistical analysis showed that GG genotype was associated with the recurrent miscarriage (P = 0.005). Also, haplotype analysis showed that H1 haplotype (GA) is associated with the disorder.

Conclusion: Results of the study showed that rs1632943 and ra1736932 polymorphisms might be considered as risk factors for RSA in the women in Northwest of Iran.

Keywords: HLA-G antigens, recurrent miscarriage, Single nucleotide polymorphism, Genetic association studies

Received: Jan 21, 2020 **Accepted:** Dec 20, 2020

How to cite the article: Baharak Ebrahimi Behnam, Mohammad Khalaj-Kondori,Mohammad,Ali Hosseinpour Feizi**.** Association of rs1632943 and rs1736932 Polymorphisms of HLA-G gene with Recurrent Abortion in the Women in Northwest of Iran.SJKU 2021;26(6):69-82.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-29]

[DOI: 10.52547/sjku.26.6.82]

همراهی پلی مورفیسم های rs1632943 و rs1736932 ژن HLA-G با سقط مکرر در جمعیت زنان شمال غرب ایران

بهارک ابراهیمی بهنام [۱]، محمد خلج کندری [۲]، محمدعلی حسینپور فیضی [۳]

۱. کارشناسی ارشد، گروه علوم جانوری/ دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. کد ارکید: ۶۸۵X-۶۹۸۵-۰۰۰۱- ۰۰۰۰

۲. دانشیار، گروه علوم جانوری / دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران، پست الکترونیک: khalaj@tabrizu.ac.ir، **تلفن:** ۰۴۱-۳۳۳۹۲۶۷۴، کد ارکید: ۸۸۹X-۹۲۳۱-۰۰۰۱- ۰۰۰۰

۳. استاد، گروه علوم جانوری / دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. کد ارکید: ۵۰۲۲-۱۵۰۸-۰۰۰۲-۰۰۰۰

چکیده

زمینه و هدف: سقط مکرر (RSA) شایع‌ترین عارضه بارداری است که به وقوع دو یا بیش از دو مورد سقط قبل از هفته بیستم بارداری اطلاق می‌گردد. یکی از عوامل مهم دفع جنین مولکول ایمونوتولرانسHLA-G است که نقش مهمی در حفاظت از جنین در قبال سیستم ایمنی مادر دارد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط پلی مورفیسم های rs1632943 و rs1736932 ناحیه پروموتر ژن HLA-G با سقط مکرر در زنان شمال غرب ایران است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد- شاهدی، ۱۰۰ زن با سابقه سقط مکرر به عنوان گروه مورد و ۸۰ زن سالم با یک یا بیشتر از یک کودک به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. DNA ژنومی از نمونه خون محیطی آن‌ها استخراج و ژنوتیپ های آن‌ها با استفاده از روش تعیین توالی مشخص شد. بررسی آماری نتایج حاصل، توسط آزمون مربع کای و نرم افزار SPSS ورژن ۱۶ انجام شد.

یافته‌ها: در پلی مورفیسم rs1632943 فراوانی ژنوتیپ های CC، CA و AA در گروه بیمار به ترتیب ۸ ٪، ۳۳ ٪و ۵۹ ٪و در گروه شاهد ۱۶/۲۵٪، ۴۳/۷۵٪ و۴۰٪ بود. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که ژنوتیپ AA با سقط مکرر خود به خود همراه است (p=0.005) و در پلی مورفیسم rs1736932 فراوانی ژنو تیپ‌هایCC، CG و GG به ترتیب ۸٪، ۳۲٪و ۶۰٪ در گروه بیمار و ۱۷٪/۵، ۴۱٪/۲۵ و ۴۱/۲۵٪ در گروه شاهد بود. تجزیه‌وتحلیل آماری نشان داد که ژنوتیپ GG با سقط مکرر همراه است (۰/۰۰۵ =P). همچنین بررسی هاپلوتایپی نشان داد که هاپلوتایپ H1 (GA) با بیماری همراهی نشان می‌دهد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر حاکی از آن است که پلی مورفیسم های rs1632943 و rs1736932 می‌توانند به عنوان یک عامل خطر برای RSA در زنان شمال غربی ایران در نظر گرفته شود.

کلمات کلیدی: آنتی ژنهای HLA-G، سقط مکرر، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی، مطالعات همراهی ژنتیکی

وصول مقاله:۹۸/۱۱/۱ اصلاحیه نهایی:۹۹/۷/۲۸ پذیرش:۹۹/۹/۳۰

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-29]

[DOI: 10.52547/sjku.26.6.82]

مقدمه

سقط مکرر (RSA) به صورت دو بار یا بیشتر از دست دادن محصول حاملگی به‌طور پیاپی، در سه‌ماهه‌ی اول بارداری و یا قبل از رسیدن وزن جنین به ۵۰۰ گرم تعریف می‌شود(۱). سقط های مکرر به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم می‌شوند. سقط مکرر اولیه که به دو سقط پشت سر هم بدون هیچ تولد زنده اطلاق می‌گردد و سقط های مکرر ثانویه به سقط‌هایی که بعد از یک بارداری موفق و تولد زنده صورت می‌گیرد، گفته می‌شود(۲). سقط مکرر در یک الی دو درصد خانم هایی که قصد دارند صاحب فرزند شوند رخ می‌دهد(۳). علل سقط مکرر مالتی فاکتوریال است، ولی می‌توان دلایل آن را به دو دسته عمده جنینی و مادری تقسیم کرد. در مورد علل مادری می‌توان اختلالات انعقادی، اختلالات غدد درون ریز و نقص های اندومتریال را نام برد (۴ و ۵). از دیگر عوامل مهم، عوامل ایمونولوژیک هستند. درکل علت حدود نیمی از موارد سقط مکرر ناشناخته است که در این میان نقش عوامل ایمونولوژیک بیش از سایرعوامل مطرح است(۶).

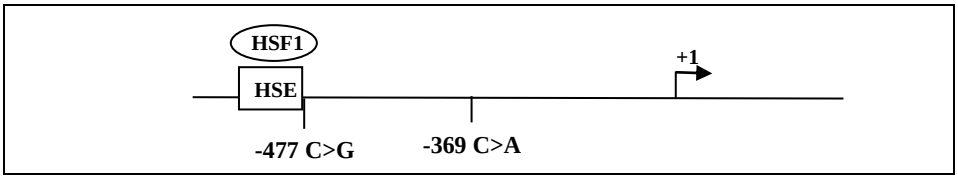
یکی از عوامل مهم دفع جنین مولکول ایمونوتولرانس Human leukocyte antigen-G (HLA-G) است که نقش مهمی در حفاظت از جنین در قبال سیستم ایمنی مادر دارد. HLA-G یکی از مولکول‌های غیر کلاسیک از آنتی‌ژن های سازگاری نسجی کلاس یک انسان است که حدود بیست سال پیش بروز آن توسط سلول‌های تروفوبلاست جفتی مشخص شد. از آن جایی که سلول های تروفوبلاست مرز بین مادر و جنین را تشکیل می‌دهند؛ لذا تصور می‌شود HLA-G نقش مهمی در حفاظت از جنین در قبال سیستم ایمنی مادر را داشته باشد(۷). ژن HLA-G در موقعیت کروموزومی6p21.3 است(۸). ساختار ژن آن مشابه با لوکوس HLA کلاسیک شامل هشت اگزون، هفت اینترون و یک ناحیهٔ غیر قابل ترجمه در انتهای ´۳ است(۹). همانند مولکول HLA کلاسیک، مولکول HLA-G نیز دارای دو زنجیرهٔ سبک و سنگین است که زنجیرهٔ سنگین به صورت غیر کووالان به زنجیرهٔ سبک متصل می‌باشد. زنجیرهٔ سنگین توسط ژن HLA-G کد شده و زنجیرهٔ سبک (بتا دو میکروگلوبولین) از طریق ژنی در کروموزوم ۱۵ کد می‌شود. اگزون‌های یک، دو، سه، چهار، پنج و شش به ترتیب پپتید رهبر، دومین آلفا یک، دومین آلفا دو، دومین آلفا سه، ناحیه ترانس ممبرین و دم سیتو پلاسمی را کد می‌کنند. مولکول‌های HLA-G به علت حضور یک کدون پایان زودرس در اگزون شش، دم سیتوپلاسمی کوتاه تری در مقایسه با مولکول های HLA کلاسیک، دارند(۸).

ژن HLA-G با پردازش متناوب mRNA، هفت پروتئین مختلف ایجاد می‌کند که از این پروتئین‌ها چهار پروتئین متصل به غشا ($HLA-G_1$ تا $HLA-G_4$) و سه تا محلول($HLA-G_5$ تا $HLA-G_7$) است. فرم کامل HLA-G mRNA باعث تولید پروتئین HLA-G1 می‌گردد. این پروتئین شامل سه دومن کروی خارج سلولی، یک دومن متصل به غشا و یک دومن داخل سیتوپلاسمی است. در افراد سالم HLA-G در یک تراز پایه‌ای در بیشتر سلول‌ها و بافت ها رونویسی می‌شود؛ اما بیان آن محدود به بافت هایی نظیر تروفوبلاست، تیموس، ماتریکس ناخن، پانکراس و پیش سازهای اریتروئید و اندوتلیال می‌باشد(۱۰). مطالعات نشان می‌دهند فرم همودایمر متصل به بتا دو میکروگلوبینHLA-G، فرم اصلیHLA-G است که توسط سلول های تروفوبلاست بیان می‌شود(۱۱). HLA-G اعمال مهاری خود را علیه سلول های کشنده طبیعی (NK Cell)، لنفوسیت‌های T (T cell) و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن با اتصال به رسپتورهای مهاری Immunoglobulin-like transcript 2 ((ILT_2)/($LILRB_1/CD_{85}j$)، Immunoglobulin-like transcript 4 ((ILT_4)/($LILRB_2/CD_{85}d$) و Killer-cell immunoglobulin-like receptor 2DL4

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-29]

[DOI: 10.52547/sjku.26.6.82]

$(CD_{158}d)/(KIR_2DL_4)$ انجام می‌دهد(۱۲). HLA-G موجود در سطح سلول های تروفوبلاست با رسپتور های مهاری سلول های NK رحمی واکنش نشان می‌دهد. این واکنش باعث می‌شود سیستم ایمنی مادر به جنین حمله نکند. اتصال HLA-G به رسپتور KIR_2DL_4 در سطح NK رحمی منجر به افزایش سایتوکاین ها و فاکتور های رگ زایی می‌شوند که این کار به جایگزینی جنین در رحم و توسعه و رگ زایی جفت کمک زیادی می‌کند(۱۳). بررسی ها نشان داده اند که هم فرم متصل به غشا و هم فرم محلول HLA-G، عملکرد سیتولیتیک لنفوسیتهای T کشنده سلولی وNK cell را مهار می‌کند(۱۴). علاوه بر این، فرم محلول HLA-G قادر است در سلولNK وTDC_8^+ آپوپتوزیس را القا کند(۱۵ و ۱۶).مولکول $sHLA\text{-}G_1$ به کمک پروسه Fas/Fasl و مستقل از TCR، باعث آپوپتوز در سلول‌های TCD_8 می‌شود؛ لذا تصور می‌شود در دوران بارداری $sHLA\text{-}G_1$ از این طریق باعث حذف سلول‌های فعال مادر گردد(۱۷). اکثر پلی مورفیسم ها در ژن HLA-G مترادف‌اند؛ لذا ترکیب اسید آمینه را در ساختار پروتئین تغییر نمی‌دهند. در ساختار این ژن، پلی مورفیسم در ناحیه کد کننده، ناحیه تنظیمی بالادست، پروموتر و ناحیه غیر قابل ترجمه در انتهای ۳´ژن گزارش شده است. پلی مورفیسم در نواحی غیر کد کننده ژن HLA-G، روی بیان HLA-G اثر گذاشته و پروتئین هایی با اعمال مختلف ایجاد می‌کند(۱۸). امروزه ۵۰ آلل برای این مولکول شناسایی شده است که ۱۸ پروتئین با ساختاری متفاوت راکد می‌نماید که شامل همه ایزوفرم ها است(۱۹). تاکنون ۲۹ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ناحیه پروموتر گزارش شده است(۲۰). پلی مورفیسم های rs1632943 و rs1736932 در ناحیه پروموتری ژن HLA-G قرار گرفته و تحت عنوان 369- C>A و 477 C>G,A- نیز شناخته می شوند که بازدهی رونویسی را تغییر داده و در بروز سقط مکرر نقش دارند. موقعیت کروموزومی پلی مورفیسم های rs1632943 و rs1736932 در شکل شماره ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱. موقعیت کروموزومی پلی مورفیسم های rs1632943 (-369 C>A) و rs1736932 (-477 C>G). 1+ نشان دهنده محل شروع رونویسی می باشد. HSE محل توالی عنصر شوک گرمایی می باشد که HSF1 به آن متصل می شود.

پلی مورفیسم rs1736932 در نزدیکی عنصر شوک گرما قرار دارد که به نظر می‌رسد فاکتور شوک گرما توانایی اتصال به این عنصر را دارد. عنصر شوک گرما از توالی های تکراری پشت سر هم nGAAn تشکیل شده است. این عنصر در منطقه پروموتر ژن HLA-G که پروتئین‌های شوک گرما از روی آن رونویسی می‌شوند، قرار دارد. هر گونه استرس به سلول مانند افزایش حرارت، موجب اتصال فاکتور شوک گرما به عنصر شوک گرما می‌شود که منجر به فعال شدن رونویسی می شود. در زنانی که نابارور هستند و یا مشکلات بارداری دارند کمبود فاکتور شوک گرما مشاهده شده است. پلی مورفیسم rs1736932 اتصال فاکتور شوک گرما به عنصر شوک گرما را تحت تأثیر قرار

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-29]
[DOI: 10.52547/sjku.26.6.82]

می‌دهد و منجر به تفاوت های اولیه در بیان ژن HLA-G می‌شود که بیان سایتوکاین هایی نظیر اینترلوکین ۱۰ را تحت تأثیر قرار می‌دهد. با این حال برای توضیحات بیشتر به آزمایش‌های جدیدی نیاز است(۲۱). پلی مورفیسمrs1632943 در ناحیه پروموتر ژن HLA-G قرار گرفته است و تغییر نوکلئوتیدی در این جایگاه باعث تغییر محل شناسایی برای فاکتورهای رونویسی می‌شود(۲۲). هدف از این مطالعه بررسی ارتباط دو پلی مورفیسم rs1632943 وrs1736932 ژن HLA-G با سابقه سقط مکرر در میان زنان شمال غرب ایران (استان های آذربایجان شرقی، غربی و اردبیل) بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه موردی- شاهدی بوده که در آن ۸۰ فرد سالم و ۱۰۰ فرد بیمار مورد ارزیابی قرار گرفته اند. طیف سنی در گروه مورد ۲۰ تا ۴۲ سال با میانگین ۳۳/۱۷ و در گروه شاهد نیز ۲۲ تا ۴۳ سال با میانگین ۳۲/۲۵ بود. همه ۱۰۰ بیمار مطالعه شده، مبتلایان مراجعه کننده به کلینیک مادر و یا بیمارستان الزهرا واقع در شهر تبریز بودند. این بیماران از تمام نقاط شمال غرب ایران به این مراکز مراجعه نموده و پس از تشخیص متخصص زنان و زایمان مبنی بر اینکه بیماران مبتلا به سقط مکرر فاقد دلایل شناخته شده ازجمله (عفونت‌ها، مشکلات کروموزومی، اختلالات هورمونی و آناتومیکی رحمی) هستند، نمونه‌گیری انجام شد. همه بیماران دارای حداقل دو سابقه سقط بودند. افراد گروه کنترل نیز حداقل دارای دو تولد زنده و فاقد سابقه سقط مکرر بودند. بعد از اخذ رضایت‌نامه از افراد، نمونه‌گیری از خون وریدی انجام گردید. از هر فرد به مقدار ۴ سی‌سی خون گرفته شد. تمامی نمونه‌ها در فریزر ۲۰- درجه سانتی گراد جهت استخراج DNA از خون نگهداری شدند. فرم رضایت انجام طرح تحقیقاتی توسط بیماران تکمیل گردیده و کد اخلاقی پزشکی به شماره IR.TABRIZU.REC.1398.029 مربوط به انجام این طرح نیز از دانشگاه تبریز اخذ شد.

استخراج DNA:

استخراج DNA ژنومی با روش نمک اشباع صورت گرفت. نمونه‌های استخراج شده به ترتیب با استفاده از الکتروفورز ژل آگاروز (۱٪) و اسپکتروفوتومتر از نظر کیفی و کمی بررسی شدند. DNA استخراج شده تا زمان انجام واکنش PCR در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند.

واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR):

به منظور بررسی پلی مورفیسم های rs1632943 و rs1736932 واکنش زنجیره‌ای پلیمراز توسط یک جفت پرایمر اختصاصی انجام گرفت. طراحی پرایمرها با استفاده از نرم افزار OLIGO7 صورت گرفت و اختصاصات آن ها توسط Primer-BLAST بررسی شد. پرایمرها توسط شرکت Metabion آلمان ساخته شدند. توالی پرایمر ها در جدول ۱ ارایه شده است.

جدول ۱. مشخصات آغاز گرهای مورد استفاده

نام پرایمر	توالی پرایمر	اندازه محصول	منطقه موردبررسی
HLA-G (Forward)	5´_GACTCACACGGAAACTTAGG_3´	۶۸۴bp	پروموتر ژن HLA-G
HLA-G (Reverse)	5´_ACACAGGTTAGGAGAAGGAG_3´		

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-29]

[DOI: 10.52547/sjku.26.6.82]

فرآیند PCR در دستگاه ترموسایکلر (شرکت سازنده SENSOQUSE آلمان) شامل واسرشتی اولیه، یک سیکل ۵ دقیقه‌ای در دمای ۹۵، به دنبال آن ۴۰ سیکل شامل ۳۰ ثانیه واسرشتی در دمای ۹۵، ۳۰ ثانیه اتصال در دمای ۵۸، ۳۰ ثانیه تکثیر در دمای ۷۲ و در نهایت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ انجام شد. برای تائید تکثیر قطعه مورد نظر به طول ۶۸۴ جفت باز، الکتروفورز محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۲٪ صورت گرفت.

تعیین ژنوتیپ:

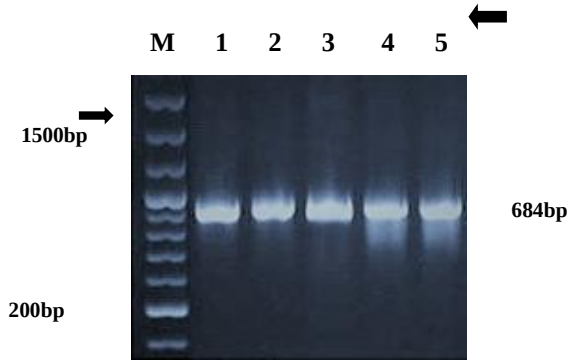
در این تحقیق از روش توالی یابی برای تعیین ژنوتیپ افراد استفاده گردید. برای این منظور محصولات PCR نمونه ها جهت تعیین توالی به شرکت میکروسینس سوییس ارسال شدند. نتایج توالی یابی توسط نرم افزار Chromas تجزیه‌وتحلیل گردید. فراوانی های آللی و ژنوتیپی تمام افراد از روی نتایج تعیین توالی مشخص و محاسبه شده، سپس فراوانی در دو گروه بیمار و کنترل توسط آزمون مربع کای مقایسه گردید. سطح معنی‌داری P< ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۸۰ نفر شرکت داشتند که از این تعداد ۱۰۰ نفر با سابقه سقط مکرر به‌عنوان گروه مورد و ۸۰ نفر بدون سابقه سقط به‌عنوان گروه شاهد بودند. میانگین سنی در گروه مورد۳۳.۱۷ سال و در گروه شاهد ۳۲.۲۵ سال بود. بر اساس نتایج مطالعه، بین دو گروه مورد و شاهد از نظر میانگین سنی اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت (OR=۰.۷۳۵، 95%CI:۰.۳۹۶_۱.۳۶۳، p=۰.۱۷۱).

استخراج DNA و انجام PCR:

پس از استخراج DNA، واکنش PCR برای تکثیر ناحیه دربردارنده پلی مورفیسم های مورد مطالعه انجام شد و محصول PCR بر روی ژل آگاروز الکتروفورز شدند. شکل ۲ الکتروفورز تعدادی از نمونه ها را نشان می دهد که در آن تکثیر قطعه ای به طول ۶۸۴ جفت مشاهده می شود.

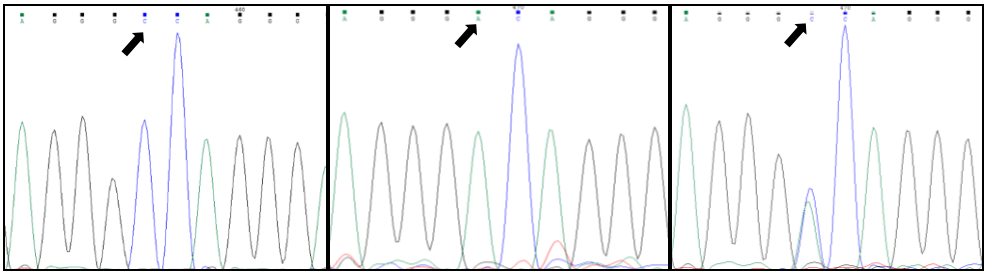


شکل ۲: الکتروفورز محصولات PCR روی ژل آگاروز ۲٪. چاهک M= DNA مارکر 100 bp شرکت NEB، چاهک های ۱، ۲، ۳ و ۴ محصول چهار نمونه مختلف می‌باشد.

فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم های rs1632943 و rs1736932 برای مشخص کردن ژنوتیپ افراد از روش تعیین توالی استفاده شد. شکل ۳ نمونه‌ای از کروماتوگرام ژنوتیپ های مختلف پلی مورفیسم rs1632943 را نشان می‌دهد.

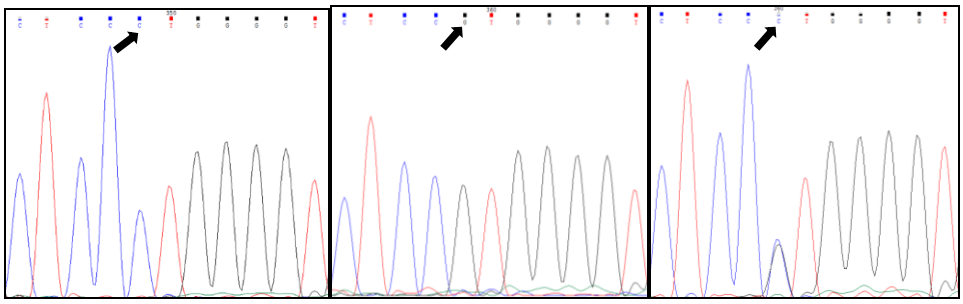
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-29]

[DOI: 10.52547/sjku.26.6.82]



شکل ۳: کروماتوگرام نشان دهنده از چپ به راست فرد هموزیگوت (CC)، (AA) و هتروزیگوت (CA) در جایگاه پلی مورفیسم (rs1632943)

همچنین نمونه هایی از کروماتوگرام مربوط به ژنوتیپ های مختلف پلی مورفیسم rs1736932 در شکل ۴ نشان داده شده است.



شکل ۴: کروماتوگرام نشان دهنده از چپ به راست فرد هموزیگوت (CC)، (GG) و هتروزیگوت (CG) در جایگاه پلی مورفیسم (rs1736932)

توزیع ژنوتیپی پلی‌مورفیسم های rs1632943 و rs1736932 ژن HLA-G برای افراد مبتلا به بیماری سقط مکرر و گروه کنترل محاسبه گردید. در این بررسی فراوانی پلی‌مورفیسم rs1632943 در بین افراد مبتلا، ۸ بیمار هموزیگوت (CC)، ۳۳ بیمار هتروزیگوت (CA) و ۵۹ بیمار هموزیگوت (AA) تشخیص داده شدند. همچنین از بین افراد گروه کنترل، ۳۱ فرد هموزیگوت (CC)، ۳۵ فرد هتروزیگوت (CA) و ۳۲ فرد هموزیگوت(AA) یافت شدند. در پلی مورفیسم rs1632943 همان طور که جدول ۲ نشان می دهد اختلاف معناداری بین فراوانی های ژنوتیپ های (CC) و (AA) بین دو گروه وجود داشت ($P<0.05$).

مقدار odd's ratio به دست آمده برای ژنوتیپ (AA) بزرگتر از یک میباشد (OR=2.159, CI: 1.181-3.955) که بیانگر آن است که این ژنوتیپ می‌تواند احتمال ابتلا به سقط مکرر را در اینجمعیت افزایش دهد. همچنین مقایسه فراوانی های آللی آلل های C و A حاکی از اختلاف معنادار آماری در بین گروه بیمار و کنترل بود و برای آلل A مقدار بزرگتر از یک به دست آمد (OR=1/899, CI: 0.989-3.622)که بیانگر این است که این آلل می‌تواند باعث افزایش احتمال ابتلا به سقط مکرر در این جمعیت شود.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-29]

[DOI: 10.52547/sjku.26.6.82]

فراوانی پلی‌مورفیسم rs1736932 در بین افراد مبتلا، ۸ بیمار هموزیگوت (CC)، ۳۲ بیمار هتروزیگوت(CG) و ۶۰ بیمار هموزیگوت(GG) تشخیص داده شدند. از بین افراد گروه کنترل، ۱۴ فرد هموزیگوت (CC)، ۳۳ فرد هتروزیگوت (CG) و ۳۳ فرد هموزیگوت (GG) یافت شدند. در پلی مورفیسم rs1736932 همان‌طور که جدول ۲ نشان می‌دهد اختلاف معناداری بین فراوانی‌های ژنوتیپ های (CC) و (GG) بین دو گروه وجود داشت (P<0.05) مقدار odd's ratio به دست آمده برای ژنوتیپ (GG) بزرگ‌تر از یک می‌باشد (OR=۲.۱۳۶, CI: ۱.۱۶۹-۳/۹۱۳) که بیانگر آن است که این ژنوتیپ می‌تواند احتمال ابتلا به سقط مکرر را در این جمعیت افزایش دهد. همچنین مقایسه فراوانی های آللی آلل های C و G حاکی از اختلاف معنادار آماری در بین گروه بیمار و کنترل بود و برای آلل G مقدار بزرگتر از یک به دست آمد (OR=۱/۹۵۱ , CI: ۱/۰۱۴-۳/۷۶۷) که بیانگر این است که این آلل می‌تواند باعث افزایش احتمال ابتلا به سقط مکرر در این جمعیت شود. فراوانی ژنوتیپی و فروانی آللی پلی مورفیسم های rs1632943 و rs1736932 در گروه بیمار و کنترل در جدول ۲ ذکر گردیده است.

جدول ۲. فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم های rs1632943 و rs1736932 در گروه بیمار و کنترل

	متغیر	بیماران (درصد)	کنترل (درصد)	OR (CI95%)	سطح معنی‌داری
rs1632943					
ژنوتیپ	**CC**	۸(۸)	۱۳(۱۶/۲۵)	۰/۴۴۸(۱/۱۶۶-۱/۱۸۲)	۰/۰۵۴*
	CA	۳۳(۳۳)	۳۵(۴۳/۷۵)	۰/۶۳۳(۰/۳۴۲-۱/۱۷۰)	۰/۰۷۸
	AA	۵۹(۵۹)	۳۲(۴۰)	۲/۱۵۹(۱/۱۸۱-۳/۹۵۵)	۰/۰۰۵*
آلل	**C**	۴۹(۲۴/۵)	۶۱(۳۸/۱۲۵)	۰/۵۲۷(۰/۲۷۴-۱/۰۱۱)	۰/۰۱۹*
	A	۱۵۱(۷۵/۵)	۹۹(۶۱/۸۷۵)	۱/۸۹۹(۰/۹۸۹-۳/۶۲۲)	۰/۰۱۴*
rs1736932					
ژنوتیپ	**CC**	۸(۸)	۱۴(۱۷/۵)	۰/۴۱۰(۰/۱۵۳-۱/۰۶۹)	۰/۰۳۵*
	CG	۳۲(۳۲)	۳۳(۴۱/۲۵)	۰/۶۷۰(۰/۳۶۰-۱/۲۴۵)	۰/۱۱
	GG	۶۰(۶۰)	۳۳(۴۱/۲۵)	۲/۱۳۶(۱/۱۶۹-۳/۹۱۳)	۰/۰۰۵*
آلل	**C**	۴۸(۲۴)	۶۱(۳۸/۱۲۵)	۰/۵۱۳(۰/۲۶۵-۰/۹۸۶)	۰/۰۲۲*
	G	۱۵۲(۷۶)	۹۹(۶۱/۸۷۵)	۱/۹۵۱(۱/۰۱۴-۳/۷۶۷)	۰/۰۱۱*

CI= فاصله اطمینان * معنی داری از لحاظ آماری P<0.05

آنالیز هاپلوتایپ ها:

بعد از دادن ژنوتیپ افراد کنترل و بیمار به نرم افزار SNP Analyzer چهار هاپلوتایپ به عنوان نتایج نمایان گردید که فراوانی هاپلوتایپ ها در افراد بیمار و کنترل در جدول شماره ۳ درج شده اند.

جدول ۳. فراوانی هاپلوتایپ ها در افراد بیمار و کنترل

هاپلوتایپ	توالی	فراوانی در افراد کنترل	فراوانی در افراد بیمار	فراوانی در کل	OR (CI95%)	سطح معنی‌داری
H1	**GA**	۰/۶۰۶	۰/۷۲۳	۱۷/۶۷٪	۱/۷۱۲(۱/۰۹۹-۲/۶۶۹)	۰/۰۱*

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-29]

[DOI: 10.52547/sjku.26.6.82]

H2	CC	۰/۳۶۸	۰/۲۰۸	۲۸٪	۰/۴۵۵(۰/۲۸۵-۰/۷۲۷)	۰/۰۰۸*
H3	GC	۰/۰۱۲	۰/۰۳۶	۲,۵۵٪	۲/۸۶۵(۰/۵۸۷-۱۳/۹۸۸)	۰/۳
H4	CA	۰/۰۱۲	۰/۰۳۱	۲/۲۸٪	۲/۴۴۳(۰/۴۸۶-۱۲/۲۷۳)	۰/۴

CI= فاصله اطمینان * معنی داری از لحاظ آماری P<0.05

P-value محاسبه شده برای هاپلوتایپ های H۱ و H۲ کمتر از ۰/۰۵ است و با توجه به مقادیر Odd ratio، هاپلوتایپ H۱ همراهی معنی‌داری با سقط مکرر نشان می‌دهد.

بحث

از زمان کشف و کلون کردن HLA-G در سال ۱۹۸۷ مطالعات زیادی روی این مولکول صورت گرفته است(۹). بیان HLA-G اولین بار، در طول بارداری روی سلول‌های سیتوتروفوبلاست طبیعی نشان داده شد. در حقیقت اولین عملکرد شناخته شده HLA-G نقش آن در ایجاد تولرانس در مادر نسبت به جنین در طول بارداری است(۲۳). به تدریج در طول دو دهه بعد، مشخص گردید HLA-G یک مولکول مهم در سیستم ایمنی بوده و نقش حیاتی در تولید مثل، پیوند، عفونت و نیز بیماری‌های خود ایمنی دارد(۲۴ و ۲۵). HLA-G محلول باعث ایجاد آپوپتوز در سلول های $^{+}$TCD8 می‌گردد و این کار را از طریق اتصال به CD8 و با مکانیسم وابسته به Fas انجام می‌دهد. HLA-G در بارداری عملکرد سیتولیتیک سلول های NK مادری را مهار می‌کند؛ لذا جنین را از سقط نجات می‌دهد. (۲۶,۲۷). مطالعات چندی برای بررسی ارتباط بیان HLA-G در بافت ها و بیماری های مختلف صورت گرفته است. تعدادی از مطالعات، ارتباط بین HLA-G و مشکلاتی نظیر سقط مکرر را نشان داده اند(۲۸). تاکنون بیشترین مطالعه در زمینه ارتباط HLA-G با بیماری ها، راجع به نقش HLA-G در سقط مکرر جنینی است. در میان آن‌ها شایع‌ترین واریانت ها در ارتباط با سقط مکرر در پروموتر این ژن قرار دارد. پلی مورفیسم های rs1632943 و rs1736932 در ناحیه پروموتر ژن HLA-G قرار گرفته اند که تحت عنوان C>A ۳۶۹- و C>G,A ۴۷۷- نیز شناخته می شوند، بازدهی رونویسی را تغییر می‌دهند و همچنین در بروز سقط مکرر نقش دارند. در مطالعه حاضر پلی مورفیسم های rs1632943 و rs1736932 مورد بررسی قرار گرفته است. بر اساس این مطالعه در پلی مورفیسم rs1632943، فراوانی ژنوتیپ(AA) در گروه بیمار بیشتر از گروه کنترل بوده و تفاوت توزیع این ژنوتیپ معنی دار است (P=۰/۰۰۵) همچنین بر اساس میزان Odd ratio بدست آمده ۳/۹۹۵-۱/۱۸۱=CI، ۲/۱۵۹=OR) به احتمال زیاد این ژنوتیپ خطر ابتلا به بیماری سقط مکرر را افزایش می‌دهد؛ لذا می تواند به عنوان یک فاکتور خطر محسوب شود. همان طور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود فراوانی آلل A در افراد بیمار بیشتر از کنترل بوده و تفاوت توزیع این آلل معنی دار است(P=۰/۰۱۴) بر اساس میزان Odd ratio به دست آمده (۰,۹۸۹-۳/۶۵۶=CI، ۱/۸۹۹=OR) احتمال دارد آلل A یک فاکتور خطر محسوب شود و با توجه به نتایج به دست آمده برای پلی مورفیسم rs1736932، فراوانی ژنوتیپ (GG) در گروه بیمار بیشتر از گروه کنترل بوده و تفاوت توزیع این ژنوتیپ معنی دار می‌باشد (P=۰.۰۰۵). همچنین بر اساس میزان Odd ratio بدست آمده (۳/۳۱۹-۱/۱۶۹=CI، ۲/۱۳۶=OR) به احتمال زیاد این ژنوتیپ خطر ابتلا به بیماری سقط مکرر را افزایش می‌دهد و می تواند به عنوان یک فاکتور خطر محسوب شود. همان طور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود فراوانی آلل G در افراد بیمار بیشتر از کنترل بوده و تفاوت توزیع این آلل معنی دار است (P=۰/۰۱۱) براساس میزان Odd ratio بدست آمده (۳/۷۶۷-۱/۰۱۴=CI، ۱/۹۵۱=OR) احتمال دارد آلل G یک فاکتور خطر محسوب شود. مطالعات متعددی در مورد ارتباط پلی مورفیسم های ژنHLA-G و سقط مکرر در جمعیت های

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-29]

[DOI: 10.52547/sjku.26.6.82]

مختلف انجام گرفته است. وید و همکارانش در سال ۱۹۹۹ اولین تحقیق خود را بر روی پروموتر ژن HLA-G انجام دادند. هدف آن ها بررسی تأثیر هر گونه تغییر توالی ممکن بر روی اتصال فاکتور های رونویسی بود که این تغییرات بر روی سطح بیان ژن HLA-G تأثیر می‌گذاشت. آن‌ها در این تحقیق ۷ پلی مورفیسم و یک ناحیه حذف را در پروموتر ژن HLA-G گزارش کردند(۲۹). وید و همکارانش در سال ۲۰۰۲ بیان کردند که غلظت پایین ایزوفرم های محلول موجب نتایج منفی در IVF می‌شود و نتیجه گرفتند که پلی مورفیسم های HLA-G با بارداری پاتولوژیک ارتباط دارد. با این وجود، این موضوع هنوز بحث‌برانگیز باقی‌مانده است(۳۰). ابر و همکارانش در سال ۲۰۰۳ در آمریکای شمالی گروهی ۸۴ نفر متشکل از ۴۲ زن با سابقه سقط مکرر و ۴۲ زن به عنوان کنترل بدون داشتن سابقه مکرر را مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه ۱۸ پلی مورفیسم از جمله پلی مورفیسم های ۳۶۹ - و ۴۷۷- در ناحیهٔ پروموتر ژن HLA-G گزارش گردید. تنها پلی مورفیسم ۷۲۵- در ناحیه پروموتر ژن HLA-G همراهی معنی‌داری را با سقط مکرر نشان داد. در این مطالعه نشان دادند کاهش سطح HLA-G1 می تواند با سقط مکرر ارتباط داشته باشد (۲۲). وید و همکارانش در سال ۲۰۰۴ مطالعه خود را روی ۸۵ زوج دانمارکی که برای IVF مراجعه کرده بودند انجام دادند. در این مطالعه ۱۲ پلی مورفیسم از جمله پلی مورفیسم های ۳۶۹ - و ۴۷۷ -گزارش گردید. همچنین در این مطالعه سطح HLA-G5\sHLAG و غلظت اینترلوکین ۱۰ در سرم نمونه ها مورد بررسی قرار گرفت. در۲۱٪ نمونه‌ها sHLAG1/HLA-G5 شناسایی شد؛ ولی هیچ ارتباطی بین sHLAG1/HLA-G5 و غلظت اینترلوکین ۱۰ در سرم این افراد یافت نشد. وید و همکارانش نتیجه گرفتند که هر گونه تغییر در ناحیهٔ پروموتر ژن HLA-G منجر به کاهش سطح sHLA-G گردیده و این باعث سقط مکرر می شود(۳۱). وید و همکارانش در سال ۲۰۰۶ مطالعهٔ خود را روی ۶۱ زوج قفقازی انجام دادند و ۱۱ پلی مورفیسم از جمله پلی مورفیسم های ۳۶۹ - و ۴۷۷- را شناسایی کردند. آن ها نشان دادند پلی مورفیسم موجود در ناحیه ی URR ´۵ ژن-HLA G می تواند ترشح اینترلوکین ۱۰ را تحت تأثیر قرار دهد. پلی مورفیسم ۴۷۷-که در پروموتر ژن HLA-G قرار دارد ارتباط معنی‌داری با غلظت اینترلوکین ۱۰ را نشان داد(۳۲). دارا سوزان برگر و همکارانش در سال ۲۰۱۰ یک گروه ۲۳۸ نفری از زنان قفقازی که سابقه حداقل دو سقط جنین را داشتند و ۲۳۸ نفر گروه کنترل بدون داشتن سابقه سقط را از نظر وجود پلی مورفیسم های ۳۶۹ - و ۴۷۷- مورد بررسی قرار دادند و با توجه به P-value به دست آمده (P <۰/۰۵) برای هر دو پلی‌مورفیسم مذکور، دارا سوزان برگر و همکارانش به این نتیجه رسیدند که ارتباط معنی داری بین این پلی‌مورفیسم‌ها و سقط مکرر وجود دارد. نتایج حاصل از مطالعه ما با نتایج حاصل از مطالعه برگر و همکارانش بر روی جمعیت زنان قفقازی سازگار است و آن‌ها هم در مطالعه خود بین پلی مورفیسم های rs1632943 و rs1736932 و سقط مکرر همراهی معناداری مشاهده کردند(۳۳). مونتی و همکارانش در سال ۲۰۱۹ با بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم ۱۴bp در منطقه UTR ´۳ ژن HLA-G در حالت های (۱۴bp+/۱۴bp+ و -/۱۴bp+ ۱۴bp) بروی زنان دارای سقط مکرر به این نتیجه رسیدند که ارتباط معناداری بین ژنوتیپ ۱۴bp+/۱۴bp و سقط مکرر وجود دارد. همچنین نشان دادند فراوانی ژنوتیپ ۱۴bp+/۱۴bp در زنان دارای سقط مکرر نسبت به زنان بدون سابقه سقط بیشتر است (odds ratio = ۱/۵۶۲; ۹۵٪ CI= ۱/۲۰۳-۲/۰۲۷)(۳۴). مظفری و همکارانش در سال ۲۰۱۹ با استفاده از تکنیک real-time pcr با بررسی ارتباط بین بیان ژن HLA-G و سقط مکرر بر روی نمونه‌های بافتی (جفت) زنان به این نتیجه رسیدند که در زنان دارای سقط مکرر بیان ژن HLA-G کاهش می‌یابد(۳۵). کرینمهر و همکاران در سال ۲۰۱۹ با مطالعه روی پلی مورفیسم ۱۴bp+

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-29]

[DOI: 10.52547/sjku.26.6.82]

واقع در منطقه UTR ´۳ ژن HLA-G و ارتباط آن با سقط مکرر به این نتیجه رسیدند که فراوانی ژنوتیپ ۱۴bp del/del در زنان دارای سقط کمتر از گروه کنترل است (OR= ۰.۲۸; p=۰.۰۳۹). همچنین نشان دادند که مقدار بیان پروتئین در بافت جفت در زنان دارای سقط، بیشتر از گروه کنترل است(۳۶). کوچ و همکاران در سال ۲۰۱۸ در ترکیه با تعیین توالی منطقه UTR ´۳ ژن HLA-G به این نتیجه رسیدند که آلل G*01:04 به طور معناداری با سقط جنین همراه بود (p=۰.۰۰۷) و سقط مکرر جنین هیچ ارتباط معنا داری با حذف ۱۴bp ناحیه UTR ´۳ ژن HLA-G ندارد(۳۷). به طور کلی، جستجو برای یافتن ژن ها و تغییرات توالی مرتبط با سقط مکرر ادامه دارد؛ مثلا شی و همکاران در سال ۲۰۱۷ با مطالعه گسترده بر روی ۱۲۴ پلی مورفیسم از ۳۷ ژن مختلف و ارتباط آن با سقط مکرر به این نتیجه رسیدند که ۳۵ پلی مورفیسم از ۳۷ ژن ارتباط معناداری با سقط مکرر دارند. آنان تخمین زدند که واریانت های ژنتیکی از ژن های HLA-G ، IFNG، TNF، IL-6، IL-10، FII، FV، FXIII، ITGB3، MTR، MTHFR، PAI-1، NOS3، KDR، TP53، VEGFA، CYP17، CYP1A1، CYP2D6، ANXA5 وXCI می توانند به عنوان مارکر های بیولوژیکی برای سقط عمل کنند(۳۸).

بررسی های هاپلوتایپی و یافتن ارتباط معنی دار بیماری با هاپلوتایپ های خاص از اهمیت ویژه ای برخوردار است و می تواند اطلاعات دقیق تری در مقایسه با یک پلی مورفیسم فراهم کند. فراوانی هاپلوتیپ ها در جمعیت های مختلف، متفاوت بوده و به پیش زمینه ژنتیکی آن جمعیت بستگی دارد(۳۹). نتایج حاصل از بررسی هاپلوتایپی در جمعیت مورد مطالعه نشان داد که شایع ترین هاپلوتایپ، هاپلوتیپ H۱ با توالی GA و فراوانی ۶۷/۱۷ درصد و نادرترین هاپلوتایپ، هاپلوتایپ H۴ با توالی CA و فراوانی ۲/۲۸ درصد می باشد. همچنین هاپلوتایپ GA با نسبت احتمال شانس ۱/۷۱۲ همراهی مثبت با سقط مکرر نشان می دهد و می تواند به عنوان عامل خطر در نظر گرفته شود. در مقابل هاپلوتیپ CC با داشتن نسبت احتمال شانس ۰/۴۵۵ به عنوان یک فاکتور حفاظتی برای موفقیت بارداری در جمعیت مورد مطالعه محسوب می شود. در این راستا، یزدانی و همکارانش در سال ۲۰۱۸ پلی مورفیسم های ناحیه متفاوتی از ناحیه مورد بررسی در مطالعه ما را در زنان دارای سقط مکرر بررسی کرده و نشان دادند که هاپلوتایپ (ATCCAGGTACGCAA) منجر به کاهش سقط مکرر و هاپلوتایپ (CTTCGAGAACGCAG) منجر به افزایش سقط مکرر می شوند (۳۹).

نتیجه‌گیری

درکل مطالعه حاضر نشان داد که پلی مورفیسم های rs1632943 و rs1736932 با سقط مکرر در جمعیت مورد مطالعه همراهی نشان می دهند. همچنین هاپلوتایپ GA بالاترین هاپلوتایپ را در جمعیت زنان شمال غرب ایران داشته و با بیماری سقط مکرر همراهی نشان می دهد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کلیه افراد شرکت کننده در این مطالعه تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1.Ford, H. B., & Schust, D. J. (2009). Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. Rev Obstet Gynecol, 2(2), 76.

2.Bulletti, C., Flamigni, C., & Giacomucci, E. (1996). Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage. Hum Reprod Update, 2(2), 118-136.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-29]

[DOI: 10.52547/sjku.26.6.82]

3.Hyde, K. J., & Schust, D. J. (2015). Genetic considerations in recurrent pregnancy loss. Cold Spring Harb Perspect Med, 5(3), a023119.
4.Adelman, D. M., Gertsenstein, M., Nagy, A., Simon, M. C., & Maltepe, E. (2000). Placental cell fates are regulated in vivo by HIF-mediated hypoxia responses. Genes dev, 14(24), 3191-3203.
5.Li, T. C., Makris, M., Tomsu, M., Tuckerman, E., & Laird, S. (2002). Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. Hum Reprod Update, 8(5), 463-481.
6.Laird, S. M., Tuckerman, E. M., Cork, B. A., Linjawi, S., Blakemore, A. I. F., & Li, T. C. (2003). A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. Hum Reprod Update, 9(2), 163-174.
7.Apps, R., Gardner, L., & Moffett, A. (2008). A critical look at HLA-G. Trends Immunol, 29(7), 313-321.
8.Donadi, E. A., Castelli, E. C., Arnaiz-Villena, A., Roger, M., Rey, D., & Moreau, P. (2011). Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. Cell Mol Life Sci, 68(3), 369-395.
9.Geraghty, D. E., Koller, B. H., & Orr, H. T. (1987). A human major histocompatibility complex class I gene that encodes a protein with a shortened cytoplasmic segment. Proc Natl Acad Sci, 84(24), 9145-9149.
10.Carosella, E. D., Moreau, P., Le Maoult, J., Le Discorde, M., Dausset, J., & Rouas-Freiss, N. (2003). HLA-G molecules: from maternal-fetal tolerance to tissue acceptance. Adv Immunol, 81, 199-252.
11.Apps, R., Gardner, L., Sharkey, A. M., Holmes, N., & Moffett, A. (2007). A homodimeric complex of HLA-G on normal trophoblast cells modulates antigen-presenting cells via LILRB1. Eur J Immunol, 37(7), 1924-1937.
12.LeMaoult, J., Zafaranloo, K., Le Danff, C., & Carosella, E. D. (2005). HLA-G up-regulates ILT2, ILT3, ILT4, and KIR2DL4 in antigen presenting cells, NK cells, and T cells. The FASEB J, 19(6), 662-664.
13.Fons, P., Chabot, S., Cartwright, J. E., Lenfant, F., L'Faqihi, F., Giustiniani, J., ... & Aguerre-Girr, M. (2006). Soluble HLA-G1 inhibits angiogenesis through an apoptotic pathway and by direct binding to CD160 receptor expressed by endothelial cells. Blood, 108(8), 2608-2615.
14.LeMaoult, J., Krawice-Radanne, I., Dausset, J., & Carosella, E. D. (2004). HLA-G1-expressing antigen-presenting cells induce immunosuppressive CD4+ T cells. Proc Natl Acad Sci, 101(18), 7064-7069.
15.Fournel, S., Aguerre-Girr, M., Huc, X., Lenfant, F., Alam, A., Toubert, A., ... & Le Bouteiller, P. (2000). Cutting edge: soluble HLA-G1 triggers CD95/CD95 ligand-mediated apoptosis in activated CD8+ cells by interacting with CD8. J Immunol, 164(12), 6100-6104.
16.Contini, P., Ghio, M., Poggi, A., Filaci, G., Indiveri, F., Ferrone, S., & Puppo, F. (2003). Soluble HLA-A,-B,-C and-G molecules induce apoptosis in T and NK CD8+ cells and inhibit cytotoxic T cell activity through CD8 ligation. Eur J Immunol, 33(1), 125-134.
17.Le Bouteiller, P., & Solier, C. (2001). Is antigen presentation the primary function of HLA-G?. Microbes Infect, 3(4), 323-332.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-29]

[DOI: 10.52547/sjku.26.6.82]

18.Hviid, T. V. F., Hylenius, S., Rørbye, C., & Nielsen, L. G. (2003). HLA-G allelic variants are associated with differences in the HLA-G mRNA isoform profile and HLA-G mRNA levels. Immunogenetics, 55(2), 63-79.
19.Persson, G., Melsted, W. N., Nilsson, L. L., & Hviid, T. V. F. (2017). HLA class Ib in pregnancy and pregnancy-related disorders. Immunogenetics, 69(8-9), 581-595.
20.Castelli, E. C., Ramalho, J., Porto, I. O., Lima, T. H., Felício, L. P., Sabbagh, A., ... & Mendes-Junior, C. T. (2014). Insights into HLA-G genetics provided by worldwide haplotype diversity. Front Immunol, 5, 476.
21.Hviid, T. V. F., Rizzo, R., Melchiorri, L., Stignani, M., & Baricordi, O. R. (2006). Polymorphism in the 5′ upstream regulatory and 3′ untranslated regions of the HLA-G gene in relation to soluble HLA-G and IL-10 expression. Hum immunol, 67(1-2), 53-62.
22.Ober, C., Aldrich, C. L., Chervoneva, I., Billstrand, C., Rahimov, F., Gray, H. L., & Hyslop, T. (2003). Variation in the HLA-G promoter region influences miscarriage rates. Am J Hum Genet, 72(6), 1425-1435.
23.Durmanova, V., Homolova, M., Drobny, J., Shawkatova, I., & Buc, M. (2013). Role of HLA-G and other immune mechanisms in pregnancy. Cent. Eur. J. Biol, 8(3), 226-239.
24.Wang, Q., Zhuang, G. L., Zhou, C. Q., Li, J., Zhong, Y. P., Xu, Y. W., ... & Deng, M. F. (2005). Expression of soluble human leukocyte antigen G and its relationship to embryo development. Zhonghua fu chan ke za zhi, 40(2), 112-115.
25.Duan BF, Li zp. HLA-G and tumor. West chin Med j (Chin) 2006, 21: 200-201.
26.Hviid, T. V. F., Hylenius, S., Lindhard, A., & Christiansen, O. B. (2004). Association between human leukocyte antigen-G genotype and success of in vitro fertilization and pregnancy outcome. Tissue antigens, 64(1), 66-69.
27.Carreiras, M., Montagnani, S., & Layrisse, Z. (2002). Preeclampsia: a multifactorial disease resulting from the interaction of the feto-maternal HLA genotype and HCMV infection. Am J Reprod Immunol, 48(3), 176-183.
28.Aldrich, C., Verp, M. S., Walker, M. A., & Ober, C. (2000). A null mutation in HLA-G is not associated with preeclampsia or intrauterine growth retardation. J Reprod Immunol, 47(1), 41-48.
29.Hviid, T. V., Sørensen, S., & Morling, N. (1999). Polymorphism in the regulatory region located more than 1.1 kilobases 5′ to the start site of transcription, the promoter region, and exon 1 of the HLA-G gene. Hum immunol, 60(12), 1237-1244.
30.Hviid, T. V., Hylenius, S., Hoegh, A. M., Kruse, C., & Christiansen, O. B. (2002). HLA-G polymorphisms in couples with recurrent spontaneous abortions. Tissue antigens, 60(2), 122-132.
31.Hviid, T. V. F., Rizzo, R., Christiansen, O. B., Melchiorri, L., Lindhard, A., & Baricordi, O. R. (2004). HLA-G and IL-10 in serum in relation to HLA-G genotype and polymorphisms. Immunogenetics, 56(3), 135-141.
32.Hviid, T. V. F., Rizzo, R., Melchiorri, L., Stignani, M., & Baricordi, O. R. (2006). Polymorphism in the 5′ upstream regulatory and 3′ untranslated regions of the HLA-G gene in relation to soluble HLA-G and IL-10 expression. Hum Immunol, 67(1-2), 53-62.
33.Berger, D. S., Hogge, W. A., Barmada, M. M., & Ferrell, R. E. (2010). Comprehensive analysis of HLA-G: implications for recurrent spontaneous abortion. Reprod Sci, 17(4), 331-338.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-29]

[DOI: 10.52547/sjku.26.6.82]

34.Monti, M., Lupoli, R., Fernandez, L. M. S., Cirillo, F., & Di Minno, M. N. D. (2019). Association of human leukocyte antigen-G 14 bp polymorphism with recurrent pregnancy loss in European countries: a meta-analysis of literature studies. Fertil Steril, 112(3), 577-585.
35.Mosaferi, E., Gharamaleki, N. A., Farzadi, L., Majidi, J., & Babaloo, Z. (2019). The Study of HLA-G Gene and Protein Expression in Patients with Recurrent Miscarriage. Adv Pharm Bull, 9(1), 70.
36.Craenmehr, M. H., Nederlof, I., Cao, M., Drabbels, J. J., Spruyt-Gerritse, M. J., Anholts, J. D., ... & Haasnoot, G. W. (2019). Increased HLA-G Expression in Term Placenta of Women with a History of Recurrent Miscarriage Despite Their Genetic Predisposition to Decreased HLA-G Levels. Int J Mol Sci, 20(3), 625.
37.Koc, A., Kirbiyik, O., Kutbay, Y. B., Ozyilmaz, B., Ozdemir, T. R., Kaya, O. O., ... & Koc, Z. P. (2018). Fetal HLA-G alleles and their effect on miscarriage. Adv Clin Exp Med, 27(9), 1233-1237.
38.Shi, X., Xie, X., Jia, Y., & Li, S. (2017). Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Clin Genet, 91(2), 265-284.
39.Yazdani, N., Shekari Khaniani, M., Bastami, M., Ghasemnejad, T., Afkhami, F., & Mansoori Derakhshan, S. (2018). HLA-G regulatory variants and haplotypes with susceptibility to recurrent pregnancy loss. Int J Immunogenet, 45(4), 181-189.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-10-29]

[DOI: 10.52547/sjku.26.6.82]