DOI: 10.22122/jims.v36i471.9686 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و ششم/شماره‌ی ٤٧١/هفته‌ی سوم اردیبهشت ۱۳۹۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۱/۲۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۲/۲۲ تاریخ چاپ: ۱۳۹۷/۲/۱۵

miR-135b به عنوان نشانگر زیستی تشخیصی در بیماران مبتلا به اندومتریوز

سید مهدی کلانتر[۱]، نورالدین کرمی[۲]، صادق زارعی[۳]، سید حمیدرضا میرابوطالبی[۲]، فاطمه منتظری[۴]، امیر عبدیان اصل[۵]، مهرداد طالبی اندواری[۲]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اندومتریوز بیماری وابسته به استروژن است که در آن، سلول‌های اندومتر که در حالت طبیعی داخل رحم وجود دارند، در خارج از رحم دیده می‌شوند. این بیماری، با شیوع تقریبی ۱۷۶ میلیون زن مبتلا در جهان و بار مالی حدود ۱۱ میلیارد دلار در سال، از شایع‌ترین و پرهزینه‌ترین بیماری‌های زنان است. در کنار روش‌های درمانی موجود، استفاده از عوامل اپی‌ژنتیک و به ویژه بررسی تغییر بیان microRNAها جهت تشخیص و درمان بیماری مؤثر واقع شده است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی بیان miR-135b در بیماری اندومتریوز بود تا با شناسایی تغییرات این microRNAها بتوان از آن‌ها در تشخیص و درمان استفاده نمود.

روش‌ها: از افراد مبتلا به اندومتریوز (۲۵ نفر) و افراد سالم (۲۵ نفر) نمونه‌های بافت و سرم گرفته شد. ابتدا استخراج RNA total انجام شد و سپس به روش‌های PolyA reverse transcription-polymerase chain reaction (PolyA RT-PCR) و Real time PCR بیان miR-135b مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: بیان mir-135b به میزان قابل توجهی در بافت اندومتر بیماران مبتلا به اندومتریوز در دو بافت اکتوپیک (Ectopic) و یوتوپیک (Eutopic) در مقایسه با زنان سالم، افزایش یافته بود؛ در حالی که بیان این microRNA در نمونه‌ی سرمی بیماران نسبت به گروه شاهد کاهش یافته بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به تغییرات قابل توجه بیان در افراد اندومتریوز نسبت به نمونه‌های شاهد، در نمونه‌های بافت یوتوپیک و اکتوپیک و همچنین در نمونه‌های سرمی، احتمال می‌رود بتوان miR-135b را به عنوان نشانگر زیستی تشخیصی و درمانی برای بیماری اندومتریوز به کار برد.

واژگان کلیدی: اندومتریوز، سرم، miR-135b

ارجاع: کلانتر سید مهدی، کرمی نورالدین، زارعی صادق، میرابوطالبی سید حمیدرضا، منتظری فاطمه، عبدیان اصل امیر، طالبی اندواری مهرداد. **miR-135b به عنوان نشانگر زیستی تشخیصی در بیماران مبتلا به اندومتریوز.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۷۱): ۲۴۵-۲۴۱

مقدمه

اندومتریوز، رشد بافت اندومتریوم در خارج از رحم (Ectopic) است و یکی از رایج‌ترین اختلالات مربوط به زنان و زایمان محسوب می‌شود. این بیماری، به طور تقریبی در ۱۰ درصد از تمامی زنان در سن باروری وجود دارد و شیوع آن در زنان نابارور ۵۰-۲۰ درصد افزایش پیدا می‌کند (۱). این سلول‌های اندومتریال به بافت‌های دیگر تهاجم و تکثیر می‌یابند تا ایمپلنت‌های اندومتریوزی را تشکیل دهند. این ایمپلنت‌ها، شبیه اندومتر طبیعی (Eutopic) هستند؛ به این معنا که با چرخه‌ی هورمونی تکثیر می‌یابند و حتی دچار خون‌ریزی دوره‌ای می‌شوند. فعالیت این ایمپلنت‌ها، منجر به اسکار داخلی دردناک، اختلال در عملکرد عضو مربوط و تشکیل چسبندگی‌های داخل بافتی می‌شود (۲).

اندومتریوز می‌تواند به دلایل مختلف نظیر هورمونی (۳)، ایمنولوژیک (۴)، آلودگی‌های محیطی و توکسین‌ها (۵)، ژنتیک (۶) و در نهایت، اپی‌ژنتیک به وجود آید. در کنار متیلاسیون DNA، تغییرات کووالان هیستون مانند استیلاسیون، متیلاسیون، یوبی کوئیتینه

۱- استاد، گروه ژنتیک، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
۳- دانشجوی دکتری، گروه بیوشیمی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
۴- دانشجوی دکتری، پژوهشکده‌ی ناباروری و تولید مثل یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
۵- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: سید حمیدرضا میرابوطالبی
Email: hr_mirabutalebi@yahoo.com

شدن، ریبوزیلاسیون، فسفوریلاسیون و ساموئیلاسیون و نیز RNA دو رشته‌ای غیر کد شونده، به عنوان تغییرات اپی‌ژنتیک، می‌تواند سازمان‌دهی DNA و بیان ژنی را تنظیم کند (۷). microRNAها از جمله RNAهای غیر کد کننده محسوب می‌شوند که به طور معمول از ۲۵-۱۸ نوکلئوتید ساخته شده‌اند و به وسیله‌ی تجزیه یا مسدود کردن ترجمه‌ی mRNA هدف، بیان ژن‌ها را تنظیم می‌کنند. این مولکول‌ها، عمل خود را از طریق اتصال جفت بازی به ناحیه‌ی '۳ غیر ترجمه (3'UTR mRNA) هدف انجام می‌دهند (۸).

microRNAها نقش مهمی را در بیماری‌های متعدد پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی بازی می‌کنند. هر microRNA ترجمه‌ی بسیاری از ژن‌ها را به طور هم‌زمان کنترل می‌کند. با این حال، بر خلاف این حقیقت که microRNAها در پاتوژنز اندومتریوز از طریق تنظیم چندین رونوشت مرتبط با هیپوکسی، التهاب، آپوپتوزیس (Apoptosis)، ترمیم بافت، تکثیر سلولی، بازیابی ماتریکس خارج سلولی و آنژیوژنزیس دخالت دارند، اما اطلاعات مربوط به miRNAهای گردشی در خون و اندومتریوز محدود می‌باشد (۱۲-۹). miR-135 تعداد بسیاری هدف‌های پیش‌بینی شده شامل سلول عرضه کننده‌ی آنتی‌ژن، Janus Kinase-2 و Phosphorylted mothers against decapentaplegic-5 را کنترل می‌کند (۱۴-۱۳).

بسیاری از هدف‌های miR-135 سرکوب کننده‌ی تومور هستند و نقش مهمی را در اندومتریوز مانند بسیاری از سرطان‌ها بازی می‌کند. miR-135b به صورت غیر طبیعی در اندومتریوم زنان مبتلا به اندومتریوز تنظیم می‌شوند که احتمال می‌رود افزایش miR-135b، بیان ژن‌های نیازمند لانه‌گزینی را سرکوب می‌کند (۱۵). همچنین، در بسیاری از سرطان‌ها به خصوص در سرطان تخمدان نیز نقش دارند که یکی از اهداف اصلی آن، ژن HOXA10 می‌باشد (۱۱، ۹-۸). از این رو، هدف از انجام این مطالعه، بررسی بیان miR-135b در بافت‌های یوتوپیک و اکتوپیک و سرم افراد مبتلا به اندومتریوز بود تا با شناسایی تغییرات این microRNAها بتوان از آن‌ها در تشخیص و درمان استفاده نمود.

روش‌ها

جمع‌آوری نمونه‌های بیماران و افراد سالم: از ۲۵ زن مبتلا به اندومتریوز مراجعه کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد که تحت عمل جراحی لاپاراسکوپی جهت درمان اندومتریوز قرار گرفته بودند، به صورت تصادفی و پس از گرفتن رضایت‌نامه‌ی آگاهانه، ۳ نمونه شامل بافت اکتوپیک (از بافت تخمدان)و یوتوپیک (از اندومتر داخل رحم) و نمونه‌ی خون، در هنگام عمل جراحی گرفته شد. همچنین، از ۲۵ زن که مبتلا به اندومتریوز نبودند، اما به دلایل دیگری نظیر درد لگنی و بستن لوله‌ی فالوپ به بیمارستان مراجعه کرده و مورد جراحی قرار گرفته بودند، بافت اندومتر (یوتوپیک) و خون به عنوان نمونه‌ی شاهد گرفته شد.

معیارهای ورود به مطالعه‌ی حاضر شامل زنان با سن ۴۰-۲۵ سال با دوره‌ی قاعدگی منظم (۳۲-۲۸ روز) بود که در سه ماه قبل از نمونه‌گیری، هیچ داروی هورمونی دریافت نکرده بودند. سعی شد تمام نمونه‌های مورد و شاهد، در فاصله‌ی زمانی بین روزهای ۲۴-۱۹ دوره‌ی قاعدگی که مربوط به مرحله‌ی لوتئال می‌باشد، گرفته شد. میانگین سنی در زنان مبتلا به اندومتریوز ۲ ± ۳۲ سال و همچنین، برای زنان سالم ۲ ± ۳۳ سال بود. ۸ عدد از نمونه‌های بافتی به دلیل آلودگی با بافت‌های دیگر و عدم امکان جداسازی از مطالعه خارج شدند.

استخراج microRNA و سنتز Complementary DNA (cDNA): جهت استخراج RNA از کیت تجاری Trizol (Invitrogen, USA) استفاده شد. جهت بررسی کیفیت و کمیت RNA استخراج شده، از دستگاه نانودراپ (Thermo 2000) و الکتروفورز ژل آگارز ۲ درصد استفاده شد. سنتز cDNA برای microRNAها به صورت دو مرحله‌ای انجام شد. در این آزمایش، از کیت سنتز cDNA سنتاژ (شرکت بن‌یاخته، ایران) استفاده شد که در مرحله‌ی اول، به کمک آنزیم پلیA پلیمراز، تعداد زیادی نوکلئوتید A به انتهای RNAهای کوچک اضافه شد و در مرحله‌ی دوم، سنتز رشته‌ی اول cDNA بر اساس دستورالعمل اختصاصی کیت مورد نظر صورت گرفت.

Real time PCR بررسی بیان microRNA مورد مطالعه با روش PolyA reverse transcription-polymerase chain reaction (PolyA RT-PCR) با دستگاه ABI (Applied Biosystem, USA) انجام شد. توالی پرایمرهای Small nucleolar RNAs, C/D box (SNORD) و miR-135b طراحی شده (شرکت بن‌یاخته، ایران)، برای بررسی بیان ژن استفاده شد (جدول ۱). واکنش RT-qPCR مطابق جدول ۲ با حجم نهایی ۱۳ میکرولیتر تنظیم و برای انجام واکنش مورد استفاده قرار گرفت. دماهای واکنش RT-qPCR بر طبق جدول ۳ انتخاب گردید.

جدول ۱. توالی پرایمرها

ژن	توالی پرایمر
miR-135b	Forward: 5- GTCACAGCGTATGGCTTGCTAA- 3
SNORD	Forward: 5 ATCACTGTAAAACCGTTCCA3

جدول ۲. اجزای لازم برای واکنش Real-time PCR (Real-time polymerase chain reaction) در دستگاه

نام محلول	مقدار (میکرولیتر)
Master syber	۶/۵۰
آب دیونیزه	۴/۲۵
پرایمر Forward	۰/۵۰
پرایمر Reverse universal	۰/۵۰
ROX	۰/۲۵
Template	۱/۰۰
حجم نهایی	۱۳

ROX: 6-Carboxyl-X-Rhodamine

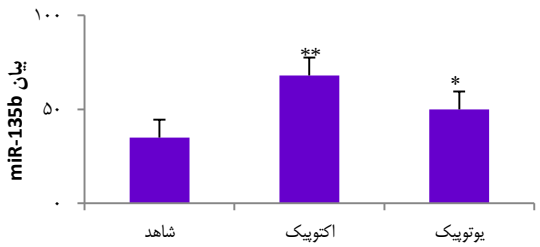
واکاوی آماری: نتایج Real time PCR از طریق محاسبه‌ی اختلاف میانگین $2^{-\Delta ct}$ به دست آمد. واکاوی آماری به منظور مقایسه‌ی میانگین بیان نسبی miR-135b در سه گروه (شاهد، یوتوپیک و اکتوپیک) با استفاده از نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون One-way ANOVA و پس‌آزمون Tukey انجام شد. همچنین، برای نمونه‌های سرم از آزمون t استفاده گردید. $P < ۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. نمودارها با استفاده از نرم‌افزار Graphpad prism رسم گردید.

جدول ۳. برنامه‌ی دمایی Real-time polymerase chain reaction برای microRNA (Real-time PCR)

دما (درجه‌ی سانتی‌گراد)	زمان (ثانیه)	چرخه
۹۵	۱۲۰	۱
۹۵	۵	۴۰
۶۰	۳۰	۴۰

یافته‌ها

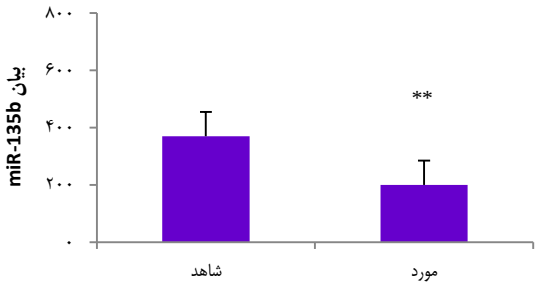
بافت اندومتر: بیان miR-135b در بافت اندومتر بیماران نسبت به افراد سالم در شکل ۱ آمده است. میزان بیان miR-135b در گروه مورد (۱۷ نفر) نسبت به گروه شاهد (۱۷ نفر) افزایش بیان معنی‌داری نشان داد.



شکل ۱. بیان miR-135b $2^{(-\Delta ct)}$ در بافت اندومتر گروه مورد (شامل اکتوپیک، یوتوپیک) (۱۷ نفر) در مقایسه با گروه شاهد (۱۷ نفر)

$^{**}P < ۰/۰۱$ ،$^{*}P < ۰/۰۵$

نمونه‌ی سرم: بیان miR-135b در سرم افراد گروه مورد نسبت به افراد گروه شاهد در شکل ۲ آمده است. میزان بیان miR-135b در سرم بیماران مبتلا به اندومتریوز (۲۵ نفر) نسبت به گروه شاهد (۲۵ نفر) کاهش معنی‌داری نشان داد.



شکل ۲. بیان miR-135b $2^{(-\Delta ct)}$ در سرم نمونه‌های مورد (۲۵ نفر) در مقایسه با نمونه‌های شاهد (۲۵ نفر)

$^{**}P < ۰/۰۱$

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، بیان miR-135b به عنوان نشانگر زیستی تشخیصی- درمانی در اندومتریوز، در بافت اندومتر و سرم بیماران مبتلا به اندومتریوز اندازه‌گیری گردید. نتایج این مطالعه نشان داد که بیان miR-135b به میزان قابل توجهی در بافت اندومتر بیماران مبتلا به اندومتریوز در دو بافت اکتوپیک و یوتوپیک در مقایسه با زنان سالم، افزایش دارد، در حالی که بیان این microRNA در نمونه‌ی سرمی بیماران نسبت به گروه شاهد کاهش می‌یابد. چالش اصلی برای توسعه‌ی ابزارهای درمانی و تشخیصی اندومتریوز، دانش کم ما از پاتولوژی این بیماری می‌باشد (۱۶). مطالعات متعددی نشان داده است که microRNA می‌توانند به عنوان نشانگر زیستی قابل اعتماد تشخیصی- درمانی برای بیماری‌های متعدد انسانی استفاده شوند. microRNAها، نقش اساسی در پیشبرد یا متوقف کردن چرخه‌ی بیماری نظیر سرطان و سایر بیماری‌های پیش‌رونده دارد (۱۰). miR-135b به طور غیر محتملی تنظیم کننده‌ی شاخص ژن HOXA10 در این سلول‌ها شناخته شده است.

در مطالعات مختلف، بیان نابه‌جای miR-135b در تعدادی از سرطان‌ها نظیر سرطان کولورکتال، کارسینوم سلول‌های پوستی، آدنوکارسینوم مدول پانکراس و کارسینومای پاپیلاری تیروئید دیده شده است. جالب است که نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که میزان بیان miR-135b از لحاظ آماری به طور قابل توجهی در نمونه‌های اندومتر گروه مورد نسبت به گروه شاهد در هر دو بافت اکتوپیک و یوتوپیک بیشتر است. اطلاعاتی از بیان بافتی خانواده‌ی miR-135 به خصوص miR-135b در بیماران اندومتریوز گزارش شده است که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد؛ با این تفاوت که در هیچ مطالعه‌ای،

میزان بیان miR-135b در بافت اکتوپیک بیماران اندومتریوز گزارش نشده است.

بیان بالای این microRNAها، باعث سرکوب ژن‌های نیازمند لانه‌گزینی می‌شود که ممکن است این عمل را با کاهش ژن‌های مرتبط با لانه‌گزینی نظیر HOXA10، Janus Kinase-2 و Phosphorylated mothers against decapentaplegic-5 صورت پذیرد (۱۷، ۱۵-۱۴). بنابراین، می‌توان گفت این تغییرات اپی‌ژنتیک در بافت اکتوپیک، رشد غیر کنترل شده‌ی اندومتریوز، گسترش خارج رحمی و مهاجم بودن و شباهت آن به سرطان را تا حدودی توجیه می‌کند.

در مطالعه‌ی حاضر، از لحاظ آماری به طور چشم‌گیری بیان پایین miR-135b در سرم زنان دارای اندومتریوز در مقایسه با گروه شاهد دیده شد. هر چند منشأ دقیق این تغییرات در گردش خون، به طور مشخص واضح نیست. اگر چه مستندات پیشنهاد می‌کند که microRNAها ممکن است از بافت آزاد شده و به گردش خون ریخته شوند. غلظت microRNA درگردش خون بازتابی از سطح بیانی در بافت نمی‌باشد و احتمال دارد بیشتر وابسته به رابطه‌ی تنظیمی پیچیده بین microRNAها و رابطه‌ی تنظیمی بین بافت‌ها باشد که تا کنون اطلاعات زیادی در این مورد در دسترس نیست. این یافته‌ها، پیشنهاد می‌کند که miR-135b ممکن است در پاتوژنز اندومتریوزی از طریق تنظیم ژن‌های هدف آن‌ها درگیر باشد و همچنین، محصولات پروتئینی آن‌ها ممکن است به عنوان هدف‌های بالقوه برای کشف نشانگر زیتس استفاده شوند.

از این رو، پیشنهاد می‌شود در مطالعات پیش‌رو، در کنار بررسی بیان microRNAهای خانواده‌ی ۱۳۵ میزان بیان ژن‌های مرتبط و نیز ارتباط بیان microRNAهای در گردش (سرمی) و بافتی در هر دو بافت اکتوپیک و یوتوپیک بررسی گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد ژنتیک با کد اخلاق IR.SSU.MEDICAL.REC.1396.168 مصوب دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد می‌باشد. بدین وسیله، نویسندگان از این دانشگاه و پژوهشکده‌ی تولید مثل و ناباروری یزد به خاطر حمایت مالی این مطالعه سپاسگزاری می‌نمایند.

References

1. Taylor RN, Lebovic DI, Mueller MD. Angiogenic factors in endometriosis. Ann N Y Acad Sci 2002; 955: 89-100.
2. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. Hum Reprod 1991; 6(4): 544-9.
3. Gurates B, Bulun SE. Endometriosis: the ultimate hormonal disease. Semin Reprod Med 2003; 21(2): 125-34.
4. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. Am J Reprod Immunol 2003; 50(1): 48-59.
5. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (Macaca mulatta) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Fundam Appl Toxicol 1993; 21(4): 433-41.
6. Simpson JL, Bischoff FZ, Kamat A, Buster JE, Carson SA. Genetics of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30(1): 21-40.
7. Peterson CL, Laniel MA. Histones and histone modifications. Curr Biol 2004; 14(14): R546-R551.
8. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. Cell 2009; 136(2): 215-33.
9. Kroh EM, Parkin RK, Mitchell PS, Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). Methods 2010; 50(4): 298-301.
10. Teague EM, Print CG, Hull ML. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. Hum Reprod Update 2010; 16(2): 142-65.
11. Tanaka M, Oikawa K, Takanashi M, Kudo M, Ohyashiki J, Ohyashiki K, et al. Down-regulation of miR-92 in human plasma is a novel marker for acute leukemia patients. PLoS One 2009; 4(5): e5532.
12. Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, Shamburek RD, Remaley AT. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. Nat Cell Biol 2011; 13(4): 423-33.
13. Nagel R, le SC, Diosdado B, van der Waal M, Oude Vrielink JA, Bolijn A, et al. Regulation of the adenomatous polyposis coli gene by the miR-135 family in colorectal cancer. Cancer Res 2008; 68(14): 5795-802.
14. Navarro A, Diaz T, Martinez A, Gaya A, Pons A, Gel B, et al. Regulation of JAK2 by miR-135a: prognostic impact in classic Hodgkin lymphoma. Blood 2009; 114(14): 2945-51.
15. Petracco R, Grechukhina O, Popkhadze S, Massasa E, Zhou Y, Taylor HS. MicroRNA 135 regulates HOXA10 expression in endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(12): E1925-E1933.
16. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 1927; 14(4): 422-69.
17. Cho S, Mutlu L, Grechukhina O, Taylor HS. Circulating microRNAs as potential biomarkers for endometriosis. Fertil Steril 2015; 103(5): 1252-60.

DOI: 10.22122/jims.v36i471.9686 Published by Vesnu Publications

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 36, No. 471, 3rd Week, May 2018**

Received: 18.02.2018 Accepted: 12.05.2018 Published: 05.05.2018

miR-135b as a Diagnostic Biomarker in Patients with Endometriosis

Seyed Mehdi Kalantar[1], Noorodin Karami[2], Sadegh Zarei[3], Seyed Hamidreza Mirabutalebi[2], Fatemeh Montazeri[4], Amir Abdian-Asl[5], Mehrdad Talebi-Andavari[2]

Original Article

Abstract

Background: Endometriosis is an estrogen-dependent disorder in which endometrial cells that are in the normal state of the uterus are seen outside the uterus. The disease is one of the most common and costly diseases in women with an estimated 176 million female infections in the world and a financial burden of about 11 billion dollars per year. In addition to existing therapies, the use of epigenetic factors, and in particular, assessment of the expression of microRNAs is effective in the diagnosis and treatment of the disease. The aim of this study was to evaluate the expression of miR-135b in endometriosis, so that through identifying changes in these microRNAs, it could be used in diagnosis and treatment.

Methods: From 25 cases with endometriosis and 25 healthy subjects (control) tissue and serum samples were taken. First, RNA extraction was performed and then, using the polyA reverse transcription-polymerase chain reaction (polyA RT-PCR) and real-time polymerase chain reaction, miR-135b expression was investigated.

Findings: The expression of mir-135b significantly increased in endometrial tissue of patients with endometriosis in both ectopic and uterine tissues compared to healthy women; while the expression of this microRNA in the serum samples of patients decreased compared to control group.

Conclusion: Considering significant changes in both eutopic/ectopic samples and serum samples in patients with endometriosis compared with controls, miR-135b may be considered as a diagnostic and therapeutic biomarker for endometriosis.

Keywords: Endometriosis, Serum, miR-135b

Citation: Kalantar SM, Karami N, Zarei S, Mirabutalebi SH, Montazeri F, Abdian-Asl A, et al. **miR-135b as a Diagnostic Biomarker in Patients with Endometriosis.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(471): 241-5.

1- Professor, Department of Genetics, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
2- MSc Student, Department of Genetics, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
3- PhD Student, Department of Biochemistry, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
4- PhD Student, Research and Clinical Center for Infertility, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
5- MSc Student, Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
Corresponding Author: Seyed Hamidreza Mirabutalebi, Email: mirabutalebi93@gmail.com