

مقاله پژوهشی

پیش بینی و بررسی نقش پلی مورفیسم ژن SOCS1 در بیماریزایی مالتیپل اسکلروزیس با تغییر محل اتصال میکرو RNA ها

مجید پهلوان کاخکی^۱، معصومه حیدری^۱، ناهید رخش^۲، مهرداد بهمنش^۳، عباس نیک روش^{۴*}

^۱کارشناس ارشد ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران
^۲کارشناس ارشد اکولوژی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
^۳دانشیار ژنتیک، گروه ژنتیک مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
^۴استادیار ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
نویسنده مسئول: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
پست الکترونیک: Abbasnikravesh@nkums.ac.ir

وصول: ۱۳۹۲/۸/۵؛ اصلاح: ۱۳۹۲/۹/۳۰؛ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۱/۶

چکیده

زمینه و هدف: بیماری مالتیپل اسکلروزیس (ام اس) یک بیماری تخریب کننده میلین در سیستم عصبی مرکزی می باشد که سبب شناسی ناشناخته ای دارد. شیوع ام اس در جهان و از جمله ایران افزایش یافته است. ارتباط ژن *SOCS1* (Suppressor of Cytokine Signaling) با بیماری ام اس بواسطه اسنیپ *rs 243324* در چندین مطالعه بررسی و مورد تایید قرار گرفته است. با ورود میکرو RNA ها (*miRNAs*) به دنیای یافته های ژنتیکی، نقش آنها در بیماری ام اس مورد ارزیابی واقع شده است. از آنجا که *miRNA* ها واحدهای عملکردی کوچکی هستند، تغییرات تک نوکلئوتیدی در توالی پیش سازها، فرم بالغ و همچنین در توالی هدف آنها ممکن است باعث تغییر در عملکرد بیولوژیک آنها شود.

مواد و روش کار: در این مطالعه، توالی اسنیپ *rs 243324* از پایگاه اینترنتی NCBI دریافت گردید. با کمک پایگاه اینترنتی *miRBase* همولوژی موجود در توالی جایگاه اسنیپ در دو حالت وجود و عدم وجود آل خطر با *miRNA* های مختلف مورد آنالیز واقع گردید. یافته ها: بررسی های انجام شده نشان می دهند که توالی شامل اسنیپ *rs 243324* در ناحیه 5'-UTR ژن *SOCS1* با توالی میکرو RNA های *hsa-miR-4732-5p*، *hsa-miR-3976*، *hsa-miR-4727-3p* و *hsa-miR-4793-5p* همولوژی دارد و این همولوژی با تغییر آل C به T در محل اسنیپ تحت تاثیر قرار می گیرد.

نتیجه گیری: تغییر ایجاد شده بواسطه اسنیپ *rs 243324* می تواند تغییری بالقوه در جایگاه اتصال چند میکرو RNA ایجاد کند و پیش بینی می شود با تغییر در میزان بیان ژن *SOCS1* در بیماریزایی ام اس موثر باشد که بررسی آن پیشنهاد می گردد. در صورت تایید نقش *miRNA* های ذکر شده بر بیان ژن *SOCS1* این ژن می تواند در کنار داروهای در دسترس برای ام اس، هدفی برای توسعه روش های جدید درمانی باشد.

واژه های کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس، میکرو RNA ها، ژن *SOCS1*

مقدمه

محیط در کنار هم در تخریب میلین و بیماری زایی ام اس تاکید دارند [۲،۱]. متأسفانه بررسی های اپیدمیولوژی اخیر نشان می دهند که نرخ بروز این بیماری در جامعه جهانی در حال افزایش است و جمعیت ایران نیز از این مسئله مستثنی نیست [۴،۳]. بیماری ام اس در مسیر بیماریزایی خود باعث ایجاد ناتوانی های مختلفی در افراد

در بیماری مالتیپل اسکلروزیس، با هدف قرار گرفتن غلاف میلین، اعصاب سیستم عصبی مرکزی دچار التهاب و تخریب می شوند. محققان بر نقش دو عامل ژنتیک و

می شود و از آنجا که این بیماری افراد بالغ جوان را بیشتر از سایر افراد جامعه درگیر می کند، در نتیجه منجر به حذف نیروی کارآمد جامعه می شود. تا کنون درمان های مختلفی برای بیماران ام اس فراهم شده است که می توان به داروهایی چون اینترفرون بتا^۱، ناتالیزوماب^۲، گلاتیرامراسات^۳ و غیره اشاره کرد که این داروها بیشتر در مرحله حاد بیماری نقش خود را بازی می کنند. با وجود مطالب ذکر شده نیاز به درمان های جدید برای این بیماری از اهمیت خاصی برخوردار است. در سال ۲۰۰۱ میکرو RNA ها^۴ بعنوان نوعی از RNA ها که در تنظیم بیان ژن ها نقش بسزایی را ایفا می کنند، پا به عرصه مطالعات ژنتیکی گذاشتند [۵]. با توجه به توانایی بالقوه این مولکول های کوچک RNA، پژوهش های زیادی در ارتباط با نقش آنها در بیماری های مختلف از جمله بیماری‌زایی ام اس انجام گردیده است [۶]. این RNA ها در سطوح مختلف سیستم ایمنی نقش بازی می کنند [۷] و می توانند بسیاری از پاسخ های ایمنی را در شرایط مختلف فیزیولوژیک بدن به واسطه تنظیم سیستم ایمنی اکتسابی و ذاتی، تنظیم کنند [۸].

میکرو RNA ها با اتصال به mRNA هدف باعث تجزیه و یا جلوگیری از ترجمه آن می شوند [۹]. توالی ۸ نوکلئوتیدی در miRNA وجود دارد که مکمل قسمت خاصی از توالی mRNA هدف می باشد و ناحیه Seed نامیده می شود. در صورتی که اتصال بطور کامل اتفاق بیفتد mRNA هدف تجزیه خواهد شد، اما اگر این اتصال در یک یا چند نوکلئوتید از این ناحیه صورت نگیرد، تنها از ترجمه mRNA هدف جلوگیری خواهد شد [۱۰]. از طرفی وجود اسنیپ ها در توالی ژنوم انسان بعنوان شایعترین تنوع ژنتیکی باعث می شود که معادلات، در تنظیم بیان ژن ها توسط miRNA ها اندکی تغییر کند. بروز اسنیپ ها می تواند پردازش miRNA ها را افزایش دهد یا از بین ببرد و علاوه بر این می تواند محل پردازش آن ها را تغییر دهد. از آنجا که miRNA ها واحدهای عملکردی کوچکی هستند، تغییرات تک نوکلئوتیدی در

توالی پیش سازهای آن ها و نیز در miRNA های بالغ ممکن است باعث تغییر در عملکرد بیولوژیک آن ها شود. یکی از ژن هایی که به تازگی ارتباط آن با بیماری ام اس گزارش گردیده است، ژن SOCS1 می باشد که نقش سرکوب کننده سیگنال دهی سیتوکین ها را برعهده دارد و سیتوکین ها خود از عوامل اصلی ایجاد التهاب در بیماری ام اس می باشند. در مطالعه صورت گرفته در سال ۲۰۱۱ ارتباط معنی داری بین اسنیپ rs ۲۴۳۳۲۴ و بیماری ام اس نشان داده شد [۱۱]. این اسنیپ در ناحیه ترجمه نشدنی 5' ژن SOCS1 واقع شده است. امروزه مطالعات بیوانفورماتیک نقش بسزایی را در برنامه ریزی و پیش بینی آزمایشات بالینی برعهده دارند. استفاده از این مطالعات باعث کاهش هزینه ها و برنامه ریزی درست در امتداد پیشرفت آزمایشات بالینی می شود. در این مطالعه ما سعی داریم تا با استفاده از الگوریتم های پیشرفته موجود در شناسایی و بررسی میکرو RNA ها، به بررسی نقش بالقوه اسنیپ rs ۲۴۳۳۲۴ در اتصال miRNA ها به ژن SOCS1 و نیز اثر آن در بیماری‌زایی ام اس بپردازیم.

روش کار

توالی ژن SOCS1 (با شماره دستیابی NC_000016.9) از پایگاه اینترنتی NCBI (قابل دسترسی در <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) به دست آمد. موقعیت اسنیپ rs ۲۴۳۳۲۴ با استفاده از پایگاه داده اسنیپ ها (قابل دسترسی در <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>) مورد شناسایی واقع شد و با استفاده از نرم افزار SNP-RFLPING مورد تایید قرار گرفت. به منظور بررسی همولوژی محل اتصال میکرو RNA ها در جایگاه اسنیپ از پایگاه اطلاعاتی miRBase (قابل دسترسی در <http://www.miRBase.org>) استفاده و توالی موجود در ناحیه اسنیپ مورد ارزیابی واقع شد [۱۲]. همولوژی توالی اسنیپ rs ۲۴۳۳۲۴ در دو حالت وجود و عدم وجود آلل خطر با توالی miRNA های مختلف آنالیز شد. علاوه بر این آنالیز های بیشتر نیز با استفاده از نرم افزار TargetScan (قابل دسترسی در <http://www.targetscan.org>) انجام گرفت [۱۳].

- 1 -Interferon-β
- 2 -Natalizumab
- 3 -Glatiramer acetate
- 4 -miRNAs

یافته ها

بررسی ها نشان می دهند که اسنپ rs ۲۴۳۳۲۴ دارای دو آلل مختلف C و T می باشد که آلل T خطر نسبی را در ابتلا به ام اس ایجاد می کند (شکل ۱). علاوه بر این، نتایج ما نشان می دهند که محل وجود اسنپ ۲۴۳۳۲۴ rs دارای آلل محافظ C، در ناحیه ۵-UTR ژن SOCS1 با توالی چند میکرو RNA خاص همولوژی دارد. این

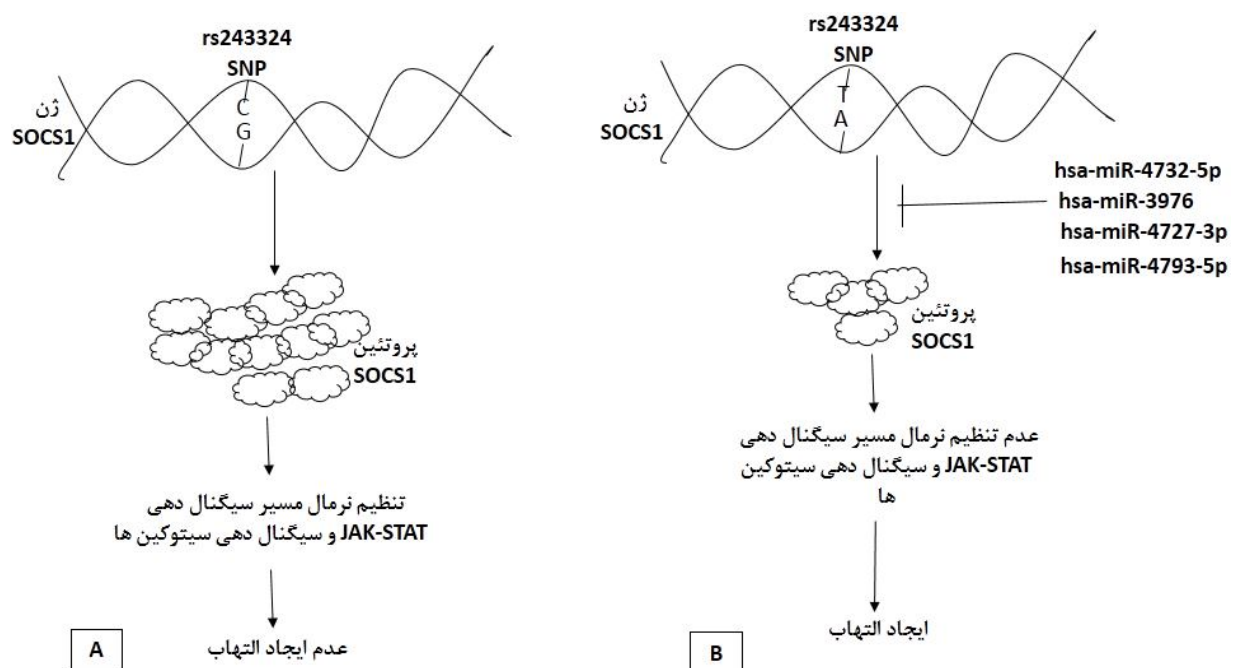
میکرو RNA ها شامل hsa-miR-4732-5p، hsa-miR-4793-5p و hsa-miR-4727-3p، 3976 باشند که وجود همولوژی در توالی اسنپ مورد نظر بطور بالقوه می تواند جایگاه اتصالی برای میکرو RNA های ذکر شده باشد (جدول ۱). تغییر ایجاد شده به واسطه ایجاد آلل خطر T، محل اتصال بالقوه میکرو RNA های ذکر شده را تحت تاثیر قرار می دهد (جدول ۲). بر اساس آنالیز

Homo_sapiens_EnsEMBL:chromosome:NCBI36:16:1

CTTCCCACATCGTGGCATGGGAGGAGACTGCTGCTGCTCTGTGTGCCCTGAGACCAGACG
CCTCCTCAGAGAGAACTGGGCCCTATTCTACCTCTCATTGCGATACCCGACATTCTCAAC
AGCATCACCACAGTGAGGGCCCATGGACATGAGGAATCTTCCTGC [C/T] CCACACTCTA
ACGTCCCCAGCCTGCTGCGTGCTAGCTCTTGTGCCTAGTTTCATAGTTCTGCAAGTTCT
TTGCCCCCTATGTCACCGCTACTGGTCCTTGCTGTCAGCTGCTGACACCTAATTTGTCAC

rs243324 SNP

شکل ۱: بخشی از توالی ژن SOCS1 که حاوی توالی اسنپ rs ۲۴۳۳۲۴ می باشد. این اسنپ دارای دو آلل C و T می باشد که آلل T آلل موتان بوده و محل اتصال چندین میکرو RNA را تغییر می دهد.



شکل ۲: مدل پیشنهادی ارائه شده به منظور نشان دادن نقش اسنپ rs ۲۴۳۳۲۴ در تغییر محل اتصال میکرو RNA ها و اثر این پدیده در بیماری ام اس. A: در حضور آلل C که آلل طبیعی است، بیان ژن در حد طبیعی حفظ شده و التهاب ایجاد نمی شود. B: حضور آلل خطر T باعث ایجاد همولوژی در توالی مذکور با چندین میکرو RNA می شود که این میکرو RNA ها با کاهش بیان ژن SOCS1 که مهمترین تنظیم کننده سیگنال دهی سیتوکین ها می باشد، باعث سیگنال دهی لجام گسیخته آن ها و ایجاد التهاب می شوند.

جدول ۱: نتایج آنالیز توالی اسنیپ در حضور آلل خطر T. در حضور آلل T چندین محل بالقوه اتصال برای میکرو RNA های مختلف ایجاد می شود که این حالت در حضور آلل C وجود ندارد.

میکرو RNA	*امتیاز	E-value	**تطابق با هدف
hsa-miR-4732-5p	۶۹	۱/۲	UserSeq aucuuccugcuccacacucua 4732-5p agcuuccugcucccugcucua
hsa-miR-3976	۶۵	۲/۶	UserSeq aaucuuccugcuc 3976 aaucuuccugcuc
hsa-miR-4727-3p	۶۵	۲/۶	UserSeq gaaucuuccugcuccacacucu 4727-3p gaaucugccagcuucccacuau
hsa-miR-4793-5p	۶۱	۵/۶	UserSeq cuuccugcuccaca 4793-5p cauccugcuccaca

*: Score, **: Alignment

جدول ۲: نتایج آنالیز توالی اسنیپ در حضور آلل C. با وجود آلل C تنها یک جایگاه بالقوه اتصال برای میکرو RNA ها مشاهده می گردد که e-value آن در حضور آلل خطر تغییر چشم گیری می کند.

میکرو RNA	*امتیاز	E-value	**تطابق با هدف
hsa-miR-4732-5p	۶۰	۶/۸	UserSeq aucuuccugcccccacacucua 4732-5p agcuuccugcucccugcucua

*: Score, **: Alignment

بحث

در این مطالعه نقش اسنیپ RS ۲۴۳۳۲۴ واقع در ژن SOCS1 در بیان این ژن که یکی از کاندید های جدید در مسیر بیماری‌زایی ام اس است مورد بررسی قرار گرفت. همگام با سایر مطالعاتی که بیان می کنند، تغییرات ایجاد شده در ژن ها بواسطه وجود اسنیپ می تواند بر جایگاه اتصال میکرو RNA ها تاثیر گذاشته و با تغییر در توالی، زمینه را برای تغییرات بالقوه در بیان ژن ها فراهم کند، نشان داده شد که وجود اسنیپ RS ۲۴۳۳۲۴ در ناحیه

انجام شده توسط miRBase تبدیل آلل C به آلل T باعث می شود که همولوژی جایگاه اسنیپ RS ۲۴۳۳۲۴ با میکرو RNA hsa-miR-4732-5p با e-value=۶/۸ (score:60) برای همان جایگاه به e-value=۱/۲ تبدیل شده (score:69) و علاوه بر این همولوژی جایگاه های اتصال دیگری برای میکرو RNA های hsa-miR-3976 با e-value=۲/۶ (score:65) و hsa-miR-4727-3p با e-value=۲/۶ (score:65) و hsa-miR-4793-5p با e-value=۵/۶ (score:61) ایجاد گردد.

پیشرونده ثانویه (SP^2) و پیشرونده اولیه (PP^3) بیان متفاوتی از ژن SOCS1 دیده شده است [۱۷]. با توجه به مطالب ذکر شده، تغییر بالقوه در بیان ژن SOCS1 که به واسطه وجود اسنیپ ۲۴۳۳۲۴ rs ایجاد می شود، احتمالاً می تواند در سیر بیماریزایی ام اس موثر بوده و یا اثرات درمانی داشته باشد. وجود پتانسیل بالای miRNA ها در زمینه کنترل بیان ژن ها باعث شده است تا به عنوان اهداف دارویی نیز به آنها توجه شود. امروزه محققان تلاش می کنند تا بتوانند علاوه بر داروهای معمول موجود، از miRNA ها نیز بعنوان داروهای در اندازه نانو استفاده کنند تا بتوانند سیر بیماری ام اس را کنترل کنند. علاوه بر این مطالعات زیادی در زمینه نقش اسنیپ ها در تغییر محل اتصال میکرو RNA ها در بیماری های مختلف صورت گرفته است. لندی^۴ و همکاران نشان دادند که چندین پلی مورفیسم موجود در ژن های مستعد کننده سرطان کلورکتال باعث تغییر در محل اتصال میکرو RNA ها شده و با تغییر بیان ژن ها، ارتباط معنی داری با استعداد ابتلاء افراد به این بیماری دارند [۱۸]. سان^۵ و همکاران نیز نشان دادند که وجود اسنیپ ها در ژن های کد کننده میکرو RNA ها می تواند عملکرد و پردازش آنها را تحت تاثیر قرار دهد [۱۹]. با استفاده از الگوریتم های کامپیوتری پیشرفته ساندرز^۶ و همکاران اسنیپ های مختلفی را نشان دادند که می توانند به صورت بالقوه روی بیان ژن ها و تنظیم آنها از طریق میکرو RNA ها تاثیر بگذارند [۲۰].

در نهایت با استفاده از نتایج این مطالعه و مطالعات بیان این ژن که قبلاً انجام شده است پیشنهاد می شود که بالا نگه داشتن بیان ژن SOCS1 که خود بیان لجام گسیخته سیتوکین های التهابی را تنظیم می کند، می تواند مسیر درمانی جدیدی در ارتباط با ام اس و با استفاده از میکرو RNA ها باشد. این در حالی است که بیان این ژن تحت تاثیر miR-155 نیز قرار گرفته که این miRNA نیز از طریق ژن FoxP3 و SOCS1 نقش مهمی را در ایجاد و

ترجمه نشدنی^۷ ژن SOCS1 باعث تغییر در اتصال میکرو RNA های miR-3976، miR-4732-5p و miR-4727-3p و miR-4793-5p شده که می تواند بطور بالقوه بیان ژن SOCS1 را تحت تاثیر قرار دهد. ژن SOCS1 عضوی از خانواده ۸ عضوی SOCS می باشد که مهمترین تنظیم کننده و سرکوب کننده سیگنال دهی سیتوکین ها می باشد. مطالعه صورت گرفته توسط Vandenbroeck و همکارانش نشان داد که این اسنیپ می تواند با استعداد ابتلا افراد به بیماری ام اس در ارتباط باشد. علاوه بر این همانطور که نشان داده شد تغییری که به واسطه وجود این اسنیپ در توالی ژن اتفاق می افتد می تواند باعث تغییرات بالقوه ای در اتصال چندین میکرو RNA شود. نقش میکرو RNA های ذکر شده در این مطالعه هنوز به صورت آزمایشگاهی در بیماری ام اس مورد ارزیابی واقع نشده است. تنها مطالعه صورت گرفته بر روی این میکرو RNA ها در بیماری لوسمی میلوئید حاد و توسط Ramsingh و همکارانش بوده است [۱۴]. مطالعه ما نشان داد که تغییری که به واسطه ایجاد یک پلی مورفیسم در توالی بالادست ژن SOCS1 ایجاد می شود می تواند اتصال میکرو RNA ها را به این محل تحت تاثیر قرار دهد. نحوه عملکرد میکرو RNA ها در تنظیم بیان ژن ها به واسطه جفت شدن میکرو RNA با mRNA ژن هدف صورت می گیرد. وجود اسنیپ ۲۴۳۳۲۴ rs می تواند توانایی میکرو RNA ها را برای اتصال به بالادست ژن SOCS1 برای تنظیم رونویسی آن تحت تاثیر قرار دهد و بنابراین تنظیم متفاوتی را از بیان ژن باعث شود (شکل ۲). علاوه بر این از آنجا که میکرو RNA ها از لحاظ توالی با یکدیگر تفاوت های کمی دارند، گاهی تنها تفاوت در یک نوکلئوتید از توالی ۱۸-۲۲ نوکلئوتیدی آنها می تواند باعث تبدیل یک میکرو RNA به دیگری و در نتیجه تنظیم ژن های دیگری شود. تفاوت در بیان ژن SOCS1 در مدل حیوانی بیماری ام اس (EAE) دیده شده است بطوریکه در مرحله حاد بیماری نسبت به مرحله مزمن، بیان ژن افزایش می یابد [۱۶، ۱۵]. علاوه بر این در انواع مختلف بیماری EAE شامل عود کننده - بهبود پذیر (RR^1)،

2-Secondary Progressive

3-Primary Progressive

4-Landi

5-SUN

6-Saunders

1-Relapsing Remitting

رسد که اسنیپ‌ها مانند rs ۲۴۳۳۲۴ در ژن SOCS1 می‌توانند جایگاه اتصال میکروRNAها را تغییر داده و بنابراین در بیماری‌های ام‌اس از طریق تغییر در میزان بیان ژن‌های هدف آنها، نقش داشته باشند که همین عامل نیز می‌تواند پتانسیل درمانی جدیدی برای ام‌اس باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله بر خود لازم می‌دانیم تا از زحمات ارزشمند سرکار خانم زینب شیروانی فارسانی قدردانی نماییم. این مطالعه بوسیله هیچ موسسه‌ای حمایت مالی نشده است.

حفظ سلول‌های T تنظیم‌کننده بازی می‌کند [۲۱]. علاوه بر این، نتایج ما تایید کننده این مطلب است که تغییرات ایجاد شده در ژن‌ها می‌تواند بطور بالقوه از طریق مکانیسم تنظیمی میکروRNAها بر بیان ژن‌ها تاثیر بگذارد. نتایج به دست آمده از این پژوهش نیازمند انجام مطالعات آزمایشگاهی بیشتر در گروه‌های مستقلی از بیماران و افراد کنترل می‌باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه صورت گرفته، اینطور بنظر می‌

References

1. Baranzini SE and Nickles D, Genetics of multiple sclerosis: swimming in an ocean of data, *Current Opinion in Neurology*, 2012; 25(3): 239-245.
2. Gourraud PA, Harbo HF, Hauser SL, and Baranzini SE, The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review, *Immunological reviews*, 2012; 248(1): 87-103.
3. Etemadifar M and Maghzi AH, Sharp increase in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran, *Multiple Sclerosis Journal*, 2011; 17(8): 1022-1027.
4. Benito-León J, Are the prevalence and incidence of multiple sclerosis changing? *Neuroepidemiology*, 2011; 36(3): 148-149.
5. Kakhki MP, Nikravesh A, and Kokhaei P, MicroRNAs as Diagnostic and Therapeutic Targets in Multiple Sclerosis, *Advances in Neuroimmune Biology*, 2013; 4(1): 67-76[Persian].
6. Junker A, Hohlfield R, Meinel E, The emerging role of microRNAs in multiple sclerosis, *Nat Rev Neurol*, 2011; 7(1): 56-9.
7. Pahlevan Kakhki M, Nikravesh A, Rakhshi N, Heidary M, MicroRNAs in Multiple Sclerosis, *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences*, 2013; 5(1): 185-193[Persian].
8. Carissimi C, Fulci V, Macino G, MicroRNAs: novel regulators of immunity, *Autoimmun Rev*, 2009; 8(6): 520-4.
9. Dai R, Ahmed SA, MicroRNA, a new paradigm for understanding immunoregulation, inflammation, and autoimmune diseases, *Transl Res*, 2011; 157(4): 163-79[Persian].

10. Tufekci KU, Oner MG, Genc S, Genc K, MicroRNAs and multiple sclerosis, *Autoimmune diseases* 2011; 807426(1): 1-27.
11. Vandenbroeck K, Alvarez J, Swaminathan B, Alloza I, Matesanz F, Urcelay E, "et al", A cytokine gene screen uncovers SOCS1 as genetic risk factor for multiple sclerosis, *Genes Immun*, 2011; 13(1): 21-8.
12. Griffiths-Jones S, Saini HK, Van Dongen S, Enright AJ, miRBase: tools for microRNA genomics, *Nucleic acids research*, 2008; 36(suppl 1): D154-D158.
13. Lewis BP, Burge CB, and Bartel DP, Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets, *Cell*, 2005; 120(1): 15-20.
14. Ramsingh G, Koboldt DC, Trissal M, Chiappinelli KB, Wylie T, Koul S, "et al", Complete characterization of the microRNAome in a patient with acute myeloid leukemia, *Blood*, 2010; 116(24): 5316-5326.
15. Maier J, Kincaid C, Pagenstecher A, Campbell IL, Regulation of signal transducer and activator of transcription and suppressor of cytokine-signaling gene expression in the brain of mice with astrocyte-targeted production of interleukin-12 or experimental autoimmune encephalomyelitis, *Am J Pathol*, 2002; 160(1): 271-88.
16. Stark JL and Cross AH, Differential expression of suppressors of cytokine signaling-1 and -3 and related cytokines in central nervous system during remitting versus non-remitting forms of experimental autoimmune encephalomyelitis, *Int Immunol*, 2006; 18(2): 347-53.

17. Berard JL, Kerr BJ, Johnson HM, and David S, Differential expression of SOCS1 in macrophages in relapsing-remitting and chronic EAE and its role in disease severity. *Glia*, 2010; 58(15): 1816-26.
18. Landi D, Gemignani F, Naccarati A, Pardini B, Vodicka P, Vodickova L, "et al", Polymorphisms within micro-RNA-binding sites and risk of sporadic colorectal cancer, *Carcinogenesis*, 2008; 29(3): 579-584.
19. Sun G, Yan J, Noltner K, Feng J, Li H, Sarkis DA, "et al", SNPs in human miRNA genes affect biogenesis and function, *Rna*, 2009; 15(9): 1640-1659.
20. Saunders MA, Liang H, and Li W-H, Human polymorphism at microRNAs and microRNA target sites, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007; 104(9): 3300-3305.
21. Lu LF, Thai TH, Calado DP, Chaudhry A, Kubo M, Tanaka K, "et al", Foxp3-dependent microRNA155 confers competitive fitness to regulatory T cells by targeting SOCS1 protein, *Immunity*, 2009; 30(1): 80-91.

Original Article

The prediction and analysis of SOCS1 SNPs in the pathogenesis of Multiple Sclerosis with the alternation of some MicroRNAs binding sites

Kakhki MP¹, Heidary M¹, Rakhshi N², Behmanesh M³, Nikravesh A^{4*}

¹MS.c in Molecular Genetics, Faculty of Basic Sciences, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran

²MS.c in Molecular Ecology, Department of Molecular Sciences, School of Medicine, North Khorassan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

³Associate professor in Molecular Genetics, Department of Genetics, Faculty of Biology Science, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

⁴Assistant professor in Molecular Genetics, Department of Molecular Sciences, School of Medicine, North Khorassan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

* **corresponding Author:**
Ph.D, Assistant professor in Molecular Genetics, Department of Molecular Sciences, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
E-mail: Abbasnikravesh@nkums.ac.ir

Abstract

Background & objectives: Multiple Sclerosis (MS) is a neurodegenerative disease in the central nervous system with an unknown etiology. The prevalence of MS increased worldwide including Iran. The association of rs243324 SNP of SOCS1 gene with MS was evaluated by Vandenbroeck. Also many studies evaluated the role of miRNAs in the pathogenesis of MS. Since miRNAs are small functional units, single base changes in the precursor elements, the mature miRNA sequence and their target gene sequences may drive alteration in their biological function.

Material & Methods: In this study, the sequence of rs243324 SNP obtained from NCBI database. The analysis of the sequence of SNP in the presence and absence of the risk allele evaluated via miRBase algorithm.

Results: Our results revealed that, the sequence of rs243324 SNP is homologous with the sequence of some miRNAs including: hsa-miR-4732-5p, hsa-miR-3976, hsa-miR-4727-3p and hsa-miR-4793-5p and can change their binding sites and this homology affected by alternation of C to T allele of SNP

Conclusion: miRNAs regulate the gene expression at the post-transcriptional level by repression or degradation of their mRNA targets. rs243324 SNP can change the binding sites of some miRNAs and may be effective in the pathogenesis of MS through the change of SOCS1 expression. After demonstration in expression level, SOCS1 can be proposed as a new potential therapeutic target for MS.

Keywords: Multiple Sclerosis, microRNAs, SOCS1 gene

Submitted: 27 Oct 2013

Revised: 27 Dec 2013

Accepted: 26 Jan 2014