مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
زمستان ۱۳۹۲؛۵(۴):۷۱۳-۷۰۷

Journal of North Khorasan University of Medical Sciences
Winter2013;5(4): 707-713

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 رخشی[۲]، مهرداد بهمنش[۳]، عباس نیک روش[۴]*

[۱]کارشناس ارشد ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران
[۲]کارشناس ارشد اکولوژی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
[۳]دانشیار ژنتیک، گروه ژنتیک مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
[۴]استادیار 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:۹۲/۸/۵اصلاح:۹۲/۹/۳۰ پذیرش:۹۲/۱۱/۶

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 ۲۴۳۳۲۴ 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 ۲۴۳۳۲۴ از پایگاه اینترنتی NCBI دریافت گردید. با کمک پایگاه اینترنتی miRBase همولوژی موجود در توالی جایگاه اسنیپ در دو حالت وجود و عدم وجود آلل خطر با miRNA های مختلف مورد آنالیز واقع گردید.*

یافته ها: *بررسی های انجام شده نشان می دهند که توالی شامل اسنیپ rs ۲۴۳۳۲۴ 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 آلل C به T در محل اسنیپ تحت تاثیر قرار می گیرد.*

نتیجه گیری: *تغییر ایجاد شده بواسطه اسنیپ rs ۲۴۳۳۲۴ می تواند تغییری بالقوه در جایگاه اتصال چند میکروRNA 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، میکروRNA ها، ژن SOCS1*

مقدمه

در بیماری مالتیپل اسکلروزیس، با هدف قرار گرفتن غلاف میلین، اعصاب سیستم عصبی مرکزی[1] دچار التهاب و تخریب می شوند. محققان بر نقش دو عامل ژنتیک و محیط در کنار هم در تخریب میلین و بیماری زایی ام اس تاکید دارند [۲،۱]. متاسفانه بررسی های اپیدمیولوژی اخیر نشان می دهند که نرخ بروز این بیماری در جامعه جهانی درحال 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

1- CNS

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15]

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 کارامد جامعه می شود. تا کنون درمان های مختلفی برای بیماران ام اس فراهم شده است که می توان به داروهایی چون اینترفرون بتا[1]، ناتالیزوماب[2]، گلاتیرامراستات[3] 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[4] 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 دسترس در http://www.ncbi.nlm.nih.gov) به دست آمد. موقعیت اسنیپ rs ۲۴۳۳۲۴ با استفاده از پایگاه داده اسنیپ ها (قابل دسترس 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 دسترس 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 دسترس در http://www.targetscan.org) انجام گرفت [۱۳].

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

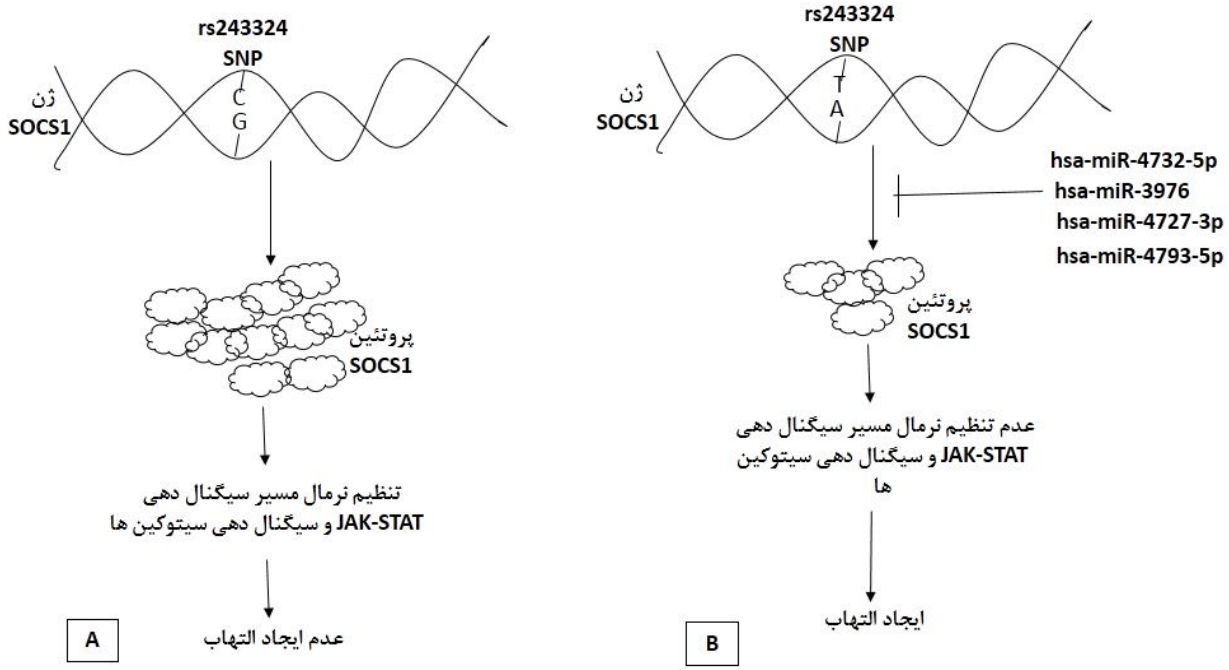
[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15]

یافته ها

بررسی ها نشان می دهند که اسنیپ 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 اسنیپ ۲۴۳۳۲۴ rs دارای آلل محافظ C، در ناحیه ۵-UTR ژن SOCS1 با توالی چند میکرو RNA خاص هموژی دارد. این میکرو RNA ها شامل hsa-miR-4732-5p، hsa-miR-3976، hsa-miR-4727-3p و hsa-miR-4793-5p می باشند که وجود هموژی در توالی اسنیپ 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



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



شکل ۲: مدل پیشنهادی ارائه شده به منظور نشان دادن نقش اسنیپ ۲۴۳۳۲۴ rs در تغییر محل اتصال میکرو RNA ها و اثر این پدیده در بیماریزایی 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 هموژی 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.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15]

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.

میکروRNA	*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 aucuuccugccccacacucua | ||||||| || ||||| 4732-5p agcuuccugcucccugcucua

*: Score، **: Alignment

انجام شده توسط miRBase تبدیل آلل C به آلل T باعث می شود که همولوژی جایگاه اسنیپ rs ۲۴۳۳۲۴ با میکرو miR-4732-5p RNA بـــا e-value=۶/۸ (score:60) بـرای همـان جایگـاه بـه e-value=۱/۲ تبـدیل شـده (score:69) و علاوه بر این همولوژی جایگاه هـای اتصـال دیگری برای میکـرو RNA هـای miR-3976 بـا e- ۲ /۶ value= (score:65)، miR-4727-3p بـــا e-=۲/۶ value(score:65) و miR-4793-5p بـــا e-value=۵/۶ (score:61) ایجاد گردد.

بحث

در ایـن مطالعـه نقـش اسـنیپ rs ۲۴۳۳۲۴ واقـع در ژن SOCS1 در بیان این ژن که یکی از کاندید های جدید در مسیر بیماریزایی ام اس اسـت مـورد بررسـی قـرار گرفـت. همگام با سایر مطالعاتی که بیان می کنند، تغییرات ایجـاد شده در ژن ها بواسطه وجود اسنیپ می توانـد بـر جایگـاه اتصال میکرو RNA ها تاثیر گذاشته و با تغییـر در تـوالی، زمینه را برای تغییرات بالقوه در بیان ژن هـا فـراهم کنـد، نشان داده شـد کـه وجـود اسـنیپ rs ۲۴۳۳۲۴ در ناحیـه

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15]

ترجمه نشدنی 5' ژن SOCS1 باعث تغییر در اتصال میکروRNA های miR-4732-5p، miR-3976، 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 براین 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 میکروRNA با mRNA ژن هدف صورت می گیرد. وجود اسنیپ rs ۲۴۳۳۲۴ می تواند توانایی میکروRNA 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 براین از آنجا که میکرو RNA ها از لحاظ توالی با یکدیگر تفاوتهای 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])،

1 -Relapsing Remitting

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 rs ۲۴۳۳۲۴ ایجاد می شود، احتمالا 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 داروهایی در اندازه نانو استفاده کنند تا بتوانند سیر بیماری ام اس را کنترل کنند. علاوه براین مطالعات زیادی در زمینه نقش اسنیپ ها در تغییر محل اتصال میکروRNA ها در بیماری های مختلف صورت گرفته است. لندی[4] و همکاران نشان دادند که چندین پلی مورفیسم موجود در ژن های مستعد کننده سرطان کلورکتال باعث تغییر در محل اتصال میکروRNA ها شده و با تغییر بیان ژن ها، ارتباط معنی داری با استعداد ابتلاء افراد به این بیماری دارند [۱۸]. سان[5] و همکاران نیز نشان دادند که وجود اسنیپ ها در ژن های کد کننده میکروRNA ها می تواند عملکرد و پردازش آنها را تحت تاثیر قرار دهد [۱۹]. با استفاده از الگوریتم های کامپیوتری پیشرفته ساندرز[6] و همکاران اسنیپ های مختلفی را نشان دادند که می توانند به صورت بالقوه روی بیان ژن ها و تنظیم آنها از طریق میکروRNA ها تاثیر بگذارند [۲۰].

در نهایت با استفاده از نتایج این مطالعه و مطالعات بیان این ژن که قبلا 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 درحالی است که بیان این ژن تحت تاثیر miR-155 نیز قرار گرفته که این miRNA نیز ازطریق ژن FoxP3 و SOCS1 نقش مهمی را در ایجاد و

2-Secondary Progressive
3 -Primary Progressive
4 -Landi
5 -SUN
6 -Saunders

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15]

حفظ سلول های T تنظیم کننده بازی می کند [۲۱]. علاوه بر این، نتایج ما تایید کننده این مطلب است که تغییرات ایجاد شده در ژن ها می تواند بطور بالقوه از طریق مکانیسم تنظیمی میکرو RNA ها بر بیان ژن ها تاثیر بگذارد. نتایج به دست آمده از این پژوهش نیازمند انجام مطالعات آزمایشگاهی بیشتر در گروههای مستقلی از بیماران و افراد کنترل می باشد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعه صورت گرفته، اینطور بنظر می رسد که اسنیپ ها مانند rs ۲۴۳۳۲۴ در ژن SOCS1 می توانند جایگاه اتصال میکروRNA ها را تغییر داده و بنابراین در بیماریزایی ام اس از طریق تغییر در میزان بیان ژن های هدف آنها، نقش داشته باشند که همین عامل نیز می تواند پتانسیل درمانی جدیدی برای ام اس باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله بر خود لازیم می دانیم تا از زحمات ارزشمند سرکار خانم زینب شیروانی فارسانی قدردانی نماییم. این مطالعه بوسیله هیچ موسسه ی حمایت مالی نشده است.

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, Hohlfeld R, Meinl 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.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15]

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.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15]

Original Article

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

*Kakhki MP[1], Heidary M[1], Rakhshi N[2], Behmanesh M[3], Nikravesh A[4] **

[1]MS.c in Molecular Genetics, Faculty of Basic Sciences, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran
[2]MS.c in Molecular Ecology, Department of Molecular Sciences, School of Medicine, North Khorassan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
[3]Associate professor in Molecular Genetics, Department of Genetics, Faculty of Biology Science, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
[4]Assistant 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

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15]