Journal of North Khorasan
University of Medical Sciences
No 61, Volume 16, Issue 1

Check for updates

Research Article

Exploring the ceRNA Network in Multiple Sclerosis: Implications for B-Cell Receptor Signaling Pathway and Therapeutic Targets

Shirin Jalili[1*], Mohammad Panji[2]

[1]Ph.D. in Biochemistry, Institute of Police Equipment and Technologies, Policing Sciences and Social Studies Research Institute, Tehran, Iran
[2]Ph.D. in Medical Biotechnology, Research Center for Life & Health Sciences & Biotechnology of the Police, Directorate of Health, Rescue & Treatment, Police Headquarter, Tehran, Iran

***Corresponding author:** Shirin Jalili, Research Institute of Police Sciences and Social Studies, Shahid Yasemi Street, Kordestan Highway, Tehran, Iran. E-mail: jalili.shirin@yahoo.com.

DOI: **10.32592/nkums.16.1.62**

How to Cite this Article:
Jalili Sh, Panji M. Exploring the ceRNA Network in Multiple Sclerosis: Implications for B-Cell Receptor Signaling Pathway and Therapeutic Targets. J North Khorasan Univ Med Sci. 2024;16(1):62-71. DOI: 10.32592/nkums.16.1.62

Received: 13 Oct 2023
Accepted: 30 Dec 2023

Keywords:
B cell
ceRNA network
Gene expression
Multiple sclerosis

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is the most common demyelinating disease of the central nervous system and the second cause of disability in adults. The exact cause and pathogenic mechanisms behind this disease have not been yet understood. Besides T cells, B cells play a role in MS pathogenesis which has received less attention.

Method: In the current study, the expression of long non-coding RNAs and four genes of the B cell receptor signaling pathway (CR2, BLK, BLNK, and RASGRP3) were investigated in the GSE21942 microarray dataset. Then, miRNAs targeting these genes and lncRNAs were predicted using miRWalk and DIANA-LncBase databases. Finally, the ceRNA network was constructed using desired genes, lncRNAs, and predicted miRNAs.

Results: Seven differentially expressed lncRNAs were identified that all had high expression in MS patients compared with control subjects. Moreover, the expression levels of desired genes (CR2, BLK, BLNK, and RASGRP3) were upregulated in MS patients. Finally, the ceRNA network including one lncRNA (MALAT1), two predicted miRNAs (hsa-miR-92a-3p and hsa-miR-548a-3p), and three genes (CR2, RASGRP3, and BLK) was constructed. In this network, hsa-miR-92a-3p and hsa-miR-548a-3p target CR2, RASGRP3, and BLK genes, and MALAT1 constrains the effect of these miRNAs on desired genes through sponging them.

Conclusion: The constructed ceRNA network can be considered a novel mechanism of MS pathogenesis and may play a key role in MS development and progression by influencing the B cell receptor signaling pathway. Furthermore, each of the components of this network can be considered a potential therapeutic target.

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

Copyright *© 2024 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
دوره ۱۶، شماره ۱، بهار ۱۴۰۳

مقاله پژوهشی

بررسی شبکه ceRNA در مولتیپل‌اسکلروزیس: پیامدهایی برای مسیرهای پیام‌رسانی گیرنده سلول B و اهداف درمانی

شیرین جلیلی[1*]، محمد پنجی[2]

[1]دکترای بیوشیمی، پژوهشکده تجهیزات و فناوری‌های انتظامی، پژوهشگاه علوم انتظامی و مطالعات اجتماعی فراجا، تهران، ایران
[2]دکترای بیوتکنولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات علوم و فناوری‌های زیستی و سلامت پلیس، معاونت بهداشت، امداد و درمان، فرماندهی انتظامی، تهران، ایران
*نویسنده مسئول: شیرین جلیلی، تهران، اتوبان کردستان به‌سمت شمال، خیابان شهید یاسمی، پژوهشگاه علوم انتظامی و مطالعات اجتماعی، پژوهشکده تجهیزات و فناوری‌های انتظامی. ایمیل: jalili.shirin@yahoo.com.

DOI: 10.32592/nkums.16.1.62

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۲۱
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۰۹

واژگان کلیدی:
مولتیپل‌اسکلروزیس
سلول B
بیان ژن
شبکه ceRNA

چکیده

مقدمه: بیماری مولتیپل‌اسکلروزیس (MS) رایج‌ترین بیماری دمیلینه‌کننده سیستم عصبی مرکزی و دومین بیماری ناتوان‌کننده در بالغان به شمار می‌آید. تاکنون، علت دقیق و مکانیسم‌های پاتوژنز MS مشخص نشده است. در پاتوژنز MS، علاوه بر سلول‌های T، سلول‌های B نیز نقش دارند که کمتر به آن‌ها توجه شده است.

روش کار: در این مطالعه، بیان RNAهای غیرکدکننده بلند و چهار ژن از مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B (*CR2*، *BLK*، *BLNK* و *RASGRP3*) در دیتاست میکروآری GSE21942 بررسی شد. سپس، با استفاده از دیتابیس‌های miRWalk و DIANA-LncBase، miRNAهای هدف قاردهنده ژن‌ها و lncRNAها شناسایی شد و در نهایت، شبکه ceRNA ترسیم شد.

یافته‌ها: هفت lncRNA با بیان متفاوت در بیماران MS شناسایی شد که همگی دارای افزایش بیان در بیماران در مقایسه با گروه کنترل بودند. همچنین، بیان چهار ژن CR2، BLK، BLNK و RASGRP3 نیز در بیماران MS افزایش داشت. در نهایت، شبکه ceRNA متشکل از یک lncRNA (MALAT1) و دو miRNA از miRNAهای شناسایی‌شده (hsa-miR-92a-3p و hsa-miR-548a-3p) و سه ژن (*CR2*، *RASGRP3* و *BLK*) ساخته شد. در این شبکه، hsa-miR-92a-3p و hsa-miR-548a-3p ژن‌های *CR2*، *RASGRP3* و *BLK* را هدف قرار می‌دهند. از طرفی، MALAT1 نیز با اتصال به miRNAهای ذکرشده، اثر آن‌ها را بر ژن‌ها می‌کاهد.

نتیجه‌گیری: شبکه ceRNA شناسایی‌شده می‌تواند مکانیسم جدیدی در پاتوژنز MS باشد و از طریق تأثیر بر مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B در بیماری MS نقش داشته باشد. همچنین، هریک از اجزای آن می‌تواند به عنوان هدف درمانی بالقوه‌ای در نظر گرفته شود.

مقدمه

بیماری MS رایج‌ترین بیماری دمیلینه‌کننده سیستم عصبی مرکزی (CNS) است. MS بیماری پیچیده‌ای است و در ابتلا به آن، عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی متعددی از جمله ریسک‌فاکتورهایی همچون اضطراب، خواب نامنظم، تروما و عوارض همراه تروما، سیگار کشیدن، سطح پایین ویتامین D و... نقش دارند [۱]. MS نوعی بیماری ناتوان کننده با آثار مخرب اجتماعی و اقتصادی است و دومین بیماری ناتوان کننده بعد از تروما در بالغان به شمار می‌آید. در این بیماری، قسمت های مختلف CNS درگیر می‌شوند و بسته به اینکه سیستم حرکتی، حسی، بینایی یا عصب خودمختار درگیر باشد، علائم متفاوت است [۲]. در سال ۲۰۲۰، تعداد افراد مبتلا به MS در جهان ۲/۸میلیون نفر برآورد شد که شیوع و بروز آن در مناطق مختلف جهان متفاوت بود [۳]. شیوع MS در آفریقا و جنوب شرقی آسیا کمترین میزان را دارد و به‌ترتیب، ۰/۵ و ۲/۸ نفر در هر ۱۰۰هزار نفر است. همچنین، شیوع MS در امریکا ۸/۳ در هر ۱۰۰هزار نفر و در اروپا، بیش از ۸۰ نفر در هر ۱۰۰هزار نفر است [۴]. با توجه به مطالعاتی که در ایران انجام شده است، شیوع MS در جمعیت معمولی ۱۰۰ نفر در هر ۱۰۰هزار نفر برآورد شده است که رقم بالایی است [۵]. همچنین، بروز MS نیز در ایران، ۶/۷ نفر در هر ۱۰۰هزار نفر برآورد شده است [۶].

علی‌رغم پیشرفت‌های قابل توجه در دانش مربوط به پاتوفیزیولوژی MS و ابداع درمان‌های جدید برای درمان MS، علت دقیق و مکانیسم‌های سلولی و مولکولی MS مشخص نیست [۷]. در پاتوژنز MS هم سلول های T و هم سلول‌های B نقش دارند. سلول‌های T در ایجاد آسیب‌های آکسونی و دمیلیناسیون نقش دارند. در کنار سلول‌های T، سلول‌های B نقش تعیین‌کننده‌ای در پاتوژنز این بیماری و ایجاد التهاب عصبی دارند که کمتر به آن توجه شده است [۸]. سلول‌های B می‌توانند از طریق مسیرهای مختلف مانند ارائه آنتی‌ژن به سلول‌های T خودواکنشگر،

Copyright © 2024 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

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

تولید سیتوکین‌ها و کموکاین‌های التهابی و تولید اتوآنتی‌بادی در پاتوژنز MS نقش داشته باشند [۹]. مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B مسیری بسیار حیاتی در سلول‌های B است و برای تکوین و بقای سلول‌های B و همچنین، تولید آنتی‌بادی در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک ضروری است. میزان فعالیت این مسیر در زیرجمعیت‌های مختلف سلول B و مراحل مختلف تکوین سلول B متفاوت است. به‌طور کلی، فعالیت پایه این مسیر برای بقا و تکوین سلول B لازم است، اما فعالیت افزایش‌یافته آن در بیماری‌هایی مثل بیماری‌های خودایمن و بیماری‌های عفونی، دیده می‌شود [۱۰]. گیرنده کمپلمان ۲ (*CR2*) از طریق اتصال با C3d متصل به آنتی‌ژن، نقشی کلیدی در فعال‌سازی سلول B و تقویت انتقال سیگنال توسط گیرنده سلول B دارد و از واکنش خودایمن (ناشی از خاصیت ادجوانت آنتی‌ژن متصل به C3d) جلوگیری می‌کند. *CR2* به اتصال صحیح آنتی‌ژن به گیرنده سلول B کمک می‌کند و همچنین، آستانه تحریک گیرنده سلول B را کاهش می‌دهد و انتقال سیگنال توسط گیرنده سلول B را تقویت می‌کند [۱۱]. *BLK* یا تیروزین کیناز لنفوئیدی B پس از تحریک گیرنده سلول B فعال می‌شود و مولکول‌های CD79 متصل به گیرنده سلول B را فسفریله می‌کند و باعث راه‌اندازی آبشار مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B در داخل سلول می‌شود؛ در نتیجه، در شروع مسیر سیگنالینگ، نقش مهمی دارد [۱۲]. در مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B، *BLNK* به‌عنوان داربست عمل می‌کند و تیروزین کینازهای SYK و BTK را همراه با PLCγ2 در کنار هم جمع می‌کند و باعث تشکیل سیگنالوزوم می‌شود که در انتقال سیگنال و فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ پایین‌دست همچون مسیرهای PLCγ2- NFAT و NFκB نقش مهمی دارد [۱۳]. *BLNK* نقشی حیاتی در تشکیل سیگنالوزوم و فعال شدن مسیرهای پایین‌دست دارد و مطالعات نشان داده‌اند که جهش‌هایی که باعث از دست رفتن بیان *BLNK* شوند، به بلوکه شدن کامل مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B، توقف تکوین سلول‌های B در مرحله pre-B و در نهایت، آگاماگلوبولینمیا (agammaglobulinemia) منجر می‌شوند [۱۴]. *RASGRP3* نیز از طریق فعال کردن RAS، موجب انتقال سیگنال و فعال شدن مسیر سیگنالینگ پایین‌دست ERK-MAP می‌شود و نقش مهمی در تکثیر سلول B و حفظ سطح پایه فعالیت مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B دارد [۱۵]. با توجه به نقش کلیدی هریک از اجزای فوق‌الذکر در مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B و نقش این مسیر سیگنالینگ در تکوین و فعالیت سلول‌های B، ژن‌های *CR2*، *BLK*، *BLNK* و *RASGRP3* از این مسیر سیگنالینگ برای بررسی در این مطالعه انتخاب شدند.

مطالعات بیانی و عملکردی سلول‌های ایمنی می‌تواند درک ما را از مکانیسم‌های مولکولی زمینه‌ساز MS بهبود بخشد. پیشرفت‌های اخیر در تکنیک‌هایی که بازده بالایی دارند (high throughput techniques)، مانند توالی‌یابی RNA و ریزآرایه (microarray)، ارزیابی هم‌زمان بیان ژن‌های متعدد را ممکن کرده است؛ در نتیجه، حجم قابل توجهی از داده در مورد پروفایل بیان ژن نمونه‌های مختلف به‌راحتی در دسترس جامعه علمی قرار گرفته است [۱۶]. بنابراین، استفاده از این داده‌ها و تجزیه‌وتحلیل آن‌ها به روش‌های مختلف می‌تواند در درک مکانیسم بیماری و پیدا کردن ژن‌های کلیدی مؤثر در پاتوژنز بیماری کمک‌کننده باشد.

RNAهای غیرکدکننده نقش مهمی در تنظیم بیان ژن دارند. یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی نسبتاً جدید برای دخالت این رونوشت‌ها در تنظیم بیان ژن، فرضیه شبکه رقابتی RNA درون‌زا (Competing endogenous RNA، ceRNA) است. در این مکانیسم تنظیمی جدید، RNAهای غیرکدکننده، به‌ویژه RNAهای غیرکدکننده بلند (Long non coding RNA، lncRNA)، رونوشت‌های RNA دیگر را از طریق رقابت برای اتصال به miRNA هدف قراردهنده آن‌ها تنظیم می‌کنند [۱۷]. lncRNAها دسته‌ای از RNAها هستند که طولشان بیشتر از ۲۰۰ نوکلئوتید است و توانایی کد کردن پروتئین ندارند. همچنین، نشان داده شده است که در فرایندهای گوناگون سلولی و بسیاری از بیماری‌ها نقش دارند [۱۸]. بلوغ و فعال شدن سلول‌های ایمنی مستلزم بیان کنترل‌شده و یکپارچه بسیاری از ژن‌هاست. با توجه به نقش lncRNAها در تنظیم بیان ژن، این رونوشت‌های غیرکدکننده نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی بازی می‌کنند [۱۹]. بیان غیرعادی تعداد زیادی lncRNA در لفنوسیت‌ها، PBMC و حتی خون تام افراد مبتلا به MS در مقایسه با افراد سالم، در مطالعات مختلف گزارش شده است [۲۰]. برای مثال، در مطالعه‌ای، افزایش بیان DDIT4 و lncDDIT4 در بیماران MS گزارش شده است. lncDDIT4 با هدف قرار دادن DDIT4 و تعدیل سیگنالینگ DDIT4/mTOR تمایز سلول‌های Th17 را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۲۱]. MicroRNAها (miRNAs) نیز دسته‌ای از مولکول‌های RNA کوتاه، بسیار حفاظت‌شده و تک‌رشته‌ای هستند که طول آن‌ها حدود ۱۹ تا ۲۵ نوکلئوتید است و بیان ژن را در سطح پس از رونویسی از طریق اتصال به mRNA هدف که به جلوگیری از ترجمه یا تخریب mRNA منجر می‌شود، تنظیم می‌کنند [۲۲]. یک miRNA می‌تواند هم‌زمان در تنظیم چندین ژن هدف شرکت کند و به همین ترتیب، هر ژن نیز می‌تواند به‌وسیله بیش از یک miRNA تنظیم شود. مطالعات نشان داده‌اند که بیماری‌های مختلف، از جمله سرطان و بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی، با بیان غیرطبیعی miRNAها همراه است [۲۳]. miRNAها نیز در تنظیم پاسخ‌های ایمنی نقش مهمی بازی می‌کنند و مطالعات نشان داده‌اند که پروفایل بیان miRNAها هنگام تحریک سلول ایمنی یا در زمان تمایز آن‌ها دچار تغییر می‌شود [۲۴]. همچنین، بیان غیرطبیعی miRNAها نیز در بیماری MS گزارش شده است. برای نمونه، در مطالعه‌ای، افزایش بیان miR-326 در سلول‌های Th17 به‌دست‌آمده از بیماران MS گزارش شده است که با شدت بیماری و تولید IL-17 مرتبط بوده است [۲۵]. در مطالعه دیگری، کاهش بیان miR-320a در لنفوسیت‌های B بیماران

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

MS با افزایش بیان و ترشح MMP-9 که یکی از اهداف miR-320a است، همراه بوده است که سبب تخریب سد خونی‌مغزی می‌شود [۲۶]. با توجه به نقش سلول‌های B در پاتوژنز MS و نقش RNAهای غیرکدکننده در فرایندهای بیولوژیک، در این مطالعه، بر آن شدیم که شبکه ceRNA مرتبط با چهار ژن *CR2*، *BLK*، *BLNK* و *RASGRP3* از مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B را در بیماری MS بررسی کنیم.

روش کار

جمع‌آوری داده مورد مطالعه

مطالعه حاضر مطالعه‌ای بیوانفورماتیکی است. پس از جست‌وجو در پایگاه داده GEO و بررسی چندین دیتاست مربوط به بیان ژن در بیماران MS، در نهایت، دیتاست GSE21942 برای انجام مطالعات بیوانفورماتیکی انتخاب شد. سپس، داده خام مربوط به دیتاست GSE21942 که حاوی داده‌های بیان ژن در ۱۴ بیمار مبتلا به MS و ۱۵ فرد سالم است، از پایگاه داده GEO دانلود شد و برای آنالیزهای بعدی به کار رفت.

تجزیه‌وتحلیل داده میکروواری

پلتفورم میکروواری مورد استفاده در این دیتاست GPL570 متعلق به شرکت Affymetrix بود و داده‌ها از نوع تک‌کاناله بودند. گفتنی است که پلتفورم GPL570 هم برای ژن‌ها و هم برای lncRNAها پروب دارد. برای اصلاح نویز پس‌زمینه و نرمال کردن داده‌های خام، از روش RMA که روشی معمول برای داده‌های Affymetrix است، استفاده شد که با استفاده از پکیج affy در نرم‌افزار R انجام شد. سپس، برای پیدا کردن ژن‌ها با بیان متفاوت (DEmRNAs) و lncRNAها با بیان متفاوت (DElncRNAs) بین بیماران MS و افراد سالم، از پکیج limma استفاده شد. برای بررسی معناداری، از adjusted P-Value به روش FDR استفاده شد و سطح معناداری برابر با ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. علاوه بر این، cutoff درنظرگرفته‌شده برای میزان تغییر بیان به این صورت بود که ژن‌های با LogFC کوچک‌تر از ۱- و بزرگ‌تر از ۱+ انتخاب شوند (|LogFC| ≥ ۱).

بررسی هم‌بستگی بین بیان DEmRNAs و DElncRNAs

mRNAها و lncRNAهای موجود در شبکه ceRNA با هم هم‌بستگی مثبت دارند. هم‌بستگی مثبت بین DEmRNAs و DElncRNAs به روش آنالیز هم‌بستگی Pearson و با استفاده از پکیج Hmisc در R بررسی شد. DElncRNAهایی انتخاب شدند که هم‌بستگی مثبت و معنی‌داری با چهار ژن *CR2*، *BLK*، *BLNK* و *RASGRP3* از مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B داشتند. معیارهای انتخاب lncRNAها ضریب هم‌بستگی بزرگ‌تر از ۰/۷ و P-value کوچک‌تر از ۰/۰۵ بود.

پیش‌بینی برهم‌کنش‌های miRNA

برای شناسایی miRNAهایی که lncRNAهای انتخاب‌شده در مرحله قبل را هدف قرار می‌دهند، از DIANA-LncBase ورژن ۳ (DIANA-LncBase v3) استفاده شد [۲۷]. هنگام جست‌وجو در DIANA-LncBase، قسمت Species گزینه Homo Sapiens انتخاب شد تا miRNAهایی که در انسان، lncRNAهای مدنظر را هدف قرار می دهند به دست آیند و در قسمت miRNA Confidence Levels، گزینه high انتخاب شد تا miRNAها با اطمینان بالایی پیش‌بینی شوند. سپس، با استفاده از دیتابیس miRWalk، برای پیش‌بینی miRNAهایی که ژن‌های *CR2*، *BLK*، *BLNK* و *RASGRP3* را هدف قرار می‌دهند، استفاده شد. در این دیتابیس نیز فقط miRNAهایی انتخاب شدند که در هر دو دیتابیس miRDB و TargetScan گزارش شده بودند. در نهایت، اشتراک بین miRNAهای به‌دست‌آمده از DIANA-LncBase و دیتابیس miRWalk بررسی شد تا miRNAهایی که هم lncRNAهای مدنظر و هم چهار ژن مدنظر را هدف قرار می‌دهند، به دست آیند.

ترسیم شبکه ceRNA

بر اساس اطلاعات به‌دست‌آمده و برهم‌کنش‌های پیش‌بینی‌شده، شبکه ceRNA متشکل از چهار ژن *CR2*، *BLK*، *BLNK* و *RASGRP3* و DElncRNAهای مدنظر و miRNAهای پیش‌بینی‌شده با استفاده از نرم‌افزار Cytoscape نسخه ۳,۹,۱ (Cytoscape software version 3.9.1) ترسیم شد.

یافته‌ها

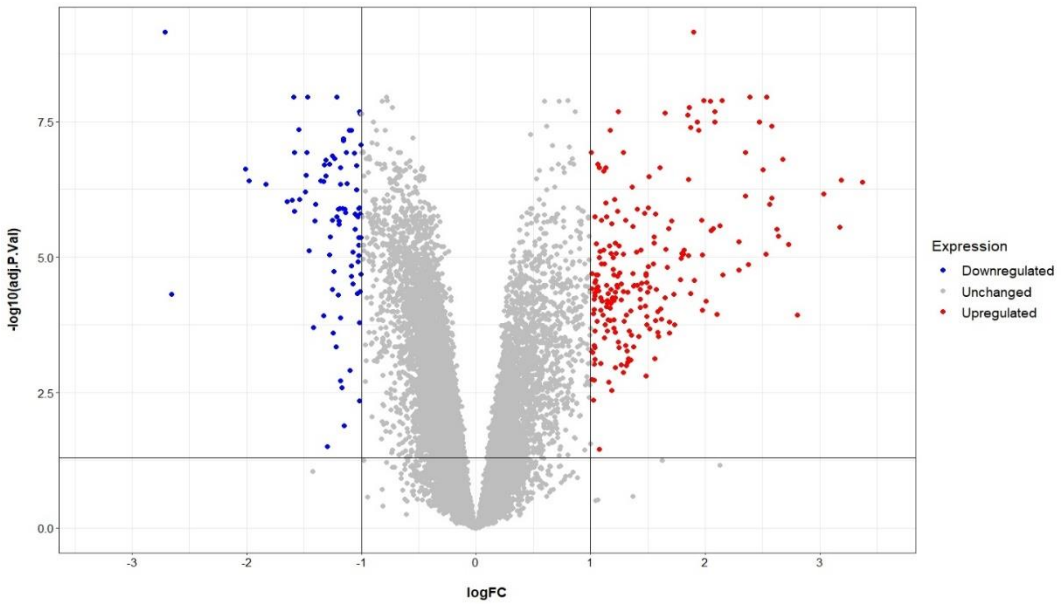
شناسایی DEmRNAs و DElncRNAs

پس از انجام تصحیح نویز پس‌زمینه و نرمالیزاسیون داده GSE21942، ژن‌های با بیان متفاوت یا DEmRNAs و lncRNAهای با بیان متفاوت یا DElncRNAs بین بیماران MS و افراد سالم با استفاده از آنالیز به‌وسیله پکیج limma و با توجه به cutoffهای درنظرگرفته‌شده (|LogFC| ≥ ۱ و P-value < ۰/۰۵)، شناسایی شدند. در مجموع، ۲۶۶ DEmRNA شناسایی شد که شامل ۱۸۳ ژن با افزایش بیان و ۸۳ ژن با کاهش بیان در بیماران MS بود (شکل ۱). چهار ژن مدنظر *CR2*، *BLK*، *BLNK* و *RASGRP3* از مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B، همگی دارای افزایش بیان معنی‌دار در بیماران MS در مقایسه با افراد سالم بودند. همچنین، هفت DElncRNA شامل MALAT1، LINC00926، ASMTL-AS1، LINC01215، ANKRD10-IT1، NEAT1 و RUSC1-AS1 شناسایی شدند که همگی دارای افزایش بیان در گروه بیمار بودند.

بررسی هم‌بستگی بین ژن‌های مدنظر و DElncRNAs

هم‌بستگی مثبت بین سطح بیان چهار ژن مدنظر *CR2*، *BLK*، *BLNK* و *RASGRP3* و هفت DElncRNA به‌دست‌آمده با استفاده از روش آنالیز هم‌بستگی Pearson بررسی شد و مشخص شد که از بین هفت DElncRNA به‌دست‌آمده، چهار lncRNA شامل MALAT1، LINC00926، ASMTL-AS1 و LINC01215 با چهار ژن مدنظر هم‌بستگی مثبت و معنی‌دار دارند؛ بنابراین، این چهار lncRNA برای مراحل بعدی و پیش‌بینی miRNAها انتخاب شدند. نتایج آنالیز هم‌بستگی بین ژن‌های مدنظر و DElncRNAها در جدول ۱ نشان داده شده است.

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



شکل ۱. نمودار آتش‌فشانی حاصل از آنالیز داده GSE21942. نقاط قرمز نشان‌دهنده ژن‌های با افزایش بیان معنی‌دار و نقاط آبی نیز نشان‌دهنده ژن‌های با کاهش بیان معنی‌دار هستند.

جدول ۱. نتایج آنالیز هم‌بستگی بین ژن‌های مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B و DElncRNAها

lncRNA	Gene	R	P-Value
MALAT1	*RASGRP3*	۰/۷۵۶	P < ۰/۰۰۱
MALAT1	*BLK*	۰/۷۱۹	P < ۰/۰۰۱
MALAT1	*BLNK*	۰/۶۲۱	P < ۰/۰۰۱
MALAT1	*CR2*	۰/۷۶۷	P < ۰/۰۰۱
LINC00926	*RASGRP3*	۰/۸۸۵	P < ۰/۰۰۱
LINC00926	*BLK*	۰/۹۱۰	P < ۰/۰۰۱
LINC00926	*BLNK*	۰/۸۲۸	P < ۰/۰۰۱
LINC00926	*CR2*	۰/۸۵۵	P < ۰/۰۰۱
ASMTL-AS1	*RASGRP3*	۰/۷۹۴	P < ۰/۰۰۱
ASMTL-AS1	*BLK*	۰/۶۷۸	P < ۰/۰۰۱
ASMTL-AS1	*BLNK*	۰/۶۹۰	P < ۰/۰۰۱
ASMTL-AS1	*CR2*	۰/۷۱۵	P < ۰/۰۰۱
LINC01215	*RASGRP3*	۰/۷۰۱	P < ۰/۰۰۱
LINC01215	*BLK*	۰/۵۹۶	P < ۰/۰۰۱
LINC01215	*BLNK*	۰/۶۷۹	P < ۰/۰۰۱
LINC01215	*CR2*	۰/۸۱۲	P < ۰/۰۰۱
ANKRD10-IT1	*RASGRP3*	-۰/۵۹۲	P < ۰/۰۰۱
ANKRD10-IT1	*BLK*	-۰/۴۷۸	۰/۰۰۸
ANKRD10-IT1	*BLNK*	-۰/۵۲۵	۰/۰۰۳
ANKRD10-IT1	*CR2*	-۰/۵۳۴	۰/۰۰۲
NEAT1	*RASGRP3*	۰/۶۷۶	P < ۰/۰۰۱
NEAT1	*BLK*	۰/۵۲۱	۰/۰۰۳
NEAT1	*BLNK*	۰/۵۹۰	P < ۰/۰۰۱
NEAT1	*CR2*	۰/۵۷۷	۰/۰۰۱
RUSC1-AS1	*RASGRP3*	۰/۶۲۷	P < ۰/۰۰۱
RUSC1-AS1	*BLK*	۰/۵۰۹	۰/۰۰۴
RUSC1-AS1	*BLNK*	۰/۵۰۶	۰/۰۰۵
RUSC1-AS1	*CR2*	۰/۵۷۳	۰/۰۰۱

پیش‌بینی برهم‌کنش‌های miRNA و ترسیم شبکه ceRNA

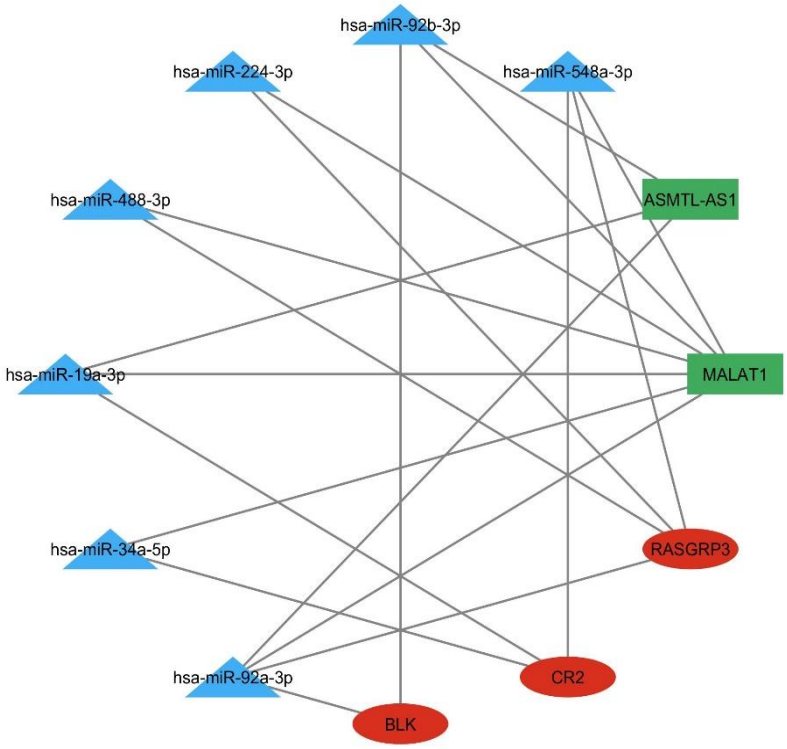
برای شناسایی miRNAهایی که چهار lncRNA (MALAT1، LINC00926، ASMTL-AS1 و LINC01215) با هم‌بستگی مثبت با ژن های مدنظر را هدف قرار می‌دهند، از دیتابیس DIANA-LncBase استفاده شد. از دیتابیس miRWalk نیز برای شناسایی miRNAهایی که چهار ژن *CR2*، *BLK*، *BLNK* و *RASGRP3* را هدف قرار می‌دهند، استفاده شد و miRNAهایی انتخاب شدند که در دو دیتابیس miRDB و TargetScan گزارش شده بودند. سپس، برای شناسایی miRNAهایی که

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

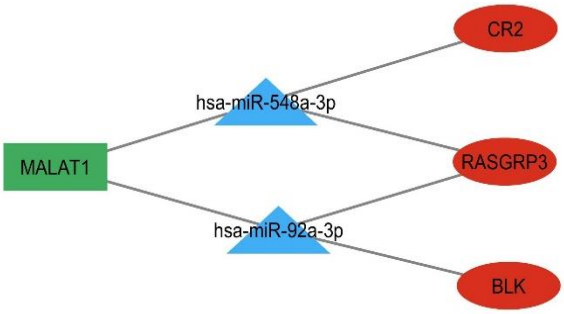
هم lncRNAها و هم ژن‌های مدنظر را هدف قرار می‌دهند، اشتراک بین miRNAهای به‌دست‌آمده از دیتابیس DIANA-LncBase و miRNAهای به‌دست‌آمده از دیتابیس miRWalk بررسی شد و miRNAهای مشترک بین این دو مجموعه انتخاب شدند که شامل هفت miRNA بود. این هفت miRNA عبارت‌اند از: hsa-miR-92a-3p، hsa-miR-548a-3p، hsa-miR-34a-5p، hsa-miR-19a-3p، hsa-miR-488-3p، hsa-miR-224-3p و hsa-miR-92b-3p. هفت miRNA مشترک دو lncRNA (MALAT1 و ASMTL-AS1) از چهار lncRNA مدنظر را هدف قرار می‌دهند.

در نهایت، شبکه ceRNA شامل هفت miRNA پیش‌بینی‌شده (hsa-miR-92a-3p، hsa-miR-548a-3p، hsa-miR-34a-5p، hsa-miR-19a-3p، hsa-miR-488-3p، hsa-miR-224-3p و hsa-miR-92b-3p)، دو lncRNA (MALAT1 و ASMTL-AS1) به‌دست‌آمده از آنالیز داده میکروآری و سه ژن مدنظر از مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B (*CR2*، *BLK* و *RASGRP3*) با استفاده نرم‌افزار Cytoscape ترسیم شد که در شکل ۲ نشان داده شده است.

سپس، با استفاده از این شبکه، ceRNA ترسیم‌شده و ارتباط اجزای این شبکه، hub-geneها (ژن‌های با بیشترین اتصالات)، hub-miRNAها (miRNAهای با بیشترین اتصالات) و hub-lncRNAها (lncRNAهای با بیشترین اتصالات) شناسایی شدند و زیرشبکه متشکل از این hub-nodeها (hub-geneها، hub-miRNAها و hub-lncRNAها) ترسیم شد. hub-nodeها مهم‌ترین اجزای شبکه به حساب می‌آیند و بیشترین ارتباط را با سایر اجزای شبکه دارند و حذف هریک از آن‌ها می‌تواند به قطع ارتباط اجزای بسیاری از یک شبکه منجر شود. شبکه ceRNA حاصل از hub-nodeها در شکل ۳ نشان داده شده است.



شکل ۲. شبکه ceRNA. بیضی‌های قرمزرنگ نشان‌دهنده ژن‌های مدنظر، مثلث‌های آبی‌رنگ نشان‌دهنده miRNAها و مستطیل‌های سبزرنگ نشان‌دهنده lncRNAها هستند



شکل ۳. شبکه ceRNA متشکل از hub-nodeها. بیضی‌های قرمزرنگ نشان‌دهنده ژن‌های مدنظر، مثلث‌های آبی‌رنگ نشان‌دهنده miRNAها و مستطیل‌های سبزرنگ نشان‌دهنده lncRNAها هستند.

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

این شبکه متشکل از یک lncRNA (MALAT1)، دو miRNA (hsa-miR-92a-3p و hsa-miR-548a-3p) و سه ژن (*CR2*، *RASGRP3* و *BLK*)، می‌تواند شبکه‌ای مهم در تعدیل مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B باشد. همچنین، برهم‌کنش RNAهای غیرکدکننده این شبکه با یکدیگر و با ژن‌های این شبکه می‌تواند نقش مهمی در تنظیم ژن‌های این شبکه و در نتیجه، عملکرد مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B داشته باشد. در این شبکه، hsa-miR-548a-3p با اتصال به ژن‌های *CR2* و *RASGRP3* بیان آن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. همچنین، hsa-miR-92a-3p نیز با هدف قرار دادن دو ژن *RASGRP3* و *BLK* موجب تغییر در بیان این دو ژن می‌شود. از طرفی، MALAT1 نیز برای اتصال به hsa-miR-92a-3p و hsa-miR-548a-3p با سه ژن *CR2*، *RASGRP3* و *BLK* رقابت می‌کند و از طریق اتصال به این miRNAها، از تأثیر آن‌ها بر بیان سه ژن موجود در شبکه می‌کاهد.

بحث

علی‌رغم شواهدی که نشان می‌دهد که سلول‌های B می‌توانند در پاتوژنز MS نقش داشته باشند، نقش آن‌ها در MS نادیده گرفته شده است و به‌طور کامل، شناخته نشده است. مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های B در ضایعات مغزی بیماران MS وجود دارد. علاوه بر این، شناسایی باندهای اولیگوکلونال در الکتروفورز مایع مغزی نخاعی (CSF) حدود ۹۰ درصد از بیماران MS تأکیدی بر نقش سلول‌های B در این بیماری خودایمنی است [۲۸]. همچنین، نشان داده شده است که سلول B را می‌توان با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضدCD20 هدف قرار داد و باعث کاهش تعداد این سلول‌ها شد که در مهار فعالیت و پیشرفت بیماری بسیار مؤثر است. هدف قرار دادن سلول‌های B همچنین، از فعال شدن سلول‌های T جلوگیری می‌کند و به کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی منجر می‌شود [۲۹]. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های B می‌توانند از طریق مسیرهای مختلف، همچون ارائه آنتی‌ژن به سلول های T خودواکنشگر، در تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی و التهابی، تولید کموکاین‌ها و تولید اتوآنتی‌بادی در پاتوژنز MS نقش داشته باشند [۹]. همه این مطالعات بر نقش بالقوه سلول‌های B در پاتوژنز MS تأکید دارند و بنابراین، در این مطالعه، بر آن شدیم که شبکه ceRNA مرتبط با مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B را در بیماری MS بررسی کنیم.

در مطالعه حاضر، بیان چهار ژن *CR2*، *BLK*، *BLNK* و *RASGRP3* از مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B را در دیتاستی میکروآری که حاوی داده‌های پروفایل بیانی ۱۴ فرد مبتلا به MS و ۱۵ فرد سالم بود، بررسی کردیم و دریافتیم که بیان هر چهار ژن در بیماران MS نسبت به افراد سالم، به‌طور معنی‌داری، افزایش یافته است. علاوه بر این، هفت DElncRNA را نیز شناسایی کردیم که همگی دارای افزایش بیان در بیماران MS در مقایسه با افراد سالم بودند. سپس، miRNAهای هدف قراردهنده ژن‌های مدنظر و lncRNAهای شناسایی‌شده را به‌ترتیب، به‌وسیله دیتابیس‌های miRWalk و DIANA-LncBase شناسایی کردیم و از بین آن‌ها، miRNAهای مشترک را که هم ژن‌های مدنظر و هم lncRNAها را هدف قرار دهند، انتخاب کردیم. در نهایت، یک شبکه ceRNA متشکل از hub-nodeها شامل یک lncRNA (MALAT1)، دو miRNA (hsa-miR-92a-3p و hsa-miR-548a-3p) و سه ژن (*CR2*، *RASGRP3* و *BLK*) به دست آوردیم که می‌تواند نقش مهمی در تعدیل مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B داشته باشد.

CR2 پروتئینی غشایی است و در سطح سلول‌های B بیان می‌شود و به‌عنوان گیرنده‌ای برای ویروس اپشتین‌بار (EBV) عمل می‌کند. از طرفی، عفونت با EBV نیز ریسک‌فاکتوری شناخته‌شده برای ابتلا به MS است. نشان داده شده است که هاپلوتیپ رایجی در ژن *CR2* که سه پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی (SNP) را شامل می‌شود، با خطر ابتلا به لوپوس (نوعی بیماری خودایمن) مرتبط است [۳۰]. در مطالعه حاضر، بر اساس آنالیز داده میکروآری، دریافتیم که *CR2* دارای افزایش بیان در بیماران MS در مقایسه با گروه کنترل است. مطابق با یافته‌های ما، لیندبلوم و همکاران، مقادیر بالای *CR2* را در CSF بیماران MS در مقایسه با افراد سالم گزارش کرده‌اند. علاوه بر این، آن‌ها دریافتند که *CR2* می‌تواند از طریق تعدیل جزء C3 کمپلمان در تنظیم فعال‌سازی سیستم کمپلمان نقش داشته باشد [۳۱].

در مطالعه دیگری، محققان نشان دادند که *CR2* می‌تواند به درونی‌سازی (internalization) و ارائه پروتئین پایه میلین (MBP) به عنوان اتوآنتی‌ژنی مرتبط با MS، توسط سلول‌های B کمک کند. آن‌ها بر اساس یافته‌های خود که نشان‌دهنده رسوب C3 و C1q همراه با MBP بر سلول‌های B هستند، دریافتند که *CR2* از طریق کمپلمان به این فرایند (ارائه آنتی‌ژن خودی MBP) کمک می‌کند [۳۲]. در این مطالعه، بر اساس شبکه ceRNA به‌دست‌آمده، مشخص شد که ژن *CR2* می‌تواند توسط hsa-miR-548a-3p هدف قرار گیرد و بیان آن دچار تغییر شود. از طرفی، lncRNA MALAT1 نیز می‌تواند به hsa-miR-548a-3p متصل شود و تأثیر این miRNA بر *CR2* را کاهش دهد. همچنین، همان‌طور که از شبکه ceRNA معلوم است، hsa-miR-548a-3p ژن *RASGRP3* را نیز هدف قرار می‌دهد که باز هم تأثیر آن بر این ژن از طریق اتصال با MALAT1 تعدیل می‌شود. در مطالعه وانگ و همکاران، نشان داده شده است که بیان miR-548a-3p در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMC) و اگزوزوم‌های سرمی به‌دست‌آمده از بیماران مبتلا به بیماری خودایمن آرتریت روماتوئید (RA) در مقایسه با افراد سالم، کاهش یافته است. همچنین، آن‌ها دریافتند که miR-548a-3p می‌تواند پاسخ‌های التهابی را از طریق تعدیل مسیر TLR4/NF-κB در بیماری RA تنظیم کند [۳۳]. در مطالعه دیگری، سطح بیان miR-548a-3p با پاسخ به درمان با فینگولیمود در بیماران مبتلا به MS همراه بود. بیان miR-548a-3p در بیمارانی که پس از دو سال درمان با فینگولیمود، فعالیت بیماری را نشان می‌دادند، در مقایسه با بیمارانی که پس از دو سال درمان با فینگولیمود، فعالیتی از بیماری

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

را نشان نمی‌دادند، پایین‌تر بود. محققان دریافتند که miR-548a-3p می‌تواند بیومارکری بالقوه برای بررسی پاسخ به درمان با فینگولیمود در بیماران MS در نظر گرفته شود [۳۴].

در این مطالعه، شاهد افزایش بیان *RASGRP3* در بیماران MS در مقایسه با افراد کنترل بودیم. همانند مطالعه ما، محققان نشان دادند که بیان *RASGRP3* در سلول‌های PBMCs و سلول‌های B به‌دست‌آمده از بیماران سیستمیک اریتماتوز لوپوس (SLE) در مقایسه با گروه کنترل، افزایش یافته است. همچنین، سطح بیان *RASGRP3* با شاخص فعالیت بیماری SLE (SLEDAI) هم‌بستگی مثبت داشت. علاوه بر این، آن‌ها نشان دادند که ناک‌داون *RASGRP3* از فعال شدن سیگنالینگ Erk1/2 جلوگیری و تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را محدود می کند [۳۵]. پروتئین‌های آزادکننده نوکلئوتید گوانیل (RasGRPs) Ras خانواده‌ای پروتئینی هستند که به‌عنوان فاکتورهای تبادل نوکلئوتید گوانیل عمل می‌کنند و نقشی کلیدی در فعال‌سازی Ras GTPases دارند که عمدتاً، در سلول‌های خونی بیان می‌شوند و اختلال در تنظیم آن‌ها در بیماری‌های خودایمنی و نئوپلاسم‌های خونی مشاهده شده است [۳۶]. در یک مطالعه همراهی گسترده ژنومی (GWAS) نیز مشخص شد که پلی‌مورفیسم rs13385731 در ژن *RASGRP3* با خطر ابتلا به بیماری خودایمن SLE همراه است [۳۷]. در شبکه ceRNA به‌دست‌آمده، ژن *RASGRP3* را دو miRNA، hsa-miR-92a-3p و hsa-miR-548a-3p هدف قرار می‌دهند که البته، MALAT1 نیز از طریق اتصال به این دو miRNA، اثر آن‌ها را بر *RASGRP3* کاهش می‌دهد. در مطالعه‌ای، نشان داده شده است که بیان miR-92a-3p در قطره اشک بیماران مبتلا به سندرم شوگرن (نوعی بیماری خودایمن که چشم را تحت تأثیر قرار می‌دهد)، در مقایسه با افراد سالم، کاهش یافته است[۳۸]. در مطالعه دیگری نیز افزایش بیان miR-92a-3p در بیماران مبتلا به SLE در مقایسه با افراد سالم گزارش شده است. همچنین، نشان داده شده است که miR-92a-3p می‌تواند بیومارکر تشخیصی بالقوه‌ای در بیماری MS در نظر گرفته شود [۳۹]. رگو و همکاران، در مطالعه‌ای درباره بیماران MS، دریافتند که سطح بیان miR-92a-3p در سرم بیماران مبتلا به MS با نسبت T1:T2 در تصویربرداری MRI هم‌بستگی مثبت دارد و می‌تواند فاکتوری پاتوژنیک در نظر گرفته شود [۴۰]. همچنین، miR-92a-3p متعلق به خوشه miR17–92 است که بیان بالایی در سلول‌های B [۴۱] و سرم [۴۲] بیماران MS در مقایسه با افراد سالم دارد.

در مطالعه‌ای با هدف بررسی پروفایل بیان ژن به روش میکروواری، بیان تغییریافته ژن‌های *BLK* و *BLNK* در بیماران MS در مقایسه با گروه کنترل گزارش شد. همچنین، بین عملکرد شناختی بیماران MS و سطح بیان ژن‌های *BLK* و *BLNK* ارتباط معنی‌داری مشاهده شد [۴۳]. به‌طور مشابه، در مطالعه حاضر نیز با تجزیه‌وتحلیل داده بیان ژن میکروواری، مشاهده کردیم که ژن‌های *BLK* و *BLNK* بیان بالایی در بیماران MS در مقایسه با افراد سالم دارند. علاوه بر این، بر اساس شبکه ceRNA به‌دست‌آمده، مشخص شد که ژن *BLK* را hsa-miR-92a-3p هدف قرار می‌دهد. *BLNK* که پیونددهنده سلول B (B cell linker) نیز شناخته می‌شود، پروتئینی آداپتور در سیگنالینگ BCR است. پس از تحریک BCR، *BLNK* فسفریله می‌شود و کینازهای Syk و Btk را به کار می‌گیرد و فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ پایین‌دست، مانند مسیر PLC-γ2 را میانجی‌گری می‌کند [۴۴]. لیوبچنکو و همکارانش، طی مطالعه‌ای، ثابت کردند که فسفوریلاسیون *BLNK* در سلول‌های B به‌دست‌آمده از بیماران آرتریت روماتوئید (RA) بیشتر از فسفوریلاسیون *BLNK* در سلول‌های B به‌دست‌آمده از افراد سالم است که می‌تواند حاکی از فعالیت بالای مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B و افزایش فعالیت *BLNK* در این بیماری خودایمن باشد [۴۵]. *BLK* که تیروزین کیناز لنفوئیدی B نیز شناخته می‌شود، یک پروتئین غیرگیرنده تیروزین کیناز است و به خانواده تیروزین کینازهای Src متعلق است. *BLK* عمدتاً در رده سلولی B بیان می‌شود، اما بیان آن در رده‌های سلولی غیرB مانند سلول‌های β پانکراس نیز در مقادیر کمتری یافت شده است. *BLK* در تکوین سلول B و سیگنال‌دهی گیرنده سلول B نقش دارد [۴۶]. مطالعات نشان داده‌اند که واریانت‌های متعدد در ژن *BLK* با بیماری‌های خودایمنی مختلف مرتبط هستند. به‌عنوان مثال، هوم و همکاران، نشان دادند که پلی‌مورفیسم rs13277113 در ژن *BLK* با استعداد ابتلا به SLE مرتبط است [۴۷].

در این مطالعه، با آنالیز داده بیان ژن میکروواری، شاهد افزایش بیان lncRNA MALAT1 در بیماران مبتلا به MS در مقایسه با افراد سالم بودیم. همچنین، در شبکه ceRNA به‌دست‌آمده، MALAT1 از طریق اتصال به دو miRNA، hsa-miR-92a-3p و hsa-miR-548a-3p می‌تواند نقش بسزایی در تعدیل بیان ژن‌های *CR2*، *RASGRP3* و *BLK* داشته باشد و مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B را تحت تأثیر قرار دهد. در مطالعه‌ای، بیان افزایش‌یافته MALAT1 در بیماران MS نسبت گروه کنترل گزارش شده است [۴۸]. در مطالعه دیگری نیز محققان نشان دادند که بیان MALAT1 در بیماران مبتلا به MS افزایش یافته است و همچنین، این lncRNA قدرت تشخیصی خوبی در تشخیص افراد بیمار از افراد سالم دارد [۴۹]. علاوه بر این، در مطالعه‌ای، همراهی واریانت rs619586 در MALAT1 با خطر ابتلا به MS گزارش شده است. آلل A در این SNP با افزایش خطر ابتلا به MS همراه است. همچنین، محققان نشان دادند که هاپلوتایپ AT (آلل T در rs3200401 و آلل A در rs619586) در این lncRNA با افزایش خطر ابتلا به MS همراه است [۵۰].

شبکه ceRNA شبکه تنظیمی پیچیده‌ای است که شامل برهم‌کنش‌های متعدد بین lncRNAها، miRNAها و ژن‌های هدف می‌شود. این مطالعه بر مجموعه خاصی از ژن‌ها و lncRNAهای مرتبط با مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B در MS متمرکز است. بااین‌حال، مهم است که در نظر بگیریم که شبکه‌های ceRNA پویا و به زمینه وابسته هستند و عوامل

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

دیگری ممکن است بر رفتار آن‌ها در فرایندهای بیولوژیکی مختلف تأثیر بگذارد. همچنین، درحالی‌که مطالعه حاضر برهم‌کنش‌های بالقوه در شبکه ceRNA را شناسایی می‌کند، به اهمیت عملکردی و ارتباط بیولوژیکی این تعاملات در پاتوژنز MS به‌طور مستقیم، توجه نمی‌شود؛ بنابراین، مطالعات بیشتری برای بررسی پیامدهای عملکردی شبکه ceRNA شناسایی‌شده و نقش آن در MS لازم است. داده مورد استفاده در این مطالعه در پایگاه داده GEO موجود است. همچنین، پایپ‌لاین تجزیه‌وتحلیل و کدهای R به‌کاررفته در این مطالعه، در صورت درخواست خوانندگان، در اختیار آن‌ها قرار خواهد گرفت.

نتیجه‌گیری

در مجموع، در این مطالعه، با توجه به اهمیت بالای سلول‌های B در پاتوژنز بیماری MS، مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B برای مطالعه انتخاب شد که مسیری مهم در فعال‌سازی سلول‌های B است. بیان چهار ژن از این مسیر در دیتاست میکروآری GSE21942 بررسی شد که همگی دارای افزایش بیان بودند. با توجه به نقش شبکه ceRNA در کنترل و تعدیل مسیرهای سیگنالینگ و فرایندهای بیولوژیک، یک شبکه ceRNA مهم و مرتبط با مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B، متشکل از یک lncRNA (MALAT1)، دو miRNA (hsa-miR-92a-3p و hsa-miR-548a-3p) و سه ژن (CR2، RASGRP3 و BLK) ساخته شد. برهم‌کنش بین اجزای این شبکه می‌تواند نقش مهمی در پاتوژنز MS از طریق تأثیر بر مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B داشته باشد و در درک مکانیسم‌های سلولی و مولکولی دخیل در پاتوژنز MS کمک‌کننده باشد. همچنین، هریک از اجزای این شبکه می‌تواند هدف درمانی بالقوه‌ای برای MS در نظر گرفته شود که تأیید آن نیازمند مطالعات عملکردی است.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله، از پژوهشگاه علوم انتظامی و مطالعات اجتماعی فراجا و مرکز تحقیقات علوم و فناوری‌های زیستی و سلامت پلیس تشکر می‌کنیم. مطالعه حاضر تحت نظر کمیته اخلاق و با کد اخلاق IR.SBMU.TEB.POLICE.REC.1402.003 انجام شده است.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه تضاد منافعی ندارند.

References

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis–a review. Eur J Neurol. 2019;26(1):27-40. DOI: 10.1111/ene.13819 PMID: 30300457
2. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. Clin Med (Lond). 2017;17(6):530-6. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-6-530 PMID: 29196354
3. Lane J, Ng HS, Poyser C, Lucas RM, Tremlett H. Multiple sclerosis incidence: A systematic review of change over time by geographical region. Mult Scler Relat Disord. 2022;63:103932. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103932 PMID: 35667315
4. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of multiple sclerosis. Neurol Clin. 2016;34(4):919-39. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.06.016 PMID: 27720001
5. Mirmosayyeb O, Shaygannejad V, Bagherieh S, Hosseinabadi AM, Ghajarzadeh M. Prevalence of multiple sclerosis (MS) in Iran: a systematic review and meta-analysis. Neurol Sci. 2022;43(1):233-41. DOI: 10.1007/s10072-021-05750-w PMID: 34787755
6. Hosseinzadeh A, Baneshi M, Sedighi B, Kermanchi J, Haghdoost A. Incidence of multiple sclerosis in Iran: a nationwide, population-based study. Public Health. 2019;175:138-44. DOI: 10.1016/j.puhe.2019.07.013 PMID: 31476710
7. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. Lancet Neurol. 2010;9(7):727-39. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70094-6 PMID: 20610348
8. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol. 2015;15(9):545-58. DOI: 10.1038/nri3871 PMID: 26250739
9. Jelcic I, Sospedra M, Martin R. When a T cell engages a B cell: novel insights in multiple sclerosis. Swiss Med Wkly. 2020;150:w20330. DOI: 10.4414/smw.2020.20330 PMID: 32920791
10. Liu W, Tolar P, Song W, Kim TJ. BCR signaling and B cell activation. Front Immunol. 2020;11:45. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00045 PMID: 32063903
11. Rickert RC. Regulation of B lymphocyte activation by complement C3 and the B cell coreceptor complex. Curr Opin Immunol. 2005;17(3):237-43. DOI: 10.1016/j.coi.2005.03.001 PMID: 15886112
12. Skaggs BJ, Clark MR. Proximal B cell receptor signaling pathways. Signal Transduct. 2004;4(5-6):173-94. DOI: 10.1002/sita.200400034
13. Wang, JY. B Cells in immunity and tolerance. Adv Exp Med Biol. Springer. 2020:23-36.
14. Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. Nat Rev Immunol. 2013;13(7):519-33. DOI: 10.1038/nri3466 PMID: 23765059
15. Coughlin JJ, Stang SL, Dower NA, Stone JC. RasGRP1 and RasGRP3 regulate B cell proliferation by facilitating B cell receptor-Ras signaling. J Immunol. 2005;175(11):7179-84. DOI: 10.4049/jimmunol.175.11.7179 PMID: 16301621
16. Kemppinen A, Kaprio J, Palotie A, Saarela J. Systematic review of genome-wide expression studies in multiple sclerosis. BMJ Open. 2011;1(1):e000053. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000053 PMID: 22021740
17. Salmena L, Poliseno L, Tay Y, Kats L, Pandolfi PP. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? Cell. 2011;146(3):353-8. DOI: 10.1016/j.cell.2011.07.014 PMID: 21802130
18. Wu GC, Pan HF, Leng RX, Wang DG, Li XP, Li XM, et al. Emerging role of long noncoding RNAs in autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2015;14(9):798-805. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.05.004 PMID: 25989481
19. Chen YG, Satpathy AT, Chang HY. Gene regulation in the immune system by long noncoding RNAs. Nat Immunol. 2017;18(9):962-972. DOI: 10.1038/ni.3771 PMID: 28829444
20. Ghaderian S, Shomali N, Behravesh S, Danbaran GR, Hemmatzadeh M, Aslani S, et al. The emerging role of lncRNAs in multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2020;347:577347. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577347 PMID: 32745803
21. Zhang F, Liu G, Li D, Wei C, Hao J. DDIT4 and associated lncDDIT4 modulate Th17 differentiation through the DDIT4/TSC/mTOR pathway. J Immunol. 2018;200(5):1618-26. DOI: 10.4049/jimmunol.1601689 PMID: 29378913
22. Luo D, Fu J. Identifying characteristic miRNAs-genes and risk pathways of multiple sclerosis based on bioinformatics analysis. Oncotarget. 2018;9(4):5287-300. DOI: 10.18632/oncotarget.23866 PMID: 29435179
23. Xu ZB, Feng X, Zhu WN, Qiu Ml. Identification of key genes and microRNAs for multiple sclerosis using bioinformatics analysis. Medicine (Baltimore). 2021;100(48):e27667. DOI: 10.1097/

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

MD.0000000000027667 PMID: 35049167
24. Ghafouri-Fard S, Taheri M. A comprehensive review of non-coding RNAs functions in multiple sclerosis. Eur J Pharmacol. 2020;879:173127. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173127 PMID: 3236034
25. Du C, Liu C, Kang J, Zhao G, Ye Z, Huang S, et al. MicroRNA miR-326 regulates TH-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis. Nat Immunol. 2009;10(12):1252-9. DOI: 10.1038/ni.1798 PMID: 19838199
26. Aung LL, Mouradian MM, Dhib-Jalbut S, Balashov KE. MMP-9 expression is increased in B lymphocytes during multiple sclerosis exacerbation and is regulated by microRNA-320a. J Neuroimmunol. 2015;278:185-9. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.11.004 PMID: 25468268
27. Karagkouni D, Paraskevopoulou MD, Tastsoglou S, Skoufos G, Karavangeli A, Pierros V, et al. DIANA-LncBase v3: indexing experimentally supported miRNA targets on non-coding transcripts. Nucleic Acids Res. 2020;48(D1):D101-10. DOI: 10.1093/nar/gkz1036 PMID: 31732741
28. Sospedra M. B cells in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2018;31(3):256-62. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000563 PMID: 29629941
29. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell therapy for multiple sclerosis: entering an era. Ann Neurol. 2018;83(1):13-26. DOI: 10.1002/ana.25119 PMID: 29244240
30. Wu H, Boackle SA, Hanvivadhanakul P, Ulgiati D, Grossman JM, Lee Y, et al. Association of a common complement receptor 2 haplotype with increased risk of systemic lupus erythematosus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(10):3961-6. DOI: 10.1073/pnas.0609101104 PMID: 17360460
31. Lindblom RP, Aeinehband S, Ström M, Al Nimer F, Sandholm K, Khademi M, et al. Complement Receptor 2 is increased in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients and regulates C3 function. Clin Immunol. 2016;166-167:89-95. DOI: 10.1016/j.clim.2016.04.003 PMID: 27085202
32. Brimnes MK, Hansen BE, Nielsen LK, Dziegiel MH, Nielsen CH. Uptake and presentation of myelin basic protein by normal human B cells. PLoS One. 2014;9(11):e113388. DOI: 10.1371/journal.pone.0113388 PMID: 25401487
33. Wang Y, Zheng F, Gao G, Yan S, Zhang L, Wang L, et al. MiR-548a-3p regulates inflammatory response via TLR4/NF-κB signaling pathway in rheumatoid arthritis. J Cell Biochem. 2019;120(2):1133-40. DOI: 10.1002/jcb.26659 PMID: 29315763
34. Gonzalez-Martinez A, Patel R, Healy BC, Lokhande H, Paul A, Saxena S, et al. miRNA 548a-3p as biomarker of NEDA-3 at 2 years in multiple sclerosis patients treated with fingolimod. J Neuroinflammation. 2023;20(1):131. DOI: 10.1186/s12974-023-02811-z PMID: 37254147
35. An XJ, Xia Y, Li J, Dong LY, Wang YJ, Yang J, et al. RasGRP3 in peripheral blood mononuclear cells is associated with disease activity and implicated in the development of systemic lupus erythematosus. Am J Transl Res. 2019;11(3):1800-9. PMID: 30972203
36. Stone JC. Regulation and function of the RasGRP family of Ras activators in blood cells. Genes Cancer. 2011;2(3):320-34. DOI: 10.1177/1947601911408082 PMID: 21779502
37. Han JW, Zheng HF, Cui Y, Sun LD, Ye DQ, Hu Z, et al. Genome-wide association study in a Chinese Han population identifies nine new susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. Nat Genet. 2009;41(11):1234-7. DOI: 10.1038/ng.472 PMID: 19838193
38. Kim YJ, Yeon Y, Lee WJ, Shin YU, Cho H, Sung YK, et al. Comparison of microRNA expression in tears of normal subjects and Sjögren syndrome patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60(14):4889-95. DOI: 10.1167/iovs.19-27062 PMID: 31752018
39. Kim BS, Jung JY, Jeon JY, Kim HA, Suh CH. Circulating hsa-miR-30e-5p, hsa-miR-92a-3p, and hsa-miR-223-3p may be novel biomarkers in systemic lupus erythematosus. erythematosus. HLA. 2016;88(4):187-93. DOI: 10.1111/tan.12874 PMID: 27596248
40. Regev K, Healy BC, Khalid F, Paul A, Chu R, Tauhid S, et al. Association between serum MicroRNAs and magnetic resonance imaging measures of multiple sclerosis severity. JAMA Neurol. 2017;74(3):275-85. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5197 PMID: 28114622
41. Sievers C, Meira M, Hoffmann F, Fontoura P, Kappos L, Lindberg RL. Altered microRNA expression in B lymphocytes in multiple sclerosis: towards a better understanding of treatment effects. Clin Immunol. 2012;144(1):70-9. DOI: 10.1016/j.clim.2012.04.002 PMID: 22659298
42. Gandhi R, Healy B, Gholipour T, Egorova S, Musallam A, Hussain MS, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for disease staging in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2013;73(6):729-40. DOI: 10.1002/ana.23880 PMID: 23494648
43. Turkoglu R, Yilmaz V, Ozdemir O, Akbayir E, Benbir G, Arsoy E, et al. Peripheral blood B cell subset ratios and expression levels of B cell-associated genes are altered in benign multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2021;52:103019. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103019 PMID: 34020389
44. Wen Y, Jing Y, Yang L, Kang D, Jiang P, Li N, et al. The regulators of BCR signaling during B cell activation. Blood Sci. 2019;1(2):119-29. DOI: 10.1097/BS9.0000000000000026 PMID: 35402811
45. Liubchenko GA, Appleberry HC, Striebich CC, Franklin KE, Derber LA, Holers VM, et al. Rheumatoid arthritis is associated with signaling alterations in naturally occurring autoreactive B-lymphocytes. J Autoimmun. 2013;40:111-21. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.09.001 PMID: 23058039
46. Simpfendorfer KR, Olsson LM, Manjarrez Orduño N, Khalili H, Simeone AM, Katz MS, et al. The autoimmunity-associated BLK haplotype exhibits cis-regulatory effects on mRNA and protein expression that are prominently observed in B cells early in development. Hum Mol Genet. 2012;21(17):3918-25. DOI: 10.1093/hmg/dds220 PMID: 22678060
47. Hom G, Graham RR, Modrek B, Taylor KE, Ortmann W, Garnier S, et al. Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13–BLK and ITGAM–ITGAX. N Engl J Med. 2008;358(9):900-9. DOI: 10.1056/NEJMoa0707865 PMID: 18204098
48. Shaker OG, Mahmoud RH, Abdelaleem OO, Ibrahem EG, Mohamed AA, Zaki OM, et al. LncRNAs, MALAT1 and lnc-DC as potential biomarkers for multiple sclerosis diagnosis. Biosci Rep. 2019;39(1):BSR20181335. DOI: 10.1042/BSR20181335 PMID: 30514825
49. Gharesouran J, Taheri M, Sayad A, Ghafouri-Fard S, Mazdeh M, Omrani MD. A novel regulatory function of long non-coding RNAs at different levels of gene expression in multiple sclerosis. J Mol Neurosci. 2019;67(3):434-40. DOI: 10.1007/s12031-018-1248-2 PMID: 30610590
50. 50. Eftekharian MM, Noroozi R, Komaki A, Mazdeh M, Ghafouri-Fard S, Taheri M. MALAT1 genomic variants and risk of multiple sclerosis. Immunol Invest. 2019;48(5):549-54. DOI: 10.1080/08820139.2019.1576728 PMID: 30822187

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