مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
بهار ۱۳۹۲؛۵(۱):۱۹۳-۱۸۵

Journal of North Khorasan University of Medical Sciences
Spring2013;5(1): 185-193

مقاله مروری

میکروRNA ها در بیماری مالتیپل اسکلروزیس

مجید پهلوان کاخکی[۱]، عباس نیک روش[۲]، ناهید رخشی[۳]، معصومه حیدری[۱]*

[۱]کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران
[۲]استادیار ژنتیک مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
[۳]کارشناس ارشد اکولوژی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
[*]**نویسنده مسئول**: بجنورد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
پست الکترونیک:_Nikraveshabbas2@gmail.com*

وصول:۹۲/۱/۲۶ پذیرش:۹۲/۳/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: *بیماری مالتیپل اسکلروزیس (ام اس) یک بیماری خود ایمنی تخریب کننده غلاف میلین در دستگاه عصبی مرکزی می باشد که عامل ایجاد کننده آن هنوز ناشناخته باقی مانده است. مطالعات فراوان اپیدمیولوژیکی و ژنتیکی بر نقش دو عامل ژنتیک و محیط در ایجاد بیماری ام اس تاکید دارند. با ورود میکرو RNA ها به دنیای یافته های ژنتیکی این مولکولهای قدرتمند به زودی توانستند جای خود را در مطالعات انجام شده در حوزه ژنتیک بیماری ها باز کنند. میکرو RNA ها مولکولهای کوچک RNA با طول ۲۰-۲۲ نوکلئوتید می باشند. این مطالعه تلاش دارد تا در راستای معرفی میکرو RNA ها، پتانسیل های بالقوه آنها را بعنوان بیومارکر هایی قدرتمند در بیماری ام اس مورد بحث قرار دهد.*

مواد و روش کار: *در این مطالعه ی مروری با بررسی منابع کتابخانه ای و مقالات مختلف در یک بازه زمانی ۱۰ ساله در زمینه نقش میکروRNA ها در بیماری ام اس، کلیدواژه های مورد نظر مشخص و مهمترین و جدیدترین اطلاعات در این زمینه گرداوری و استفاده گردید.*

یافته ها: *نتایج نشان می دهد که از زمان کشف میکروRNA ها تا کنون، در جنبه های مختلفی نقش آنها در بیماری ام اس مورد ارزیابی واقع شده است. میکروRNA ها می توانند در بیماریزایی ام اس نقش داشته و نیز پتانسیل درمانی جدیدی را برای این بیماری از طریق تنظیم بیان ژن های درگیر در مسیر بیماریزایی آن فراهم کنند.*

نتیجه گیری: *تحقیقات نشان می دهند که میکرو RNA ها می توانند علاوه بر اینکه خود عاملی برای ایجاد بیماری باشند، راه درمانی برای بیماری و نیز بیومارکری برای ارزیابی تلاشهای درمانی و سیر پیشرفت بیماری ارائه دهند.*

واژه های کلیدی: *میکرو RNA، مالتیپل اسکلروزیس، بیومارکر*

مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس (ام اس)[1] یک بیماری التهابی در سیستم عصبی مرکزی[2] است که با التهاب و از بین رفتن غلاف چربی پوشاننده اعصاب بدن که میلین[3] نامیده می شود، همراه است. این بیماری دارای سبب شناسی[4] ناشناخته ای است و به همین دلیل در زمره بیماری های پیچیده طبقه بندی می شود [۱]. عوامل مختلفی را در استعداد ابتلا به ام اس دخیل می دانند که مطالعات مختلف انجام شده در این حوزه بر نقش ژنتیک و محیط تاکید بسیاری دارند [۲]. مطالعات ژنتیکی ژن های زیادی را که در استعداد ابتلا به MS دخیل هستند، معرفی کرده و فهرست این ژن ها با مطالعات انجام شده طولانی تر و کامل تر می شود. از جمله ژن های دخیل در این بیماری که نقش آن با درصد بالایی (تقریبا ۳۰ درصد) در استعداد

1 -MS
2 -CNS
3 -Myelin
4 -Etiology

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-13]

ابتلا به ام اس نشان داده شده است، ناحیه HLA روی کروموزوم شماره ۲ است که از آن بعنوان بیومارکری برای استعداد ابتلا به ام اس نیز استفاده می شود [۳]. از جمله مطالعات ژنتیکی انجام شده می توان به بررسی های پروتئومیک[1]، بررسی همبستگی[2] و بررسی میزان بیان ژن های کاندید اشاره نمود. بررسی های اپیدمیولوژیک نشان داده اند که بیشترین میزان شیوع ام اس در جمعیت شمال اروپا دیده می شود، با این وجود شیوع این بیماری در مناطق مختلف متفاوت است [۴].

در سال ۱۹۹۳ کشف جدیدی صورت گرفت که سیر مطالعات در زمینه بیماری های انسانی را وارد مرحله جدیدی کرد. در این سال لی[3] و همکارانش به هنگام مطالعه ژن های دخیل در نمو کرم نماتود Caenorhabditis elegans موفق به کشف RNAی lin-۴ شدند و این سرآغاز کشف بزرگی بود که باعث شد گروه جدیدی از RNA ها تحت عنوان RNA های غیرکد کننده[4] پا به عرصه مطالعات ژنتیکی بگذارند [۵]. میکرو RNAها[5] طول بسیار کوتاهی دارند اما در بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیک بدن نقش های مهمی را ایفا می کنند. بسیاری از این میکروRNA های شناخته شده در توسعه، تمایز و پاسخ دهی سیستم ایمنی بدن در شرایط مختلف اهمیت ویژه ای دارند [۶] که به تفصیل به آن خواهیم پرداخت. در سال های اخیر مطالعات زیادی بر روی نقش میکروRNA ها در بیماری های پیچیده ای مانند سرطان ها و بیماری های خود ایمنی صورت گرفته است. در طی این مطالعات گسترده نقش میکروRNA ها در ایمنی بدن مورد بررسی و تایید بیشتر واقع شده است. بیماری ام اس نیز از جمله بیماری هایی است که نقش مهم میکروRNA ها در مراحل مختلف آن مورد تاکید قرار گرفته است. اهمیت میکروRNA ها و نقش آنها چه در بیماری زایی و چه اثر آنها بعنوان دارو و یا تنظیم کننده در این بیماری پیچیده خود ایمنی تا حدودی روشن شده است. این امید وجود دارد تا از این مولکول های RNA کوچک و با توجه به الگوی خاص بیانی آنها در بافت های مختلف بتوان بعنوان مارکری با خصوصیات واقعی مارکرها، برای تشخیص زودهنگام بیماری های پیچیده قرن استفاده کرد. بررسی نقش تایید شده هر کدام از این میکروRNA ها می تواند افق های جدیدی در رسیدن به این هدف ایجاد کند.

خصوصیات میکروRNA ها

میکروRNA ها، RNAهای کوچک غیرکدکننده ای هستند که تقریبا ۱۹ تا ۲۴ نوکلئوتید طول دارند [۷]. در میان RNAهای کوچک شناخته شده، میکروRNA ها بهترین گروه طبقه بندی شده به لحاظ تعداد، تنوع، روش بیان و عملکرد هستند. این RNAهای کوچک غیرکد کننده تنظیم بیان ژن ها را در سطح پس از رونویسی انجام می دهند. این تنظیم، با تجزیه و یا با جلوگیری از ترجمه mRNA هدف صورت می گیرد [۸]. میکروRNA ها در محدوده وسیعی از گونه های مختلف از کرم ها تا انسان ها وجود دارند [۹]. در انسان تقریبا ۱۵۰۰ میکرو RNA کشف شده است. ژن های میکروRNA ها در حدود ۳ درصد از کل ژنوم انسان را تشکیل می دهند که ممکن است تعداد این ژنها به هزاران عدد برسد [۵]. لازم به ذکر است که در مراحل اولیه رشد، میکروRNA های محدودی بیان می شوند اما هنگامی که موجودات رشد کرده و بالغ می شوند و به انواع سلولی مختلفی تمایز می یابند، تعداد میکروRNA های قابل تشخیص افزایش می یابد [۱۰]. با استفاده از روش های بیوانفورماتیک و کلونینگ مولکولی صدها میکرو RNA در گیاهان، حیوانات و ویروس ها شناسایی شده است. میکروRNA ها نقش مهمی را در فرایند های بیولوژیک مختلفی مانند توسعه، تکثیر و تمایز سلولی، سرطان زایی، متابولیسم، رگزایی و التهاب بازی می کنند [۱۱]. عدم تنظیم بیان و عملکرد میکروRNA ها با بیماری های انسانی مختلفی شامل سرطان، نقص دریچه قلب، تخریب نورون ها و خودایمنی در ارتباط است [۱۲]. میکروRNA ها نقش مهمی را در تنظیم عملکرد های ایمونولوژیکی شامل پاسخ های ایمنی اکتسابی و ذاتی، توسعه و تمایز سلول های ایمنی و جلوگیری از خودایمنی بازی می کنند [۱۳, ۱۴]. این تنظیم کننده های کوچک بیان ژن ها، الگوهای

1 -Proteomics
2 -Association study
3 -lee
4- Non-coding RNAs
5 -MicroRNAs

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-13]

خاصی برای بیان مانند الگوی مشخص بیانی در بافت های خاص و همچنین در شرایط تمایزی، بیماری و غیره دارند.

میکروRNA ها در ژنوم

ژن های میکروRNA ها در سرتاسر ژنوم انسان به جز کروموزوم Y حضور دارند [۱۵]. در حدود ۸۰ درصد ژن های میکروRNA های انسانی در نواحی اینترونی حضور دارند که آن ها را می توان هم در رشته کدکننده پروتئین و هم در رشته غیرکدکننده پروتئین یافت نمود و تنها حدود ۲۰ درصد آنها در نواحی اگزونی وجود دارند. برخی ژن های میکروRNA ها می توانند میکروRNA های اگزونی یا اینترونی باشند و این به الگوی پیرایش[1] ژن های کد کننده بستگی دارد [۵]. علاوه بر موارد ذکر شده می توان گفت که بطور کلی اغلب میکروRNA ها از نواحی درون ژنی کد می شوند و برخی دیگر می توانند بصورت آنتی سنس و درجهت مخالف از روی ژن های دیگر کد شوند. بطور برجسته یک میکرو RNA می تواند چند صد mRNA را مورد هدف قرار دهد و تصور می شود که بیان تقریبا ۵۰ درصد تمام ژنهای پستانداران بطور بسیار دقیق توسط میکروRNA ها تنظیم می شود [۱۶]. انواع مختلف فرایند کد شدن میکروRNA ها نشان دهنده این است که آنها می توانند بصورت مستقل و یا همراه با ژن های میزبان کد شوند. بعنوان مثال miR-۱۵۵ از درون اینترون ژن BIC کد می شود و بنابراین بیان آن به دنبال بیان ژن BIC صورت می گیرد [۱۷].

سنتز miRNA ها

سنتز میکروRNA ها در یک فرایند چند مرحله ای صورت می گیرد، که در نهایت با اتصال میکرو RNA به mRNA هدف، برای تنظیم آن، به اوج می رسد. ژن های میکروRNA ها توسط RNA پلی مراز II رونویسی می شوند که منجر به ایجاد یک میکرو RNA اولیه (pri-miRNA) ۱۰۰ نوکلئوتیدی می شود که از خصوصیات آن می توان به ساختار سنجاق سری[2] و وجود overhang در آن اشاره کرد [۱۸]. در هسته این overhang ها بوسیله فعالیت آنزیمی کمپلکس Drosha/DGRC۸ برش می خورند تا ساختاری تحت عنوان pre-miRNA را ایجاد کنند که تقریبا ۷۰ نوکلئوتید طول دارد [۱۹]. این ساختار در نهایت با استفاده از پروتئین غشایی Exportin ۵ به سیتوپلاسم منتقل می شود. در سیتوپلاسم pre-miRNA ها بیشتر بوسیله دایسر[3] پردازش می شوند و مولکول RNA دو رشته ای را ایجاد می کنند که وارد کمپلکس RISC[4] یا کمپلکس خاموش کننده به واسطه RNA می شود [۲۰]. کمپلکس RISC، pre-miRNA دورشته ای را تک رشته ای می کند و به این ترتیب میکرو RNA بالغ ایجاد می شود. در این هنگام بطور تیپیک یکی از دو رشته ترجیحا توسط کمپلکس RISC انتخاب می شود تا به ناحیه UTR-'۳ ژن هدف متصل شود، اما رشته دیگر معمولا تجزیه می شود. اگر ناحیه ای از توالی میکرو RNA که توالی seed نامیده می شود و تقریبا ۸ نوکلئوتید طول دارد با توالی mRNA هدف خود بطور کامل جفت شود، میکرو RNA مورد نظر با استفاده از کمپلکس پروتئینی RISC، mRNA هدف را تجزیه خواهد کرد، ولی اگر این جفت شدن بصورت ناقص انجام شود، میکرو RNA تنها از ترجمه mRNA هدف به پروتئین جلوگیری خواهد نمود [۲۱].

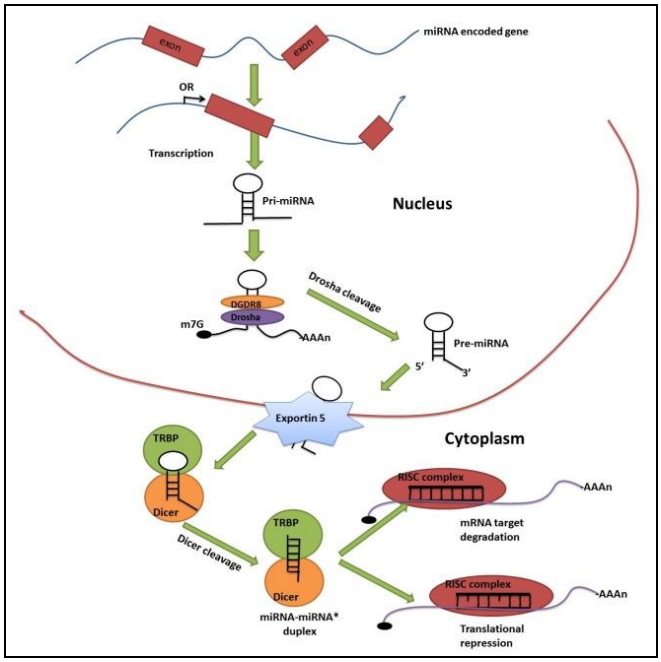
نقش میکرو RNA ها در سیستم ایمنی

امروزه در دنیای مدرن با فراگیر شدن بیماری های عصبی در جوامع، مطالعات مختلفی برای حل این مشکل بزرگ درحال انجام است. بیماری هایی چون ام اس با پیچیدگی های خاص خود چالش بزرگی را بر سر راه محققان ایجاد کرده اند. تاریخچه ام اس در حدود یک قرن قبل نشان می دهد که این بیماری توسط پزشکان مختلف به شیوه های مختلفی تحت درمان بوده است. شاید مهمترین علت این درمان های متفاوت تفکر پزشکان درباره علت بروز بیماری بوده است. اما پس از گذشت مدت زمانی، در قرن بیستم با بررسی های انجام شده مشخص شد که ام اس یک بیماری خودایمنی بوده و بر این اساس بود که پس از آن تحقیقات انجام شده بر روی این بیماری مسیر جدیدی را در پیش گرفت. سیستم ایمنی بدن، با اجزاء و ساختارهای متنوع از پیچیدگی خاصی برخوردار است. عملکرد این اجزاء در کنار هم و به هنگام رویارویی با وضعیتی خاص نیازمند

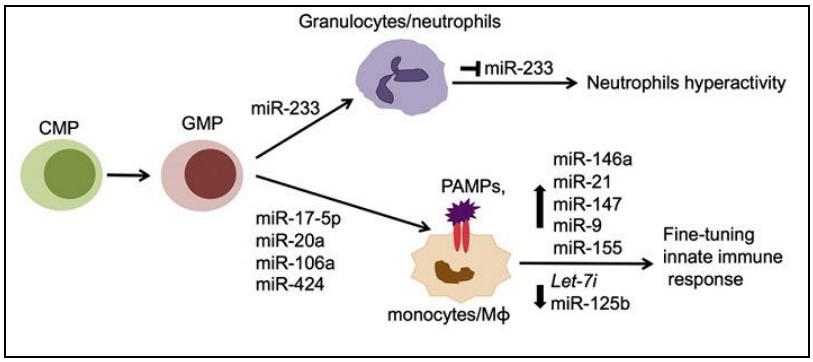
1- Splicing
2 -Hairpin

3 -Dicer
4 -RNA Induced Silencing Complex

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-13]

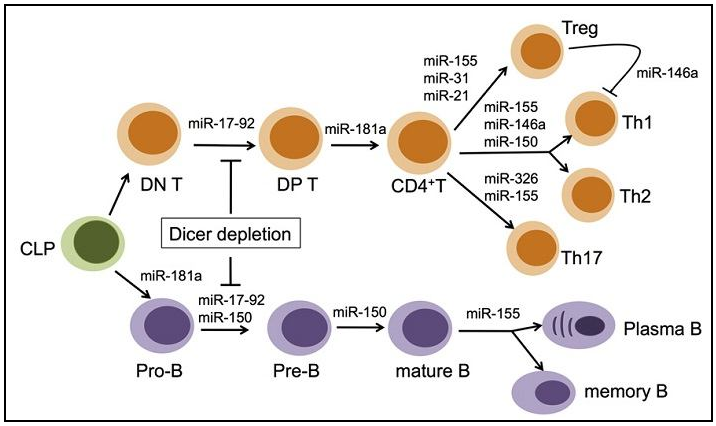


شکل ۱: مراحل ساخت یک میکروRNA بالغ. تولید میکروRNA ها در یک شیوه آنزیمی با رونویسی ژن های آنها در هسته شروع شده و در نهایت با جفت شدن با mRNA هدف خود به اوج می رسد.



شکل۲: miRNA ها در ایمنی ذاتی. این شکل miRNA های مختلف را که در تمایز و عملکرد نوتروفیل ها، مونوسیت ها و ماکروفاژ ها نقش دارند، نشان می دهد [۵].

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-13]



شکل۳: miRNA ها در پاسخ های ایمنی اکتسابی. این شکل miRNA های مختلفی را که در پاسخ های ایمنی اکتسابی نقش دارند نشان می دهد. قسمت بالای شکل miRNA های درگیر در توسعه و تمایز سلول های T را نشان می دهد و قسمت پایین شکل miRNA های درگیر در توسعه و تمایز سلول های B را نشان می دهد [۵].

تنظیم دقیق و توسعه بهنگام سیستم ایمنی است. با مطالعات صورت گرفته در این زمینه مشخص شده است که میکرو RNA ها در توسعه، تمایز و عملکرد سیستم ایمنی نقش دارند [۱۶, ۲۲]. برخی از نقش های مهم میکرو RNA ها در سیستم ایمنی شامل: توسعه سیستم عصبی، حفاظت از سیستم عصبی، حفظ تحمل ایمنی، توسعه اجزاء مختلف سیستم ایمنی، فعال سازی سیستم ایمنی، تنظیم عملکرد سلول های ایمنی، تمایز سلول های سیستم ایمنی، تنظیم هموستازی سیستم ایمنی و تنظیم هدایت سیگنال دهی گیرنده های موجود در سیستم ایمنی است .

نقش میکرو RNA ها در ایمنی ذاتی

میکرو RNA ها نه فقط برای توسعه سیستم ایمنی ضروری هستند، بلکه همچنین برای عملکرد صحیح بازوهای ذاتی و اکتسابی سیستم ایمنی حیاتی می باشند [۲۳, ۲۴]. سلول های سیستم ایمنی ذاتی شامل گرانولوسیت ها، ماکروفاژ های مشتق شده از مونوسیت ها و سلول های دندریتیک می باشند [۲۵]، که همه این سلول ها در پاتولوژی بیماری های خودایمنی به نحوی نقش دارند. میکرو RNA ها نه فقط توسعه سلول های ایمنی ذاتی را تنظیم می کنند بلکه پاسخ های ایمنی ذاتی را نیز به دقت تنظیم می کنند [۷, ۲۶]. در بیماری ام اس نقش سلول های مختلف سیستم ایمنی ذاتی مورد بررسی و تایید قرار گرفته است. اما در این میان ماکروفاژها با عملکرد ویژه خود در ایجاد التهاب، از اهمیت خاصی برخوردار هستند [۲۷]. اینطور بنظر می رسد که ماکروفاژها از طریق فعالسازی سلول های T که جزیی از سیستم ایمنی سلولی هستند، نقش خود را در بیماری ام اس ایفا می کنند [۲۸]. علاوه براین ماکروفاژها سیتوکین هایی را ترشح می کنند که از جمله آن ها می توان به اینترفرون گاما اشاره کرد که درایجاد التهاب در پلاک های مغزی بیماران مبتلا به ام اس نقش ویژه ای دارد. در ارتباط با سلول های درگیر در ایمنی ذاتی بعنوان مثال miR-۴۲۴[1] تمایز مونوسیت ها را افزایش می دهد یا ۲۲۳ miR-به عنوان یک تنظیم کننده منفی تمایز گرانولوسیت ها عمل می کند [۲۹].

نقش میکرو RNA ها در ایمنی اکتسابی

لنفوسیت های T و B اجزاء سلولی اصلی ایمنی اکتسابی هستند [۳۰]. در طی بررسی های انجام شده مشخص

1 -MicroRNA-424

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-13]

شده است که در پاتوژنز بیماری ام اس یکی از مراحلی که باعث آسیب به میلین و بروز دمیلیناسیون در بیماران مبتلا به MS می شود، عملکرد سلول های T فعال شده بر علیه میلین است [۳۱]. بسیاری از مطالعات نقش این سلول ها را در بروز خود ایمنی در MS تایید کرده اند و از طرفی دیگر، مطالعات زیادی نیز بر نقش miRNA ها در تنظیم، توسعه، تمایز و عملکرد سلول های T تاکید دارند [۳۲]، لذا از این جهت می توان به عملکرد بسیار مهم miRNA ها در ایمنی اکتسابی پرداخت. نقش miRNA ها در تنظیم توسعه و عملکرد لنفوسیت ها، اخیرا در مطالعات انجام شده، دیده شده است [۳۳]. نقش سلول های T در بیماری ام اس در مطالعات زیادی مورد بررسی قرار گرفته است. در این بررسی ها سلول های Th1 بعنوان مهمترین سلول ها در مسیر پاتوژنز بیماری ام اس معرفی شده اند. این سلول ها با ترشح اینترفرون گاما در تشدید بیماری ام اس نقش ویژه ای را بازی می کنند. نقش اینترفرون گاما در تشدید علائم التهابی در بیماران مبتلا به ام اس و همچنین در EAE[1] که یک مدل حیوانی برای بیماری ام اس است، مورد تایید قرار گرفته است [۳۴]. در این میان میکرو RNA هایی مانند miR - ۹۲-۱۷ و a miR - ۱۸۱ در مسیر توسعه سلول های Th۱ از سلول پیش ساز اولیه نقش اساسی را بازی می کنند آن چنان که مشخص شده است miR-۱۸۱ a نقش حیاتی را در بلوغ سلول های T بوسیله تنظیم طول سیگنال دهی TCR[2] و تعدیل حساسیت سلول های T به انتخاب های منفی و مثبت بازی می کند [۵]. علاوه بر این میکرو RNA ها،miR- ۱۵۵، miR - ۱۵۰ و miR- ۱۴۶a در تمایز سلول های Th۱ و Th۲ از سلول های $TCD۴^{+}$ بسیار موثرند [۳۵]. حال با این دید می توان تصور نمود که اگر تغییری در الگوی بیانی این میکرو RNA ها اتفاق بیفتد یا اینکه تحت تاثیر هرعاملی عملکرد هرکدام از آنها مختل شود، چه تاثیرات سوئی بر عملکرد دقیق سیستم ایمنی بدن خواهد داشت. هرچند دیدگاه فوق میکرو RNA ها را بعنوان یک عامل ایجاد بیماری در ارتباط با ام اس و بیساری از بیماری های خودایمنی دیگر معرفی می کند، اما باید توجه داشت که این مولکولهای RNA کوچک قدتمند، عملکردهای بسیار متنوع و جالبی دارند که در ادامه به آنها پرداخته خواهد شد.

در پاره ای از موارد، میکروRNA ها نقش خود را با تنظیم بیان ژن ها و یا سلول هایی که خود تنظیم کننده اجزاء سیستم ایمنی هستند، بازی می کنند. از جمله در سلول های T تنظیم کننده[3] که فعالیت سلول های T عمل کننده را مهار می کنند، تا هموستازی سیستم ایمنی و فرآیند تحمل آنتی ژن های خودی را حفظ کنند، نیز میکرو RNA ها نقش موثری را بازی می کنند [۲۲]. بعنوان مثال در این سلول ها miR- ۱۴۶ a بیان بسیار بالایی دارد و به این وسیله پاسخ سلول های Th۱ به التهاب را که با تولید اینترفرون گاما همراه است کنترل می کند [۳۶].

میکروRNA ها در خودایمنی

برای حفظ تحمل در برابر آنتی ژنها، نقاط کنترلی زیادی در سطح اندام های لنفوئید محیطی و مرکزی وجود دارد [۵]. این نقاط کنترلی تضمین می کند که سلول های B و T خودفعال شونده که بطور عادی و تصادفی در طی تولید لنفوسیت ها ایجاد می شوند، حذف و یا خاموش شوند. اما در برخی موارد لنفوسیت های خود فعال شونده از این نقاط کنترلی فرار می کنند و در بافت لنفوئیدی محیطی زنده باقی می مانند [۳۷]. این سلول های خود فعال شده، یک حمله انهدام کننده به بافت خودی ایجاد می کنند و منجر به القاء بیماری های خودایمنی می شوند . اما با وجود این حقیقت که miRNA ها بشدت در سلول های سیستم ایمنی نرمال تنظیم شده اند تا هموستازی سیستم ایمنی را حفظ کنند و عملکرد ایمنی نرمال را سبب شوند، این امکان وجود دارد که بیان تنظیم نشده miRNA ها منجر به شکست تحمل ایمنی و ایجاد بیماری های خود ایمنی شود [۵]. آزمایشاتی در این زمینه صورت گرفته اند که بعنوان مثال نشان داده شده است که تخریب سنتز miRNA ها بوسیله حذف دروشا یا دایسر در سلول های Treg، منجر به حذف کامل عملکرد تنظیم ایمنی Treg ها، که منجر به توسعه بیماری های التهابی و خودایمنی

1- Experimental Autoimmune Encephalomyelitis
2- T Cell Receptor
3 -T regulator (T reg)

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-13]

کشنده می شود، می گردد [۳۶] و نیز افزایش بیان۹۲-miR-۱۷ در لنفوسیت ها، بیماری های ناشی از تکثیر لنفوسیت ها و بیماری های خودایمنی را ایجاد می کند [۳۸]. علاوه بر موارد ذکر شده و همانطور که قبلا اشاره شد، این حقیقت که miRNA ها در تنظیم انتخاب سلول های T، حساسیت گیرنده های سلول های T و توسعه سلول های Treg در پاسخ های ایمنی نرمال نقش دارند، پیشنهاد می کند که این مولکول ها ممکن است همچنین در توسعه بیماری های التهابی و خودایمنی نقش داشته باشند. اخیرا آنالیز گسترده ژنومی بیان miRNA ها، در پسوریازیس و Atopic Eczema که دو بیماری التهابی مزمن عمومی هستند، اولین شواهد را از ارتباط بین سطوح تغییر یافته miRNA ها و بیماری های التهابی آشکار کرده است [۳۹]. همچنین مشاهده اینکه آنتی بادی های جدا شده از بیماران خودایمنی، علیه پروتئین های مختلفی که در عملکرد miRNA ها نقش دارند فعال هستند، نقش بالقوه miRNA ها را در این آسیب ها آشکار می کند. توصیف بیشتر عملکرد miRNA ها در انواع مختلف سلول های ایمنی و تعیین ژن های هدف به روشن شدن مکانیسم های مولکولی که miRNA ها به وسیله آنها پاسخ های سلول های T و B را تنظیم می کنند، کمک خواهد کرد.

میکروRNA ها در بیماری MS

الگوی بیانی منحصر بفردی از miRNA های تنظیم نشده، برای برخی از بیماری های انسانی مانند SLE، RA و MS وجود دارد [۴۰,۴۱]. در MS اثر متقابل پیچیده ی بین سلول های ایمنی مهاجم به مغز و سلول های مستقر در سیستم عصبی مرکزی توسعه پلاک ها را تعیین می کند و فعال سازی ماکروفاژها/ میکروگلیاها نقش مرکزی را در مرحله اثرگذار از بین رفتن میلین بازی می کند [۴۲]. این تصور وجود دارد که miRNA ها نقش مهمی را در بیماری MS بازی می کنند زیرا در سلول های ایمنی به مقدار بسیار زیادی بیان می شوند که این سلول ها واسطه های ایجاد بیماری هستند، و بعلاوه در سلول های سیستم عصبی مرکزی نیز این حالت وجود دارد [۵]. اهمیت عملکردی miRNA ها در بیماری زایی MS در مطالعاتی که اخیرا در این زمینه انجام شده است، نشان داده شده است.

در سال ۲۰۰۹، دو[1] و همکارانش نشان دادند که ۳۲۶ -miR نقش مهمی را در بیماری زایی MS بوسیله افزایش تمایز سلول های Th-۱۷ آسیب دیده بازی می کند. در این مطالعه، آنها به بررسی میزان بیان ۳۲۶ -miR در بیماران RR-MS در مقایسه با بیماران Neuromyelitis optica و همچنین گروهی به عنوان کنترل از افراد سالم پرداختند [۴۳]. نتایج نشان دهنده آن بود که ۳۲۶ -miR در بیماران RR-MS و نه در بیماران Neuromyelitis optica در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته بود و این در حالی بود که، خاموش کردن ۳۲۶ -miR در in vivo در موش EAE تولید سلول های ۱۷ -Thرا مهار می کرد و منجر به ایجاد نشانه های ملایمی از بیماری EAE می شد و این در حالی است که افزایش بیان ۳۲۶ -miR در in vivo منجر به افزایش تعداد سلول های Th-۱۷ و نشانه های شدید بیماری EAE می شد. علاوه براین اوتاگو[2] و همکارانش با استفاده از روش Real time PCR بیش از ۱۰۰miRNA مختلف را که بطور متفاوتی در PBMC بیماران MS در مقایسه با گروه کنترل بیان شده بودند، مشخص کردند[۴۴]. اگرچه عملکرد های بالقوه miRNA های مرتبط با MS بوسیله ارتباط سطح بیان miRNA ها با ژن های کاندیدشان در برخی مطالعات پیشنهاد شده است، نقش و شرکت مستقیم miRNA های تنظیم نشده در MS در بعد وسیعی تعیین نشده باقی مانده است و نیاز به تحقیقات بسیار بیشتری دارد.

نتیجه گیری

بیماری ام اس یک بیماری التهابی با منشا خودایمنی در سیستم عصبی مرکزی است و بیشتر افراد جوان جامعه که نیروی کار جامعه را تشکیل می دهند، را مبتلا می کند. متاسفانه در سالهای اخیر نرخ ابتلا به بیماری ام اس در کشور رو به افزایش است. لزوم پیشگیری و یا درمان های به موقع در ارتباط با این بیماری پیچیده بر کسی پوشیده نیست. درمان های متداول موجود برای بیماری ام اس نتوانسته اند کارایی مناسبی را داشته باشند و علاوه براین

1- DU
2 -Otaegui

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-13]

بسیاری از آنها دارای اثرات جانبی مضری هستند که تحمل آن برای بیماران سخت و دشوار است. در طی دو دهه گذشته، با ورود میکروRNA ها به عنوان تنظیم کننده های بیان ژن در سطح پس از رونویسی، سطح دیگری از پیچیدگی تنظیم بیان ژن ها آشکار شده است. با این وجود میکروRNA ها توانسته اند که با توانایی های بالقوه خود امیدهای زیادی را در محققین حوزه ژنتیک، برای درمان بیماریهای پیچیده ای مانند سرطان و بیماری های خودایمنی ازجمله ام اس ایجاد کنند. تحقیقات نشان می دهند که این مولکول های کوچک RNA می توانند علاوه بر اینکه خود عاملی برای ایجاد بیماری باشند، راه درمانی برای بیماری و نیز بیومارکری برای ارزیابی تلاشهای درمانی و سیر پیشرفت بیماری ارائه دهند. تحقیقات در زمینه استفاده از میکروRNA ها هم اکنون در بسیاری از آزمایشگاه های سرتاسر دنیا و در سطوح مختلف در حال انجام است. امید می رود تا در آینده ای نزدیک بتوانیم درمان هایی را برپایه میکروRNA ها برای بیماری ام اس داشته باشیم.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از حمایت های دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی و نیز دانشگاه علوم پزشکی گناباد کمال تشکر و قدردانی را داریم.

References

1. Gourraud PA, Harbo HF, Hauser SL, Baranzini SE, The genetics of multiple sclerosis: an up to date review. Immunological reviews 2012;248(1):87-103.
2. Baranzini SE, Nickles D. Genetics of multiple sclerosis: swimming in an ocean of data, Current Opinion in Neurology 2012;25(3):239-245.
3. Cree BA, Rioux JD, McCauley JL, Gourraud PA, Goyette P, McElroy J, "et al", A major histocompatibility Class I locus contributes to multiple sclerosis susceptibility independently from HLA-DRB1*15:01. PLoS One 2010;5(6):e11296.
4. Kurtzke JF, Geographic distribution of multiple sclerosis: an update with special reference to Europe and the Mediterranean region, Acta Neurologica Scandinavica 1980;62(2):65-80.
5. Dai R, Ahmed SA, MicroRNA, a new paradigm for understanding immunoregulation, inflammation, and autoimmune diseases, Transl Res 2011 Apr;157(4):163-79.
6. Junker A, Krumbholz M, Eisele S, Mohan H, Augstein F, Bittner R," et al", MicroRNA profiling of multiple sclerosis lesions identifies modulators of the regulatory protein CD47, Brain 2009;132(12): 3342-3352.
7. Carissimi C, Fulci V, Macino G. MicroRNAs: novel regulators of immunity, Autoimmun Rev. 2009 May;8(6):520-524.
8. Guerau-de-Arellano M, Alder H, Ozer HG, Lovett-Racke A, Racke MK, miRNA profiling for biomarker discovery in multiple sclerosis: From microarray to deep sequencing, Journal of Neuroimmunology. 2012 7/15/;248(1–2):32-39.
9. Martinelli-Boneschi F, Fenoglio C, Brambilla P, Sorosina M, Giacalone G, Esposito F, "et al", MicroRNA and mRNA expression profile screening in multiple sclerosis patients to unravel novel pathogenic steps and identify potential biomarkers, Neuroscience letters 2012;508(1):4-8.
10. Benes V, Castoldi M, Expression profiling of microRNA using real-time quantitative PCR, how to use it and what is available, Methods 2010;50(4):244-249.
11. Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in cancer, Annual review of medicine 2009;60:167-179.
12. Tufekci KU, Oner MG, Genc S, Genc K. MicroRNAs and multiple sclerosis, Autoimmune diseases, 2011; 807426(1): 1-27.
13. Pauley KM, Chan EKL, MicroRNAs and their emerging roles in immunology, Annals of the New York Academy of Sciences 2008;1143(1):226-239.
14. Taganov KD, Boldin MP, Baltimore D, MicroRNAs and immunity: tiny players in a big field, Immunity 2007;26(2):133-137.
15. Fenoglio C, Cantoni C, De Riz M, Ridolfi E, Cortini F, Serpente M," et al", Expression and genetic analysis of miRNAs involved in CD4+ cell activation in patients with multiple sclerosis, Neurosci Lett 2011 Oct 17;504(1):9-12.
16. Junker A, Hohlfeld R, Meinl E, The emerging role of microRNAs in multiple sclerosis, Nat Rev Neurol 2011 Jan;7(1):56-59.
17. Eis PS, Tam W, Sun L, Chadburn A, Li Z, Gomez MF, "et al", Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas, Proceedings of the National Academy of

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-13]

Sciences of the United States of America 2005;102(10):3627-3632.
18. Kim VN, MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing, Nature Reviews Molecular Cell Biology 2005;6(5):376-385.
19. Bandiera S, Hatem E, Lyonnet S, Henrion-Caude A , microRNAs in diseases: from candidate to modifier genes, Clinical genetics 2010;77(4):306-313.
20. Zeng Y, Cullen BR, Structural requirements for pre-microRNA binding and nuclear export by Exportin 5, Nucleic acids research 2004;32(16):4776-4785.
21. Bartel DP, MicroRNAs: target recognition and regulatory functions, Cell 2009;136(2):215-233.
22. Carissimi C, Fulci V, Macino G, MicroRNAs: novel regulators of immunity , Autoimmunity reviews 2009 05/;8(6):520-524.
23. Bi Y, Liu G, Yang R. MicroRNAs: novel regulators during the immune response, Journal of cellular physiology, 2009;218(3):467-472.
24. O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, Baltimore D, Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system, Nature Reviews Immunology 2010;10(2):111-122.
25. Błach-Olszewska Z, Innate immunity: cells, receptors, and signaling pathways, Archivum immunologiae et therapiae experimentalis 2005;53(3):245-253.
26. Sioud M, RNA interference and innate immunity, Advanced drug delivery reviews, 2007;59(2):153-163.
27. Brück W, Sommermeier N, Bergmann M, Zettl U, Goebel HH, Kretzschmar HA, "et al", Macrophages in multiple sclerosis, Immunobiology. 1996;195(4):588-600.
28. Severson C, Hafler D, T-cells in multiple sclerosis, Molecular Basis of Multiple Sclerosis 2010:75-98.
29. Rosa A, Ballarino M, Sorrentino A, Sthandier O, De Angelis FG, Marchioni M, "et al", The interplay between the master transcription factor PU, 1 and miR-424 regulates human monocyte/macrophage differentiation, Proceedings of the National Academy of Sciences, 2007;104(50):19849-19854.
30. Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD, Immunobiology: the immune system in health and disease: Current Biology; 2001:125-132
31. Comabella M, Khoury SJ, Immunopathogenesis of multiple sclerosis, Clinical Immunology 2012;142(1):2-8.
32. Turner M, Vigorito E, Regulation of B-and T-cell differentiation by a single microRNA, Biochemical Society Transactions 2008;36:531-533.
33. Lu LF, Liston A, MicroRNA in the immune system, microRNA as an immune system, Immunology 2009;127(3):291-298.
34. Popko B, Corbin JG, Baerwald KD, Dupree J, Garcia AM, The effects of interferon-γ on the central nervous system, Molecular neurobiology 1997;14(1):19-35.
35. Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, "et al", Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function, Science Signalling 2007;316(5824):608-611.
36. Lu LF, Boldin MP, Chaudhry A, Lin LL, Taganov KD, Hanada T, "et al", Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses, Cell. 2010;142(6):914-929.
37. Goodnow CC, Multistep pathogenesis of autoimmune disease, Cell, 2007;130(1):25-35.
38. Xiao C, Srinivasan L, Calado DP, Patterson HC, Zhang B, Wang J, "et al", Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes, Nature immunology 2008;9(4):405-414.
39. Zibert JR, Løvendorf MB, Litman T, Olsen J, Kaczkowski B, Skov L, MicroRNAs and potential target interactions in psoriasis, Journal of dermatological science 2010;58(3):177-185.
40. Dai Y, Huang YS, Tang M, Lv TY, Hu CX, Tan YH, "et al", Microarray analysis of microRNA expression in peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients, Lupus, 2007;16(12):939-946.
41. Pauley KM, Cha S, Chan EKL, MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases, Journal of autoimmunity 2009;32(3-4):189-194.
42. Li H, Cuzner M, Newcombe J, Microglia derived macrophages in early multiple sclerosis plaques, Neuropathology and applied neurobiology 2008;22(3):207-215.
43. 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 Dec;10(12):1252-1259.
44. Otaegui D, Baranzini SE, Armañanzas R, Calvo B, Muñoz-Culla M, Khankhanian P, "et al",Differential micro RNA expression in PBMC from multiple sclerosis patients, PLoS One. 2009;4(7):e6309.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-13]

Review Article

MicroRNAs in Multiple Sclerosis

*Pahlevan Kakhki M[1], Nikravesh A[2] *, Rakhshi N[3], Heidary M[1]*

[1]MS.c in Genetics, Department of Basic Sciences, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran.
[2]Ph.D in Molecular Genetics, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran.
[3]MS.c in Molecular Ecology, Department of molecular Sciences, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran.

***Corresponding Author**: North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
Email: nikraveshabbas2@gmail.com

Abstract

Background & Objectives*: Multiple Sclerosis (MS) is a potentially devastating disease in the central nervous system with an unknown etiology. Many epidemiologic and genetic studies are revealed that both genetic and environment can influence the susceptibility of MS. When microRNAs are introduced to molecular genetic world, they could establish their position in genetic studies. MiRNAs are small (19-24 nucleotides) non-coding RNAs. Here, we are trying to introduce the role of miRNAs in MS and their potentials to serve as biomarkers.*

Material & Methods: *In this study we reviewed some different articles in a 10-years period about the role of miRNAs in MS. Then we selected the specific keywords and the most recent data were collected in this field.*

Results: *The results show that many studies are performed on the role of miRNAs in various aspects of miRNAs in MS. In addition, miRNAs can be involved in the pathogenesis of MS, as well as they have some new therapeutic potential for MS through the gene expression regulation.*

Conclusion*: Our results suggest that beside the role of miRNAs in MS pathogenesis, they have some therapeutic potential for MS. As well as, they can serve as biomarkers to evaluate disease progression and therapeutic efforts.*

Keywords*: MicroRNAs, Multiple Sclerosis, Biomarker*

Submitted:15 Apr 2013
Accepted:11 June 2013

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-13]