Original Article

An Association Study of rs2829803 Polymorphism in miRNA-155 with Multiple Sclerosis in Patients Referred to Farshchian Hospital of Hamadan City, (Iran)

Sanaz Abolfathirad[1], Soyar Sari[1], Reza Mirfakhraie[2]*

[1]*Department of Cellular & Molecular Sciences, Faculty of Advanced Science & Technology, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.*

[2]*Department of Medical Genetics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

[*]***Corresponding Author:***
Soyar Sari, Department of Cellular & Molecular Sciences, Faculty of Advanced Science & Technology, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Email:
sari.s@iaups.ac.ir

Received: 27 Dec, 2016

Accepted: 8 Feb, 2017

Abstract

Background and Objectives: Multiple sclerosis is a chronic autoimmune disease with inflammation of the myelin sheath of the central nervous system. A series of factors, such as environmental factors and polymorphisms have been known to be associated with it. In this study, the correlation between polymorphism of rs2829803 in miR-155 and multiple sclerosis, was investigated in the patients referred to Farshchian Hospital of Hamadan City.

***Methods*:** In this case-control study, 130 patients (29% male, 71% female) with multiple sclerosis (age range, 17-69 years) and 150 healthy subjects (38% male, 62% female) (age range, 19-63 years), were selected as the control group. Genotyping was performed by Tetra-ARMS-PCR method.

***Results*:** A significant difference was observed in the genotypic distribution of miR-155 rs2829803 in dominant form (OR: 0.33, 95% CI: 1.19-0.58) (p=0.0001) and heterozygote (OR: 1.92, 95% CI:1.17-3.16) (p=0.01) in patients compared to the healthy subjects.

***Conclusion*:** In line with previous studies on the relationship between miR-155 polymorphism (rs2829803) and multiple sclerosis disease, the results of this study confirmed the association of this polymorphism with increased risk of developing the disease.

***Keywords*:** Multiple sclerosis; MicroRNAs; Polymorphism, Genetic.

Archive of SID

www.SID.ir

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره دوازدهم، شماره دوم، اردیبهشت ۹۷
صفحه ۲۸ الی ۳٤

مقاله پژوهشی
(Original Article)

بررسی همراهی پلی‌مورفیسم miRNA-155 rs2829803 و ارتباط آن با بیماری مالتیپل‌اسکلروزیس در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان فرشچیان همدان

ساناز ابوالفتحی‌راد[۱]، سویار ساری[۱*]، رضا میرفخرایی[۲]

چکیده

زمینه و هدف: مالتیپل‌اسکلروزیس، یک بیماری خودایمنی با التهاب مزمن غلاف میلین در سیستم اعصاب مرکزی است. مجموعه‌ای از فاکتورها مانند عوامل محیطی و پلی‌مورفیسم در ارتباط با آن شناخته شده است. در این مطالعه همبستگی پلی‌مورفیسم rs 2829803 در miR-155 با بیماری مالتیپل‌اسکلروزیس در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان فرشچیان همدان بررسی گردید.

روش بررسی: دراین مطالعه مورد - شاهدی، ۱۳۰ بیمار (۲۹٪ مرد، ۷۱٪ زن) مبتلا به مالتیپل‌اسکلروزیس (محدوده سنی ۶۹-۱۷ سال) و ۱۵۰ فرد سالم (۳۸٪ مرد، ۶۲٪ زن) (محدوده سنی ۶۳-۱۹ سال) به‌عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. تعیین ژنوتیپ با روش Tetra-ARMS-PCR انجام گرفت.

یافته‌ها: تفاوت معنی‌داری در توزیع ژنوتیپی miR-155 rs2829803 در حالت غالب (OR:۰/۳۳ ،٪۹۵ CI:۱/۱۹-۰/۵۸) (p=۰/۰۰۰۱) و هتروزیگوت (OR:۱/۹۲ ،٪۹۵ CI:۱/۱۷-۳/۱۶)(p=۰/۰۱) در بیماران در مقایسه با افراد سالم مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه در راستای مطالعات پیشین مبنی بر ارتباط پلی‌مورفیسم miR-155 (rs 2829803) با بیماری مالتیپل‌اسکلروزیس، همراهی این پلی‌مورفیسم را با افزایش خطر ابتلا به بیماری تأیید می‌کند.

کلید واژه‌ها: مالتیپل‌اسکلروزیس؛ میکرو RNA؛ چند شکلی؛ ژنتیک.

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

**Abolfathi Rad S, Sari S, Mirfakhraie R. An association study of rs2829803 polymorphism in miRNA-155 with multiple sclerosis in patients referred to farshchian hospital of Hamadan City (Iran).
Qom Univ Med Sci J 2018;12(2):28-34. [Full Text in Persian]**

[۱]گروه آموزشی علوم سلولی مولکولی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

[۲]گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[*]نویسنده مسئول مکاتبات:
سویار ساری، گروه آموزشی علوم سلولی مولکولی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
sari.s@iaups.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۵/۱۰/۶

تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۱/۱۹

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

مالتیپل‌اسکلروزیس (MS)، یک بیماری خودایمنی است که با التهاب غلاف میلین در سیستم اعصاب مرکزی باعث از دست‌رفتن عملکرد نورولوژیکی می‌شود (۱). MS شایع‌ترین بیماری خودایمنی در سنین جوانی بوده و تعداد مبتلایان به آن حدوداً ۲ میلیون نفر در سراسر جهان گزارش شده است. شیوع MS در ایران در حال افزایش است و طبق مطالعات اخیر در تهران، از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر، ۵۱/۹ نفر مبتلا و در اصفهان از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر، ۷۳/۳ نفر مبتلا هستند (۳،۲). این بیماری اتیولوژی ناشناخته‌ای دارد و عوامل ژنتیکی، محیطی و اپی‌ژنتیکی در ایجاد آن نقش به‌سزایی ایفا می‌کنند (۴). براساس ناتوانی نورولوژیکی می‌توان بیماران را به گروه‌های پیشرونده - اولیه (Primary-progressive)، پیشرونده - ثانویه (Secondary-progressive)، عودکننده - فروکش‌کننده (Relapsing-Remitting) و عودکننده - پیش‌رونده (Progressive - Relapsing) تقسیم کرد. روند بیماری MS در ۸۰٪ از بیماران مبتلا، به‌صورت عودکننده - فروکش‌کننده (RR) و در ۲۰٪ مابقی پیشرونده - اولیه (PP) و پیشرونده - ثانویه (SP) می‌باشد (۵). در سال ۲۰۰۱

میکروRNA (miRNA) به‌عنوان نوعی از RNA که در تنظیم بیان ژن نقش به‌سزایی دارد پا به عرصه مطالعات ژنتیکی نهاد. با توجه به توانایی بالقوه این مولکول‌های کوچک، پژوهش‌های بسیاری در ارتباط با نقش آنها در بیماری‌های مختلف ازجمله بیماری MS صورت گرفته است (۶). miRNAها به‌شکل تک‌رشته‌ای و غیرکدکننده بوده که طول بسیار کوتاهی در حدود ۲۴-۱۹ نوکلئوتید دارند (۷) و در تنظیم بیان ژن در سطح پس از رونویسی نقش به‌سزایی ایفا می‌کنند، همچنین نقش حیاتی در فرآیندهای بیولوژیکی مانند تکثیر، تمایز، سوخت‌وساز بدن، رگزایی، تنظیم سیستم ایمنی ذاتی، اکتسابی و جلوگیری از خودایمنی دارند (۸). توالی ۸ نوکلئوتیدی در miRNA مکمل، قسمت خاصی از توالی mRNA هدف بوده که ناحیه seed نامیده می‌شود. درصورتی‌که اتصال به‌طور کامل اتفاق بیفتد mRNA هدف، تجزیه خواهد شد و اگر این اتصال در یک یا چند نوکلئوتید از این ناحیه انجام نگیرد تنها از ترجمه mRNA هدف جلوگیری خواهد کرد. از آنجا که miRNAها واحدهای عملکردی کوچکی هستند؛ تغییرات تک‌نوکلئوتیدی و پلی‌مورفیسم در توالی آنها باعث افزایش و یا کاهش بیان و تغییر در عملکرد بیولوژیکی می‌شود (۹). بیماری MS ازجمله بیماری‌هایی است که نقش مهم میکروRNA در آن به اثبات رسیده است (۱۰). miR-155 یکی از miRNAهایی است که مطالعات فراوانی روی آن صورت گرفته و نقش مهمی در بسیاری از بیماری‌ها من‌جمله MS، روماتوئید آرتریت و لوپوس ایفا می‌کند (۱۱). این miRNA در پاسخ‌های التهابی ایمنی ذاتی و اکتسابی مانند رشد و تکامل سلول‌های Tcell، Bcell (Th17،Th2،Th1)، دندریتیک و ماکروفاژ نقش دارد (۱۳،۱۲). ژن این میکروRNA به‌نام miR- 155HG روی کروموزوم ۲۱q۲۱ واقع است که دارای ۳ اگزون بوده و pre-mRNA روی اگزون سوم قرار دارد (۱۴). در پلی‌مورفیسم miR-155 rs 2829803 تغییر آلل G به A صورت می‌گیرد که با افزایش میزان بیان miR-155 در پاسخ‌های التهابی، در بیماریزایی MS مؤثر است. پس با توجه به اهمیت نقش SNPها در ابتلا به بیماری MS، در این مطالعه پلی‌مورفیسم miR–155 در مراجعه‌کنندگان به مرکز MS همدان بررسی گردید.

روش بررسی

این مطالعه به‌صورت مورد - شاهدی، بر روی ۱۳۰ بیمار مبتلا به مالتیپل‌اسکلروزیس (MS) و ۱۵۰ فرد سالم (گروه شاهد) از مراجعه‌کنندگان به مرکز MS بیمارستان فرشچیان همدان انجام شد. قابل‌ذکر است انتخاب این تعداد نمونه، براساس امکانات و دسترسی محدود به نمونه‌ها بود و همه بیماران در قالب RR بودند. اطلاعات بالینی لازم با پرسش از افراد شاهد و مطالعه پرونده بیماران پس از کسب رضایت از ایشان و مطلع‌سازی آنها از هدف تحقیق حاضر به دست آمد و در کمیته اخلاق (با کد IR.UMSHA.REC.1394.402) به تصویب رسید.

پس از دادن آگاهی و کسب رضایت‌نامه، ۴ میلی‌لیتر خون محیطی از افراد مورد بررسی در لوله‌های حاوی EDTA گرفته شد. استخراج DNA ژنومی از نمونه‌های خون افراد بیمار و گروه کنترل، به روش کیت MTU (تولید گروه ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی) صورت گرفت. DNA استخراج‌شده تا زمان بررسی در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد.

Archive of SID
www.SID.ir

در این روش برای طراحی پرایمرهای مورد نیاز برای انجام واکنش PCR، توالی نواحی مجاور SNP هدف با مراجعه به بانک اطلاعاتی dbSNP واقع در پایگاه اینترنتی http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP استخراج و پرایمرهای مناسب با استفاده از نرم‌افزارPrimer1 طراحی شدند. همچنین این پرایمرها به‌وسیله سرویس BLAST موجود در سایت NCBI برای یافتن نواحی دارای همولوژی در ژنوم انسان ارزیابی شدند. SNP مورد نظر توسط پرایمرهای اختصاصی آلل با توجه به آخرین نوکلئوتید در انتهای ´۳ پرایمر و مکمل ناحیه SNP با استفاده از تکنیک Tetra-ARMS-PCR تعیین ژنوتیپ شد. در این تکنیک به ۴ پرایمر برای تکثیر یک قطعه از DNA الگو حاوی SNP نیاز است که دو پرایمر به‌عنوان کنترل داخلی و دو پرایمر دیگر هریک از دو محصول آلل‌ها را حاصل می‌کند (جدول شماره ۱). پرایمرها به‌نحوی طراحی شدند که قطعات تکثیرشده آللی در اندازه‌های متفاوت به دست آیند و به‌وسیله ژل آگارز ۲٪ الکتروفورز متمایز شدند. برای تکثیر قطعات اطراف پلی‌مورفیسم مورد نظر، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) در حجم ۲۵ میکرولیتر {حاوی ۲ میکرولیتر ۱۰۰ نانوگرم DNA ژنومی، ۱۰ میکرولیتر Master Mix PCR 2x (Ampliqon)، ۱۰ پیکومول برلیتر از پرایمرهای داخلی، ۱۰ پیکومول برلیتر از پرایمرهای خارجی و آب} صورت گرفت. تکثیر در ۳۲ سیکل تحت دمای ۹۴ درجه سانتیگراد به‌مدت ۵ دقیقه (دناتوراسیون)، ۹۴ درجه به‌مدت ۱ دقیقه، ۶۰ درجه سانتیگراد به‌مدت ۱ دقیقه (دمای اتصال پرایمرها)، ۷۲ درجه به‌مدت ۴۵ ثانیه و ۷۲ درجه سانتیگراد به‌مدت ۵ دقیقه (طویل‌سازی) انجام شد.

محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۲٪ حاوی رنگ Red safe (SMO Bio Taiwan) به‌مدت ۳۰ دقیقه با ولتاژ ۱۵۰ ولت الکتروفورز شدند که در نهایت، باندهای تفکیک‌شده به‌وسیله دستگاه ترانس ایلومیناتور مشاهده و مورد آنالیز قرار گرفتند. در ادامه، تعدادی از نمونه‌ها جهت تأیید ژنوتیپ، تعیین توالی شدند (محصول ۲۷۸ نوکلئوتیدی، حاصل تکثیری است که با استفاده از پرایمرهای خارجی صورت گرفته و به‌عنوان کنترل داخلی در واکنش PCR عمل می‌کند و در همه ژنوتیپ‌ها وجود دارد.) در افراد هموزیگوت AA، باندهایی با طول۱۳۴bp و ۲۷۸bp مشاهده گردید. در افراد هموزیگوت GG، باندهایی به اندازه ۲۰۱bp و۲۷۸bp دیده شد و در افراد هتروزیگوت AG علاوه بر باند کنترل ۲۷۸bp هر دو باند ۱۳۴bp و ۲۰۱bp قابل‌مشاهده بود.

جدول شماره ۱: توالی پرایمرهای مورد استفاده جهت بررسی چندشکلی miR-155 G>A

توالی	پرایمر
F (outer)	5'ATCTACAAGAGGACTCCTTGCTTTGAGT 3'
R (outer)	5' TTCATCATTTTATTGATGAAGAAATTGAGG 3'
F (inner)	5'ACAAAGGCACTTAAAGAAAAGCTGTGATA 3'
R (inner)	5'CAAATGCTCTTCAAATAAGGCATTTACC 3'

جهت تعیین وجود ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌مورد مطالعه و وقوع بیماری مالتیپل‌اسکلروزیس، از آزمون مربع کای و نرم‌افزار SNP – STAT استفاده شد.

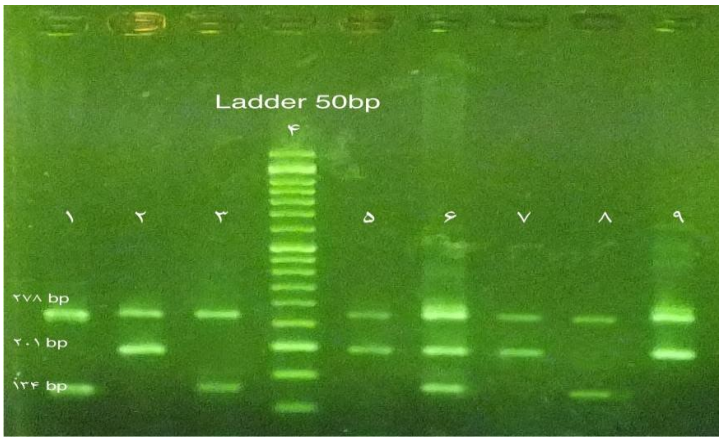
یافته‌ها

در این مطالعه ارتباط پلی‌مورفیسم miR-155 G>A با بیماری مالتیپل‌اسکلروزیس در ۱۳۰ بیمار مبتلا به مالتیپل‌اسکلروزیس (۲۹٪ مرد، ۷۱٪زن با محدوده سنی ۶۹-۱۷سال و میانگین سنی ۵/۲±۳۷/۴) و ۱۵۰ فرد سالم (۳۸٪ مرد، ۶۲٪ زن با محدوده سنی ۶۳-۱۹سال و میانگین سنی ۶/۴±۳۶/۹) به‌عنوان گروه شاهد بررسی گردید.

بین دو گروه بیمار و سالم از نظر سن و جنس، اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد و همه بیماران در فاز Relapsing-remitting بودند، همچنین بین شدت بیماری با ژنوتیپ افراد بیمار، ارتباط معنی‌داری دیده شد. گروه‌ها از نظر سن و جنس مانند هم بودند و با توجه به آمار، بیماری در زنان و در سن ۵۰-۲۷ سال شایع‌تر بود که خود تأییدکننده ارتباط معنی‌دار بین جنسیت، ژنوتیپ و بیماری می‌باشد.

در شکل نمونه‌هایی از نتایج الکتروفورز آگارز برای تعیین ژنوتیپ در افراد مورد بررسی نشان داده شده است. فراوانی اللی و ژنوتیپی گروه‌های مورد مطالعه در جدول شماره ۲ آمده است.

Archive of SID
www.SID.ir



شکل: نمونه‌ای از ژل آگارز جهت تعیین ژنوتیپ پلی‌مورفیسم miR-155 G>A در جمعیت مورد مطالعه.
ستون‌های ۱، ۳، ۸ افراد با ژنوتیپ AA؛ ستون‌های ۵، ۲، ۷ و ۹ افراد با ژنوتیپ GG و ستون ٦ فرد با ژنوتیپ AG است. ستون ٤، ladder 50bp می‌باشد.

جدول شماره ۲: فراوانی آللی چندشکلی miR-155 G>A در جمعیت مورد مطالعه

ژنوتیپ	گروه‌ها	گروه بیمار تعداد (درصد)	گروه کنترل تعداد (درصد)	OR (95%CI)	pvalue
MiR-155G>A(rs2829803)	GG	۲۴ (۱۸/۴۶)	۶۲ (۴۱/۳۳)	۱ (refrence)	
	AG	۵۶ (۴۳/۰۷)	۴۲ (۲۸)	۱/۹۲ (۱/۱۷-۳/۱۶)	۰/۰۱
	AA	۵۰ (۳۸/۴۷)	۴۶ (۳۰/۶۷)	۱/۳۴ (۰/۸۵-۲/۲۹)	۰/۱۹
Dominant(GG vs. AG+AA)		–	–	۰/۳۳ (۱/۱۹-۰/۵۸)	۰/۰۰۱
Recessive(GG+AG vs. AA)		–	–	۱/۳۲ (۰/۴۴-۱/۱۸)	۰/۱۹
Allele	G	۱۰۴ (۴۰)	۱۶۶ (۵۵/۳۳)	۰/۵۴ (۰/۳۸-۰/۷۵)	۰/۰۰۰۳
	A	۱۵۶ (۶۰)	۱۳۴ (۴۴/۶۷)	۱/۸۶ (۱/۳۳-۲/۶۰)	۰/۰۰۰۳

بحث

امروزه، مطالعات متعددی با بررسی پروفایل بیان و پلی‌مورفیسم miRNA در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی بیماران مبتلا به مالتیپل‌اسکلروزیس برای فهم بهتر این بیماری انجام شده است (۱۵). بروز پلی‌مورفیسم در توالی miRNA، عملکرد تنظیمی آنها را به ۳ حالت کلی به شرح زیر تحت تأثیر قرار می‌دهد:

۱- با تغییرات در ناحیه seed اتصال miRNA به mRNA هدف به‌درستی صورت نمی‌گیرد و mRNA ترجمه نمی‌شود. ۲- پلی‌مورفیسم‌ها در روند پردازش pre-miRNA به شکل بالغ و فرم تنظیمی آن تأثیرگذارند و ۳- پلی‌مورفیسم‌های miRNA تنظیمات اپی‌ژنتیک ژن‌های miRNA را تغییر می‌دهند (۱۶). Kiselev و همکاران در مطالعه‌ای تحت عنوان "ارتباط بین میکروRNA و بیماری مالتیپل‌سکلروزیس" با بررسی بر روی جمعیت روسیه نشان دادند همبستگی دو پلی‌مورفیسم miR-499a(rs3746444)+ miR-196A2 (rs11614913) در زنان روس با بیماری در ارتباط است (۱۷).

همچنین در مطالعه‌ای دیگر، You و همکاران با بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم miR-146a(2910164)G>C با بیماری MS در جمعیت چین، به این نتیجه رسیدند که آلل C در این پلی‌مورفیسم باعث افزایش بیان miR-146a شده و با تشدید پاسخ ایمنی و التهابی در ابتلا به بیماری MS در زنان چینی نقش اساسی دارد (۱۸). miRNA-155 یکی از miRNAهایی است که نقش آن در بیماریزایی مالتیپل‌اسکلروزیس تأیید شده است.

این miRNA در تنظیم، تکوین و عملکرد ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش به‌سزایی دارد. بیان متعادل miR-155 در Bcell، Tcell (Th1, Th2, Th17)، ماکروفاژ و گرانولوسیت برای حفظ هموستازی ایمنی لازم است و با تغییر بیان این میکروRNA به‌واسطه پلی‌مورفیسم در عملکرد پاسخ التهابی و ترشح سایتوکاین‌ها اختلال ایجاد می‌شود (۱۹). miRNA-155 برای ساخت گاماگلوبولین (IgG) ضروری است؛ به‌علاوه درپی فعال‌شدن سلول‌های T(CD4+)، بیان miR-155 به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد.

Archive of SID
www.SID.ir

تاکنون بسیاری از پروتئین‌های هدف miR-155 با پتانسیل ایمونولوژیک شناسایی شده‌اند. فاکتورهای رونویسی، از قبیل SOCS1،c-MAF، همچنین سایتوکاین‌ها و پروتئین‌های سیگنالی ازجمله CD47، پروتئین‌های هدف miRNA-155 هستند (۲۰). سلول‌های ماکروفاژ و میکروگلیال فعال از سلول‌های غالب در پلاک‌های فعال MS محسوب می‌شوند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد miR-155 با هدف قرار دادن IL13Rα1، تأثیر مستقیم در تنظیم فنوتیپ سلول‌های ماکروفاژ دارد (۲۱). بیان miR-155 تحت تأثیر سایتوکاین‌های التهابی (TNFα،IL-1) افزایش می‌یابد و موجب هدف‌گیری و مهار CD47 می‌شود (۲۲). پروتئین سطحی 47CD، سیگنال ضد فاگوسیت‌شدن را در سطح سلول‌ها برای جلوگیری از مرگ ایجاد می‌کند (۲۳). محققین نشان داده‌اند یکی از راه‌های آسیب در MS فعال در مقایسه با غیرفعال، افزایش بیان miR-155 بوده که میکروRNAهای تنظیم‌نشده در آسیب‌های MS، نشانگر غشایی 47CD را در سلول‌های مستقر در مغز کاهش داده و این امر منجر به رها شدن ماکروفاژها از کنترل‌های مهاری می‌گردد (۲۴). بدین ترتیب miR-155 با کاهش بیان 47CD می‌تواند به‌طور مستقیم در فعالیت ماکروفاژها در پلاک‌های فعال MS تأثیرگذار باشد (۲۵).

Paraboschi و همکاران در تحقیقی بر روی جمعیت ایتالیایی، سه مورد SNP (rs2829806، rs2829803، rs2282471) miR-155 را به روش HRM تعیین ژنوتیپ کردند. این مطالعه بر روی ۶۶۲ نفر به‌عنوان گروه کنترل و ۳۶۰ بیمار مبتلا به MS انجام شد که در نتیجه مشخص گردید هاپلوتیپ GTT متشکل از پلی‌مورفیسم‌های rs2829803، rs2829806 و rs2282471 با افزایش خطر ابتلا به MS ارتباط دارد (۲۶).

در مطالعه حاضر نقش miRNA-155 rs2829803G>A SNP در بیماریزایی MS مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه که بر روی ۱۳۰ بیمار مبتلا به MS و ۱۵۰ نفر شاهد انجام شد، تفاوت معنی‌داری در توزیع ژنوتیپی miR-155 rs2829803 در حالت غالب و هتروزیگوت در بیماران مبتلا به مالتیپل‌اسکلروزیس در مقایسه با افراد سالم مشاهده گردید که در نهایت، فراوانی ژنوتیپ miR-155AA در بیماران مبتلا به مالتیپل‌اسکلروزیس و در نتیجه ارتباط پلی‌مورفیسم miR-155 G>A با بیماری مالتیپل‌اسکلروزیس نشان داده شد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم مورد نظر با بیماری MS در دو گروه شاهد و بیمار در حالت غالب و هتروزیگوت وجود دارد. یکی از علل انتخاب این ژن نقش گسترده آن در تنظیمات هموستازی، سیستم عصبی و مغزی است که در مطالعات بسیاری به آن پرداخته شده است. از این‌رو پیشنهاد می‌گردد در قومیت‌های مختلف و در تعداد بیشتر این تحقیق صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق، حاصل نتایج بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته سلولی مولکولی بوده که در آزمایشگاه ژنتیک نیکا انجام شد. بدین وسیله از همکاری صمیمانه و ارزشمند جناب آقای دکتر نصیری و تمامی افراد شرکت‌کننده در طرح تحقیقاتی پایان‌نامه تشکر و قدردانی می‌گردد.

References:

1. Dai R, Ahmed SA. Microrna, a new paradigm for understanding immunoregulation, inflammation, and autoimmune diseases. Transl Res 2011;157(4):163-79.

2. Sahraian MA, Khorramnia S, Ebrahim M, Moin-far Z, Lotfi J, Pakdaman H. Multiple sclerosis in Iran: A demographic study of 8,000 patients and changes over time. Eur Neurol 2012;64(6):331-6.

3. Etemadifar M, Abtahi SH. Multiple sclerosis in Isfahan, Iran: past, present and future. Int J Prev Med 2012;3(5):301–2.

4. He X, Yu Y, Awatramani R, Lu QR. Unwrapping myelination by microRNAs. Neuroscientist 2012;18(1):45-55.

Archive of SID
www.SID.ir

5. Stys PK, Zamponi GW, Geurts JJ, Van Minnen J. Will the real multiple sclerosis please stand up. Nat Rev Neurosci 2012;13(7):507-14.

6. Bentwich I, Avniel A, Karov Y, Aharonov R, Gilad S, Barad O, et al. Identification of hundreds of conserved and nonconserved human microRNAs. Nat Genet 2005;37(7):766-70.

7. Carissimi C, Fulci V, Macino G. MicroRNAs: Novel regulators of immunity. Autoimmun Rev 2009;8(6):520-4.

8. Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in cancer. Annu Rev Med 2009;60:167-79.

9. Bartel DP. MicroRNAs: Target recognition and regulatory functions. Cell 2009;136(2):215-33.

10. Fenoglio C, Ridolfi E, Cantoni C, De Riz M, Bonsi R, Villa C, et al. Decreased circulating miRNA levels in patients with primary progressive multiple sclerosis. Mult Scler 2013;19(14):1938-42.

11. Pauley KM, Cha S, Chan EK. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases. J Autoimmun 2009;32(3-4):189-94.

12. Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. Science 2007;316(5824):608-11.

13. 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):914-29.

14. Hoppenbrouwers IA, Hintzen RQ. Genetics of multiple sclerosis. Biochim Biophys Acta 2011;1812(2):194-201.

15. Cox MB, Cairns MJ, Gandhi KS, Scott RJ, Broadley S, Moscovis S, et al. MicroRNAs miR-17 and miR-20a inhibit T cell activation genes and are under expressed in MS whole blood. PLoS One 2010;5(8):e12132.

16. Mishra PJ, Bertino JR. MicroRNA polymorphisms: The future of pharmacogenomics, molecular epidemiology and individualized medicine. Pharmacogenomics 2009;10(3):399-416.

17. Kiselev I, Bashinskaya V, Kulakova O, Baulina N, Boyko A, Popova E, et al. Variants of MicroRNA Genes:Gender-specific Associations with Multiple sclerosis Risk and Severity. Int J Mol Sci 2015;16(8):20067-81.

18. You L, Chen D, Wei W, Guoda M, Lili C, Hua T, et al. Genetic Association of Mir-146a With Multiple sclerosis Susceptibility in the Chines Population. Cell Physiol Biochem 2015;35(1):281-91.

19. He X, Yu Y, Awatramani R, Lu QR. Unwrapping myelination by microRNAs. Neuroscientist 2012;18(1):45-55.

20. Honardoost MA, Mesrian TH, Etemadifari M, Rahgozar S, Salehi M, Ghaedi K. The role of miRNAs in multiple sclerosis. Genet 3rd Millennium 2014;12(1):3448-69. [Full Text in Persian]

21. Martinez-Nunez RT, Louafi F, Sanchez-Elsner T. The interleukin 13 pathway in human macrophages is modulated by micro RNA -155 via direct targeting of interleukin 13 receptor α1. J Biol Chem 2011;286(3):1786-94.

22. Balak DM, Hengstman GJ, Cakmak A, Thio HB. Cutaneous adverse events associated with disease-modifying treatment in multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler 2012;18(12):1705-17.

23. Takuji Y, Tetsuya N, Osamu T, Uichi N, Tetsuya H, Takashi K, et al. Negative regulation of platelet clearance and of the macrophage phagocytic response by the transmembrane glycol-protein SHPS-1. J Biol Chem 2002;277(42):39833-9.

24. Ishikawasekigami T, Kaneko Y, Okazawa H, Tomizawa T, Okaja J, Saito Y, et al. SHPS-1 promotes the survival of circulating erythrocytes through inhibition of phagocytosis by splenic macrophages. Blood 2006;107(1):341-8.

25. Junker A, Krumbholz M, Eisele S, Mohan H, Bittner R, Meini E, et al. MicroRNA profiling of multiple sclerosis lesions identifies modulators of the regulatory protein CD47. Brain 2009;132(Pt 12):3342-52.

26. Paraboschi EM, Solda G, Gemmati D, Orioli E, Zeri G, Barizzone N, et al. Genetic Association and Altered gene Expression of Mir-155 in Multiple sclerosis patients. Int J Mol Sci 2011;12(12):8695-712.

Archive of SID
www.SID.ir