Archive of SID

مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی- مولکولی
دوره دوم، شماره ششم، بهار ۱۳۹۱

NCMBJ
Review Article
مقاله مروری

بررسی پیام رسانی در سیستم ایمنی ذاتی مرتبط با siRNA از دیدگاه مولکولی

نسرین مهاجری[۱]، بهرام کاظمی*[۲]

[۱] کارشناس ارشد، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم وتحقیقات تهران، تهران، ایران
[۲] استاد، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی ومولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

RNAi (RNA interference) که ازسوی siRNA (Small interfering RNA) میانجیگری می شود، ابزار قدرتمندی برای مهار بیان ژن در رده های مختلف سلولی است. siRNA ها علاوه بر عمل خاموش کردن ژن در القای سایتوکاین های پیش التهابی (Pro-inflammatory) و اینترفرون نوع I نیز دخالت دارند. گیرنده های ایمنی شناسایی کننده RNA شامل Toll-like receptor (TLR) ها و پروتئین های سیتوزولی شناساگر RNA مانند: PKR[1], RIG-I [2], MDA-5 [3], 2'- 5'OAS[4], IRF[5], NF-κB[6] می باشند. القای بیان اینترفرون ناشی از مسیرهای پیام رسانی است که به TLRها مربوط می شود. هرکدام از این رسپتورها در پاسخ به لیگاند های مختلف، توانایی القای پیام را دارند و سبب آغاز پاسخ سایتوکاین های پیش التهابی می شوند. در این مقاله درباره خاموش شدن ژن توسط siRNA، نقش فاکتورهای سلولی در تنظیم بیان ژن های سیستم ایمنی ذاتی و القای اینترفرون توسط siRNA دو رشته ای و تک رشته ای توضیح داده می شود.

کلمات کلیدی: RNAi، siRNA، تنظیم بیان ژن، ایمنی ذاتی

مقدمه

RNA silencing عامل مهم و مکانیسم تنظیمی ژن می باشد که بیان رونویسی را یا از طریق مهار کردن رونویسی (Transcription gene silencing) و یا از طریق فعال سازی فرآیند تجزیه توالی خاصی از RNA که به آن Post transcriptional gene silencing (PTGA) و یا RNA interference گفته می شود، انجام می دهد. خاموشی بیان ژن های خاص با فرآیند RNAi، یک مکانیسم تنظیمی است که در سطح پس از نسخه برداری در سلول های یوکاریوتی اعمال می‌شود. این پدیده که توسط مولکول های دو رشته‌ای RNA به نام مولکول‌های RNA مداخله‌گر کوچک siRNA واسطه‌گری می‌شود، از لحاظ تکاملی در میان موجودات یوکاریوت حفظ شده است و به نظر می‌رسد که جهت حفاظت ژنوم درمقابل تهدیدات ژن‌ها با منشاهای خارجی (اگزوژن) نظیر ژن‌های ویروسی و ترانس ژن‌ها همچنین ژن هایی با منشاء داخلی نظیر ترانسپوزون‌ها به کار می‌رود. علاوه بر این، فرآیند RNAi در برنامه‌های سلولی جهت تنظیم بیان ژن‌ها و کنترل رشد و نمو سلولی نیز نقش دارد (۱). وقتی dsRNA وارد سیتوپلاسم سلول می شود تحت تاثیر آنزیم RNase III بنام Dicer قرار گرفته و به dsRNA ۲۱ نوکلئوتید تبدیل می شود و ۲ نوکلئوتید در ناحیه ۳' مولکول siRNA آویزان باقی می ماند سپس رشته آنتی سنس به RISC متصل شده و سبب تجزیه mRNA مکمل می شود (۱۵،۱۱).

آدرس نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
E-mail: kazemi@sbmu.ac.ir
تاریخ دریافت:۱۳۹۰/۰۸/۲۲
تاریخ پذیرش:۱۳۹۱/۰۱/۱۶

1-Protein Kinase R
2-Retinoic-acid Inducible Gene –I
3-Melanoma Differentiation-associated gene-5
4-Interferon Regulatory Factor
5- 2'-5' Oligo adenylate synthetase
6- Nuclear Factor kappa

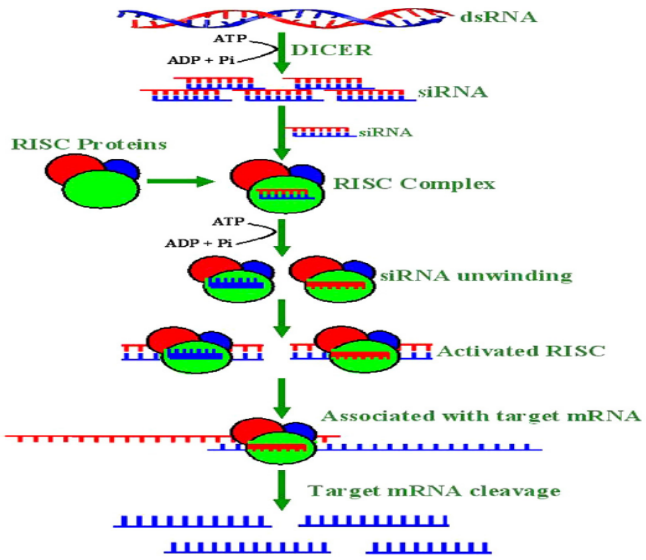
www.SID.ir

Archive of SID

siRNA که در طی پردازش از dsRNA طویل حاصل شده، اغلب منشاء اگزوژنی داشته و به عنوان ابزار ضد ویروسی قوی به شمار می آید (۴). siRNA توانایی فعال کردن سیستم ایمنی ذاتی را با سایتوکاین های التهابی از قبیل فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF-α)، اینترلوکین ها (ILs)، اینترفرون ها (IFNs) و به ویژه IFN-α را دارد. ایجاد پاسخ ایمنی ذاتی توسط siRNA وابسته به TLR و یا مستقل از آن می باشد (۲۴). در سیستم مستقل از TLR، dsRNA یک سوبسترای دو مسیری را که مربوط به آنزیم های OAS ۵'- ۲' و PKR است در سیتوپلاسم سلول به راه می اندازد که به ترتیب باعث تجزیه mRNA هدف و مهار ترجمه پروتئین می شوند و در سیستم وابسته به TLR، مسیرهای انتقال پیام از سوی آداپتور آن ها هدایت می شود (۱۰). در پستانداران حسگرهای پاتوژنی که بصورت گیرنده های پروتئینی در غشای سلولی یا درون وزیکول ها بیان می شوند، پاتوژن را شناسایی کرده و سیستم ایمنی ذاتی را فعال می کنند، همچنین می توانند سبب بیان اینترفرون نوع I گردند که به صورت اتوکرین و پاراکرین مسیر آبشاری را هدایت نموده و منجر به افزایش رو نویسی از ژن های تحریک شده با اینترفرون از قبیل PKR و ریبونوکلئاز L و القاگر نیتریک اکسید سنتاز می شوند که به عنوان آنتی تومور و آنتی باکتری مطرح هستند (۱۹).

مکانیسم خاموشی ژن ها توسط siRNA

RNA مداخله گر به عنوان جدیدترین و کار آمدترین ابزار خاموش کننده اختصاصی بیان ژن‌ها پس از نسخه برداری شناخته شده است. برای مکانیسم عمل فرآیند تداخل RNA، یک مدل دو مرحله‌ای ارائه شده است که شامل مرحله ی شروع (Initiation step) و مرحله ی عمل کننده (Effector step) است. در مرحله‌ی شروع توسط فعالیت اندونوکلئازهایی از خانواده RNaseIII بنام Dicer (پروتئینی حدود ۲۰۰ کیلودالتون با چندین دمین) مولکول های RNA دو رشته‌ای به طول حدودا" ۵۰۰ -۲۰۰ جفت نوکلئوتید ایجاد خواهد شد که با دمین هلیکازی خود و با مصرف ATP قطعات کوچک ۲۳-۲۱ نوکلئوتیدی siRNA را به عنوان RNA های راهنما (guide RNA) بوجود خواهند آورد. خانواده آنزیم‌های RNase III جزء معدود نوکلئازهایی هستند که فعالیت اختصاصی برای مولکول‌های dsRNA دارند و آن ها را در انتهای '۳ به گونه‌ای برش می‌دهند که ۳-۲ نوکلئوتید به طور آویزان باقی بماند و انتهاهای' ۵ و '۳ هیدروکسیله ایجاد کند. سپس در مرحله‌ی عمل کننده هرقطعه siRNA در مجموعه پروتئینی RISC قرار می گیرد. در این مرحله RISC فعال شده با فعالیت هلیکازی وابسته به ATP، دو رشته siRNA را از هم باز می‌کند و به



شکل ۱- مکانیسم خاموشی ژن (اقتباس از منبع ۱۸).

www.SID.ir

Archive of SID

مولکول siRNA تک رشته‌ای که در این هنگام به آن Antisense RNA نیز گفته می شود و مکمل ناحیه‌ای برروی مولکول RNA هدف (sense RNA) می‌باشد به سمت mRNA هدف راهنمایی شده تا زیر واحد اندوریبونوکلئازی موجود در ساختار RISC ، مولکول mRNA هدف را از وسط بریده بطوری که کاملا" تخریب نموده و سبب خاموش شدن بیان ژن هدف می‌شود (۵ ، ۶، ۱۰، ۱۸،۱۶).

فاکتورهای سلولی و مسیرهای پیام رسانی آن ها

Toll-like receptor

TLR ها گروه بزرگی از پروتئین های بین غشایی می باشند که ۱۳ نوع آن ها در انسان و موش شناسایی شده و نقش مهمی در شناسایی الگوهای بیماریزا، فعال سازی ایمنی ذاتی و اکتسابی و هدایت مسیرهای پیام رسانی دارند. TLR حاوی دمین خارج سلولی غنی از لوسین است که اجزای میکروبی را به طور اختصاصی شناسایی می کند، دمین داخل سلولی انتقال پیام به آداپتورها را برعهده دارد و به دمین (Toll-interleukin receptor (TIR معروف است این آداپتورها MyD۸۸، TIRAP، TIRF، بوده که در نهایت فعال سازی مسیرهای آبشاری، فسفریلاسیون زیر واحد تیروزین، فعال سازی فاکتورهای رونویسی و رونویسی از ژن های پاسخ ایمنی را سبب می شوند (۲۶،۲۲). سه نوع از TLR ها در شناسایی siRNA نقش دارند که به آن ها اشاره می شود: TLR۳' گیرنده مناسب جهت شناسایی siRNA است که به واسطه ی آداپتور TRIF و MyD۸۸، فاکتورهای رونویسی TBK، IKK ،c-Jun، NF-κB، ATF فعال شده و بیان سایتوکاین ها را القا می کنند (۱۵). TLR ۸/۷ توسط ssRNA ویروسی، الیگونوکلئوتیدهایsiRNA ، RNA (ساختارهای ثانویه و یا توالی های نوکلئوتیدیGU و موتیف ۵`- UGU-۳` در siRNA) فعال می شوند و توسط آداپتور MyD۸۸ پاسخ ایمنی را ایجاد می کنند (۲۰،۱۰).

پروتئین کیناز(PKR) R: پروتئینی ۶۸ KDa متشکل از دو دمین متصل شونده به dsRNA یا مولکول های ssRNA حاوی بخش های مکمل و دمین کینازی دارای زیر واحد سرین/ ترئونین می باشد که با عمل فسفریله شدن فعال می شوند (۱۰). بسیاری از سلول های انسانی PKR را به مقدار کم و یکنواخت در سیتوپلاسم خود بصورت غیر فسفوریله دارند و به مقدار کم نیز در هسته سلول ها یافت می شود. در حضور اینترفرون بیان PKR افزایش می یابد. امروزه مشاهده شده است که siRNA هایی که ۲۱ تا ۲۷ نوکلئوتید دارند فعالیت PKR را افزایش می دهند. در مسیر وابسته به PKR، dsRNA مستقیما" به dsRNA متصل شده و تغییر ایجاد کرده در ساختار فضایی PKR (اتوفسفریلاسیون) سبب فسفریله شدن eIF۲α شده و منجر به متصل شدن eIF۲α به eIFβ می گردد تا از طریق کمپلکس ریبوزومی مانع ترجمه شود و از طرفی توسط اداپتور FADD بافعال سازی کاسپازها در نهایت اپوپتوز سلولی را به راه می اندازد (۷، ۲۹). همچنین PKR فسفریله شده در مسیر مستقل از dsRNA توسط STAT۱ با فسفریله کردن و فعال نمودن IRF- 3 و IRF-7 منجر به تحریک بیان ژن های اینترفرون Interferon stimulated genes (ISGs) می گردد (۲۰ ،۲۹). عواملی همچون ویروس ها، RNA دو رشته ای، سایتوکاین ها، محرک های محیطی (استرس، باکتری ها) قدرت فعال سازی PKR را دارند (۲۹).

MDA-5 (IFIH1 و RIG-I(DDX۵۸): دسته ای از گیرنده های شناساگر عوامل بیماریزا حاوی سه دمین با حسگر سیتوپلاسمیک ازجنس اسید نوکلئیک می باشند. RIG-I و MDA-۵، ۲۵ درصد با دمین بکار رفته برای فعال کردن کاسپازها (CARD) و ۴ درصد با دمین هلیکازی تشابه داشته و دارای دمین مهاری در انتهای کربوکسیله می باشند، ناحیه CARD در هدایت مسیرهای پیام رسانی نقش دارد و در غیاب RNA ویروسی سبب تنظیم منفی فعالیت ATPase در RIG-I شده و از انتقال پیام جلوگیری می کند. RIG-I توسط ناحیه انتهای کربوکسیل خود (C-terminal domain) CTD توانایی بر هم کنش دادن با دو رشته ای های RNA-DNA، RNA-RNA و ۵'-RNA ppp را دارد و زمانی که سوبسترا نوکلئوتیدهای آویزان در انتهای ۳' موجود در siRNA را نداشته باشد RIG-I از طریق فعالیت ترانسلوکازی عمل کرده و سرعت ترانسلوکازی را در حضور گروه تری فسفاته ۵' افزایش می دهد در حالی که MDA-۵ فقط قدرت اتصال به RNA دو رشته ای را دارد، به این ترتیب در نهایت سبب تنظیم بیان ژن های اینترفرون آلفا و بتا می شود (۲، ۱۴، ۱۹).

www.SID.ir

Archive of SID

OAS ۲'-۵': این مولکول توانایی القای اینترفرون های آلفا، بتا و گاما را دارد. در سلول های مختلف نوع بیان ان متفاوت بوده و نقش اصلی را در پاسخ ایمنی سلولی ایفا می کند (۱۰). OAS درون ژنی فرم های الیگومری ۲`-۵`A را با تری فسفریله کردن فعال می کند و سبب فعال شدن RNase L می گردد (۱۲). سپس با دوتایی شدن RNase L , mRNA هدف تجزیه می شود، از طرفی OAS با اتصال به dsRNA های بزرگتر از ۱۵ نوکلئوتید توانایی القای بیان اینترفرون را نیز دارد، زیرا دارای دو دمین می باشد که یکی سبب اتصال به dsRNA شده و دیگری سبب هیدرولیز ATP می گردد (۷).

NF-κB: خانواده پروتئینی NF-κB شامل زیر واحد های هومودایمر و هترودایمر p۵۰، p۵۲۰، (p۶۵) RelA، RelB و cRel است. بهترین شکل NF-κB ترکیبی ازهترودایمرهای p۵۰ و p۶۵ می باشد که در سیتوپلاسم سلول این هترودایمرها از هم جدا شده و به گروهی ازپروتیئن های مهاری به نام IκB متصل می شوند. پروتئین های IκB توسط IκB کیناز (IKK) فسفریله می شوند، این کمپلکس کینازی دارای ۲ زیر واحد کاتالیتیکی و زیر واحد تنظیمی IKKγ/NEMO می باشد، با فسفریله شدن NF-κB، Iκ-B رها شده و وارد هسته سلول می شود و سبب فعال شدن رو نویسی از ژن های مختلف می گردد. NF-κB انواع مختلف محرک ها از قبیل تولید سایتوکاین های التهابی (IL-۱، TNF-α و فاکتورهای رشد ناشی از استرس) و وقایع داخل سلولی (آسیب به DNA) را منجر می شود. پیام های رسیده از گیرنده (TNF (TNFR و گیرنده IL-۱ به ترتیب به واسطه TNF receptor-associated factor 2 (TRAF2) و TRAF۶ منتقل می شوند. بسیاری از خانواده پروتئینی (Mitogen-activated protein kinase kinase kinase (MAP۳K شامل MEKK۱، MEKK۲، MEKK۳، TGF-β- activating kinase۱ (TAK۱)، (NF-κB-including kinase (NIK وقتی که بیان بالا داشته باشند می توانند IKK را فعال کنند، هر چند کهMEKK۳ پیام های ضروری برای هدایت مسیر TNFR و IL-۱R را جهت فعال سازی NF-κB ارسال می کند (۸). فعال سازی NF-κB توسط IKKα/β عامل مهمی برای القای ژن اینترفرون بتا است (۲۷).

IRF: از میانجیگرهای رونویسی بوده که در مسیر پیام رسانی جهت القای اینترفرون های مربوط به شناسایی باکتری، ویروس، اپوپتوز، تنظیم پاسخ ایمنی و تنظیم رشد سلولی نقش دارند، ۹ نوع از آن ها شناسایی شده است که در ۱۱۵ اسید آمینه انتهایی تشابه دارند. از IRF های ضد ویروسی که توانایی القای ژن های اینترفرون را دارند، می توان IRF۳، IRF۵ و IRF۷ را نام برد که قدرت شناسایی dsRNA را دارند (۲۱،۱۷). مطالعات بر روی سلول های دندریتیک نشان داده که با فسفریله شدن IRF-۳ دایمریزاسیون نیز رخ می دهد و بعد از ورود به هسته، کمپلکس پروتئینی چند گانه از جمله P۳۰۰ را تشکیل می دهند که این وقایع منجر به تولید و تنظیم بیان اینترفرون بتا و آلفای ۴ می گردد (۲۷).

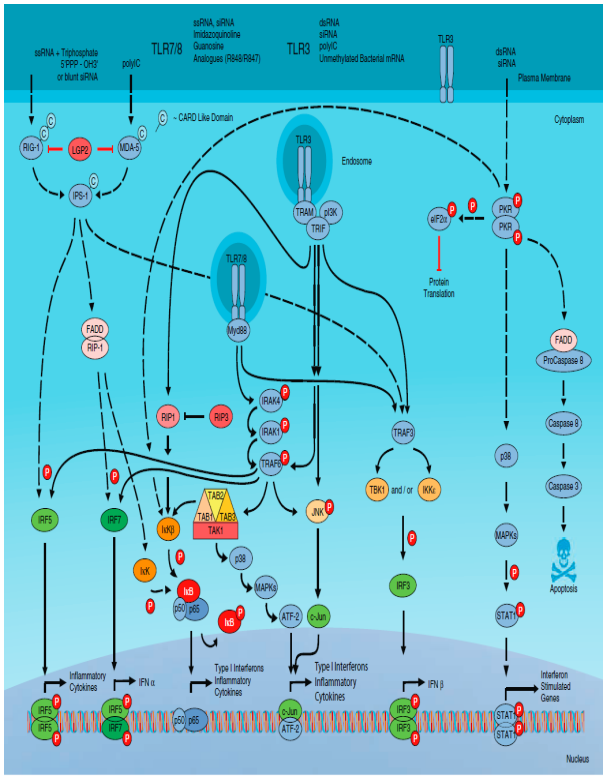
القای اینترفرون توسط siRNA دو رشته ای و تک رشته ای

فعال سازی مسیرهای مختلف جهت بیان اینترفرون به نوع سلول، TLR اختصاصی و لیگاند آن بستگی دارد که منجربه بیان سایتوکاین های مختلف می شود، وقتی siRNA از طریق اندوسیتوز وارد سلول می شود در داخل اندوزوم به TLR ها به ویژه TLR۸، TLR۷ و TLR۹ متصل می شود و سبب فعال سازی فاکتور رونویسی NF-κB و IRF۳ می گردد، این مسیرهای پیام رسانی منجر به تولید سایتوکاین های پیش التهابی از قبیل TNF- α و IL-۶ و اینترفرون نوع I می شوند، جالب توجه این که مهار اندوزوم بالغ از سوی Chloroquine وBafilomycine A۱ (غیر فعال شدن پمپ H^+ در غشای اندوزوم) صورت می گیرد. Chloroquine فعالیت ایمونولوژیکی siRNA را بلوکه کرده و مسیر RNAi را فعال می کند (۳ ، ۱۱ ، ۲۳). مطالعات نشان داده که TLR والیگوداکسی ریبونوکلئوتیدهای حاوی CpG در اندوزوم های ثانویه و اندوزوم های بالغ وجود داشته و مسیر انتقال پیام IL-۱۰، IL-۶ و IgM را در سلول های دندریتیک تولید می کنند (۲۶). TLR۳ در پاسخ به siRNA و (poly(I:C (پلی اینوزینیک اسید و پلی سیتیدیلیک اسید) IRF۳، NF-κB و MAP-Kinase را در مسیر مستقل از IPAK فعال می کند، بیان بالای IRF۳ رو نویسی از ISGs را زیاد می کند تا کمپلکس IKK-ε/TBK۱/TRIF/TRAF۶ تشکیل شود و

www.SID.ir

Archive of SID

IKK-ε و TBK۱ فعال کردند و که سبب فسفریله شدن زیر واحد سرین IRF۳ و فعال نمودن NF-κB شده و ژن اینترفرون بتا بیان شود، در مسیر وابسته به IPAK، TAK۱ و AP-۱ فعال می شوند و به پروموترهای IL -۱، TNF-α، IL-۶ و IL-۱۲ متصل می شود،IL-۶ برای سنتز اینترفرون نوع I ضروری است (۹، ۲۰ ، ۲۵). منشا دیگر dsRNA برای فعال سازی TLR۳ می تواند RNA خارج سلولی باشد که در طی اپوپتوز و نکروز رها شده اند یا RNA داخل سلولی از قبیل RNA ریبوزومی،RNA هتروژن هسته ای یا tRNA و dsRNA ویروسی باشد (۲۲). TLR۷ در پاسخ به ssRNA و siRNA پیام دهی خود را با MyD۸۸ شروع کرده و در انتقال پیام به شکل اندوزوم ها با میانجی گری IRF۵ و IRF۷ دخالت داشته و به این طریق اینترفرون آلفا و IL-۱۲ را بیان کند (۱۵، ۲۰، ۲۵).



شکل ۲- تنظیم بیان ژن های ایمنی ذاتی از سوی siRNA و dsRNA (اقتباس از منبع ۲۰).

تشکر و قدردانی

از همکاری صمیمانه مسئولین مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی قدردانی می شود.

www.SID.ir

Archive of SID

منابع

(1)- Agrawal N, Dasaradhi PV, Mohmmed A, Malhotra P, Bhatnagar RK, Mukherjee SK . RNA Interference: Biology, Mechanism, and Applications. Microbiol Mol Biol Rev, 2003; 674: 657-685.

(2)- Barral PM, Sarkar D, Su Z, Barber GN, DeSalle R, Racaniello VR, Fisher PB. Functions of the Cytoplasmic RNA Sensors RIG-I and MDA-5: Key regulators of Innate Immunity. Pharmacol Ther, 2009; 124 (2): 219-234.

(3)- Cekaite L, Furset G, Hovig E, Sioud M. Gene Expression Analysis in Blood Cells in Response to Unmodified and 2'-Modified siRNAs Reveals TLR-Dependent and Independent Effects. J Mol Biol, 2007; 365 (1): 90-108.

(4)- Dang LT, Kondo H, Aoki T, Hirono I. Engineered Virus-Encoded Pre-MicroRNA (pre-miRNA) Induced Sequence-Specific AntiviralResponse in Addition to Nonspecific Immunity in a Fish Cell line: Convergence of RNAi-Related Pathways and IFN-Related pathways in Antiviral Response. Antiviral Res, 2008; 80 (3): 316-323.

(5)- Filipowicz W, Jaskiewcz L, Kolb FA, Pillai RS. Post-Transcriptional Gene Silencing by siRNA and miRNAs. Curr Opin Struct Biol, 2005; 15(3):331-341.

(6)- Fischer SE. Small RNA-Mediated Gene Silencing Pathway in C.Elegans. Int J Biochem Cell Biol, 2010; 42 (8): 1306-1315.

(7)- Gantier MP, Williams BR .The Response of Mammalian Cells to Double-Stranded RNA. Cytokine Growth Factor Rev, 2007; 18 (5-6): 363-371.

(8)- Gou J, Fu YC, Becerra CR. Dissecting Role of Regulatory Factors in NF-κB Pathway with siRNA. Acta Pharmacol Sin, 2005; 26(7):780-788.

(9)- Hoebe K, Beutler B. LPS, DsRNA and the interferon Bridge to Adaptive Immune Iesponse: Trif, Tram, and other adaptor proteins. J Endotoxin Res, 2004; 10(2): 130-136.

(10)- Hovanessian AG. On the Discovery of Interferon-Inducible, Double-Straded RNA Actiated Enzymes: The 2'-5'oligo Adenylate Synthetases and The Protein Kinase PKR. Cytokine Growth Factor Rev, 2007; 18(5): 351-361.

(11)- Karpala AJ, Doran TJ, Bean AG. Immune Responses to DsRNA: Implications for Gene Silencing Technologies. Immunol Cell Biol, 2005; 83(3): 211-216.

(12)- KulkaM, CalvoMS, Ngo DT, Wales SQ, Goswami B. Activation of the 2-5OAS/RNase L pathway in CVB1 or HAV/18f infected FRhK-4 cells does not Require Induction of OAS1 or OAS2 Expression. Virology, 2009; 388 (1): 169-184.

(13)- Leung RK, Whittaker PA. RNA Interference: from Gene Silencing to Gene- Specific Therapeutics. Pharmacol Ther, 2005; 107 (2): 222-239.

(14)- Malathi K, Dong B, Gale M Jr, Silverman RH. Small Self-RNA Generated by RNase L Amplifies Antiviral Innate Immunity. Nature, 2007; 448 (7155): 816-819.

(15)- Marques JT, Williams BR. Activation of the Mammalian Immune System by siRNAs. Nat Biotechnol, 2005; 23(11):1399-1405.

(16)- Meister G, Tuschl T. Mechanisms of Gene Silencing by Double-Stranded RNA. Natue; 2004; 431:343-349.

(17)- Paun A, Pitha PM.The IRF family, Revisited. Biochimie, 2007; 89(6-7): 744-753.

(18)- Rahman Mu, Ali I, Husnain T, Riazuddin S.RNA Interference: The Story of Gene Silencing in Plants and Humans. Biotechnol Adv, 2008; 26 (3): 202-209.

(19)- Ranjan P, Bowzard JB, Schwerzmann JW, Jeisy-scott V, Fujita T, Sambhara S. Cytoplasmic nucleic Acid sensors in Antiviral Immunity. Trends Mol Med, 2009; 15(8): 359-368.

(20)- Robbins M, Judge A, Maclachlan I. SiRNA and Innate Immunity. Oligonucleotides, 2009; 19(2): 89-102.

(21)- Schlee M, Hornung V, Hartmenn G. siRNA and isRNA: Two Edges of One Sword. Mol The, 2006; 14(4): 463-470.

(22)- Sen GC, Sarkar SN .Transcriptional Signaling by Double-Stranded RNA: Role of TLR3. Cytokine Growth Factor Rev, 2005 ;16 (1): 1-14.

(23)- Sioud M. Induction of Inflammatory Cytokines and Interferon Response by Double-Stranded and Single-Stranded siRNA is Sequence-Dependent and Requires Endosomal Localization. J Mol Biol, 2005; 348 (5): 1079-1090.

(24)- Sioud M. RNA Interference and Innate Immunity. Adv Drug Deliv Rev, 2007; 59 (2-3): 153-163.

www.SID.ir

Archive of SID

(25)- Smith PL, Lombardi G, Foster GR. Type I Interferons and The Innate Immune Response_More Than Just Antiviral Cytokines. Mol Immunol, 2005; 42 (8): 869-877.
(26)- Takeda K, Akira Sh.TLR Signaling Pathways. Semin Immunol, 2004; 16 (1): 3-9.
(27)- Tailor P, Tamura T, Ozato K. IRF Family Proteins and Type I Interferon in Dendritic Cells. Cell Res, 2006; 16 (2): 134-140.
(28)- Verthelyi D, Zeuner RA. Differential Signaling by CpG DNA in DCs and B cells: not just TLR9. Trends Immunol, 2003; 24 (10): 519-522.
(29)- Williams BR. Signal Integration Via PKR, Sci STKE, 2001; (89) P.ref2.

www.SID.ir