مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره هفتم، شماره بیست و هفتم- تابستان ۱۳۹۶

Research Article
مقاله تحقیقی

مطالعه همراهی پلی‌مورفیسم miR-23a rs 3745453 با مالتیپل اسکلروزیس (MS) در نمونه‌ای از جمعیت ایران

نوین عالمشاه[۱]، سویار ساری[*۱]، رضا میرفخرایی[*۲]

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.

چکیده

سابقه و هدف: بیماری مالتیپل اسکلروزیس[1] (MS) شایع‌ترین بیماری خود ایمنی سیستم عصبی مرکزی در سنین جوانی می‌باشد. فاکتورهایی مانند عوامل محیطی و زمینهٔ ژنتیکی در ابتلا به بیماری مالتیپل اسکلروزیس دخیل می‌باشند. از آنجا که miRNAها در سلول‌های عصبی و گلیال نقش مهمی در سطوح تنظیمی پس از رونویسی دارند، تغییر در عملکرد آنها به واسطه پلی مورفیسم‌ها و در نهایت تغییر بیان آن‌ها در سیستم عصبی می‌تواند زمینه را برای بیماری‌های تحلیل برنده اعصاب از جمله مالتیپل اسکلروزیس فراهم کند. از این رو، هدف از این مطالعه، بررسی نقش پلی‌مورفیسم miR 23a C>T (rs 3745453) در ایجاد بیماری مالتیپل اسکلروزیس در نمونه‌ای از جمعیت ایرانی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۱۳۴ بیمار مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس و ۱۴۲ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. تعیین ژنوتیپ با روش Tetra ARMS PCR انجام گرفت.

یافته‌ها: در هیچ یک از دو حالت توارثی غالب (۱/۲۳-۰/۴۸ :۹۵CI٪) OR:۰/۷۷ ، p Value>۰/۰۵)یا مغلوب (۱/۷۵-۰/۳۶: ۹۵CI٪) OR:۰/۸۰ ، p Value>۰/۰۵)، تفاوت معناداری در توزیع ژنوتیپی miR-23a rs3745453 در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس(MS) در مقایسه با افراد سالم مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: تحقیق حاضر برای اولین بار در ایران انجام گرفت، و برخلاف مطالعه‌های پیشین که نشان دهنده ارتباط این پلی‌مورفیسم با وقوع بیماری مالتیپل اسکلروزیس بود، در نمونه‌ای از جمعیت ایرانی که در تحقیق حاضر مورد بررسی قرار گرفت همراهی بین پلی‌مورفیسم miR23a(rs3745453) و بیماری MS دیده نشد.

واژه‌های کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis)، میکروRNA (MicroRNAs) ، چندشکلی(Polymorphism).

مقدمه

بیماری ms یک بیماری خود ایمنی با التهاب مزمن غلاف میلین در سیستم عصبی مرکزی است (۷). مجموعه‌ای از فاکتورها مانند عوامل محیطی و زمینهٔ ژنتیکی در ابتلا و بروز بیماری MS دخیل می‌باشند. تاکنون دلیل قطعی پیدایش این بیماری مشخص نشده است. ولی به نظر می‌رسد که بروز این بیماری با پاسخ‌های خود ایمنی، لنفوسیت‌هایT، آنتی‌بادی‌ها، ماکروفاژها و عوامل محیطی مانند ویروس‌ها، باکتری‌ها، آلودگی‌ها و سموم محیطی در ارتباط است و یک سری عوامل ناشناخته مانند استرس، فشار و هیجان روحی، زندگی ماشینی، داروها و غذاها نیز می‌توانند در بروز این بیماری نقش داشته باشند (۱۵). نرخ شیوع MS در حدود ۱-۲ در ۱۰۰۰ می‌باشد و محدوده سنی برای این بیماری ۱۷-۵۰ سال است (۶). جمعیت MS در سال ۲۰۰۷ به دو میلیون نفر در جهان رسیده است و مشخص شده که شیوع این بیماری در سراسر جهان در حال افزایش است (۹،۱۹). با توجه به طبقه‌بندی

نویسنده مسئول:
گروه سلولی مولکولی، دانشکده علوم و فناوری های نوین، دانشگاه آزاد علوم دارویی تهران
پست الکترونیکی:sari. soyar@gmail.com
تاریخ دریافت : ۲۶/۸/۱۳۹۵
تاریخ پذیرش: ۷/۱۲/۱۳۹۵

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-25]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.27.10.2]

کشورها طبق گسترش جغرافیایی، شیوع MS در مناطق اروپای شمالی و آمریکا و شرق میانی بیش از حد بالا است (۲۰،۲۱). در دهه اخیر به طور نگران کننده‌ای شیوع این بیماری در ایران رو به افزایش است و شیوع آن در زنان کمابیش دو برابر مردان می‌باشد (۱۰،۲۸).

بیماران مبتلا به MS را بر اساس ناتوانی نورولوژیکی به چهار گروه تقسیم می‌کنند:

۱) پیش‌رونده ابتدایی (primary- progressive)
۲) پیش‌رونده ثانویه ((secondry-progressive)
۳) عود کننده- بهبودپذیر(remitting-relapsing)
۴) عودکننده- پیش‌رونده (progressive-relapsing)

، که به‌طور تقریبی ۸۵٪ از بیماران از الگوی RR-MS را نشان می‌دهند (۱۱،۱۴). از لحاظ ژنتیکی پلی‌مورفیسم ژن-های زیادی در ارتباط با این بیماری شناخته شده است، به طور مثل نقش ژن‌های SOCS1، CD86، CTLA4، CD86، PTPRZ1، SOX8، GALC و چندین ژن دیگر در بیماری MS به اثبات رسیده است (۱۰). اما تاکنون مطالعه‌های اندکی بر روی پلی‌مورفیسم‌های miRNAها و ارتباط آن‌ها با بیماری MS انجام شده است. miRNAها گروه کوچکی از RNAهای غیرکد کننده و تک رشته‌ای هستند که ۱۸-۲۴ نوکلِئوتید دارند و در تنظیم بیان ژن در سطح پس از رونویسی نقش مهمی را ایفا می‌کنند (۱،۲). آن‌ها نقش مهمی در پروسه‌های فیزیولوژی و پاتولوژیکی دارند که شامل تنظیم پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اختصاصی می‌شود (۱۷). این تنظیم با تجزیه و یا جلوگیری از ترجمه mRNA هدف صورت می‌گیرد (۱۲). میکروRNAها به‌طور معمول به کمک RNA پلی‌مراز II رونویسی شده و miRNA اولیه (primiR) را به‌وجود می-آورند که سپس به‌وسیله کمپلکس پروتئینی به نام DGCR8-DROSha به PremiR تبدیل می‌شود. PremiRها از طریق پروتئین exportin5 از هسته به ماتریکس سیتوزولی منتقل می‌شوند و با شکسته شدن از طریق اندوریبونوکئاز Dicer به miR بالغ دو رشته‌ای تبدیل می‌گردد. در مرحله بعدی این دو رشته از هم باز شده و رشته راهنما یا miR بالغ به پروتئین آرگونات در کمپلکس RISC متصل می‌شود. RISC در پستانداران، موجب مهار هدفمند رونویسی می‌گردد. اتصال RISC به 3′UTR در mRNA مهار می‌شود و به این ترتیب ترجمه mRNA هدف غیرفعال می‌شود. mRNA غیرفعال متصل به کمپلکس miRNA-RISC در ساختار های سیتوزولی به نام P-body یا به صورت ذخیره شده باقی می-ماند و یا تجزیه می‌شود (۲۲،۲۶). نقش تنظیم کنندگی ژن میکرو RNAها به خوبی شناخته شده‌اند و عملکرد میکرو RNAها برای تکوین سیستم‌های فیزیولوژیکی و حفظ همئوستاز سلولی و عملکرد طبیعی آن‌ها ضروری می‌باشد (۱۳). عدم تنظیم بیان و عملکرد miRNAها با بیماری‌های انسانی مختلف شامل سرطان، نقص دریچه قلب، تخریب نورون‌ها و خود ایمنی در ارتباط است (۳۱). کمابیش ۶۰٪ miRNAهایی که تا به امروز شناسایی شده‌اند در سیستم عصبی مرکزی (CNS) بیان می‌شوند (۴). تشکیل غیر طبیعی یا اختلال در حفظ میلین موجب مختل شدن هدایت پیام عصبی و در نهایت موجب تحلیل رفتن اعصاب و اختلال در فعالیت‌های عصبی می‌شود. بنابر این از آنجا که miRNAها در سلول‌های عصبی و گلیال نقش مهمی در سطوح پس از رونویسی دارند و تغییر در عملکرد آن‌ها به واسطه پلی مورفیسم و در نهایت تغییر بیان آن‌ها در سیستم عصبی می-تواند زمینه را برای بیماری‌های عصبی مانند بیماری‌های تحلیل برنده اعصاب از جمله بیماری MS فراهم کند (۲۵). این مطالعه برای اولین بار در ایران انجام شده است و ضرورت انجام این مطالعه بررسی نقش پلی مورفیسم miRNA 23a در ایجاد بیماری MS در جمعیت ایرانی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه مورد – شاهدی، نمونه‌گیری خون از ۱۳۴ فرد مبتلا به بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) که به مرکز MS همدان و بیمارستان فرشچیان مراجعه کرده بودند، و ۱۴۲ فرد سالم به عنوان گروه شاهد که بر مبنای قومیت افراد مراجعه کننده و هم‌چنین با در نظر گرفتن سن و جنس گروه بیمار انتخاب شده بودند، صورت گرفت. حجم نمونه بر اساس مطالعه‌های قبلی و بر مبنای مفهوم واژه پلی‌مورفیسم که به معنی وجود حداقل دو آلل شایع یا تعداد بیش‌تر در جمعیت با فراوانی بیش از ۱٪ است، انتخاب شد. با توجه به پرونده‌های بالینی افراد بیمار، همه آن‌ها در بازه سنی ۱۷-۶۹ سال، که ۲۹٪ آن‌ها را مردان و ۷۱٪ زنان بودند. هم‌چنین همه بیماران در فاز RR-MS به سر می‌بردند. برای تشخیص بیماری آن‌ها از تکنیک تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) که پروتکل آن مطابق با دستورالعمل های اروپا بود، استفاده گردید. اطلاعات بالینی لازم با پرسش از افراد شاهد و مطالعه پرونده بیماران پس از کسب رضایت از ایشان و مطلع سازی آنها از هدف تحقیق حاضر به‌دست آمد و در کمیته اخلاق با کد IR.UMSHA.REC.1394.402 به تصویب رسید.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-25]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.27.10.2]

الف: نمونه گیری و استخراج DNA جهت بررسی‌های ژنتیکی

۴ میلی لیتر خون محیطی از افراد مورد مطالعه در لوله‌های حاوی EDTA گرفته شد. استخراج DNA با روش نمک اشباع(Salting out) انجام گردید و DNA استخراج شده تا زمان بررسی در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

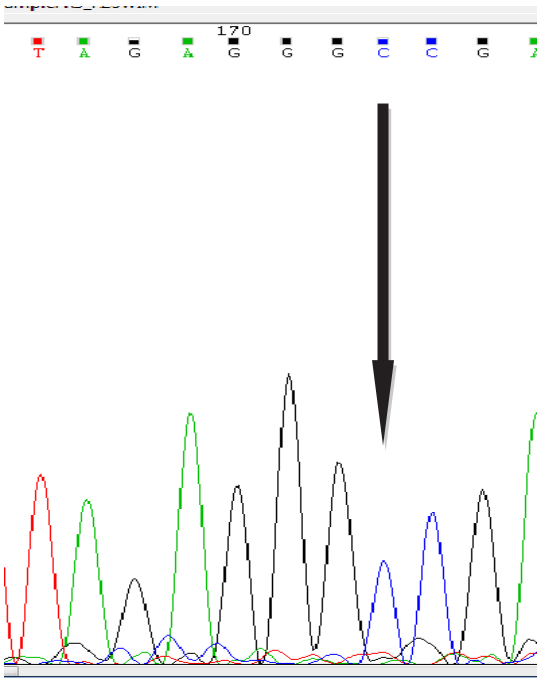
ب: بررسی پلی مورفیسم miR23a C>T(rs 3745453) با روش Tetra- ARMS PCR

در این مطالعه، جهت بررسی چند شکلی miR-23a C>T و طراحی پرایمرهای مورد نیاز به بانک اطلاعاتی dpSNP موجود در پایگاه اینترنتی http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP مراجعه شد با از نرم افزار Primer1 یک جفت پرایمر بیرونی(Outer) و یک جفت پرایمر درونی (Inner) طراحی گردید، هم‌چنین این پرایمرها توسط سرویس بلاست موجود در سایت NCBI برای یافتن نواحی دارای همولوژی در ژنوم انسان ارزیابی شدند و جهت ساخت به شرکت تکاپو زیست سفارش داده شد. توالی پرایمرها در جدول ۱ نشان داده شده است. محصول ۲۷۸ نوکلئوتیدی، حاصل تکثیری است که با استفاده از پرایمرهای خارجی (Outter) صورت گرفته و به عنوان کنترل داخلی (Inner) در واکنش PCR عمل می‌کند و در همه ژنوتیپ‌ها وجود دارد. طول محصول‌های PCR در افراد دارای ژنوتیپ T/T، ۲۲۶ و ۲۷۸ جفت باز، در افراد C/C ۱۰۸ و ۲۷۸ جفت باز و در افراد هتروزیگوت C/T ۱۰۸،۲۷۸و۲۲۶ جفت باز می‌باشد.

واکنش PCR در حجم ۲۵ میکرولیتر حاوی ۲ میکرولیتر DNA ژنومی، ۱۰ میکرولیتر (Amplicon Denmark) ۲ X Master mix PCR تهیه شده از شرکت ویراژن، ۱ میکرولیتر از پرایمرهای داخلی، ۰/۵ میکرولیتر از پرایمرهای خارجی صورت گرفت. تکثیر در ۳۲ سیکل و تحت دماهای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، دمای اتصال پرایمرها ۶۱/۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، دمای ۷۲ درجه سانتی-گراد ۴۵ ثانیه، و دمای طویل سازی ۷۲ درجه سانتی‌گراد با زمان ۵ دقیقه، انجام شد. سپس محصول‌های PCR روی ژل آگارز ۲٪ حاوی ۰/۷ میکرولیتر رنگ (Redsafe)، و در کنار Ladder 50bp(SMO Bio Taiwan) بارگذاری شد و باندها با استفاده از دستگاه ترانس ایلومیناتور مورد بررسی قرار گرفتند. در ادامه تعدادی از نمونه‌ها جهت تعیین ژنوتیپ، تعیین توالی شد (شکل ۱). هم‌چنین نحوه عملکرد پرایمرها برای تشخیص آلل‌های C و T با روش Tetra- ARMS، در شکل و به صورت شماتیک نشان داده شده است (شکل ۲).

جدول۱: توالی پرایمرهای مورد استفاده جهت بررسی چند شکلی miR23a C>T و پرایمرهای داخلی که باعث تفاوت بین آلل طبیعی و موتانت می‌شوند.

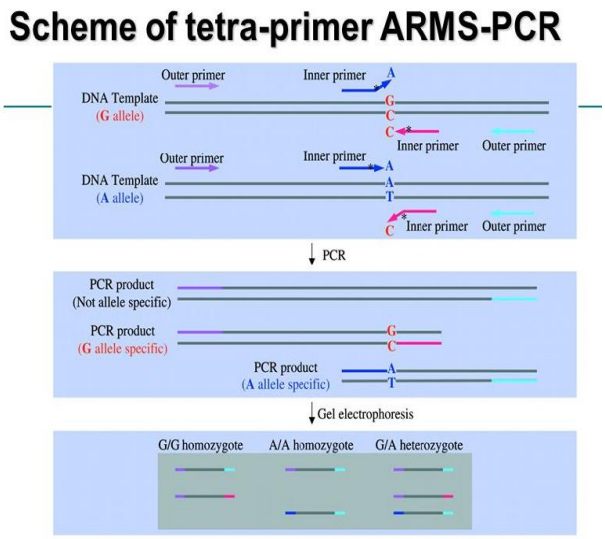
پرایمر	فوروارد خارجی
توالی	5´TGGATAGGATAAGGGGGTGAGGTATG3´
پرایمر	ریورس خارجی
توالی	5´TAATAGGCAAACTCCCCTTACCCAGA3´
پرایمر	فوروارد داخلی
توالی	5´TGGAAAATGTACATTGACTTAGAGTGC3´
پرایمر	ریورس داخلی
توالی	5´TGGAGGCAGGACTTTCCAGAAATAGA3´



شکل ۱: نمونه‌ای از آنالیز سکانس شده مربوط به فردی بیمار با ژنوتیپ CC. آلل مورد نظر با علامت پیکان مشخص شده است.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-25]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.27.10.2]



شکل۲: طرح شماتیک از نحوه عملکرد پرایمرها در Tetra- ARMS

آنالیز آماری

جهت تعیین وجود تعادل یا عدم تعادل هاردی - واینبرگ، در دو گروه مورد مطالعه و همچنین وجود ارتباط بین پلی-مورفیسم مورد مطالعه و وقوع بیماری MS از آزمون مربع کای و نرم افزار آنلاین

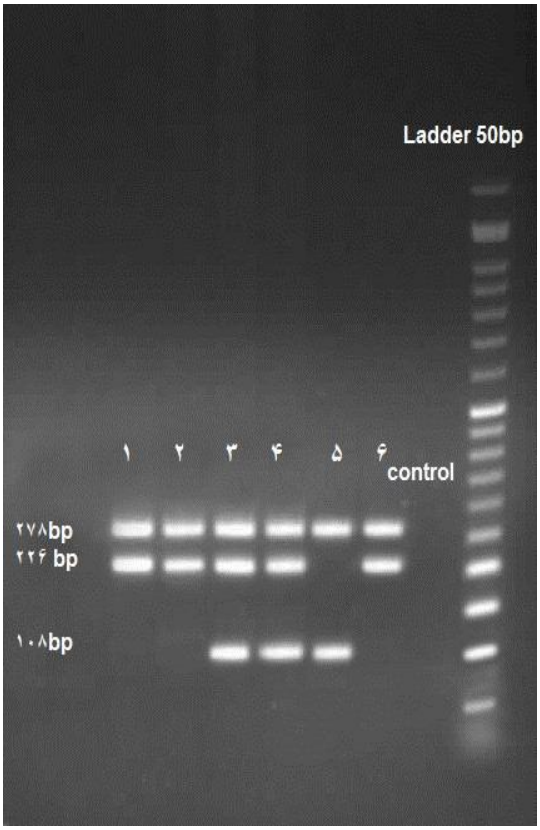
SNPStats(http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats) استفاده شد.

نتایج

در این تحقیق، وجود ارتباط میان پلی‌مورفیسم miR23a C>T با بروز بیماری ms در ۱۳۴ بیمار، مورد بررسی قرار گرفت. شکل ۳ نمونه ای از نتایج الکتروفورز ژل آگارز ۲ درصد برای تعیین ژنوتیپ در افراد مورد مطالعه بیمار و ژنوتیپ افراد کنترل را نشان می دهد. فراوانی آللی و ژنوتیپی افراد در جدول ۲ نشان داده شده است. در هیچ کدام از حالت‌های توارثی غالب (TT vs. CT+CC)

P value= ۰/۲۷ OR: ۰/۷۷ (٪۹۵CI :۰/۴۸-۱/۲۳) و مغلوب(TT+CT vs. CC)

P Value=۰/۵۷ OR:۰/۸۰ (٪۹۵CI :۰/۳۶-۱/۷۵) ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ‌های دو گروه بیمار و کنترل مشاهده نشد.



شکل۳. نمونه‌ای از ژل های آگارز جهت تعیین ژنوتیپ پلی‌مورفیسم C>T miR-23a در جمعیت مورد مطالعه. ستون‌های ۱و ۲ و ۶ افراد با ژنوتیپ TT، ستون‌های ۳ و ۴: افراد با ژنوتیپ CT، ستون ۵ : فردی با ژنوتیپ CC است.

ژنوتیپ	فراوانی بیماران (درصد)	فراوانی شاهد (درصد)	OR(95%CI)	P Value
TT	۶۰(۴۴/۷۸)	۷۳(۵۱/۴۱)	1 (reference)	
CT	۵۹(۴۴/۰۳)	۵۶(۳۹/۴۴)	۱/۲۱(۰/۷۵-۱/۹۵)	۰/۴۴
CC	۱۵(۱۱/۱۹)	۱۳(۹/۱۵)	۰/۷۷(۰/۴۸-۱/۲۳)	۰/۵۷
(TT vs. CT+CC) غالب			۰/۷۷(۰/۴۸-۱/۲۳)	۰/۲۷
(TT +CT vs. CC) مغلوب			۰/۸۰(۰/۳۶-۱/۷۵)	۰/۵۷
آلل	فراوانی بیماران (درصد)	فراوانی شاهد (درصد)	OR(95%CI)	P Value
T	۱۷۹(۶۶/۷۹)	۲۰۲(۷۱/۱۳)	۰/۸۲(۰/۵۷-۱/۲۷)	۰/۲۷
C	۸۹(۳۳/۲۱)	۸۲(۲۸/۸۷)	۱/۲۲(۰/۸۵-۱/۷۶)	۰/۲۷

جدول ۲.فراوانی ژنوتیپی و آللی چندشکلی miR-23a C>T در جمعیت مورد مطالعه.(لطفا در ردیف بالا قرار گیرد)

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-25]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.27.10.2]

بحث

امروزه موضوع بررسی miRNAها و شناسایی عملکردشان در طیف گسترده‌ای از بیماری‌های انسان شامل انواع مختلف سرطان، عفونت، التهاب های مزمن و بیماری‌های خود ایمنی مانند MS مورد توجه قرار گرفته است (۷). بنابر این کشف نقش تنظیمی آن‌ها نه تنها به مشخص‌تر شدن عملکرد بسیاری از ژن‌های انسان‌ها و موجودات دیگر کمک می‌کند، بلکه می‌تواند در تشخیص و درمان بیماری نیز به عنوان بیومارکرها کاربرد داشته باشد (۴،۵،۸).

جهش‌های تک نقطه‌ای (SNP) در توالی miRNAها با حداقل سه مکانیسم بر عملکرد تنظیمی آن‌ها اثر می‌گذارد : ۱) تغییر در ناحیه Seed میکرو RNA می‌تواند باعث اتصال نادرست به mRNA هدف شود. ۲) SNP می‌تواند در پردازش Pre-miRNA به فرم بالغ یا عملکردی آن تأثیر گذارد.۳) پلی‌مورفیسم miRNA می‌تواند باعث اشکال در تنظیم‌های اپی‌ژنتیکی ژن‌های miRNA شود. به همین دلیل درجه‌های مختلفی از میان‌کنش و تنظیم پس از رونویسی شامل مهار آغاز ترجمه با واسطه میکرو RNA، تجزیه پروتئین هم زمان با ترجمه و پایان پذیری ناقص ترجمه انجام می‌شوند. درجه مکملی بین مرکز میکرو RNA (محل مرکزی ۲ تا ۸ نوکلئوتیدی) و ناحیه ۳ُUTR در mRNA هدف، مکانیسم تنظیم ژن به واسطه میکرو RNA یعنی مهار ترجمه یا تجزیه mRNA را تعیین می‌کند. اگر حالت مکملی بین میکرو RNA و mRNA کامل نباشد، ترجمه mRNA مهار می‌شود و در صورت وجود حالت مکملی کامل، mRNA هدف آدنیله شده و توسط برش اندونوکلئازی ناپایدار می‌شود و سرانجام، میکرو RNA موجب تجزیه کامل mRNA شده و به این ترتیب از ساخت پروتئین جلوگیری می‌کند. (۱۶)تاکنون چندین مطالعه با هدف تعیین پروفایل بیان miRNAها در بیماران مبتلا به MSانجام شده، این مطالعه‌ها با تکنیک‌هایی مانند Taq Man-RT PCR و ریز آرایه (Micro array) صورت گرفته است که نشان دهنده تفاوت در الگوی بیانی افراد بیمار در مقایسه با افراد سالم مانند کاهش بیانmiR-17 وmiR-20 و بالعکس افزایش بیان miR-145 در بیماران MS در مقایسه با گروه کنترل بوده است (۳۰). علاوه بر مطالعه‌های بیانی، ارتباط پلی‌مورفیسم‌های miRNA با بیماری MS در سال ۲۰۱۴ توسط You Li و همکاران مورد بررسی قرار گرفت. در این تحقیق که شامل ۳۸۱ زن بیمار چینی و ۳۷۸ فرد کنترل بود، ارتباط پلی‌مورفیسمmiR-146a G>C rs2910144 با بیماری MS بررسی شد، افزایش ژنوتیپ GC و CC در زنان بیمار چینی در مقایسه با زنان کنترل مشاهده شد (P=۰/۰۰۹)، همین‌طور خطر ابتلا به MS در حالت مغلوب(GG vs GC/CC))(P= ۰/۲۰۰ , CI:۰/۳۷-۰/۸۱ ، OR=۰/۵۵) افزایش یافت (۲۳).

در سال ۲۰۱۳ نیز ارتباط چند شکلی‌های میکرو RNA و بیماری MS توسط Eliza Ridolfi و همکاران با استفاده از Real time PCR در جمعیت ایتالیا که شامل ۳۹۹ نمونه بیمار و ۴۲۰ فرد به عنوان کنترل بود، انجام گرفت، آن‌ها نشان دادند که بیان miR-23a در سرم بیماران MS نسبت به نمونه کنترل دچار تنظیم کاهشی شده است، هم‌چنین افزایش مهمی در آلل C پلی‌مورفیسم miR-23a C>T(rs 3745453) در مقایسه با افراد کنترل دیده شد (p<۰/۰۰۱; ۱/۲۸-۲/۲۷ :۹۵CI٪، OR=۱/۶۹) (۲۷). ژن کدکننده miR-23a بر روی کروموزوم 19p13.13، دارای یک اگزون است و ژن FGF-2 را که یکی از فاکتورهای رشد فیبروبلاستی است، مورد هدف قرار می‌دهد. پروتئین FGF-2 در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی مانند رشد اندام‌ها و گسترش سیستم عصبی، بهبود زخم و رشد تومور دخیل است (۳). بنا به گزارش‌های، سطح FGF-2 در CSF بیماران مبتلا به MS بالاست (۳۰). همین‌طور این ژن در بافت‌های آسیب دیده بیماران MS به میزان زیادی بیان می‌شود، در نتیجه FGF-2 به عنوان یک فاکتور التهابی در ضایعه‌های MS معرفی شده است (۱۸). از طرفی miR-23a برای تنظیم لامین B1 که برای تعمیر و نگه‌داری میلین مهم است، لازم است (۲۴). در مطالعه حاضر نیز پلی‌مورفیسم miR-23a C>T (rs 3745453) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دادند که پلی‌مورفیسم miR-23a C>T با بروز بیماری MS در جمعیت ایرانی ارتباطی ندارد. در حالی‌که پلی‌مورفیسم miR-23a در جمعیت ایتالیایی با بروز بیماری MS ارتباط معناداری نشان داد. اختلاف در یافته‌های مطالعه مشابه با مطالعه حاضر، می‌تواند به علت قومیت مورد مطالعه باشد. زیرا در مطالعه‌های همراهی، قومیت از عوامل اصلی تعیین کننده وجود یا عدم همراهی است و هم‌چنین عامل دیگری که می‌تواند توجیه کننده تفاوت بین مطالعه‌ها باشد تعداد نمونه مورد بررسی است. بنابراین افزایش تعداد نمونه‌ها و یا بررسی همراهی در سایر قومیت‌های ایرانی می‌تواند نتایج متفاوتی به همراه داشته باشد. بنابراین توصیه می‌شود این مطالعه در حجم بزرگ‌تر و در اقوام مختلف ایرانی تکرار شود.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-25]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.27.10.2]

نتیجه گیری

با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر می‌توان گفت که پلی‌مورفیسم rs3745453 در ژن miR-23a ارتباط معنی داری با بیماری MS در جمعیت مورد مطالعه ندارد.

سپاسگزاری

این تحقیق حاصل نتایج بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد می باشد، بدین وسیله از همکاری ارزشمند ریاست محترم آزمایشگاه ژنتیک پزشکی نیکا تهران، جناب آقای دکتر حبیب نصیری و نیز کلیه افراد شرکت کننده در طرح تحقیقاتی پایان نامه تشکر و قدردانی می‌گردد.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-25]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.27.10.2]

منابع

1. Ambros V. The functions of animal microRNAs. Nature 2004; 431: 5-350.
2. 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: 70-766.
3. Clemente D, Ortega M.C, Arenzana F.J, de Castro F. FGF-2 and Anosmin-1 are selectively expressed in different types of multiple sclerosis lesions. J. Neurosci 2011; 31: 14899–14909.
4. Coolen M, Bally-Cuif L. MicroRNAs in brain development and physiology. Curr Opin Neurobiol 2009; 19(5): 70-461.
5. Croce CM. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. Nat Rev Genet 2009; 10(10): 704-14.
6. Cox MB, Cairns MJ, Gandhi KS, Carroll AP, Moscovis S, Stewart GJ, et al. MicroRNAs miR-17 and miR-20a inhibit T cell activation genes and are underexpressed in MS whole blood. PLoS One 2010; 5(8): e12-132.
7. Dai R, Ahmed SA. MicroRNA,a new paradigm for understanding immunoregulation, inflammation, and autoimmune diseases. Transl Res 2011; 157(4): 79-163.
8. Deng JH, Deng P, Lin SL, Ying SY. Gene silencing in vitro and in vivo using intronic microRNAs. Methods Mol Biol 2015; 1218: 321-40.
9. Doerksen SE, Motl RW, McAuley E. En-vironmental correlates of physical activity in multiple sclerosis: a cross-sectional study. Int J BehavNutrPhy 2010; 4 (1): 49.
10. Etemadifar M, Sajjadi S, Nasr Z, Firoozeei TS, Abtahi SH, Akbari M, Fereidan- Esfahani M. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran. Eur Neurol 2013; 70: 356–63.
11. Goodin DS. Magnetic resonance imaging as a surrogate outcome measure of disability in multiple sclerosis: have we been overly harsh in our assessment? Annals of neurology 2006; 59(4): 597-605.
12. 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. J. Neuroimmunology 2012; 248(1–2): 32-39.
13. Gregory RI, Chendrimada TP, Shiekhattar R. MicroRNA biogenesis: isolation and characterization of the microprocessor complex. MicroRNA Protocols: Springer 2006; 9(8): 33-47.
14. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. Neuron 2006; 52(1): 61-76.
15. He X, Yu Y, Awatramani R, Lu QR. Unwrapping myelination by microRNAs. Neuroscientist 2012; 18(1): 45-55.
16. Hedrich CM, Tsokos GC. Epigenetic mechanisms in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. Trends Mol Med 2011; 17(12): 714-24.
17. Jazdzewski K, Murray EL, Franssila K, Jarzab B, schoenberg DR, de la Chapelle A: Common SNP in pre-miR-146a decreases mature mir expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma. Proc Natl Acad Sc U S A. 2008; 105: 7269-7274.
18. 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: 3342–3352.
19. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. Why does the north–south gradient of incidence of multiple sclerosis seem to have disappeared on the Northern hemisphere? J. Neurol Sci 2013; 311 (1): 58-63.
20. Kurtzke JF. A reassessment of the distri-bution of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1998; 51(2): 110-136.
21. Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. Clin Microbiol Revi 1993; 6 (4): 382.
22. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, et al. MicroRNA genes aretranscribed by RNA polymerase II. The EMBO journal 2004; 23 (20): 60-4051.
23. Li Y, Du C, Wang W, MA G, Cui L, Zhou H, et al.; Genetic Association of MiR-146a with Multiple Sclerosis Susceptibility in the Chinese Population. Cellular Physiology and Biochemistry 2015; 35: 281-291.
24. Lin S.T, Fu Y.H. MiR-23 regulation of lamin B1 is crucial for oligodendrocyte development and myelination. Dis. Model Mech. 2009; 2: 178–188.
25. Oksenberg JR. decoding multiple sclerosis: An update on genomics and future directions. Expert Rev 22-Neurothe 2013; 13: 11-19.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-25]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.27.10.2]

26. Reinsbach S, Nazarov PV, Philippidou D, Schmitt M, Wienecke-Baldacchino A, Muller A, et al. Dynamic regulation of microRNA expression following interferon-gamma-induced gene transcription. RNA Biol 2012; 9(7): 89-987.
27. Ridolfi E, Fenoglio C, Cantoni C, Calvi A, De Rize M, Pietroboni A, et al. Expression and Genetic Analysis of MicRNAs Involved in Multiple Sclerosis. Int. J. Mol. Sci 2013; 14: 4375-4384.
28. Sahraian MA, Khorramnia S, Ebrahim MM, Moinfar Z, Lotfi J, Pakdaman H. Multiple sclerosis in Iran: a demographic study of 8000 patients and changes over time. Eur Neurol 2010; 64: 331–6.
29. Sarchielli P, Di Filippo M, Ercolani M.V, Chiasserini D, Mattioni A. Fibroblast growth Factor-2 levels are elevated in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. Neurosci. Lett 2008; 435: 223–228.
30. Thamilarasan M, Koczan D, Hecker M, Paap B, Zettl UK. MicroRNAs in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. Autoimmun Rev 2012; 11(3): 174-9.
31. Tufekci KU, Oner MG, Genc S, Genc K. MicroRNAs and multiple sclerosis. Autoimmune diseases 2011; 8074(1): 1-27.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-12-25]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.7.27.10.2]