زیست فناوری دانشگاه تربیت مدرس
دوره 7، شماره 1، بهار و تابستان 1395

# بررسی بیوانفورماتیکی نقش احتمالی miR-9، miR-17 و miR-106a/b در مسیر تمایزی سلول‌های Th17 در بیماری مولتیپل اسکلروزیس

**مریم گلابگیر[1]، سید جواد مولی[2*]، کامران قائدی[3*]، محمدحسین نصر اصفهانی[4*]**

**1-** کارشناس ارشد زیست شناسی- ژنتیک، دانشکده علوم زیستی ، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

**2-** دانشیار ژنتیک مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

**3-** دانشیار ژنتیک سلولی و مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان و گروه زیست فناوری سلولی، مرکز تحقیقات علوم سلولی جهاد دانشگاهی، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، اصفهان

**4-** استاد جنین شناسی، گروه زیست فناوری سلولی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، اصفهان

*** تهران، صندوق پستی 154- 14115 ، اصفهان، صندوق پستی 1378-816513**

sjmowla@modares.ac.ir, kamranghaedi@royaninstitute.org, mh_nasr@royaninstitute.org

(دریافت مقاله: 94/2/20 پذیرش مقاله: 94/4/9)

**چکیده-** مولتیپل اسکلروزیس (MS) بیماری مزمن تخریب‌کننده میلین است که دستگاه عصبی مرکزی را درگیر می‌کند. سلول‌های $CD4^+$ T گروهی از سلول‌های دستگاه ایمنی اکتسابی هستند که نقش محوری در بروز پاسخ‌های ایمنی علیه عوامل بیگانه دارند. سلول‌های Th17 یکی از زیررده‌های سلول‌های $CD4^+$ T هستند که در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس افزایش می‌یابند. microRNAها (miRNA) RNAهای غیر کد کننده هستند که بیان پروتئین‌ها را با هدف قرار دادن mRNA ی هدف آنها تنظیم می‌نمایند. اختلال بیانmiRNAها نقش مهمی در بیماری‌زایی بیماری‌های خود ایمن دارد. هدف این مطالعه یافتن miRNAهای احتمالی مؤثر بر مسیر تمایزی سلول‌های Th17 به روش بیوانفورماتیکی است تا بتوان از این طریق این مسیر تمایزی را مهار و علائم این بیماری را کاهش داد. در این مطالعه از طریق پایگاه داده‌های miRWalk و miRTarBase میان‌کنش‌های احتمالی و تایید شده میان برخی miRNAهایی که قبلاً به صورت کلینیکی در بیماران مولتیپل اسکلروزیس تغییر بیان نشان داده‌اند و پروتئین‌های مسیر تمایزی سلول‌های Th17 مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد miR-9 احتمالاً با مهار تنظیم کننده‌های منفی مسیر تمایزی Th17 می‌تواند تمایز سلول‌های Th17 از سلول‌های T بکر را القا نماید و در مقابل miR-17 وmiR-106a/b احتمالا می‌توانند با مهار تنظیم کننده‌های مثبت این مسیرتمایز سلول‌های Th17 را مهار نمایند و بنابراین می‌توانند به عنوان اهدافی برای مهار یا کاهش علائم و همچنین نشانگر تشخیصی در بیماران مبتلا به اماس استفاده گردند.

**کلیدواژگان:** مولتیپل اسکروزیس، microRNAها، سلول‌های Th17.

## 1- مقدمه

بیماری مالتیپل اسکلروزیس[1] (MS) یکی از انواع بیماری‌های خودایمن است که با تخریب التهابی و مزمن میلین در سیستم عصبی مرکزی (CNS [2]) همراه است [1]. در سال 2013 حدود 2/3 میلیون نفر در جهان به این بیماری مبتلا بوده اند که حدود 85% از این تعداد به عنوان عودکننده ی- بهبود پذیر[3] شناخته می‌شوند [2]. این الگو یکی از چهار الگوی گزارش شده برای بیماری MS است که در آن افراد بیمار فازهای حملات ناگهانی را تجربه خواهند کرد که در ادامه با دوره‌های ماهیانه و یا سالیانه بهبودی بدون هیچ گونه علایم جدید از فعالیت بیماری همراه خواهد شد. 80 درصد از این افراد پس از حدود 19 سال وارد الگوی دیگر یعنی پیشرونده ثانویه [4] شده و از این پس فازهای بهبود را تجربه نخواهند کرد. در نوع پیشرونده ی اولیه [5] بیمار از ابتدا با پیشرفت تدریجی ناتوانی نورولوژیک بدون هر گونه بهبود روبرو خواهد شد. الگوی چهارم یا عود کننده- پیشرونده [6] شامل افرادی می‌شود که به صورت تدریجی افزایش ناتوانی را تجربه می‌کنند اما در این بین فازهای عود را نیز خواهند دید [3-5]. علت این بیماری همچنان ناشناخته است؛ اما گفته می‌شود برهم‌کنشی از عوامل ژنتیکی و محیطی (از قبیل عفونت‌ها) مستعدکننده ابتلا به بیماری MS هستند [6]. سلول‌های $CD4^+$ T [7] گروهی از سلول‌های دستگاه ایمنی اکتسابی هستند که نقش محوری در بروز پاسخ‌های ایمنی علیه عوامل بیگانه دارند [7]. سلول‌های Th17 [8]یکی از زیر رده‌های سلول‌های $CD4^+$ T هستند که نقش مهمی در مقابله با عفونت‌ها بازی کرده و اولین رده‌ای هستند که در مقابله با عفونت‌ها تولید می‌شوند. این سلول‌ها رده‌ی عملکردی غالب با عملکرد پیش التهابی در بیماری‌هایی مثل روماتوئید آرتریتیس، پسوریازیس و مولتیپل اسکلروزیس هستند. زیررده سلولی Th17 می‌تواند سیتوکین‌های IL17A، IL17F، IL22 و کموکاین CCL6 را تولید کند. به علاوه زیررده سلولی Th17، سیتوکین IL-21 را نیز تولید می‌کند [8-10]. مطالعات نشان می‌دهد در بیماران مبتلا به MS جمعیت زیررده سلولی Th17 و در نتیجه میزان سیتوکین IL17 در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMCs [9])، مایع مغزی- نخاعی[10] و محل ضایعات یا پلاک‌های عصبی به ویژه در فاز عود نسبت به فاز بهبودی، افزایش می‌یابد [12،11].

microRNAها RNAهای تک رشته‌ای و غیر کد کننده با حدود 18 تا 25 نوکلئوتید هستند که بیان پروتئین‌ها را با هدف قرار دادن mRNA ی مکمل آن‌ها تنظیم می‌کنند. miRNAها بسیار حفاظت شده هستند و نقش مهمی در شبکه‌های تنظیمی دارند. این توالی‌ها بیان ژن‌ها را پس از رونویسی با اتصال به 3'-UTR آنها و جلوگیری از رونویسی یا القای تخریب، کاهش می‌دهند [13]. به تازگی مشخص شده است miRNAها در مراحل تکوین و بلوغ لنفوسیت‌های T و B و هم چنین در تنظیم پاسخ‌های ایمنی نقش مؤثری دارند [14]. هم چنین یافته‌ها نشان می‌دهد miRNAها مستقیماً در بروز پاسخ‌های ایمنی ذاتی، پاسخ سیتوکین‌ها و انتقال پیام به وسیله‌ی گیرنده‌های TLR نیز نقش دارند [15]. از این‌رو برآورد می‌شود حدود نیمی از ژن‌های دخیل در بروز پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی، تحت کنترل و تنظیم miRNAها هستند. تاکنون چندین مطالعه برای تعیین پروفایل بیان miRNA ها در بیماران مبتلا به MS انجام شده است. این مطالعات نشان داده است اختلال در الگوی بیان miRNAها در بیماران نسبت به افراد سالم،

1. Multiple sclerosis
2. Central Nervous system
3. Relapsing - remitting
4. Secondry progressive
5. Primery progressive
6. Relapsing- progressive
7. CD4+ T cells
8. T helper 17
9. Peripheral blood mononuclear cells
10. Cerebrospinal fluid

ممکن است با مکانیسم‌های بیماری‌زایی و پاتوفیزیولوژی بیماری MS و یا با فعالیت بیماری در ارتباط باشد. در جدول 1 لیست برخی از مطالعاتی که تاکنون برای به دست آوردن پروفایل بیانی miRNAها در بیماران مبتلا به MS انجام شده است، به همراه عملکرد آنها و همچنین وجود یا عدم وجود اهمیت بیومارکری هر miRNA در نمونه ی مورد بررسی آورده شده است.

هدف اصلی در مطالعه حاضر، شناسایی بیوانفورماتیکی برخی از miRNAهایی است که توانایی اثرگذاری بر مسیر تمایزی سلول‌های Th17 را دارند و در نتیجه می‌توانند در تخفیف علائم بیماری MS نقش مؤثری ایفا نموده و قابلیت انجام بررسی‌های بیشتر به منظور استفاده کلینیکی را دارا می‌باشند.

## 2- مواد و روش‌ها

مطالعه پیش رو با استفاده از روش‌های بیوانفورماتیکی و با استفاده از پایگاه داده‌های miRWalk [16] وmiRTarBase [17] انجام پذیرفت. در مرحله اول داده‌های مورد نظر از مقالات گوناگون جمع‌آوری شده و سپس در پایگاه داده‌های مذکور بررسی شدند. مراحل کار به صورت کامل در ادامه ارائه شده است.

**جدول 1** برخی مطالعات انجام گرفته بر روی پروفایل بیانی miRNAها در بیماران مبتلا به MS

| miRNA | تغییر بیان | عملکرد | بیومارکر | منبع |
|---|---|---|---|---|
| miR-7-1-3p | کاهش بیان | | خون | Keller et al., 2014 |
| miR-15b | کاهش بیان | | سرم | Fenoglio et al., 2013 |
| miR-20a-5p | **کاهش بیان** | | **خون** | Keller et al., 2014 |
| miR-21 | افزایش بیان | افزایش Th1 و Th17 | | Du et al., 2009; Fenoglio et al., 2011 |
| miR-23a | کاهش بیان | | سرم | Fenoglio et al., 2013 |
| miR-23b | افزایش بیان | افزایش Th17 | | Zhu et al., 2012 |
| miR-27b | افزایش بیان | افزایش Th1 | | Guerau-de-Arellano et al., 2011 |
| miR-92a-1* | افزایش بیان | | پلاسما | Gandhi et al., 2013 |
| miR-145 | افزایش بیان | | پلاسما، سلول‌های تک هسته ای خون محیطی | Gandhi et al., 2013; Sondergaard et al., 2013 |
| miR-146a | افزایش بیان | افزایش Th17 | | Du et al., 2009; Fenoglio et al., 2011 |
| miR-155 | افزایش بیان | افزایش Th1 و Th17 | پلاسما، سلول‌های تک هسته ای خون محیطی، مغز | Waschbisch et al., 2011; Junker et al., 2011 |
| miR-223 | کاهش بیان | | سرم | Fenoglio et al., 2013 |
| miR-326 | افزایش بیان | افزایش Th17 | | Waschbisch et al., 2011; Junker et al., 2011; Fenoglio et al., 2011 |
| miR-340 | افزایش بیان | افزایش Th1 | | Guerau-de-Arellano et al., 2011 |
| let-7e | افزایش بیان | افزایش Th1 و Th17 | | Gandhi et al., 2013 |
| miR-128 | افزایش بیان | افزایش Th1 | | Guerau-de-Arellano et al., 2011 |

### 2-1- بررسی مقالات

در ابتدا با بررسی مطالعات کلینیکی که قبلاً انجام شده بود چهار miRNA که در بیماران مبتلا به MS تغییر بیان نشان داده بودند انتخاب گردید. یکی از این miRNAها miR-9 بود که مطالعات پیشین نشان می‌دهد بیان miR-9* در پلاسمای بیماران مبتلا به MS افزایش یافته است. همچنین در مطالعات پیشین گزارش شده است که بیان miR-106a در خون کامل بیماران مبتلا به MS کاهش یافته است. همین‌طور بیان دو هم خانواده miR-106a یعنی miR-106b و miR-17 نیز افزایش یافته است [19،18]. در این مرحله این ایده شکل گرفت که آیا این تغییر بیان miRNAهای مذکور می‌تواند روی مسیر تمایزی سلول‌های Th17 اثر بگذارد و از آن طریق اثر خود بر بیماری MS را اعمال نماید. در ادامه با استفاده از مطالعات قبلی تنظیم کننده‌های مثبت و منفی مسیر تمایزی سلول‌های Th17 جمع‌آوری شد. تنظیم کننده‌های مثبت مسیر تمایزی سلول‌های Th17 مانند RORC, IL-17 [1] و STAT3 [2] مسیر تمایزی naïve T cell را به سمت Th17 پیش می‌برند؛ در حالی که تنظیم کننده‌های منفی این مسیر مانند FOXP3 [3]، FOXO1 [4] و PIAS3 [5] سلول‌های T تمایز نایافته را به سمت ایجاد سایر سلول‌های T مانند Th1، Th2 و یا Treg به پیش می‌برند.

### 2-2- استفاده از پایگاه داده miRWalk برای سنجش قوت و ضعف احتمال میان‌کنش miRNAهای منتخب و mRNAهای پروتئین‌های تنظیم کننده مسیر تمایزی Th17

در پایگاه داده miRWalk میان‌کنش احتمالی mRNA-miRNA بررسی و پیش‌بینی می‌گردد. به علاوه این پایگاه داده نتایج حاصل از پیش‌بینی 9 پایگاه داده دیگر با الگوریتم‌های متفاوت را نیز گردآوری کرده و در مجموع به هر میان‌کنش یک عدد در محدوده 1 تا 10بسته به قوت یا ضعف احتمال میان‌کنش نسبت می‌دهد که در واقع منعکس کننده تعداد پایگاه داده‌هایی است که میان‌کنش مورد بررسی را امکان‌پذیر دانسته‌اند. 10 پایگاه داده‌ای که در پایگاه miRWalk مورد استفاده قرار می‌گیرند عبارتند از: 1) miRWalk 2) miRDB 3) RNAhybrid 4) DIANAmT 5) miRanda 6) PICTAR5 7) PITA 8) PICTAR4 9) RNA22 10) Targetscan . همچنین در ادامه علاوه بر سنجش میان‌کنش‌های احتمالی بین miRNAهای مورد نظر و mRNA اهداف تعیین شده، با استفاده از پایگاه داده miRWalk و miRTarBase به بررسی اهداف تأیید شده برای miRNAها در مسیر تمایزی Th17 پرداخته شد.

## 3- نتایج

بررسی‌های انجام شده نشان داد miRNAها می‌توانند در هر دو مسیر القا و مهار تمایز سلول‌های Th17 عمل کنند. بر همین اساس، همان‌طور که در جدول 2 مشاهده می‌شود miR-9 با مهار تنظیم کننده‌های منفی مسیر تمایزی Th17 احتمالا می‌تواند تمایز سلول‌های Th17 از سلول‌های T بکر را القا نماید. در مقابل miR-106a ، miR-106b و miR-17 که هر سه متعلق به خانواده ی miR-17 هستند احتمالاً می‌توانند با مهار تنظیم کننده‌های مثبت مسیر تمایزی سلول‌های Th17 این مسیر را مهار نموده و در کاهش اثرات ناشی از افزایش جمعیت این زیر رده‌ی سلولی مانند التهاب نقش به سزایی داشته باشند.

همان‌طور که در جدول 2 گزارش شده است تنظیم کننده‌های منفی FOXO1 و FOXO3 از اهداف تأیید شده miR-9 و PIAS3 و STAT4 از اهداف پیش‌بینی شده این miRNA هستند.

1. RAR-related orphan receptor
2. Signal transducer and activator of transcription
3. Forkhead box p3
4. Forkhead-box O
5. Protein inhibitor of activated STAT

**جدول 2** میان‌کنش‌های احتمالی و تأیید شده miRNAهای منتخب و ژن‌های دخیل در مسیر تمایزی سلول‌های Th17

| | | miR-9 | miR-17 | miR-106a | miR-106b |
|---|---|---|---|---|---|
| تنظیم کننده‌های مثبت | **RORC** | – | DIANAmT, miRanda, miRWalk, PICTAR5, Targetscan | DIANAmT, miRanda, miRWalk, PICTAR5, Targetscan | – |
| | **STAT3** | – | تایید شده*و** | DIANAmT, miRanda, miRDB, miRWalk, PICTAR5, PITA, Targetscan | **تایید شده*** |
| | **SMAD7** | – | DIANAmT, miRanda, miRDB, miRWalk, PICTAR5, Targetscan | DIANAmT, miRanda, miRDB, miRWalk, PICTAR5, Targetscan | DIANAmT, miRanda, miRDB, miRWalk, RNAhybrid, PICTAR4, PICTAR5, Targetscan |
| | **Hif-1α** | – | تایید شده* | DIANAmT, miRanda, miRDB, miRWalk, PICTAR5, Targetscan | DIANAmT, miRanda, miRDB, miRWalk, RNAhybrid, PICTAR5, Targetscan |
| | **RUNX1** | DIANAmT, miRanda, miRWalk, RNAhybrid, Targetscan | تایید شده*و** | تایید شده*و** | DIANAmT, miRWalk, RNAhybrid, PICTAR4, PICTAR5, Targetscan |
| تنظیم کننده‌های منفی | **FOXO1** | تایید شده*و** | DIANAmT, miRanda, miRWalk, PICTAR5, Targetscan | – | – |
| | **FOXO3** | تایید شده* | – | – | – |
| | **PIAS3** | DIANAmT, miRanda, miRWalk, RNAhybrid, PICTAR5, Targetscan | – | – | – |
| | **STAT4** | DIANAmT, miRanda, miRDB, miRWalk, PICTAR5, Targetscan | – | – | – |

*هدف تایید شده طبق پایگاه داده ی miRWalk و ** هدف تایید شده طبق پایگاه داده miRTarBase. از آوردن اعداد کوچکتر از پنج به دلیل احتمال بسیار ضعیف ایجاد میان‌کنش صرف نظر شده است.

از سوی دیگر مهم‌ترین تنظیم کننده‌های مثبت مسیر تمایزی سلول‌های Th17 عبارتند از: STAT3، RORC ، SMAD7، Hif-1α و RUNX1 که طبق جدول 2 برخی از آنها از اهداف پیش‌بینی شده و برخی از اهداف تایید شده برای miR-17 و miR-106a و miR-106b هستند.

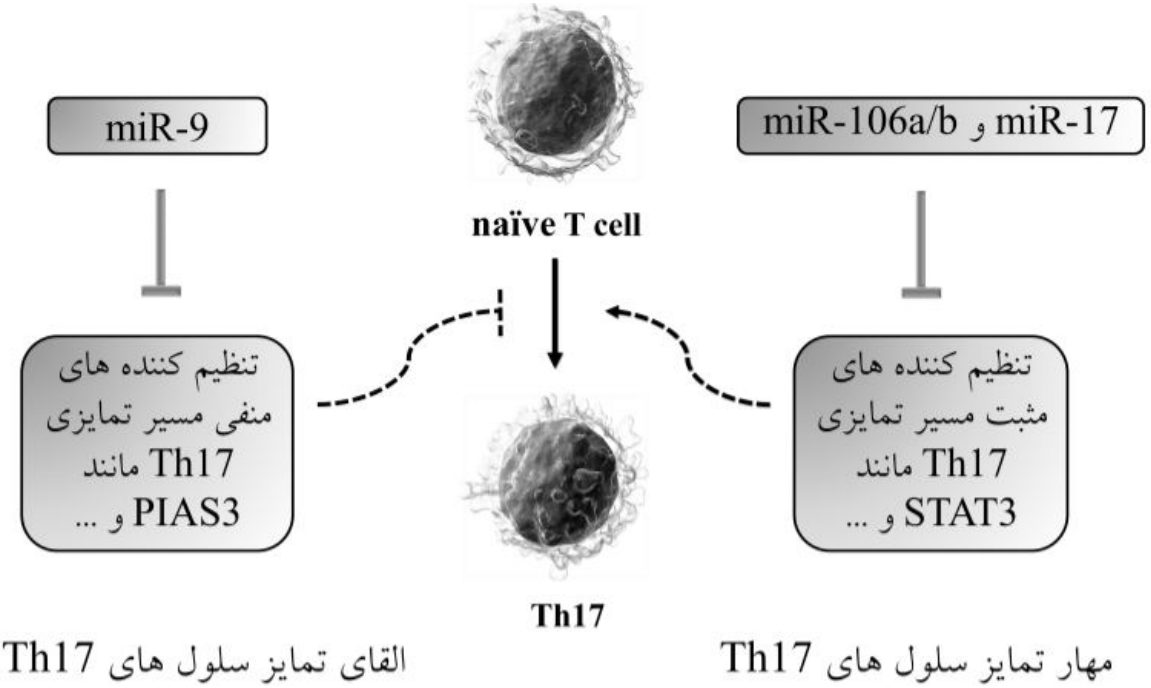
## 4- بحث

miR-9 توانایی مهار پروتئین‌های FOXO1 و FOXO3 را دارد. پروتئین‌های FOXO توانایی اتصال به پروموتور ژن FOXP3 را داشته و قادر به القای بیان این پروتئین می‌باشند که FOXP3 از پروتئین‌های اصلی دخیل در تمایز زیر رده‌ی Treg است. بنابراین با مهار پروتئین‌های FOXO بیان FOXP3 مهار شده و تمایز به سمت Th17به پیش می‌رود [20]. از سوی دیگر پروتئین PIAS3 مهار کننده STAT3، یکی از فاکتورهای رونویسی اصلی زیر رده‌ی Th17، است. هم چنین مشخص شده است پروتئین PIAS3 موجب افزایش در دسترس قرار گرفتن پروموتور لوکوس ژنی FOXP3 می‌شود و به این ترتیب موجب

القای تمایز زیررده سلولی iTreg می‌گردد [22،21]. در نتیجه با مهار PIAS3 به وسیله miR-9، بیان STAT3 و به تبع آن اندازه جمعیت زیر رده‌ی سلولی Th17 افزایش می‌یابد. هم چنین طبق پیش‌بینی‌های انجام شده، مهار پروتئین STAT4 که فاکتور رونویسی اصلی تمایز زیر رده‌ی Th1 [23] می‌باشد نیز توسط miR-9 انجام می‌شود که باعث می‌شود تمایز سلول‌هایT بکر به سمت سلول‌های Th17 سوق داده شود (شکل 1).

از سوی دیگر miRNAهای miR-17، miR-106a و miR-106b هر سه مهار کننده تنظیم کننده‌های مثبت مسیر تمایزی Th17 هستند (شکل 1) و فعالیت آن‌ها منجر به کاهش سلول‌های Th17 و در نتیجه تخفیف علایم بیماری MS خواهد شد. پروتئین‌های RORC، STAT3 و RUNX1 از فاکتورهای رونویسی اصلی زیر رده‌ی سلولی Th17 هستند. STAT3 می‌تواند به پروموتور و تقویت کننده‌ی بسیاری از ژن‌های مؤثر در تمایز زیررده سلولی Th17، متصل شود و از این راه و راه‌های دیگر نقش بسیار مهم و گسترده‌ای در تمایز زیررده سلولی Th17 ایفا کند [24]. Runx1 نیز با اتصال به پروموتور ژن IL17 در تمایز زیررده سلولی Th17 عمل می‌نماید [25]. پروتئین‌های Hif-1α و SMAD7 نیز به ترتیب از طریق مسیرهای mTOR و TGF-β اثر مثبت خود بر مسیر تمایزی سلول‌های Th17 را اعمال می‌نمایند [27،26].

به طور کلی می‌توان گفت نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که miR-9 با هدف قرار دادن تنظیم کننده‌های منفی مسیر تمایزی سلول‌های Th17 احتمالاً موجب افزایش جمعیت این زیر رده‌ی سلولی می‌شود. بنابراین انتظار می‌رود بیان آن در بیماران مبتلا به MS افزایش پیدا کند.




**شکل 1** مسیرهای احتمالی القا و مهار تمایز سلول‌های Th17 از سلول‌های T بکر توسط miR-9، miR-17 ، miR-106a/b. بر اساس پیش‌بینی‌های انجام گرفته miR-9 با مهار تنظیم کننده‌های منفی مسیر تمایزی Th17 احتمالا باعث القای تمایز این سلول‌ها و miR-17، miR-106a وmiR-106b با مهار تنظیم کننده‌های مثبت این مسیر احتمالا باعث مهار تمایز زیر رده‌ی سلولی Th17 می‌شوند.

از سوی دیگر miRNAهای miR-17، miR-106a و miR-106b با مهار تنظیم کننده‌های مثبت این مسیر احتمالاً باعث کاهش زیر رده‌ی سلولی Th17 می‌شوند که این امر در صورت اثبات کلینیکی از ارزش درمانی بالایی برخوردار است و القای بیان این miRNAها در سلول‌های T بکر می‌تواند جمعیت زیر رده‌ی التهابی Th17 را کاهش داده و منجر به تعدیل سیستم ایمنی و تخفیف علایم بیماری شود. همان‌طور که ذکر شد، با توجه به اینکه در این مطالعه صرفاً از ابزار بیوانفورماتیک برای بررسی استفاده شده است و نیز هر کدام از پایگاه داده‌های مورد استفاده از الگوریتم‌ها و روش‌های مختص به خود برای شناسایی اهداف miRNAها استفاده می‌کنند، لازم به ذکر است برای اثبات دقیق نتایج این پژوهش انجام پروژه‌های تحقیقاتی آزمایشگاهی و کلینیکی ضروری به نظر می‌رسد. هرچند miRNAها پتانسیل بالقوه‌ای برای درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های خود ایمن، سرطان و ... دارند، اما تاکنون به دلیل چالش‌های موجود به صورت کلینیکی استفاده نشده‌اند. چالش‌هایی که بر سر راه استفاده ی کلینیکی از miRNAها وجود دارند عبارتند از : فقدان سیستم تحویل اختصاصی کارآمد به بافت مورد نظر، پایداری آنها و اجتناب از فعال شدن سیستم ایمنی در مواجهه با آن‌ها. با این وجود و با توجه به آشکار شدن اهمیت روز افزون miRNAها دانشمندان در حال بررسی برای رفع این موانع هستند و در حال حاضر اولین داروی بر پایه ی miRNAها در فاز دوی کارآزمایی بالینی[1] می‌باشد. این دارو یک آنتاگونیست miR-122 است و درمان هپاتیت C استفاده می‌شود. داروهای دیگری نیز برای درمان بیماری‌هایی نظیر سرطان و بیماری‌های قلبی و ... در مرحله پیش کلینیکی می‌باشند [28]. بطور کلی می‌توان گفت یافته‌های حاصل از این پژوهش و تحقیقات مشابه می‌تواند در آینده‌ای نزدیک پژوهشگران را در انتخاب مناسب ترین miRNAها برای درمان بیماری MS یاری نماید.

## 5- نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از مطالعات بیوانفورماتیکی نشان داد که miR-9 احتمالاً می‌تواند نقش القاگر و miR-17، miR-106a و miR-106b احتمالاً می‌توانند نقش مهارکننده برای مسیر تمایزی سلول‌های Th17 با هدف قراردادن برخی از مهم‌ترین پروتئین‌های دخیل در این مسیر ایفا نمایند و بنابر این در صورت اثبات کلینیکی و آزمایشگاهی این داده‌ها ،miRNAهای ذکر شده از ارزش تشخیصی و درمانی بالایی برای درمان بیماری MS برخوردار هستند.

## 6- منابع

[1] Du C., Liu C., Kang J., Zhao G., Ye Z., Huang S., et al. (2009) MicroRNA miR-326 regulates TH-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis. Nature immunology 10, pp.1252-9.

[2] Baneke A. atlas of MS 2013 (2013).

[3] Hauser S.L., Oksenberg J.R. (2006) The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. Neuron 52, pp. 61-76.

[4] Goodin D.S. (2006) Magnetic resonance imaging as a surrogate outcome measure of disability in multiple sclerosis: have we been overly harsh in our assessment?. Annals of neurology 59, pp. 597-605.

[5] Rudick R.A., Lee J.C., Simon J., Fisher E. (2006) Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: A 13-year longitudinal study. Annals of neurology 60, pp. 236-42.

[6] Weiner H.L. (2009) The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease?. Annals of neurology 65, pp. 239-48.

[7] Zhu J., Yamane H., Paul W.E. (2010) Differentiation of effector CD4 T cell populations. Annual review of immunology 28, pp. 445.

1. Clinical trial

[8] Zhou L., Ivanov II., Spolski R., Min R., Shenderov K., Egawa T., et al. (2007) IL-6 programs TH-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. Nature immunology 8, pp. 967-74.

[9] Nurieva R., Yang X.O., Martinez G., Zhang Y., Panopoulos A.D ,Ma L., et al. (2007) Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. Nature 448, pp. 480-3.

[10] Korn T., Bettelli E., Gao W., Awasthi A., Jäger A., Strom T.B., et al. (2007) IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory TH17 cells. Nature 448(7152):, pp. 484-7.

[11] Lock C., Hermans G., Pedotti R., Brendolan A., Schadt E., Garren H., et al. (2002) Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. Nature medicine 8, pp. 500-8.

[12] Tzartos J.S., Friese M.A., Craner M.J., Palace J., Newcombe J., Esiri M.M., et al. (2008) Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. The American journal of pathology 172, pp. 146-55.

[13] Dorn I., Gerald W. (2011) MicroRNAs in cardiac disease. Translational Research 157, pp. 226-35.

[14] Liston A. Linterman M., Lu L-F. (2010) MicroRNA in the adaptive immune system, in sickness and in health. Journal of clinical immunology 30, pp. 339-46.

[15] Gantier M.P. (2010) New perspectives in MicroRNA regulation of innate immunity. Journal of Interferon & Cytokine Research 30, pp. 283-9.

[16] Dweep H., Sticht C., Pandey P., Gretz N. (2011) miRWalk–database: prediction of possible miRNA binding sites by “walking” the genes of three genomes. Journal of biomedical informatics 44, pp. 839-47.

[17] Hsu S-D., Lin F-M., Wu W-Y., Liang C., Huang W-C., Chan W-L., et al. (2010) miRTarBase: a database curates experimentally validated microRNA–target interactions. Nucleic acids research, gkq1107.

[18] Lindberg R.L., Hoffmann F., Mehling M., Kuhle J., Kappos L. (2010) Altered expression of miR-17-5p in CD4+ lymphocytes of relapsing-remitting multiple sclerosis patients. European journal of immunology 40, pp 888-98.

[19] De Santis. G., Ferracin M., Biondani A., Caniatti L., Tola M.R., Castellazzi M., et al. (2010) Altered miRNA expression in T regulatory cells in course of multiple sclerosis. Journal of neuroimmunology 226, pp.165-71

[20] Ouyang W., Beckett O., Ma Q., Paik J-h., DePinho R.A., Li M.O. (2010) Foxo proteins cooperatively control the differentiation of Foxp3+ regulatory T cells. Nature immunology 11, pp. 618-27.

[21] Chung C.D., Liao J., Liu B., Rao X., Jay P., Berta P., et al. (1997) Specific inhibition of Stat3 signal transduction by PIAS3. Science 278, pp. 1803-5.

[22] Yagil Z., Nechushtan H., Kay G., Yang C.M., Kemeny D.M., Razin E. (2010) The enigma of the role of protein inhibitor of activated STAT3 (PIAS3) in the immune response. Trends in immunology. 2010 31, pp. 199-204.

[23] Szabo S.J., Kim S.T., Costa G.L., Zhang X., Fathman C.G., Glimcher L.H. (2000) A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. Cell 100, pp. 655-69.

[24] Durant L., Watford W.T., Ramos H.L., Laurence A., Vahedi G., Wei L., et al. (2010) Diverse targets of the transcription factor STAT3 contribute to T cell pathogenicity and homeostasis. Immunity 32, pp. 605-15.

[25] Hu H., Djuretic I., Sundrud M.S., Rao A. (2007) Transcriptional partners in regulatory T cells: Foxp3, Runx and NFAT. Trends in immunology 28, pp. 329-32.

[26] Yang X.O., Panopoulos A.D., Nurieva R., Chang S.H., Wang D., Watowich S.S., et al. (2007) STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. Journal of Biological Chemistry 282, pp. 9358-63.

[27] Derynck R., Akhurst R.J., Balmain A. (2001) TGF-β signaling in tumor suppression and cancer progression. Nature genetics 29, pp.117-29.

[28] 28. Esau C.C., Monia B.P. (2007) Therapeutic potential for microRNAs. Advanced drug delivery reviews 59, pp.101-14.