خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۲ شماره ۱ بهار ۹۴ (۴۵-۳۹)
مقاله پژوهشی

احتمال اثرگذاری miR-20a, miR-93 و miR-20b در تمایز سلول‌های naïve $CD4^+$ به سلول‌های Th17 در بیماری مالتیپل اسکلروزیس

رضا نقویان[۱]، محمد امین هنردوست[۱]، عارف حسینی[۱]، کامران قائدی[۲]، مسعود اعتمادی‌فر[۳]،
محمد حسین نصر اصفهانی[۴]، مزدک گنجعلی خانی حاکمی[۵]

چکیده

سابقه و هدف

یکی از اساسی‌ترین سلول‌های سیستم ایمنی که در بیماری مولتیپل اسکلروزیس(MS) دخالت دارد، سلول Th17 می‌باشد که در بسیاری دیگر از بیماری‌های خود ایمن نیز اثرگذار است. اخیراً از میکرو RNA ها در درمان بسیاری از بیماری‌ها استفاده می‌شود. miRNA ها دسته‌ای از RNA های غیر کد شونده به طول ۲۲ تا ۲۵ نوکلئوتید هستند که نقش‌های تنظیمی اساسی در فرآیندهای مختلف سلولی دارند. در این مطالعه با استفاده از پایگاه داده‌های بیوانفورماتیک، تلاش شده است تا miRNAهایی که در مسیر تمایز به Th17 نقش دارند را مشخص نموده و از این طریق کاندیداهایی برای مهار این مسیر و کاهش علایم بیماری به دست آورند.

مواد و روش‌ها

مطالعه انجام شده از نوع تئوریکال بیوانفورماتیک است. در این مطالعه از طریق پایگاه داده miRWalk ، میانکنش میان ژن‌های دخیل در تمایز سلول‌های $CD4^+$ بکر به سلول‌های Th17 با میکرو RNA هایی که تغییرات بیان آن‌ها در بیماری‌های خود ایمن مختلف به اثبات رسیده است، مورد بررسی قرار گرفته و اثر احتمالی چندین miRNA در این مسیر را مشخص کرده است.

یافته‌ها

بر اساس نتایج به دست آمده miR-20a/b و miR-93 احتمالاً می‌توانند از طریق مهار القای تمایز به TH17 ، میکرو RNA های کلیدی در جلوگیری از پیشروی علایم بیماری باشند.

نتیجه گیری

با توجه به این نتایج می توان گفت که miR-93، miR-20a و miR-20b با مهار فاکتورهای رونویسی مثل RORC و STAT3 و... از تمایز به Th17 جلوگیری می کند و می‌توان از آن‌ها به عنوان پتانسیل‌های دارویی و درمانی و نیز بیومارکرهای شناسایی بیماری MS استفاده کرد.

کلمات کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس، میکرو RNAها، سلول‌های Th17 ، بیماری‌های خود ایمنی

تاریخ دریافت : ۹۲/۱۲/۲۰
تاریخ پذیرش : ۹۳/ ۷/ ۲

۱- کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی ـ دانشگاه اصفهان ـ اصفهان ـ ایران
۲- مؤلف مسؤول: PhD بیولوژی مولکولی ـ دانشیار دانشکده علوم دانشگاه اصفهان و گروه زیست فناوری سلولی ـ مرکز تحقیقات علوم سلولی ـ پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی ـ پژوهشگاه رویان ـ خیابان هزار جریب ـ اصفهان ـ ایران ـ کدپستی: ۸۱۷۴۶-۷۳۴۴۱
۳- فوق تخصص مغز و اعصاب ـ استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ـ اصفهان ـ ایران
۴- PhD جنین‌شناسی ـ استاد مرکز تحقیقات علوم سلولی ـ پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی ـ پژوهشگاه رویان ـ اصفهان ـ ایران
۵- PhD ایمونولوژی ـ استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مرکز تحقیقات ایمنی‌شناسی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ـ اصفهان ـ ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس(MS) یک بیماری مزمن التهابی سیستم دستگاه عصبی مرکزی(CNS) می‌باشد. این بیماری آکسون‌های میلین‌دار CNS را مورد هدف قرار می‌دهد و باعث تخریب میلین و آکسون‌ها به میزان مختلف می‌شود(۱). نرخ شیوع MS چیزی در حدود ۱-۲ در ۱۰۰۰ می‌باشد و به نظر می‌رسد که این میزان در حال افزایش است(۲). هم چنین میزان ابتلا در زنان دو برابر مردان است. دلیل اصلی این بیماری کاملاً شناخته شده نیست اما به نظر می‌رسد ترکیبی از عوامل ژنتیکی و غیر ژنتیکی مانند ویروس، متابولیسم یا فاکتورهای محیطی تاثیر دارد که به همراه هم منجر به ایجاد چنین اختلال خود ایمنی می‌شوند و باعث حمله‌های ایمنی در CNS می گردند(۳). حدود ۸۰٪ تا ۹۰٪ بیماران MS در ابتدا فرم عودکننده ـ بهبودپذیر را در اواخر دهه دوم زندگی از خود نشان می‌دهند(RRMS = relapsing-remitting multiple sclerosis) و تا حدی بهبود خود به خودی علایم در فاز رمیشن دیده می‌شود. چند سال پس از آغاز بیماری، بسیاری از بیماران RRMS وارد فاز پیشرونده ثانویه(SPMS = Secondary progressive multiple sclerosis) می‌شوند، که در آن بهبود علایم از بین می‌رود و مشکلات عصبی افزایش می‌یابد. ۱۰٪ تا ۲۰٪ باقی‌مانده بیماران از فرم پیشرونده ابتدایی (PPMS = Primary progressive multiple sclerosis) رنج می‌برند، که ظاهراً در آن هیچ‌گونه بهبودی از ابتدای شروع بیماری دیده نمی‌شود(۴).

تحقیقات نشان می‌دهد که Th17 در بروز علایم نقش مؤثری را برعهده دارند. سلول‌های T-helper 17 زیر رده‌ای از سلول‌های $CD4^+$ T-helper هستند که نخستین بار در سال ۲۰۰۷ به عنوان یک زیر رده‌ی مجزا معرفی شدند(۶، ۵). سلول‌های Th17 به عنوان جزیی از سیستم ایمنی اکتسابی با تولید اینترلوکین‌های IL-17a ، IL-17f و IL-22، در مقابله با عفونت‌های قارچی و باکتریایی خارج سلولی شرکت می‌کنند(۷). علاوه بر این، سلول‌های Th17 در پاسخ‌های فزاینده سیستم ایمنی در فاز حاد برخی از بیماری‌های خود ایمن مثل مالتیپل‌اسکلروزیس، آرتریت روماتوئید، سوریازیس و دیابت نقش عمده و مؤثری دارند(۱۵-۸). تکوین به Th17 را می‌توان به سه مرحله تقسیم کرد: تمایز به وسیله TGF-β ، IL-1β و IL-6 ، تکثیر درون‌ریز(اتوکرین) به وسیله IL-21 و ادامه تکثیر به وسیله IL-23 ادامه می‌یابد. در بیماری‌های خود ایمنی مثل سوریازیس، نقش اساسی IL-17 در پیشرفت بیماری مشخص شده است. در MS نیز مشخص شده است که افراد میزان بالاتری از IL-23 را ترشح می‌کنند که پیشنهاد می‌شود مسیر IL-23/Th17 در پیشروی بیماری نقش داشته باشد(۱۶).

miRNA ها گروه جدیدی از RNAهای غیر کدکننده و تک رشته‌ای به طول تقریباً ۲۲ نوکلئوتید هستند که نقش محوری در تنظیم تمایز و پروسه‌های سلولی دارند. این دسته از RNAها با تنظیم و کنترل بیان ژن‌ها در سطح mRNA پس از رونویسی، اثر خود را اعمال می‌کنند. به طوری که پس از تولید و پردازش در داخل سلول، به ناحیه 3'-UTR رونوشت پروتئین هدف خود متصل و باعث تخریب و یا مهار ترجمه mRNA پروتئین هدف خود می‌شوند(۱۸، ۱۷). miRNAها بیان منحصر به فردی در سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی دارند و از این رو نقش مهمی در تنظیم نمو و عملکرد این سلول‌ها ایفا می‌کنند. تنظیم پاسخ‌های ایمنی به وسیله miRNAها، طی مطالعه های متعدد در پستانداران اثبات شده است(۲۰، ۱۹). از این رو برآورد می‌شود حدود نیمی از ژن‌های دخیل در پاسخ‌های سیستم ایمنی تحت کنترل و تنظیم miRNA ها هستند. از طرف دیگر تغییر بیان miRNAها در چندین بیماری خود ایمنی نظیر آرتریت روماتوئید، لوپوس ، مالتیپل اسکلروزیس و سندرم شوگرن گزارش شده است(۲۲، ۲۱). هدف از این پژوهش، مشخص کردن miRNA هایی به روش بیوانفورماتیک است که بتوانند بیشترین اثرگذاری را در مسیر تمایز به Th17 و نیز مهار ترشح سایتوکاین‌های التهابی توسط آن‌ها داشته باشند تا بدین‌وسیله علایم و شدت بیماری را کاهش دهند.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع تئوریکال بیوانفورماتیک بود و به صورت نظری با تکیه بر پایگاه داده miRWalk صورت

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

پذیرفت. روش انجام کار به سه بخش جمع‌آوری اولیه داده‌ها از مقالات، بررسی داده‌های به دست آمده در پایگاه miRWalk و نهایتاً بررسی یافته‌ها و نتیجه‌گیری بود که به تفصیل ارایه شده است.

جمع‌آوری داده:

در ابتدا بر اساس مطالعه‌های قبلی انجام شده، تنظیم کننده‌های مثبت و منفی که نقش آن‌ها در مسیر تمایز سلول‌های Th17 مشخص شده بود، جمع‌آوری شدند(جدول۱). برخی از این ژن‌ها مثل RORC ، STAT3، IL-17 ، mToR و Smad6/7 منجر به تمایز به سلول‌های Th17 می‌شوند و جزو دسته تنظیم‌کننده‌های مثبت قرار گرفته‌اند و ژن‌هایی مثل IFN-γ ، Smad ۳/۴ ، GATA3 و T-bet که مسیرهای تمایز به سایر انواع سلول‌های T مثل Th1، Th2 یا Treg را راه‌اندازی می‌کنند، جزو تنظیم‌کننده‌های منفی این مسیر قرار گرفته‌اند(۲۴، ۲۳). هم چنین از طریق مطالعه هایی که به بررسی تغییرات بیان miRNA ها در بیماری‌های خود ایمن مختلف که نقش Th17 در آن‌ها به اثبات رسیده است مثل: آرتریت روماتوئید، لوپوس، مولتیپل اسکلروزیس و دیابت خود ایمن... پرداخته بود، miRNAهای مختلفی به عنوان نامزدهای اولیه انتخاب شدند که احتمال می‌رود در مسیر تمایز به Th17 دخالت داشته باشند.

بررسی میانکنش بین mRNA-miRNA از طریق پایگاه داده miRWalk::

پایگاه بیوانفورماتیکی miRWalk ، یکی از پایگاه‌های پیش‌بینی میانکنش miRNA-mRNA است که این امکان را فراهم آورده است(۲۵). در حقیقت پایگاه miRWalk علاوه بر این که خود پیش‌بینی میانکنش miRNA-mRNA را با الگوریتم خود انجام می‌دهد، با مقایسه هم‌زمان نتایج پیش‌بینی ۹ پایگاه بیوانفورماتیک مهم و مختلف دیگر با الگوریتم‌های متفاوت، امکان انجام پیش‌بینی میانکنش miRNA-mRNA را به صورت دقیق‌تر و مطمئن‌تری فراهم می‌آورد. در پایگاه miRWalk در صورتی که هر یک از ۱۰ پایگاه بیوانفورماتیکی، احتمال مهار یک mRNA خاص توسط یک miRNA خاص را پیش‌بینی کنند، در مقابل آن، عدد ۱ و در غیر این صورت عدد صفر داده می‌شود؛ در نهایت با جمع این اعداد، عدد نهایی از ۱۰ به میانکنش آن miRNA و mRNA داده می‌شود که در حقیقت نشان‌دهنده تعداد پایگاه‌هایی است که امکان انجام آن میانکنش را پیش‌بینی کرده‌اند و می‌تواند معیار مناسبی برای پیش‌بینی تاثیر مهاری، miRNA بر روی mRNA مربوطه باشد.

جدول ۱: مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های مثبت و منفی در مسیر تمایز به Th17 . این تنظیم‌کننده‌ها در مسیرهای مختلف سلولی منجر به تمایز به سلول‌های Th17 و یا جلوگیری از تمایز به این سلول‌ها می‌شوند(۲۴، ۲۳).

Negative regulators	Positive regulators
IFN-gamma	IL17A
IL4	IL17F
IL12	IL23
IL12R	IL23R
STAT5a	IL6R
STAT5b	IL6
FOXP3	IL21
PPARg	IL22
T-bet	IL21R
GATA3	IL1R
STAT1	RORC
STAT4	STAT3
STAT6	RORa
SMAD3	Hif1α
SMAD4	SMAD6
SMAD2	SMAD7
FOXO1	mTOR

۱۰ پایگاه‌ها بیوانفورماتیک که در پایگاه miRWalk ، پیش‌بینی میانکنش miRNA-mRNA را انجام می‌دهند عبارتند از: ۱) DIANA-mT ۲) miRanda ۳) miRDB ۴) miRwalk ۵) RNAhybrid ۶) PICTAR4 ۷) PICTAR5 ۸) PITA ۹) RNA22 و ۱۰) TargetScan، که هرکدام از این پایگاه‌ها خود نیز به صورت جداگانه می توانند میانکنش mRNA-miRNA را بررسی کنند. با بررسی‌های انجام شده بر روی ژن‌هایی(mRNAs) که تنظیم‌کننده‌های مثبت و منفی تمایز زیر رده سلولی Th17 هستند و میانکنش آن‌ها با miRNA های انتخاب شده، انتخاب این miRNA ها بر اساس مطالعه‌هایی صورت پذیرفت که تاکنون در مقالات معتبر جهانی به چاپ رسیده است و مرتبط با سلول‌های Th17 در بیماری‌های خود ایمن مختلف می‌باشند. این

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

بیماری‌ها عبارتند از: آرتریـد روماتوئیـد، لوپـوس، مالتیپـل اسکلروزیس، سـندرم شـوگرن. در ۱۰ الگـوریتم مختلـف پایگاه‌های مختلف بیوانفورماتیک که در پایگـاه miRWalk وجود دارد ، عـددی از صفـر تـا ۱۰ بـرای هـر میـانکنش به دست آمد که میزان قدرت و احتمال میـانکنش mRNA-miRNA های مختلف را به ما نشان می‌داد.

یافته‌ها

شناسـایی سـه میکـرو RNA اثرگـذار در بیمـاری مالتیپـل اسکلروزیس:

یافته‌های به دست آمده از پایگاه داده miRWalk نشـان داد که miR-93 ، miR-20a و miR-20b می‌تواننـد بـا مهـار تنظیم‌کننده‌های مثبـت در مسـیر تمـایز سـلول‌هـای naïve CD4+ به Th17 ، در این مسیر اختلال ایجـاد کننـد و مـانع افزایش تعداد این سلول‌ها و در نتیجه باعث کاهش التهـاب شوند. نکته جالب توجه در مورد این miRNA ها این است که هر ۳ جزو یک خانواده پیش‌ساز میکرو RNA ها به نـام خانواده پیش‌ساز mir-17 هستند. خانواده پیش‌سـاز mir-17 شامل miR-20a/b،miR-93 و miR-106a/b می‌باشـد. نکتـه دیگر این است که miR-93 به همراه miR-106b و miR-25 از یک خوشه ژنـی(cluster) هسـتند، هـم چنـین miR-20a جزو خوشه has-mir-17-92 می‌باشد که اهمیت آن در خود ایمنی و بیماری‌های خود ایمن به اثبات رسـیده اسـت(۲۷، ۲۶).

مطالعـه مکانیسـم تاثیرگـذاری miR-93 ، miR-20a و miR-20b :

بررسی‌های بیوانفورماتیـک حاضـر نشـان داد کـه miR-20a/b و miR-93 اثر خود را از طریق مهار تنظیم‌کننده‌هـای مثبت تمایز به Th17 انجام می‌دهند و در نتیجه مسیر تمـایز به Th17 را مهار می‌کنند. مهم‌ترین تنظیم کننده‌هـای مثبتـی که هدف این miRNA ها هستند شـامل STAT3 ، HIF1α ، SMAD6 ، SMAD7 و RORC می‌باشـند کـه از ایـن میـان RORC و STAT3 جـزو فاکتورهـای رونویسـی اصـلی در مسیر تمایز به Th17 می‌باشند(۷). این میکرو RNA ها هـم چنین می‌توانند روی mRNA ژن‌های دیگری مثـل IL-1R ، IL-23R و RUNX1 که از دیگر تنظیم‌کننده‌های مثبت تمایز سلول‌های $CD4^+$ بکر به Th17 می‌باشند نیـز اثـر بگذارنـد. علاوه بر این، miR-20a و miR-20b مـی‌تواننـد بـا قـدرت میانکنش بسیار کمتر بر روی برخی از تنظیم‌کننده‌های منفی تمایز به Th17 مثل SMAD2/4 ، T-bet و FOXO1 نیـز اثـر بگذارند که این داده با توجه به ایـن کـه هـر میکـرو RNA مـی‌توانـد اهـداف مختلفـی داشـته باشـد، دور از انتظـار نمی‌باشد؛ اما با توجه به قدرت میانکنش پایین از آن چشـم پوشی می‌شود(جدول ۲).

جدول ۲: قدرت و احتمال میانکنش میان میکـرو mRNA-RNA بـر اساس پایگاه داده miRWalk (اعداد می‌توانند بین ۰ تا ۱۰ باشند)

ژن‌ها / میکرو RNA	STAT3	RORC	HIF1α	SMAD6	SMAD7
Has-mir-93	۸	۶	۷	۷	۸
Has-mir-20a	۷	۶	۹	۷	۸
Has-mir-20b	۷	۶	۸	۷	۸

بحث

مطالعه‌ها نشان می‌دهد که پیش‌بینی‌هـای بیوانفورماتیـک در این مطالعه بـا تحقیقـاتی کـه تـاکنون انجـام شـده نیـز مطابقت دارد. کوکس و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان دادند که بیان miR-20a ، miR-20b و miR-93 در خـون محیطـی تمام بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس، کاهش می‌یابد و می‌تواند باعث مهار ژن‌های دخیل در فعال شدن سلول‌های T شوند(۲).

هـم چنـین اشـتانیر و همکـاران در سـال ۲۰۱۱ نشـان داده‌اند که بیان miR-20a و miR-93 در تکثیر سلول‌های T، اثـر مثبـت دارنـد(۲۸). عـلاوه بـر ایـن بـه علـت کـارکرد چندسـویه میکـرو RNAهـا در سـلول و نیـز پلاستیسـیته (Plasticity) بالای سلول‌هـای T، افـزایش یـا کـاهش ایـن miRNA ها در سـلول‌هـای naïve CD4+ مـی‌توانـد باعـث تبدیل آن‌ها به سایر سـلول‌هـای T مثـل سـلول‌هـای Treg (سلول T تنظیمی) شود، که خود در کاهش علایم بیمـاری و متعادل ساختن سیستم دفاعی بدن نقش دارند. هم چنـین

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

به علت قرار داشتن این miRNA ها در خوشه‌های ژنی مهمی مثل miR-17-92 ، اعضای دیگر این خوشه‌ها نیز خود می‌توانند کاندیداهایی اثرگذار در این مسیر باشند که نیازمند تحقیق و بررسی بیشتر هستند.

ژن‌های هدف این miRNA ها که توسط پایگاه miRWalk مشخص شده‌اند نیز ژن‌های اساسی در مسیر تمایز به زیر رده Th17 هستند. ایوانو و همکاران در سال ۲۰۰۶ نشان دادند که RORγt ، فاکتور رونویسی اصلی است که تمایز به این رده را تنظیم می‌کند(فاکتور رونویسی RORγt ، ایزوفرم حاصل از ویرایش(Splicing) محصول ژن Rorc می‌باشد). RORγt منجر به القای ژن‌های کدکننده IL-17 در سلول‌های naïve CD4+ می‌شود و نیز برای بیان آن در پاسخ به سایتوکاین‌های القاکننده تمایز به Th17 (IL-6 و TGF-β) ضروری است(۷). مشخص شده است که STAT3 با اتصال به پروموتر بسیاری از ژن‌های مؤثر در تمایز زیر رده سلولی Th17 ، فاکتور رونویسی بسیار مهمی در این مسیر است. فعال شدن مسیر STAT3 برای فعالیت RORγt که خود یکی از ژن‌های هدف STAT3 می‌باشد، ضروری است تا سپس با بازآرایی در لوکوس IL17a/IL17f منجر به بیان بالای IL-17 شود(۲۹). پروتئین‌های Smad6,7 و Hif1α نیز به ترتیب در مسیرهای TGF-β و mTOR نقش دارند که هر دوی این مسیرها در تمایز به Th17 مؤثرند(۳۱، ۳۰). نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که miRNA های پیشنهادی می‌توانند با هدف قرار دادن ژن‌های دخیل در مسیر تمایز به سلول‌های Th17، این مسیر را دچار اختلال کنند. مطالعه‌ها نشان داده است که در بیماران MS ، میزان این miRNA ها کاهش یافته است که این به معنای افزایش جمعیت سلول‌های Th17 می‌باشد. بنابراین القای بیان این miRNA ها در سلول‌های naïve $CD4^+$ می‌تواند از تمایز آن‌ها به Th17 جلوگیری کرده و منجر به کاهش شدت بیماری شود. هم‌چنین miRNA های مورد مطالعه در این تحقیق می‌توانند به عنوان بیومارکرهایی برای شناسایی بیماری MS در مراحل اولیه بیماری و قبل از بروز علایم بالینی در فرد مورد استفاده قرار گیرد، بدین صورت که کاهش معنادار این miRNA ها در خون، می‌تواند بیومارکری برای تشخیص شدت بیماری و یا فعالیت سلول‌های Th17 باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به این نتایج می‌توان گفت که miR-93، miR-20a و miR-20b با مهار فاکتورهای رونویسی مثل RORC و STAT3 و... از تمایز به Th17 جلوگیری می‌کند و می‌توان از آن‌ها به عنوان پتانسیل‌های دارویی و درمانی و نیز بیومارکرهای شناسایی بیماری MS استفاده کرد.

References :

1- Calabresi PA. Diagnosis and management of multiple sclerosis. Am Fam Physician 2004; 70(10): 1935-44.
2- 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 under-expressed in MS whole blood. PLoS One 2010; 5(8): e12132.
3- Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. P T 2012;
4- 37(3): 175-84.
5- Nakahara J, Maeda M, Aiso S, Suzuki N. Current concepts in multiple sclerosis: autoimmunity versus oligodendrogliopathy. Clin Rev Allergy Immunol 2012; 42(1): 26-34.
6- Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, *et al*. Interleukin 17-producing $CD4^+$ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. Nat Immunol 2005; 6(11): 1123-32.
7- Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. Curr Opin Immunol 2007; 19(3): 281-6.
8- Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, *et al*. The Orphan Nuclear Receptor ROR gammat directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. Cell 2006; 126(6): 1121-33.
9- Brucklacher-Waldert V, Stuerner K, Kolster M, Wolthausen J, Tolosa E. Phenotypical and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis. Brain 2009; 132(Pt 12): 3329-41.
10- Edwards L, Robins R, Constantinescu C. Th17/Th1 phenotype in demyelinating disease. Cytokine 2010; 50(1): 19-23.
11- Qian G, Qin X, Zang YQ, Ge B, Guo TB, Wan B, *et al*. High doses of α-galactosylceramide potentiate experimental autoimmune encephalomyelitis by directly enhancing Th17 response. Cell Res 2010; 20(4): 480-91.
12- Doodes PD, Cao Y, Hamel KM, Wang Y, Rodeghero RL, Mikecz K, *et al*. IFN-gamma regulates the

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

requirement for IL-17 in proteoglycan-induced arthritis. J Immunol 2010; 184(3): 1552-9.

13- von Delwig A, Locke J, Robinson JH, Ng WF. Response of Th17 cells to a citrullinated arthritogenic aggrecan peptide in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2010; 62(1): 143-9.

14- Fujishima S, Watanabe H, Kawaguchi M, Suzuki T, Matsukura S, Homma T, *et al*. Involvement of IL-17F via the induction of IL-6 in psoriasis. Arch Dermatol Res 2010; 302(7): 499-505.

15- Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, *et al*. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. J Invest Dermatol 2008; 128(5): 1207-11.

16- Emamaullee JA, Davis J, Merani S, Toso C, Elliott JF, Thiesen A, *et al*. Inhibition of Th17 cells regulates autoimmune diabetes in NOD mice. Diabetes 2009; 58(6): 1302-11.

17- Murdaca G, Colombo BM, Puppo F. The role of Th17 lymphocytes in the autoimmune and chronic inflammatory diseases. Intern Emerge Med 2011; 6(6): 487-95.

18- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 2004; 116(2): 281-97.

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

20- O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, Baltimore D. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. Nat Rev Immunol 2010; 10(2): 111-22.

21- Xiao C, Rajewsky K. MicroRNA control in the immune system: basic principles. Cell 2009; 136(1): 26-36.

22- Alevizos I, Illei GG. MicroRNAs in Sjögren's syndrome as a prototypic autoimmune disease. Autoimmun Rev 2010; 9(9): 618-21.

23- Furer V, Greenberg JD, Attur M, Abramson SB, Pillinger MH. The role of microRNA in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. Clin Immunol 2010; 136(1): 1-15.

24- Hirahara K, Ghoreschi K, Laurence A, Yang X-P, Kanno Y, O'Shea JJ. Signal transduction pathways and transcriptional regulation in Th17 cell differentiation. Cytokine Growth Factor Rev 2010; 21(6): 425-34.

25- Sundrud MS, Koralov S. Negative Regulation of TH17 Differentiation. In: Shuiping J. TH17 Cells in Health and Disease. USA: Springer; 2011. p. 129-55.

26- Dweep H, Sticht C, Pandey P, Gretz N. miRWalk--database: prediction of possible miRNA binding sites by "walking" the genes of three genomes. J Biomed Inform 2011; 44(5): 839-47.

27- Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. Nucleic Acids Res 2014; 42(Database issue): D68-73.

28- Lindberg RL, Hoffmann F, Mehling M, Kuhle J, Kappos L. Altered expression of miR-17-5p in CD4+ lymphocytes of relapsing–remitting multiple sclerosis patients. Eur J Immunol 2010; 40(3): 888-98.

29- Steiner DF, Thomas MF, Hu JK, Yang Z, Babiarz JE, Allen CD, *et al*. MicroRNA-29 regulates T-box transcription factors and interferon-γ production in helper T cells. Immunity 2011; 35(2): 169-81.

30- Yang XO, Panopoulos AD, Nurieva R, Chang SH, Wang D, Watowich SS, *et al*. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. J Biol Chem 2007; 282(13): 9358-63.

31- Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. Nat Genet 2001; 29(2): 117-29.

32- Shi LZ, Wang R, Huang G, Vogel P, Neale G, Green DR, *et al*. HIF1alpha–dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells. J Exp Med 2011; 208(7): 1367-76.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2015; 12(1): 39-45

Original Article

The possibility of miR-20a/b & miR-93 role in differentiation of naïve CD4$^+$ to Th17 cells in multiple sclerosis

Naghavian R.[1], Honardoost M.A.[1], Hosseini A.[1], Ghaedi K.[2,3], Etemadifar M.[4], Nasr Esfahani M.H.[3], Ganjalikhani Hakemi M.[5,6]

[1]*University of Isfahan, Isfahan, Iran*
[2]*School of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran*
[3]*Department of Cellular Biotechnology at Cell Science Research Center, ACECR, Royan Institute for Biotechnology, Isfahan, Iran*
[4]*Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran*
[5]*Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran*
[6]*Cellular & Molecular Immunology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran*

Abstract

Background and Objectives

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune neurodegenerative disease in which the body's natural defense system attacks myelin on neuronal cells. One of the most important immune system cells involved in MS is Th17 which is one of the main cells involved in most of autoimmune diseases. Recently, microRNAs (miRNAs) have been remarkably used in treating many kinds of diseases. MicroRNAs are endogenous 22-25 nt RNAs playing an important regulatory roles in cellular and developmental processes.

Materials and Methods

The goal of this article is to determine miRNAs which possibly have the most effect in the pathway of differentiation to Th17 cells by using miRWalk database and candidate microRNAs that can suppress this pathway and limit the disease's symptoms. Our in-silico studies identified the possible role of several miRNAs in differentiation of naïve CD4$^+$ cells to Th17 cells.

Results

miR-93,miR-20a/b are probably applicable to inhibit the differentiation of naïve T cells into Th17 cells to reduce the progress of MS and also to be used as markers of diagnosis of MS in early stages.

Conclusions

According to our results miR-20a/b&miR-93 can possibly be the key miRNAs, inhibiting the progression of MS by preventing the differentiation to Th17 cells.

Key words: Multiple Sclerosis, MicroRNAs, Th17 Cells, Autoimmune Diseases

Received: 11 Mar 2014
Accepted: 24 Sep 2014

Correspondence: Ghaedi K, PhD of Molecular Biology. Associate Professor of School of Science , Isfahan University of Medical Sciences & Department of Cellular Biotechnology at Cell Science Research Center, ACECR, Royan Institute for Biotechnology.
Postal code: 81746-73441, Isfahan, Iran. Tel: (+98311) 7932479 ; Fax: (+98311) 7932456E-mail: *kamranghaedi@yahoo.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]