

Research Article

The Role of miR-143 in Regulating Inflammation and Pulmonary Fibrosis Induced by Mustard Gas: Therapeutic Potential and Clinical Applications

Atieh Tavakoli¹, Nasrin Karimi¹, Mohammad Valizadeh², Mohadeseh Valizadeh^{3*}

1- Department of Biology, Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, Iran

2- School of Medicine, International Campus, Iran University of Medical Sciences and Health Services

3- Department of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Shahid beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding Author: Mohadesehvali@sbm.ac.ir

Received: 11 July 2024

Accepted: 6 October 2024

DOI:

Abstract

miR-143 is one of the important microRNAs involved in regulating cellular processes such as growth, differentiation, and cell death. Mustard gas (Sulfur Mustard, SM) is a chemical agent known for its destructive effects on the lungs. The damage caused by SM to lung cells can lead to changes in the expression of microRNAs, including miR-143. The aim of this study was to investigate the effects of mustard gas on the expression of miR-143 in the lung tissue of chemical warfare veterans. In this study, 30 lung biopsy samples were collected from chemical warfare veterans with varying degrees of damage (10 samples with moderate damage and 10 samples with severe damage), along with 10 healthy control samples. Total RNA was extracted, and after cDNA synthesis, miR-143 expression was measured using Real-time PCR. U6snRNA was used as an internal control, and GraphPad Prism version 6.07 software was used for statistical analysis. The results showed a significant decrease in miR-143 expression in the lungs of chemical warfare veterans compared to the control group. Specifically, in the severe damage group, this decrease was much more pronounced than in the other groups ($p < 0.0001$). In the moderate damage group, a less significant decrease was observed ($p = 0.7602$). ROC curve analysis also showed that miR-143 could be considered a potential biomarker for identifying lung damage caused by SM, though confirmation of these findings requires further studies.

Keywords: miR-143, mustard gas, lung, gene expression, biomarker, chemical injury.

نقش miR-143 در تنظیم التهاب و فیروز ریه ناشی از گاز خردل: پتانسیل‌های درمانی و کاربردهای بالینی

عطیه توکلی^۱، نسرین کریمی^۱، محمد ولی زاده^۲، محدثه ولی زاده^{۳*}

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران

۲- دانشکده پزشکی، پردیس بین‌الملل، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران

۳- گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: Mohadesevali@sbmu.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۱۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۴/۲۱

DOI:

چکیده

miR-143 یکی از microRNA های مهم است که در تنظیم فرآیندهای سلولی نظیر رشد، تمایز، و مرگ سلولی نقش دارد. گاز خردل (SM) به عنوان یک عامل شیمیایی با اثرات مخرب بر ریه‌ها شناخته می‌شود. آسیب‌های ناشی از SM به سلول‌های ریوی می‌تواند باعث تغییرات در بیان microRNA ها، از جمله miR-143، شود. هدف این مطالعه بررسی اثرات گاز خردل بر بیان miR-143 در بافت ریه جانبازان شیمیایی می‌باشد. در این تحقیق، ۳۰ نمونه بیوپسی ریه از جانبازان شیمیایی با درجات مختلف آسیب (۱۰ نمونه با آسیب متوسط و ۱۰ نمونه با آسیب شدید) و ۱۰ نمونه کنترل سالم جمع‌آوری شد. RNA Total استخراج و پس از سنتز cDNA، بیان miR-143 با استفاده از Real-time PCR اندازه‌گیری شد. از U6 snRNA به عنوان کنترل داخلی و از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه 6.07 جهت تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها استفاده شد. نتایج نشان‌دهنده کاهش معنادار بیان miR-143 در ریه جانبازان شیمیایی نسبت به گروه کنترل بود. به ویژه، در گروه جانبازان با آسیب شدید، این کاهش به طور چشمگیری بیشتر از گروه‌های دیگر بود ($p < 0.001$). در حالی که در گروه آسیب‌های متوسط، کاهش کمتری مشاهده شد ($p = 0.076$). نتایج منحنی ROC نیز نشان داد که miR-143 می‌تواند به عنوان یک بیومارکر بالقوه برای شناسایی آسیب‌های ریوی ناشی از SM در نظر گرفته شود، اما تایید این یافته‌ها نیازمند مطالعات بیشتری است.

کلمات کلیدی: miR-143، گاز خردل، ریه، بیان ژن، بیومارکر، آسیب شیمیایی.

مقدمه

دستگاه تنفسی دارد. یکی از عوارض مهم و شایع گاز خردل، آسیب‌های ریوی است که در جانبازان شیمیایی منجر به مشکلات تنفسی مزمن، التهابی و فیروزی می‌شود. این آسیب‌ها معمولاً به دنبال مواجهه با این عامل شیمیایی، تغییرات متابولیکی و ژنتیکی در سلول‌های ریوی ایجاد می‌کنند که موجب آسیب‌های

گاز خردل (Sulfur Mustard, SM) یک عامل شیمیایی با خواص تاول‌زایی و سمیت سلولی است که در طول جنگ‌های شیمیایی، از جمله جنگ جهانی اول و جنگ ایران و عراق، به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته است. این ماده شیمیایی تأثیرات مخربی بر روی اندام‌های مختلف بدن، به ویژه پوست، چشم‌ها و

گاز خردل و سایر آسیب‌های مشابه مورد استفاده قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، نمونه‌های بیوپسی ریه از ۳۰ فرد جمع‌آوری شد که شامل ۱۰ جانباز در معرض گاز خردل (SM) با عوارض متوسط ریوی (moderately SM-exposed patients)، ۱۰ جانباز در معرض گاز خردل با عوارض شدید ریوی (highly SM-exposed patients) و ۱۰ نفر به عنوان گروه کنترل بدون سابقه مواجهه با عوامل دیگر بودند (جدول ۱). نمونه‌های بافت ریه این تحقیق از بخش برونکوسکوپی مجتمع بیمارستانی بقیه‌الله الاعظم جمع‌آوری شدند. این نمونه‌ها تحت نظارت مستقیم پزشکان فوق تخصص ریه و با دستگاه برونکوسکوپی جمع‌آوری گردیدند. گروه مصدومین شامل بیمارانی بودند که به دلیل ناراحتی‌های ریوی ناشی از مسمومیت قبلی با سولفور موسوارد و به دستور پزشکان تحت عمل برونکوسکوپی قرار گرفته بودند. نمونه‌های گروه شاهد از بانک زیستی بیمارستان بقیه‌الله (عج) تهیه شدند. تمامی افراد پیش از انجام مطالعه، رضایت‌نامه کتبی و آگاهانه خود را به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات (شماره IR.IAU.SRB.REC.1399.095) رساندند. نمونه‌ها از محل ضایعات ریوی جمع‌آوری و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند (جدول ۱). استخراج RNA کل با استفاده از معرف TRIZOL (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA) طبق پروتکل سازنده انجام شد. سپس غلظت RNA با استفاده از ابزار NanoDrop (ND-1000) اندازه‌گیری شد. کیفیت RNA با استفاده از ژل الکتروفورز و اسپکتروفتومتر Vis ارزیابی گردید. جهت سنتز cDNA، ۲۰ نانوگرم از RNA کل خالص‌شده با استفاده از DNase I و کیت Universal cDNA synthesis Kit (Exiqon, Denmark) انجام شد. فرآیند سنتز cDNA در دمای ۴۲

دائمی به بافت ریه می‌گردد (۱۳، ۱۴). microRNAها (miRNAs) مولکول‌های RNA غیرکدگذاری هستند که در تنظیم بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی از جمله تمایز سلولی، تکثیر سلولی، مرگ سلولی و پاسخ‌های التهابی نقش دارند. این مولکول‌ها از طریق هدف‌گیری mRNA های خاص و مهار ترجمه آن‌ها، می‌توانند در فرآیندهای سلولی مختلف اثرگذار باشند (۱). تغییرات در سطح بیان miRNA ها می‌تواند نشانه‌ای از اختلالات و بیماری‌ها باشد و آن‌ها را به‌عنوان ابزارهای تشخیصی و درمانی بالقوه معرفی می‌کند (۲). miR-143 یکی از miRNA هایی است که در بسیاری از فرآیندهای سلولی از جمله تنظیم التهابات و فیبروزی نقش کلیدی دارد. این miRNA به‌ویژه در بیماری‌های ریوی و آسیب‌های بافتی مرتبط با فیبروز ریه و التهاب، مورد توجه قرار گرفته است (۱۸). miR-143 با تنظیم عوامل مختلف ژنتیکی و پروتئینی که در فرآیندهای التهابی و فیبروزی دخیل هستند، به‌طور مستقیم بر تغییرات ساختاری و عملکردی بافت‌ها تأثیر می‌گذارد (۱۱). مطالعات نشان داده‌اند که بیان بالای miR-143 می‌تواند موجب تسریع فرآیندهای فیبروزی در بافت ریه شود که در نتیجه منجر به مشکلات تنفسی مزمن و کاهش عملکرد ریه می‌گردد (۵). در این مطالعه، هدف بررسی اثرات گاز خردل بر بیان miR-143 در بافت ریه جانبازان شیمیایی است. نتایج تحقیقاتی نشان داده‌اند که گاز خردل می‌تواند باعث تغییرات در سطح بیان miR-143 و در پی آن تأثیرات قابل توجهی در فرآیندهای التهابی و فیبروزی ریه ایجاد کند (۱۲). از آنجایی که miR-143 در تنظیم این فرآیندها نقش کلیدی دارد، بررسی این مولکول می‌تواند به عنوان یک ابزار بیولوژیکی جدید برای شناسایی و درمان آسیب‌های ریوی ناشی از گاز خردل مطرح گردد. این مطالعه می‌تواند به عنوان زمینه‌ای برای تحقیقات بیشتر در زمینه تشخیص و درمان بیماری‌های ریوی ناشی از

۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه برای ۴۵ سیکل، کارایی جفت پرایمرها با استفاده از نرم‌افزار LinRegPCR (12.x) تعیین شد. سطح بیان ژن‌های کاندید با استفاده از روش -CT $\Delta\Delta 2$ محاسبه شد و به وسیله ژن مرجع U6 snRNA نرمالیزه گردید. تمام آزمایش‌ها با سه تکرار انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف استاندارد ارائه شده و با استفاده از آزمون T-Test تجزیه و تحلیل شدند. برای تعیین حساسیت و ویژگی miR-143 انتخابی در تشخیص بیماران در معرض سولفور ماستارد از گروه کنترل، منحنی‌های مشخصه عملکرد گیرنده (ROC) و سطح زیرمنحنی (AUC) ROC مورد استفاده قرار گرفت. آنالیز آماری با استفاده از GraphPad Prism V. 6.07 (GraphPad Software Inc., CA, USA) انجام شد.

درجه سانتی‌گراد به مدت ۶۰ دقیقه انجام شد و سپس در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه برای غیرفعال کردن آنزیم RT انکوبه گردید. برای تقویت miRNA، مجموعه پرایمرهای LNA خاص شامل مخلوط پرایمرهای اختصاصی برای تقویت Real-time PCR miR-143 و U6 snRNA (Exiqon; product: U6 snRNA 203906 and miR-143: 205053) استفاده شد. آزمایش Real-time PCR با استفاده از SYBR Green Master Mix (Takara, Japan) دستگاه ABI 7500 (Applied Biosystems, Foster City, CA) به شرح زیر انجام شد: فعال‌سازی پلیمراز در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه، سپس دناتوراسیون در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ ثانیه، و در نهایت مرحله بازپخت و گسترش در دمای

جدول ۱- مشخصات بالینی نمونه‌ها

Table 1. Clinical Characteristics of the Samples

Type	Age/ Gender	Sample	Type	Age/ Gender	Sample	Type	Age/ Gender	Sample
N1	60/Male	Normal volunteer	C1	42/Male	Moderately SM-exposed patient	C11	39/Male	Highly SM-exposed patient
N2	37/Male	Normal volunteer	C2	57/Male	Moderately SM-exposed patient	C12	49/Male	Highly SM-exposed patient
N3	38/Male	Normal volunteer	C3	46/Male	Moderately SM-exposed patient	C13	47/Male	Highly SM-exposed patient
N4	49/Male	Normal volunteer	C4	58/Male	Moderately SM-exposed patient	C14	39/Male	Highly SM-exposed patient
N5	44/Male	Normal volunteer	C5	43/Male	Moderately SM-exposed patient	C15	56/Male	Highly SM-exposed patient
N6	49/Male	Normal volunteer	C6	57/Male	Moderately SM-exposed patient	C16	41/Male	Highly SM-exposed patient
N7	49/Male	Normal volunteer	C7	42/Male	Moderately SM-exposed patient	C17	31/Male	Highly SM-exposed patient
N8	60/Male	Normal volunteer	C8	47/Male	Moderately SM-exposed patient	C18	35/Male	Highly SM-exposed patient
N9	63/Male	Normal volunteer	C9	40/Male	Moderately SM-exposed patient	C19	41/Male	Highly SM-exposed patient
N10	49/Male	Normal volunteer	C10	48/Male	Moderately SM-exposed patient	C20	58/Male	Highly SM-exposed patient

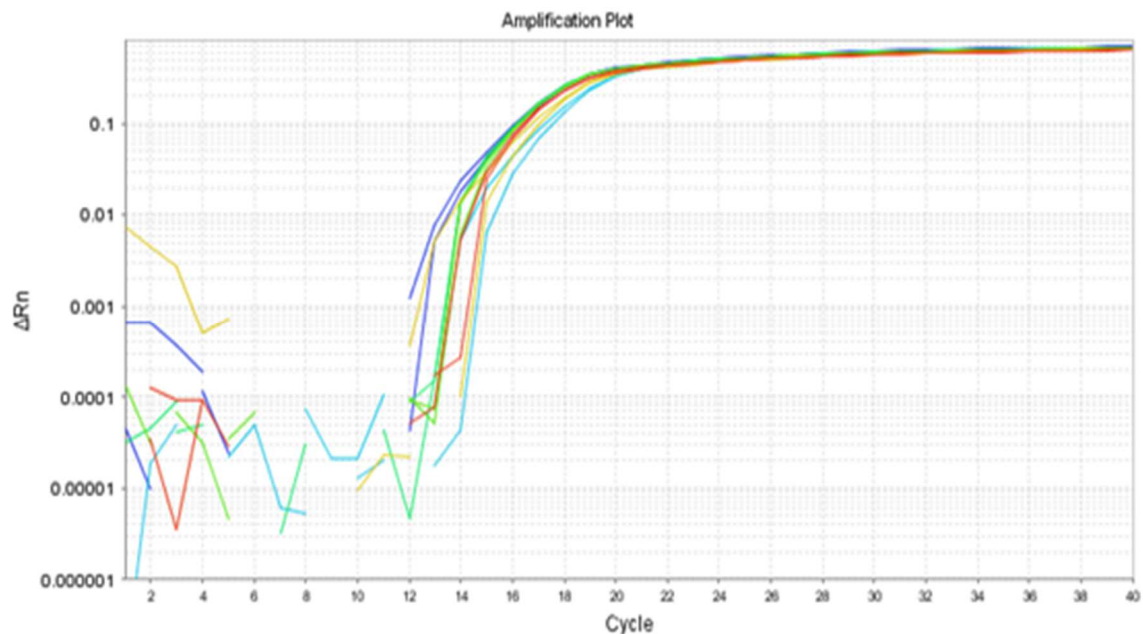
نتایج

دستگاه StepOnePlus™ Real-Time PCR System رسم گردید (شکل‌های ۱ و ۲). در این مطالعه، با توجه به مشخصات بالینی بیماران در معرض سولفور ماستارد (SM) و افراد سالم، تست Real-Time PCR

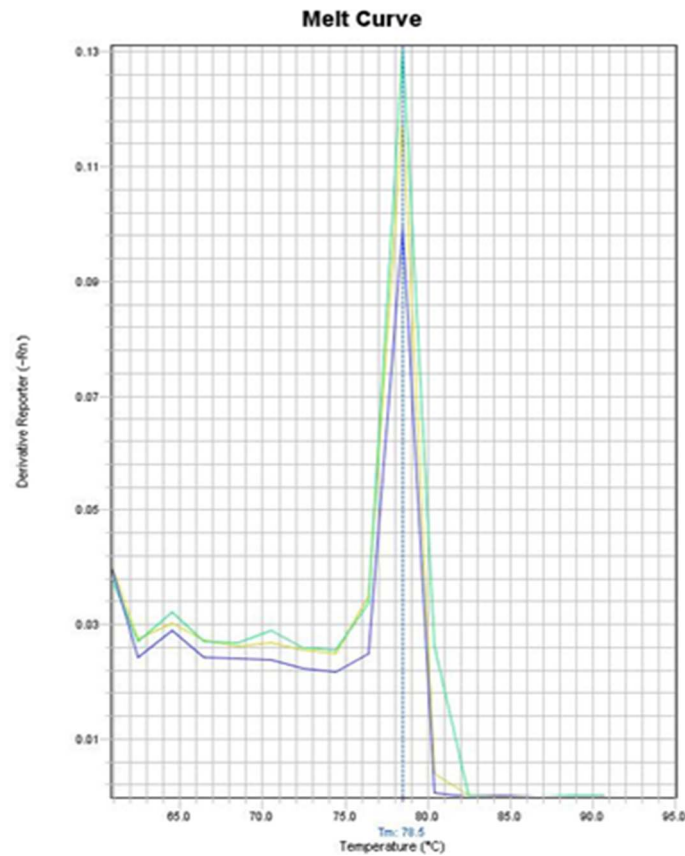
در این تحقیق، برای تأیید اتصال صحیح پرایمرها، اطمینان از تکثیر قطعات اختصاصی و بررسی نبود قطعات غیراختصاصی و دایمر پرایمرها، از رنگ فلورسانس استفاده شد و منحنی تکثیر و ذوب توسط

تمایز بین گروه‌های بیماران (highly SM و moderately SM) و گروه کنترل انجام شد (شکل ۳). سطح زیر منحنی (AUC) برای miR-143 در گروه highly SM برابر با ۰/۹۸۴ و در گروه moderately SM برابر با ۰/۹۵۲ بود. حساسیت و اختصاصیت miR-143 در گروه highly SM به ترتیب ۱ و ۰/۹۴ و در گروه moderately SM به ترتیب ۱ و ۰/۸۷ به دست آمد.

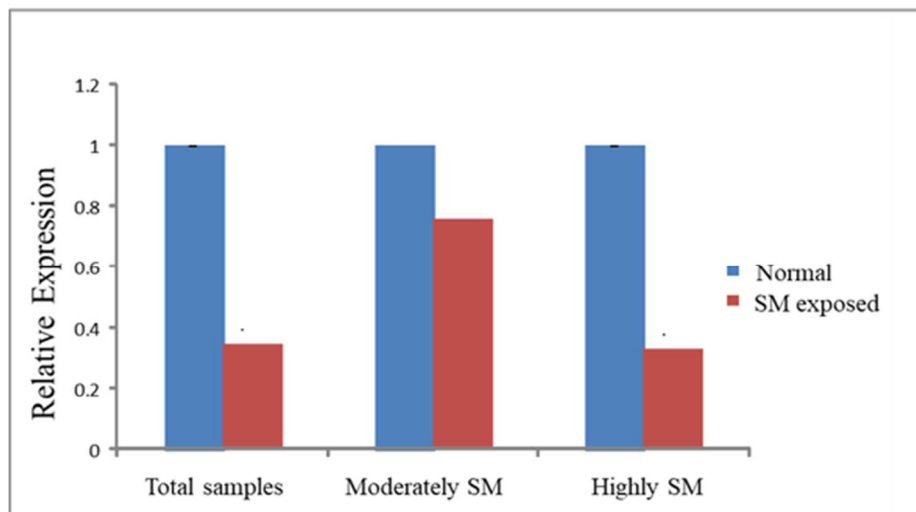
برای miR-143 و U6 snRNA بهینه‌سازی گردید و داده‌ها با استفاده از آزمون T-test در نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۶/۰۷ تجزیه و تحلیل شدند. در مقایسه نتایج بیان miR-143 در نمونه‌های بیماران با تماس شدید و متوسط با SM، اختلاف معناداری در مقایسه با نمونه‌های کنترل مشاهده شد. به‌طور خاص، کاهش بیان miR-143 در بیماران با تماس شدید با SM نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید (شکل ۲). برای ارزیابی ارزش بیومارکری، تحلیل منحنی ROC برای



شکل ۱- منحنی تکثیر miR-143
Fig. 1. Amplification Curve of miR-143

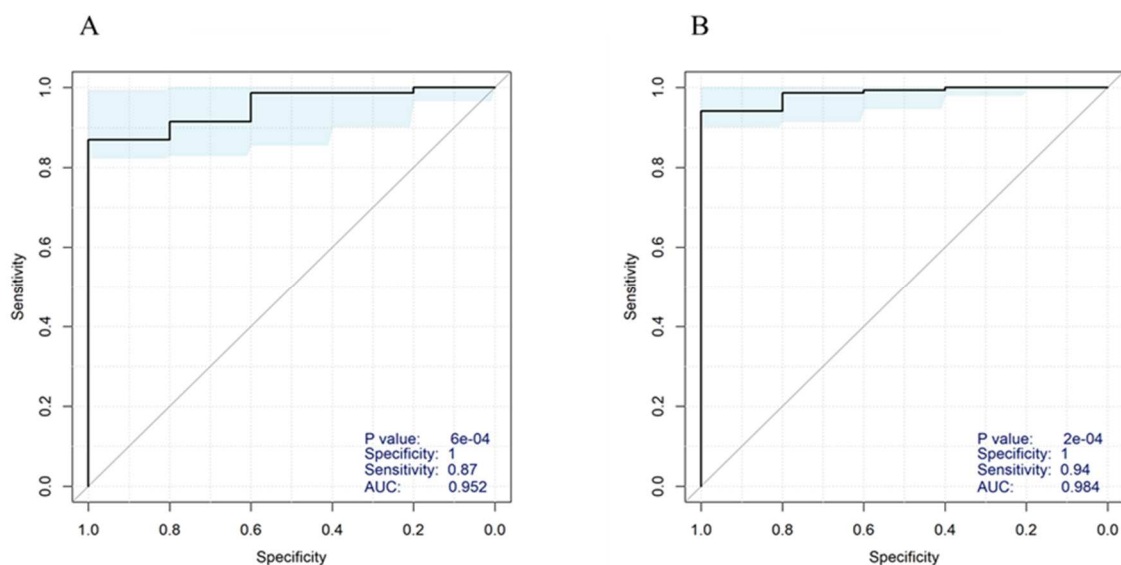


شکل ۲- منحنی ذوب miR-143
Fig. 2. Melt Curve of miR-143



شکل ۳- نمودار مقایسه بیان ژن miR-143 در نمونه‌های جانبازان و نمونه‌های کنترل ($p < 0.0001$) و بررسی بیان miR-143 در جانبازان مبتلا به عوارض متوسط ریوی (Moderately SM) و نمونه‌های کنترل ($p = 0.7602$)، بررسی بیان miR-143 در جانبازان مبتلا به عوارض شدید ریوی (Highly SM) و نمونه‌های کنترل ($p < 0.0001$).

Fig. 3. Comparison of miR-143 gene expression in samples from veterans and control samples ($p < 0.0001$). Analysis of miR-143 expression in veterans with moderately SM compared to control samples ($p = 0.7602$). Analysis of miR-143 expression in veterans with highly SM compared to control samples ($p < 0.0001$).



شکل ۴- بررسی منحنی ROC. (A) منحنی ROC در بیماران مبتلا به Moderately SM و نمونه کنترل. (B) منحنی ROC در بیماران مبتلا به Highly SM و نمونه کنترل.

Fig. 4. ROC curve analysis. (A) ROC curve for patients with moderately SM compared to control samples. (B) ROC curve for patients with highly SM compared to control samples.

بحث

می‌تواند یک عامل مهم در توسعه بیماری‌های مزمن ریوی باشد و توجه به آن در درمان بیماری‌های ریوی ضروری است (۸، ۱۶). در این زمینه، miR-143 نیز به‌عنوان یک عامل تنظیم‌کننده کلیدی در فرآیندهای التهابی و فیبروزی شناخته شده است (۲۱). مطالعات نشان داده‌اند که miR-143 نقش مهمی در تنظیم فرآیندهای بیولوژیکی مرتبط با بیماری‌های ریوی ایفا می‌کند. این microRNA به‌ویژه در مسیرهای فیزیولوژیکی مرتبط با التهاب، فیبروز و آسیب به بافت‌های ریوی دخیل است. در بیماری‌های ریوی مانند آمفیزم، فیبروز ریوی و سرطان ریه، تغییرات در سطح بیان miR-143 می‌تواند نشان‌دهنده تغییرات در فعالیت‌های بیولوژیکی سلول‌ها و بافت‌های ریه باشد (۲۲، ۲۳). یکی از مکانیسم‌های مهم که miR-143 از طریق آن می‌تواند بر سلامت ریه تاثیر بگذارد، تنظیم ژن‌های دخیل در پاسخ التهابی و فرآیندهای فیروتیک است. برای مثال، تحقیقات نشان داده‌اند که miR-143

سولفور به عنوان یکی از عناصر شیمیایی مهم در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی و متابولیسمی شناخته شده است. در مطالعات اخیر، اثرات سولفور بر فعالیت‌های سلولی و فرآیندهای آسیب‌زایی در بافت‌های مختلف از جمله ریه مورد توجه قرار گرفته است. سولفور از طریق ترکیب با سایر مولکول‌ها و تشکیل ترکیبات سولفوره می‌تواند به تغییرات مولکولی و بیوشیمیایی در سلول‌ها منجر شود. این ترکیبات به‌ویژه در فرآیندهای التهابی و فیبروزی نقش دارند و می‌توانند موجب آسیب به بافت‌های ریه شوند (۱۰). مطالعات نشان داده‌اند که ترکیبات سولفور، مانند سولفید هیدروژن (H_2S)، می‌تواند اثرات پیچیده‌ای بر فرآیندهای سلولی در ریه داشته باشند و در تنظیم پاسخ‌های التهابی و فیبروزی دخیل باشند (۶). همچنین، افزایش سطح سولفور در برخی شرایط می‌تواند به تقویت واکنش‌های التهابی و آسیب‌دیدگی بافت‌ها منجر شود. این ویژگی‌ها نشان می‌دهند که سولفور

می‌تواند به‌طور مستقیم ژن‌های مربوط به سیتوکاین‌ها، فاکتورهای رشد و سایر مولکول‌های تنظیم‌کننده التهاب را هدف قرار دهد و به تنظیم این مسیرها کمک کند (۲۴). این microRNA در کاهش التهاب و جلوگیری از فیروز با کاهش فعالیت مسیرهای سیگنال‌دهی خاص که در التهاب مزمن دخیل هستند، عمل می‌کند (۱۷). در واقع، miR-143 می‌تواند به‌عنوان یک مهارکننده طبیعی فرآیندهای التهابی عمل کند و به کاهش آسیب‌های ناشی از بیماری‌های مزمن ریه مانند آسم و COPD کمک کند (۳). علاوه بر این، miR-143 در مسیرهای فیروزی نیز نقش کلیدی ایفا می‌کند. فیروز ریوی یکی از علل اصلی ناتوانی و مرگ و میر در بیماران مبتلا به بیماری‌های ریوی مزمن است. تحقیقات نشان داده‌اند که miR-143 به‌طور مستقیم با مهار ژن‌هایی مانند $TGF-\beta$ (تبدیل فاکتور رشد بتا) و COL1A1 (کلاژن نوع I) که در فرآیند فیروز نقش دارند، می‌تواند از توسعه فیروز ریوی جلوگیری کند (۷، ۹). این ویژگی‌های miR-143 موجب شده است که این microRNA به‌عنوان یک کاندید مناسب برای درمان‌های هدفمند در بیماری‌های ریوی مزمن مطرح گردد (۱۹). در ارتباط با آسیب‌های ناشی از آلاینده‌ها و مواد شیمیایی، miR-143 می‌تواند در پاسخ به تماس با آلاینده‌های محیطی مانند دود سیگار، آلاینده‌های صنعتی و سایر مواد سمی موجود در هوا، تغییرات قابل توجهی را نشان دهد (۲۰). تغییرات در سطح miR-143 می‌تواند پیش‌بینی‌کننده‌های خوبی برای آسیب‌های سلولی و التهابات مزمن ناشی از این تماس‌ها باشد. برخی تحقیقات همچنین پیشنهاد کرده‌اند که miR-143 به‌عنوان یک نشانگر زیستی برای شناسایی آسیب‌های ریوی ناشی از آلاینده‌ها مورد استفاده قرار گیرد (۱۵). در مجموع، miR-143 به‌عنوان یک عامل تنظیم‌کننده در آسیب‌های ریوی و فرآیندهای التهابی و فیروزی شناخته شده است. تغییرات در سطح بیان این

microRNA می‌تواند اطلاعات ارزشمندی در خصوص وضعیت بالینی بیماران مبتلا به بیماری‌های ریوی و واکنش‌های التهابی به دست دهد. این یافته‌ها زمینه را برای استفاده از miR-143 به‌عنوان یک ابزار تشخیصی و درمانی در بیماری‌های ریوی فراهم می‌کند (۴).

نتیجه‌گیری

مطالعات اخیر نشان می‌دهند که miR-143 می‌تواند نقش تعیین‌کننده‌ای در بیماری‌های ریوی ایفا کند. این microRNA نه تنها در کنترل فرآیندهای التهابی و فیروزی مؤثر است، بلکه پتانسیل بالایی برای استفاده به‌عنوان نشانگر زیستی و حتی درمان‌های هدفمند در بیماری‌های مزمن ریوی دارد. با توجه به ارتباط miR-143 با مسیرهای مولکولی کلیدی در آسیب‌های ریوی، تحقیق بیشتر در این زمینه می‌تواند به بهبود تشخیص و درمان بیماری‌های ریوی کمک شایانی کند.

تشکر و قدردانی

از اساتید دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله سرکار خانم دکتر انسیه واحدی فوق تخصص ریه، دکتر محمدرضا نورانی متخصص بافت‌شناسی و دکتر محمود تولایی متخصص ژنتیک انسانی جهت همراهی و همکاری کمال تشکر را داریم. نویسندگان هیچ تضاد منافی را اعلام نمی‌کنند.

منابع

1. Ambros, V., 2004. The functions of animal microRNAs. *Nature*, 431(7006):350-355.
2. Bartel, D.P., 2009. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*, 136(2):215-233.
3. Du, Y., Zhang, X., Li, H., Wang, J., 2021. MicroRNA-143 as a key regulator in chronic lung diseases and its therapeutic potential. *Frontiers in Medicine*, 8: 457.

14. Sweeney, T., Brown, L., Garcia, R., Nelson, F., 2018. Sulfur mustard and its effects on respiratory function: A review of clinical findings and pathophysiology. *Toxicological Sciences*, 65(4):426-433.
15. Wu, J., Zhao, B., Zhang, H., Liu, G., 2020. MiR-143 as a biomarker for environmental lung damage. *Toxicology Letters*, 333:35-42.
16. Xie, H., Sun, Q., Wang, L., Cheng, Y., 2021. Sulfur compounds and their roles in lung diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1):21.
17. Yang, S., Li, F., Zhou, Y., Chen, K., 2020. MicroRNA-143 in chronic lung disease: A new therapeutic target? *Journal of Thoracic Disease*, 12(5):1827-1838.
18. Yang, X., Liu, Z., Zhao, M., Wang, N., 2013. The role of microRNA-143 in the regulation of fibrotic diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1832(11):2155-2165.
19. Yang, Y., Zhao, X., Li, W., Sun, P., 2021. MicroRNA-143 as a novel therapeutic target in pulmonary fibrosis. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 23:1-9.
20. Yang, Y., Wu, Q., Zhang, L., Chen, J., 2021. MicroRNA-143 and environmental pollutants: Implications for lung injury and disease. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 81:103507.
21. Zhang, Z., Xu, T., Wang, B., Liu, Y., 2020. The role of miR-143 in pulmonary fibrosis and inflammation. *Journal of Cellular Physiology*, 235(4):3312-3322.
22. Zhao L., Ma J., Sun R., Yang W., 2020. MicroRNA-143 regulates inflammation and fibrosis in lung diseases. *Scientific Reports*, 10(1):11234.
23. Zhao, Y., Li, H., Chen, G., Wang, Q., 2020. MicroRNA-143 in lung diseases: A review. *Journal of Medical Genetics*, 57(6):381-388.
24. Zhao, Y., Zhou, X., Liu, P., Zhang, R., 2020. MicroRNA-143 and its target genes in
4. Du, Y., Zhang, X., Li, H., Wang, J., 2021. The clinical potential of miR-143 in lung diseases. *Frontiers in Medicine*, 8:457.
5. Feng, X., Liu, Y., Chen, J., Zhao, Q., 2017. The role of miR-143 in fibrosis and its potential as a therapeutic target. *Cellular and Molecular Biology Letters*, 22(1):1-8.
6. Ji, Y., Sun, H., Liu, W., Zhao, K., 2019. Hydrogen sulfide: A key player in pulmonary diseases. *Journal of Thoracic Disease*, 11(3):749-758.
7. Li, J., Wang, P., Chen, Y., Zhou, L., 2018. The role of miR-143 in lung fibrosis and inflammation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 59(6):678-688.
8. Li, J., Zhang, T., Yang, X., Zhao, W., 2020. The role of sulfur compounds in inflammatory lung diseases. *Journal of Inflammation Research*, 13: 307-319.
9. Li, Z., Qiu, H., Sun, Y., Zhao, L., 2018. Role of miR-143 in pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(4):457-468.
10. Li, Z., Wu, M., Xu, Y., Huang, P., 2020. Sulfur compounds in pulmonary inflammation and fibrosis: The role of hydrogen sulfide. *Frontiers in Pharmacology*, 10:497.
11. Liu, J., Yang, D., Wang, X., Chen, F., 2016. The role of miR-143 in the regulation of inflammation and fibrosis in lung diseases. *Scientific Reports*, 6: 24411.
12. Patterson, A., Jones, M., Smith, R., Clarke, P., 2015. Sulfur mustard-induced lung injury and the role of microRNAs. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 78(7):368-378.
13. Pettigrew, G., Richards, B., Allen, D., White, S., 2017. Chronic lung disease in survivors of sulfur mustard exposure: Long-term effects and potential biomarkers. *Journal of Respiratory Medicine*, 112:156-164.

the pathogenesis of pulmonary fibrosis.
Experimental and Therapeutic Medicine,
20(4):2961-2967.