



lncRNA ها در بیماری مولتیپل اسکلروزیس

نسرین نصیری^{۱*}، زهرا زمانزاده^۲، آیدا مهدی پور^۳، آرین مهدی پور^۴

۱. گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

۲. گروه زیست فناوری، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید اشرفی اصفهانی، اصفهان، ایران

۳. گروه علوم تجربی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۴. گروه دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه پدیا تریچیسکی، سنت پترزبورگ، روسیه

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۱۷

پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۲۶

چاپ: بهار ۱۴۰۴

DOI:

doi.org/10.82415/NACMS.2025.1211343

کلمات کلیدی:

lncRNA، بیماری خود ایمن،

مولتیپل اسکلروزیس، بیومارکر

چکیده

بیماری مالتیپل اسکلروزیس یا ام اس، یک بیماری التهابی مزمن سیستم عصبی مرکزی (CNS) از نوع خود ایمن می باشد که با دمیلیناسیون اکسون و اختلال در پیام رسانی عصب همراه می باشد. ام اس یک بیماری چند عاملی است که ناشی از تعامل محیط، ژنتیک و عوامل اپی ژنتیکی می باشد. از جمله عوامل اپی ژنتیکی موثر در این زمینه انواع RNA های غیر کد کننده می باشند که در تنظیم بیان ژن ها موثرند. lncRNA ها، RNA های غیر کد کننده ی بلندی هستند که بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید طول دارند و نقش مهمی در تنظیم بیان ژن دارند. بیش از نیمی از lncRNA ها در سلول های سیستم عصبی مرکزی بیان می شوند و بیان آنها در تکامل و عملکرد سیستم عصبی حائز اهمیت می باشد. آن ها در تکامل قسمت های مختلف مغز و تمایز الیگودندروسیت ها و میلیناسیون دخالت دارند. همچنین مشخص شده است که بیان غیر عادی lncRNA ها با تنظیم بیان ژن ها و نیز همکاری در فرایندهای بیولوژیکی، تاثیر بسزایی در پاتوژنز و پیشرفت بیماری های سیستم ایمنی همچون ام اس داشته و نقش مهمی را در تنظیم عملکرد ایمنولوژی ایفاء می کنند.

طی مطالعه ی مروری حاضر بررسی مقاله های متعدد در زمینه ی تاثیر lncRNA ها بر بیماری ام اس نشان می دهد که lncRNA های HOTAIR، NEAT1، TUG6، ENST00000491934.2، HSP90AA4P، XR-132575.3، lnc DC در بیماری ام اس موثر بوده و lncRNA های GAS5، UC.341، RN7SK، PANDA، THRIL، ENSG00000231898.3، XLOC-010881، TOB1-AS1، linc_MAF- و ENSG00000233392.1 و FAS-AS1، PVT1 lncRNA های 4 با افزایش بیان و ENSG00000259906.1 و XLOC-010931 با کاهش بیان در افراد بیمار نسبت به افراد سالم و UCA1 و CCAT2 با تفاوت بیان میان زنان بیمار و سالم بالای ۴۰ سال همراه است. بیان غیر عادی lncRNA ها در پاتوژنز و پیشرفت بیماری ام اس موثر بوده و امید است با مطالعه بر روی آن ها راه درمانی جدید و نیز بیومارکری جهت تشخیص زود هنگام و ارزیابی درمان ها و سیر بیماری ارائه شود.

* نویسنده مسئول: Email

nasrinnasiri128@yahoo.com

مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس^۱ یک بیماری التهابی خودایمن^۲ مزمن سیستم عصبی مرکزی^۳ (CNS) می باشد که توسط Tcell های CD4+ واسطه گری می شود. این بیماری با دمیالینه شدن اکسون^۴ و آسیب عصبی شناسایی می شود (۱)، (۲). بررسی های اپیدمیولوژیک نشان می دهد که بیشترین میزان شیوع ام اس در اروپای شمالی دیده می شود و به گزاری از مرکز ام اس ایران، کشور ایران در ابتدا به بیماری ام اس جزء ده کشور اول دنیا است. پاتوژن این بیماری پیچیده بنظر می رسد و عوامل محیطی، ژنتیکی و اپی ژنتیکی به عنوان فاکتورهای خطر در این بیماری موثر می باشند. تغییرات اپی-ژنتیک مانند متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون و RNA- های غیر کد کننده ی پس از نسخه برداری ممکن است بر شروع و پیشرفت بیماری ام اس تاثیر داشته باشد (۳).

^۵lncRNA ها، RNA های غیر کد کننده ی بلند تنظیمی می باشند که ترجمه نشده و پروتئین رمز نمی کنند و تنها تعداد بسیار اندکی از آنها پپتیدهای کوچکی تولید می کنند. آن ها طولی بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید داشته و در ژنوم یوکاریوت ها وجود دارند (۴، ۵). lncRNA ها در انواع فرایند- های بیولوژیکی دخالت می کنند و گزارش شده است که در بیماری های از بین برنده ی عصب، دیابت، سرطان و بیماری های قلبی- عروقی نقش دارند (۶، ۷). بعلاوه آن ها در تنظیم عملکردهای حیاتی مانند حفظ سلول های بنیادی عصبی، نورونزایی، گلیوژن، هموستاز و اتصالات سیناپتیک دخالت دارند. شواهد نشان می دهد که lncRNA ها نقش کلیدی در تنظیم عملکردهای سیستم ایمنی دارند. بنابراین lncRNA ها ممکن است در بیماری ام اس نیز که یک بیماری خود ایمن است، موثر باشند ولی نقش دقیق آن ها در پاتوژن بیماری ام

اس هنوز بطور کامل مشخص نیست (۵، ۸). شناسایی نحوه ساخت و عملکرد lncRNA ها در بیماری های خود ایمن هنوز نیاز به مطالعات بیشتری دارد. در مجموع مطالعات کاربردی عملکرد بیولوژی lncRNA ها و بیماری های خود ایمن مانند ام اس می تواند در آینده باعث افزایش درک بیماری ها و پاتوژن آنها شود و همچنین تشخیص کلینیکال و مهار بیماری های خود ایمن مبهمی چون ام اس بواسطه ی lncRNA ها عملی گردد.

مواد و روش کار

در مطالعه ی مروری حاضر با بررسی در پایگاه NCBI و مقاله های متعدد در زمینه ی تاثیر lncRNA ها بر بیماری ام اس، کلید واژه ها مشخص شده و در این زمینه اطلاعات جمع آوری و مورد استفاده قرار گرفت.

نتایج

lncRNA ها نقش کلیدی را در تنظیم عملکرد سیستم ایمنی ایفا می کنند که در ابتدا به بیماری ام اس موثر می باشند (۹). lncRNA ی GAS5^۶ با نقش تله مانند خود گیرنده ی گلوکوکورتیکوئید (GR) را به دام انداخته و از نسخه برداری ژن های هدف ممانعت بعمل می آورد در نتیجه از رشد سلول جلوگیری کرده و موجب مرگ سلولی می گردد (۱۰). این lncRNA بدلیل ممانعت از تقسیم سلولی می تواند در پاتوژن ام اس و در تنظیم بیان ژن NR3C1^۸ نقش داشته باشد. بیان GAS5 و ژن NR3C1 در بیماران مبتلا به ام اس بررسی گردیده است و نتایج حاکی از افزایش بیان GAS5 در خون بیماران مبتلا به ام اس در مقایسه با افراد سالم می باشد. این یافته ها بر اینکه GAS5 ممکن است نقش مهمی را در اتیولوژی مولکولی و درمانی ام اس ایفا کند، اشاره دارد (۱۱).

^۵ Long non coding RNA

^۶ Growth Arrest Specifiess

^۷ Glucocorticoid Reseptor

^۸ Nuclear Receptor subfamily 3 group C member 1

^۱ Multiple sclerosis (MS)

^۲ Auto immune

^۳ Central Nervous System

^۴ Demyelination of axon

در مطالعه‌ای که توسط فانگ ژانگ^۹ و همکارانش در سال ۲۰۱۶ انجام شد، عملکردهای lncRNAها بر مبنای هم‌بیانی ژن‌ها و فرایندهای آنالیز بیولوژیکی تحت مطالعه قرار گرفت و مقدار lncRNAها مانند mRNAها در خون محیطی بیماران ام‌اس و افراد سالم بعنوان گروه کنترل بررسی شدند و رابطه‌ای میان lncRNA و mRNA مشخص گردید. در نتایج این مطالعه آمده است که در بیماران مبتلا به ام‌اس نسبت به گروه کنترل سالم بیان ۲۳۵۳ عدد lncRNA و ۱۰۳۷ عدد mRNA افزایش و ۳۸۹ عدد lncRNA و ۲۷۹ mRNA کاهش می‌یابد. در مقایسه‌ای که ما بین افراد مبتلا به ام‌اس و افراد سالم کنترل انجام گرفت، lncRNAها با اتصال به ژن‌های هدف در تنظیم هدایت اکسون، فعالیت گیرنده‌های هدایت اکسون و تنظیم کموتاکسی سلول‌های اندوتلیال^{۱۰} ارتباط داشتند. بسیاری از آن‌ها در پاتوژنز ایمنی بیماری ام‌اس نقش داشتند، بنابراین این نتایج اطلاعات جدیدی را برای مطالعات بیشتر بر روی ام‌اس فراهم می‌کند. یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که lncRNAی بیان شده‌ی متفاوت ممکن است در فرایند ام‌اس مهم باشد. با این حال مکانیسم‌های مولکولی خاص و عملکردهای بیولوژی این lncRNAها در پاتوژنز ام‌اس نیازمند مطالعه بیشتر است (۹). با استفاده از مطالعات بیوانفورماتیک می‌توان پیش‌بینی کرد که lncRNAهای متمایز بیان شده احتمالاً قادر به تنظیم بیان ژن بصورت سیس و ترانس می‌باشند (۱۲). در تنظیمات سیس زمانی که یک lncRNA رونویسی می‌شود، بر بیان ژن‌های مجاور تاثیر می‌گذارد. با غربالگری ژن‌های هم‌بیان در نزدیکی lncRNAهای بیان شده‌ی مختلف، بسیاری از ژن‌های هدف تنظیم‌کننده سیس کشف شدند. بعنوان مثال ژن HOXC9 ممکن است هدف lncRNA UC.341 باشد که در خون محیطی بیماران مبتلا به ام‌اس ۲,۹ برابر افزایش بیان نشان

داده است. گزارش شده که HOXC9 موجب تنظیمات مجموعه‌ای از ژن‌ها برای هماهنگی فرایندهای سلول‌های مختلف در تمایز عصب می‌شود (۹).

مثال دیگر از تنظیم سیس ژن DDIT4 است که بالا دست ENS00000491934.2 می‌باشد و ۲/۸۷ برابر افزایش بیان را در بیماران ام‌اس نسبت به افراد سالم نشان می‌دهد. پروتئین DDIT به میتوکندری متصل شده و نقش مهمی را در کاهش تولید و انتشار^{۱۱} ROS ایفا می‌کند که یکی از عوامل مهم پاتوژنز در ام‌اس می‌باشد (۱۳, ۱۴). داده‌ها نشان می‌دهد که بیان DDIT4 برای بقاء سلول‌های بنیادی ضروری می‌باشد زیرا تنها سلول‌هایی که بیان بالایی از این ژن دارند قادر به مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو (ROS) هستند. سلول‌هایی که این ژن‌ها را به اندازه‌ی کافی بیان نمی‌کنند احتمالاً قبل از رسیدن به حالت بالغ می‌میرند، بنابراین تصور می‌شود که lncRNAهای ENS00000491934.2 و HSP90AA4P ممکن است در پاتوفیزیولوژی ام‌اس با تنظیم بیان ژن‌های HOXC9 و DDIT4 دخیل باشند. در مدل ترانس lncRNA می‌تواند بر روی ژن‌های هدف خود از طریق اتصال به فاکتورهای رونویسی عمل کند. برای مثال lncRNA XR-132575.3 می‌تواند نسخه برداری NKX2-5 را تحت تاثیر قرار دهد (۹). اولین گزارش در مورد بیان lncRNAهای HOTAIR^{۱۲} و ANRIL^{۱۳} در بیماران مبتلا به ام‌اس در زمینه‌ی عملکرد ویتامین D توسط پهلوان و همکارانش در سال ۲۰۱۷ انجام گرفت. در این مطالعه نشان داده شد که lncRNA HOTAIR با پاتوژنز بیماری ام‌اس در ارتباط می‌باشد ولی در مورد lncRNA ANRIL این ارتباط دیده نشد (۱۵). حساسیت سلول به HOTAIR و مهار فاکتور نکروز تومور α (TNFα)، آپوپتوز را القاء می‌کند و بطور خاص در پاتوژنز سرطان دخیل می‌باشد. اطلاعات کمی

^۱ HOX transcript antisense intergenic RNA

^۱ Antisense lncRNA of the NK4 locus

^۹Fang Zhang

^۱ Regulation of endothelial cell chemotaxis

^۱ Reactive Oxygen Sensitive ^۱

در مورد بیان HOTAIR و اثرات آن در بیماری‌های وابسته به سیستم ایمنی مانند ام اس وجود دارد. عملکرد ویتامین D بعنوان یک عامل اپیژنتیک بواسطه‌ی lncRNAها تنظیم می‌گردد (۴). بنظر می‌رسد که ویتامین D تاثیر بسزایی در بیان HOTAIR و مکانیسم‌های مربوط به التهاب دارد که در پاتوژنز بیماری ام اس و انسفالومیلیت^۱ ادخیل می‌باشد (۱۵). جایگاه این lncRNA داخل خوشه ژنی HOX C بر روی کروموزوم ۱۲ می‌باشد. رین و همکارانش در سال ۲۰۰۷ نشان داده‌اند که HOTAIR بر کروماتین خاموش کننده HOX D بر روی کروموزوم ۲ می‌باشد. HOTAIR عملکرد زیستی خود را با فراخواندن و اتصال مجموعه‌های بازآرایی کروماتین به HOX D اعمال می‌کند. در واقع این lncRNA موجب تنظیم بیان ژنهای HOX انسانی می‌شود و نقش مهمی در تنظیم اپیژنتیک دارد (۱۴، ۱۶). lncRNAی ANRIL در بیماری‌های چند شکلی بعنوان یک نقطه‌ی داغ بشمار می‌رود. این lncRNA باعث کنترل تقسیم سلولی شده و نسبت به پاسخ‌های التهابی نقش تنظیمی دارد. این lncRNA از طریق عملکرد اپیژنتیکی بر بیان ژن مجاور خود که CDKN2 A/B است تاثیر می‌گذارد (۱۷). سانتورو و همکارانش طی تحقیقاتی نشان دادند که سه lncRNAی^{۱۵} NEAT1 و RN7SK^{۱۶} TUG1 نقش مهمی را در فرایندهای از بین برنده‌ی عصب بازی می‌کنند که این نتایج حاکی از آن است که این lncRNAها ممکن است در پاتوژنز بیماری ام اس ادخیل باشند (۱۸). به نظر می‌رسد مشارکت NEAT1 در ساخت Para speckle در سیگنالینگ TLR³ اهمیت داشته باشد (۱۸). Para speckleها برای رونوشت برداری توسط RNA pol II در هسته لازم بوده و در باز کردن

DNA و فرایندهای رونویسی و نیز پردازش نقش ایفا می‌کنند (۱۹). آن‌ها پس از رونویسی با نگهداری از mRNA می‌پردازش شده می‌توانند بیان ژن را تنظیم کنند (۲۰). NEAT1 بیان IL8 را با دور نگه داشتن یک پروتئین Para speckle سرکوب کننده از پروموتور، افزایش می‌دهد بنابراین IL-8 در سرم افراد مبتلا به RMS^۳ و همچنین در مغز افراد بیمار افزایش می‌یابد (۱۸).

lncRNAی دیگر TUG1 می‌باشد که هدف پائین دست ژن P53 است، که در فرایند آپوپتوز و از بین رفتن عصب ادخیل می‌باشد. lncRNA RN7SK قسمتی از کمپلکس کیناز سلولی PTEFb را سرکوب می‌کند که در تمایز سلولهای T CD4⁺ ادخیل می‌باشد. این lncRNA می‌تواند بعنوان یک عنصر التهاب در بیماری ام اس و بیماری IIM^{۲۰} موثر باشد. مشخص شده است که lncRNA RN7SK در هر دو این بیماری‌ها افزایش بیان نشان می‌دهد (۱۸). lncRNAی^{۲۱} PANDA بطور معناداری در خون محیطی افراد بیمار نسبت به افراد سالم افزایش بیان دارد. این lncRNA با اتصال به فاکتور رونویسی NF-YA در مهار آپوپتوز نقش دارد (۲۱). همچنین سه lncRNAی ENSG00000231898.3 و XLOC-009626 و نیز XLOC-010881 در بیماران مبتلا به ام اس نسبت به افراد سالم افزایش و سه lncRNAی ENSG00000233392.1، ENSG00000259906.1 و XLOC-010931 در افراد بیمار کاهش بیان نشان می‌دهند (۹). در تحقیقی دیگر نشان داده شد که lncRNAی^{۲۲} THRIL در افراد بیمار نسبت به افراد سالم افزایش بیان داشت و lncRNAهای^{۲۳} PVT-1 و FAS-AS1^{۲۴} دارای کاهش بیان بود که عملکرد آنها در

² Idiopathic Inflammatory Myopathy

² P21 associated ncRNA DNA damage activated

² TNF- α and heterogenous nuclear ribonucleoprotein L

² Plasmacytoma variant translocation 1

² Fas cell surface deat receptor⁴ antisense 1

¹ Encephalomyelitis

¹ Nuclear Enriched Abundant transcript 1

¹ Taurin up-regulated 1

¹ 7SK small nuclear RNA

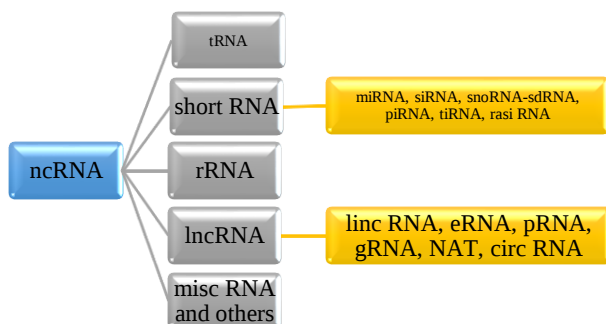
¹ Tool like reseptor 3

¹ Relapsing Remitting Multiple Sclerosis

ام اس هنوز در ابتدای مسیر بوده و مستلزم تحقیقات بیشتری می باشد.

بحث

بیماری ام اس یک بیماری التهابی با منشا خود ایمنی است که سیستم اعصاب مرکزی را درگیر می کند (۲۷). نتایج تحقیقات اخیر نشان می دهد که بیان غیر عادی lncRNAها و تنظیمات آنها بر روی بیان ژن ها می تواند بر ایجاد و سیر پیشرفت بیماری موثر باشد و تفاوت های معنی داری در سطح بیان lncRNAها در افراد بیمار مبتلا به ام اس نسبت به افراد سالم وجود دارد. همچنین RNAهای غیر کد کننده در حفظ و نگهداری هموستاز بافت و سایر فرایندهای فیزیولوژیک هسته می توانند موثر باشند (۲۵، ۲۶). آنها محافظت شدگی کمتری در یک گونه دارند و بیان آنها در بافت و سلول دارای الگوی ویژه ای بوده و در سطح پائین و بیشتر در مغز و بیضه بیان می شوند (۲۸).



شکل ۱- تقسیم بندی RNAهای غیر کد کننده: lncRNAها را بر اساس مشخصاتشان به گروه های (۱) enhancer lncRNA (eRNAs) که از تقویت کننده های ژنی رونوشت برداری می شود. (۲) CircRNA که رده ی

پاتوژن بیماری ام اس هنوز بخوبی شناخته نشده است (۲۲). در سال های اخیر ژانگ و همکارانش نشان دادند که linc^{۲۹}MAF-4 افزایش بیان معناداری در PBMCS افراد مبتلا به ام اس نسبت به افراد سالم دارد. خاصیت بازدارندگی MAF که یک فاکتور رونویسی سلول Th2 است، باعث تسهیل در تمایز Th1 و محدودیت در تمایز Th2 می گردد. بنابراین linc^{۲۹}MAF-4 با هدف قرار دادن MAF در تنظیم تمایز Th1 و Th2 نسبت Th1 را بر Th2 افزایش داده و باعث ایجاد بیماری می گردد (۲۳). در مطالعه ای میزان بیان ژن lncRNA TOB1-AS1 در سلول های سفید خون محیطی بیماران ام اس از نوع عود کننده- بهبود یابنده در مقایسه با افراد سالم بررسی شد. نتایج افزایش معنی دار بیان TOB1 را در بیماران نسبت به افراد کنترل نشان داد که در مردان و زنان این بیان متفاوت بود که نشان دهنده ی تاثیر احتمالی هورمون های جنسی بر روی این ژن است. نتایج این مطالعه نقش احتمالی ژن TOB1-AS1 را در پاتوژن بیماری مولتیپل اسکلروزیس نشان می دهد (۲۴). در رابطه با بیان دو lncRNA^{۲۶} UCA1^{۲۷} و CCAT^{۲۷} میان افراد بیمار و سالم تفاوتی دیده نشده است ولی تفاوت معناداری در بیان این دو lncRNA میان زنان بیمار و سالم بالای ۴۰ سال مشاهده شده است. نتایج نشان می دهد که اثرات این دو lncRNA با هم بر روی پاتوژن بیماری ام اس موثر بوده که بر مسیر سیگنالینگ سلولی چون WNT و NF-Kb تاثیر می گذارند (۲۱). بطور کلی مطالعات اخیر نشان می دهد که lncRNAها نقش مهمی در تنظیم بیان ژن دارند و بیان غیر عادی آنها اغلب در پاتوژن و پیشرفت بسیاری از بیماری ها دخیل می باشند و بطور نزدیک با سیستم ایمنی در ارتباط هستند (۲۵، ۲۶). به هر جهت تشخیص تغییرات lncRNAها در بیماری

² Cancer Associated Transcript 2

² Long intervening non coding RNA

² Urothelial Carcinoma Associated 1

خطای رونویسی از lncRNAهای متفاوت در پاسخ به فعال سازی سلولهای ایمنی دیده می شود (۳۴). در مجموع اگر چه هزاران lncRNA در ژنوم پستانداران توسط آنالیز بیو-انفورماتیک از داده های نسخه برداری شده شناسایی شده اند، ولی دانش ما از خصوصیات کاربردی آنها بعنوان یک سطح نظارتی تاثیرگذار بر سیستم ایمنی و عملکرد آن، تا حد زیادی ناقص است (۳۵).

نتیجه گیری کلی

با توجه به تحقیقات اخیر که انجام شده است، نتایج نشان دهنده ای این است که بیان غیر عادی lncRNAها و تنظیمات آنها بر روی بیان ژن ها می تواند بر ایجاد و سیر پیشرفت بیماری موثر باشد و تفاوت های معنی داری در سطح بیان lncRNAها در افراد بیمار مبتلا به ام اس نسبت به افراد سالم وجود دارد. در آینده ای نزدیک با برنامه های کاربردی در شرایط آزمایشگاه و بدن انسان، شاهد پیشرفت تکنیک های بیولوژی مولکولی همانند برش های ژنی و تولید توالی های ژنی خواهیم بود که شاید دستکاری lncRNAها بتواند در درمان بیماری های خودایمن سودمند باشد. مطالعات گسترده بر روی lncRNAها و مکانیسم ویژه ای آنها می تواند امید زیادی را در محققین حوزه ژنتیک برای درمان بیماری های پیچیده ای مانند سرطان و بیماری های خود ایمن از جمله ام اس ایجاد کند. امید است تحقیقات بر روی lncRNAها راه درمانی برای بیماران و نیز بیومارکری برای ارزیابی تلاشهای درمانی و سیر پیشرفت بیماری ارائه دهد.

جدیدی از lncRNAها هستند که بصورت حلقوی می باشند. (۳) ultra lncRNA-a (activated lncRNA gene) (۴) conserved elements gene (pseudogene) (۵) telomere associated noncoding RNA (TERRAs) transcribed Ultra Conserved Regions (TUCRs) (۶) طبقه بندی می کنند.

همانگونه که قبلا اشاره شد lncRNAها نقش مهمی در بیماری های خودایمن مانند ام اس بازی می کنند (۲۹). در بیماری ام اس سلول های ایمنی موجود در خون محیطی در پاسخ به فرایندهای التهابی ناشی از عوامل پاتوژن، فعال شده، از سد خونی مغزی عبور کرده و می توانند آنتی بادی هایی را آزاد کنند که غلاف میلین و سلول های گلیا^۸ را هدف قرار دهد و منجر به مرگ سلولی الیگودندروسیت ها شده که در نهایت موجب فاگوسیت شدن میلین مرده و تخریب شده، توسط ماکروفاژها می شود. از بین رفتن میلین منجر به کاهش تحریک پذیری و مختل شدن انتقال عصبی می گردد (۳۰). (۳۱). مشخص شده است که lncRNAها در پاتوژن بیماری های التهابی خودایمن مانند اریتماتوزیس لوپوس سیستمیک^۲، آرتریت روماتوئید^۳، پسوریازیس^۱، سندروم شوگرن اولیه^{۳۲} و مالتیپل اسکلروزیس از طریق تاثیر بر فاکتورهای تنظیمی تعدادی از ژن ها و مسیرهای آنها همچون سیگنالینگ حائز اهمیت می باشند (۴، ۳۲). فعالیت متفاوت سلول های ایمنی و توسعه نامتعادل سلول های B، T و NK در بیماری های خود ایمن می تواند بطور مستقیم با lncRNAها ارتباط داشته باشند (۲۹). lncRNAها با اثر تنظیم کنندگی بر تعامل پروتئین- پروتئین قسمت های مهم فرایندهای ایمنی (واسطه های التهابی، تمایز و مهاجرت سلول) را تحت کنترل قرار می دهد (۳۳). در شرایط مختلف پاتولوژیکی مانند سرطان و بیماری های سیستم عصبی،

¹ Psoriasis
³ Primary Sjogren's Syndrome²

⁸ gelia cells
² Systemic Lupus Erythematosus
³ Rheumatoid Arthritis⁰

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از اساتید گرانقدر حوزه ژنتیک و بیوتکنولوژی
دانشگاه شهید اشرفی اصفهانی (ره)، دانشگاه اصفهان و
دانشگاه آزاد شهرکرد کمال امتنان و سپاس داریم.

مراجع

1. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nature immunology*. 2007;8(9):913.
2. Zamanzadeh Z, Ahangari G, Ataei M, Pouragahi S, Nabavi SM, et al. Association of new putative epitopes of myelin proteolipid protein (58-74) with pathogenesis of multiple sclerosis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2016;15(5):394-402.
3. Calabrese R, Valentini E, Ciccarone F, Guastafierro T, Bacalini MG, et al. TET2 gene expression and 5-hydroxymethylcytosine level in multiple sclerosis peripheral blood cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2014;1842(7):1130-6.
4. Singh RP, Massachi I, Manickavel S, Singh S, Rao NP, et al. The role of miRNA in inflammation and autoimmunity. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(12):1160-5.
5. Song X, Cao G, Jing L, Lin S, Wang X, et al. Analysing the relationship between lnc RNA and protein-coding gene and the role of lnc RNA as ce RNA in pulmonary fibrosis. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2014;18(6):991-1003.
6. Carrieri C, Forrest AR, Santoro C, Persichetti F, Carninci P, et al. Expression analysis of the long non-coding RNA antisense to Uchl1 (AS Uchl1) during dopaminergic cells' differentiation in vitro and in neurochemical models of Parkinson's disease. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015;9:114.
7. Chang YN, Zhang K, Hu ZM, Qi HX, Shi ZM, et al. Hypoxia-regulated lncRNAs in cancer. *Gene*. 2016;575(1):1-8.
8. Wan G, Hu X, Liu Y, Han C, Sood AK, et al. A novel non-coding RNA lncRNA-JADE connects DNA damage signalling to histone H4 acetylation. *The EMBO journal*. 2013;32(21):2833-47.
9. Zhang F, Gao C, Ma XF, Peng XL, Zhang RX, et al. Expression Profile of Long Noncoding RNA s in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Multiple Sclerosis Patients. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2016;22(4):298-305.
10. Kugel JF, Goodrich JA. Non-coding RNAs: key regulators of mammalian transcription. *Trends in biochemical sciences*. 2012;37(4):144-51.
11. Gharesouran J, Taheri M, Sayad A, Ghafouri Fard S, Mazdeh M, et al. The growth arrest-specific transcript 5 (GAS5) and nuclear receptor subfamily 3 group C member 1 (NR3C1): novel markers involved in multiple sclerosis. *International journal of molecular and cellular medicine*. 2018;7(2):102.
12. Bassett AR, Akhtar A, Barlow DP, Bird AP, Brockdorff N, et al. Science forum: considerations when investigating lncRNA function in vivo. *elife*. 2014;3:e03058.
13. Horak P, Crawford AR, Vadysirirack DD, Nash ZM, DeYoung MP, et al. Negative feedback control of HIF-1 through REDD1-regulated ROS suppresses tumorigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(10):4675-80.
14. Mao L, Ding J, Zha Y, Yang L, McCarthy BA, et al. HOXC9 links cell-cycle exit and neuronal differentiation and is a prognostic marker in neuroblastoma. *Cancer research*. 2011;71(12):4314-24.
15. Pahlevan Kakhki M, Nikravesht A, Shirvani Farsani Z, Sahraian MA, Behmanesh M. HOTAIR but not ANRIL long non-coding RNA contributes to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Immunology*. 2018;153(4):479-87.
16. Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *cell*. 2007;129(7):1311-23.
17. Yap KL, Li S, Muñoz Cabello AM, Raguz S, Zeng L, Mujtaba S, et al. Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a. *Molecular cell*. 2010;38(5):662-74.
18. Santoro M, Nociti V, Lucchini M, De Fino C, Losavio FA, et al. Expression profile of long non-coding RNAs in serum of patients with multiple sclerosis. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2016;59(1):18-23.
19. Sunwoo H, Dinger ME, Wilusz JE, Amaral PP, Mattick JS, et al. MEN ε/β nuclear-retained non-coding RNAs are up-regulated upon muscle differentiation and are essential components of

- paraspeckles. *Genome research*. 2009;1.۵۹-۳۴۷:(۳)۹
20. Clemson CM, Hutchinson JN, Sara SA, Ensminger AW, Fox AH, et al. An architectural role for a nuclear noncoding RNA: NEAT1 RNA is essential for the structure of paraspeckles. *Molecular cell*. 2009;33(6):717-26.
21. Dastmalchi R, Omrani MD, Mazdeh M, Arsang-Jang S, Movafagh A, et al. Expression of Long Non-Coding RNAs (UCA1 and CCAT2) in the Blood of Multiple Sclerosis Patients. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2018;20.(۸)
22. Eftekharian MM, Ghafouri Fard S, Soudyab M, Omrani MD, Rahimi M, et al. Expression analysis of long non-coding RNAs in the blood of multiple sclerosis patients. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2017;63(3-4):333-41.
23. Zhang F, Liu G, Wei C, Gao C, Hao J. Linc-MAF-4 regulates Th1/Th2 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis by targeting MAF. *The FASEB Journal*. 2016;31(2):519-25.
24. Dehghanzad R, Kakhki MP, Alikhah A, Sahraian MA, Behmanesh M. The Putative Association of TOB1-AS1 Long Non-coding RNA with Immune Tolerance: A Study on Multiple Sclerosis Patients. *Neuromolecular medicine*. 2019:1-11.
25. Moran VA, Perera RJ, Khalil AM. Emerging functional and mechanistic paradigms of mammalian long non-coding RNAs. *Nucleic acids research*. 2012;40(14):63.۴۰۰-۹۱
26. Sun L, Goff LA, Trapnell C, Alexander R, Lo KA, et al. Long noncoding RNAs regulate adipogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(9):3387-92.
27. Zamanzadeh Z, Ataei M, Nabavi SM, Ahangari G, Sadeghi M, et al. In Silico Perspectives on the Prediction of the PLP's Epitopes involved in Multiple Sclerosis. *Iranian journal of biotechnology*. 2017;15(1):10.
28. Pauli A, Valen E, Lin MF, Garber M, Vastenhouw NL, et al. Systematic identification of long noncoding RNAs expressed during zebrafish embryogenesis. *Genome research*. 2012;22(3):577-91.
29. Sigdel KR, Cheng A, Wang Y, Duan L, Zhang Y. The emerging functions of long noncoding RNA in immune cells: autoimmune diseases. *Journal of immunology research*. 2015;2015.
30. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*. 2006;52(1):61-76.
31. Pouragahi S, Nassiri Asl M, Sahraian MA, Sadeghi M, Zamanzadeh Z, et al. Utility of Myelin Basic Protein as an Early Prognostic Biomarker in Multiple Sclerosis. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2017;19.(۳)
32. Jimenez SA, Piera-Velazquez S. Potential role of human-specific genes, human-specific microRNAs and human-specific non-coding regulatory RNAs in the pathogenesis of Systemic Sclerosis and Sjögren's Syndrome. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(11):1046-51.
33. Wang P, Xue Y, Han Y, Lin L, Wu C, et al. The STAT3-binding long noncoding RNA Inc-DC controls human dendritic cell differentiation. *Science*. 2014;344(6181):310-3.
34. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nature reviews genetics*. 2011;12(12):861.
35. Spurlock III CF, Tossberg JT, Guo Y, Collier SP, Crooke III PS, et al. Expression and functions of long noncoding RNAs during human T helper cell differentiation. *Nature communications*. 2015;6:6932.

lncRNAs in multiple sclerosis

Nasiri N^{*1}, Zamanzadeh Z², Mahdipour A³, Mahdipour A⁴

1. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
 2. Department of Biotechnology, Faculty of Biological Sciences and Technology, Shahid Ashrafi Isfahani University, Esfahan, Iran
 3. Department of Experimental Sciences, Isfahan University, Isfahan, Iran
 4. Department of Dentistry, Faculty of Dentistry, Pedia Trichisky University, St. Petersburg, Russia
- *Corresponding author:** nasrinnasiri128@yahoo.com

Abstract

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory and Autoimmune disease of the CNS, which is associated with axon demyelination and disruption of nerve signaling. MS is a multifactorial disease caused by the interaction of environment, genetics and epigenetic factors. Among the effective epigenetic factors in this field are types of ncRNAs that are effective in regulating gene expression. lncRNAs are long non-coding RNAs that are more than 200 nucleotides long and play an important role in regulating gene expression. More than half of lncRNAs are expressed in the cells of the central nervous system, their expression is important in the development and function of the nervous system. They are involved in the development of different parts of the brain, the differentiation of oligodendrocytes and myelination. It has also been found, the abnormal expression of lncRNAs by regulating gene expression and cooperation in biological processes has a significant impact on the pathogenesis and progression of immune system diseases like MS and plays an important role in regulating the function of immunology. In the present review study, a review of articles on the effect of lncRNAs on MS shows that lncRNAs like HOTAIR, NEAT1, TUG6, ENST00000491934.2, HSP90AA4P, XR-132575.3, lnc DC are effective in MS, GAS5, UC.341, RN7SK, PANDA, THRIL, ENSG00000231898.3, XLOC-009626, XLOC-010881, TOB1-AS1 and linc_MAF-4 with increased expression and PVT1, FAS- AS1, ENSG00000233392.1, ENSG00000259906.1 and XLOC-010931 are associated with decreased expression in patients compared to healthy individuals, and UCA1 and CCAT2 are associated with expression differences between diseased and healthy women over 40. Abnormal expression of lncRNAs is effective in the pathogenesis and progression of MS, and it is hoped that by studying them, new therapeutic approaches and biomarkers for early diagnosis and evaluation of treatments and the course of the disease will be provided.

Keywords: lncRNA, autoimmune disease, multiple sclerosis, biomarker