مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و چهارم/شماره‌ی ۳۹۶/هفته‌ی چهارم مهر ماه ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۶/۱۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۶/۳۱

اثر اینترفرون بتا بر بیان miR-145 در بیماران مبتلا به Multiple sclerosis

نعیم احتشام[۱]، محمدرضا شریفی[۲]، فریبرز خوروش[۳]، مجید خیراللهی[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ریز RNAها، RNAهای غیر کد کننده می‌باشند که انواع مختلف فرایندهای سلولی مانند تمایز و مرگ سلولی را تنظیم می‌کنند. چندین مطالعه با هدف تعیین پروفایل بیانی ریز RNAها در بیماران مبتلا به Multiple sclerosis (MS) انجام شده‌اند تا نشانگرهای زیستی مناسب حاصل شود. در مطالعات گذشته، مشخص شد که Micro RNA-145 (miR-145) افزایش بیان نشان می‌دهد. این افزایش در بیمارانی که مصرف دارو را شروع نکرده بودند، رخ داد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر مصرف داروی اینترفرون بتا بر بیان این ریز RNA در بیماران مبتلا به Multiple sclerosis انجام شد.

روش‌ها: الگوی بیان miR-145 در ۱۵ بیمار که مصرف اینترفرون بتا را شروع نکرده بودند و به اصطلاح Treatment naive بودند و ۱۵ بیمار که تحت درمان بودند و همچنین، ۱۵ فرد سالم، با استفاده از تکنیک Real-time polymerase chain reaction بررسی گردید.

یافته‌ها: سطح بیان miR-145 در بیماران Treatment naive، ۳/۹ برابر افراد سالم بودند (P = ۰/۰۰۵). در حالی که سطح بیان این ریز RNA در بین افراد سالم و بیماران تحت درمان، تفاوت معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: کاهش بیان miR-145 در بیماران تحت درمان به میزانی که به حد افراد سالم برسد، نشان دهنده‌ی این است که احتمال می‌رود بتوان از این ریز RNA به عنوان نشانگر زیستی پیش‌بینی کننده استفاده کرد.

واژگان کلیدی: اینترفرون بتا، بیان miR-145، Multiple sclerosis

ارجاع: احتشام نعیم، شریفی محمدرضا، خوروش فریبرز، خیراللهی مجید. **اثر اینترفرون بتا بر بیان miR-145 در بیماران مبتلا به Multiple sclerosis.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۹۶): ۱۰۱۸-۱۰۱۳

مقدمه

Multiple sclerosis (MS) به طور اساسی به عنوان یک بیماری خود ایمن تخریب کننده‌ی سیستم اعصاب (Neuro degenerative) شناخته می‌شود. MS بر سیستم اعصاب مرکزی (Central nervous system یا CNS) و به ویژه بافت سفید (White matter) اثر می‌گذارد و منجر به ایجاد پلاک‌ها یا ضایعاتی در مغز و نخاع می‌شود. بافت سفید حاوی فیبرهای عصبی مسؤول در انتقال پیام‌های الکتریکی در سراسر سیستم عصبی می‌باشد. علاوه بر ضایعات مغزی- نخاعی، ویژگی مهم دیگر این بیماری، از بین رفتن غلاف میلین به دلیل ماهیت خود ایمن MS و در نتیجه‌ی اختلال در تنظیم سیستم ایمنی می‌باشد. غلاف میلین با عایق کردن آکسون‌ها، اجازه‌ی انتقال سریع‌تر پیام عصبی بین سلول‌ها را می‌دهد. بنابراین، فرایند از بین رفتن میلین به کندی یا انسداد کامل مسیرهای انتقال پیام در CNS منجر می‌شود. التهاب ایجاد شده، همچنین می‌تواند بر اولیگودندروسیت‌ها که سلول‌های عصبی را تغذیه می‌کنند، اثر بگذارد. آسیب به آکسون‌ها، در واقع ناشی از تخریب عایق و کمبود مواد غذایی فراهم شده به وسیله‌ی سلول‌های احاطه کننده می‌باشد. در طی این فرایندها، Scar tissue (Sclerosis) در مناطق متعددی (Multiple) از سیستم اعصاب مرکزی ایجاد

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات بیماری‌های ارثی کودکان، پژوهشکده‌ی پیش‌گیری اولیه از بیماری‌های غیر واگیر و گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار، گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دانشیار، گروه مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های ارثی کودکان، پژوهشکده‌ی پیش‌گیری اولیه از بیماری‌های غیر واگیر و گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: مجید خیراللهی
Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir

می‌شود (۱). همانند بیشتر بیماری‌های رایج، MS به عنوان یک بیماری پیچیده دارای ویژگی‌هایی نظیر هتروژنیتی، نفوذ ناکامل، تغییرات موقتی (Temporal changes)، وراثت چندژنی، تأثیر از عوامل محیطی و استعداد ژنتیک می‌باشد. از لحاظ بالینی، پیچیدگی این بیماری به خاطر متغیر و غیر قابل پیش‌بینی بودن محل، اندازه و مدت زمان ضایعات مغزی- نخاعی می‌باشد. عدم قابلیت پیش‌بینی، می‌تواند به طیف وسیعی از علایم که در آن‌ها تعداد حملات و اپیزودهای بیماری در طی پیشرفت آن متغیر است، منجر شود (۲).

ریز RNAها، RNAهای غیر کد کننده ی کوچکی می باشند که در گیاهان و جانوران یافت می شوند و عملکرد آن ها تنظیم بیان ژن پس از رونویسی می باشد. ریز RNAها انواع مختلف فرایندهای سلولی مانند تکثیر، تمایز، متابولیسم و مرگ سلولی را تنظیم می کنند. این مولکول‌ها توسط DNA هسته‌ی یوکاریوتی کد می‌شوند و از طریق جفت شدن بازها با توالی مکملشان بر روی Messenger RNA (mRNA) ژن هدف، عملکرد خود را انجام می دهند؛ به طوری که اغلب با مهار ترجمه یا تخریب mRNA ژن یا ژن‌های هدف خود، باعث خاموشی بیان ژن می‌گردند (۳).

در انسان تخمین زده شده است که بیش از ۱۰۰۰ ریز RNA در ژنوم وجود دارد که حدود ۶۰ درصد همه‌ی ژن‌های کد کننده را تنظیم می کنند. عدم تنظیم ریز RNAها از طریق ساز و کارهای گوناگون نظیر حذف، تکثیر و جهش موجب بیماری‌های گوناگون می‌شود (٤).

به تازگی، شواهدی مبنی بر نقش مهم ریز RNAها در تکوین سلول‌های ایمنی و همچنین، تنظیم سیستم ایمنی به دست آمده است (۵). با مشخص شدن نقش اساسی ریز RNAها در تنظیم سیستم ایمنی و تکوین سلول های دستگاه عصبی، جای تعجب نخواهد بود که مطالعات اخیر، ارتباط بین عملکرد معیوب ریز RNAها و خود ایمنی را مشخص کرده‌اند (٦). چندین مطالعه با هدف تعیین پروفایل بیانی ریز RNAها در بیماران مبتلا به MS انجام شده است تا علاوه بر این که شناخت بهتری از مکانیسم مولکولی ایجاد این بیماری به دست آید، نشانگرهای زیستی مناسب پیش‌آگهی و تشخیصی نیز حاصل شود (۷).

یکی از شاخص‌ترین این ریز RNAها، Micro RNA-145 (miR-145) می باشد که در سه مطالعه‌ی مختلف به بررسی بیان آن در بیماران مبتلا به MS پرداخته شده است (۹-۸).

طی چند سال اخیر، مطالعات در زمینه‌ی یافتن نشانگر زیستی به سمت و سوی یافتن نشانگرهایی گام نهاده‌اند که بتوان بر اساس آن‌ها اثر دارو را در بیماران پیش‌بینی یا پایش کرد؛ چرا که با وجود تحقیقات صورت گرفته در زمینه‌ی ابداع داروهای مؤثر برای درمان MS، متأسفانه هنوز درمان قطعی در این زمینه مشخص نشده است که شاید یکی از دلایل آن، عدم شناخت کامل از مکانیسم مولکولی اثر داروها می‌باشد.

بنابراین، با توجه به این که بیان miR-145 در نمونه‌ی خون کامل افراد مبتلا به MS افزایش بیان قابل توجهی نشان داده است، احتمال می‌رود این ریز RNA، نقش مهمی در پاتوژنز بیماری دارد. این مطالعه، با هدف بررسی تأثیر داروی اینترفرون بتا بر بیان miR-145 در افراد MS Relapsing-remitting (RRMS) با استفاده از تکنیک Real time PCR انجام شد تا علاوه بر شناخت بهتر نسبت به اثر مولکولی دارو، شاید بتوان از آن به عنوان نشانگر پیش‌بینی کننده استفاده نمود.

روش‌ها

نمونه‌ها: بعد از دریافت رضایت‌نامه‌ی کتبی و رعایت ملاحظات اخلاقی، ۵ سی‌سی نمونه‌ی خون شرکت کنندگان در مطالعه در لوله‌های حاوی Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) جمع‌آوری و بلافاصله برای انجام مراحل بعدی به آزمایشگاه آورده شد. ۳۰ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان الزهرای (س) اصفهان در این مطالعه شرکت کردند که به دو دسته‌ی ۱۵ نفره تقسیم شدند. دسته‌ی اول، بیمارانی بودند که مصرف اینترفرون بتا را شروع نکرده بودند و به اصلاح Treatment naive بودند. دسته‌ی دوم، بیمارانی بودند که حداقل یک سال از زمان شروع مصرف دارو توسط آن‌ها گذشته بود و با توجه به بررسی‌های متخصص اعصاب، این دارو در آن‌ها به خوبی جواب داده بود. ۱۵ فرد سالم که از لحاظ سن، جنس و نژاد با بیماران همسان‌سازی شده بودند نیز به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند.

استخراج RNA و سنتز cDNA استخراج RNA حداکثر تا ۲ ساعت پس از نمونه‌گیری انجام شد و در طی این مدت، نمونه در دمای ٤ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. شیوه‌نامه‌ی استخراج RNA با استفاده از کیت Hybrid-RTM miRNA (Geneall, South Korea) طبق دستور شرکت سازنده انجام شد. پس از استخراج RNA، کمیت و کیفیت آن با روش‌های Ultraviolet (UV)، اسپکتروفتومتری و الکتروفورز بر روی ژل آگارز، بررسی شد. پس از استخراج، ۲ میکرولیتر RNA کل با استفاده از کیت miRCURY LNA™ microRNA PCR, cDNA synthesis kit (Exiqon, Denmark) به complementary DNA (cDNA) تبدیل شد.

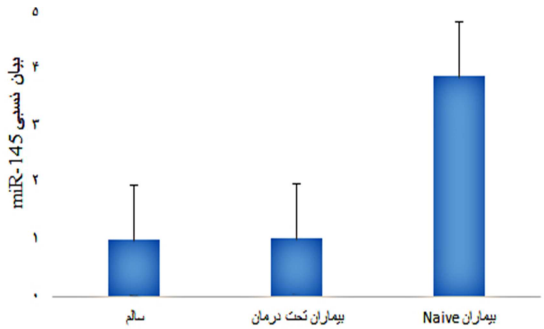
Real time PCR به دنبال سنتز cDNA، RT-PCR با کیت ExiLENT SYBR® Green master mix (دانمارک، Exiqon) انجام پذیرفت. پرایمرهای miR-145 به صورت از پیش طراحی شده (Pre-design) از شرکت Exiqon خریداری شدند. از پرایمر U6 به منظور طبیعی‌سازی داده‌ها استفاده شد. برای هر واکنش نیز ۳ بار تکرار گذاشته شد.

آنالیز آماری: پس از اتمام واکنش، با استفاده از نرم‌افزار دستگاه Real-time PCR بیان miR-145 به صورت کمی به دست آمد و آنالیزهای آماری به منظور مقایسه‌ی میانگین بیان نسبی miR-145 در سه گروه شرکت کننده در مطالعه، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) و با استفاده از شاخص‌های مرکزی و پراکندگی انجام گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۵ بیمار Treatment naive (با میانگین سنی ۱۰/۰ ± ۳۶/۰ سال و میانگین دوره‌ی بیماری ۱/۹ ± ۵/۶ سال)، ۱۵ بیمار تحت درمان با اینترفرون بتا به مدت حداقل یک سال (با میانگین سنی ۷/۸ ± ۳۳/۲ و میانگین دوره‌ی بیماری ۲/۱ ± ٤/٤ سال) و همچنین، ۱۵ فرد سالم (گروه شاهد) مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج مقایسه‌ی بیان miR-145 بین این سه گروه نشان داد که بیان این ریز RNA در افراد Treatment naive افزایش ۳/۹ برابری نشان داد ($P = ۰/۰۰۵$)؛ در حالی که بین افراد تحت درمان با افراد سالم تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (شکل ۱).



شکل ۱. مقایسه‌ی بیان Micro RNA-145 (miR-145) در بین سه دسته از افراد شرکت کننده در مطالعه

بحث

RNA یک مولکول دینامیک می‌باشد که سطوح آن در مراحل مختلف بیماری و در پاسخ به درمان تغییر می‌کند و بنابراین، می‌توان از آن به عنوان نشانگر پیش‌آگهی، تشخیصی و پیش‌بینی کننده استفاده کرد. در بیماری MS، به منظور شناخت بهتر از اثر داروهای مختلف در سطح مولکولی و به دنبال آن تنوع در پاسخ به درمان، چندین مطالعه در زمینه‌ی تعیین پروفایل بیانی ژن‌ها پس از مصرف دارو صورت گرفته است. در بیماران، مرحله‌ی عود- بهبودی بیان تعدادی از ژن‌ها متناسب با پاسخ بهتری به درمان با اینترفرون است (۱۰). از زمان کشف ریز RNAها به عنوان یکی از اجزای مهم تنظیم بیان ژن بعد از رونویسی، مطالعات مختلفی در زمینه‌ی روشن کردن نقش آن‌ها در بیماری‌زایی MS و به دنبال آن استفاده از آن‌ها به عنوان نشانگر زیستی صورت گرفته است (۱۱).

در طی سالیان اخیر، تحقیقات در این زمینه به سمت تعیین تغییرات پروفایل بیانی ریز RNAها پس از مصرف دارو سوق یافته است تا شاید بتوان از آن‌ها به عنوان نشانگر زیستی برای پایش اثر دارو استفاده کرد. بیشتر این اطلاعات، از تحقیقات مربوط به داروی Natalizumab به دست آمد (۱۵-۱۲). از مدل حیوانی این بیماری برای بررسی اثر داروی Glatiramer acetate در تنظیم بیان ریز RNAها در هنگام اوج این بیماری استفاده شد (۱٦). اثر این دارو به همراه اینترفرون بتا در مطالعه‌ی دیگری مورد بررسی قرار گرفت (۱۷).

Keller و همکاران، با مقایسه‌ی ۲۰ فرد بیمار در مرحله‌ی عود- بهبودی (RRMS) و ۱۹ فرد سالم و با استفاده از تکنیک ریزآرایه، به بررسی بیان ۸٦٦ ریز RNA پرداختند. آن‌ها این آزمایش را بر روی نمونه‌های خون کامل انجام دادند و با توجه به نتایج مشخص شد که بیان ۱٦ عدد از ریز RNAها به طور قابل توجهی در افراد بیمار کاهش یا افزایش می‌یابد که در این بین، miR-145 افزایش بیان ۳ برابری نشان داد و در نتیجه نشان دادند که می‌توان از این ریز RNA به عنوان یک نشانگر تشخیصی با اختصاصیت ۸۹/۵، حساسیت ۹۰/۰ و دقت ۸۹/۷ درصد استفاده کرد. تأثیر مصرف دارو در این مطالعه نامشخص بود (۱۸).

در مطالعه‌ی دیگری، Sondergaard و همکاران، با مقایسه‌ای که بین خون کامل ۲۰ فرد بیمار که در مرحله‌ی عود- بهبودی به سر می‌بردند و ۲۱ فرد سالم و با استفاده از تکنیک ریزآرایه باز هم افزایش بیان ۳ برابری miR-145 را در افراد بیمار نشان دادند ($P < ۰/۰۰۱$) (۸). در مقایسه‌ی بین ۲۰ فرد بیمار دارو مصرف نکرده و ۲۱ فرد سالم (گروه شاهد) باز هم نتیجه‌ی دو مطالعه‌ی قبلی مورد تأیید قرار گرفت (۹).

تنها دو مطالعه در زمینه‌ی بررسی تأثیر اینترفرون بتا بر پروفایل بیانی ریز RNAها صورت گرفته است. اولین بررسی، یک مطالعه‌ی طولی بود که در آن، یک بار پیش از شروع مصرف دارو نمونه‌گیری از ٦ بیماری که در مرحله‌ی عود- بهبودی قرار داشتند، انجام شد. سپس، اثر داروی اینترفرون بتا ۱b- در ۳ مقطع زمانی (۲، ٤ و ۳۰ روز پس از تزریق) بررسی شد. محققان این مطالعه مشاهده کردند که افزایش در بیان ژن‌های پاسخ دهنده به اینترفرون بتا، با کاهش میزان چندین ریز RNA همراه است. در این بررسی، افزایش بیان hsa-miR-16-5p و کاهش بیان hsa-miR-193a-3p و hsa-miR-193a-5p در طی درمان با اینترفرون نشان داد که ممکن است این دارو، بیان غیر طبیعی ریز RNAها را به حالت طبیعی برگرداند (۱۹).

در مطالعه‌ی دیگری، خون محیطی ٤۰ بیمار که در مرحله‌ی

عود- بهبودی قرار داشتند، قبل از شروع درمان و در دو بازه‌ی زمانی ۳ و ٦ ماه پس از شروع درمان، مورد بررسی قرار گرفت. تنها ریز RNAیی که به طور قابل توجهی تغییر بیان نشان داد و این تغییر بیان تا ٦ ماه ثابت ماند، miR-26a-5p بود (۲۰).

در این مطالعه، تأثیر اینترفرون بتا بر بیان miR-145 در افراد بیمار که در مرحله‌ی عود- بهبودی به سر می‌بردند، بررسی شد؛ چرا که این ریز RNA، یکی از چند ریز RNAیی می‌باشد که در طی مطالعات گذشته نشان داده شد که افزایش بیان قابل توجهی در افراد بیمار که در مرحله‌ی عود- بهبودی به سر می‌بردند و هنوز مصرف دارو را شروع نکرده‌اند، نشان می‌دهد و بنابراین، احتمال می‌رود در بیماری‌زایی دخیل است و از آن، می‌توان به عنوان نشانگر تشخیصی استفاده کرد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که میزان بیان miR-145 در بیماران Treatment naive افزایش بیان ۳/۹ برابری نسبت به افراد سالم نشان می‌دهد؛ در حالی که میزان بیان آن در افراد تحت درمان به میزانی کاهش یافته بود که به سطح افراد سالم رسید و بیان کننده‌ی این نکته است که مصرف این دارو، بیان miR-145 را به میزان طبیعی رسانده است. نتایج این مطالعه، درک بیشتری از مکانیسم عملکرد اینترفرون بتا در بیماران RRMS فراهم می‌کند. این نتایج نشان می‌دهد که ممکن است بخش مهمی از اثر این دارو از طریق تنظیم بیان miR-145 رخ دهد، برای مثال، از طریق تنظیم ژن‌های کد کننده‌ی عوامل رونویسی که بیان این ریز RNA را تنظیم می‌کنند. علاوه بر این، کاهش بیان miR-145 تا رسیدن به میزان طبیعی در افراد تحت درمان نشان داد که احتمال می‌رود بتوان در آینده از چنین نشانگرهایی برای پایش اثر دارو و به عنوان نشانگر پیش‌بینی کننده استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی به شماره‌ی ۳۹۳۷٦۵ می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده است.

References

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2002; 359(9313): 1221-31.
2. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Bruck W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. Brain 2005; 128(Pt 11): 2705-12.
3. Ameres SL, Zamore PD. Diversifying microRNA sequence and function. Nat Rev Mol Cell Biol 2013; 14(8): 475-88.
4. Siomi H, Siomi MC. Posttranscriptional regulation of microRNA biogenesis in animals. Mol Cell 2010; 38(3): 323-32.
5. Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103(33): 12481-6.
6. Yu D, Tan AH, Hu X, Athanasopoulos V, Simpson N, Silva DG, et al. Roquin represses autoimmunity by limiting inducible T-cell co-stimulator messenger RNA. Nature 2007; 450(7167): 299-303.
7. Gandhi R. miRNA in multiple sclerosis: search for novel biomarkers. Mult Scler 2015; 21(9): 1095-103.
8. Sondergaard HB, Hesse D, Krakauer M, Sorensen PS, Sellebjerg F. Differential microRNA expression in blood in multiple sclerosis. Mult Scler 2013; 19(14): 1849-57.
9. Gandhi R, Healy B, Gholipour T, Egorova S, Musallam A, Hussain MS, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for disease staging in multiple sclerosis. Ann Neurol 2013; 73(6): 729-40.
10. Sturzebecher S, Wandinger KP, Rosenwald A, Sathyamoorthy M, Tzou A, Mattar P, et al. Expression profiling identifies responder and non-responder phenotypes to interferon-beta in multiple sclerosis. Brain 2003; 126(Pt 6): 1419-29.
11. Jin XF, Wu N, Wang L, Li J. Circulating microRNAs: a novel class of potential biomarkers for diagnosing and prognosing central nervous system diseases. Cell Mol Neurobiol 2013; 33(5): 601-13.
12. Sievers C, Meira M, Hoffmann F, Fontoura P, Kappos L, Lindberg RL. Altered microRNA expression in B lymphocytes in multiple sclerosis: towards a better understanding of treatment effects. Clin Immunol 2012; 144(1): 70-9.
13. Munoz-Culla M, Irizar H, Castillo-Trivino T, Saenz-Cuesta M, Sepulveda L, Lopetegi I, et al. Blood miRNA expression pattern is a possible risk marker for natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patients. Mult Scler 2014; 20(14): 1851-9.
14. Ingwersen J, Menge T, Wingerath B, Kaya D, Graf J, Prozorovski T, et al. Natalizumab restores aberrant miRNA expression profile in multiple sclerosis and reveals a critical role for miR-20b. Ann Clin Transl Neurol 2015; 2(1): 43-55.
15. Meira M, Sievers C, Hoffmann F, Rasenack M, Kuhle J, Derfuss T, et al. Unraveling natalizumab effects on deregulated miR-17 expression in CD4+ T cells of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Immunol Res 2014; 2014: 897249.
16. Singh J, Deshpande M, Suhail H, Rattan R, Giri S. Targeted stage-specific inflammatory microrna profiling in urine during disease progression in experimental autoimmune encephalomyelitis: Markers of disease progression and drug response. J Neuroimmune Pharmacol 2016; 11(1): 84-97.
17. Waschbisch A, Atiya M, Linker RA, Potapov S, Schwab S, Derfuss T. Glatiramer acetate treatment normalizes deregulated microRNA expression in

relapsing remitting multiple sclerosis. PLoS One 2011; 6(9): e24604.
18. Keller A, Leidinger P, Lange J, Borries A, Schroers H, Scheffler M, et al. Multiple sclerosis: microRNA expression profiles accurately differentiate patients with relapsing-remitting disease from healthy controls. PLoS One 2009; 4(10): e7440.
19. Hecker M, Thamilarasan M, Koczan D, Schroder I, Flechtner K, Freiesleben S, et al. MicroRNA expression changes during interferon-beta treatment in the peripheral blood of multiple sclerosis patients. Int J Mol Sci 2013; 14(8): 16087-110.
20. De Felice B, Mondola P, Sasso A, Orefice G, Bresciamorra V, Vacca G, et al. Small non-coding RNA signature in multiple sclerosis patients after treatment with interferon-beta. BMC Med Genomics 2014; 7: 26.

Journal of Isfahan Medical School Received: 31.08.2016

Vol. 34, No. 396, 4th Week, October 2016 Accepted: 21.09.2016

The Effect of Beta Interferon on the Expression of miR-145 in Patients with Multiple Sclerosis

Naeim Ehtesham[1], Mohammadreza Sharifi[2], Fariborz Khorvash[3], Majid Kheirollahi[4]

Original Article

Abstract

Background: microRNAs are non-coding RNAs that modulate different types of cellular processes like differentiation and cell death. Hitherto several studies have been done to determine the expression profile of microRNAs in patients with multiple sclerosis (MS) to obtain appropriate biomarkers. In previous studies, it was found that miR-145 was over-expressed. This up-regulation was in patients who did not start taking medicine. Therefore, in this study we assessed the effect of beta interferon on the expression of this microRNA in patients with multiple sclerosis.

Methods: We evaluated the expression pattern of miR-145 in 15 patients who did not start taking medicine and called treatment naive, in 15 patients who were under treatment and also 15 healthy people using real-time polymerase chain reaction method.

Findings: The expression level of miR-145 in treatment naive patients was 3.9 fold of healthy people (P = 0.005), whereas expression level of this microRNA between healthy people and under treatment patients was not significantly different.

Conclusion: Down-regulation of miR-145 in under-treatment patients to the extent of healthy people suggests that probably, this microRNA could be used as predictive biomarker.

Keywords: Interferon beta, miR-145 expression, Multiple sclerosis

Citation: Ehtesham N, Sharifi M, Khorvash F, Kheirollahi M. **The Effect of Beta Interferon on the Expression of miR-145 in Patients with Multiple Sclerosis.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(396): 1013-8.

1- MSc Student, Pediatric Inherited Diseases Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-Communicable Disease AND Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Associate Professor, Pediatric Inherited Diseases Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-Communicable Disease AND Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Majid Kheirollahi, Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir