



مروری بر تغییرات بیان میکروRNAها در کولیت اولسروز

زینب حسین پور، زیور صالحی*

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

چکیده	مقاله مروری
مقدمه کولیت اولسروز (UC)، بیماری التهابی مزمن روده است که موجب التهاب و زخم در روده بزرگ می‌شود. از نظر بیماری‌زایی، ناشناخته است، اما به نظر می‌رسد عوامل ژنتیکی و فاکتورهای محیطی سبب پاسخ ایمنی غیرمعمول به گروهی از باکتری‌های همزیست روده شوند. میکروآران‌ای (miRNA) یک RNA غیرکدکننده کوچک (شامل حدود ۲۲ نوکلئوتید) است که عملکرد آن سرکوب mRNA و تنظیم بیان ژن پس از ترجمه می‌باشد. هدف از این مقاله مروری خلاصه‌ای از مسیر بیوژنز میکرو RNA و شناسایی ژن‌های هدف درگیر با بیماری کولیت اولسروز می‌باشد و خلاصه‌ای از رایج‌ترین تغییرات بیان miRNAها در کولیت اولسروز گزارش شده است. علاوه براین، ما نقش پاتوفیزیولوژیک miRNAها را در کولیت اولسروز توصیف می‌کنیم. یافته‌های تحقیق در پایگاه‌های داده‌های الکترونیکی (Pubmed و Embase) بین سال‌های ۱۹۹۳ تا ۲۰۲۱ انجام شده است. مطالعات در سال‌های اخیر بیان غیر طبیعی چندین miRNA مانند miR-223، miR-26b، miR-155، miR-31 در بافت کولون و خون محیطی در کولیت اولسروز را نشان داده است. علاوه براین، این بیان غیر طبیعی به شدت با فعالیت بیماری UC و سرطان مرتبط با کولیت مرتبط است. ما مفید بودن میکروRNA به عنوان بیومارکرهای تشخیص، مانیتورینگ و پیش‌آگهی در بیماری کولیت اولسروز را مورد بحث قرار دادیم. امید است که با درک اهمیت برخی microRNAها در ایجاد بیماری کولیت اولسروز، افق روشنی در پاتوژنز، تشخیص و درمان بیماری ایجاد شود. کلیدواژه‌ها کولیت اولسروز، میکروRNAها، بیان ژن	تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۱/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۹/۰۱ *نویسنده مسئول: دکتر زیور صالحی؛ گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان. تلفن: پست الکترونیک: geneticzs@yahoo.co.uk



مقدمه

کولیت اولسروز (UC)، بیماری التهابی روده است که در آن جدار داخلی روده بزرگ دچار التهاب می‌شود (۱). علت اصلی و دقیق این بیماری مشخص نیست اما به نظر می‌رسد دو عامل ژنتیکی و محیطی نقش مؤثر در بیماری کولیت-اولسروز داشته باشد (۲). تکرار این بیماری در اعضای یک خانواده دلالت بر نقش عوامل ژنتیکی در بروز آن دارد (۳). این بیماری بیشتر در دهه سوم زندگی رخ می‌دهد و توزیع جنسیتی در آن وجود ندارد (۴). شیوع کولیت اولسروز در اروپا و آمریکای شمالی به ترتیب ۵۰۵ و ۲۴۹ نفر از هر ۱۰۰۰۰ نفر گزارش شده است (۵).

نقش برخی ژن‌های دخیل در کولیت اولسروز توسط محققین ارزیابی شده است که شامل *P53, IL-13, ABCB1, IL-10, IL-23, IRF5, PTPN2* می‌باشند (۶، ۷). آسیب اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد به مولکول‌های بزرگ به عنوان یک عامل کمک‌کننده در ایجاد UC معرفی شده است. به خوبی مشخص است که ژنوم میتوکندری نسبت به DNA هسته‌ای بیشتر در معرض افزایش آسیب اکسیداتیو می‌باشد. یکی از شناخته‌ترین جهش‌ها *mtDNA ΔmtDNA4977* جهش 4977bp گزارش شده است (۸). سایتوکاین‌های پیش التهابی نقش کلیدی در پروسه التهابی روده دارند. $TNF-\alpha$ القا گونه‌های فعال اکسیژن و فعال‌سازی ژن‌های پاسخ‌دهنده به استرس اکسیداتیو، موجب تشدید و طولانی شدن التهاب می‌شود و همچنین می‌تواند باعث القا و تولید $NF-\kappa B$ و سایر سایتوکاین‌ها گردد (۹). مطالعات اخیر بر اهمیت و نقش microRNAها در UC اشاره دارند (۱۰-۱۲). microRNA، RNA تنظیمی غیرکدکننده کوچک است که حدود ۲۵-۲۱ نوکلئوتید طول دارد. تاکنون هزاران microRNA در گیاهان، جانوران و ویروس‌ها شناسایی شده‌اند. بیان ژن را در یوکاریوت‌ها از طریق

سرکوب ترجمه یا تجزیه mRNA تنظیم می‌کند که این فعالیت را از طریق اتصال به ناحیه 3'-UTR (3'-untranslated region) ژن‌های هدف انجام می‌دهد (۱۳). بنابراین miRNAها در فرآیندهای مهم بیولوژیک نظیر تنظیم رشد سلولی، آپوپتوزیس، تمایز سلولی، چرخه سلولی و پاسخ به استرس نقش دارند (۱۴). آنالیز میکروآرایه با توان بالا (High-throughput microarray) عمدتاً برای اندازه‌گیری تغییرات در پروفایل بیان miRNA و واکنش زنجیره‌ای-پلیمرز در زمان واقعی (reverse transcriptase quantitative real-time polymerase chain reaction, RT-qPCR) برای تأیید نتایج بیان miRNA در آزمایش‌های غربالگری و تعیین تغییرات بیان miRNA در گروه‌های خاص استفاده می‌شود. miRNA به طور غیرطبیعی در بسیاری از بیماری‌ها از جمله UC بیان می‌شود و ثابت شده است که در تنظیم پاسخ ایمنی در UC و بروز و پیشرفت تومورهای روده نقش دارد. مطالعات اخیر همچنین نشان داده است که miRNA در تنظیم متقابل بین میزبان و فلور روده مشارکت دارد (۱۵-۱۷). به طور کلی، بافت‌های گرفته شده از قسمت‌های مشابه بدن در افراد سالم، تفاوت معنی‌داری در بیان miRNAها نشان ندادند (۱۸-۲۰). با این حال، به نظر می‌رسد بیان نابجا miRNAها به طور چشمگیری منجر به فعال شدن یا مهار مسیرهای پیام‌رسانی و در نهایت منجر به بیماری شود. اختلال در تنظیم miRNAها به شدت با گسترش UC مرتبط است (۲۱-۲۳). در این مطالعه مروری به شناسایی ژن‌های هدف با میکروRNA که در ایجاد بیماری کولیت اولسروز دخیل هستند، پرداخته شده است. تغییر در بیان برخی از miRNAها از جمله miR-145، miR-143، miR-98 در بیماری UC توسط محققین مختلف گزارش شده است (۲۴، ۲۵). جهت جستجوی مقالات، از پایگاه‌های PubMed، Embase طی

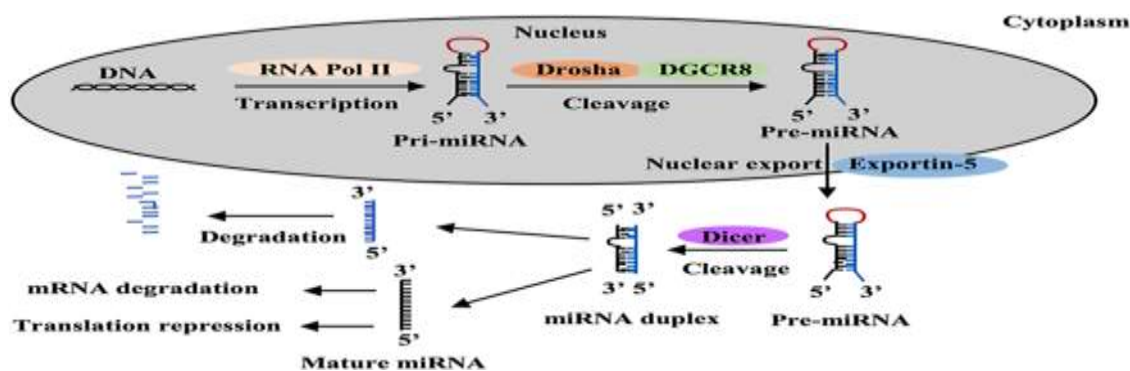


خارج سلولی وجود دارد، بنابراین نقش نظارتی از راه دور را ایفا می‌کند (۳۱-۳۳).

وظیفه اصلی miRNA ها، تنظیم پس از رونویسی می‌باشد. ژن رمزدهنده microRNA توسط RNA پلی‌مراز II/III رونویسی می‌شود. رونوشت اولیه یا pri-miRNA تحت تأثیر آنزیم‌های DiGeorge syndrome Critical Region gene8 (DGCR8) و Drosha برش خورده و به مولکولی با طول ۷۵-۶۰ نوکلئوتید به نام pre-miRNA تبدیل می‌شود. این مولکول توسط Exportin 5 و Ran متصل به GTP از هسته به سیتوپلاسم وارد می‌شود (۱۴، ۳۴). در سیتوپلاسم، ساختار سنجاق‌سری pre-miRNA، به دنبال برش توسط Dicer و Trans activating response RNA binding protein (TRBP)، تشکیل microRNA با طول ۲۱ نوکلئوتید را می‌دهد (۳۵)؛ در ادامه، microRNA دو رشته‌ای توسط کمپلکس خاموش کننده RNA-Induced Silencing Complex (RISC) و آرگونوات به microRNA بالغ تبدیل می‌شود (شکل ۱).

سال‌های ۱۹۹۳ تا ۲۰۲۱ با تأکید بر مطالعات ۵ سال اخیر استفاده گردید. کلید واژگان مطابق اصول MeSH Medical (subject heading) شامل microRNAها و کولیت اولسروز (UC) بود.

سنتز microRNA: اولین miRNA در سال ۱۹۹۳ به نام Lin-4 در *caenorhabditis elegans* کشف شد. Lin-4 یک RNA ۲۲ نوکلئوتیدی غیرکدکننده را تولید می‌کند (۲۶) که با ناحیه 3'-UTR در mRNA ژن Lin-14 برهمکنش می‌دهد و در نتیجه بیان پروتئین Lin-14، کاهش می‌یابد (۲۷). بعدها let-7 در *C.elegans* کشف شد. وجود حفاظت‌شدگی زیاد Let-7 در بسیاری از گونه‌ها، از جمله انسان، اهمیت تکاملی miRNA ها را مطرح می‌کند (۲۸). miRNA در اینترون‌ها، اگزون‌ها یا توالی تنظیم‌کننده ژنوم، بطور عمده در مناطق بین ژنی واقع شده است و به اشکال مختلف مانند تک نسخه، چند نسخه یا خوشه‌های ژنی وجود دارد (۲۹، ۳۰). میکرو RNA تقریباً در تمام فرآیندهای بیولوژیکی در سلول یوکاریوتی شرکت می‌کند و به صورت پایدار در تمام مایعات بدن از طریق وزیکول‌های



شکل ۱- بیوژنز میکرو RNA

اتصال در mRNA هدف می‌باشد (۳۶). کمپلکس خاموش کننده به ناحیه کدکننده mRNA آسیب نمی‌زند اما می‌تواند موجب حذف دم پلی A شده و از این طریق ممکن است با فرآیند شروع ترجمه تداخل کند یا mRNA را هدف

microRNAهای ایجاد شده مکمل بخشی از mRNA ژن‌های هدف خود هستند، لذا می‌توانند با آنها جفت شوند. در واقع microRNA در سمت ۵' خود، حاوی ۲ تا ۸ نوکلئوتید به نام seed site است که مسئول شناسایی محل



مناسبی برای کلاهی برداری وابسته به آدنیلایسیون و تخریب قرار دهد. برش mRNA توسط کمپلکس خاموش کننده، منجر به خاموشی ژن می شود (۳۷، ۳۸). تاکنون بیش از ۲۵۰۰ ژن microRNA در درون ژنوم انسان شناسایی شده اند (۳۹). نقش miRNAها در بسیاری از بیماری های انسانی و در الگوهای جانوری نشان دهنده اهمیت آنها در ایجاد بیماری ها از جمله برخی از سرطان ها است (۴۰، ۴۱).
اهمیت miRNAها در کولیت اولسروز: پروفایل تغییرات بیان برخی از miRNAهای مهم در بیماران UC در جدول ۱

آورده شده است. در مطالعه حاضر نمونه های پروفایل miRNAها در بافت کولون/خون محیطی مقایسه شدند. این مقایسه نشان داد که بیان ۶ نوع miRNA (miR-192, miR-143, miR-145, miR-4284, miR-200, miR-375) در بافت روده بیماران UC کاهش چشمگیری داشت (۲۴). در حالی که ۱۰ نوع miRNA (miR-16, miR-21, miR-126, miR-125, miR-195, miR-214-3P, miR-150, miR-98, Let-7f, 146a) دارای بیان افزایش یافته بودند (۱۱، ۲۵، ۴۴-۴۸).

جدول ۱- تغییرات بیان microRNAها در کولیت اولسروز

منابع	بافت/خون محیطی UC	نحوه بیان (+/-)	ژن های هدف	لوکوس میکروRNA	میکرو RNA
Wu et al,(44)	بافت	+	A2aAR	3q25.33	miR-16-5p
Yang et al,(61)	بافت	+	IL-6, STAT3	17q23.1	miR-21-5P
Feng et al,(46)	بافت	+	IκB-α, NFκBIA	9q34.3	miR-126
Wu et al,(44)	بافت	+	Smad7	17p13.1	miR-195
Coskun et al,(25)	بافت	+	IL-10	Xp11.22	miR-98
Wu et al.,(44)	بافت	-	NOD2	11q13.1	miR-192
Pekow et al,(24)	بافت	-	K-Ras, API5, MEK-2	5q32	miR-143
Pekow et al,(24)	بافت	-	IRS-1	5q32	miR-145
Polytarchou et al,(47)	بافت	+	NF-κB	1q24.3	miR-214-3P
Schaefer et al,(11)	خون	+	CLDN8	Xq12	miR-223
Bian et al,(45)	بافت	+	C-Myb	19q13.33	miR-150
Iborra et al,(59)	خون	+	IRGM	7p15.2	miR-196
Iborra et al,(59)	خون	+	TNF	13q31.3	miR-19a-3p
Koukos et al,(42)	بافت	-	CXCL5	7q11.23	miR-4284
Hosseinpour et al,(12)	خون	+	P53	11q23.1	miR-34b/c
Wu et al,(44)	خون	-	FKBP1A	Xq27.1	miR-505
Beres et al,(48)	خون	+	SOCS1	21q21.3	miR-155
Zahm et al,(43)	بافت	-	TGF-β1	1p36.33	miR-200b
Beres et al,(48)	بافت	+	MYD88	5q33.3	miR-146a
Wu et al,(44)	بافت	-	TGF-β	2q35	miR-375
Coskun et al,(25)	بافت	+	HNF1α	11q24.1	miR-125b-1
Wu et al,(60)	خون	+	CDKN1A	3q28	miR-28-5P
Wu et al,(44)	بافت	+	IL-23R	9q22.32	Let-7f



miR-192: در موش و انسان شناسایی شده است (۴۹). این miRNA به عنوان تنظیم کننده مثبت P53، یک سرکوبگر تومور در انسان محسوب می‌شود (۵۰). افزایش بیان miR-192 در سرطان معده گزارش شده است؛ بر همین اساس پیشنهاد شده است که به عنوان بیومارکر یا اهداف درمانی مورد استفاده قرار گیرند (۵۱). در ضمن miR-192 می‌تواند به عنوان بیومارکر در آسیب‌های کبدی ناشی از دارو نیز مطرح شود (۵۲). آنالیز میکروآرایه و real-time PCR در بیماران مبتلا UC فعال و UC غیرفعال، نشان‌دهنده تغییرات بیان miR-192 در دو گروه مورد بررسی است به عبارت دیگر در بیماران مبتلا به UC فعال کاهش بیان miR-192 مشهود است (۴۴).

Let-7: ژن کشنده ۷ (let-7) اولین بار در *C.elegans* به عنوان تنظیم کننده رشد و سپس در مگس میوه شناسایی شد (۲۸). let-7 به عنوان نخستین miRNA در انسان با استفاده از نرم‌افزار BLAST شناخته شده است (۵۳). اعضای خانواده let-7 در تنظیم تمایز سلول و برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های سوماتیک به سلول‌های بنیادی پرتوان القایی دخیل می‌باشند. miRNA های Let-7 در حال حاضر در طیف وسیعی از گونه‌ها شناسایی شده است. خانواده Let-7 در گونه‌های مختلف، بسیار محافظت شده است (۵۴). در ژنوم انسان، خوشه Let7a/Let-7f/Let-7d در جایگاه 9q22.3 قرار دارد. افزایش بیان Let-7f در بافت UC فعال در سال ۲۰۰۸ گزارش شد (۴۴).

miR-150: miR-150 همراه با miR-155 در تمایز لنفوسیت‌های B و T سهمیم می‌باشد (۵۵). الگوی بیان miR-150، طی روند تمایز سلول‌های بنیادی خون‌ساز متفاوت است به طوری که بالاترین سطح بیان آن در زمان بلوغ لنفوسیت B و T است. اما miR-150 در سلول‌های Th1, Th2 کاهش بیان دارد (۵۶). miR-150 با برخی از

سرطان‌ها مرتبط است. بعنوان مثال افزایش بیان miR-150 در سلول‌های سرطانی از جمله سرطان معده گزارش شده است. در ضمن در استئوسارکوم افزایش ۵۰ برابری miR-150، در سال ۲۰۱۱ توسط لولا و همکاران نیز مطرح شد (۵۷). افزایش بیان miR-150 در UC فعال در بافت کولون نیز گزارش شده است (۴۵).

miR-34b/c: مطالعات اخیر نشان می‌دهند که p53 می‌تواند بیان miRNA ها را تنظیم نماید. از جمله این miRNA ها می‌توان به خانواده miR-34 اشاره نمود. p53 با کنترل miR-34 در ایجاد برخی سرطان‌ها دخیل می‌باشد. رونویسی miR-34 مستقیماً توسط P53 در پاسخ به استرس ژنوتوکسیک و همچنین فرآیندهای توقف چرخه سلولی یا آپوپتوزیس تحریک می‌شود (۵۸). miR-34b/c به عنوان فاکتور مهم در استعداد ابتلا به بیماری کولیت اولسروز نقش دارد. براساس نتایج حاصل از مطالعه‌ها در سال ۲۰۱۸، تنوع ژنتیکی miR-34b/c می‌تواند در استعداد افراد به UC دخیل باشد (۱۰).

افزایش بیان miR-155, miR-93, miR-196, miR-223, miR-221, miR-19a-3P در خون محیطی بیماران UC گزارش شده است (۴۸، ۵۹)؛ از سوی دیگر در تحقیقی در سال ۲۰۱۱ کاهش بیان miR-28-5P, miR-505 در خون بیماران UC فعال را نشان می‌دهند (۶۰).

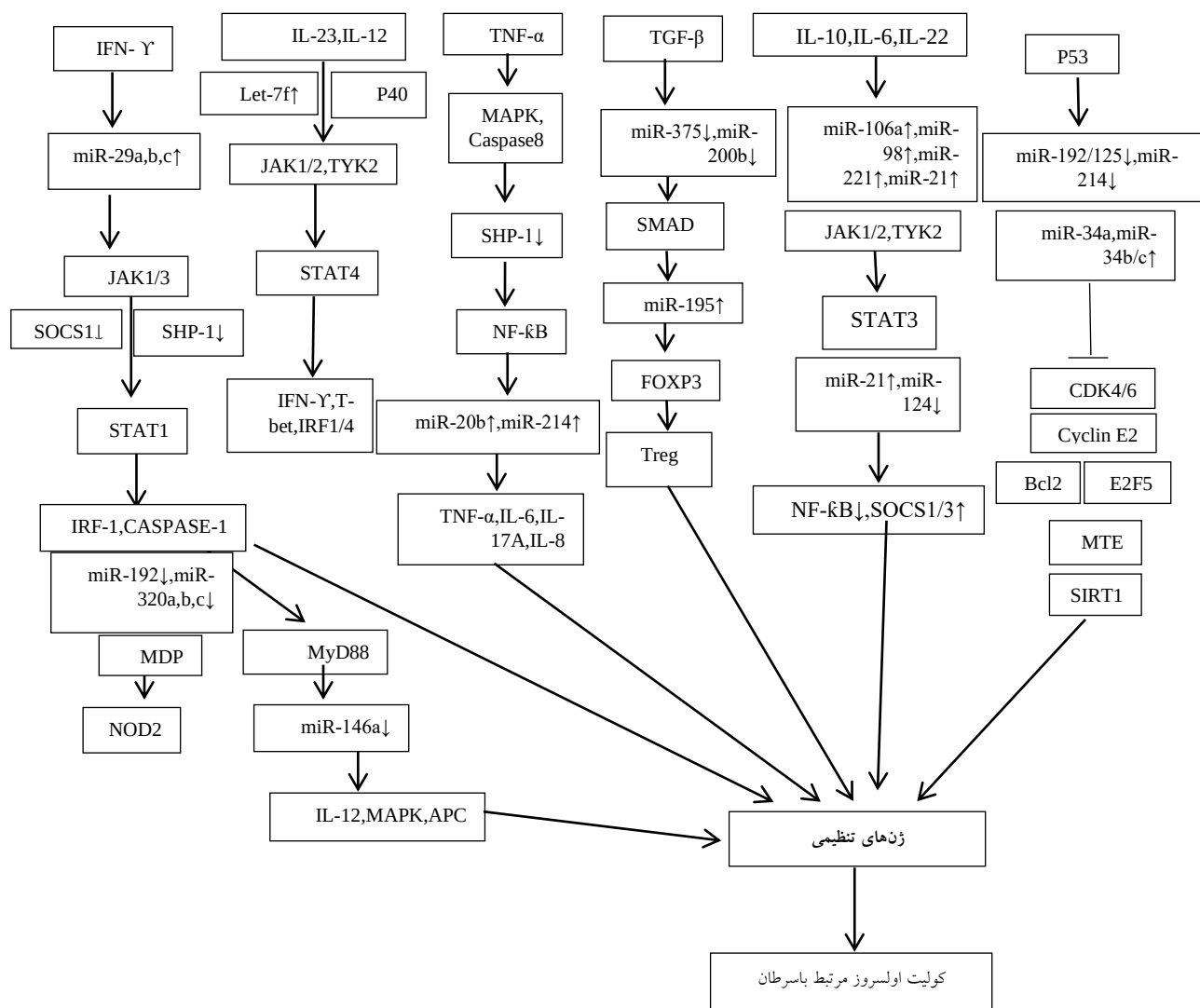
نقش سایر microRNA ها: در ارزیابی نمونه کولون بیماران مبتلا به UC، کاهش بیان miR-375 مشخص شده است (۴۴). miR-16 افزایش بیان در UC فعال را نشان می‌دهند (۴۴). نتایج تحقیق فنگ و همکاران نشان داد که miR-126 و miR-21 در نمونه‌های مربوط به بیماران دارای UC فعال در مقایسه با نمونه‌های مبتلا به UC غیرفعال، سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) و گروه کنترل، افزایش چشمگیری دارد (۴۶). بر همین اساس این محققین



پیشنهاد کردند miR-126 می‌تواند یک مهارکننده مهم در مسیر سیگنالی NF- κ B باشد و لذا در بیماری‌زایی UC دخیل باشد. یانگ و همکاران با استفاده از تکنیک-qRT-PCR افزایش میزان miR-21 را در نمونه‌های بافتی و سرم بیماران مبتلا به UC فعال در مقایسه با نمونه‌های افراد سالم نشان دادند (۶۱). براساس یافته‌های حاصل از میکروآرایه، بیان miR-214 در بخش سیگموئید بیماران UC فعال، کاهش دارد؛ با این وجود، نقش دقیق miR-214 در پاتوژنز کولیت اولسروز مشخص نیست (۴۷). همچنین کاهش بیان miR-143، miR-145، miR-4284 در بافت کولون بیماران مبتلا به UC گزارش شده است (۲۴، ۴۲).

نقش miRNAها در سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی: در سال‌های اخیر، نقش microRNAها در سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی مورد توجه قرار گرفته است (۶۲، ۶۳). سیستم ایمنی از طریق الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن PMP (Pathogen-associated molecular patterns) به وسیله گیرنده‌های شبه Toll (Toll-Like receptors) فعال می‌شود (۶۲). پس از شناسایی یک PMP، گیرنده شبه Toll به MYD88 (Myeloid differentiation primary response 88) یک پروتئین آداپتور متصل شده و در نتیجه، فعالیت سیگنال‌های پایین‌دست مثل NF- κ B و MAP کیناز آغاز می‌شود. مسیر سیگنالینگ، سپس منجر به رونویسی یا فرآیند پس از رونویسی سایتوکاین‌هایی مثل IFN- β ، IFN- γ ، TNF- α می‌شود (۶۴، ۶۵). اگرچه IFNs نیازمند مسیر سیگنالی اتوکرینی TNF- α جهت افزایش بیان miR-155 می‌باشند لیگندهای شبه Toll (TLR) از طریق مسیر سیگنالی TRIF و یا MyD88 موجب افزایش بیان miR-155 می‌شدند. به عبارت دیگر، miR-155 بعنوان یک مولکول مهم در پاسخ ماکروفاژها به انواع میانجی‌گرهای التهابی مطرح می‌باشد (۶۶). از اهداف miR-155 می‌توان به برخی

از پروتئین‌های مسیر سیگنالی LPS (لیپوپلی‌ساکارید) از جمله FADD و IKK ϵ اشاره نمود. رونوشت‌های TNF- α مورد هدف miR-125b می‌باشند. به عبارت دیگر miR-155 موجب افزایش بیان TNF- α می‌شود. TNF- α از سیتوکاین‌های مهم در پاسخ به LPS می‌باشد. در نتیجه miR-155 و miR-125b نقش مهمی در پاسخ ایمنی ذاتی ایفا می‌نمایند. این یافته‌ها miR-155 را به عنوان هدف مشترک طیف گسترده‌ای از واسطه‌های التهابی توصیف می‌کند. نکته مهم این است که چون miR-155 به عنوان یک انکوژن عمل می‌کند، این مشاهدات ارتباط بالقوه‌ای بین التهاب و سرطان را مشخص می‌کند (۶۷). با این حال، در شرایط پاتولوژیک، این سایتوکاین‌ها و مسیرهایی که فعال می‌کنند نیز می‌توانند در شرایطی مانند سرطان و خود ایمنی نقش داشته باشند. گرچه این پاسخ "التهابی" به عفونت با جزئیات زیادی مورد مطالعه قرار گرفته است، اما چندین جنبه نظارتی از این سیستم پیچیده وجود دارد که نیاز به شناسایی و درک بیشتری دارد. miR-146 در مسیر سیگنالینگ TLR در سیستم ایمنی ذاتی نقش ایفا می‌کند. در مونسیت انسان بیان "miR-146a و miR-146b" در حضور لیگاندهای TLR، لیپوپلی‌ساکارید (LPS)، پپتیدوگلیکان و فلاژلین القا می‌شوند (۶۸). بیان miR-146a در پاسخ به محرک لیپوپلی‌ساکارید (LPS) افزایش یافته و با هدف قراردادن فاکتور ۶ مرتبط با گیرنده فاکتور نکروز کننده تومور ۶ Tumor necrosis factor receptor 6 (TRAF-6) و کیناز مرتبط با گیرنده IL-1 (IRAK-1)، به عنوان تنظیم‌کننده بازتاب منفی پیام موجب کاهش بیان می‌شود. در حالیکه بیان miR-155 و miR-146 در ماکروفاژ در پاسخ به محرک LPS افزایش می‌یابد اما بیان miR-125b کاهش می‌یابد (۴۸، ۶۷). شکل ۲، مسیر سیگنالینگ دخیل در بیماری UC را نشان می‌دهد.



شکل ۲- مسیر سیگنالینگ دخیل در بیماری UC

که پس از تأثیر بر روی سلول‌های مختلف ایمنی، به جای نوع مشخصی از سلول‌های ایمنی، ارائه می‌شود. استفاده درمانی miRNA ها عمدتاً شامل مهار miRNA های پیش التهابی و بیان بیش از حد miRNA های ضد التهابی است. وکتورهای ویروسی، لیپیدها، پلورها، وزیکول‌های غیر ارگانیک و خارج سلولی معمولاً برای ارائه miRNA های درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. با این حال، با توجه به تنظیم گسترده miRNA، نحوه کاهش تنظیمات غیر مرتبط با اهداف درمانی مشکل اصلی در حال حاضر است (۷۰-۷۲).

miRNA ها همچنین در تکوین لنفوسیت‌های T و B مهم هستند (۶۹). miR-150 تنظیم کننده حالت گذار از لنفوسیت pro-B به pre-B می‌باشد و افزایش بیان این miRNA از تکوین لنفوسیت B جلوگیری می‌کند (۵۱). مطالعات نشان داد که تنظیم miRNA برای سرکوب التهاب یک راه موثر برای درمان UC است. لازم به ذکر است از آنجا که یک miRNA منفرد می‌تواند صدها ژن هدف را تنظیم کند، اثر miRNA های ضد التهابی یک نتیجه ترکیبی است



بحث

کولیت اولسروز از بیماری‌های التهابی روده بزرگ است که معمولاً مخاط و زیرمخاط را درگیر می‌کند (۷۳). ژنوم انسان برای حداقل ۳٪ miRNAها کدگذاری شده است و بیشتر از ۳۰٪ ژن‌های کدکننده پروتئین‌های انسانی ممکن است توسط miRNAها تنظیم شوند (۷۴). براساس تحقیقات، بیش از ۵۰٪ ژن‌های miRNA در نواحی ژنومی مرتبط با سرطان یا در مکان‌های شکننده که نقاط داغی برای حذف، تکثیر و یا جهش‌های ژنی هستند، جایگیری شده‌اند (۷۵). miRNAها در طیف متنوعی از بیماری‌ها از جمله کولون، پانکراس، پستان، پروستات، کبد و تخمدان دخیل هستند

(۸۱-۷۶). براساس نتایج حاصل از تحقیقات چند سال اخیر بیان نامناسب میکروRNAهای دخیل در بیماری کولیت-اولسروز از جمله miR-26، miR-223، miR-31، miR-155 گزارش شده است. بیان نابجا miRNAها به شدت با پیشبرد UC مرتبط است. miRNAها تنظیم کننده‌های اصلی ایمنی روده هستند و در ایمنی ذاتی و اکتسابی دخیل هستند. بنابراین، آنها به التهاب پاسخ می‌دهند و بر بلوغ، تمایز و نفوذ سلول‌های ایمنی تأثیر می‌گذارند. در جدول ۲ خلاصه‌ای از بیان افزایش یافته یا کاهش یافته چندین میکرو RNA و ژن‌های هدف درگیر با آن آورده شده است.

جدول ۲- بیان مختلف miRNAها و ژن‌های هدف آن در UC

منابع	وضعیت بیان (+/-)	نمونه‌ها	ژن‌های هدف	میکروRNA
Benderska et al., (87)	+	بافت, خون	DIP1, MDM2, CREBBP, BRCA1	miR-26b
Neudecker et al.,(82); Macartney-Coxson et al. (83)	+	بافت	NLRP3	miR-223
He et al. (88)	+	بافت	BTG1	miR-301a
Raso et al., (89)	+	بافت	GP130, IKK α , IKK β , TNFR2	miR-148a-3p
Yu et al., (90)	-	بافت	IL17RD	miR-193a-3p
Gwiggner et al. (86)	+	بافت	IL13RA1	miR-31
Li et al. (91)	- +	بافت بافت	STAT6 L13RA1	miR-214-3p
Gwiggner et al. (86); Xu et al.(85)	+	بافت	JARID2	miR-155

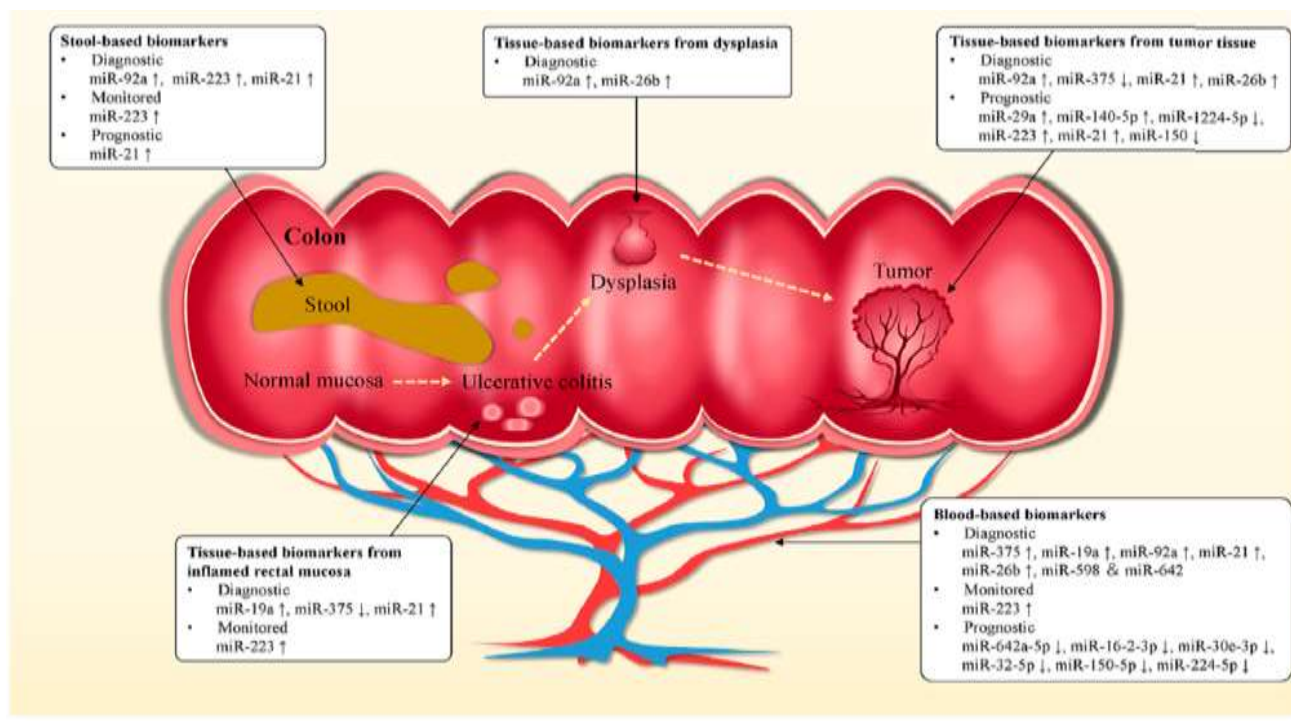
miR-223 در بیماران مبتلا به UC فعال به طور قابل توجهی بیان افزایش یافته را نشان می‌دهد و یک بیومارکر قوی است که ارتباط تنگاتنگی با بیماری دارد. اما نقش ضدالتهابی miR-223 در UC گزارش شده است. miR-223 مشتق از مبلوئید باعث کاهش انتشار IL-1 β از طریق سرکوب التهاب Nlrp3 می‌شود تا کولیت آزمایشی را کاهش دهد.

ماکروفاژهای روده‌ای و سلول‌های دندریتیک (DC) فاقد miR-223 یک فنوتیپ ضدالتهابی را نشان می‌دهند و کمبود مونوسیت‌های miR-223 باعث افزایش DCهای مشتق از مونوسیت‌ها شده که منجر به کولیت شدیدتر می‌شود. علاوه بر این، رژیم غذایی با چربی بالا باعث آزاد شدن اگزوزوم‌ها با عوامل پیش التهابی (به عنوان مثال، miR-155) از چربی



خصوص مکانیسم‌ها و وقایع مولکولی دخیل در ایجاد ضایعات دیسپلاستیک کولون ناشی از کولیت اولسروز صورت گرفته است. خطر سرطان کلورکتال (CRC) Colorectal (cancr) در بیماران کولیت اولسروز ۲/۴ برابر افزایش می‌یابد و این خطر با وسعت و مدت بیماری رابطه مستقیم دارد (۹۲، ۹۳)؛ بنابراین با توجه به افزایش تعداد بیماران مبتلا به UC و نیز خطر سرطان کلورکتال، شناخت عوامل مؤثر در ایجاد و پیشبرد بیماری کولیت اولسروز اهمیت دو چندان می‌یابد. اخیراً نقش miRNA درگیر در سرطان زایی از طریق ژن‌های سرکوبگر تومور و انکوژن گزارش شده است. همچنین بیومارکرهای miRNA در خون، مدفوع و بافت برای تشخیص، مانیتورینگ، پیش‌آگهی UC و غربالگری (Colitis-associated) CAC، و همچنین راهنمای درمان بالینی و استراتژی‌های دارویی مورد استفاده قرار گیرد (شکل ۳).

احشایی به روده می‌شود تا قطبی شدن ماکروفاژ M1 را تشدید کرده و کولیت را تشدید کند (۸۲-۸۴). در مطالعه دیگری بیان افزایش یافته miR-155 را در بافت کولون را نشان داد. در ایمنی اکتسابی، miRNAها تمایز و عملکرد تنظیمی سلول T (Treg)، سلول کمکی T17 (T helper 17)، سلول T cluster of differentiation eight (CD8⁺)، سلول T positive (CD8⁺) B و سلول Th17 را از طریق هدف قرار دادن Jarid2 می‌تواند تمایز Th17 را از طریق هدف قرار دادن Jarid2 ایجاد کند و برای تولید و عملکرد سلول‌های کمکی فولیکول T (Tfh) ضروری است (۸۵). Gwiggner و همکاران بیان افزایش یافته miR-155، miR-31 در بافت کولون را مورد بررسی قرار دادند (۸۶). در مطالعات دیگر miR-26b، miR-148a، miR-301a بیان افزایش یافته و miR-193a، miR-214 بیان کاهش یافته در بیماران UC فعال مشاهده شد (۸۷-۹۱). یکی از نکات مهم در بیماری کولیت اولسروز، تبدیل آن به سرطان کولون است. تحقیقات متعددی در



شکل ۳- بیومارکرهای miRNA در UC



بیماری‌ها را شامل می‌شود، اطمینان از عدم تداخل بیومارکر miRNA در UC با بیماری‌ها دیگر یا درمان یک چالش در آینده است (۹۶، ۹۷). در مطالعات آینده miRNA در UC، لازم است نقش miRNA در بافت‌ها و انواع سلول‌های خاص مورد مطالعه قرار گیرد. در کل هنوز مشکلاتی حل نشده‌ای وجود دارد، اما miRNA یک هدف امیدوارکننده در درمان و تشخیص UC است.

نتیجه‌گیری

miRNA به طور چشمگیر به عنوان یک عنصر مهم در سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی شناخته شده است و نقش miRNA در UC یک سیستم جدید جهت کشف مکانیسم‌های بیماری در تشخیص و درمان است.

تحقیقات نشان می‌دهند که این مولکول‌های کوچک RNA می‌توانند علاوه بر اینکه خود عاملی برای ایجاد بیماری باشند، راه درمانی و نیز بیومارکری جهت ارزیابی تلاش‌های درمانی و سیر پیشرفت بیماری ارائه دهند. امید است که با شناخت اثرات تغییر بیان miRNAها، بتوان از آن‌ها برای دستیابی به اهداف درمانی، پیشگیری و مدیریت بیماری UC استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

از حمایت‌های دانشگاه گیلان کمال تشکر و قدردانی را داریم.

تعارض منافع

هیچ گونه تضاد منافی توسط نویسندگان بیان نشده است.

تشخیص زود هنگام UC می‌تواند درمان دارویی دقیق‌تری برای بیماران ارائه دهد و از عوارض جانبی جلوگیری کند. در حال حاضر کولونوسکوپی همراه آزمایش خون و آنالیز بیومارکرها در تشخیص بیماری کمک می‌کند. اما کولونوسکوپی بار فیزیکی و اقتصادی قابل توجهی همراه با عوارض جدی مانند سوراخ شدن روده و مرگ برای بیماران به ارمغان می‌آورد. میکروRNA به عنوان یک هدف بالقوه برای درمان UC در نظر گرفته می‌شود (۹۳). اما یک miRNA می‌تواند صدها پروتئین را تنظیم کند، بنابراین چگونگی کاهش تأثیر پروتئین‌های غیر هدف مشکل اصلی درمان مبنی بر miRNA می‌باشد. حال حاضر، این مشکل عمدتاً با بهبود حاملان دارو یا یافتن اهداف خاص حل می‌شود. مشخص شد که آگزوزوم‌های گیاهی می‌توانند ترجیحاً توسط میکروارگانیزم‌های خاص روده جذب شوند. دیس بیوز میکروبیوتای روده به پاتوژن UC کمک می‌کند و مهار هدفمند باکتری‌های بیماری‌زا با استفاده از miRNA مشتق از آگزوزومی ممکن است رویکرد جدیدی برای کاهش اثرات غیر هدف باشد. البته، داروهای موضعی ممکن است مؤثرترین روش برای کاهش مواجهه سیستمیک باشد. به عنوان مثال، اخیراً Alicaforfen در مرحله آزمایش بالینی است، که یک دارو درمانی الیگونیوکلوئوتیدی است که mRNA را هدف قرار داده و سپس تولید پروتئین را مهار می‌کند. امروزه miRNA به عنوان بیومارکر UC دارای مزیت تشخیص زود هنگام است و ارتباط بهتر با روند بیماری دارد (۹۴، ۹۵). اما از آنجا که اختلالات miRNA بسیاری از

References

1. Ogawa T, Takezawa K, Tojima I, Shibayama M, Kouzaki H, Ishida M, et al. Successful treatment of rhino-orbital mucormycosis by a new combination therapy with liposomal amphotericin B and micafungin. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39(2):224-8.



2. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-70.
3. Santos MPC, Gomes C, Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(1):14-23.
4. Russel MG, Stockbrugger RW. Epidemiology of inflammatory bowel disease: an update. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(5):417-27.
5. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30.
6. Vaji S, Salehi Z, Aminian K. Association of p53 codon 72 genetic polymorphisms with the risk of ulcerative colitis in northern Iran. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(2):235-8.
7. Pigneur B, Escher J, Elawad M, Lima R, Buderus S, Kierkus J, et al. Phenotypic characterization of very early-onset IBD due to mutations in the IL10, IL10 receptor alpha or beta gene: a survey of the Genius Working Group. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(13):2820-8.
8. Roodsari RZ, Salehi Z, Parivar K, Mashayekhi F, Aminian K. The impact of Δ mtDNA4977 mutation on ulcerative colitis. 2017.
9. Liu X, Wang J. Anti-inflammatory effects of iridoid glycosides fraction of *Folium syringae* leaves on TNBS-induced colitis in rats. *J Ethnopharmacol*. 2011;133(2):780-7.
10. Hosseinpour Z, Salehi Z, Talesh Sasani S, Aminian K. p53 and miR-34b/c genetic variation and their impact on ulcerative colitis susceptibility. *Br J Biomed Sci*. 2018;75(1):46-9.
11. Schaefer JS, Attumi T, Opekun AR, Abraham B, Hou J, Shelby H, et al. MicroRNA signatures differentiate Crohn's disease from ulcerative colitis. *BMC Immunol*. 2015; 16:5.
12. Hosseinpour Z, Salehi Z, Sasani ST, Aminian K. Association Study of MiR-34b/c Genetic Variation and Ulcerative Colitis in Guilan Province. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2017;20(1):35-43.
13. Pasquinelli AE. MicroRNAs and their targets: recognition, regulation and an emerging reciprocal relationship. *Nat Rev Genet*. 2012;13(4):271-82.
14. Gregory RI, Chendrimada TP, Cooch N, Shiekhattar R. Human RISC couple's microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. *Cell*. 2005;123(4):631-40.
15. Aguilar C, Mano M, Eulalio A. MicroRNAs at the Host-Bacteria Interface: Host Defense or Bacterial Offense. *Trends Microbiol*. 2019;27(3):206-18.
16. Deng F, He S, Cui S, Shi Y, Tan Y, Li Z, et al. A Molecular Targeted Immunotherapeutic Strategy for Ulcerative Colitis via Dual-targeting Nanoparticles Delivering miR-146b to Intestinal Macrophages. *J Crohns Colitis*. 2019;13(4):482-94.
17. Zhou R, Qiu P, Wang H, Yang H, Yang X, Ye M, et al. Identification of microRNA-16-5p and microRNA-21-5p in feces as potential noninvasive biomarkers for inflammatory bowel disease. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(3):4634-46.



18. Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, Sewer A, Iovino N, Aravin A, et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell*. 2007;129(7):1401-14.
19. Liang Y, Ridzon D, Wong L, Chen C. Characterization of microRNA expression profiles in normal human tissues. *BMC Genomics*. 2007; 8:166.
20. Martínez C, Rodiño-Janeiro BK, Lobo B, Stanifer ML, Klaus B, Granzow M, et al. miR-16 and miR-125b are involved in barrier function dysregulation through the modulation of claudin-2 and cingulin expression in the jejunum in IBS with diarrhoea. *Gut*. 2017;66(9):1537-8.
21. Hwang J, Min BH, Jang J, Kang SY, Bae H, Jang SS, et al. MicroRNA Expression Profiles in Gastric Carcinogenesis. *Sci Rep*. 2018;8(1):14393.
22. Bracken CP, Scott HS, Goodall GJ. A network-biology perspective of microRNA function and dysfunction in cancer. *Nat Rev Genet*. 2016;17(12):719-32.
23. Pallante P, Battista S, Pierantoni GM, Fusco A. Deregulation of microRNA expression in thyroid neoplasias. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(2):88-101.
24. Pekow JR, Dougherty U, Mustafi R, Zhu H, Kocherginsky M, Rubin DT, et al. miR-143 and miR-145 are downregulated in ulcerative colitis: putative regulators of inflammation and protooncogenes. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(1):94-100.
25. Coskun M, Bjerrum JT, Seidelin JB, Troelsen JT, Olsen J, Nielsen OH. miR-20b, miR-98, miR-125b-1*, and let-7e* as new potential diagnostic biomarkers in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(27):4289-99.
26. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75(5):843-54.
27. Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*. 1993;75(5):855-62.
28. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2000;403(6772):901-6.
29. Galatenko VV, Galatenko AV, Samatov TR, Turchinovich AA, Shkurnikov MY, Makarova JA, et al. Comprehensive network of miRNA-induced intergenic interactions and a biological role of its core in cancer. *Sci Rep*. 2018;8(1):2418.
30. Cantini L, Bertoli G, Cava C, Dubois T, Zinovyev A, Caselle M, et al. Identification of microRNA clusters cooperatively acting on epithelial to mesenchymal transition in triple negative breast cancer. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(5):2205-15.
31. Fredsøe J, Rasmussen AKI, Mouritzen P, Borre M, Ørntoft T, Sørensen KD. A five-microRNA model (pCaP) for predicting prostate cancer aggressiveness using cell-free urine. *Int J Cancer*. 2019;145(9):2558-67.
32. Zamanillo R, Sánchez J, Serra F, Palou A. Breast Milk Supply of MicroRNA Associated with Leptin and Adiponectin Is Affected by Maternal Overweight/Obesity and Influences Infancy BMI. *Nutrients*. 2019;11.(۱۱)
33. Yang F, Ning Z, Ma L, Liu W, Shao C, Shu Y, et al. Exosomal miRNAs and miRNA dysregulation in cancer-associated fibroblasts. *Molecular Cancer*. 2017;16(1):148.



34. Yamazawa R, Jiko C, Choi S, Park IY, Nakagawa A, Yamashita E, et al. Structural Basis for Selective Binding of Export Cargoes by Exportin-5. *Structure*. 2018;26(10):1393-8 e2.
35. Kwon SC, Nguyen TA, Choi YG, Jo MH, Hohng S, Kim VN, et al. Structure of Human DROSHA. *Cell*. 2016;164(1-2):81-90.
36. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*. 2005;120(1):15-20.
37. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009;136(2):215-33.
38. Nguyen TA, Jo MH, Choi YG, Park J, Kwon SC, Hohng S, et al. Functional Anatomy of the Human Microprocessor. *Cell*. 2015;161(6):1374-87.
39. Alles J, Fehlmann T, Fischer U, Backes C, Galata V, Minet M, et al. An estimate of the total number of true human miRNAs. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(7):3353-64.
40. Rawat M, Kadian K, Gupta Y, Kumar A, Chain PSG, Kovbasnjuk O, et al. MicroRNA in Pancreatic Cancer: From Biology to Therapeutic Potential. *Genes*. 2019;10(10):752.
41. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*. 2005;435(7043):834-8.
42. Koukos G, Polytarchou C, Kaplan JL, Oikonomopoulos A, Ziring D, Hommes DW, et al. A microRNA signature in pediatric ulcerative colitis: deregulation of the miR-4284/CXCL5 pathway in the intestinal epithelium. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(5):996-1005.
43. Zahm AM, Thayu M, Hand NJ, Horner A, Leonard MB, Friedman JR. Circulating microRNA is a biomarker of pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(1):26-33.
44. Wu F, Zikusoka M, Trindade A, Dassopoulos T, Harris ML, Bayless TM, et al. MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of macrophage inflammatory peptide-2 alpha. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1624-35. e24.
45. Bian Z, Li L, Cui J, Zhang H, Liu Y, Zhang CY, et al. Role of miR-150-targeting c-Myb in colonic epithelial disruption during dextran sulphate sodium-induced murine experimental colitis and human ulcerative colitis. *J Pathol*. 2011;225(4):544-53.
46. Feng X, Wang H, Ye S, Guan J, Tan W, Cheng S, et al. Up-regulation of microRNA-126 may contribute to pathogenesis of ulcerative colitis via regulating NF-kappaB inhibitor IkappaBalpha. *PLoS One*. 2012;7(12): e52782.
47. Polytarchou C, Oikonomopoulos A, Mahurkar S, Touroutoglou A, Koukos G, Hommes DW, et al. Assessment of Circulating MicroRNAs for the Diagnosis and Disease Activity Evaluation in Patients with Ulcerative Colitis by Using the Nanostring Technology. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2533-9.
48. Beres NJ, Szabo D, Kocsis D, Szucs D, Kiss Z, Muller KE, et al. Role of Altered Expression of miR-146a, miR-155, and miR-122 in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):327-35.
49. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Meyer J, Borkhardt A, Tuschl T. New microRNAs from mouse and human. *RNA*. 2003;9(2):175-9.



50. Pichiorri F, Suh SS, Rocci A, De Luca L, Taccioli C, Santhanam R, et al. Downregulation of p53-inducible microRNAs 192, 194, and 215 impairs the p53/MDM2 autoregulatory loop in multiple myeloma development. *Cancer Cell*. 2010;18(4):367-81.
51. Jin Z, Selaru FM, Cheng Y, Kan T, Agarwal R, Mori Y, et al. MicroRNA-192 and -215 are upregulated in human gastric cancer in vivo and suppress ALCAM expression in vitro. *Oncogene*. 2011;30(13):1577-85.
52. Wang K, Zhang S, Marzolf B, Troisch P, Brightman A, Hu Z, et al. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(11):4402-7.
53. Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, Martindale MQ, Kuroda MI, Maller B, et al. Conservation of the sequence and temporal expression of let-7 heterochronic regulatory RNA. *Nature*. 2000;408(6808):86-9.
54. Ambros V. microRNAs: tiny regulators with great potential. *Cell*. 2001;107(7):823-6.
55. Garzon R, Croce CM. MicroRNAs in normal and malignant hematopoiesis. *Curr Opin Hematol*. 2008;15(4):352-8.
56. Vasilatou D, Papageorgiou S, Pappa V, Papageorgiou E, Dervenoulas J. The role of microRNAs in normal and malignant hematopoiesis. *Eur J Haematol*. 2010;84(1):1-16.
57. Lulla RR, Costa FF, Bischof JM, Chou PM, de FBM, Vanin EF, et al. Identification of Differentially Expressed MicroRNAs in Osteosarcoma. *Sarcoma*. 2011; 2011:732690.
58. Lane D, Levine A. p53 Research: the past thirty years and the next thirty years. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2(12): a000893.
59. Iborra M, Bernuzzi F, Correale C, Vetrano S, Fiorino G, Beltran B, et al. Identification of serum and tissue micro-RNA expression profiles in different stages of inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*. 2013;173(2):250-8.
60. Wu F, Guo NJ, Tian H, Marohn M, Gearhart S, Bayless TM, et al. Peripheral blood microRNAs distinguish active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):241-50.
61. Yang Y, Ma Y, Shi C, Chen H, Zhang H, Chen N, et al. Overexpression of miR-21 in patients with ulcerative colitis impairs intestinal epithelial barrier function through targeting the Rho GTPase RhoB. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;434(4):746-52.
62. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol*. 2003; 21:335-76.
63. Lu LF, Liston A. MicroRNA in the immune system, microRNA as an immune system. *Immunology*. 2009;127(3):291-8.
64. Dunne A, O'Neill LA. Adaptor usage and Toll-like receptor signaling specificity. *FEBS Lett*. 2005;579(15):3330-5.
65. Kracht M, Saklatvala J. Transcriptional and post-transcriptional control of gene expression in inflammation. *Cytokine*. 2002;20(3):91-106.
66. O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(5):1604-9.



67. Tili E, Michaille JJ, Cimino A, Costinean S, Dumitru CD, Adair B, et al. Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF-alpha stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock. *J Immunol*. 2007;179(8):5082-9.
68. 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.
69. Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science*. 2004;303(5654):83-6.
70. Dasgupta I, Chatterjee A. Recent Advances in miRNA Delivery Systems. *Methods Protoc*. 2021;4.(۱)
71. Broughton JP, Pasquinelli AE. A tale of two sequences: microRNA-target chimeric reads. *Genet Sel Evol*. 2016; 48:31.
72. Lewis BP, Shih IH, Jones-Rhoades MW, Bartel DP, Burge CB. Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell*. 2003;115(7):787-98.
73. Farnood A, Naderi N, Moghaddam SJ, Noorinayer B, Firouzi F, Aghazadeh R, et al. The frequency of C3435T MDR1 gene polymorphism in Iranian patients with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(9):999-1003.
74. Sassen S, Miska EA, Caldas C. MicroRNA: implications for cancer. *Virchows Arch*. 2008;452(1):1-10.
75. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(9):2999-3004.
76. Gramantieri L, Ferracin M, Fornari F, Veronese A, Sabbioni S, Liu CG, et al. Cyclin G1 is a target of miR-122a, a microRNA frequently down-regulated in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2007;67(13):6092-9.
77. Guo ST, Jiang CC, Wang GP, Li YP, Wang CY, Guo XY, et al. MicroRNA-497 targets insulin-like growth factor 1 receptor and has a tumour suppressive role in human colorectal cancer. *Oncogene*. 2013;32(15):1910-20.
78. Mashayekhi S, Salehi Z, Saberi A, Shakiba M, Mashayekhi F, Yousefzadeh-Chabok S. Functional variants of p21 gene alter susceptibility to meningioma. *British Journal of Biomedical Science*. 2018:1-3.
79. Qu K, Zhang X, Lin T, Liu T, Wang Z, Liu S, et al. Circulating miRNA-21-5p as a diagnostic biomarker for pancreatic cancer: evidence from comprehensive miRNA expression profiling analysis and clinical validation. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1692.
80. Smith B, Agarwal P, Bhowmick NA. MicroRNA applications for prostate, ovarian and breast cancer in the era of precision medicine. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(5): R157-R72.
81. Wang J, Du Y, Liu X, Cho WC, Yang Y. MicroRNAs as Regulator of Signaling Networks in Metastatic Colon Cancer. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:823620.
82. Neudecker V, Haneklaus M, Jensen O, Khailova L, Masterson JC, Tye H, et al. Myeloid-derived miR-223 regulates intestinal inflammation via repression of the NLRP3 inflammasome. *J Exp Med*. 2017;214(6):1737-52.



83. Macartney-Coxson D, Danielson K, Clapham J, Benton MC, Johnston A, Jones A, et al. MicroRNA Profiling in Adipose Before and After Weight Loss Highlights the Role of miR-223-3p and the NLRP3 Inflammasome. *Obesity* (Silver Spring). 2020;28(3):570-80.
84. Wei M, Gao X, Liu L, Li Z, Wan Z, Dong Y, et al. Visceral Adipose Tissue Derived Exosomes Exacerbate Colitis Severity via Pro-inflammatory MiRNAs in High Fat Diet Fed Mice. *ACS Nano*. 2020;14(4):5099-110.
85. Xu M, Zuo D, Liu X, Fan H, Chen Q, Deng S, et al. MiR-155 contributes to Th17 cells differentiation in dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis mice via Jarid2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017;488(1):6-14.
86. Gwiggner M, Martinez-Nunez RT, Whiteoak SR, Bondanese VP, Claridge A, Collins JE, et al. MicroRNA-31 and MicroRNA-155 Are Overexpressed in Ulcerative Colitis and Regulate IL-13 Signaling by Targeting Interleukin 13 Receptor α -1. *Genes* (Basel). 2018;9(2).
87. Benderska N, Dittrich AL, Knaup S, Rau TT, Neufert C, Wach S, et al. miRNA-26b Overexpression in Ulcerative Colitis-associated Carcinogenesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(9):2039-51.
88. He C, Yu T, Shi Y, Ma C, Yang W, Fang L, et al. MicroRNA 301A Promotes Intestinal Inflammation and Colitis-Associated Cancer Development by Inhibiting BTG1. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1434-48 e15.
89. Raso A, Dirkx E, Philippen LE, Fernandez-Celis A, De Majo F, Sampaio-Pinto V, et al. Therapeutic Delivery of miR-148a Suppresses Ventricular Dilation in Heart Failure. *Mol Ther*. 2019;27(3):584-99.
90. Yu HM, Wang C, Yuan Z, Chen GL, Ye T, Yang BW. LncRNA NEAT1 promotes the tumorigenesis of colorectal cancer by sponging miR-193a-3p. *Cell Prolif*. 2019;52(1): e12526.
91. Li J-a, Wang Y-d, Wang K, Wang Z-l, Jia D-y, Yang B-y, et al. Downregulation of miR-214-3p May Contribute to Pathogenesis of Ulcerative Colitis via Targeting STAT6. *BioMed Research International*. 2017; 2017:8524972.
92. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(6):639-45.
93. Zhou J, Liu J, Gao Y, Shen L, Li S, Chen S. miRNA-Based Potential Biomarkers and New Molecular Insights in Ulcerative Colitis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12.(۱۷۷۵)
94. Schonauen K, Le N, von Arnim U, Schulz C, Malfertheiner P, Link A. Circulating and Fecal microRNAs as Biomarkers for Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(7):1547-57.
95. Wang H, Zhang S, Yu Q, Yang G, Guo J, Li M, et al. Circulating MicroRNA223 is a New Biomarker for Inflammatory Bowel Disease. *Medicine* (Baltimore). 2016;95(5): e2703.
96. Kalla R, Ventham NT, Kennedy NA, Quintana JF, Nimmo ER, Buck AH, et al. MicroRNAs: new players in IBD. *Gut*. 2015;64(3):504-17.
97. Whiteoak SR, Felwick R, Sanchez-Elsner T, Fraser Cummings JR. MicroRNAs in inflammatory bowel diseases: paradoxes and possibilities. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(5):1160-5.



A review of changes in the expression of microRNAs in ulcerative colitis

Zeynab Hosseinpour, Zivar Salehi*

Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran.

Review Article

Received: 22 Mar 2021

Accepted: 22 Nov 2021

*Corresponding Author:

Dr. Zivar Salehi, Department
of Biology, Faculty of Basic
Sciences, University of
Guilan, Rasht, Iran

TEL:

Email:

geneticzs@yahoo.co.uk

ABSTRACT

Introduction

Ulcerative colitis (UC) is a form of inflammatory bowel disease (IBD) that causes inflammation and ulcers in the colon. The pathogenesis of UC is not well defined, but it is proposed that genetic and environmental factors result in an aberrant immune response to a subset of commensal enteric bacteria. A microRNA (miRNA) is a small non-coding RNA molecule (containing about 22 nucleotides), which functions in mRNA silencing and posttranscriptional regulation of gene expression. The aim of this article is to summarize the biogenesis pathway of microRNA and identify target genes involved in ulcerative colitis and summarize the most common changes in the expression of miRNAs in ulcerative colitis. Furthermore, we describe the pathophysiological roles of the miRNAs in UC. A search at electronic databases (Pubmed, Embase) was conducted between 1993 and 2021. Studies in recent years have been shown abnormal expression of several miRNAs such as miR-26b, miR-223, miR-31, miR-155 in colon tissue and peripheral blood in ulcerative colitis. Moreover, this abnormal expression is highly related to the disease activity of UC and colitis-associated cancer. We discussed the usefulness of microRNAs as biomarkers in the diagnosis, monitoring, and prognosis of ulcerative colitis. Understanding the importance of miRNAs in ulcerative colitis may lead to future insights into disease pathogenesis, diagnosis, and treatment.

Keywords

Ulcerative colitis, microRNAs, gene expression.

► **Please cite this article as:** Hosseinpour Z, Salehi Z. A review of changes in the expression of microRNAs in ulcerative colitis. J Neyshabur Univ Med Sci 2022;9(4):1-17.