

The Role of Long Non- Coding RNAs in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis

Emad Kioumarsi¹, Leila Kohan¹, Farshid Noorbakhsh^{2*}, Sadegh Shirian^{5,6}, Ali Gorji^{3,4}, Mohammad Shahverdi⁵

¹Department of Biology, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Iran

²Department of Immunology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³Epilepsy Research Center, Department of Neurosurgery, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Germany

⁴Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

⁵Department of Pathology, School of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

⁶Shiraz Molecular Pathology Research Center, Dr Daneshbod Pathology Lab, Shiraz, Iran

Article Info:

Received: 3 Sep 2021

Revised: 16 Sep 2021

Accepted: 25 Sep 2021

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory neurological disease with unknown etiology that causes demyelination and axonal damage through the activation of the immune system and entry of leukocytes into the CNS. Although various genetic and environmental factors have been proposed for the initiation and progression of MS, exact mechanisms that cause this disorder are not known. In recent years, the role of non- coding RNAs (ncRNA) has been extensively investigated in the pathogenesis of various diseases, including CNS disorders. A subgroup of ncRNAs that have a length of more than 200 nucleotides is called long non- coding RNAs or lncRNAs. The Discovery of lncRNAs and their role in gene expression regulation has opened a new area of research in cell biology as well as in studies that focus on disease mechanisms. Several investigations have suggested that lncRNAs regulate immune cells and immunological processes, including those affecting CNS disorders. This review article is focused on the role of lncRNA in the pathogenesis of MS.

Conclusion: lncRNAs regulate gene expression and cellular functions, including proliferation, differentiation, and apoptosis. lncRNAs are important players in human health and disease. They are also involved in the activation and functioning of innate and adaptive immune cells and hence in immune- related disorders. Understanding the type and function of lncRNAs involved in the pathogenesis of MS can promote the diagnosis and treatment of the disease.

Keywords:

1. Multiple Sclerosis
2. Immune System
3. Neuroinflammatory Diseases
4. RNA, Untranslated

*Corresponding Author: Farshid Noorbakhsh

Email: f-noorbakhsh@sina.tums.ac.ir

نقش RNA های غیر کد کننده بلند در بیماری زایی بیماری مالتیپل اسکلروزیس

عماد کیومرثی^۱، لیلا کهن^۱، فرشید نوربخش^۲، صادق شیریان^۳، علی گرجی^۴، محمد شاهوردی^۵

^۱گروه زیست‌شناسی، واحد ارسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، ارسنجان، ایران
^۲گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۳مرکز تحقیقات صرع، گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه مونسستر، مونسستر، آلمان
^۴مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیا، تهران، ایران
^۵گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
^۶مرکز تحقیقات آسیب‌شناسی مولکولی شیراز، آزمایشگاه آسیب‌شناسی دکتر دانشبد، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۳ مهر ۱۴۰۰

اصلاحیه: ۲۵ شهریور ۱۴۰۰

دریافت: ۱۲ شهریور ۱۴۰۰

چکیده

مقدمه: مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری عصبی التهابی مزمن پیشرونده سیستم عصبی مرکزی (CNS) با سبب‌شناسی ناشناخته است که با فعال شدن پاتولوژیک سیستم ایمنی و ورود لکوسیت‌ها به CNS موجب دمیالیناسیون و آسیب آکسونی می‌شود. عوامل ژنتیکی و محیطی مختلفی در آغاز و پیشرفت این بیماری موثر دانسته شده‌اند، اما اتیولوژی و پاتوژنز بیماری MS هنوز روشن نیست. در سال‌های اخیر نقش RNA های غیر کد کننده (non-coding RNA) در بیماری‌زایی بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های سیستم عصبی مورد مطالعات گسترده‌ای قرار گرفته است. یک زیر گروه از ncRNA ها که طول آن‌ها بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید است RNA های غیر کد کننده بلند (long non-coding RNAs) یا به اختصار lncRNA ها نامیده می‌شوند. شناسایی lncRNA ها و نقش آن‌ها در تنظیم بیان ژن، افق جدیدی در مطالعات بیولوژی سلولی و نیز مطالعات مربوط به بیماری‌زایی بیماری‌ها گشوده است. پژوهش‌های مختلف نشان داده‌اند که lncRNA ها عملکرد سلول‌های ایمنی و فرایندهای ایمونولوژیک از جمله روندهای دخیل در بیماری‌های التهابی CNS را تنظیم می‌کنند. مقاله مروری حاضر به بررسی نقش lncRNA ها در بیماری‌زایی بیماری MS می‌پردازد. **نتیجه‌گیری:** lncRNA ها رفتارهای سلولی مانند پرولیفراسیون، تمایز و آپوپتوز را تنظیم می‌کنند. این مولکول‌ها در فعال‌سازی و عملکرد سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی و نتیجتاً در بیماری‌های مربوط به سیستم ایمنی نقش دارند. شناخت انواع lncRNA های درگیر در بیماری‌زایی MS می‌تواند باعث پیشرفت روندهای مربوط به تشخیص، پیش‌آگاهی و درمان بیماری شود.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- مالتیپل اسکلروزیس
- ۲- سیستم ایمنی
- ۳- بیماری‌های التهابی عصبی
- ۴- RNA های ترجمه نشده

*نویسنده مسئول: فرشید نوربخش

پست الکترونیک: f-noorbakhsh@sina.tums.ac.ir

مقدمه

در مورد نحوه تأثیرگذاری lncRNA ها بر روندهای بیان ژن گزارش شده است. از آن جمله نقش lncRNA ها در بازسازی کروماتین، نقش decoy یا guide برای فاکتورهای نسخه‌برداری و نقش آن‌ها به‌عنوان sponge را می‌توان نام برد (۲۲-۲۳). مطالعات نشان داده‌اند که برخی از lncRNA ها در کنترل رفتار سلول‌های ایمنی و در نتیجه پاسخ‌های ایمنی موثرند (۲۴-۲۵). از آن جمله، نقش برخی از lncRNA ها در تمایز و فعال‌سازی سلول‌های T، سلول‌های B، ماکروفاژها و سلول‌های NK را می‌توان نام برد (۲۶). همسو با این یافته‌ها، بد تنظیمی lncRNA ها در بیماری‌های خود ایمنی مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک، آرتریت روماتوئید و پسوریازیس نیز مشاهده شده است (۲۸، ۲۷، ۲۵). اگرچه تحقیقات در زمینه lncRNA ها و نقش آن‌ها در بیماری‌های سیستم عصبی در مراحل ابتدایی است، تغییر بیان lncRNA ها در بیماری‌های CNS به‌ویژه بیماری‌هایی که با پاسخ‌های التهابی همراهند گزارش شده است (۲۹-۳۲). بیماری MS از این جمله می‌باشد و همان‌طور که در زیر به بررسی آن خواهیم پرداخت شواهد نسبتاً زیادی دال بر تأثیرگذاری lncRNA ها در روند این بیماری می‌باشند.

lncRNA ها در بیماری MS

TUG1

TUG1 که نام آن مخفف Taurine upregulated 1 است، یکی از اولین lncRNA هایی می‌باشد که ساختار و عملکرد آن در پستانداران گزارش شد. این lncRNA که ژن آن روی بازوی کوتاه کروموزوم ۲۲ قرار دارد اولین بار در سال ۲۰۰۵ به‌دنبال غربالگری ژن‌هایی که در سلول‌های شبکیهٔ موش بعد از تیمار با Taurine افزایش بیان می‌یافتند، شناسایی شد (۳۳). مطالعات بعدی نقش این lncRNA را در تکثیر سلولی در کانسره‌های ریه و دستگاه گوارش نشان داد (۳۴-۳۵). مطالعه روی TUG1 در سیستم عصبی نشان داد که این lncRNA در تغییر نفوذپذیری سد خونی- مغزی و نیز پاتوژنز گلیوما دارای نقش است (۳۶-۳۷). TUG1 همچنین در تنظیم چرخه سلولی، مهار آپوپتوز، مقاومت سلول‌های سرطانی به درمان و نیز در بیماری‌های مربوط به غدد درون‌ریز نقش ایفا می‌کند (۳۸). اولین پژوهشی که اهمیت TUG1 را در بیماری MS نشان داد توسط Santoro و همکاران در سال ۲۰۱۶ انجام شد (۲۹). این پژوهشگران با بررسی پروفایل بیانی چندین lncRNA در سرم بیماران مبتلا به RR- MS نشان دادند که TUG1 در سرم این بیماران افزایش یافته است. مطالعه دیگری که توسط همین گروه روی بیماران SP- MS

مالتیپل اسکلروزیس (MS) یکی از بیماری‌های ناتوان کنندهٔ شایع سیستم عصبی است (۱). MS یک بیماری خودایمن است که در آن سلول‌های T خود واکنش‌گر به غلاف میلین حمله کرده و سبب صدمه به میلین، آسیب به آکسون‌ها و مرگ سلول‌های عصبی می‌شوند (۲-۳). التهاب در بیماری MS تنها ناشی از فعالیت سلول‌های T خود واکنش‌گر که عمدتاً از زیر گروه CD4⁺ می‌باشند نیست و سایر سلول‌های ایمنی مانند سلول‌های B، سلول‌های T CD8⁺، گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌ها نیز در این روند دخالت دارند (۴-۸). بیماری MS یک سیر تدریجی پیش‌رونده دارد و افراد مبتلا به آن طیف گسترده‌ای از علائم را دارند. این بیماری براساس شدت و نحوهٔ پیشرفت علائم در سه زیرگروه بالینی طبقه‌بندی می‌شود: ۱- عودکننده- فروکش کننده (RRMS)، ۲- پیش‌رونده ثانویه (SPMS) و ۳- پیش‌رونده اولیه (PPMS) (۹-۱۰). اگرچه اتیولوژی MS همچنان نامشخص است اما ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی در ایجاد آن دخیل هستند. بسیاری از ژن‌ها و برخی فاکتورهای محیطی مانند زندگی در عرض‌های جغرافیایی بالا، عفونت ویروس اپشتین بار (EBV)، چاقی و استعمال دخانیات شانس بیماری را افزایش می‌دهند (۱۱-۱۴). علیرغم تحقیقات گسترده، هنوز درک ما از مکانیسم‌های موثر در آغاز و پیشرفت MS ناقص است و این امر درمان و کنترل بیماری به‌ویژه در فازهای پیشرفته را مشکل کرده است. RNA های غیر کد کننده یا ncRNA ها ترانسکریپت‌هایی هستند که پروتئین کد نمی‌کنند. در بین آن‌ها، RNA های غیر کد کننده بلند یا lncRNA ها زیرگروهی هستند که طول بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید دارند و این وجه تمایز آن‌ها از ncRNAs کوچک مانند tRNA، miRNA و piRNA ها است (۱۵-۱۷). lncRNA ها از لحاظ رونویسی شبیه mRNA ها هستند و توسط RNA پلیمراز II از مکان‌های ژنومی با حالت‌های کروماتین مشابه رونویسی می‌شوند (۱۸). پژوهش‌های فراوانی درباره lncRNA ها در حال انجام است و نقش این مولکول‌ها در بیولوژی سلول‌ها و نیز برخی حالات پاتولوژیک و فیزیولوژیک آشکار شده است (۱۹-۲۱). مطالعاتی که در آن‌ها بیان lncRNA ها در کشت سلولی یا حیوانات آزمایشگاهی با ترانسفکشن سکانس‌های بیان کنندهٔ آن‌ها یا با روش‌های knock-out یا knock-down ژن مورد دست‌ورزی قرار گرفته است نشان داده‌اند که این مولکول‌ها همانند miRNA ها در تنظیم بیان ژن‌ها و در پی آن در تنظیم عملکرد سلول‌ها نقش دارند. مکانیسم‌های مولکولی مختلفی

این lncRNA که به نام NEAT2 نیز شناخته می‌شود به وسیله ژنی که روی بازوی بلند کروموزوم ۲ انسان قرار دارد تولید می‌شود. این lncRNA پس از رونویسی عمدتاً در هسته سلول باقی می‌ماند، جایی که با ورود به کمپلکس‌های ریبونوکلوپروتئینی در روندهایی مانند alternative splicing، نسخه‌برداری و تنظیم اپیژنتیک بیان ژن نقش ایفا می‌کند (۴۸). MALAT1 در بافت‌هایی مانند مغز استخوان، غدد درون‌ریز، روده، ریه‌ها و سیستم عصبی بیان بالایی دارد و در تکثیر سلول‌های نئوپلاستیک، بیان ژن‌های مرتبط با متاستاز و ایجاد تومور دارای نقش است (۵۰-۴۹). در یکی از اولین مطالعاتی که روی بیان lncRNA ها در MS صورت گرفت Fenoglio و همکاران بیان ۹۰ گونه lncRNA را با استفاده از PCRarray در PBMC بیماران مبتلا به RRMS اندازه‌گیری کردند. در این مطالعه MALAT1 کاهش بیان معنی‌داری نسبت به افراد سالم نشان داد (۴۰). با این حال مطالعات بعدی روی سرم بیماران SP-MS و لکوسیت‌های بیماران RR-MS نشان دهنده افزایش بیان این مولکول در بیماران بود (۵۲، ۵۱). مطالعه‌ای که توسط گروه ما در سال ۲۰۱۹ روی مدل EAE صورت گرفت کاهش بیان MALAT1 را در سیستم عصبی موش‌های مبتلا به EAE نشان داد. کاهش بیان این lncRNA به وسیله siRNA در ماکروفاژها منجر به افزایش تمایز آن‌ها به سمت فنوتیپ M1 و در لنفوسیت‌های T منجر به افزایش تمایز به سوی فنوتیپ Th1/Th17 گردید که مطرح‌کننده یک نقش کاهنده التهاب برای MALAT1 می‌باشد (۵۳).

NEAT1

NEAT1 از ژنی که در ناحیه موسوم به لوکوس multiple endocrine neoplasia در بازوی بلند کروموزوم ۱۱ انسان قرار دارد رونویسی می‌شود. همانند MALAT1، NEAT1 هم پس از رونویسی در هسته سلول باقی می‌ماند و همراه با چند پروتئین هسته‌ای، ارگانل‌هایی به نام paraspeckle ها را تشکیل می‌دهد. این ارگانل‌ها که معمولاً ۳۰-۱۰۰ عدد از آن‌ها در هسته هر سلول وجود دارد در تنظیم بیان ژن نقش دارند (۵۵-۵۴). همانند MALAT1، NEAT1 نیز عمدتاً به‌خاطر تغییرات بیان آن در کانسر شناخته می‌شود (۵۶). این مولکول که بیان آن در تومورهای solid افزایش و در نئوپلاسم‌های هماتولوژیک کاهش یافته است ظاهراً نقش Sponge برای miRNA ضد توموری دارد و از این طریق افزایش بیان آن منجر به کارسینوژنز می‌شود (۵۷-۵۶). تاثیر در روندهای ایمنی و التهابی از دیگر نقش‌های گزارش شده برای NEAT1 است. از جمله نقش آن در بیان سایتوکاین

انجام شد نیز افزایش این مولکول را در سرم بیماران نشان داد (۳۹). با این حال مطالعه روی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMC) بیماران مبتلا به RR-MS کاهش بیان TUG1 را نشان داده است (۴۰). بیان TUG1 با سن شروع بیماری و همچنین مدت بیماری در بیماران RRMS زن رابطه عکس و در بیماران مرد رابطه مستقیم دارد (۴۱). مطالعات فوق بیان گر نوعی همراهی (association) بین این ژن و بیماری MS می‌باشند که الزاماً نشان‌دهنده رابطه علت و معلولی نیست. داده‌ها در مورد این که آیا TUG1 در بیماری‌زایی MS دارای تاثیر علی می‌باشد یا خیر محدود به نتایج یک مطالعه حیوانی هستند. در این مطالعه که در سال ۲۰۱۹ توسط Yue و همکاران روی مدل حیوانی EAE انجام شد نشان داده شد که کاهش بیان TUG1 در CNS از طریق تزریق داخل بطنی shRNA ضد این مولکول منجر به بهبود علائم و کاهش سطح سایتوکاین‌های التهابی در مغز می‌شود. در این مطالعه بیان TUG1 با بیان miR-9-5p همبستگی معکوس نشان داد که احتمالاً به دلیل نقش miRNA sponge آن می‌باشد (۴۲).

LRRC75A-AS1

LRRC75A-AS1 که به نام SNHG29 نیز شناخته می‌شود یک lncRNA است که به صورت cis-anti-sense از رشته DNA مقابل ژن LRRC57A در روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ انسان بیان می‌شود. این lncRNA بیشتر به‌خاطر نقش آن در پاتوژنز کانسر شناخته شده است. مطالعات نقش‌های متضادی برای این مولکول در زمینه تکثیر سلول‌های سرطانی نشان داده است. بررسی‌ها روی کانسر کولورکتال نشان داده‌اند که این مولکول می‌تواند باعث کاهش تکثیر، تهاجم و متاستاز سلول‌های سرطانی شود (۴۳). برخلاف این نقش آنتی‌انکوژنیک، LRRC75A-AS1 در گلیوبلاستوما با تغییر سیگنالینگ beta-catenin و در کانسر پستان triple negative از طریق عملکرد miRNA sponge برای 3p-miR-38۰ باعث پیشرفت تومور می‌شود (۴۵-۴۴). نقش این مولکول در روندهای التهابی نیز اخیراً با بررسی‌های انجام شده روی سلول‌های فاقد بیان آن مورد توجه قرار گرفته است (۴۶). نقش احتمالی LRRC75A-AS1 در MS با مشاهده کاهش بیان آن در سرم بیماران مبتلا به PPMS مورد توجه قرار گرفته است (۳۹). احتمال می‌رود تاثیر این lncRNA در بیماری MS از طریق واکنش با miRNAهای دخیل در MS از جمله miR-22 و miR-32624 باشد (۴۷).

MALAT1

پهلوان و همکاران با بررسی سطح سرمی این lncRNA و سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به RRMS نتیجه گرفتند که این lncRNA می‌تواند در بیماری‌زایی بیماری MS و انسفالیت خودایمنی تجربی از طریق مکانیسم‌های موثر بر التهاب نقش داشته باشد (۷۳).

lncDDIT4

این مولکول یک lncRNA مرتبط با ژن DDIT4 که در پاسخ سلول به آسیب DNA اهمیت دارد می‌باشد. در بررسی نمونه‌های PBMC و سلول‌های T CD4⁺ بیماران مبتلا به RRMS افزایش بیان lncDDIT4 نشان داده شده و نقش آن در بیماری‌زایی بیماری MS از طریق تنظیم تمایز سلول Th17 از طریق مسیر DDIT4/TSC/mTOR گزارش شده است. lncDDIT4 تمایز سلول‌های Th17 با هدف قرار دادن DDIT4 را تنظیم می‌کند (۷۴).

MAFTRR

مولکول MAFTRR که به نام LincMAF-4 نیز شناخته می‌شود از ژنی که در بازوی بلند کروموزوم ۱۶ واقع است رونویسی می‌شود. این lncRNA فاکتور رونویسی MAF که در بیان ژن IL-4 و تمایز سلول‌های T به سمت Th2 نقش مهمی دارد را هدف قرار می‌دهد (۷۵). مطالعات نشان داده‌اند که بیان LincMAF-4 در سلول‌های تک هسته‌ای خون بیماران مبتلا به MS افزایش می‌یابد. انتقال linc-MAF-4 به داخل سلول‌های T CD4⁺ تمایز سلول‌های Th1 را تسهیل و تمایز سلول‌های Th2 را مهار می‌کند (۷۶).

MEG3a

ژن کد کننده این مولکول که نام آن مخفف maternally expressed gene 3 می‌باشد در بازوی بلند کروموزوم ۱۳ قرار دارد. این ژن در سلول‌های بسیاری بیان می‌شود اما بیان آن در سلول‌های کانسری کاهش می‌یابد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که این lncRNA یک tumor suppressor است و در تنظیم بیان p53 اهمیت دارد (۷۷-۷۸). نقش MEG3a در تمایز سلول‌های T CD4⁺ در بیماری‌های التهابی گزارش شده است. افزایش بیان MEG3a سبب کاهش فراوانی سلول‌های Th17 می‌شود (۷۹). کاهش بیان MEG3a در خون مبتلایان به RRMS گزارش شده و آن را به‌عنوان نشانگر زیستی برای تمایز بیماران و افراد سالم مطرح کرده‌اند. به‌علاوه MEG3a با میزان ناتوانی در اندام تحتانی در بیماران مبتلا به MS رابطه معکوس دارد (۸۰).

PANDAR

اینترلوکین ۸ و تنظیم پاسخ‌های ایمنی ذاتی را می‌توان نام برد (۵۸-۶۰). افزایش بیان NEAT1 در سرم بیماران RRMS گزارش شده است (۲۹). NEAT1 نیز در بیماری‌زایی بیماری MS نقش وابسته به جنسیت دارد. به‌طوری‌که در مطالعه‌ای که بر روی خون کامل بیماران مبتلا به RRMS انجام شده است بیان NEAT1 با سن شروع بیماری و همچنین مدت بیماری در بیماران زن رابطه عکس و در مردان رابطه مستقیم داشته است (۴۱).

IFNG-AS1

این مولکول همان‌طور که از نام آن بر می‌آید یک lncRNA مرتبط با ژن اینترفرون گاما است. IFNG-AS1 که به نام‌های Tmevpg1 و NeSt نیز شناخته می‌شود از لوکوسی روی بازوی بلند کروموزوم ۱۲ که در نزدیکی ژن اینترفرون گاما قرار دارد رونویسی می‌شود و در تنظیم بیان ژن اینترفرون گاما و نیز تمایز سلول‌های T به سمت Th1 موثر است (۶۱-۶۲). مطالعه روی بیماری‌های التهابی مانند کولیت اولسراتیو و بیماری‌های خود ایمن مانند میاستنی گراویس نشان دهنده نقش پیش برنده التهاب برای این مولکول است (۶۳-۶۴). نقش دقیق این ژن در بیماری MS مشخص نشده است ولی با توجه به اهمیت آن در بیان اینترفرون گاما و تمایز سلول‌های Th1 احتمال می‌رود در بیماری‌زایی بیماری MS موثر باشد (۶۵-۶۶). بررسی بیان lncRNA ها در PBMC بیماران مبتلا به MS افزایش بیان IFNG-AS1 را در بیماران در فاز relapse نشان داده است (۶۷). افزایش بیان IFNG-AS1 در پلاسمای بیماران مبتلا به RRMS نیز در مقایسه با افراد سالم گزارش شده است (۶۸).

HOTAIR

این lncRNA که نام آن مخفف HOX transcript antisense RNA می‌باشد از لوکوسی روی بازوی بلند کروموزوم ۱۲ بیان می‌شود که در بین چند ژن Homeobox قرار گرفته است. این مولکول پس از بیان، با اتصال به آنزیم lysine specific demethylase 1 و مولکول PRC2 یک کمپلکس تنظیم‌کننده بیان ژن‌های Homeobox را تشکیل می‌دهد (۶۹). HOTAIR در بیماری انسانی و نیز در مدل‌های حیوانی بیماری مورد بررسی قرار گرفته است (۷۰). در مطالعه‌ای بر روی PBMC بیماران RR-MS افزایش بیان HOTAIR و همبستگی مثبت آن با MMP9 مشاهده شد (۷۱). مطالعه‌ای روی چند SNP داخل ژن HOTAIR که بر روی بیش از ۴۰۰ بیمار MS و افراد کنترل صورت گرفت وجود ارتباط معنی‌دار بین ریسک بیماری و یکی از این چندشکلی‌ها را نشان داد (۷۲). در مطالعه‌ای دیگر خاکی

نیست با این حال کاهش یا افزایش بیان می‌تواند یک ژن را به‌عنوان یک بازیگر احتمالی در روند بیماری مطرح کند. از دیگر lncRNA ها که کاهش بیان آن‌ها در PBMC بیماران MS گزارش شده است می‌توان به GOMAFU، SOX2OT، XIST، ANRIL، NRON، MEG9، PVT1، LincR-Epas1-3، AS، BACE-1AS، HULC، FAS-AS1، AL928742، 12، NRON و اشاره کرد (۴۰). در این میان، NRON در لنفوسیت‌های T بیان می‌شود و فعال شدن سلول‌های لنفوسیت T را با غیر فعال کردن NFAT مهار می‌کند (۸۵-۸۴). از lncRNA هایی که افزایش بیان آن‌ها در MS دیده شده است نیز RN7SK RNA (در تنظیم لنفوسیت‌های CD4⁺ T نقش دارد)، THRIL (تنظیم ایمنی ذاتی)، APOA-AS (تنظیم منفی رونویسی ApoA1)، GAS8-AS1 و OIP5-AS1 (تقسیم سلولی) را می‌توان نام برد (۹۱-۸۷، ۶۸، ۴۱، ۲۹).

نتیجه‌گیری

شناخت انواع lncRNA های درگیر در روند بیماری MS می‌تواند در تشخیص، پیش‌آگاهی و درمان این بیماری مفید باشد. مطالعات زیادی در مورد نقش lncRNA ها در بیماری‌زایی بیماری MS انجام شده است، با این حال هنوز هیچ یک از این مولکول‌ها به‌عنوان هدف درمانی یا به‌عنوان نشانگر زیستی در سطح کلینیکال مورد استفاده قرار نگرفته‌اند. این که هنوز lncRNA ها به‌عنوان هدف درمان به‌کار نرفته‌اند تا حدی به دلیل محدودیت مطالعات انسانی می‌باشد که در آن‌ها رابطه علی بین این مولکول‌ها و بیماری مشخص شده باشد. انجام مطالعاتی که بر اساس آن بتوان ارتباط علی و معلولی بین یک ncRNA و بیماری CNS را مشخص کرد نیاز به بررسی تغییرات سطح بیان و تاثیر این تغییرات در بافت CNS دارد که با توجه به محدودیت دسترسی به این بافت به سادگی امکان‌پذیر نیست. یک رویکرد احتمالی می‌تواند استفاده از کشت سه‌بعدی سلول‌های سیستم عصبی مرکزی و ارگانوئیدهایی باشد که بتوان در آن‌ها پاتولوژی ایجاد شده ناشی از التهاب در ماده سفید را شبیه‌سازی کرد.

این مولکول که نام آن مخفف P21 associated ncRNA DNA damage activated می‌باشد از لوکوس 6p21,2 بیان می‌شود. بیان این ژن تحت تاثیر مولکول p53 است و نقش تنظیم‌کننده پاسخ سلول به آسیب DNA برای آن گزارش شده است. این ژن به‌عنوان یک مرتبط با کانسر شناخته شده است (۸۱). بدتنظیمی این ژن در بیماری‌زایی کانسر کولورکتال دخیل دانسته شده است (۸۱). بیان PANDAR در خون محیطی افراد مبتلا به بیماران RRMS در مردان و زنان بررسی شده است و افزایش بیان آن در بیماران دیده شده است (۴۱). PANDA پروتئین P53 را در پاسخ به آسیب DNA تثبیت می‌کند، علاوه بر این دارای اثرات ضد آپوپتوزی است و رشد سلول را کنترل می‌کند (۸۲).

lnc-DC

lnc-DC یک lncRNA است که به‌طور خاص در سلول‌های دندریتیک انسانی بیان می‌شود. سلول‌های دندریتیک سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن هستند و عملکرد اصلی آن‌ها پردازش و ارائه مواد آنتی‌ژنی در سطح سلول به سلول‌های T است (۸۳). Lnc-DC اتصال فسفاتاز SHP1 و STAT3 را مهار می‌کند، از فسفوریلاسیون STAT3 در برابر فسفاتازها محافظت می‌کند و مسیر سیگنالینگ STAT3 را در سلول‌های دندریتیک تقویت می‌کند، در نتیجه باعث بلوغ و فعال شدن سلول‌های دندریتیک می‌شود. این مولکول نقش مهمی در تمایز سلول‌های دندریتیک، ارائه آنتی‌ژن و فعال‌سازی سیستم ایمنی دارد (۸۴). سطح سرمی lnc-DC به‌همراه MALAT1 به‌عنوان نشانگر زیستی در تشخیص بیماری MS گزارش شده است (۵۲).

سایر lncRNA ها

در بالا به برخی lncRNA هایی که شواهدی دال بر نقش آن‌ها در بیماری MS وجود دارد اشاره کردیم. با این حال lncRNA های دیگری نیز وجود دارند که تغییر بیان آن‌ها در MS گزارش شده است. هر چند تغییر بیان به‌تنهایی نشان دهنده اهمیت یک ژن در بیماری‌زایی بیماری (و یا حتی کاربرد آن به‌عنوان نشانگر زیستی)

منابع

1. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J, Group MS, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;1123-36: (8)23.
2. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(4): 291-301.
3. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2005;683-747: 23.
4. Mimpfen M, Smolders J, Hupperts R, Dam-

- oiseaux J. Natural killer cells in multiple sclerosis: A review. *Immunol Lett*. 2020; 222: 1-11.
5. Mockus TE, Munie A, Atkinson JR, Segal BM. Encephalitogenic and Regulatory CD8 T Cells in Multiple Sclerosis and Its Animal Models. *J Immunol*. 2021; 206(1): 3-10.
6. Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell-targeted therapies. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21 Suppl 1: S9-S18.
7. Salou M, Nicol B, Garcia A, Laplaud DA.

Involvement of CD8(+) T Cells in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2015; 6: 604.

8. Woodberry T, Bouffler SE, Wilson AS, Buckland RL, Brustle A. The Emerging Role of Neutrophil Granulocytes in Multiple Sclerosis. *J Clin Med.* 2018; 7(12).

9. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018; 8(9).

10. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014; 83(3): 278-86.

11. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. Expert review of neurotherapeutics. 2013;13 (sup2): 3-9.

12. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Tzoulaki I. Environmental factors and risk of multiple sclerosis: Findings from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *Mult Scler.* 2020; 26(4): 397-404.

13. Martin R, Sospedra M, Eiermann T, Olson T. Multiple sclerosis: doubling down on MHC. *Trends Genet.* 2021; 37(9): 784-97.

14. Behroozi Z, Atefimanesh P, Karimzadeh F. Structural and Metabolic Biomarkers in Multiple Sclerosis. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam.* 2018; 6(2): 94-108.

15. Carninci P, Hayashizaki Y. Noncoding RNA transcription beyond annotated genes. *Curr Opin Genet Dev.* 2007; 17(2): 139-44.

16. Jandura A, Krause HM. The New RNA World: Growing Evidence for Long Noncoding RNA Functionality. *Trends Genet.* 2017; 33(10): 665-76.

17. Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. *Genes & development.* 2009; 23(13): 1494-504.

18. Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nature Reviews Genetics.* 2016; 17(1): 47.

19. Guo J, Liu Z, Gong R. Long noncoding RNA: an emerging player in diabetes and diabetic kidney disease. *Clin Sci (Lond).* 2019; 133(12): 1321-39.

20. Salamon I, Sacconi Jotti G, Condorelli G. The long noncoding RNA landscape in cardiovascular disease: a brief update. *Curr Opin Cardiol.* 2018; 33(3): 282-9.

21. Schmitz SU, Grote P, Herrmann BG. Mechanisms

of long noncoding RNA function in development and disease. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73(13): 2491-509.

22. Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell.* 2011; 43(6): 904-14.

23. Bartonicek N, Maag JL, Dinger ME. Long noncoding RNAs in cancer: mechanisms of action and technological advancements. *Mol Cancer.* 2016; 15(1): 43.

24. Satpathy AT, Chang HY. Long noncoding RNA in hematopoiesis and immunity. *Immunity.* 2015; 42(5): 792-804.

25. Sigdel KR, Cheng A, Wang Y, Duan L, Zhang Y. The Emerging Functions of Long Noncoding RNA in Immune Cells: Autoimmune Diseases. *J Immunol Res.* 2015; 790-848.

26. Ahmad I, Valverde A, Ahmad F, Naqvi AR. Long Noncoding RNA in Myeloid and Lymphoid Cell Differentiation, Polarization and Function. *Cells.* 2020; 9(2).

27. Yan J, Song J, Qiao M, Zhao X, Li R, Jiao J, et al. Long noncoding RNA expression profile and functional analysis in psoriasis. *Mol Med Rep.* 2019; 19(5): 3421-30.

28. Peng H, Ren S, Liu Y, Zhou H, Tang X, Yang J, Tian J, Xu P, Xu H, Wang S. Elevated expression of the long noncoding RNA IFNG-AS1 in the peripheral blood from patients with rheumatoid arthritis. *Journal of immunology research.* 2020 Jan 30;2020 .

29. Santoro M, Nociti V, Lucchini M, De Fino C, Losavio FA, Mirabella M. Expression profile of long non-coding RNAs in serum of patients with multiple sclerosis. *Journal of Molecular Neuroscience.* 2016; 59(1): 18-23.

30. Khojasteh MR, Shariat Razavi A, Javadzadeh A, Gorji A, Sahab Negah S. Cell Therapy: A Therapeutic Option for Multiple Sclerosis. *Shefaye Khatam.* 2018; 6 (3): 52-68.

31. Wang L, Zeng L, Jiang H, Li Z, Liu R. Microarray Profile of Long Noncoding RNA and Messenger RNA Expression in a Model of Alzheimer's Disease. *Life (Basel).* 2020; 10(5).

32. Zhai K, Liu B, GAO L. Long-Noncoding RNA TUG1 Promotes Parkinson's disease via Modulating MiR-152-3p/PTEN Pathway. *Hum Gene Ther.* 2020; 31(23-24): 1274-87.

33. Young TL, Matsuda T, Cepko CL. The noncoding RNA taurine upregulated gene 1 is required for differentiation of the murine retina. *Curr Biol.* 2005; 15(6): 501-12.

34. Zhang EB, Yin DD, Sun M, Kong R, Liu XH, You LH, et al. P53-regulated long non-coding RNA TUG1 affects cell proliferation in human non-small cell lung cancer, partly through epigenetically regulating

- HOXB7 expression. *Cell Death Dis.* 2014; 5: e1243.
35. Xu Y, Wang J, Qiu M, Xu L, Li M, Jiang F, et al. Up-regulation of the long noncoding RNA TUG1 promotes proliferation and migration of esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol.* 2015; 36(3): 1643-51.
36. Cai H, Xue Y, Wang P, Wang Z, Li Z, Hu Y, et al. The long noncoding RNA TUG1 regulates blood-tumor barrier permeability by targeting miR-144. *Oncotarget.* 2015; 6(23): 19759-79.
37. Li J, An G, Zhang M, Ma Q. Long non-coding RNA TUG1 acts as a miR-26a sponge in human glioma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016; 477(4): 743-8.
38. Guo C, Qi Y, Qu J, Gai L, Shi Y, Yuan C. Pathophysiological Functions of the lncRNA TUG1. *Current pharmaceutical design.* 2020; 26(6): 688-700.
39. Santoro M, Nociti V, Lucchini M, Loiodice M, Centofanti F, Botta A, et al. A pilot study of lncRNAs expression profile in serum of progressive multiple sclerosis patients. *European review for medical and pharmacological sciences.* 2020; 24(6): 3267-73.
40. Fenoglio C, Oldoni E, Serpente M, Milena A, Arcaro M, D'Anca M, et al. LncRNAs expression profile in peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients. *Journal of neuroimmunology.* 2018; 324: 129-35.
41. Dastmalchi R, Ghafouri-Fard S, Omrani MD, Mazdeh M, Sayad A, Taheri M. Dysregulation of long non-coding RNA profile in peripheral blood of multiple sclerosis patients. *Multiple sclerosis and related disorders.* 2018; 25: 219-26.
42. Yue P, Jing L, Zhao X, Zhu H, Teng J. Down-regulation of taurine-up-regulated gene 1 attenuates inflammation by sponging miR-9-5p via targeting NF-kappaB1/p50 in multiple sclerosis. *Life Sci.* 2019; 233: 116731.
43. Chen J, Lan J, Ye Z, Duan S, Hu Y, Zou Y, et al. Long noncoding RNA LRRC75A-AS1 inhibits cell proliferation and migration in colorectal carcinoma. *Exp Biol Med (Maywood).* 2019; 244(14): 1137-43.
44. Han L, Li Z, Jiang Y, Jiang Z, Tang L. SNHG29 regulates miR-223-3p/CTNND1 axis to promote glioblastoma progression via Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Cancer Cell Int.* 2019; 19: 345.
45. Li S, Wu D, Jia H, Zhang Z. Long non-coding RNA LRRC75A-AS1 facilitates triple negative breast cancer cell proliferation and invasion via functioning as a ceRNA to modulate BAALC. *Cell Death Dis.* 2020; 11(8): 643.
46. Wang X, Wang H, Zhang R, Li D, Gao MQ. LRRC75A antisense lncRNA1 knockout attenuates inflammatory responses of bovine mammary epithelial cells. *Int J Biol Sci.* 2020; 16(2): 251-63.
47. Siegel SR, Mackenzie J, Chaplin G, Jablonski NG, Griffiths L. Circulating microRNAs involved in multiple sclerosis. *Molecular biology reports.* 2012; 39(5): 6219-25.
48. Eißmann M, Gutschner T, Hämmerle M, Günther S, Caudron-Herger M, Groß M, et al. Loss of the abundant nuclear non-coding RNA MALAT1 is compatible with life and development. *RNA biology.* 2012; 9(8): 1076-87.
49. Liu J, Peng WX, Mo YY, Luo D. MALAT1-mediated tumorigenesis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2017; 22: 66-80.
50. Bernard D, Prasanth KV, Tripathi V, Colasse S, Nakamura T, Xuan Z, et al. A long nuclear-retained non-coding RNA regulates synaptogenesis by modulating gene expression. *The EMBO journal.* 2010; 29(18): 3082-93.
51. Cardamone G, Paraboschi EM, Solda G, Cantoni C, Supino D, Piccio L, et al. Not only cancer: the long non-coding RNA MALAT1 affects the repertoire of alternatively spliced transcripts and circular RNAs in multiple sclerosis. *Hum Mol Genet.* 2019; 28(9): 1414-28.
52. Shaker OG, Mahmoud RH, Abdelaleem OO, Ibrahim EG, Mohamed AA, Zaki OM, et al. LncRNAs, MALAT1 and lnc-DC as potential biomarkers for multiple sclerosis diagnosis. *Bioscience reports.* 2019; 39(1).
53. Masoumi F, Ghorbani S, Talebi F, Branton WG, Rajaei S, Power C, et al. Malat1 long noncoding RNA regulates inflammation and leukocyte differentiation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2019; 328: 50-9.
54. West JA, Mito M, Kurosaka S, Takumi T, Tanegashima C, Chujo T, et al. Structural, super-resolution microscopy analysis of paraspeckle nuclear body organization. *J Cell Biol.* 2016; 214(7): 817-30.
55. Wang Z, Li K, Huang W. Long non-coding RNA NEAT1-centric gene regulation. *Cell Mol Life Sci.* 2020; 77(19): 3769-79.
56. Yu X, Li Z, Zheng H, Chan MT, Wu WK. NEAT1: A novel cancer-related long non-coding RNA. *Cell Prolif.* 2017; 50(2).
57. Klec C, Prinz F, Pichler M. Involvement of the long noncoding RNA NEAT1 in carcinogenesis. *Mol Oncol.* 2019; 13(1): 46-60.
58. Imamura K, Imamachi N, Akizuki G, Kumakura M, Kawaguchi A, Nagata K, et al. Long noncoding RNA NEAT1-dependent SFPQ relocation from promoter re-

gion to paraspeckle mediates IL8 expression upon immune stimuli. *Molecular cell*. 2014; 53(3): 393-406.

59. Ma H, Han P, Ye W, Chen H, Zheng X, Cheng L, et al. The Long Noncoding RNA NEAT1 Exerts Antihantaviral Effects by Acting as Positive Feedback for RIG-I Signaling. *J Virol*. 2017; 91(9).

60. Morchikh M, Cribier A, Raffel R, Amraoui S, Cau J, Severac D, et al. HEXIM1 and NEAT1 Long Non-coding RNA Form a Multi-subunit Complex that Regulates DNA-Mediated Innate Immune Response. *Mol Cell*. 2017; 67(3): 387-99 e5.

61. Peng H, Liu Y, Tian J, Ma J, Tang X, Rui K, et al. The Long Noncoding RNA IFNG-AS1 Promotes T Helper Type 1 Cells Response in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Sci Rep*. 2015;202:177 :5 .

62. Collier SP, Henderson MA, Tossberg JT, Aune TM. Regulation of the Th1 genomic locus from Ifng through Tmevpg1 by T-bet. *J Immunol*. 2014; 193(8):3959-65.

63. Padua D, Mahurkar-Joshi S, Law IK, Polytarchou C, Vu JP, Pisegna JR, et al. A long noncoding RNA signature for ulcerative colitis identifies IFNG-AS1 as an enhancer of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016; 311(3): G446-57.

64. Luo M, Liu X, Meng H, Xu L, Li Y, Li Z, et al. IFNA-AS1 regulates CD4(+) T cell activation in myasthenia gravis through HLA-DRB1. *Clin Immunol*. 2017; 183: 121-31.

65. Collier SP, Collins PL, Williams CL, Boothby MR, Aune TM. Cutting edge: influence of Tmevpg1, a long intergenic noncoding RNA, on the expression of Ifng by Th1 cells. *The Journal of Immunology*. 2012; 189(5): 2084-8.

66. Collier SP, Henderson MA, Tossberg JT, Aune TM. Regulation of the Th1 genomic locus from Ifng through Tmevpg1 by T-bet. *The Journal of Immunology*. 2014; 193(8): 3959-65.

67. Hosseini A, Teimuri S, Ehsani M, Rasa SMM, Etemadifar M, Nasr Esfahani MH, et al. LncRNAs associated with multiple sclerosis expressed in the Th1 cell lineage. *Journal of cellular physiology*. 2019; 234(12): 22153-62.

68. Ghaiad HR, Elmazny AN, Nooh MM, El-Sawalhi MM, Shaheen AA. Long noncoding RNAs APOA1-AS, IFNG-AS1, RMRP and their related biomolecules in Egyptian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Relation to disease activity and patient disability. *Journal of advanced research*. 2020; 21: 141-50.

69. Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammaparast N, Wang JK, Lan F, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science*. 2010; 329(5992): 689-93.

70. Pahlevan Kakhki M, Nikraves 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.

71. Soltanmoradi S, Tavakolpour V, Moghadasi AN, Kouhkan F. Expression analysis of NF-kappaB-associated long noncoding RNAs in peripheral blood mononuclear cells from relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2021; 356: 577-602.

72. Taheri M, Noroozi R, Sadeghpour S, Omrani MD, Ghafouri-Fard S. The rs4759314 SNP within HotairencRNA is associated with risk of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 40: 1019-86.

73. Riege K, Hölzer M, Klassert TE, Barth E, Bräuer J, Collatz M, et al. Massive effect on LncRNAs in human monocytes during fungal and bacterial infections and in response to vitamins A and D. *Scientific reports*. 2017; 7(1): 1-13.

74. Zhang F, Liu G, Li D, Wei C, Hao J. DDIT4 and associated lncDDIT4 modulate Th17 differentiation through the DDIT4/TSC/mTOR pathway. *The Journal of Immunology*. 2018; 200(5): 1618-26.

75. Ho IC, Lo D, Glimcher LH. C-maf promotes T helper cell type 2 (Th2) and attenuates Th1 differentiation by both interleukin 4-dependent and -independent mechanisms. *J Exp Med*. 1998; 188(10): 1859-66.

76. 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*. 2017; 31(2): 519-25.

77. Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor. *J Mol Endocrinol*. 2012; 48(3): R45-53.

78. Ghafouri-Fard S, Taheri M. maternally expressed gene 3 (MEG3): A tumor suppressor long non coding RNA. *Biomed Pharmacother*. 2019; 118: 109-29.

79. Li J-Q, Hu S-Y, Wang Z-Y, Lin J, Jian S, Dong Y-C, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits microRNA-125a-5p expression and induces immune imbalance of Treg/Th17 in immune thrombocytopenic purpura. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2016; 83: 905-11.

80. Moradi A, Naiini MR, Yazdanpanahi N, Tabatabaieian H, Nabatchian F, Baghi M, et al. Evaluation of The Expression Levels of Three Long Non-Coding RNAs in Multiple Sclerosis. *Cell Journal (Yakhteh)*. 2020; 22(2): 165.

81. Rivandi M, Pasdar A, Hamzezhadeh L, Tajbakhsh A, Seifi S, Moetamani-Ahmadi M, et al. The prognostic and therapeutic values of long noncoding RNA PANDAR in colorectal cancer. *J Cell Physiol*. 2019; 234(2): 1230-6.

82. Kim C, Kang D, Lee EK, Lee J-S. Long noncoding RNAs and RNA-binding proteins in oxidative stress, cellular senescence, and age-related diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017; 21.
83. Ivanov S, Merlin J, Lee MKS, Murphy AJ, Guinamard RR. Biology and function of adipose tissue macrophages, dendritic cells and B cells. *Atherosclerosis*. 2018; 271: 102-10.
84. Wang P, Xue Y, Han Y, Lin L, Wu C, Xu S, et al. The STAT3-binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation. *Science*. 2014; 344(6181): 310-13.
85. Liu AY, Torchia BS, Migeon BR, Siliciano RF. The Human NTT Gene: Identification of a Novel 17-kb Noncoding Nuclear RNA Expressed in Activated CD4⁺ T Cells. *Genomics*. 1997; 39(2): 171-84.
86. Lotfi R, Yari K. The Role of Semaphorins and their Receptors in the Immune System and their Relation to Multiple Sclerosis. *The Neuroscience Journal of Shafaye Khatam*. 2018; 6(4): 75-92.
87. Sung T-L, Rice AP. Effects of prostratin on Cyclin T1/P-TEFb function and the gene expression profile in primary resting CD4⁺ T cells. *Retrovirology*. 2006; 3(1): 1-14.
88. Eftekharian MM, Ghafouri-Fard S, Soudyab M, Omrani MD, Rahimi M, Sayad A, et al. Expression analysis of long non-coding RNAs in the blood of multiple sclerosis patients. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2017; 63(3): 333-41.
89. Patoughi M, Ghafouri-Fard S, Arsang-Jang S, Taheri M. GAS8 and its naturally occurring antisense RNA as biomarkers in multiple sclerosis. *Immunobiology*. 2019; 224(4): 560-4.
90. Gharesouran J, Taheri M, Sayad A, Mazdeh M, Omrani MD. Integrative analysis of OIP5-AS1/HUR1 to discover new potential biomarkers and therapeutic targets in multiple sclerosis. *Journal of cellular physiology*. 2019; 234(10): 17351-60.
91. Ghoveud E, Teimuri S, Vatandoost J, Hosseini A, Ghaedi K, Etemadifar M, et al. Potential biomarker and therapeutic LncRNAs in multiple sclerosis through targeting memory B cells. *Neuromolecular medicine*. 2020; 22(1): 111-20.