دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست- پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال بیست و سوم، شماره ۳، صفحه ۲۰۴ - ۱۹۵ (مرداد و شهریور ۱۳۹۹)

Iran South Med J 2020; 23(3): 195-204

مسیرهای مربوط به microRNA-1 و مقایسه بیان آن در سرم اهداکنندگان خون با نتیجه مثبت آزمایش HIV نسبت به افراد سالم

میلاد قادری (MSc)[1*]، غلامرضا خمیسی‌پور (PhD)[1**]، نرگس عبیدی (PhD)[1]، رحیم طهماسبی (PhD)[2]، سید امین محمدی (MSc)[1]، راضیه راستگو (MSc)[1]، مولود بهبهانی‌پور (MSc)[3]

[1] گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
[2] گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
[3] گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

(دریافت مقاله: ۹۷/۴/۹- پذیرش مقاله: ۹۸/۱۱/۱۶)

چکیده

زمینه: ریز RNAها (miRNA)، مولکول‌های RNA غیرکننده (۲۴-۱۹ نوکلئوتیدی) هستند که در طیف وسیعی از فرایندهای زیستی از طریق تنظیم پس از رونویسی بیان ژن، نقش مهمی ایفا می‌کنند. تغییر بیان miRNAها در بیماری‌های عفونی مختلف نظیر عفونت HIV گزارش شده است. تعیین پروفایل‌های بیانی miRNA خصوصاً در مایعات زیستی پستانداران که متأثر از فرایندهای داخل سلولی نقاط مختلف بدن می‌باشد دید جامعی در ارتباط با تغییرات پاتوفیزیولوژی مرتبط با برهمکنش‌های ویروس- میزبان در اختیار می‌گذارد. از این رو هدف از مطالعه حاضر بر پایه تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیکی miR-1 در ارتباط با مسیرهای پیام‌رسان متأثر بالقوه در عفونت HIV، تعیین پروفایل بیانی miR-1 در سرم اهداکنندگان خون با نتیجه آزمایش HIV مثبت نسبت به افراد سالم در مرکز انتقال خون بوشهر می‌باشد.

مواد و روش‌ها: تجزیه و تحلیل غنی‌سازی روی ژن‌های هدف پیش‌بینی شده برای miR-1 بر پایهٔ ابزارهای بیوانفورماتیکی مرتبط به miRNAها برای دستیابی به مسیرهای احتمالی تحت تنظیم این miRNA صورت گرفت، با توجه به مسیرهای متأثر در عفونت HIV و درگیری ژن‌های هدف miR-1 در این مسیرهای سیگنالینگ، ارزیابی بیان miR-1 در نمونه‌های سرم خون ۲۰ فرد HIV مثبت تحت درمان، ۱۰ فرد HIV مثبت تازه تشخیص داده شده و ۴۰ فرد سالم بوسیلهٔ PCR-qRT انجام پذیرفت. داده‌ها با نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۲۲ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: تجزیه و تحلیل غنی‌سازی شده برای ژن‌های هدف miR-1 نشان می‌دهد که ژن‌های هدف به میزان قابل توجه (FDR<۰/۰۵) در ۴ مسیر پیام‌رسان هورمون تیروئید، مسیرهای سرطان، اندوسیتوز، سیستم پیام‌رسان فسفاتیدیل اینوزیتول متمرکز شدند، علاوه بر این، افزایش بیان قابل توجه miR-1 (P<۰/۰۵) در افراد مبتلا به HIV تازه تشخیص داده شده نسبت به افراد سالم، همچنین کاهش بیان قابل توجه miR-1 (P<۰/۰۰۱) در افراد HIV مثبت تحت درمان نسبت به افراد مبتلا به HIV تازه تشخیص داده شده مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: مطالعات بیوانفورماتیک حاکی از آن است که ژن‌های هدف پیش‌بینی شده برای miR-1 متعلق به مسیرهای مرتبط با هورمون تیروئید، سرطان، اندوسیتوز و سیستم پیام‌رسان فسفاتیدیل اینوزیتول می‌باشند؛ که از جمله مسیرهای مختل شده در عفونت HIV می‌باشند. علاوه بر این، تغییر بیان قابل توجه miR-1 در سرم خونی بیماران مبتلا به HIV تازه تشخیص داده شده نسبت به افراد سالم و افراد HIV مثبت تحت درمان نسبت به بیماران مبتلا به HIV تازه تشخیص داده شده تأثیرات قابل توجه فرایندهای بیماری‌زایی ویروس HIV بر بیان miR-1 را نشان می‌دهد. از این رو، یافته‌های این مطالعه نشان دهندهٔ پتانسیل استفاده از miR-1 در راستای درک بهتر بیماری‌زایی ویروس HIV و مداخلات درمانی متعاقب بواسطهٔ هدف قرار دادن آن miRNA می‌باشد.

واژگان کلیدی: عفونت، HIV، miR، سرم، مارکر مولکولی

**بوشهر، گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

Email: ghr.khamisi@gmail.com
*ORCID: 0000-0002-3595-3595
**ORCID: 0000-0002-5773-9012

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.52547/ismj.23.3.195]

مقدمه

ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) متعلق به زیرخانواده لنتی ویروس از خانواده رتروویروس‌ها می باشد که منجر به یک شرایط سرکوب ایمنی شناخته شده با عنوان سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) می گردد. این ویروس را می‌توان به دو نوع عمدهٔ HIV نوع ۱ (HIV-1) و HIV نوع ۲ (HIV-2) تقسیم کرد. HIV-1، نوع غالب این ویروس در جهان می‌باشد و شایع‌ترین و آسیب‌رسان‌ترین شاخه از ویروس‌ها در سراسر جهان مطرح می‌شود. در مقایسه با آن، HIV-2 عفونت‌های کمتری ایجاد می‌کند؛ و شیوع آن محدود به آفریقا، هند و کره است (۳-۱). هدف HIV، سرکوب ایمنی سلولی می‌باشد که منجر به کاهش تعداد لنفوسیت های +T CD4 و در نهایت زوال قدرت ایمنی فرد می گردد (۴).

میلیون‌ها نفر سالانه در سراسر جهان بر اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند؛ و در حال حاضر هیچ درمان دارویی برای این بیماری در دسترس نیست، و تنها گزینهٔ درمانی، داروهای ضد ویروسی هستند که عملکرد پروتئین‌های کد شدهٔ ویروسی را مختل می کنند. با این حال، با وجود پیشرفت‌های عمده در زمینه تحقیقات HIV/AIDS در طی سال‌ها، شکاف‌های علمی قابل توجهی در ارتباط با برهمکنش این ویروس با میزبان وجود دارد؛ از این رو، فهم جزئیات برهمکنش های ویروس- میزبان ممکن است به دستیابی روش‌های درمانی جدیدی در راستای پیشگیری و یا مدیریت HIV/AIDS منجر گردد (۵).

در این زمینه، مطالعات متعددی نشان داده‌اند که برهمکنش‌های میزبان- ویروس حداقل در بخشی، توسط miRNAها کنترل می‌شود. miRNAها مولکول های RNA کوچک غیرکدکننده حدود ۱۷ تا ۲۵ نوکلئوتیدی و به لحاظ تکاملی حفاظت شده هستند که نقش قابل توجه در کنترل بیان ژن‌ها با تنظیم سطح پس از رونویسی آن‌ها یا از طریق سرکوب ترجمه یا تخریب mRNA ایفا می‌کنند (۶). مطالعات نشان می‌دهند که بیان miRNAهای بسیاری به طور قابل توجه در طی عفونت تغییر می‌کنند. از این رو، تغییر یک miRNA خاص طی شرایط پاتولوژیک، نسبت به افراد کنترل سالم می‌تواند به عنوان یک بیومارکر برای پیش‌بینی وضعیت بیماری مورد استفاده قرار گیرد (۴). در ارتباط با HIV/AIDS نیز مشاهده شده است که عفونت HIV منجر به تغییراتی در پروفایل برخی miRNAها می گردد که این تغییرات در سلول‌های +T CD4، PBMCها، پلاسما و سرم آلوده شده مشاهده شده است (۷ و ۸).

با توجه به همه‌گیری بیماری AIDS و انتقال آن از طریق خون فرد آلوده به فرد سالم، شاهد افزایش حساسیت مراکز درمانی دولتی و همچنین بانک‌های خون در زمینهٔ ایمنی ذخائر خون می‌باشیم (۹). اصولاً خون اهدا شده در مراکز انتقال خون ابتدا مورد آزمایش‌های غربالگری به منظور کاهش انتقال بیماری‌های عفونی قرار می‌گیرد، و سپس آزمایش‌های تأییدی اسید نوکلئیک جهت بررسی قطعی خون جمع‌آوری شده انجام می‌گردند؛ چرا که پس از انجام آزمایش‌های غربالگری، شانس انتقال HIV از

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.52547/ismj.23.3.195]

راه تزریق خون تقریباً یک در ۱/۵ میلیون نفر تخمین زده می‌شود (۹). از این رو، برای یک دید بهتر نسبت به نقش بالقوه miRNAها در بیماری AIDS با توجه به مسیرهای پیام‌رسان درگیر در HIV، بررسی مسیرهای پیام‌رسان miR-1 بر پایهٔ اهداف ژنی آن طبق پایگاه‌های دادهٔ بیوانفورماتیکی انجام پذیرفت و پس از مطابقت مسیرهای هدف miR-1 (FDR<۰/۰۵)[1] با مسیرهای عمدهٔ درگیر در عفونت HIV، این miRNA انتخاب گردید تا سطح بیان آن در سرم خونی افراد مراجعه کننده به سازمان انتقال خون استان بوشهر در میان افراد مبتلا به HIV تحت درمان و بیماران HIV مثبت تازه تشخیص داده شده نسبت به گروه افراد سالم سنجیده شود.

مواد و روش‌ها

تجزیه و تحلیل مسیرهای مربوط به miR-1

پایگاه دادهٔ miRwalk2.0 برای پیش‌بینی اهداف ژنی miR-1 استفاده گردید. این پایگاه داده برای دستیابی به یک دید کلی از اهداف ژنی یک miRNA می‌تواند سودمند باشد، زیرا علاوه بر در نظر گرفتن الگوریتم خود، امکان مقایسهٔ همزمان نتایج پیش‌بینی ۱۱ پایگاه دادهٔ پیش‌بینی میان‌کنش miRNA-mRNA با الگوریتم های متفاوت دیگر شامل Microt4، miRanda، mirbridge، miRDB، miRMap، miRNAMap، Pictar2، PITA، RNA22، RNAhybrid و Targetscan را فراهم می‌کند. به این ترتیب که اگر هر یک از ۱۲ پایگاه پیش‌بینی میان‌کنش miRNA-mRNA احتمال تشکیل میان‌کنش را پیش‌بینی کرده باشند در مقابل آن پایگاه عدد یک و در غیر این صورت عدد صفر قرار داده می‌شود؛ بنابراین در مجموع، هر میان‌کنش یک عدد از صفر تا ۱۲ پیدا می‌کند که معرف تعداد پایگاه‌هایی است که احتمال ایجاد آن میان‌کنش را پیش‌بینی کرده‌اند (۱۰). در مطالعه حاضر، اهداف ژنی که توسط حداقل ۶ پایگاه داده بیوانفورماتیکی پیش‌بینی شده بودند انتخاب گردیدند. سپس، با استفاده از این مجموعه اهداف ژنی شناسایی شده مسیرهای تغییر یافته احتمالی به‌واسطهٔ miR-1 توسط پایگاه دادهٔ DAVID تجزیه و تحلیل گردید و مسیرهای با (P<۰/۰۵) انتخاب گردیدند و از میان آن‌ها، مسیرهایی که دارای FDR P<۰/۰۵ بودند مشخص گردیدند که از جمله مسیرهای عمده درگیر در عفونت HIV بودند.

جمع‌آوری نمونه‌ها

این پژوهش یک مطالعه توصیفی- تحلیلی با طراحی مقطعی مقایسه‌ای (Comparative Cross-sectional) می‌باشد. جامعه مورد مطالعه، مراجعه کنندگان به سازمان انتقال خون استان بوشهر جهت اهدای خون بودند که با روش نمونه‌گیری تصادفی ساده از دو گروه که بر اساس تست تشخیصی و الایزا سالم و یا مبتلا به HIV بودند، انتخاب شدند. آزمایش الایزای HIV و آزمایش‌های تشخیصی تأییدی در مرکز انتقال خون انجام شد؛ گروه‌های مورد مطالعه شامل افراد مبتلا به HIV جمعاً ۳۰ نفر، که ۲۰ نفر از آن‌ها تحت درمان بوده و ۱۰ نفر هم از افراد تازه تشخیص داده شده که دارای الایزا HIV مثبت و همچنین دارای تست تأییدی مثبت بوده و ۴۰ نفر فرد سالم با آزمایش الایزای HIV منفی به عنوان گروه مقایسه بودند. مقدار ۵ تا ۱۰ سی سی خون به‌وسیلهٔ لوله کورد از هر کیسه جمع‌آوری شد و سرم آن جدا شد و نمونه‌های سرم اهداکنندگان خون

[1] False Discovery Rate

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.52547/ismj.23.3.195]

به‌صورت محرمانه و بی‌نام به آزمایشگاه منتقل شد و پس از سانتریفیوژ در ۱۵۰۰g به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴°C، سوپرناتانت آن برداشته و در دمای ۸۰- °C نگهداری گردید.

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بوشهر با شماره کد ۹۶. ۱۳۹۵. IR.bpums.Rec مورد تصویب قرار گرفت.

سنتز مستقیم cDNA و سنجش بیان miR-1 با تکنیک *Real-time PCR*

نمونه‌های سرم به مدت ۱۰ دقیقه در ۱۲۵۰۰g برای حذف هر گونه سلول گردشی یا بقایای سلولی سانتریفیوژ گردیدند. سپس ۱۰ میکرولیتر از هر نمونهٔ سرم از قسمت فوقانی میکروتیوب مربوطه برداشته و با ۱۰ میکرولیتر بافر Tween20 (شرکت Bioshop، کانادا) مخلوط و پس از ۱۰ دقیقه انکوباسیون در دمای ۷۰ °C، بلافاصله روی یخ قرار داده شد و در نهایت به مدت ۲ دقیقه در ۷۰۰۰g سانتریفیوژ گردید. در مرحله بعد، مقدار ۱۰میکرولیتر از سرم مرحله قبل با محتویات کیت پلی A (شرکت فناوری بن یاخته، ایران) طبق پروتکل شرکت سازنده برای پلی آدنیلاسیون RNA موجود در سرم انجام پذیرفت. پس از آن، سنتز cDNA با استفاده از کیت سنتز cDNA (شرکت فناوری بن یاخته، ایران) برای RNAهای پلی‌آدنیله شده صورت گرفت؛ و در نهایت، واکنش‌های qRT-PCR در دستگاه StepOnePlus RT-PCR (ABI ،USA) بر روی نمونه‌های سنتز cDNA شده برای بررسی بیان miR-1 به عنوان ژن هدف و miR-17 به عنوان کنترل داخلی (ژن مرجع) با استفاده از کیت سنجش بیان microRNA (شرکت فن‌آوری بن‌یاخته، ایران) انجام گردید و در نهایت جهت بررسی داده‌های حاصل از real time PCR از متد 2-ΔΔct (فافل) برای بررسی نسبی تغییر چند برابری ژن هدف استفاده شد. مواد مورد نیاز و شرایط دمایی و زمانی انجام qRT-PCR در جداول ۲ و ۳ نمایش داده شده است.

جدول ۱) توالی پرایمرهای مورد استفاده

5 GCT GGA ATG TAA AGA AGT ATG TA 3	miR-1-3p
5 TGA CAA AGT GCT TAC AGT GC 3	miR-17

جدول ۲) مواد مورد نیاز برای انجام Real Time PCR

ردیف	ماده مصرفی	مقدار (میکرولیتر)
۱	cDNA	۱
۲	پرایمر فوروارد (۱۰ میکرو مولار)	۰/۵
۳	پرایمر معکوس (۱۰ میکرو مولار)	۰/۵
۴	Master mix	۷/۵
۵	آب DEPC	۳/۵
	حجم نهایی	۱۳

جدول ۳) شرایط دمایی و زمانی برای انجام Real Time PCR

مرحله	چرخه	دما (درجه سانتی‌گراد)	زمان
واسرشتگی اولیه	۱	۹۵	۲ (دقیقه)
واسرشتگی	۴۵	۹۵	۵ (ثانیه)
اتصال و گسترش	۴۵	۶۰	۳۰ (ثانیه)

تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۲۲ انجام پذیرفت. در ابتدا از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov) برای ارزیابی نرمال بودن توزیع داده‌ها استفاده شد و بدلیل عدم برقراری توزیع نرمال داده‌ها، به منظور مقایسه میانگین

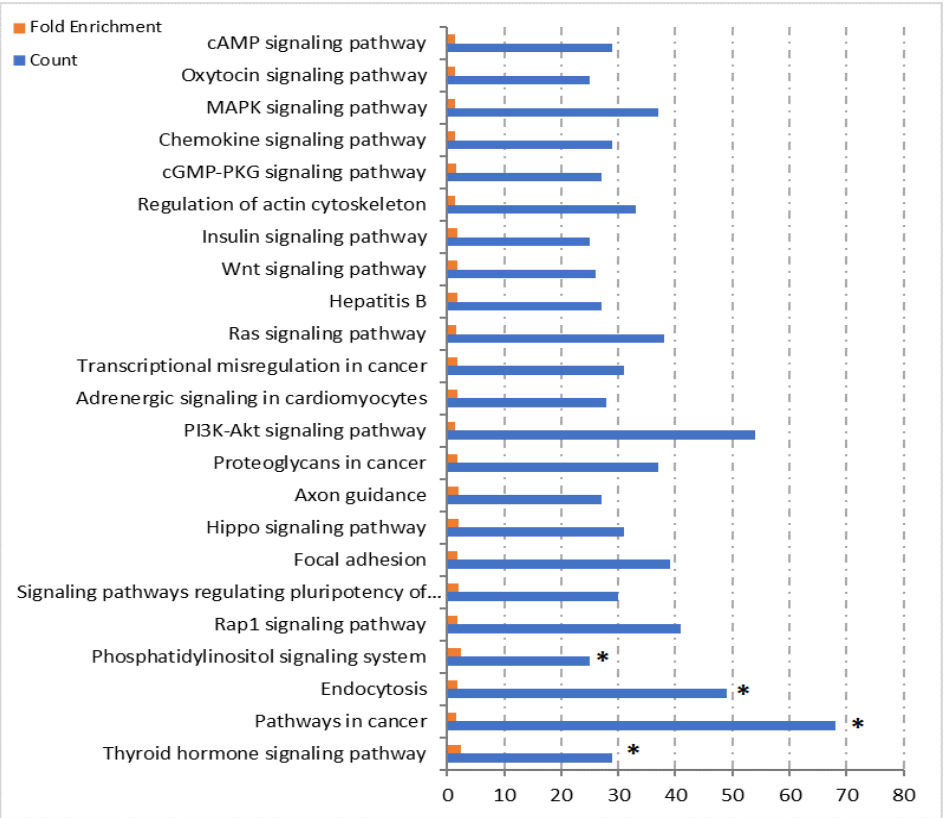
[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-18]
[DOI: 10.52547/ismj.23.3.195]

بیانی مشاهده شده miR-1 بین دو گروه از آزمون ناپارامتری من–ویتنی (Mann-whitney) استفاده شد. سطح معنی‌دار برای تمام آزمون‌های آماری$P<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تجزیه و تحلیل مسیرهای مربوط به miR-1

در مطالعه حاضر، با بررسی نتایج حاصل از پایگاه داده miRwalk2.0، اهداف ژنی که حداقل توسط ۶ پایگاه دادهٔ تحت پوشش آن پیش‌بینی شده بودند، انتخاب گردیدند سپس با استفاده از این مجموعه اهداف ژنی شناسایی شده مسیرهای تغییر یافته احتمالی بواسطهٔ miR-1 توسط پایگاه دادهٔ DAVID (Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discover) تجزیه و تحلیل گردید و ۲۳ مسیر معنی‌دار ($P<۰/۰۵$) شناسایی گردید که تحت $FDR<۰/۰۵$، ۴ مسیر پیام‌رسان هورمون تیروئید، مسیرهای سرطان، اندوسیتوز و سیستم پیام‌رسان فسفاتیدیل اینوزیتول، مورد توجه قرار گرفتند. (شکل ۱).



شکل ۱) تجزیه و تحلیل غنی‌سازی مسیر روی ژن‌های هدف پیش‌بینی شده برای miR-1.

ستون‌های آبی تعداد ژن‌های هدف miR-1 در هر مسیر پیام‌رسان را نشان می‌دهند و ستون‌های قرمز نسبت ژن‌های هدف miR-1 دخیل در هر مسیر نسبت به کل ژن‌های دخیل در آن مسیر را نشان می‌دهند.

* نشان‌دهندهٔ ($FDR<۰/۰۵$) می‌باشد.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-18]

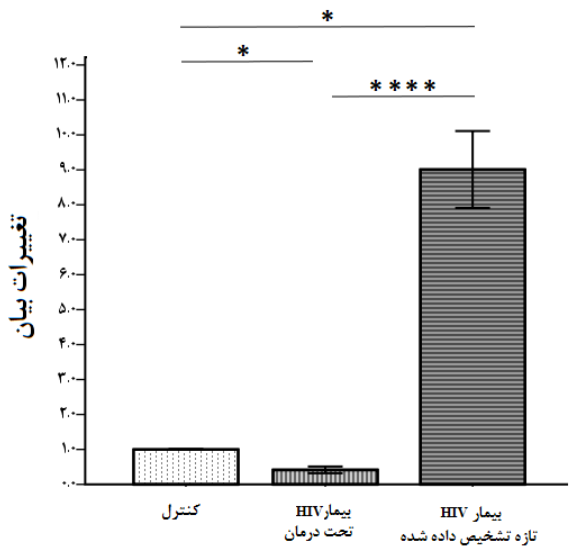
[DOI: 10.52547/ismj.23.3.195]

تغییرات بیان miR-1 در گروه‌های افراد HIV مثبت نسبت به گروه کنترل

در این مطالعه از miR-17 به دلیل سطح بیان مناسب نسبت به سایر ژن‌های مورد استفاده به عنوان کنترل داخلی برای سنجش بیان miRNAها در سرم خون استفاده گردید. جهت ارزیابی و مقایسه میانگین بیانی مشاهده شده دو به دو گروه‌ها از آزمون ناپارامتری Mann-whitney استفاده شد، یافته‌ها نشان دهنده افزایش معنی‌دار miR-1 (P<۰/۰۰۱) در گروه افراد HIV مثبت تازه تشخیص داده شده نسبت به افراد سالم و کاهش معنی‌دار miR-1 در گروه HIV مثبت تحت درمان نسبت به افراد سالم (P=۰/۰۴۷) بوده است (شکل ۲).

تغییرات بیان miR-1 در میان گروه‌های افراد HIV مثبت

از میان دو گروه افراد HIV مثبت، گروه اول بیماران مبتلا به HIV تحت درمان و گروه دوم بیماران مبتلا به HIV تازه تشخیص داده شده و تحت درمان قرار نگرفته می‌باشند؛ که در آزمون آماری Mann-whitney مقایسهٔ بیان miR-1 در میان این دو گروه شاهد افزایش معنی‌دار miR-1 در افراد HIV مثبت تازه تشخیص داده شده نسبت به افراد آلوده به HIV تحت درمان بودیم (P<۰/۰۰۱)(شکل ۲).



شکل ۲) تغییرات بیان miR-1 در میان گروه‌های مورد مطالعه
**** نشان‌دهندهٔ P<۰/۰۰۱ و * نشان‌دهندهٔ P<۰/۰۵ می‌باشد.

بحث

در مقایسه افراد HIV مثبت تحت درمان با گروه کنترل شاهد کاهش بیان miR-1 در این افراد هستیم؛ با توجه به این موضوع که افراد مبتلا به HIV، تحت درمان می باشند اختلاف بیان مشاهده شده در سطح بیان این miRNA در مقایسه این گروه با افراد سالم می‌تواند بیشتر از آنکه متأثر روند پاتوژنز بیماری باشد؛ تحت تأثیر درمان باشد. از این‌رو، گروه دومی تحت عنوان

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-18]
[DOI: 10.52547/ismj.23.3.195]

افراد HIV مثبت تازه تشخیص داده شده و تحت درمان قرار نگرفته در نظر گرفته شد و سطح بیان این miRNA در این گروه نسبت به گروه کنترل و گروه افراد HIV مثبت تحت درمان سنجیده شد که افزایش بیان معنی‌دار قابل توجهی از خود نشان داد؛ که نشان دهندهٔ تحت تأثیر قرار گرفتن این miRNA در روند بیماری‌زایی با ویروس HIV می‌باشد و بررسی مسیرهای پایین‌دست این miRNA که تحت تأثیر این تغییر بیان متأثر می‌شوند اهمیت بسزا پیدا می‌کنند. نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل غنی شده بر ژن‌های هدف این miRNA در مسیرهای پیام‌رسان؛ حاکی از نقش قابل توجه آن در مسیر پیام‌رسان هورمون تیروئید، مسیرهای سرطان، اندوسیتوز و سیستم پیام‌رسان فسفاتیدیل اینوزیتول می‌باشد. در رابطه با مسیرهای مذکور مطالعات حاکی از القای سیستم فسفاتیدیل اینوزیتول-۳ کیناز بواسطهٔ ویروس HIV می‌باشند که این فعال‌سازی به منظور ایجاد عفونت با شدت بیشتر در دو سلول هدف فیزیولوژیک اولیهٔ این ویروس؛ T لنفوسیت‌های +CD4 و ماکروفاژها مورد نیاز می‌باشد (۱۱)؛ همچنین در ارتباط با اندوسیتوز نیز مطالعات نشان می‌دهند که این فرایند بر عفونت ویروسی در سطوح مختلف تأثیر می‌گذارد. پردازش پروتئولیتیک ویروس‌ها یا آنتی‌ژن‌های ویروسی در مسیرهای اندوسیتیک سلول‌های عرضه کننده‌ی آنتی‌ژن برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی هومورال علیه ویروس ضروری است. علاوه بر این، مشخص شده است که اندوسیتوز برای ورود و اثربخشی بیشتر عفونت بوسیلهٔ ویروس های پوشش‌دار که تحت فیوژن درون ارگانل‌های اندوسیتیک قرار می‌گیرند ضروری است. بنابراین اندوسیتوز می‌تواند نقش‌های متعدد در چرخه‌های همانندسازی ویروس‌های مختلف داشته باشد و در بعضی موارد می‌تواند مشارکت در مکانیسم‌هایی که از طریق آن ویروس‌ها سعی می‌کنند از پاسخ‌های ایمنی فرار کنند داشته باشد (۱۲). علاوه بر این، سرکوب ایمنی ناشی از عفونت با ویروس HIV نتیجه‌ای از عوامل متعددی شامل مسیرهای پیام‌رسان ذاتی ناقص، افزایش همانندسازی ویروسی و تعداد ویروس، کاهش تدریجی سلول‌های CD4+T محیطی و کاهش لنفوسیت‌های T در جایگاه‌های مخاطی مطرح می‌شود که به طور کلی منجر به نقص ایمنی پیشرونده و ایجاد AIDS می‌گردد. از سوی دیگر، بواسطهٔ این سرکوب ایمنی میزبان آسیب‌پذیر به عفونت‌های فرصت‌طلب مانند سل و سرطان مرتبط با ایدز مانند سارکوم کاپوسی، لنفوم غیرهوچکین و سرطان دهانه رحم می‌شود (۱۳)؛ همچنین، به دلیل ارتباط میان سیستم‌های ایمنی و اندوکرین شاهد یک طیف از اختلال عملکردهای اندوکرین مرتبط با HIV از جمله اختلالات آدرنال، گنادال و تیروئیدی در این بیماران نیز می‌باشیم (۱۴).

نتیجه‌گیری

براساس این مطالعه miR-1 در قبل و بعد از درمان HIV دارای تغییرات بیان معنادار می‌باشد که این تغییرات شامل افزایش بیان miR-1 در افراد HIV تازه تشخیص داده شده و سپس کاهش بیان آن پس از درمان می‌باشد.

پیشنهادات

آنچه از بدنهٔ این مطالعات به‌دست می‌آید ضرورت شناخت مکانیسم‌های مختلف تنظیمی دخیل در این اختلالات گزارش شده است که در این میان بررسی اثرات miRNAها به عنوان عوامل اندوژنوس تنظیمی بالادست، برای درک بهتر بیماری‌زایی HIV به منظور

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.52547/ismj.23.3.195]

بکارگیری از روش‌های درمانی مؤثر ضروری می‌شود. از این رو، با توجه به نتایج حاصل از این پژوهش، بررسی بیشتر نقش miR-1 به عنوان یک عامل مؤثر پیش‌بینی شده بر مسیرهای اشاره شده می‌تواند زمینهٔ مطالعات آینده در زمینهٔ دستیابی به دید بهتر از بیماری زایی HIV بواسطهٔ miR-1 بر مسیرهای پایین‌دست شناخته شده گردد، و اثر دقیق این miRNA بر مسیرهای معرفی شده را آشکار سازد.

سپاس و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان نامه میلاد قادری دانشجوی کارشناسی ارشد هماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر و تحت حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بوشهر انجام شده است. همچنین از پرسنل و ریاست سازمان انتقال خون بوشهر بابت در اختیار قرار دادن نمونه نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1.Grez M, Dietrich U, Balfe P, et al. Genetic Analysis Of Human Immunodeficiency Virus Type 1 And 2 (HIV-1 And HIV-2) Mixed Infections In India Reveals A Recent Spread Of HIV-1 And HIV-2 From A Single Ancestor For Each Of These Viruses. J Virol 1994; 68(4): 2161-8.

2.Nam JG, Kim GJ, Baek JY, et al. Molecular Investigation Of Human Immunodeficiency Virus Type 2 Subtype A Cases In South Korea. J Clin Microbiol 2006; 44(4): 1543-6.

3.Kanki PJ, Travers KU, Marlink R, et al. Slower Heterosexual Spread Of HIV-2 Than HIV-1. Lancet 1994; 343(8903): 943-6.

4.Verma P, Pandey RK, Prajapati P, et al. Circulating Micrornas: Potential And Emerging Biomarkers For Diagnosis Of Human Infectious Diseases. Front Microbiol 2016; 7: 1274.

5.Balasubramaniam M, Pandhare J, Dash C. Are Micrornas Important Players In HIV-1 Infection? An Update. Viruses 2018; 10(3): e110.

6.Ahmadi K, Soleimani M, Kaviani S, et al. Effect Of Overexpression Of Mir-29b1 On Induction Of Apoptosis In Leukemic HL60 Cell Line. Iran South Med J 2014; 17(3): 243-53. (Persian)

7.Munshi SU, Panda H, Holla P, et al. Microrna-150 Is A Potential Biomarker Of HIV/AIDS Disease Progression And Therapy. Plos One 2014; 9(5): E95920.

8.Zhou Y, Sun L, Wang X, et al. Short Communication: HIV-1 Infection Suppresses Circulating Viral Restriction Micrornas. AIDS Res Hum Retroviruses 2016; 32(4): 386-9.

9.Kraj B. Incorporation Of Molecular Diagnostics Into Medical Laboratory Science Curriculum: Clinical Facilities Expectations. An Asynchronous, Iterative, Online Delphi Study [dissertation]. Virginia: Virginia Commonwealth Univ., 2015.

10.Akhtar MM, Micolucci L, Islam MS, et al. Bioinformatic Tools For Microrna Dissection. Nucleic Acids Res 2016; 44(1): 24-44.

11.François F, Klotman ME. Phosphatidylinositol 3-Kinase Regulates Human Immunodeficiency Virus Type 1 Replication Following Viral Entry In Primary

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.52547/ismj.23.3.195]

CD4+ T Lymphocytes And Macrophages. J Virol 2003; 77(4): 2539-49.
12.Marsh M, Pelchen-Matthews A. Endocytosis In Viral Replication. Traffic 2000; 1(7): 525-32.
13.Elfaki MG. Immunosuppression Induced By HIV Infection. Biol Med 2014; 6(3): 1.
14.Noureldeen AF, Qusti SY, Khoja GM. Thyroid Function In Newly Diagnosed HIV-Infected Patients. Toxicol Ind Health 2014; 30(10): 919-25.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.52547/ismj.23.3.195]

Original Article

Pathway Analysis of miRNA-1 and Its Expression Evaluation in Donor's Serum from HIV-Positive Individuals vs Unaffected Controls

M. Ghaderi (MSc)[1], GR. Khamisipour (PhD)[1**], N.Obeidi (PhD)[1], R. Tahmasebi (PhD)[2], SA. Mohammadi (MSc)[1], R. Rastgoo (MSc)[1], M. Behbahanipour (MSc)[3]*

[1] *Department of Hematology, School of Allied Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran*
[2] *Department of Biostatistics, School of Public Health, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr ,Iran*
[3] *Department of Cellular and Molecular Biology, School of Basic Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran*

(Received 10 Jun, 2018 Accepted 5 Feb, 2020)

Abstract

Background MicroRNAs (miRNAs) are non-coding RNA molecules (19-24 nucleotides) that play a major role in a wide range of biological processes through post-transcriptional regulation of gene expression. Differential expression of miRNAs has been reported in various infectious diseases such as HIV infection. The characterization of miRNA expression profiles, especially in mammalian biofluids, which are affected by intracellular processes of different parts of the body, provides a considerable insight into pathophysiological alterations associated with host-virus interactions. Therefore, based on miR-1 bioinformatics analysis in the context of potential affected signaling pathways in HIV infection, the present study aimed to profile the expression of miR-1 in donor's serum from HIV-positive individuals vs unaffected controls in Bushehr Blood Transfusion Center.

Materials and Methods: The enrichment analysis on predicted target genes for miR-1 was performed based on miRNA-related bioinformatics tools to achieve possible regulated pathways by this miRNA. Given the pathways affected by HIV infection and the involvement of miR-1 target genes in these signaling pathways, the miR-1 expression was evaluated in serum samples of 20 treated HIV-positive individuals, 10 patients with de novo HIV infection diagnosis, and 40 healthy subjects using qRT-PCR. Data were analyzed by SPSS software version 22.

Results: The enrichment analysis for identified target genes of miR-1 revealed that target genes were significantly enriched (FDR <0.05) in the four pathways of thyroid hormone, cancer pathways, endocytosis, and phosphatidylinositol signaling system. In addition, a significant increase was observed in miR-1 expression level (p-value <0.05) in de novo HIV infected patients compared with healthy subjects. A significant decrease was observed in miR-1 expression level (p-value <0.0001) in treated HIV-positive individuals compared with de novo HIV infected patients, as well.

Conclusion: Bioinformatics studies indicate that the predicted target genes for miR-1 belong to the pathways related to thyroid hormone, cancer, endocytosis, and phosphatidylinositol signaling system, which are impaired pathways in HIV infection. In addition, significantly altered expression in miR-1 in the serum of de novo HIV infected patients vs healthy subjects and treated HIV-positive individuals vs de novo HIV infected patients represents remarkable effects of the process of HIV infection and pathogenesis on miR-1 expression. Hence, the findings of this study indicate the potential use of miR-1 to better understand HIV pathogenesis, and subsequent therapeutic interventions by targeting miRNA.

Keywords: HIV, infection, microRNA, Serum, Molecular marker

©Iran South Med J.All right sreserved

Cite this article as: Ghaderi M, Khamisipour GR, Obeidi N, Tahmasebi R, Mohammadi SA, Rastgoo R, Behbahanipour M. Pathway Analysis of miRNA-1 and Its Expression Evaluation in Donor's Serum from HIV-Positive Individuals vs Unaffected Controls. Iran South Med J 2020; 23(3):195-204

Copyright © 2020 Ghaderi, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

**Address for correspondence:* Department of Hematology, Faculty of Allied Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. Email: ghr.khamisi@gmail.com
*ORCID: 0000-0002-3595-3595
**ORCID: 0000-0002-5773-9012

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.52547/ismj.23.3.195]