مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و هفتم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۱۷ ـ ۱ (۱۴۰۴)

مقاله‌ی مروری

اختلال در تنظیم بیان microRNAها در بیماری گریوز: مرور نظام‌مند مطالعات انسانی

دکتر آزیتا زاده‌وکیلی[۱]، دکتر عطیه آموزگار[۱]، رومینا سادات صبا[۲]، دکتر مریم زرکش[۲]

۱) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده بیماری‌های غدد، پژوهشگاه علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۲) مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده بیولوژی مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشگاه علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، **نشانی مکاتبه با نویسنده مسئول**: تهران، ولنجک، خیابان شهید اعرابی، پلاک ۲۳، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده بیولوژی مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشگاه علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دکتر مریم زرکش؛ e-mail: zarkesh@sbmu.ac.ir

چکیده

مقدمه: شواهد فراوان نشان می‌دهد که تنظیم نامناسب میکروRNAها با توسعه بیماری‌های خودایمنی تیروئید مرتبط است. در این مطالعه، هدف بررسی نظام‌مند تغییرات بیان میکروRNAها در بیماری گریوز (GD) به منظور شناسایی سازوکارهای بیماری‌زایی و ارزیابی توان بالقوه آن‌ها به عنوان نشانگر زیستی بود. مواد و روش‌ها: پایگاه‌های داده امبیس، پاب‌مد، وب آو ساینس و اسکوپوس؛ با استفاده از اصطلاحات MeSH و متن آزاد، تا ۳۱ دسامبر ۲۰۲۴ جستجو شدند که ۱۲۹۳۰ مقاله به دست آمد. غربالگری دو مرحله‌ای (ابتدا عناوین و سپس چکیده‌ها) بر اساس معیارهای ورود و خروج انجام شد. مطالعات شامل مقایسه بیان میکروRNAها در نمونه‌های تیروئید یا خون بیماران مبتلا به GD و افراد سالم، با تأیید واکنش زنجیره‌ای پلیمراز معکوس-کمی (RT-qPCR) بودند. مقالات مروری، نتایج مطالعات حیوانی و مطالعات انجام شده در محیط کشت حذف شدند. یافته‌ها: بیست مطالعه معیارهای ورود را برآورده کردند. ۳۵ میکرو RNA با تفاوت بیان در نمونه‌های بیماران GDنسبت به گروه شاهد، پس از تأیید qRT-PCR شناسایی شدند. تنها سه میکرو RNA شامل miR-146a، miR-142 و Let-7bدر بیش از دو مطالعه نتایج معنادار نشان دادند. نتیجه‌گیری: سه میکرو RNA کلیدی درارتباط با GD شناسایی شدند. این میکروRNAها در تنظیم پاسخ ایمنی و التهاب نقش دارند و می‌توانند توسعه و پیشرفت این بیماری را تسهیل کنند. این داده‌ها می‌توانند در جهت درک بهتر علت‌شناسی GD و استفاده از این میکروRNAها به‌عنوان نشانگرهای تشخیصی، پیش‌آگهی‌دهنده یا درمان هدفمند مفید باشند. با این‌حال، ناهمخوانی در نتایج نیازمند مطالعات بیشتر با نمونه‌های استانداردشده و طراحی یکسان برای تأیید کاربرد بالینی آن‌هاست.

واژگان کلیدی: میکرو RNA، بیماری خودایمنی تیروئید، بیماری گریوز، مرور نظام‌مند، نشانگر زیستی، RT-qPCR، miR-146a، miR-142، Let-7b

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۵/۱۱ـ دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۴/۷/۲۰ ـ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۸/۴

مقدمه

بیماری گریوز (GD)[i] از بیماری‌های خودایمنی التهابی غده تیروئید می‌باشد. این بیماری با پرکاری تیروئید؛ همراه با بزرگ شدن منتشر و یکنواخت آن، در معاینه بالینی شناخته می‌شود.[۱] تظاهرات GD بصورت طیفی از علائم در مبتلایان دیده می‌شود. در یک سر طیف مبتلایانی بی‌علامت هستند که در بررسی‌های معمول برای ارزیابی عملکرد غده تیروئید؛ با سطوح کاهش یافته هورمون محرک تیروئید (TSH)[ii] شناخته می‌شوند و در سر دیگر افرادی که طوفان تیروئیدی[۲] را تجربه می‌کنند. با آن‌که GD اثرات مخربی برکیفیت زندگی مبتلایان داشته و خطر مرگ را افزایش می‌دهد، لیکن در طی سالیان؛ اساس روش درمان آن تغییر قابل

i-Graves' Disease

ii-Thyroid Stimulating Hormone

توجهی نداشته که ناشی از عدم شناخت دقیق از سبب-شناسی GD، به ویژه از جنبه پاسخ‌های ایمنی است.[۳]

بروز بیماری GD وابسته به حضور مجموعه‌ای از عوامل ژنتیک و محرک‌های محیطی است. شمار زیادی از جایگاه‌های ژنی در ارتباط با استعداد ابتلا به GD شناسایی شده‌اند. از این میان می‌توان از ژن‌های کدکننده تیروگلوبولین و گیرنده TSH[۴]، هم‌چنین ژن‌های دخیل در تنظیم پاسخ‌های ایمنی؛ از جمله CD۴۰[۵] نام برد. فعال شدن راه‌های اپی‌ژنتیک و تغییرات میکروبیوتای روده نیز از مهمترین عوامل محیطی به شمار می‌آیند. از بین سازوکارهای اپی‌ژنتیک که دررابطه با استعداد ابتلا به GD مورد توجه است، میکروRNAها[i] (miRNA) هستند.[۶]

میکروRNAها غیرکدکننده و کوتاه هستند و با اتصال به توالی مکمل‌شان در رونوشت ژن هدف؛ منجر به تجزیه یا مهار ترجمه آن می‌شوند. میکرو RNAها توسط سلول‌ها به گردش خون ترشح می‌شوند و نقش پیام‌رسان‌های بین سلولی را بازی می‌کنند. میکروRNAهایی که در وضعیت بیماری سطح بیان متفاوتی نسبت به وضعیت طبیعی دارند (DEmiRNA)[ii] می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی که به سادگی از طریق مایعات خارج سلولی؛ مانند پلاسما و سرم، در دسترس قرار می‌گیرند، برای تشخیص و پیش‌آگهی بیماری‌ها مورد استفاده قرار گیرند.[۷] همچنین، شناسایی مجموعه ژن‌های هدف DEmiRNAها به شناخت سازوکار بیماری‌زایی کمک می‌کند.

نتایج پژوهش‌ها نشان‌دهنده تفاوت بیان میکروRNAها بین مبتلایان به GD و افراد غیرمبتلا،[۸-۱۰] بین افرادی که درمان دارویی دریافت داشته‌اند و آنان که بیماری‌شان تازه تشخیص داده شده[iii] و درمان نگرفته‌اند،[۱۱] همچنین بین بیمارانی که به دنبال درمان؛ بیماری‌شان خاموش شده[iv] و بیمارانی که علی‌رغم دریافت درمان بیماری‌شان پابرجاست،[۱۲-۱۴] می‌باشد.

علی‌رغم وجود چنین شواهدی، تفاوت در طراحی پژوهش‌ها، تفاوت در معیارهای انتخاب بیماران، استفاده از بافت‌های مختلف و روش‌های متفاوت در تجزیه و تحلیل نتایج بررسی‌های مولکولی، مجموعه‌ای ناهماهنگ از داده‌ها درباره میکروRNAهای دخیل در بروز GD به‌دست داده است. این مرور نظام‌مند، نخستین مطالعه‌ای است که با متمرکز شدن بر مطالعات انسانی تأییدشده با RT-qPCR، به‌عنوان استاندارد طلایی سنجش بیان میکروRNAها، به‌طور هدفمند و سامان‌یافته به گردآوری و ارائه نتایج مطالعات پیشین درباره تغییرات بیان میکروRNAها در بیماری گریوز می پردازد. بنابراین، هدف از این مرور نظام‌مند گردآوری و بررسی اطلاعات موجود درباره اختلال در تنظیم بیان میکروRNAها در بیماران مبتلا به GD است تا بتوان به این سوال که آیا نشانگر زیستی بالقوه‌ای از جنس میکروRNA برای این بیماری خودایمنی وجود دارد، پاسخ داد.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه: مطالعه حاضر یک مرور نظام‌مند است که مطابق با دستورالعمل‌های موارد ترجیحی در گزارش‌دهی مرورهای نظام‌مند و فراتحلیل (PRISMA)[v] انجام شده و پیش‌نویس شیوه اجرا آن در پایگاه داده بین‌المللی ثبت آینده‌نگر از مرورهای نظام‌مند (PROSPERO)[vi]، با شناسه CRD42024621950 ثبت شده است.

منابع داده‌ها

پایگاه‌های داده امبیس[vii]، پاب‌مد[viii]، وب آو ساینس[ix] و اسکوپوس[x] برای یافتن تمام مقالات مرتبط، از زمان انتشار آن‌ها تا پایان سال ۲۰۲۴ جستجو شدند. جستار[xi] مورد استفاده برای استخراج مقالات از مدلاین[xii]، با استفاده از کلیدواژه‌های پیشنهادی در عناوین موضوعات پزشکی (MESH)[xiii]، در جدول ۱ آمده است. نرم‌افزار اندنوت X7 (شرکت تامسون رویترز[xiv]، کانادا) برای مدیریت مراجع بازیابی شده استفاده شد و مراجع تکراری حذف گردید. نمودار جریان کار بر اساس توصیه‌های، PRISMA، راهبرد جستجو در این مطالعه را نمایش می‌دهد (شکل ۱).

---

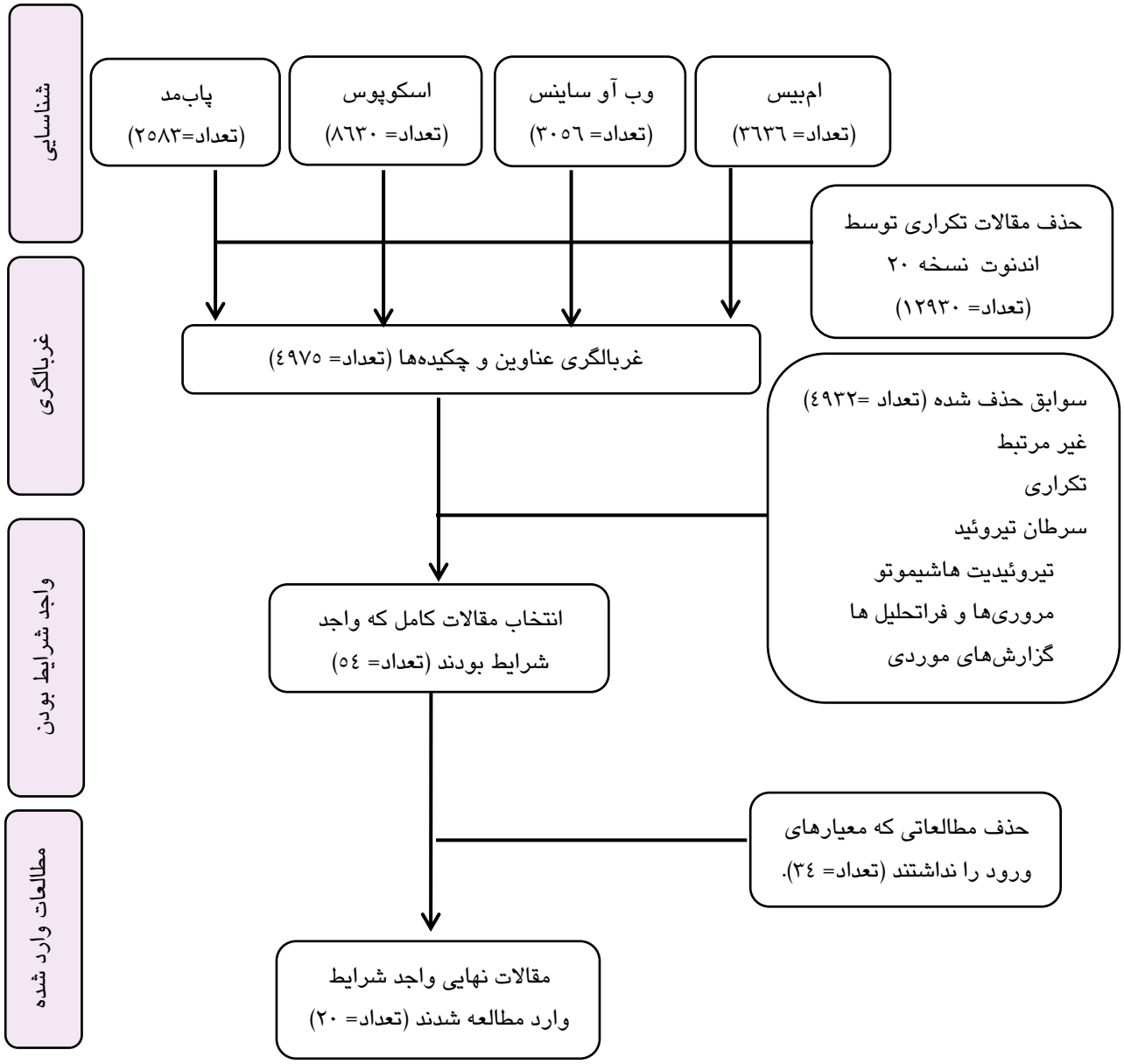
i-Micro RNA
ii-Differentially Expressed miRNAs
iii-Newly Diagnosed
iv-Remission

v-Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
vi-International Prospective Register of Systematic Reviews
vii-Embase
viii-PubMed
ix-Web of Science
x-Scopus
xi-Query
xii-MEDLINE
xiii-Medical Subject Headings
xiv-Thomson Reuters

جدول ۱-جستار مورد استفاده برای جستجو در پایگاه مدلاین[i]

عبارت	کلیدواژه‌ها و ساختار نحوی[ii]
تیروئیدیت گریوز	جستجو: (“thyroid*”tiab OR "Thyroid Gland"MeSH OR "Thyroid Diseases"MeSH OR tiab OR"*Hyperthyro" tiab OR"*Hypothyro" tiab OR"Thyroiditis, Autoimmune" MeSH OR"Autoimmunity" tiab OR “thyroid "AITD" tiab OR"*Autoimmune thyroid disease" tiab OR"*Grave" tiab OR "*Hashimoto" (thyroglobulin*”tiab“ peroxidase*” tiab OR “TPO” tiabOR
میکروRNAها	("MicroRNAs"Mesh OR "microRNA*"tiab OR "miRNA*"tiab OR "noncoding RNA*"tiab OR "mir" tiab)

MeSH: عناوین موضوعی پزشکی، tiab: عنوان و چکیده



شکل ۱-فلوچارت انتخاب مطالعات منتشر شده

i-Medline
ii-Sntax

معیارهای انتخاب مقالات

برای بررسی میکروRNAهای کلیدی درگیر در بیماری‌زایی GD، مقالات اصیل به چاپ رسیده به زبان انگلیسی را، که سطوح بیان میکروRNAها در بافت تیروئید یا نمونه‌های خونی و مشتقات آن را بین بیماران GD با شاهد غیرمبتلا مقایسه کرده بودند، انتخاب گردید. سطوح بیان میکروRNAها با استفاده از روش استاندارد طلایی برای تحلیل بیان میکروRNA، یعنی واکنش زنجیره‌ای پلیمراز معکوس-کمی[i] (RT-qPCR)، شناسایی یا تأیید شده بودند. برای حفظ امکان بررسی تمام اطلاعات موجود، زمان انتشار مطالعات در نظر گرفته نشد. مقالات مروری، گزارش‌های موردی، پایان‌نامه‌ها و چکیده‌های ارائه شده در کنفرانس‌ها، پس از بررسی مراجع آن‌ها برای احتمال شناسایی مقالات اصیل مرتبط، حذف شدند. علاوه بر این، نتایج مربوط به بررسی سلول و بافت در محیط کشت، سرطان تیروئید و مطالعات حیوانی نیز حذف گردیدند.

استخراج داده‌ها

غربالگری اولیه عناوین و چکیده های مقالات توسط دو پژوهش‌گر مستقل (آ.ز و م.ز) و بر اساس معیارهای ورود و حذف انجام شد. سپس همان دو پژوهش‌گر صلاحیت مقالات انتخاب شده را با مطالعه متن کامل آن‌ها ارزیابی کردند. اختلاف نظر بین این پژوهش‌گران از طریق مشورت با پژوهش‌گر سوم (ع.آ) حل و فصل شد. در این بررسی‌ها اطلاعات زیر درباره هر مقاله استخراج شد: نویسنده اول و سال انتشار، کشوری که مطالعه در آن انجام شده است، طراحی مطالعه، بافت مورد بررسی، حجم نمونه، ویژگی‌های شرکت‌کنندگان (جنسیت، میانگین سن، درمان بیماری، آزمایش عملکرد تیروئید) روش شناسایی و تحلیل میکرو NA ها، DEmiRNAها و نوع اختلال بیان آن ها (تنظیم کاهشی یا افزایشی) در بیماران نسبت به افراد شاهد.

بررسی کیفیت مقالات

خطر سوگیری[ii] در مقالات انتخاب شده توسط دو پژوهش‌گر (آ.ز و ر.ص) ارزیابی شد. برای این منظور، از مقیاس نیوکاسل-اتاوا (NOS)[iii] برای ارزیابی کیفیت مطالعات مورد-شاهدی استفاده گردید. در صورت بروز اختلاف نظر بین پژوهش‌گران، موضوع با پژوهش‌گر سوم (م.ز) مطرح شد تا توافق نهایی حاصل شود. این فرآیند برای اطمینان از انجام ارزیابی منصفانه، بدون سوگیری و دقیق اجرا شد.

یافته‌ها

فرایند مرور متون برای شناسایی مطالعات مرتبط در شکل ۱ نشان داده شده است. بر اساس معیارهای ورود، ٥٤ مطالعه واجد شرایط به طور اولیه از پایگاه‌های داده جستجو شدند. راهبرد دقیق جستجو در پایگاه MEDLINE، از جمله کلیدواژه‌های پیشنهادی در عناوین موضوعی پزشکی (MeSH)، در جدول ۱ ارائه شده است.

پس از غربالگری، تنها ۲۰ مطالعه معیارهای ورود برای مرور نظام‌مند را برآورده کردند. نتایج ارزیابی کیفیت بر اساس مقیاس نیوکاسل-اتاوا، در جدول ۲ نمایش داده شده است. بر اساس نتایج، کیفیت کلی مقالات متوسط و میانگین آن ۵/۳۳ بود. سیاهه‌ای از ۲۰ مطالعه نهایی انتخاب شده، شامل ویژگی‌های جمعیت‌شناختی بیماران، در جدول ۳ ارائه شده است. از میان مطالعات منتخب، هشت مطالعه به مقایسه بیان میکروRNAها در بیماران تازه تشخیص داده شده با گروه شاهد پرداخته بودند.[۸، ۱۰، ۱۷، ۱۹، ۲۲، ۲۷-۲۵] در نه مطالعه پژوهش‌گران به مقایسه بیمارانی که با دریافت دارو بیماری‌شان خاموش شده بود با گروه شاهد، یا گروه مقاوم به درمان[iv] پرداخته بودند.[۸، ۱٤-۱۲، ۲۱، ۲۲، ۲٤، ۲۵، ۵۳]

در مطالعات اخیر، بیماران با داروهای متی‌مازول[v] یا پروپیل تیوراسیل[vi] درمان شده بودند. در یک مطالعه نیز افرادی که درمان دارویی دریافت داشته بودند با افرادی که تازه تشخیص داده شده و دارو دریافت نکرده بودند، مقایسه شده بودند لیکن نوع دارو گزارش نشده بود.[۱۱] در این مطالعات، خاموشی بیماری وضعیتی در نظر گرفته شده که بیماران پس از قطع درمان، به مدت بیش از ۲ سال در وضعیت یوتیروئید و منفی بودن TRAb باقی مانده‌اند. بیمارانی که به مدت حداقل ۵ سال با دارو درمان شده و هنوز هم TRAb مثبت دارند، مقاوم به درمان خوانده شده‌اند.

i-Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
ii-Risk of Bias
iii-Newcastle-ottawa Scale
iv-Intractable GD
v-Methimazole
vi-Propylthiouracil

جدول ۲- ارزیابی کیفیت مطالعات انتخاب‌شده براساس مقیاس نیوکاسل اتاوا

نویسنده (سال)	انتخاب				قابل مقایسه بودن	مواجهه		نرخ عدم پاسخ‌گویی	امتیاز
	تعریف کافی از موارد انتخاب	تعریف کافی از کنترل‌ها	انتخاب موارد	انتخاب کنترل‌ها	قابلی‌ت مقایسه موارد و گروه‌های کنترل بر اساس طراحی یا تحلیل	نتیجه مواجهه	استفاده از روش مشابه برای شناسایی موارد و گروه‌های کنترل		
لیو (۲۰۱۲)[۸]	*	*	*	*	*	*	*	-	۷
برنکر (۲۰۱۳)[۲۱]	*	*	-	-	-	*	*	-	٤
اینوئه (۲۰۱٤)[۲۳]	*	*	-	-	-	*	*	-	٤
وانگ (۲۰۱٤)[۱٦]	*	*	*	-	*	*	*	-	٦
وی (۲۰۱٤)[۱۵]	*	*	*	*	*	*	*	-	۷
یامادا (۲۰۱٤)[۲۲]	*	*	-	-	-	*	*	-	٤
چین (۲۰۱۵)[۱۰]	*	*	-	-	-	*	*	-	٤
کاگاوا (۲۰۱٦)[۲٤]	*	*	-	-	-	*	*	-	٤
هیراستوکا (۲۰۱٦)[۱۲]	*	*	-	-	*	*	*		٥
اوتسو (۲۰۱۷)[۱۳]	*	*	-	-	*	*	*	-	٥
چی (۲۰۱۷)[۲۵]	*	*	*	-	*	*	*	-	۷
تاکوسه (۲۰۱۷)[۱٤]	*	*	-	-	-	*	*	-	٤
وانگ (۲۰۱۷)[۱۷]	*	*	*	*	*	*	*	-	۷
چن (۲۰۱۸)[۲٦]	*	*	*	*	*	*	*	-	۷
مارتینز-هرناندز (۲۰۱۸)[۱۸]	*	-	-	-	-	*	*	-	۳
مارتینز-هرناندز (۲۰۱۹) [۹]	*	*	*	*	-	*	*	-	٦
ال-هیتی (۲۰۲۰)[۱۱]	*	*	*	-	-	*	*	-	٥
ال-هیتی (۲۰۲۰)[۲۷]	*	*	*	-	-	*	*	-	٥
کراپس (۲۰۲۱)[٥۲]	*	*	-	-	-	*	*	-	٤
لیو (۲۰۲۳)[٥۳]	*	*	*	*	*	*	*	-	۷

میانگین امتیاز:۵/۳۳

جدول ۳- اطلاعات جمعیتی بیماران مبتلا به بیماری گریوز و گروه کنترل سالم در مطالعات انتخاب شده

نویسنده (سال)	گروه های مورد مطالعه	سن (میانگین± انحراف از استاندارد)	جنس (زن/مرد)	TSH	FT4	FT3	Anti-TPO	Anti-Tg	TRAB	درمان
لیو (۲۰۱۲)[۸]	ND GD:٤١ Rem GD: ١٣ Ctrl: ٣٥	٣٣/٧٥±١٢/٦٥ ٣٥/٣٦±١٠/٩٠ ٣٢/١١±٦/٩٠	١٤/٢٧ ٤/٩ ١٠/٢٥	٠/٠٠١±٠/٠٠١ ١/٩٢±٠/٨٢ ١/٥١±٠/٦٣ (mIU/L)	٣٩/٣٦±١٢/٨٤ ١٣/١٤±٢/٧٥ ١٣/١٩±١/٥٨ (pmol/L)	٢٩/٨٨±١٥/٣٣ ٤/٧١±٠/٧٦ ٤/٠٩±٠/٨٦ (pmol/L)	٢٥٣/٨١±٢٢٣/٧٠ ٢٩/١±٢٨/٤ ٤/٢٩±١/٣٨ (IU/ml)	١٩٨/٦٥±١١٣/١٤ ٨/٨٦±٨/٨٣ ١٣/٤٢±٣/٤٤ (IU/ml)	١٠/٤٥±٨/٧٧ ٣/٥٥±٢/٥٥ ٠/٤٩±٠/٢٧ (IU/L)	متی مازول برای حداقل ٦ ماه
برنکر (۲۰۱۳)[۲۱]	GD:١٩ (Hyper: ١٣ و Eu: ٦) Ctrl: ١٩	٤٨(٢٠–٨٣) ٤٢/٢٦(٢٢–٧٩)	٦/١٣ ٧/١٢	–	–	–	–	–	–	متی‌مازول یا کاربی مازول (۱هفته –٦ ماه)
اینوئه (۲۰۱۴)[۲۳]	Intract. GD: ١٥ Rem. GD: ١٧ Ctrl: ٣٨	٥٣/٦±١١/٠ ٥٢/٦±١٥/٤ ٤٦/٦±١٢/٧	١/١٤ ٢/١٥ ١٤/٢٤	١/٩±١/٣ ٢/١±١/٧ ٢/١±١/٣ (µIU/ml)	١/١±٠/٢ ١/٣±٠/٢ ١/١±٠/٢ (ng/dl)	٢/٦±١/١ ٢/٨±٠/٣ ٢/٨±٠/٢ (pg/dl)	–	٥/٠±٢/٦ ٦/٠±٢/٨ NEG (2n × 100)	١١/٦±٢٧/٨ <٢/٠ <٢/٠ (IU/l)	متی‌مازول یا PTU ٥٩/٨±٣٧/٥ (mg/day)
وانگ (۲۰۱۴)[۱۶]	ND GD:٤١ Ctrl:٥١	٣٨/٢±٥/٣٢ ٣٧/٦±٦/١	٤/٤٧ ٣/٤٨	٠/٠٢٥±٠/٠١٢ ٢/٠١±٠/٦٤ (mIU/L)	٥٤/٦٩±٨/٧٣ ١٤/٢٩±١/٦٣ (pmol/L)	٢١/٦٩±٥/٣٥ ٤/٨٦±٠/٤٣ (pmol/L)	٣٢٠/٧٢±٨١/٢٨ ٣/١٨±٠/٧٩ (IU/ml)	١٦٢/٣٨±٤٢/٦٥ ٦/٨٤±٠/٨١ (IU/ml)	٩/٣٢±٦/٥٧ ٠/٧١±٠/٢٦ (IU/L)	
وی (۲۰۱۴)[۱۵]	GD:١٥ Ctrl:١٥	٤٦/٦±١١/٦ ٤٤/٣±١٦/٢	٨/٧ ٨/٧	٠/٠٠٨٢±٠/٠١٤٥٩ NA (mIU/L)	٥/١٥±٣/٠٩ NA (ng/dL)	٧/٨٣±٥/٦٢ NA (pg/mL)	–	–	٨٠/٦٧±٢٠/٤٧ NA (%)	
یامادا (۲۰۱۴)[۲۲]	ND GD:١٧ Ctrl:٢٠	٤٥/٧±١٤/٣ ٣١/٥±٨/٩	٠/١٧ ٠/٢٠	٠/٠٠٨±٠/٢٠ ١/٥±٠/٥ (µIU/ml)	٢/٤±١/٥ ١/١±٠/١ (ng/dl)	١٠/٨±٩/٢ ٢/٧±٠/٣ (pg/ml)	١٠١/١±١٣٨/٤ منفی (IU/ml)	١١٣/٠±١٩٩/٥ منفی (IU/ml)	٣٩/٠±٧٠/٧ <١/٠ (IU/L)	–
چین (۲۰۱۵)[۱۰]	ND GD:١٨ Ctrl:١٢	٢٩/٣±١٢/٤ ٣٧/٢±١٠/٧	٣/١٥ ٢/١٠	٠/٠٨±٠/٠٥ ٢/١±٠/٩ (µIU/ml)	٣٥/٤±٤١/٨ ١٥/٨±٢/٢ (pmol/L)	١٣/١±١١/٣ ٦/٣±٠/٧ (pmol/L)	–	–	مثبت منفی	–
کاگاوا (۲۰۱۶)[۲۴]	Intract GD:٢٨ Rem GD:٢٢ Ctrl:٢٨	٥٤/٥±١١/٧ ٥٣/٣±١٤/٧ ٥١/١±٧/٦	٤/٢٤ ٣/١٩ ٩/١٩	١/٧±١/٤ ٢/٤±١/٧ ٢/٢±١/٥ (µIU/ml)	١/٢±٠/٥ ١/٣±٠/٢ ١/٢±٠/٢ (ng/dL)	٣/٦±٢/٣ ٢/٩±٠/٣ ٢/٤±٠/٢ (ng/dL)	–	٣/٢±٤/١ ٢/٦±٣/٥ (2^n*100), منفی	١٧/٢±٣٢/٣ <٠/١ (IU/L)	متی مازول یا PTU ٩/٣±١٣/٩ (mg/day) – –

ادامه جدول ۳

هیراستوکا (۲۰۱۶)[۱۲]	۲۲:Intract ۲۷:Rem ۱۶:Ctrl	۴۳/۰±۱۳/۷ ۴۸/۴±۱۲/۹ ۴۰/۶±۷/۶	۳/۱۹ ۲/۲۵ ۱/۱۵	۰/۰۰۲۶ ۱/۱۴ ۱/۵۹ (µIU/ml)	۱/۶۵±۰/۹۸ ۱/۱۱±۰/۲۱ ۱/۱۲±۰/۱۶ (ng/dl)	۷/۳۸±۷/۳۴ ۲/۷۶±۰/۴۸ ۲/۷۲±۰/۳۶ (pg/ml)	–	–	۱۹/۹ ۰/۵ ۰/۲(IU/L)	کمتر از ۱۰ میلی‌گرم متی‌مازول یا ۱۵۰ میلی‌گرم PTU برای حداقل دو سال، و یوتیروئید برای بیشتر از ۳ سال
اوتسو (۲۰۱۷)[۱۳]	۲۸:Intract GD ۲۲:Rem GD ۲۰:Ctrl	۵۵±۱۱/۶۷ ۵۳/۴±۱۵/۳۴ ۵۴±۶/۷	۴/۱۶ ۳/۱۷ ۵/۱۵	۱/۹۴±۱/۹۶ ۲/۰۱±۱/۲۸ ۲/۵۹±۱/۶۶ (µIU/ml)	۱/۲۱±۰/۵۷ ۱/۲۶±۰/۲۲ ۰/۱۶±۰/۱۹ (ng/dl)	۳/۵۳±۲/۵۹ ۳/۲۴±۱/۵۴ ۲/۷۴±۰/۲۶ (pg/ml)	۳۴۱±۳۰۴/۸۸ ۲۶۴±۳۰۳/۱۵ منفی (IU/ml)	۱۹۹/۶۷±۱۷۹/۵۴ ۳۲۲/۷۵±۲۴۱/۸۴ منفی	۸۰/۶۳±۱۷۰/۴۲ <۲/۰ <۲/۰ IU/L	متی‌مازول یا PTU - -
	۱۵:Intract GD ۱۶:Rem. GD ۱۳:Ctrl	۵۶/۳۳±۱۲/۵۵ ۴۹/۶۹±۱۲/۴۳ ۵۲/۷۷±۵/۴۹	۲/۱۳ ۳/۱۳ ۳/۱۰	۲/۲۳±۲/۰۸ ۱/۸۵±۱/۲۲ ۲/۵۹±۱/۶۶ (µIU/ml)	۱/۲۳±۰/۶۲ ۰/۲۸±۰/۲۳ ۱/۱۶±۰/۱۹ (ng/dl)	۳/۷۶±۲/۹۱ ۳/۲۹±۱/۵۷ ۲/۷۴±۰/۲۶ (pg/ml)	۳۴۱±۳۰۴ ۲۶۴±۳۰۳ منفی (IU/ml)	۱۹۹/۶۷±۱۷۹/۵۴ ۴۲۷±۱۵۰ منفی	۸۰/۶۳±۱۷۰/۴۲ <۰/۲ <۰/۲ IU/L	
چی (۲۰۱۷)[۲۵]	۴۰:ND GD ۳۰:Eu GD ۱۸:Rem. GD (Neg TRAB conversion) ۳۰:Ctrl	–	۱۴/۲۶ ۸/۲۲ ۴/۱۸ ۱۰/۲۰	۰/۰۰۳±۰/۰۰۶ ۲/۱۰±۳/۵۱ ۱/۹۰±۰/۸۳ ۱/۹۳±۰/۷۹ (mIU/L)	۴۱/۰۶±۱۲/۸۳ ۱۱/۶۷±۲/۹۰ ۱۲/۹۸±۲/۲۰ ۱۳/۳۴±۱/۳۳ (pmol/L)	۲۷/۹۵±۱۳/۶۷ ۴/۴۵±۰/۷۷ ۴/۱۷±۰/۴۲ ۴/۳۵±۰/۵۰ (pmol/L)	۳۲۸/۵۴±۳۱۷/۲ ۳۵۸/۹۷± ۳۰۱/۵۳ ۵۵/۵۹±۶۵/۶۶ ۰/۲۸±۰/۲۴ (IU/ml)	۲۷۳/۱۵±۳۴۵/۵۷ ۱۳۹/۱۸±۲۰۹/۳۲ ۷۳/۹۰±۶۵/۶۶ ۱/۰۳±۰/۶۴ (IU/ml)	۱۷/۲۳±۱۲/۳۲ ۹/۲۲±۸/۳۰ ۰/۷۲±۰/۳۵ ۰/۳۸±۰/۲۵ (IU/L)	Eu GD: متی‌مازول برای ۲ الی ۴ ماه Rem. GD (Neg TRAB conversion: متی‌مازول برای حداقل سه ماه
تاکوسه (۲۰۱۷)[۱۴]	۱۳:Intract. GD ۱۳:Rem. GD ۲۱:Ctrl	–	–	–	–	–	–	–	–	Intract. GD: متی‌مازول برای حداقل ۵ سال و همچنان TRAb+ مثبت است. Rem. GD :حالت یوتیروئید را حفظ کرد و TRAb برای بیش از ۲ سال بدون دارو منفی بود.

ادامه جدول ۳

وانگ (۲۰۱۷)[۱۷]	۲۹:ND GD ۱۷:Ctrl	۵۰/۲۰±۱۱/۶۶ ۵۲/۵۳±۸/۵۶	۱۵/۱۴ ۷/۱۰	۰/۰۰۵(۰/۰۰۵–۰/۰۱) ۲/۰۹۳±۱/۲۹۷ (mIU/L)	۵۹/۲۲±۳۳/۴۴ ۱۶/۸۴±۱/۷۲ (pmol/L)	۲۳/۱۶±۹/۲۸ ۴/۸۵±۰/۶۶ (pmol/L)	۳۳۲/۲۵±۳۸۱/۱۸ ۸/۲±۳/۱۶ (IU/ml)	۷۳/۳ ۷۲/۴۹±۸۴/۲۵ (IU/ml)	۱۶/۲۴±۱۴/۰۴ NR (IU/L)	–
چن (۲۰۱۸)[۲۶]	۵۴:ND GD ۱۲:Rem. GD ۱۴:Ctrl	۳۸/۸۷±۱۱/۳۰ ۴۷/۵۵±۱۱/۶۱ ۳۱/۵۷±۶/۸۱	۱۶/۳۸ ۳/۹ ۵/۹	۰/۳۲±۲/۳۳ ۲/۳۸±۰/۹۵ ۱/۹۳±۱/۱۷ (mIU/L)	۴۱/۴۴±۲۸/۸۷ ۱۳/۴۷±۱/۱۰ ۱۳/۷۶±۱/۵۷ (pmol/L)	۲۶/۹۰±۱۴/۱۷ ۴/۱۳±۰/۴۹ ۰/۶۲±۰/۵۱ (pmol/L)	۴۳۵/۷۷±۳۶۶/۹۲ ۲۷۴/۳۸±۱۵۷/۷۱ ۱۹/۰۲±۶۸/۱۵ (IU/ml)	۲۰۹/۷۱±۲۷۵/۹۷ ۷۴/۲۵±۶۱/۳۱ ۶/۰۱±۵۷/۱۳ (IU/ml)	۱۷/۱۵±۱۲/۸۸ ۰/۷۵±۰/۱۳ ۰/۴۶±۰/۲۴ (IU/L)	–
مارتینز–هرناندز (۲۰۱۸)[۱۸]	۱۵:Hyper GD ۷:Hypo GD ۲۲:Ctrl	۴۵(۳۰–۵۴) ۴۶(۴۱–۵۴) ۳۱(۲۵/۵–۴۰)	۴/۱۱ ۰/۷ ۱۳/۹	۰ ۶/۵۵ NR (µU/mL)	۳ ۰/۶۱ NR	–	۱۵۶ ۶۸/۶ ۰ (IU/ml)	۰ ۰ ۰ (IU/ml)	۳/۴ ۳/۵۶ ۰/۰۱	–
	۱۵:GD ۱۰:Ctrl	۳۹ ۴۳	۲/۱۵ ۳/۷	۱/۸ ۰	۱/۱ ۰	–	۱۰۲ ۰	۴۵۶ ۰	۵/۶ ۰	–
مارتینز–هرناندز (۲۰۱۹)[۹]	۱۳:GD ۱۳:Ctrl	۴۳/۲±۱۶/۴ ۴۹/۷±۱۵/۹	۱/۱۲ ۱۲/۱	۰/۳ ۰/۹۷ (mU/ml)	۰/۴۹ ۱/۲۲ (ng/dl)	–	۱۲۵/۵ ۳۰۶ (IU/ml)	۳۶۰ ۳۳۴ (IU/ml)	۳/۸ NR U/L	–
ال–هییتی (۲۰۲۰)[۱۱]	۲۲ :UTGD ۱۸ :TGD ۴۶ :Ctrl	۲۰–۵۰ NR	۹/۳۱ NR	۰/۰۵۵±۰/۰۱۷ ۰/۳۶۲±۰/۰۰۹ ۰/۰۹۲±۰/۱۲۵	۳/۳۸۰±۰/۱۶۱ ۳/۰۳۵±۰/۱۹۸ ۱/۱۷۹±۰/۰۳۷	۷/۰۳۲±۱/۳۴۴ ۴/۸۲۲±۰/۰۹۰ ۲/۶۳۱±۰/۰۴۷	–	––		درمان‌های ضد تیروئید
ال–هییتی (۲۰۲۰)[۲۷]	۴۰:ND ۴۰:Ctrl	۲۰–۵۰ NR	۹/۳۱ NR	۰/۰۳۴±۰/۰۰۷ ۱/۰۹۲±۰/۱۲۵ (µIU/ml)	۳/۲۰۹±۰/۱۳۴ ۰/۱۷۹±۰/۰۳۷۶ (ng/dl)	۵/۷۹±۰/۶۳۹ ۲/۶۳۱±۰/۰۴۷ (pg/dl)	–	–	مثبت –	–
کراپس (۲۰۲۱)[۵۲]	۱۰:GD ۲۰:Ctrl	۳۴/۴(۲۵–۴۹) NR	۲/۸ NR	۱/۱۳(<۰/۰۱–۲/۳۳) NR (mIU/ml)	–	–	–	–	۴۹/۷(۱/۷–۱۵۱) NR (IU/ml)	–
لیو (۲۰۲۳)[۵۳]	۳۰:GD ۳۰:Ctrl	۴۱±۱۰ ۴۱±۱۰	۶/۲۴ ۸/۲۲	۰/۸۱±۰/۵۲ ۲/۰۴±۱/۰۰	۲۰/۶۹±۱۶/۸۶ ۱۱/۶۶±۱/۲۷	۱۰/۳۱±۹/۴۷ ۵/۱۲±۱/۰۲	۲۲۹/۹۳±۳۰۰/۸۲ ۰/۸۷±۰/۹۸	۹۶/۳۸±۳۵۲/۹۹ ۰/۴۷±۰/۴۹	۱۳/۹۴±۹/۵۴ <۰/۰۸	متی‌مازول یا PTU

GD: Graves' disease, Ctrl: control, vs: versus, NR: not reported, ND: newly diagnosed, Hypo: hypothyroid, Hyper: hyperthyroid, Eu: euthyroid, NA: not applicable, NEG: negative, Intract: intractable, Rem: In remission, Pos: positive, UT: untreated, T: treated, PTU: propylthiouracil

جدول ۴- خلاصه‌ای از نتایج اصلی مقالات انتخاب شده برای مرور سیستماتیک

نویسنده (سال)	کشور	نوع نمونه	انتخاب و بررسی میکرو RNA	میکرو RNAهایی که تنظیم افزایشی داشتند	میکرو RNAهایی که تنظیم کاهشی داشتند
لیو (۲۰۱۲)[۸]	چین	سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی[i]	میکرواری[ii] تائید شده با RT-qPCR[iii]		(GD vs. Ctrl) & (NDGD vs. RGD): miR-154*, miR-376b& miR-431*
برنکر (۲۰۱۳)[۲۱]	آلمان	سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی	میکرو RNAهای انتخاب شده RT-qPCR	(GD vs Ctrl): miR-146a-1 (5p)	
		CD8+ T- cells (GD: ۱۰; Ctrl:۱۰) و CD4+	میکرو RNAهای انتخاب شده RT-qPCR		CD4+ (GD vs Ctrl): miR-200a-1, miR-200a-2* CD8+T-cells (GD vs Ctrl): miR-200a-1, miR-200a-2*, miR-155*-1, miR-155-2
اینوئه (۲۰۱٤)[۲۳]	ژاپن	سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی	میکرو RNA انتخاب شده (miR125a) RT-qPCR		(GD vs Ctrl): miR-125a
وانگ (۲۰۱٤)[۱٦]	چین	سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی	میکرواری تائید شده با RT-qPCR	(nGD vs Ctrl): miR-519e–5p, miR-30a–5p, miR-155	(nGD vs Ctrl): miR-19b, miR-146a
وی (۲۰۱٤)[۱۵]	چین	پلاسما	میکرو RNA انتخاب شده (miR146-a) RT-qPCR	NS	NS
یامادا (۲۰۱٤)[۲۲]	ژاپن	سرم	میکرواری تائید شده با RT-qPCR	(GD vs Ctrl): miR-22, miR-375, miR-451& miR-16	
چین (۲۰۱۵)[۱۰]	چین	بافت	میکرواری تائید شده با RT-qPCR	(GD vs Ctrl): miR-22, miR-183	(GD vs Ctrl): miR-101, miR-197, miR-660
کاگاوا (۲۰۱٦)[۲٤]	ژاپن	سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی	RT-qPCR	NS	NS
هیراستوکا (۲۰۱٦)[۱۲]	ژاپن	سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی	میکرواری تائید شده با RT-qPCR	(RGD vs IGD): miR-23b-5p, miR-92a-3p	(RGD vs IGD): let-7g-3p, miR-339-5p
اوتسو (۲۰۱۷)[۱۳]	ژاپن	پلاسما	میکرو RNAهای انتخاب شده RT-qPCR		(GD vs Ctrl)& (IGD vs Ctrl.): miR-146a-5p
		سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی		(RGD vs Ctrl): miR146a-5p	
چی (۲۰۱۷)[۲۵]	چین	$CD4^+T$	میکرواری تائید شده با RT-qPCR	(uGD,vs Ctrl. & eGD & RGD): miR-4443	(uGD vs Ctrl): miR-125b, miR-10a
تاکوسه (۲۰۱۷)[۱٤]	ژاپن	سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی	RT-qPCR	(IntraGD vs Ctrl.) & (IntraGD vs RGD): hsa-miR-106a-5p	(IntraGD vs Ctrl): hsa-miR-223-3P
وانگ (۲۰۱۷)[۱۷]	چین	سرم	میکرو RNAهای انتخاب شده RT-qPCR	(GD vs Ctrl): miR-1a, miR-26a, miR-133	

i-Peripheral Blood Mononuclear Cells
ii-Microarrays
iii-Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

ادامه جدول ۴

چن (۲۰۱۸)[۲۶]	چین	سرم	میکرو RNAهای انتخاب شده RT-qPCR	(Untreated GD vs Ctrl.): miR-142-3p, let-7b	
		بافت		(Untreated GD vs Ctrl.): let-7b	
مارتینز-هرناندز (۲۰۱۸)[۱۸]	اسپانیا	سرم	توالی‌یابی نسل جدید تائید شده با RT-qPCR	(GD vs Ctrl.): miR-21-5p, miR-96-5p, miR-142-3p, miR-301a-3p	
مارتینز-هرناندز (۲۰۱۹) [۹]	اسپانیا	بافت پارافینه	توالی‌یابی نسل جدید تائید شده با RT-qPCR	NS	NS
ال-هییتی (۲۰۲۰)[۱۱]	عراق	سرم	میکرو RNAهای انتخاب شده RT-qPCR	(GD vs Ctrl): miR-146a-5p,miR-142-3p, let-7b	
ال-هییتی (۲۰۲۰)[۲۷]	عراق	سرم	میکرو RNAهای انتخاب شده RT-qPCR	(tGD vs Ctrl) & (utGD vs Ctrl): miR-146a-5p (utGD vs Ctrl)& (utGD vs tGD): let-7b	
کراپس (۲۰۲۱)[۵۲]	بلژیک	پلاسما و بافت	میکرو RNAهای انتخاب شده RT-qPCR		(GD vs Ctrl): miR-199-3p, miR-199-5p
لیو (۲۰۲۳)[۵۳]	چین	سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی	میکرو RNAهای انتخاب شده RT-qPCR		(GD Vs Ctrl): miR-29a-3p

GD: Graves' disease, Ctrl: control, vs: versus, NS: not significant, ND: newly diagnosed, Hypo: hypothyroid, Hyper: hyperthyroid, Eu: euthyroid, NA: not applicable, NEG: negative, I: intractable, R: In remission, t: treated

* بازوی مکمل رشته غالب در پیش‌ساز میکرو RNA

علاوه بر این، اندازه‌گیری‌های سطح هورمون‌های تیروئید و آنتی بادی‌ها در ۸ مطالعه به طور کامل گزارش شده بود[۸،۱۳،۱۶،۱۷،۲۲،۲۵،۲۶،۵۳] در حالی‌که در سایر مطالعات تنها نتایج بررسی برخی هورمون‌ها ارائه شده یا هیچ‌کدام گزارش نشده بود. تعداد نمونه‌های مورد بررسی در مطالعات مختلف از ۷ تا ٥٤ بیمار و ۱۰ تا ٥١ شاهد متغیر بود، که شامل افرادی با سن ≤۲۰ سال بود.

خلاصه‌ای از نتایج بررسی بیان میکروRNAها، استخراج شده از مقالات منتخب، در جدول ٤ ارائه شده است. از میان مطالعات انتخاب شده، در ۹ مورد بررسی بر روی سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی[۵۳، ۲٤، ۲۳، ۲۱، ۱٦، ۱٤-۱۲، ۸]، ۹ مورد بر روی سرم یا پلاسما [۵۲، ۲۷، ۲٦، ۲۲، ۱۸، ۱۷، ۱۵، ۱۳، ۱۱]، ٤ مورد برروی بافت[۵۲، ۲٦، ۱۰، ۹] و ۲ مورد برروی سلول‌های CD4+ جدا شده از خون محیطی انجام شده بود.[۲۵، ۲۱] در یک مطالعه علاوه بر بررسی بیان میکرRNAها در خون محیطی، پلاسما نیز بررسی شده بود[۱۳] و در یک مطالعه نیز علاوه بر خون محیطی؛ CD8+ T- cells ها نیز بررسی شده بودند.[۲۱] در دو مطالعه نیز بررسی بیان میکروRNAها در بافت و پلاسما[۵۲] یا سرم،[۲٦] صورت گرفته بود. شش مطالعه برای بررسی اولیه و شناسایی DEmiRNAها از روش میکروواری استفاده و نتایج را با روش RT-qPCR تائید کرده بودند.[۸،۱۰،۱۲،۱٦،۲۲،۲۵]

در دو مطالعه نیز برای شناسایی اولیه DEmiRNAها از روش توالی‌یابی نسل جدید استفاده و تائید نتایج به روش RT-qPCR استفاده شده بود.[۹،۱۸] سایر مطالعات به بررسی میکروRNAهای انتخابی به روش RT-qPCR پرداخته بودند. در مجموع این مطالعات، میکروRNAهای let-7b, miR-133, miR-142-3p, miR-155, miR-183, miR-301a-3p, miR-30a–5p, miR-375, miR-451, miR-92a-3p, hsa-miR-106a-5p, miR-142-3p, miR-146a-5p, miR-16, miR-1a, miR-21-5p, miR-22, miR-23b-5p, miR-4443, miR-519e–5p تنظیم افزایشی و میکروRNAهای miR-154, hsa-miR-223-3P, let-7g-3p, miR-101, miR-10a, miR-125a, miR-146a, miR-155-1, miR-197, miR-199-3p, miR-199-5p, miR-19b, miR-200a-1, miR-29a-3p, miR-339-5p, miR-376b, miR-431, miR-660 تنظیم کاهشی نشان دادند. از مجموع این DEmiRNA تنها miR-١٤٦a، miR-١٤٢ و Let-7b بودند که در دو یا بیش از دو مطالعه (به ترتیب ٥، ۳ و ۲ مطالعه) به طور معناداری در بیماران GD نسبت به شاهد سالم اختلال یافته بودند.

بحث

با توجه گزارش‌های موجود درباره نقش میکروRNAها در بیماریزایی بیماری گریوز،[۸،۹،۲۸] این مرور نظام‌مند به منظور جمع‌آوری نتایج موجود؛ برای احتمال رسیدن به میکروRNAهایی که بتوان از آن‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی در تشخیص زودهنگام و پیش‌آگهی بیماری استفاده کرد، صورت گرفت. بیست مقاله شناسایی شد که در آن‌ها مجموعا بیان سه میکروRNA (miR-١٤٦a ، miR-١٤٢ و Let-7b) در بیش از دو مطالعه (به ترتیب ٤ ، ۳ و ۳ مطالعه) به طور معناداری در بیماران GD نسبت به شاهد سالم اختلال یافته بود. جهت تغییرات آن‌ها در بیماران GD یکسان نبود و miR-١٤٦a بیشترین تعداد گزارش را به خود اختصاص داده بود.

miR-١٤٦ در پژوهش‌های بسیاری مورد بررسی قرار گرفته است و ارتباط آن با بیماری‌های خودایمنی التهابی؛ مانند آرتریت روماتوئید،[۲۹] لوپوس اریتماتوس منتشر[۳۰] و اسکلروز چندگانه[۳۱] نشان داده شده است. هم‌چنین نتایج مرور نظام مند نشان داده است که این میکرRNA بیشترین ارتباط را با بروز بیماری هاشیموتو[i] (دیگر بیماری شایع خودایمنی تیروئید) داراست.[۳۲]

miR-١٤٦ به میزان زیادی در سلول‌های T تنظیمی (Tregs)[ii] بیان می‌شود و برای تعدیل پاسخ ایمنی و حفظ خود- تحملی[iii] توسط این سلول‌ها ضروری است. سلول‌های T تنظیمی به عنوان تنظیم‌کننده‌های منفی التهاب از طریق ترشح سیتوکین‌های ضدالتهابی، خنثی‌سازی اینترلوکین-۲ و سرکوب مستقیم سلول‌های T مؤثر[iv] (شامل $CD٤^+$ و $CD٨^+$)، عمل می‌کنند. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که هم کاهش در فراوانی و هم کاهش فعالیت‌های Tregها در GD رخ می‌دهد،[۳۳] هرچند که مشارکت دقیق آن‌ها هنوز موضوع بحث است.

ژن STAT1 که کدکننده یک عامل رونویسی ضروری برای تمایز سلول های Th1 است و نقش حیاتی در مسیر پیام‌رسانی IFN-γ دارد، هدف مستقیم miR-١٤٦a در سلول‌های Tregs است.[۳٤] حاملان جهش‌های افزایش عملکرد

i-Hashimoto's Disease
ii-Regulatory T Cell
iii-Self-tolerance
iv-Effector T Cell

STAT1 مستعد ابتلا به بیماری‌های خودایمنی هستند. مطالعات بر روی موش های فاقد miR-۱۴۶a، این میکرو RNA را به عنوان تنظیم‌کننده پاسخ‌های سلول T شناسایی کرده و آسیب‌پذیری این حیوانات را به بیماری‌های با منشا Th1 نشان دادند.[۳۵-۳۷] این یافته‌ها گویای آن است که کنترل Treg بر پاسخ‌های سلول Th1؛ از طریق miR-۱۴۶a اعمال می‌شود که سلول های Treg را از طریق مسیر STAT1 تنظیم می‌کند و در عملکرد Treg برای سرکوب پاسخ‌های Th1 دخالت دارد.

چندین مطالعه ارتباط بین miR-۱۴۶a و توسعه بیماری‌های خودایمنی تیروئید را نشان داده اند. براساس آنچه که در بالا ذکر شد؛ انتظار می‌رود تغییر بیان مرتبط با بروز خودایمنی در جهت کاهش بیان miR-۱۴۶a باشد، لیکن نتایج چندین مطالعه در مورد بیماری هاشیموتو نشان داده که بیان miR-۱۴۶a-۵p در بیماران، نسبت به گروه شاهد، به طور قابل توجهی افزایش یافته است.[۳۲] این تعارض می‌تواند نماینده لزوم برقراری دامنه‌ای بسیار باریک از غلظت miR-۱۴۶a برای تنظیم دقیق مولکول‌های هدف باشد و بنابراین افزایش بیان miR-۱۴۶a، که می‌تواند ناشی از تغییر مولکول‌های بالادستی باشد، سبب از دست رفتن تعادل و اختلال در نقش تنظیمی آن می‌شود. محتمل است که کاهش بیان miR-۱۴۶a با عوارض متفاوتی همراه باشد.

در مرور نظام‌مند نتایج بررسی‌ها درباره بیماری GD نیز در ٤ مطالعه تغییر میزان بیان miR-۱۴۶a گزارش شده است،[۱۱،۱۳،۲۱،۲۷] لیکن نتایج در هماهنگی با هم نمی‌باشند. نتایج مطالعه برنکر[i] [۲۱] نشان داد که بیان miR-۱۴۶a-۵p در تک هسته‌ای های خون محیطی[ii] مبتلایان به GD نسبت به گروه شاهد بیشتر بود.[۲۱] این در حالیست که نتایج مطالعه اوتسو[iii] از ژاپن نشان می‌دهد که بیان miR-۱۴۶a- ۵p در تک هسته-ای‌های خون محیطی بیماران و شاهدان سالم تفاوت معناداری ندارد؛ لیکن در بیمارانی که بیماری‌شان خاموش شده است (پس از دو سال درمان، مقدار TRAB در آن‌ها طبیعی شده بود) نسبت به گروه شاهد؛ افزایش بیان miR-۱۴۶ a-۵p مشاهده می‌شود.[۱۳] اوتسو هم چنین گزارش کرده است که در پلاسمای گروه بیماران (مجموع کسانی که بیماری‌شان خاموش شده بود و افراد مقاوم به درمان) و گروه بیمارانی که به درمان مقاوم بودند بیان miR-۱۴۶a-۵p کمتر از افراد گروه شاهد بوده در حالی‌که بین افرادی که بیماری شان خاموش شده با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری در بیان این میکروRNA مشاهده نشده است. نتایج مطالعه وی[iv] در چین نیزکه به‌طور اختصاصی بیان miR-۱۴۶a را در پلاسمای مبتلایان به GD بررسی نموده، تفاوتی بین گروه شاهد و بیماران نشان نداده است.[۱۵] اما نتایج مطالعه ال-هیتی[v] و همکاران بر روی سرم نشان می‌دهد که بیان miR-۱۴۶a-۵p در سرم مبتلایان، اعم از این‌که درمان دریافت کرده بودند یا خیر، نسبت به گروه شاهد غیر مبتلا بیشتر بوده است.[۱۱] ناهماهنگی می‌تواند به سبب تفاوت در شیوه تحلیل و بیان نتایج PCR و تفاوت در نمونه‌های مورد بررسی (سرم، پلاسما، خون محیطی، بافت تیروئید) باشد.

دیگر مولکولی که در ۳ مطالعه تغییراتی هم جهت نشان داده miR-۱۴۲-۳p است.[۱۸،۲۷،۳۸] هر سه این مطالعات بر روی سرم افراد مبتلا صورت گرفته و در هر سه مطالعه بیان miR-۱۴۲ -۳p در بیمارن بیش از گروه شاهد سالم بوده است. افزایش بیان هر دو ایزوفرمmiR-۱۴۲ (miR-۱۴۲- ۳p و miR-۱۴۲ -۵p) در همراهی با بروز و سیر پیشرفت بیماری هاشیموتو نیز پیشتر نشان داده شده است.[۱۸،۳۹] نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهد که ژن کلادین ۱[vi](CLDN1)، که محصول پروتئینی آن از اجزای بنیادی اتصال محکم بین سلولی است و نقشی موثر در تعیین تراوایی اپیتلیوم دارد،[٤٠] هدف مستقیم miR-۱۴۲-۵p می‌باشد.[٤١] کاهش بیان CLDN1 بالقوه می‌تواند نفوذپذیری سلول‌های تیروئید را افزایش دهد و بنابراین امکان مواجهه آنتی‌ژن‌های خودی با اجزای سیستم ایمنی و برانگیختن پاسخ‌های خودایمنی را مهیا نماید. هم‌چنین، بررسی سازوکار تخریب و تحلیل بیوانفورماتیک این احتمال را مطرح نموده است که miR-۱۴۲-۳p تخریب سلول‌های تیروئید را از طریق کاهش بیان ژن RAC1 و متعاقبا؛ مهار مسیر پیام‌رسان ERK1/2 انجام می‌دهد.[٤٢]

نتایج مطالعه طالبی و همکاران بر روی مدل حیوانی بیماری‌های خودایمنی دستگاه عصبی و همچنین بیماران مبتلا به اسکلروز چندگانه نشان داده است که بیان ایزوفرم‌های miR-۱۴۲ (miR-۱۴۲-۳p و miR-۱۴۲-۵p) افزایش یافته است.[٤٣] آن‌ها همچنین نشان داده‌اند که افزایش

i-Bernecker
ii-Peripheral Blood Mononuclear Cells
iii-Otsu
iv-Wei
v-Al-Heety

بیان miR-۱٤۲ می‌تواند تمایز سلول‌های $CD\ 4^+$ را به سمت فنوتیپ بیماری‌زای Th1 تقویت کند. این یافته با مشاهده افزایش بیان miR-۱٤۲ در بیماران مبتلا به هاشیموتو همخوانی دارد.[۳۲]

miR-۱٤۲، مانند miR-۱٤٦a، نقش اساسی در توسعه و هومئوستاز سلول‌های Treg ایفا می‌کند. موش‌های دستکاری شده که ژن کد کننده miR-۱٤۲ در سلول‌های Treg آن‌ها خاموش شده است، با کاهش قابل توجه در تعداد و ظرفیت سرکوب‌گری سلول‌های Treg مواجه هستند و آن‌هایی که در تمامی سلول‌ها فاقد این ژن می‌باشند، هم در غده تیموس و هم اندام‌های لنفاوی ثانویه با کاهش Tregها مواجه‌اند.[٤٤] بیان جایگاه miR-۱٤۲ تقریبا در تمامی رده اریتروئیدی انسان و موش نشان داده شده است.[٤٥]

مسیر پیام‌رسان سلولی Wnt[i] نقش کلیدی در رشد و نمو و هومئوستاز بافتی پستانداران نقشی بنیادی دارد. بنابراین فعالیت این مسیر با تامین سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها که محرک رشد و تمایز هستند هراه است. بی‌نظمی در فعالیت این مسیر در بیماری‌زایی اختلالات التهابی مختلفی در انسان، از جمله بیماری‌های خودایمنی، مطرح شده است. بین فعالیت مسیر Wnt با غلظت سایتوکاین‌های IL-6 و IL-10 رابطه تنظیمی دو طرفه‌ای برقرار است.[٤٦] مطالعه بر روی موش‌های فاقد ژن IL-10 نشان داده است که نبود IL-10 با کاهش شکل‌گیری و پیشرفت مدل تجربی بیماری خودایمنی تیروئید همراه است.[٤٧،٤٨] میکرو RNAهای مختلفی در رابطه با تنظیم عملکرد مسیرWnt، با تنظیم بیان ژن‌های کد کننده پروتئین های مسیر، گزارش شده‌اند، از جمله miR-۱٤۲-۳p.[٤٩] بنابراین، محتمل است که فعالیت مهارکننده این میکروRNA بر مسیر Wnt، از طریق تغییر غلظت سایتوکاین‌ها در بروز و پیشرفت GD نقش ایفا کند.

let-7، پس از lin-4، دومین میکرو RNA کشف‌شده است که در میان گونه‌های مختلف؛ از جمله انسان، به شدت محافظت شده است. اعضای خانواده let-7b می‌توانند از طریق واسطه‌های ایمنی مختلف (محیط میلوئیدی، سلول‌های T یا گیرنده های شبیه تول[ii] واکنش‌های ایمنی قوی برانگیزند، بنابراین اختلال در بیان let-7b با بیماری‌های التهابی مرتبط است.[٥٠] در مطالعه چن و همکارانش نشان داده شد که بیان let-7b هم در سرم وهم نمونه بافت تیروئید بیماران مبتلا به GD افزایش یافته است.[۳۸] نتایج مطالعه ال-هیتی نیز نشان داد که بیان let-7b در سرم بیماران GD نسبت به شاهد بیشتر است[۳۷] و هم چنین در بیمارانی که درمان دریافت کرده بودند به طور معناداری نسبت به بیماران درمان نشده کاهش یافته و تفاوت بین گروه‌های شاهد و بیماران درمان‌شده غیرمعنادار می‌شود.[۱۱] بنابراین ممکن است که let-7b بتواند به عنوان یک نشانگر زیستی برای تشخیص و پیگیری بیماران مبتلا به GD عمل کند.

سلول‌های تیروئیدی، سلول‌های ایمنی و انواع مختلف دیگر سلول‌ها، از جمله سلول‌های موجود در استرومای تیروئید، در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های خودایمنی تیروئید به عنوان سلول‌های هدف و مؤثر نقش دارند. بنابراین، نقش میکرو RNAها می‌تواند به مسیرهای مختلفی مرتبط باشد که بسته به نمونه مرجع استفاده شده در مطالعه متفاوت است. از این‌رو، تفاوت های موجود در الگوهای میکروRNA خاص بافت باید هنگام ردیابی میکروRNA های مختلف به عنوان نشانگرهای زیستی بیماری مدنظر قرار گیرد.[٥١] مارتینز-هرناندز[iii] و همکارانش در سال ۲۰۱۸، ابتدا به شناسایی DEmiRNAها در بیماران مبتلا به خودایمنی تیروئید توسط توالی یابی نسل جدید (NGS)[iv] پرداختند. DEmiRNAهای شناسایی شده سپس توسط روش RT-qPCR در نمونه بافتی و سرم بیماران اعتبار سنجی شدند. از بین ده DEmiRNA تائید شده، تنها سه تای آن‌ها رفتار مشابهی بین نمونه بافت و سرم نشان دادند که گویای اهمیت نمونه مورد بررسی برای قضاوت نهایی است.[۱۸]

در سال ۲۰۱۲، لیو[v] و همکارانش از چین مشاهده کردند که بیان miR-۱٥٤، miR-۳۷٦٦ و miR-٤۳۱ در سلول‌های تک هسته جدا شده از خون محیطی مبتلایان به GD کمتر از افراد غیرمبتلا بود. آن‌ها همچنین نشان دادند که تیمار کردن سلول‌های تک هسته جدا شده از خون محیطی افراد غیرمبتلا با T3؛ منجر به کاهش بیان این میکروRNAها می‌شود.[۸] این مشاهده نماینده توان این مولکول‌ها برای استفاده در درمان است.

در این مطالعه مروری، چندین محدودیت وجود دارد که باید در تفسیر یافته‌ها مدنظر قرار گیرد. اول آن‌که، جستجوی ما تنها به مقالات انگلیسی‌زبان محدود شده است که ممکن

i-Wingless-related Integration Site Signaling Pathway
ii-Toll-like Receptors

iii-Martínez-Hernández
iv-Next-generation Sequencing
v-Liu

است منجر به سوگیری زبانی شود. همچنین، بسیاری از مطالعات مورد بررسی دارای اندازه نمونه‌های کوچک بودند که قدرت آماری نتایج را کاهش می‌دهد. به دلیل عدم ارزیابی مطالعات غیرمنتشر یا گزارش‌های خاکستری، احتمال سوگیری انتشار نیز وجود دارد. از سوی دیگر، ناهمگنی قابل توجهی در مرحله پیش از تحلیل و درون‌تحلیلی، از جمله در روش‌شناسی و معیارهای گزینش مطالعات، مشاهده شد که تلفیق داده‌ها را با چالش مواجه کرده است. علاوه بر این، نبود داده‌های طولی مانع از بررسی روندهای زمانی و پیامدهای بلندمدت شده است. فقدان آستانه‌های تشخیصی استاندارد در میان مطالعات مختلف، مقایسه‌پذیری نتایج را دشوار کرده و در نهایت، ناهمگنی شدید در وضعیت درمانی بیماران مورد بررسی، تعمیم‌پذیری یافته‌ها را محدود می‌نماید. این عوامل در مجموع می‌توانند بر قدرت استنباطی و کاربرد بالینی نتایج تأثیر بگذارند.

نتیجه‌گیری: نتایج این مرور نظام‌مند نشان می‌دهد که میکروRNAهای 146a و 142، به‌ویژه ایزوفرم‌های miR-146a-5p و miR-142-3p، به طور معناداری در بیماران مبتلا به بیماری گریوز نسبت به گروه شاهد تغییر بیان دارند و این تغییرات می‌توانند با بروز و پیشرفت بیماری مرتبط باشند. نقش کلیدی این میکروRNAها در تنظیم عملکرد سلول‌های T تنظیمی و مسیرهای التهابی، به ویژه از طریق تنظیم ژن‌های کلیدی مانند STAT1 و مسیرWnt ، نشان‌دهنده اهمیت آن ها در پاتوژنز خودایمنی تیروئید است. همچنین، miR-let-7b به عنوان نشانگری بالقوه از نظر تشخیص و پیگیری بیماران GD مطرح شده است. با این‌حال، ناهماهنگی نتایج در مورد تفاوت بیان میکروRNAها در بیماران مقاوم به درمان یا پاسخ دهنده به درمان، نیازمند مطالعات بیشتر و استانداردسازی روش‌ها و نمونه‌برداری‌ها است.

پیام کاربردی: میکروRNAهای miR-146a-5p، miR-142-3p، و miR-let-7b پتانسیل دارند به عنوان نشانگرهای زیستی در تشخیص زودهنگام، تعیین پیش‌آگهی و ارزیابی پاسخ درمان بیماران مبتلا به گریوز مورد استفاده قرار گیرند؛ بنابراین، پژوهش‌های آینده باید بر تایید این یافته‌ها، استانداردسازی روش های اندازه‌گیری و بررسی اثرات این میکروRNAها در درمان هدفمند بیماری‌های خودایمنی تیروئید متمرکز شود.

References

1. Smith T.J, Hegedüs L. Graves' Disease. N Engl J Med 2016; 375: 1552-65.
2. Pokhrel B, Aiman W, Bhusal K. Thyroid Storm.[Updated 2022 Oct 6]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
3. Lane L.C, Wood C.L, Cheetham T. Graves' disease: moving forwards. Arch Dis Child 2023; 108: 276-81.
4. Lombardi, A, Menconi F, Greenberg D, Concepcion E, Leo M, Rocchi R, et al. Dissecting the Genetic Susceptibility to Graves' Disease in a Cohort of Patients of Italian Origin. Front Endocrinol (Lausanne) 2016; 7: 21.
5. Jiang H, Yuan F.F, Wang H.N, Liu W, Ye X.P, Yang S.Y, et al., Compelling Evidence Linking CD40 Gene With Graves' Disease in the Chinese Han Population. Front Endocrinol (Lausanne) 2021; 12: 759597.
6. Davies T.F, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. Nat Rev Dis Primers 2020; 6: 52.
7. Heegaard N.H.H, Carlsen A.L, Skovgaard K, Heegaard P.M.H. Circulating Extracellular microRNA in Systemic Autoimmunity. Exp Suppl 2015; 106: 171-95.
8. Liu R, Ma X, Xu L, Wang D, Jiang X, Zhu W, et al. Differential microRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from Graves' disease patients. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E968-72.
9. Martínez-Hernández R, Serrano-Somavilla A, Ramos-Leví A, Sampedro-Nuñez M, Lens-Pardo A, Muñoz De Nova J.L, et al. Integrated miRNA and mRNA expression profiling identifies novel targets and pathological mechanisms in autoimmune thyroid diseases. EBioMedicine 2019; 50: 329-42.
10. Qin Q, Wang X, Yan N, Song R.H, Cai T.T, Zhang W, et al. Aberrant expression of miRNA and mRNAs in lesioned tissues of Graves' disease. Cell Physiol Biochem 2015; 35: 1934-42.
11. Al-Heety R.A, Al-Hadithi H.S, Turki K.M. Correlation of circulating miRNA-146a-5p and let-7b expression with thyroid-stimulating hormone receptor antibody in patients with graves disease. Gene Reports 2020; 19: 100608.
12. Hiratsuka I, Yamada H, Munetsuna E, Hashimoto S, Itoh M. Circulating MicroRNAs in Graves' Disease in Relation to Clinical Activity. Thyroid; 2016: 26: 1431-40.
13. Otsu H, Watanabe M, Inoue N, Masutani R, Iwatani Y. Intraindividual variation of microRNA expression levels in plasma and peripheral blood mononuclear cells and the associations of these levels with the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. Clin Chem Lab Med 2017; 55: 626-35.
14. Takuse Y, Watanabe M, Inoue N, Ozaki R, Ohtsu H, Saeki M, et al. Association of IL-10-regulating MicroRNAs in peripheral blood mononuclear cells with the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. Immunol Invest 2017; 46: 590-602.
15. Wei H, Guan M, Qin Y, Xie C, Fu X, Gao F, et al. Circulating levels of miR-146a and IL-17 are significantly

correlated with the clinical activity of Graves' ophthalmopathy. Endocr J 2014; 61: 1087-92.
16. Wang Z, Fan X, Zhang R, Lin Z, Lu T, Bai X, et al. Integrative analysis of mRNA and miRNA array data reveals the suppression of retinoic acid pathway in regulatory T cells of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: E2620-7.
17. Wang F, Zhang S.J, Yao X, Tian D.M, Zhang K.Q, She D.M, et al. Circulating microRNA-1a is a biomarker of Graves' disease patients with atrial fibrillation. Endocrine 2017; 57: 125-37.
18. Martínez-Hernández R, Sampedro-Núñez M, Serrano-Somavilla A, Ramos-Leví A.M, de la Fuente H, Triviño J.C, et al. A MicroRNA Signature for Evaluation of Risk and Severity of Autoimmune Thyroid Diseases. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 1139-50.
19. Craps J, Joris V, Baldeschi L, Daumerie V, Camboni A, Buemi A, et al. miR-199a Downregulation as a Driver of the NOX4/HIF-1α/VEGF-A Pathway in Thyroid and Orbital Adipose Tissues from Graves' Patients Int J Mol Sci 2021; 23: 153.
20. Liu Y, Wang X, Luan W, Zou J, Xing J, Wang S, et al. MiR-29a-3p negatively regulates circulating Tfh memory cells in patients with Graves' disease by targeting ICOS. Immunol Res 2023; 71: 173-84.
21. Bernecker C, Halim F, Lenz L, Haase M, Nguyen T, Ehlers M, et al. microRNA expressions in CD4+ and CD8+ T-cell subsets in autoimmune thyroid diseases. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2014; 122: 107-12.
22. Yamada H, Itoh M, Hiratsuka I, Hashimoto S. Circulating micro RNA s in autoimmune thyroid diseases. Clin Endocrinol 2014; 81: 276-81.
23. Inoue Y, Watanabe M, Inoue N, Kagawa T, Shibutani S, Otsu H, et al. Associations of single nucleotide polymorphisms in precursor-microRNA (miR)-125a and the expression of mature miR-125a with the development and prognosis of autoimmune thyroid diseases. Clin Exp Immunol 2014; 178: 229-35.
24. Kagawa T, Watanabe M, Inoue N, Otsu H, Saeki M, Katsumata M, et al. Increases of microRNA let-7e in peripheral blood mononuclear cells in Hashimoto's disease. Endocr J 2016; 63: 375-80.
25. Qi Y, Zhou Y, Chen X, Ye L, Zhang Q, Huang F, et al. MicroRNA-4443 Causes CD4+ T Cells Dysfunction by Targeting TNFR-Associated Factor 4 in Graves' Disease. Front Immunol 2017; 8: 1440.
26. Chen X, Huang F, Qi Y, Zhou M, Yin Q, Peng Y, et al. Serum and thyroid tissue level of let-7b and their correlation with TRAb in Graves' disease. J Transl Med 2018; 16: 1-11.
27. Al-Heety R. Association of circulating micro-RNAs with clinical features in Iraqi patients with graves disease. Malaysian Journal of Biochemistry and Molecular Biology 2020; 23: 41-6.
28. Al-Heety R.A, Al-Hadithi H.S. Association of Circulating MicroRNA-142-3p with Graves Disease. Baghdad Science Journal 2021; 18: 1133-9.
29. Ali Y.B, Hasan N.M, El-Maadawy EA, Bassyouni IH, El-Shahat M, Talaat RM. Association between IL-6, miRNA-146a, MALAT1 genetic polymorphisms and risk of rheumatoid arthritis. Per Med 2024; 21: 277-94.
30. Zheng C.Z, Shu Y.B, Luo Y.L, Luo J. The role of miR-146a in modulating TRAF6-induced inflammation during lupus nephritis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017; 21: 1041-8.
31. Al-Dahimavi S, Safaralizadeh R, Khalaj-Kondori M. Ev aluating the Serum Level of ACTH and Investigating the Expression of miR-26a, miR-34a, miR-155-5p, and miR-146a in the Peripheral Blood Cells of Multiple Sclerosis Patients. Biochem Genet 2025; 63: 3881-92.
32. Zadeh-Vakili A, Faam B, Afgar A, Razmpoosh E, Zarkesh M, Amouzegar A. A systematic review of dysregulated microRNAs in Hashimoto's thyroiditis. Endocrine 2024; 84: 800-11.
33. Liu H.Y, Shi Z.Y, Fan D, Zhang S.X, Wu L.X, Lu K.Y, et al. Absolute reduction in peripheral regulatory T cells in patients with Graves' disease and post-treatment recovery. Mol Immunol 2022; 144: 49-57.
34. Lu L.F, Boldin M.P, ChaudhryA, Lin L.L, Taganov K.D, Hanada T, et al. Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses. Cell 2010; 142: 914-29.
35. Amrouche L, You S, Sauvaget V, Manda V, Lamarthée B, Desbuissons G, et al. MicroRNA-146a-deficient mice develop immune complex glomerulonephritis. Sci Rep 2019; 9: 15597.
36. Yang L, Boldin M.P, Yu Y, Liu C.S, Ea C.K, Ramakrishnan P, et al. miR-146a controls the resolution of T cell responses in mice. J Exp Med 2012; 209: 1655-70.
37. Boldin M.P, Taganov K.D, Rao D.S, Yang L, Zhao J.L, Kalwani M, et al. miR-146a is a significant brake on autoimmunity, myeloproliferation, and cancer in mice. J Exp Med 2011; 208: 1189-201.
38. Chen X, Huang F, Qi Y, Zhou M, Yin Q, Peng Y, et al. Serum and thyroid tissue level of let-7b and their corre lation with TRAb in Graves' disease. J Transl Med 2018; 16: 188.
39. Trummer O, Foessl I, Schweighofer N, Arifi E, Haudum C.W, Reintar S, et al. Expression Profiles of miR-22-5p and miR-142-3p Indicate Hashimoto's Disease and Are related to Thyroid Antibodies. Genes 2022; 13: 171.
40. Günzel D, Yu A.S. Claudins and the modulation of tight junction permeability. Physiol Rev Physiol Rev 2013; 93: 525-69.
41. Zhu J, Zhang Y, Zhang W, Zhang W, Fan L, Wang L, et al. MicroRNA-142-5p contributes to Hashimoto's thyroiditis by targeting CLDN1. J Transl Med 2016; 14: 166.
42. Li G, He L, Huang J, Liu J, Chen W, Zhong J, et al. miR-142-3p encapsulated in T lymphocyte-derived tissue small extracellular vesicles induces Treg function defect and thyrocyte destruction in Hashimoto's thyroiditis. BMC Medicine 2023; 21: 206.
43. Talebi F, Ghorbani S, Chan W.F, Boghozian R, Masoumi F, Ghasemi S, et al. MicroRNA-142 regulates inflammation and T cell differentiation in an animal model of multiple sclerosis. J Neuroinflammation 2017; 14: 55.
44. Wang W.L, Ouyang C, Graham N.M, Zhang Y, Cassady K, Reyes E.Y, et al. microRNA-142 guards against autoimmunity by controlling Treg cell homeostasis and function. PLoS Biol 2022; 20: e3001552.
45. Olson W.J, Derudder E. The miR-142 miRNAs: Shaping the naïve immune system. Immunology Letters 2023; 261: 37-46.
46. Jridi I, Canté-Barrett K, Pike-Overzet K, Staal F.J.T. Inflammation and Wnt Signaling: Target for Immunomodulatory Therapy? Front Cell Dev Biol 2020; 8: 615131.
47. Yu Z, Liu T, Liu S, Zou H, Sun X, Shi X, et al. Interleukin-10 influences susceptibility to experimental autoimmune thyroiditis independently of the H-2 gene. Int J Mol Med 2015; 35: 413-24.
48. Ueki I, Abiru N, Kawagoe K, Nagayama Y. Interleukin 10 deficiency attenuates induction of anti-TSH receptor antibodies and hyperthyroidism in a mouse Graves' model. J Endocrinol 2011; 209: 353-7.

49. Hu T, Phiwpan K, Guo J, Zhang W, Guo J, Zhang Z, et al. MicroRNA-142-3p negatively regulates canonical Wnt signaling pathway. PLoS One 2016; 11: e0158432.
50. Gilles M.E, Slack F.J. Let-7 microRNA as a potential therapeutic target with implications for immunotherapy. Expert Opin Ther Targets 2018; 22: 929-39.
51. Martínez-Hernández R, Marazuela M. MicroRNAs in autoimmune thyroid diseases and their role as biomarkers. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2023; 37: 101741.
52. Craps J, Joris V, Baldeschi L, Daumerie C, Camboni A, Buemi A, et al. miR-199a Downregulation as a Driver of the NOX4/HIF-1α/VEGF-A Pathway in Thyroid and Orbital Adipose Tissues from Graves′ Patients. International Journal of Molecular Sciences 2021; 23: 153.
53. Liu Y, Wang X, Luan W, Zou J, Xing J, Wang S, et al. MiR-29a-3p negatively regulates circulating Tfh memory cells in patients with Graves' disease by targeting ICOS. Immunol Res 2023; 71: 173-84.

Review Article

Dysregulation of microRNA Expression in Graves' Disease: A Systematic Review of Human Studies Validated by RT-qPCR

Zadeh-Vakili Z[1], Amouzegar A[1], Saba RS[2], Zarkesh M[2]

[1]Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Disorders, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [2]Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Molecular Biology, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: Zarkesh@sbmu.ac.ir

Received: 02/08/2025 **Accepted**: 26/10/2025

Abstract

Introduction: Evidence suggests that dysregulated microRNAs are associated with the development of autoimmune thyroid diseases. This study aimed to systematically investigate changes in microRNA expression in Graves' disease (GD) to identify pathogenic mechanisms and evaluate their potential as biomarkers. Materials and Methods: Databases including Embase, PubMed, Web of Science, and Scopus were searched up to December 31, 2024, using both MeSH terms and free-text keywords, yielding 12,930 articles. A two-step screening process (titles followed by abstracts) was conducted based on inclusion and exclusion criteria. Eligible studies compared microRNA expression in thyroid or blood samples from GD patients versus healthy controls, and confirmed the results by Real-Time Quantitative Reverse Transcription PCR (RT-qPCR). Review articles, animal studies, and in vitro research were excluded. Results: Twenty-one studies met the inclusion criteria. Thirty-five microRNAs were identified as differentially expressed in GD patients compared to controls, and their expression was confirmed by qRT-PCR. Only three microRNAs—miR-146a, miR-142, and Let-7b—showed significant results in more than two studies. Conclusion: Three key microRNAs involved in GD were identified. These microRNAs play roles in regulating immune response and inflammation and may facilitate the development and progression of GD. These findings contribute to understanding GD's etiology and suggest these microRNAs as potential diagnostic or prognostic biomarkers and therapeutic targets. However, inconsistencies in results necessitate further studies with standardized samples and designs to confirm their clinical applicability.

Keywords: microRNA, Autoimmune thyroid disease, Graves' disease, Systematic review, Biomarker, RT-qPCR, miR-146a, miR-142, Let-7b