



Role of non-coding RNAs in neurodegenerative movement disorders

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Elahe Rahmani¹
Shamseddin Ahmadi^{1*}

¹Department of Biological Science,
Faculty of Science, University of
Kurdistan, Sanandaj, Iran

*Correspondence

Address: ¹Department of Biological
Science, Faculty of Science, University of
Kurdistan, Sanandaj, Iran
Postal Code: 1411713116
Tel: +98 8733660075, Fax: +98 8733622702
Email: sh.ahmadi@uok.ac.ir

Article History

Received: March 6, 2020
Accepted: February 19, 2021
ePublished: December 20, 2020

ABSTRACT

Aims: A decrease or an increase in the expression of non-coding RNAs (ncRNAs) in the nervous system, via affecting the expression of certain molecules, induces dysfunctions in signaling pathways leading to neuronal death and neurodegenerative movement disorders. The aim of this study was to evaluate the role and underlying molecular mechanisms of ncRNAs in movement disorders.

Materials & Methods: Literature in PubMed between 2000-2020 with keywords of ncRNA, miRNA, lncRNA, and neurodegenerative movement disorder were searched. Then, the related data on the role and molecular mechanisms of the involvement of ncRNAs in Parkinson's disease, Huntington's disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) were reviewed.

Findings: The findings indicate that the alterations in the expression of microRNAs and lncRNAs through affecting the expression of essential molecules for neuronal survival such as neurotrophic factors and anti-oxidants cause neuronal cell death and induce neurodegenerative movement disorders, including Parkinson's disease, Huntington's disease, and ALS. Besides, pre-clinical and clinical studies have shown that ncRNAs levels in the body fluids may serve as biomarkers in early diagnostic and monitoring the progression of movement disorders. New therapeutics based on targeting ncRNAs, especially miRNAs, have been developed and examined in animal models, which makes a hope to be appropriate candidates in controlling the progression of movement disorders in human patients in the near future.

Conclusion: It can be concluded that knowing effective ncRNAs and the related molecular mechanisms involved in movement disorders will result in the development of novel diagnostic and therapeutic approaches for the movement disorders.

Keywords: microRNA, long non-coding RNA, Neurodegenerative diseases, Parkinson disease, Huntington disease, Motor neuron disease

نقش RNA های غیرکدکننده در بیماری‌های حرکتی تحلیل برنده اعصاب

الهه رحمانی

کارشناسی ارشد، گروه علوم زیستی، دانشکده علوم، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران

شمس‌الدین احمدی*

دکتر تخصصی گروه علوم زیستی، دانشکده علوم، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران

چکیده

اهداف: کاهش یا افزایش در بیان RNA های غیرکدکننده در دستگاه عصبی از طریق تاثیر بر بیان مولکول‌های خاصی، موجب تغییر در مسیرهای پیام‌رسانی، مرگ سلول‌های عصبی و ایجاد بیماری می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی نقش و سازوکار مولکولی اثر ncRNA ها در بیماری‌های حرکتی ناشی از تحلیل عصبی است. روش‌ها: مقالات موجود در داده‌پایگاه PubMed بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ با کلمات کلیدی شامل ncRNA، miRNA، lncRNA و Neurodegenerative movement disorder جستجو شدند. سپس نقش و سازوکار عمل ncRNA ها در بیماری‌های پارکینسون، هانتینگتون و اسکروز جانبی آمیوتروفیک یا ALS بررسی و تحلیل شد.

یافته‌ها: بر اساس یافته‌های موجود، تغییرات در بیان میکروRNA ها و RNA های طولی غیر کدکننده از طریق تاثیر بر بیان مولکول‌های ضروری برای بقای نورون‌ها شامل فاکتورهای رشد عصبی و عوامل آنتی اکسیدان، موجب مرگ نورونی و در نتیجه باعث القای بیماری‌های حرکتی ناشی از تحلیل رفتن اعصاب شامل بیماری‌های پارکینسون، هانتینگتون و ALS می‌شوند. همچنین مطالعات پیش‌بالینی و بالینی نشان داده‌اند که اندازه‌گیری تغییرات RNA های غیرکدکننده در مایعات بدن می‌تواند به عنوان شناساگر زیستی در تشخیص زودهنگام و نیز در بررسی پیشرفت بیماری‌های عصبی- حرکتی مورد استفاده قرار گیرند. داروهای جدیدی نیز بر اساس هدف قراردادادن RNA های غیرکدکننده به ویژه میکروRNA ها در

مدل‌های حیوانی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند که امید است تا در آینده‌ای نزدیک، کاندیداهای مناسبی برای استفاده به عنوان داروهای کنترل‌کننده بیماری‌های عصبی- حرکتی در بیماران باشند. نتیجه‌گیری: می‌توان نتیجه‌گیری نمود که شناسایی ncRNA های موثر و سازوکارهای مولکولی دخالت آن‌ها در بیماری‌های عصبی- حرکتی می‌تواند به ارائه روش‌های جدید تشخیصی و راه‌کارهای درمانی برای این بیماری‌ها منجر شود.

کلیدواژه‌ها: میکروRNA، RNA های طولی غیرکدکننده، بیماری پارکینسون، بیماری هانتینگتون، بیماری نورون حرکتی

تاریخ دریافت ۹۹/۰۱/۱۶

تاریخ پذیرش ۹۹/۱۲/۰۱

*نویسنده مسئول: sh.ahmadi@uok.ac.ir

مقدمه

RNA های غیرکدکننده (Non-Coding RNAs) رونوشت‌هایی از ژنوم هستند که به پروتئین ترجمه نمی‌شوند اما نقش‌های ساختاری و تنظیمی اساسی و مختلفی را در سلول بر عهده دارند. در میان RNA های غیرکدکننده تنظیمی، گروهی از RNA های کوچک به نام میکروRNA ها (microRNA) و نیز RNA های طولی غیرکدکننده یا lncRNA (long non-coding RNA) نقش قابل توجهی در فرآیندهای تنظیمی بیان ژن دارند [۱]. میکروRNA ها، ریبونوکلیک اسیدهای تنظیمی کوچکی هستند که با واسطه تجزیه mRNA و یا مهار ترجمه آن در تنظیم بیان ژن نقش کلیدی دارند [۲]. از طرف دیگر lncRNA ها، RNA های تنظیمی طولی هستند که فرآیندهای زیستی مختلفی مانند تنظیم کروماتین و بیان ژن را در سلول کنترل می‌کنند. بر اساس شواهد متعدد، بیان صحیح RNA های غیرکدکننده در تکوین و نیز عملکرد صحیح سیستم عصبی از اهمیت زیادی برخوردار است. بنابراین برهم خوردن تنظیم صحیح این RNA های غیرکدکننده می‌تواند منجر به بروز بسیاری از بیماری‌های مخرب اعصاب شود که از جمله آن‌ها می‌توان بیماری پارکینسون

میکروRNAها و lncRNAهای مرتبط با بیماری‌های پارکینسون، هانتینگتون و ALS که تا حد زیادی سازوکار مولکولی دخالت آن‌ها در این بیماری‌ها مشخص شده است، بررسی شوند. لیست تعدادی از این میکروRNAها و lncRNAها و نوع تغییرات آن‌ها در هر یک از این بیماری‌ها در جدول ۱- خلاصه شده است.

جدول ۱) لیست RNA های غیر کدکننده و نوع تغییرات آن‌ها در

بیماری‌های عصبی-حرکتی

ردیف	نوع RNA غیر کدکننده	نوع تغییرات	بیماری مرتبط	منبع
۱	miR-433	کاهش	پارکینسون	[۶]
۲	miR-16-1	افزایش	پارکینسون	[۷]
۳	miR-7	کاهش	پارکینسون	[۸]
۴	miR-153	کاهش	پارکینسون	[۹]
۵	miR-34b	کاهش	پارکینسون	[۱۰]
۶	miR-34c	کاهش	پارکینسون	[۱۰]
۷	miR-494	افزایش	پارکینسون	[۱۱]
۸	miR-4639-5p	افزایش	پارکینسون	[۱۲]
۹	miR-205	کاهش	پارکینسون	[۱۳]
۱۰	miR-138-3p	کاهش	پارکینسون	[۱۳]
۱۱	miR-184	کاهش	پارکینسون	[۱۴]
۱۲	Let-7	کاهش	پارکینسون	[۱۴]
۱۳	lncRNA UCHL1-AS	کاهش	پارکینسون	[۱۵]
۱۴	lncRNA HOTAIR	افزایش	پارکینسون	[۱۶]
۱۵	miR-124	کاهش	هانتینگتون	[۱۷]
۱۶	miR-9	کاهش	هانتینگتون	[۱۷]
۱۷	miR-10b-5p	افزایش	هانتینگتون	[۱۸]
۱۸	miR-132	کاهش	هانتینگتون	[۱۹]
۱۹	lncRNA BDNF-AS	افزایش	هانتینگتون	[۲۰]
۲۰	lncRNA ABHD11-OS	کاهش	هانتینگتون	[۲۱]
۲۱	lncRNA NEAT1	کاهش	هانتینگتون	[۲۲]
۲۲	miR-206	کاهش	ALS	[۲۳]
۲۳	miR-23	افزایش	ALS	[۲۴]
۲۴	lncRNA ATXN2-AS	افزایش	ALS	[۲۵]
۲۵	lncRNA C9ORF-AS	افزایش	ALS	[۲۶]

(Huntington's disease)، بیماری هانتینگتون (Parkinson's disease)، اسکلروز آمیوتروفیک جانبی یا (Amyotrophic lateral sclerosis) را نام برد [۳]. بیماری پارکینسون، جزء شایع‌ترین بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی در سالمندان است که با از دست دادن تدریجی نورون‌های دوپامینرژیک (Dopaminergic neurons) در مغز میانی و کاهش آزادسازی دوپامین در استریاتوم یا اجسام خطدار همراه است و باعث بروز اختلال‌های عصبی-حرکتی می‌شود. بیماری هانتینگتون یک اختلال ژنتیکی-عصبی است که در اثر جهش در ژن کدکننده پروتئین هانتینگتین (Huntingtin) ایجاد می‌شود. نوع جهش‌یافته این پروتئین به صورت رسوب‌های نامحلول تجمع می‌یابد که باعث اختلال در عملکرد سلول‌های عصبی در عقده‌های قاعده‌ای (Basal ganglia) و بروز اختلال‌های حرکتی در فرد بیمار می‌شود [۴]. بیماری ALS، یک بیماری عصبی پیش‌رونده و چند عاملی است که سلول‌ها و بافت‌های مختلفی در آن درگیر هستند و سبب انحطاط تدریجی در سلول‌های عصبی حرکتی می‌شود که وظیفه کنترل حرکت عضلات را بر عهده دارند و در نهایت منجر به فلج شدن شخص می‌شود [۵]. امروزه دانشمندان امیدوار هستند که با شناخت سازوکارهای مولکولی به ویژه دخالت RNAهای غیرکدکننده تنظیمی در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی، به راه‌حلی برای تشخیص زودهنگام و درمان مناسب و موثر این بیماری‌های عصبی دست پیدا کنند.

روش تحقیق

در این مطالعه مروری تحلیلی، مقالات موجود در داده‌پایگاه PubMed بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ با هر یک از کلمات کلیدی شامل ncRNA، miRNA، lncRNA همراه با Neurodegenerative movement disorder جستجو شدند. سپس یافته‌های منتشر شده در مقالات در مورد نقش و سازوکار عمل ncRNAها در بیماری‌های حرکتی تحلیل‌برنده عصبی شامل بیماری‌های پارکینسون، هانتینگتون و اسکلروز جانبی آمیوتروفیک یا ALS استخراج شد. لازم به ذکر است که در دو دهه اخیر با توسعه مطالعات مولکولی در مورد فیزیولوژی و پاتولوژی مغز، اطلاعات زیادی نیز در زمینه نقش RNAهای غیر کدکننده در بیماری‌های عصبی-حرکتی منتشر شده است. در این مطالعه سعی شده است تا لیستی از

زیست‌شناسی RNA های غیر کدکننده

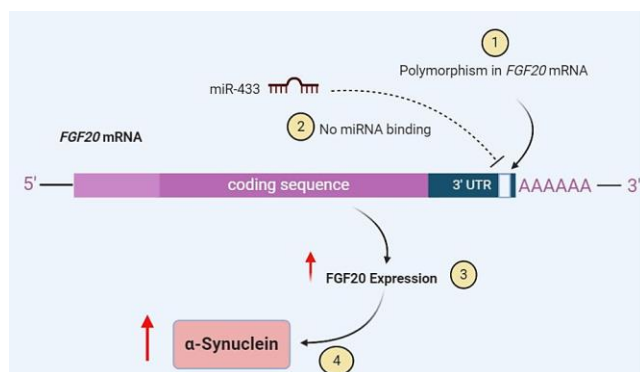
RNA های غیرکدکننده، رونوشت‌های از ژنوم بوده که فاقد اطلاعات لازم برای پروتئین‌سازی هستند و به عبارت دیگر رونویسی می‌شوند اما به پروتئین ترجمه نمی‌شوند. این RNA ها به دو گروه خانه‌دار (Housekeeping) و تنظیمی (Regulatory) تقسیم می‌شوند که نوع خانه‌دار مانند RNA های ریبوزومی، به طور دائمی در سلول‌ها بیان می‌شوند و برای عملکردهای حیاتی سلول ضروری هستند اما نوع تنظیمی به طور اختصاصی در طول دوره‌های تکوین جنینی و تمایز بافتی و نیز در تنظیم بیان ژن‌ها در تمام طول زندگی فرد بیان می‌شوند [۲۷]. RNA های تنظیمی بر اساس توالی اولیه به دو گروه RNA های کوچک شامل میکروRNA ها با طول کمتر از ۱۸ تا ۲۵ نوکلئوتید و چند گروه کوچک دیگر و RNA های طویل (lncRNA) با طولی بیشتر از ۲۰۰ نوکلئوتید طبقه‌بندی می‌شوند. در میان RNA های تنظیمی، میکروRNA و lncRNA از طریق تنظیم بیان ژن و سازوکارهای اپی‌ژنتیکی، نقش مهمی در بیان پروتئین‌ها و در نتیجه در فیزیولوژی سلول‌ها دارند و اختلال در بیان این RNA ها با تحت تاثیر قراردادن مسیرهای سلولی و مولکولی، موجب بروز بیماری‌های مختلفی می‌شود [۲۸].

میکروRNA ها یک خانواده از RNA های غیرکدکننده با طول ۱۸ تا ۲۵ نوکلئوتید هستند که از نظر تکاملی بسیار محافظت شده بوده و بیشتر در گیاهان و حیوانات یافت می‌شوند. میکروRNA ها به وسیله‌ی RNA پلی‌مراز II رونویسی می‌شوند. میکروRNA ها مکمل نواحی خاصی از mRNA های هدف هستند که با این نواحی هیبرید شده و در نهایت باعث تجزیه آن‌ها می‌شوند و یا با مهار ترجمه mRNA های هدف، مانع پروتئین‌سازی می‌شوند [۲۹]. بر اساس شواهد موجود، ۶۰ درصد از ژن‌های کدکننده پروتئین‌ها توسط میکروRNA ها تنظیم می‌شوند. توالی اولیه میکروRNA ها پس از رونویسی از ژن به pri-miRNA مشهور است که یک RNA بزرگ با طول متغیر است. این مولکول‌های پیش‌ساز در هسته پردازش می‌شوند و پس از پلی‌آدنیل شدن از هسته خارج شده و به سیتوپلاسم منتقل می‌شوند. فرآیند پردازش به واسطه دو اندو-ریبونوکلاز (Endoribonuclease) از خانواده RNase III، به نام‌های Drosha و Dicer صورت می‌گیرد. ابتدا pri-miRNA در هسته توسط کمپلکس پروتئینی شامل آنزیم دروشا به

pre-miRNA کوتاه می‌شود، سپس به سیتوپلاسم منتقل می‌شود و در آن‌جا تحت اثر آنزیم دایسر قرار می‌گیرد تا میکروRNA بالغ تولید شود. یک میکروRNA بالغ در نهایت یا وارد کمپلکس خاموشی القاء شده با RNA یا RISC (RNA-induced silencing complex) می‌شود و یا با mRNA هدف هیبرید می‌شود و آن را تجزیه می‌کند. این ساختارهای مولکولی در کنترل فرآیندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیکی سلولی شرکت می‌کنند [۳۰]. تنظیم بیان ژن به واسطه میکروRNA ها برای فرآیندهای مختلفی در دستگاه عصبی مانند نورون‌زایی، تمایز سلول‌های شوان و الیگو‌ندروسیت، انعطاف‌پذیری سیناپسی و حفظ میلین‌سازی ضروری است و از این طریق در عملکرد طبیعی سیستم عصبی وظایف مهمی بر عهده دارند. کاهش یا افزایش در میزان بیان میکروRNA های خاصی، می‌تواند با تغییر در بیان ژن‌ها و پروتئین‌های مختلفی موجب اختلال در عملکرد سیستم عصبی و ایجاد بیماری‌های با منشأ آسیب عصبی شوند [۳۱، ۳۲].

RNA های طویل غیرکدکننده دارای طولی بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید هستند و در فرآیندهای زیستی مختلف در سلول‌ها نقش دارند. این مولکول‌های تنظیمی با دخالت در تنظیم بیان ژن، در فرآیندهای ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی نقش دارند و بسیاری از فرآیندهای مختلف پیام‌رسانی زیستی توسط این RNA های طویل کنترل می‌شود. RNA های غیرکدکننده‌ی طویل بیشتر به وسیله RNA پلی‌مراز II رونویسی می‌شوند و اختلال در تنظیم این RNA ها باعث بروز بیماری‌های مختلفی در سیستم عصبی می‌شود [۳۳، ۳۴]. سیستم عصبی یک شبکه پیچیده زیستی است که از سلول‌های عصبی و پشتیبان که با هم در حال تعامل هستند، تشکیل شده است. lncRNA ها در تمایز و تکامل مناطق مختلف مغزی، تمایز الیگو‌ندروسیت‌ها، میلین‌سازی و نورون‌زایی دخالت دارند و نقش قابل توجهی در تکوین و حفظ عملکرد صحیح سیستم عصبی دارند. همچنین شواهدی وجود دارد که بیان lncRNA ها در بسیاری از اختلال‌های عصبی از تنظیم خارج می‌شود. به طور میانگین بیش از نیمی از این RNA های غیرکدکننده در سیستم عصبی بیان می‌شوند و با دخالت در تنظیم ساختار و عملکرد نورون‌ها در دستگاه عصبی مرکزی و انتقال سیگنال‌های پیام‌رسانی از ساقه مغز به عضلات، در کنترل حرکات بدن اهمیت زیادی دارند [۳۵]. در سال‌های اخیر مشخص

آن تاثیر می گذارند^[۳۷]. گزارش های وجود دارد که miR-433 به عنوان یک میکروRNA مفید در جلوگیری از ابتلای به بیماری پارکینسون عمل می کند. پژوهشگران با بررسی سلول های خونی بیماران پارکینسونی نشان دادند که در ژن مربوط به فاکتور رشد فیبروبلاستی -۲۰ یا FGF20 (Fibroblastic growth factor 20) پلی مورفیسم وجود دارد و با آزمایش روی مدل کشت سلول های عصبی نشان دادند که پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ژن FGF20 موجب اختلال در اتصال miR-433 به توالی هدف mRNA حاصل از این ژن می شود و در نتیجه موجب افزایش بیان FGF20 و به موازات آن افزایش آلفا-سینوکلئین در سلول های عصبی می شود. بر اساس یافته های این پژوهشگران، افزایش میزان FGF20 باعث مرگ سلول های عصبی در مغز میانی، افزایش القای بیان آلفا-سینوکلئین و تجمع این پروتئین به صورت فیبرهای نامحلول در سلول می شود و در نتیجه باعث اختلال در عملکرد اندامک های داخل سلولی، اتوفاژی، استرس اکسیداتیو و در نهایت مرگ سلول های عصبی می شود و با توسعه بیماری پارکینسون در ارتباط است (شکل ۱)^[۳۸].



شکل ۱) سازوکار افزایش آلفا-سینوکلئین با واسطه پلی مورفیسم در ژن FGF20. وقتی که در mRNA مربوط به FGF20 پلی مورفیسم وجود داشته باشد، miR-433 نمی تواند به جایگاه خودش بر روی این mRNA متصل شود و در نتیجه، میزان بیان FGF20 افزایش می یابد. افزایش در میزان FGF20 موجب افزایش در میزان پروتئین آلفا-سینوکلئین می گردد که در القای پارکینسون نقش دارد.

البته تایید نقش miR-433 در کنترل میزان FGF20 و آلفا-سینوکلئین نیاز به مطالعات بیشتری دارد. در مطالعه دیگری روی مدل کشت سلولی SH-SY5Y نشان داده شده است که افزایش miR-16-1

شده است که یک راه کار ارزشمند درمانی به تاخیر انداختن پیشرفت بیماری های دستگاه عصبی با استفاده از تغییر در سازوکارهای مولکولی RNA های غیر کدکننده است. در ادامه ضمن معرفی بیماری های حرکتی، به اختصار نقش RNA های غیرکدکننده را در ایجاد این بیماری ها و سازوکار مولکولی این آثار را بررسی خواهیم کرد.

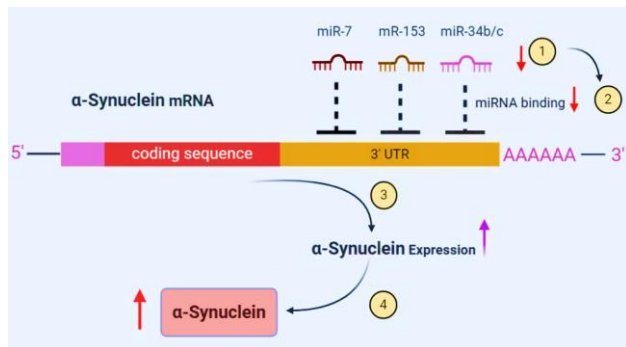
بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون بعد از بیماری آلزایمر (Alzheimer's disease)، دومین بیماری شایع سیستم عصبی به شمار می رود و یک درصد افراد بالای ۶۵ سال به این بیماری مبتلا می شوند. عوامل محیطی، عوامل ژنتیکی و افزایش سن در ابتلای به این بیماری تاثیرگذار هستند. علائم بیماری پارکینسون شامل علائم حرکتی مانند لرزش اندام ها حتی در حال استراحت (لرزش غیرارادی) و کندی حرکات و نیز علائم شناختی مانند افسردگی، زوال عقل، اضطراب و اختلال خواب است. این بیماری با از دست رفتن تدریجی نورون های تولیدکننده دوپامین در توده متراکم جسم سیاه واقع در مغز میانی و تجمع غیر طبیعی پروتئین آلفا-سینوکلئین (α -Synuclein) در اجسام لوی (Levy body) که یک سری تجمعات سیتوپلاسمی داخل نورونی هستند، همراه است^[۳۹]. آلفاسینوکلئین یک پروتئین نورونی است که نقش های عملکردی متعددی در دستگاه عصبی مرکزی بر عهده دارد و توسط ژن SNCA (Synuclein- Alpha) رمزگذاری شده و در مغز بیان می شود. این پروتئین در شکل پذیری سیناپسی، پویایی وزیکول ها و سنتز دوپامین نقش دارد. تجمع غیرطبیعی آلفا-سینوکلئین به صورت تجمعات آمیلوئیدی موجب اختلال در متابولیسم نورون و انتقال عصبی و در نهایت عامل اصلی مرگ نورون های دوپامینرژیک است. باید اضافه نمود که جهش های ژنتیکی، پاسخ های استرسی و اختلال در عملکرد میتوکندری نیز نقش بسیار حائز اهمیتی در آسیب زایی بیماری پارکینسون دارند^[۳۶].

نقش میکرو RNA ها در بیماری پارکینسون

میکروRNA های خاصی شناسایی شده اند که قادر به هدف قرار دادن ژن های مرتبط با بیماری پارکینسون هستند. تا به امروز، میکروRNA های مختلفی به عنوان تنظیم کننده پروتئین آلفا-سینوکلئین شناسایی شده اند و به طور مستقیم و غیر مستقیم بر بیان

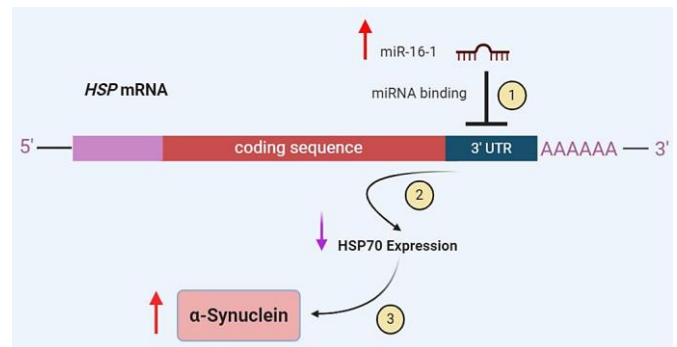
و کاهش یا بیان ناقص آن موجب مرگ سلولی در اثر استرس اکسیداتیو می‌شود.



شکل ۳) کاهش بیان miR-7، miR-153، miR-34b و miR-34c و عدم اتصال این میکروRNAها به mRNA هدف، موجب افزایش ترجمه آلفا-سینوکلئین و تجمع آن به صورت رسوب‌های ناپایدار می‌شود.

پارکین نیز پروتئینی است که فعالیت یوبی‌کوئیتین لیگازی (Ubiquitin ligase) دارد و پروتئین‌ها را به منظور تجزیه در پروتئازوم هدف قرار داده و از تجمع پروتئین در سلول‌ها جلوگیری می‌کند. پارکین همچنین میتوکندری را در برابر آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند و باعث ایجاد سازوکارهای های ترمیمی می‌شود و بر این اساس نوعی حسگر استرسی به شمار می‌آید. بر اساس عملکردهای گفته شده برای پارکین، اختلال در فعالیت آن باعث تجمع پروتئین‌های ناکارآمد و اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شود [۳۸]. میکروRNAهای miR-34b و miR-34c mRNAهای مربوط به پروتئین‌های پارکین (Parkin) و DJ-1 را هدف قرار می‌دهند. پژوهشگران در مدل کشت سلولی SH-SY5Y نشان دادند که کاهش بیان miR-34b/c باعث تنظیم کاهشی پارکین و DJ-1 در سلول‌های عصبی، اختلال در عملکرد میتوکندری و تولید گونه‌های فعال اکسیژن همراه با استرس اکسیداتیو و در نهایت منجر به مرگ سلول‌های عصبی می‌شود (شکل ۴). همچنین افزایش بیان miR-494 در مدل کشت سلول عصبی و افزایش میزان miR-4639-5p در پلاسمای بیماران مبتلا به پارکینسون گزارش شده است. این میکروRNAها با اتصال به 3'UTR در mRNA مربوط به پروتئین DJ-1، موجب کاهش بیان این پروتئین می‌شوند. بنابراین پیشنهاد شده است که بیان بیش از حد این میکروRNAها با کاهش

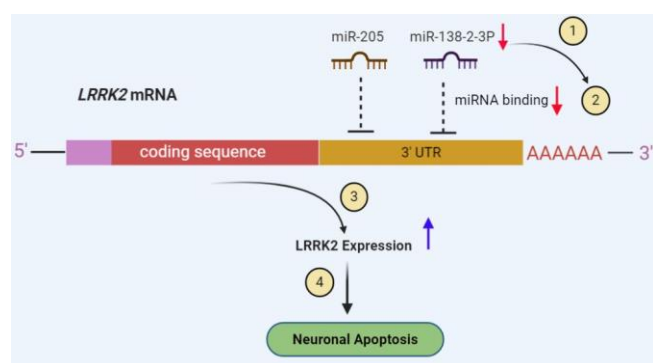
اتصال به جایگاه هدف در mRNA یک چاپرون به نام پروتئین شوک حرارتی HSP70 را تسهیل می‌کند و با مهار فرآیند ترجمه، سبب کاهش بیان چاپرون HSP70 و به دنبال آن، عدم تاخوردگی صحیح پروتئین آلفا-سینوکلئین و تجمع این پروتئین به صورت شبکه‌های آمیلوئیدی ناپایدار در اجسام لوی می‌شود (شکل ۲) [۷].



شکل ۲) افزایش بیان miR-16-1 و اتصال آن به mRNA پروتئین شوک حرارتی HSP70 با مهار فرآیند ترجمه سبب کاهش بیان چاپرون HSP70 و به دنبال آن موجب عدم تاخوردگی صحیح پروتئین آلفا-سینوکلئین می‌شود که در نهایت موجب افزایش تجمع این پروتئین به صورت شبکه‌های آمیلوئیدی ناپایدار در اجسام لوی می‌شود.

همچنین در مدل‌های کشت سلولی و موش‌های پارکینسونی نشان داده شده است که miR-7، miR-153، miR-34b و miR-34c به طور مستقیم بر میزان تولید آلفا-سینوکلئین تأثیر می‌گذارند و باعث محافظت از سلول‌های عصبی شده و با جلوگیری از تجمع آلفا-سینوکلئین، سمیت ناشی از آن را کاهش می‌دهند. مهار بیان این میکروRNAها سبب کاهش اتصال آن‌ها به توالی هدف و در نتیجه افزایش ترجمه آلفا-سینوکلئین می‌شود [۸-۱۰]. کاهش این میکروRNAها باعث اختلال در عملکرد میتوکندری و تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌دهنده (Reactive oxygen species) و افزایش تجمع آلفا-سینوکلئین در سلول‌های دوپامینرژیک می‌شود. miR-7 با تنظیم پروتئین‌های واقع در میتوکندری از باز شدن منافذ توسط گونه‌های فعال اکسیژن و نفوذ آن‌ها جلوگیری می‌کند (شکل ۳) [۸]. DJ-1، یک پروتئین از خانواده پپتیدهای C56 است و به عنوان چاپرون در تاخوردگی صحیح پروتئین‌ها نقش دارد. این پروتئین به عنوان یک آنتی اکسیدان برای سلول‌های عصبی نقش محافظتی دارد

در قشر پیشانی بیماران پارکینسونی پس از مرگ بررسی شد و مشاهده شد که کاهش بیان miR-205 و در نتیجه عدم اتصال این میکروRNAها به mRNA مربوط به LRRK2 شاید موجب افزایش بیان و ترجمه LRRK2 شده است (شکل ۶) [۱۳]. همچنین مشخص شده است که کاهش بیان میکروRNAهای miR-184 و LET-7 در موش‌های ترانسژنیک باعث افزایش غیرعادی در پروتئین LRRK2 و به دنبال آن منجر به انحطاط نورون‌های دوپامینی و اختلال در فعالیت‌های حرکتی می‌شوند [۱۴]. بنابراین پیشنهاد شده است کاهش این RNAها در مغز مبتلایان به بیماری پارکینسون با افزایش LRRK2 همراه است و این امیدواری وجود دارد که بتوان با استفاده از میکروRNA راه‌کاری درمانی برای بیماری پارکینسون ارائه نمود [۹، ۴۰].

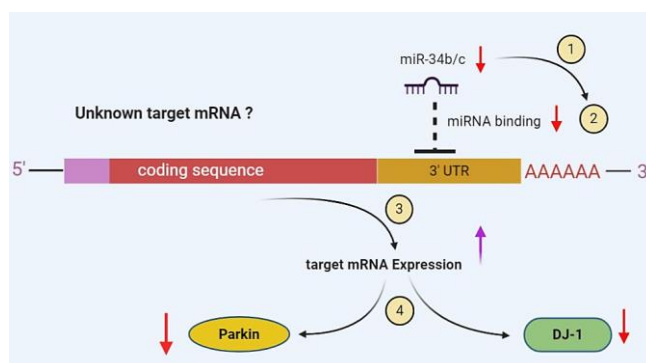


شکل ۶) کاهش بیان miR-205 و miR-138-3p در بیماران پارکینسونی موجب عدم اتصال این میکروRNAها به mRNA مربوط به کیناز LRRK2 می‌شود و در نتیجه، ترجمه LRRK2 و فعالیت کینازی آن افزایش می‌یابد و موجب القای سمیت و مرگ سلول‌های عصبی می‌شود.

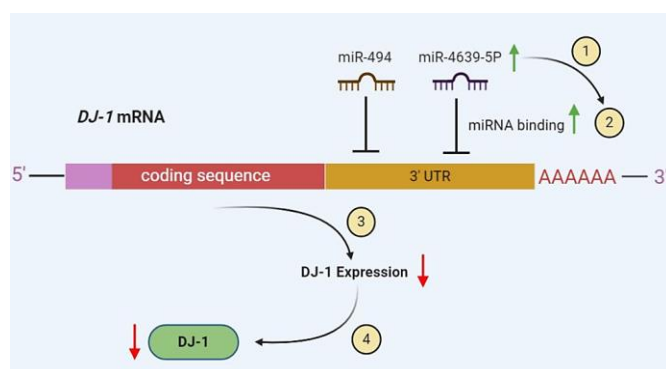
نقش RNAهای طولیل غیرکدکننده در بیماری پارکینسون

lncRNAها، در تمایز سلول‌های عصبی اهمیت دارند و تعدادی از آنها در نورون‌های دوپامینرژیک بیان می‌شوند. UCHL1-AS یک نوع lncRNA است و جزئی از شبکه ژنی Nurr1 محسوب می‌شود. Nurr1 یک عامل اصلی در تنظیم و نگهداری سلول‌های تولیدکننده دوپامین است که اختلال در این شبکه ژنی منجر به بروز بیماری پارکینسون می‌شود. عملکرد UCHL1-AS تحت کنترل مسیرهای پیام‌رسانی استرس سلولی قرار دارد و باعث افزایش بیان پروتئین UCHL1 و انتقال آن از هسته به سیتوپلاسم می‌شود. کاهش این

دادن بیان DJ-1 موجب تخریب سلول‌های عصبی و القای بیماری پارکینسون می‌شود (شکل ۵) [۱۱، ۱۲].



شکل ۴) کاهش بیان miR-34b/c با افزایش در بیان پروتئین نامشخصی موجب تنظیم کاهشی بیان پروتئین‌های DJ-1 و پارکین می‌شود. از آنجا که این دو پروتئین نقش محافظتی مهمی در سلول بر عهده دارند، کاهش بیان آنها در بیماری پارکینسون عوارض زیادی برای سلول‌های عصبی به دنبال دارد.



شکل ۵) بیان بیش از حد میکروRNAهای miR-4639-5P و miR-494 با اتصال به ناحیه 3'UTR در mRNA مربوط به DJ-1، موجب کاهش بیان این پروتئین می‌شوند.

کیناز با تکرارهای غنی از لوسین یا Leucine-rich (Leucine-rich repeat kinase 2) یک پروتئین بزرگ غیرمعمول و متعلق به خانواده کینازها است که دارای چندین دومین تکراری غنی از لوسین است. جهش در این پروتئین باعث افزایش فعالیت کینازی و ایجاد آثار نوروتوکسیک و القای مرگ در سلول‌های عصبی می‌شود. افزایش غیرعادی در میزان این پروتئین موجب کاهش نورون‌های دوپامینرژیک و کاهش فعالیت‌های عصبی حرکتی در مغز بیماران پارکینسونی می‌شود [۳۹]. بیان miR-138-2-3p و miR-205

پروتئین هانتینگتین می‌شود. پلی‌گلوتامینه شدن این پروتئین باعث پروتئینوپاتی می‌شود که در آن پروتئین‌ها یا از طریق از دست دادن عملکرد و یا سمیت‌زایی، دچار اختلال می‌شوند. تجمع HTT جهش‌یافته در سلول منجر به القای سمیت، تغییر عملکرد میتوکندری، تغییر فعالیت پروتئازوم و اختلال در تنظیم ژن می‌شود [۴۱].

نقش میکروRNAها در بیماری هانتینگتون

بر اساس شواهد موجود، اختلال در میکروRNAها منجر به ناکارآمدی نورون‌ها در بیماری هانتینگتون می‌شود. بروز اختلال در تنظیم بیان ژن، موجب مختل شدن روند صحیح رونویسی می‌شود که ناشی از عدم تعامل بین HTT و پروتئین‌های تنظیم‌کننده رونویسی است. یکی از این تنظیم‌کننده‌های رونویسی پروتئینی به نام عامل مهار رونویسی RE1 یا RE1-Silencing REST (Transcription factor) نام دارد که سرکوب‌گر بیان ژن‌های عصبی در بافت‌هایی غیرعصبی است. در نورون‌های سالم، HTT طبیعی با REST در سیتوپلاسم در تعامل است، بنابراین REST نمی‌تواند به هسته منتقل شود و بیان ژن‌های عصبی را سرکوب کند. اما به محض پلی‌گلوتامینه شدن و جهش در پروتئین HTT، این پروتئین دیگر قادر به تعامل با REST نیست و این عامل رونویسی به هسته منتقل شده و بر روی ژن‌های عصبی مانند فاکتور رشد عصبی BDNF اثر مهاری و سرکوب‌کننده خواهد داشت و در نهایت منجر به مرگ سلول‌های عصبی می‌شود (شکل ۷) [۴۲].

با بررسی قشر مغز بیماران هانتینگتونی پس از مرگ، مشخص شده است که کاهش بیان miR-9/9 و miR-124 باعث افزایش بیان REST و تسهیل انتقال آن به هسته می‌شود، که در نتیجه منجر به کاهش سطح BDNF و القای مرگ سلول‌های عصبی می‌شود. بنابراین تغییر در میزان این میکروRNAها با از بین رفتن نورون‌ها در بیماری هانتینگتون در ارتباط است. miR-9 در تنظیم رشد در دوران جنینی، تمایز سلول‌های عصبی و گلیالی، نقش محافظت‌کننده عصبی دارد. miR-124 وظیفه جلوگیری از بیان غیرطبیعی ژن پس از رونویسی را در سلول‌های عصبی برعهده دارد. این احتمال وجود دارد که افزایش REST در هسته باعث سرکوب میکروRNAها و افزایش بیان ژن‌های هدفی می‌شود که در القای بیماری هانتینگتون نقش دارند [۴۳].

lncRNA باعث اختلال در شبکه تنظیمی Nutt1، کاهش دوپامین و کاهش سطح UCHL1 می‌شود و در نتیجه منجر به گسترش بیماری‌زایی پارکینسون می‌شود [۴۴]. MPTP یک نوروتوکسین رایج در مدل‌های حیوانی است که فرم فعال آن به صورت MPP وجود دارد و باعث از بین رفتن غشای میتوکندری و القای مرگ نورون-های دوپامینی در ناحیه مغز میانی می‌شود و در نتیجه موجب القای بیماری پارکینسون می‌شود. HOTAIR، یکی دیگر از lncRNAهایی است که بیان آن در بیماری پارکینسون افزایش می‌یابد. در آزمایشی که در مدل موش پارکینسونی انجام گرفت، به دنبال تزریق سم MPTP، افزایش قابل توجهی در HOTAIR مشاهده شد و مشخص شد که افزایش بیان HOTAIR با افزایش پروتئین LRRK2 در ارتباط است. HOTAIR باعث افزایش پایداری mRNA می‌ژن LRRK2 و اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شود و با فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوزی همراه است. HOTAIR همچنین باعث فعال‌سازی کاسپاز-۳ می‌شود که یک نوع پروتئازوم موثر در مسیرهای آپوپتوزی و مرگ سلول‌های عصبی است. همچنین مشخص شد که حذف HOTAIR باعث سرکوب فعالیت کاسپازی و حفاظت در برابر آپوپتوز نورون‌ها و کاهش LRRK2 می‌شود [۴۵]. به طور کلی می‌توان نتیجه‌گیری نمود که اختلال در بیان lncRNAها نیز مانند میکروRNAها در القای بیماری پارکینسون نقش دارد و با هدف قراردادن این عوامل تنظیمی شاید بتوان راه‌کارهایی برای کنترل تغییرات در پروتئین‌های القاء‌کننده پارکینسون و درمان این بیماری ارائه نمود.

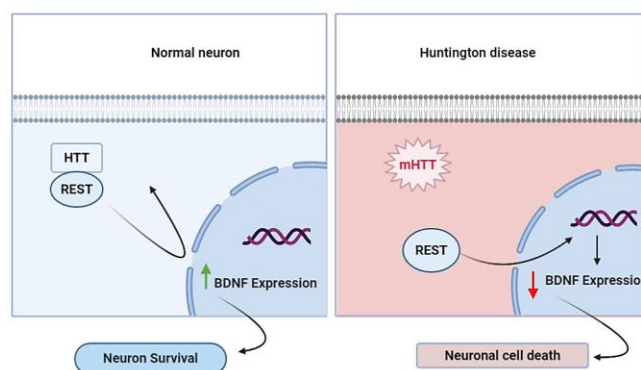
بیماری هانتینگتون

هانتینگتون یک بیماری وراثتی اتوزومی غالب با اختلال‌های پیش-رونده حرکتی است. علائم بیماری هانتینگتون شامل حرکات غیر-ارادی پرشی، زودرنجی، رفتارهای خشونت‌آمیز، گام‌های ناهماهنگ، گفتار نامشخص، ناتوانی کامل ذهنی و جنون است. سن بروز این بیماری متغیر است اما بیشتر در دهه چهارم تا پنجم زندگی نمایان می‌شود. بیماری هانتینگتون ناشی از جهش در ژنی به نام هانتینگتین یا HTT است. هانتینگتین، یک پروتئین اساسی در جنین زایی، تولید و ارسال پیام عصبی، تمایز و حفظ دستگاه عصبی مرکزی و هومئوستازی سلول‌های عصبی است. افزایش تکرارهای طولانی و ناپایدار CAG باعث پلی‌گلوتامینه شدن در انتهای آمینی

ارتباط است. وقتی پروتئین HTT طبیعی و سالم است با REST در حال تعامل است و در نتیجه با کمک به افزایش بیان BDNF، miR-132 و miR-124 باعث عملکرد طبیعی مغز خواهد شد. اما با جهش در HTT میزان REST در هسته افزایش می‌یابد و با کاهش دادن بیان miR-124، miR-132 و BDNF موجب اختلال در عملکرد سیستم عصبی می‌شود [۱۹].

نقش RNA های طولی غیرکدکننده در بیماری هانتینگتون

BDNF-AS یک نوع lncRNA است که در ایجاد بیماری هانتینگتون نقش دارد. افزایش بیان BDNF-AS باعث کاهش BDNF می‌شود. افزایش بیان BDNF باعث افزایش آثار تحرکی بر رشد عصبی و نورون‌زایی در مغز می‌شود. در مدل موش آزمایشگاهی با هدف قرار دادن BDNF-AS توسط مولکول‌های الیگونوکلوئیدی تک رشته‌ای به نام AntagoNATs باعث به دام افتادن این lncRNA و مانع از تعامل آن با BDNF شدند و در نتیجه این مهار BDNF-AS، میزان بیان mRNA بDNF افزایش یافت [۲۰]. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که کاهش بیان BDNF-AS می‌تواند با کمک به افزایش فاکتور رشد عصبی BDNF، یک راه‌کار درمانی برای بیماری هانتینگتون باشد. ABHD11-OS نوع دیگری از lncRNAها است که بیان ژن‌های تنظیم نشده را اصلاح و رونویسی ناقص را سرکوب می‌کند و به عنوان داربست هسته‌ای، صدمات ناشی از HTT جهش یافته را کاهش می‌دهد. بنابراین، بیان طبیعی این lncRNA برای عملکرد صحیح سلول ضروری است. افزایش بیان ABDH11-OS در موش‌های مدل بیماری هانتینگتون باعث حفاظت عصبی در برابر قطعه N-ترمینال پروتئین جهش یافته HTT می‌شود و سمیت ناشی از آن را در اجسام مخطط کاهش می‌دهد. مهار ABDH11-OS باعث افزایش ضایعات تولید شده ناشی از HTT جهش یافته در اجسام خطدار می‌شود و کاهش بیان این lncRNA باعث می‌شود مشکلات رونویسی ناشی از جهش HTT تشدید شده و منجر به اختلال در عملکرد سلولی و مرگ نورونی می‌شود [۲۱]. بنابراین می‌توان پیشنهاد نمود که ABDH11-OS نیز به عنوان یک lncRNAی محافظت‌کننده عصبی در برابر بیماری هانتینگتون می‌تواند در درمان این بیماری موثر باشد. NEAT1 نوع دیگری از lncRNAها است که افزایش بیان آن نقش محافظتی در عدم تجمع mHTT دارد و آثار سمی ناشی از تجمع این پروتئین را



شکل ۷) تعامل REST و HTT در سیتوپلاسم نورون‌های فرد سالم (شکل سمت چپ). پروتئین HTT با اتصال به REST موجب جلوگیری از ورود REST به داخل هسته سلول می‌شود و در نتیجه بیان BDNF مقدار طبیعی را خواهد داشت که موجب بقای سلول‌های عصبی می‌شود. اما در بیماری هانتینگتون، پروتئین HTT دچار جهش شده (mHTT) و دیگر نمی‌تواند با REST تعامل داشته باشد، بنابراین REST به راحتی وارد هسته شده و از فعالیت BDNF جلوگیری کرده و با سرکوب این فاکتور رشد عصبی، فعالیت‌های حائز اهمیت این فاکتور را دچار اختلال می‌کند که در نهایت موجب مرگ نورونی می‌شود (شکل سمت راست).

فاکتور رشد BDNF به وسیله HTT تنظیم می‌شود و گزارش‌هایی وجود دارد که نوع جهش یافته پروتئین HTT، باعث اختلال در میزان BDNF می‌شود که در نتیجه منجر به مرگ سلول‌های عصبی در اجسام خطدار خواهد شد. miR-10b-5p با اتصال به جایگاه 3'UTR، پروتئین HTT را مورد هدف قرار می‌دهد و باعث کاهش بیان HTT و به دنبال آن موجب کاهش ترجمه BDNF می‌شود. بنابراین افزایش miR-10b-5p که در پلاسمای بیماران مبتلا به هانتینگتون گزارش شده است، باعث کاهش BDNF شده و برای سلول‌های عصبی مضر است [۱۸].

miR-132 برای بلوغ طبیعی دندریت، رشد زوائد سلول عصبی، سرکوب پروتئین P250GAP که یک نوع GPTase از خانواده Rac/Rho است و نقش مهمی در فعالیت‌های نورونی دارد، لازم است و بنابراین در القای فعالیت‌های نورونی نقش دارد. HTT جهش یافته منجر به افزایش سطح هسته‌ای پروتئین REST و سرکوب miR-124 و miR-132 می‌شود. در موش‌های مدل بیماری هانتینگتون نشان داده شد که کاهش بیان miR-132 روی سلامت مغز تاثیر منفی گذاشته و با بیماری‌زایی هانتینگتون در

میوبلاست و بازسازی اتصالات عصبی-عضلانی پس از آسیب نقش دارد. این میکروRNA با کنترل منفی بیان هیستون د-استیلاز HDAC4 (Histone Deacetylase 4) و افزایش بیان FGF در بیان ژن‌های عصبی-عضلانی دخالت دارد و باعث تقویت مجدد پایانه عصبی در محل اتصال‌های عصبی-عضلانی می‌شود. این میکروRNA همچنین نقش خاصی در توانایی پاسخ به استرس دارد. miR-206 با تشخیص آسیب نورونی و بازسازی سیناپس‌های عصبی-عضلانی از تخریب سلول‌ها و پیشرفت بیماری جلوگیری می‌کند [۲۳].

miR-23 به عنوان تنظیم کننده منفی در مسیر پیام‌رسانی PGC-1 (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator-1) عمل می‌کند. PGC-1 برای فعالیت و تولید زیستی میتوکندری لازم است. افزایش بیان miR-23 باعث کاهش سطح PGC-1 می‌شود و در نتیجه باعث بروز و پیشرفت بیماری ALS می‌شود. miR-23 موجب مهار ترجمه PGC-1 با روشی وابسته به 3'UTR می‌شود. اختلال در عملکرد میتوکندری در ماهیچه‌های اسکلتی با کاهش شبکه‌های PGC-1 درگیر در تولید زیستی و عملکرد میتوکندری همراه است. مهار بیان این میکروRNA می‌تواند در درمان بیماری ALS مورد استفاده قرار گیرد [۲۴].

نقش RNAهای طولی غیر کدکننده در بیماری ALS

ATXN2 یک ژن رمزگردان است که به تازگی ارتباط آن با بیماری ALS مشخص شده است. ATXN2 در شبکه آندوپلاسمی متمرکز است و بیان بالایی دارد. عملکرد آن در مسیرهای سلولی ترجمه، بلوغ mRNA، تامین انرژی متابولیسم و آندوسیتوز اثبات شده است. ATXN2 به عنوان پروتئین متصل شونده به RNA عمل می‌کند و به دلیل تعامل RNA با ATXN2 جهش یافته، باعث بیماری زایی ALS می‌شود. رونوشت آنتی سنس ATXN2 با تکرارهای CUG یک نوع lncRNA است که ATXN2-AS نامیده می‌شود و باعث افزایش نوروٹوکسین در سلول‌ها می‌شود. این تکرارهای CUG ساختارهای سمی تار مو ماندی تشکیل می‌دهند و ساقه‌های آن مانند اسفنج عمل می‌کند و در پروتئین‌های متصل شونده به RNA و متابولیسم RNA اختلال ایجاد می‌کنند [۲۵]. در مدل موش آزمایشگاهی، C9ORF72-AS با افزایش سمیت از طریق گسترش تکرارهای غیر طبیعی هگزانوکلوئیدی و ایجاد استرس هسته‌ای باعث از دست دادن عملکرد طبیعی پروتئین C9ORF72 می‌شود و

کاهش می‌دهد و همچنین نقش محافظتی در برابر استرس‌های اکسیداتیو ناشی از H₂O₂ بازی می‌کند [۲۲]. بر اساس مواردی که اشاره شد می‌توان ادعا نمود که کمترین بخشی از سازوکارهای مولکولی ناشی از جهش در HTT و القای بیماری هانتینگتون، توسط lncRNAها تنظیم می‌شوند و این RNAها در آینده برای کنترل بیماری هانتینگتون بیش از پیش مورد توجه خواهند بود.

اسکلروز جانبی آمیوتروفیک

بیماری اسکلروز جانبی آمیوتروفیک یا ALS، یک اختلال پیش رونده عصبی-عضلانی کشنده است که در اثر اختلال در عملکرد نورون‌های حرکتی بالارونده و پایین‌رونده و در نهایت مرگ این نورون‌ها به وجود می‌آید و توانایی حرکت و کنترل عضلات در شخص بیمار از بین می‌رود [۲۳]. بیماری ALS، یک بیماری پیچیده است که در آن سلول‌ها و بافت‌های مختلفی درگیر هستند. عوامل خطرناک محیطی، ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی در این بیماری تاثیرگذار هستند و این بیماری با از بین رفتن نورون‌های حرکتی و به دنبال آن ضعف عضلانی، فلج و در نهایت مرگ به دلیل نارسایی تنفسی مشخص می‌شود. جهش در ژن پروتئین‌های SOD1 (Superoxide Dismutase 1) FUS/TLS، FUS RNA Binding Protein، TDP-43 (TAR DNA-Binding Protein 43) و C9ORF72 که از پروتئین‌های متصل شونده به RNA هستند، باعث نقص در متابولیسم RNA و تجمع پروتئین‌های عصبی می‌شود که از سازوکارهای بیماری‌زایی ALS و شایع‌ترین علل این بیماری هستند [۲۴]. علائم بیماری ALS شامل آکسونوپاتی، تحلیل رفتن ماهیچه‌ها، خندیدن و گریستن بی‌اراده، دشواری در تنفس و بلع، تغییر در شیوه راه رفتن و در نهایت از دست دادن توانایی راه رفتن است [۲۵].

نقش میکروRNAها در بیماری ALS

گروهی از میکروRNAها بیشتر در بافت عضلانی بیان می‌شوند و میکروRNAهای اختصاصی عضله یا Muscle myomiRs (Specific MicroRNAs) نامیده می‌شوند که بعضی از آن‌ها شامل miR-133، miR-206، miR-499، miR-486 و miR-208 هستند. این میکروRNAها در تنظیم شبکه سلولی میوژنز، بیان عوامل رونویسی میوژنیک و فرآیندهای بازسازی عضلانی نقش دارند [۲۴]. در موش آزمایشگاهی مدل بیماری ALS نشان داده شده است که miR-206، در نگهداری سیناپس‌های عصبی-عضلانی، تمایز

ALS به عنوان بیومارکر در تشخیص شروع و پیشرفت بیماری حائز اهمیت معرفی شده‌اند [۵۲]. با این وجود نباید فراموش شود که تغییرات بیان RNA های غیرکدکننده در هر یک از مایعات بدن مانند اشک، پلاسما و یا مایع مغزی نخاعی و برای هر بیماری الگوی خاص خود را دارد و برای استفاده از این عوامل مولکولی در تشخیص هر یک از بیماری تحلیل‌برنده اعصاب باید مطالعات کاملتری به عمل آید [۵۳].

هدف قراردادن RNA های غیرکدکننده در درمان بیماری‌های حرکتی تحلیل‌برنده اعصاب

شناسایی بیومارکرهایی از جنس RNA های غیرکدکننده علاوه بر کمک به تشخیص زودهنگام بیماری‌های حرکتی تحلیل‌برنده اعصاب، می‌تواند در طراحی داروهای جدید برای درمان این بیماری‌ها و ارتقای مراقبت از بیماران استفاده شود. با توجه به اینکه در بیشتر موارد، بر هم خوردن سازوکارهای طبیعی سلولی و مولکولی و القای بیماری عصبی از افزایش یا کاهش بیان miRNA های خاصی ناشی شده است، بنابراین به طور کلی اساس استفاده از miRNA ها در درمان بیماری‌ها بر دو استراتژی استوار است. در استراتژی اول، هدف این است تا با استفاده از مهارکننده‌های miRNA به درمان بیماری‌های ناشی از افزایش بیان miRNA ها کمک کنند و در استراتژی دوم با جایگزین کردن miRNA های کاهش یافته در بدن، به جبران کمبودها و در نتیجه به بهبود بیماری می‌پردازند [۵۴].

در موارد کاهش miRNA ها در ایجاد بیماری خاصی، برای جبران از داروهایی به نام مقلدهای miRNA (miRNA mimics) استفاده می‌کنند. این مولکول‌ها در اصل miRNA های دورشته‌ای مصنوعی هستند که می‌توانند مانند miRNA های طبیعی به کمپلکس خاموش کننده RNA متصل شوند و بیان ژن هدف آن را تنظیم نمایند. از طرف دیگر در هنگام افزایش بیان miRNA ها در یک بیماری، از مهارکننده‌های miRNA استفاده می‌کنند. این مهارکننده‌ها توالی‌های الیگونوکلوئیدی خاصی هستند که به طور نسبی یا کاملاً مکمل توالی miRNA طبیعی بدن هستند و با اتصال به آن موجب به دام انداختن و مهار فعالیت miRNA می‌شوند. بدین وسیله بیان ژن‌های هدف آن miRNA ها افزایش می‌یابد و به بهبود بیماری می‌انجامد. الیگونوکلوئیدهای مصنوعی به نام anti-miR در مهار miRNA

با ایجاد و پیشرفت بیماری ALS و دمانس پیشانی-گیجگاهی (Frontotemporal dementia) در ارتباط است [۳۶]. اگرچه پژوهشها در مورد نقش lncRNA ها در بیماری ALS همانند سایر بیماری‌های حرکتی ناشی از تحلیل عصبی، در ابتدای راه است اما نتایج منتشر شده این نوید را می‌دهند که با دانستن سازوکار مولکولی دخالت lncRNA ها در بیماری ALS، شاید مسیرهای امیدبخشی را برای کنترل و درمان این بیماری پیش رو داشته باشیم.

نقش RNA های غیرکدکننده به عنوان بیومارکر در تشخیص بیماری‌های حرکتی تحلیل‌برنده اعصاب

امروزه تشخیص بیماری‌های حرکتی تحلیل‌برنده دستگاه عصبی در درجه اول بر اساس مشاهده علائم بالینی ظاهری، عکس‌برداری مغزی و آزمایش‌های مایع مغزی نخاعی انجام می‌شود اما تمامی این موارد پس از بروز اختلالات حرکتی و پیشرفت بیماری انجام می‌شوند. اما شواهدی در سال‌های اخیر نشان داده است که در مراحل بسیار آغازین این بیماری‌ها میزان RNA های غیرکدکننده در مایعات بدن مانند اشک، خون و مایع مغزی نخاعی تغییر می‌کند و بنابراین می‌تواند به عنوان بیومارکر یا شناساگر زیستی در تشخیص زودهنگام این بیماری‌ها با روش‌هایی غیر تهاجمی یا کمتر تهاجمی مورد استفاده قرار گیرند [۴۶].

شواهد کلینیکی نشان می‌دهد که کاهش سطح سرمی miR-124 می‌تواند به عنوان بیومارکر بالقوه در تشخیص بیماری پارکینسون استفاده شود [۴۷]. البته لازم به ذکر است که تغییر در RNA های طویل غیرکدکننده مانند H19، UCHL1-AS و MALAT1 نیز می‌تواند در تشخیص بیماری پارکینسون موثر باشد [۴۸]. همچنین افزایش سطح میکروRNA هایی مانند miR-10-5p و miR-486-5p در پلاسمای بیماران مبتلا به هانتینگتون می‌تواند به عنوان بیومارکر در تشخیص این بیماری به کار رود [۴۹]. تغییر در بیان RNA های طویل غیرکدکننده مانند HTT-AS و BDNF-AS در بیماری هانتینگتون گزارش شده است و استفاده از این تغییرات به عنوان بیومارکر در تشخیص این بیماری نیز پیشنهاد شده است [۵۰]. بر اساس یافته‌های جدید، اندازه‌گیری میکروRNA ها در مایعات بدن می‌تواند در انعکاس فرآیندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک مرتبط با بیماری ALS نقش مهمی داشته باشد [۵۱]. از میان چندین میکروRNA، تغییر در miR-206 و miR-133 در بیماران مبتلا به

کنترل میزان miRNAها در نمونه‌های انسانی نیز مورد آزمایش و استفاده قرار گیرند.

نتیجه‌گیری

با مطالعاتی که در خلال چندین سال اخیر صورت گرفته است، درک سازوکارهای مولکولی فیزیولوژی و پاتولوژی سیستم عصبی یک موضوع چالش برانگیز در میان دانشمندان بوده است. تاکنون هیچ روش درمانی کاملاً کارآمدی برای جلوگیری از پیشرفت بیماری‌های دستگاه عصبی معرفی نشده است. مداخله‌های دارویی که مانع از مرگ سلول‌های عصبی شود، تا حد زیادی ناموفق بوده است و نیاز به ارائه راه‌کارهای درمانی نوآورانه بسیار ضروری به نظر می‌رسد. در حال حاضر مهم‌ترین گام برای درمان بیماری‌های تحلیل برنده اعصاب مانند پارکینسون، هانتینگتون و ALS شناسایی مکانیسم‌های مولکولی زمینه‌ساز شروع و پیشرفت این بیماری‌ها است. امروزه مشخص شده است که RNAهای غیرکدکننده نقش قابل توجهی در تنظیم فعالیت مسیرهای مولکولی دستگاه عصبی دارند. از میان RNAهای غیرکدکننده، میکروRNAها و lncRNAها نقش بسیار گسترده‌ای در مسیرهای مولکولی و پیام‌رسانی سلولی در دستگاه عصبی بر عهده دارند. در سال‌های اخیر مشخص شده است که میکروRNAها و lncRNAها با تنظیم بیان ژن‌های خاصی و تاثیر روی تولید پروتئین‌های مختلف در تکوین سیستم عصبی و عملکرد صحیح آن در طول زندگی نقش دارند و اختلال در بیان RNAهای غیر کدکننده در ایجاد بیماری‌های عصبی نقش به سزایی دارد. اختلال در تنظیم این RNAها، منجر به مشکلات پیچیده‌ای در شبکه‌های تنظیم ژنی می‌شود که بر رشد و عملکرد طبیعی مغز تاثیرگذار هستند. بنابراین شاید بتوان با تنظیم این RNAها و دخالت در سازوکارهای مولکولی رونویسی و ترجمه، روش‌های درمانی جدیدی را برای کنترل بیماری‌های حرکتی اعصاب پیشنهاد نمود. همچنین مطالعاتی پیشنهاد نموده‌اند که RNAهای غیرکدکننده می‌توانند به عنوان شناساگرهای زیستی در پلازما اندازه‌گیری شوند و روند شروع و یا میزان پیشرفت بیماری‌های عصبی را منعکس نمایند. در حمایت از این پیشنهاد و بر اساس شواهد به دست آمده در دهه اخیر، می‌توان نتیجه‌گیری نمود که RNA غیرکدکننده در آینده‌ای نزدیک کاندیداهای مناسبی برای استفاده به عنوان عوامل

آزمایش شده‌اند و موفقیت‌هایی در مدل‌های حیوانی به دست آمده است [۵۴].

چالش دیگر در استفاده از داروهای کنترل کننده miRNAها، انتقال miRNA مصنوعی و anti-miRها به داخل بدن، عبور از غشای سلول و قرارگیری در داخل سلول هدف در ناحیه خاصی از مغز است. در این راستا برای انتقال این ریزمولکول‌های دارویی از روش‌های ویروسی و غیر ویروسی استفاده می‌شود. در واقع ناقلین ویروسی برای بیمارهای دستگاه عصبی مناسب‌تر هستند، زیرا دارای کارایی انتقال بالاتری در سلول‌ها عصبی هستند اما فراموش نشود که باعث فعال شدن سیستم ایمنی، ایجاد التهاب و تخریب بافتی نیز می‌شوند که یک عامل محدود کننده است. بنابراین ناقلین غیر ویروسی مانند نانو ذرات، لیپوزوم‌ها و اگزوزوم‌ها ایمن‌تر و مقرون به صرفه‌تر به نظر می‌رسند. نانو ذرات توانایی محافظت از این ریزمولکول‌های نوکلئیدی را در برابر آنزیم‌های نوکلئازی دارند و باعث سهولت در نفوذ می‌شوند [۵۵]. اگر چه هدف قرار دادن میکروRNAها به وسیله مولکول‌های کوچک یک راه حل درمانی و شاید هم یک نوع دارو درمانی بسیار سودمند به نظر می‌رسد اما استفاده از این ذرات ریز بسیار پرهزینه و زمان‌بر است [۵۶].

امروزه روش‌های جدید برای انتقال ذرات الیگونوکلئوتیدی به داخل بخش خاصی از مغز ایجاد شده است. جراحی استریوتاکسی روشی برای تزریق ذرات الیگونوکلئوتیدی به مغز است که دارای دو مزیت است: یکی دسترسی به مناطق خاص درگیر در پاتوژنز بیماری و دیگری حذف محدودیت عبور از سد خونی-مغزی است اما از معایب این روش نیز پر زحمت بودن و نیاز به بستری شدن است [۵۴]. پلیمرهای مصنوعی نیز به عنوان حامل RNAهای غیر کدکننده به سلول‌های هدف، می‌توانند به عنوان یک راه حل درمانی امیدوار کننده در نظر گرفته شوند [۵۷]. تاکنون از فعال‌کننده‌ها و مهارکننده‌های miRNA با هدف درمان بیماری‌های حرکتی اعصاب مانند بیماری پارکینسون، بیماری هانتینگتون و اسکروز جانبی آمیوتروفیک فقط در محیط کشت سلولی و در مدل‌های موش آزمایشگاهی استفاده شده است و در مواردی نتایج امیدوارکننده‌ای مانند کند کردن پیشرفت بیماری و بهبود علائم حرکتی حاصل شده است [۵۴]. بنابراین می‌توان امیدوار بود که در سال‌های آینده درمان‌های دارویی برای بیماری‌های حرکتی اعصاب بر اساس

Parkinson disease by overexpression of alpha-synuclein. *Am J Hum Genet* 2008; 82 (2): 283-289.

7- Zhang Z, Cheng Y. miR-16-1 promotes the aberrant α -synuclein accumulation in parkinson disease via targeting heat shock protein 70. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 938348.

8- Junn E, Lee KW, Jeong BS, Chan TW, Im JY, Mouradian MM. Repression of alpha-synuclein expression and toxicity by microRNA-7. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106 (31): 13052-13057.

9- Leggio L, Vivarelli S, L'Episcopo F, et al. microRNAs in Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2698.

10- Kabaria S, Choi DC, Chaudhuri AD, Mouradian MM, Junn E. Inhibition of miR-34b and miR-34c enhances α -synuclein expression in Parkinson's disease. *FEBS Lett* 2015; 589 (3): 319-325.

11- Xiong R, Wang Z, Zhao Z, et al. MicroRNA-494 reduces DJ-1 expression and exacerbates neurodegeneration. *Neurobiol Aging* 2014; 35 (3): 705-714.

12- Chen Y, Gao C, Sun Q, et al. MicroRNA-4639 Is a Regulator of DJ-1 Expression and a Potential Early Diagnostic Marker for Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* 2017; 9: 232.

13- Cho HJ, Liu G, Jin SM, et al. MicroRNA-205 regulates the expression of Parkinson's disease-related leucine-rich repeat kinase 2 protein. *Hum Mol Genet* 2013; 22 (3): 608-620.

14- Gehrke S, Imai Y, Sokol N, Lu B. Pathogenic LRRK2 negatively regulates microRNA-mediated translational repression. *Nature* 2010; 466 (7306): 637-641.

15- Carrieri C, Forrest AR, Santoro C, et al. Expression analysis of the long non-coding RNA antisense to Uchl1 (AS Uchl1) during dopaminergic cells' differentiation in vitro and in neurochemical models of Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 114.

16- Wang S, Zhang X, Guo Y, Rong H, Liu T. The long noncoding RNA HOTAIR promotes Parkinson's disease by upregulating LRRK2 expression. *Oncotarget* 2017; 8 (15): 24449-24456.

17- Packer AN, Xing Y, Harper SQ, Jones L, Davidson BL. The bifunctional microRNA miR-9/miR-9* regulates REST and CoREST and is downregulated in Huntington's disease. *J Neurosci* 2008; 28 (53): 14341-14346.

18- Hoss AG, Labadorf A, Latourelle JC, et al. miR-10b-5p expression in Huntington's disease brain relates to age of onset and the extent of striatal involvement. *BMC Med Genomics* 2015; 8: 10.

19- Fukuoka M, Takahashi M, Fujita H, et al. Supplemental Treatment for Huntington's Disease with miR-132 that Is Deficient in Huntington's Disease Brain. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018; 11: 79-90.

20- Xie Y, Hayden MR, Xu B. BDNF overexpression in the forebrain rescues Huntington's disease phenotypes in YAC128 mice. *J Neurosci* 2010; 30 (44): 14708-14718.

21- Francelle L, Galvan L, Gaillard MC, et al. Striatal long noncoding RNA Abhd11os is neuroprotective against an N-terminal fragment of mutant huntingtin in vivo. *Neurobiol Aging* 2015; 36 (3): 1601.e1607-1616.

22- Bertogliati MJ, Morris-Blanco KC, Vemuganti R. Epigenetic mechanisms of neurodegenerative diseases and acute brain injury. *Neurochem Int* 2020; 133: 104642.

23- Toivonen JM, Manzano R, Oliván S, Zaragoza P, García-Redondo A, Osta R. MicroRNA-206: a potential circulating

درمانی و همچنین شناساگرهای زیستی در روش‌های تشخیص بالینی بیماری‌های عصبی مورد استفاده قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

مؤلفین مقاله از معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه کردستان برای فراهم نمودن دسترسی به متن کامل مقالات خارجی تقدیر و تشکر دارند.

مجوزهای اخلاقی

مقاله از نوع مروری بوده و نیازی به اخذ مجوز اخلاقی نبوده است.

تعارض منافع

تعارض منافی در ارتباط با این مقاله وجود ندارد.

سهم نویسندگان

الهه رحمانی در جستجوی مقالات و نوشتن مطالب اولیه برای مقاله و شمس‌الدین احمدی در نوشتن مقاله، آماده کردن شکل‌ها و اصلاحات نهایی در این مقاله مشارکت داشته‌اند.

حمایت‌ها و منابع مالی

در تهیه این مقاله از منبع مالی خاصی استفاده نشده است.

منابع

- 1- St Laurent G, Wahlestedt C, Kapranov P. The Landscape of long noncoding RNA classification. *Trends Genet* 2015; 31 (5): 239-251.
- 2- Bian S, Sun T. Functions of noncoding RNAs in neural development and neurological diseases. *Mol Neurobiol* 2011; 44 (3): 359-373.
- 3- Wan P, Su W, Zhuo Y. The Role of Long Noncoding RNAs in Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol* 2017; 54 (3): 2012-2021.
- 4- Karnati HK, Panigrahi MK, Gutti RK, Greig NH, Tamargo IA. miRNAs: Key Players in Neurodegenerative Disorders and Epilepsy. *J Alzheimers Dis* 2015; 48 (3): 563-580.
- 5- Breiner A, Zinman L, Bourque PR. Edaravone for amyotrophic lateral sclerosis: barriers to access and lifeboat ethics. *Cmaj* 2020; 192 (12): E319-e320.
- 6- Wang G, van der Walt JM, Mayhew G, et al. Variation in the miRNA-433 binding site of FGF20 confers risk for

- 41- Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007; 369 (9557): 218-228.
- 42- Bithell A, Johnson R, Buckley NJ. Transcriptional dysregulation of coding and non-coding genes in cellular models of Huntington's disease. *Biochem Soc Trans* 2009; 37 (Pt 6): 1270-1275.
- 43- Yamanaka K, Komine O. The multi-dimensional roles of astrocytes in ALS. *Neurosci Res* 2018; 126: 31-38.
- 44- Chen KW, Chen JA. Functional Roles of Long Non-coding RNAs in Motor Neuron Development and Disease. *J Biomed Sci* 2020; 27 (1): 38.
- 45- Di Pietro L, Lattanzi W, Bernardini C. Skeletal Muscle MicroRNAs as Key Players in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (5).
- 46- Mushtaq G, Greig NH, Anwar F, et al. miRNAs as Circulating Biomarkers for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Med Chem* 2016; 12 (3): 217-225.
- 47- Angelopoulou E, Paudel YN, Piperi C. miR-124 and Parkinson's disease: A biomarker with therapeutic potential. *Pharmacol Res* 2019; 150: 104515.
- 48- Kraus TFJ, Haider M, Spanner J, Steinmauer M, Dietinger V, Kretschmar HA. Altered Long Noncoding RNA Expression Precedes the Course of Parkinson's Disease-a Preliminary Report. *Mol Neurobiol* 2017; 54 (4): 2869-2877.
- 49- Hoss AG, Lagomarsino VN, Frank S, Hadzi TC, Myers RH, Latourelle JC. Study of plasma-derived miRNAs mimic differences in Huntington's disease brain. *Mov Disord* 2015; 30 (14): 1961-1964.
- 50- Riva P, Ratti A, Venturin M. The Long Non-Coding RNAs in Neurodegenerative Diseases: Novel Mechanisms of Pathogenesis. *Curr Alzheimer Res* 2016; 13 (11): 1219-1231.
- 51- Ricci C, Marzocchi C, Battistini S. MicroRNAs as Biomarkers in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cells* 2018; 7 (11).
- 52- Ravník-Glavač M, Glavač D. Circulating RNAs as Potential Biomarkers in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (5).
- 53- van den Berg MMJ, Krauskopf J, Ramaekers JG, Kleinjans JCS, Prickaerts J, Briedé JJ. Circulating microRNAs as potential biomarkers for psychiatric and neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol* 2020; 185: 101732.
- 54- Paul S, Bravo Vázquez LA, Pérez Uribe S, Roxana Reyes-Pérez P, Sharma A. Current Status of microRNA-Based Therapeutic Approaches in Neurodegenerative Disorders. *Cells* 2020; 9 (7): 1698.
- 55- Titze-de-Almeida SS, Soto-Sánchez C, Fernandez E, Koprich JB, Brotchie JM, Titze-de-Almeida R. The Promise and Challenges of Developing miRNA-Based Therapeutics for Parkinson's Disease. *Cells* 2020; 9 (4): 841.
- 56- Velagapudi SP, Vummidi BR, Disney MD. Small molecule chemical probes of microRNA function. *Curr Opin Chem Biol* 2015; 24: 97-103.
- 57- Lee SWL, Paoletti C, Campisi M, et al. MicroRNA delivery through nanoparticles. *J Control Release* 2019; 313: 80-95.
- biomarker candidate for amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2014; 9 (2): e89065.
- 24- Rinchetti P, Rizzuti M, Faravelli I, Corti S. MicroRNA Metabolism and Dysregulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Mol Neurobiol* 2018; 55 (3): 2617-2630.
- 25- Li PP, Sun X, Xia G, et al. ATXN2-AS, a gene antisense to ATXN2, is associated with spinocerebellar ataxia type 2 and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2016; 80 (4): 600-615.
- 26- Douglas AGL. Non-coding RNA in C9orf72-related amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: A perfect storm of dysfunction. *Noncoding RNA Res* 2018; 3 (4): 178-187.
- 27- Kapranov P, Cheng J, Dike S, et al. RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription. *Science* 2007; 316 (5830): 1484-1488.
- 28- Lekka E, Hall J. Noncoding RNAs in disease. *FEBS Lett* 2018; 592 (17): 2884-2900.
- 29- Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet* 2010; 11 (9): 597-610.
- 30- Sempere LF, Freemantle S, Pitha-Rowe I, Moss E, Dmitrovsky E, Ambros V. Expression profiling of mammalian microRNAs uncovers a subset of brain-expressed microRNAs with possible roles in murine and human neuronal differentiation. *Genome Biol* 2004; 5 (3): R13.
- 31- Coolen M, Bally-Cuif L. MicroRNAs in brain development and physiology. *Curr Opin Neurobiol* 2009; 19 (5): 461-470.
- 32- Parvini N, Ahmadi S. Role of MicroRNAs in Development of Immune Cells and Nervous System and their Relation to Multiple Sclerosis. *Shefaye Khatam* 2015; 3 (1): 131-144. (Persian).
- 33- Ahmadi S, Zobeiri M, Bradburn S. Molecular mechanisms underlying actions of certain long noncoding RNAs in Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis* 2020; 35 (5): 681-693.
- 34- Mercer TR, Dinger ME, Sunkin SM, Mehler MF, Mattick JS. Specific expression of long noncoding RNAs in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105 (2): 716-721.
- 35- Bartels T, Choi JG, Selkoe DJ. α -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature* 2011; 477 (7362): 107-110.
- 36- Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2018; 109 (Pt B): 249-257.
- 37- Bartels T, Choi JG, Selkoe DJ. α -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature* 2011; 477 (7362): 107-110.
- 38- Billia F, Hauck L, Grothe D, et al. Parkinson-susceptibility gene DJ-1/PARK7 protects the murine heart from oxidative damage in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110 (15): 6085-6090.
- 39- Li JQ, Tan L, Yu JT. The role of the LRRK2 gene in Parkinsonism. *Mol Neurodegener* 2014; 9: 47.
- 40- Rassu M, Del Giudice MG, Sanna S, et al. Role of LRRK2 in the regulation of dopamine receptor trafficking. *PLoS One* 2017; 12 (6): e0179082.