ISSN: 2538-5887; Pathobiology Research. 2020;23(4):177-183

Role of non-coding RNAs in neurodegenerative movement disorders

ARTICLE INFO

Article Type
Original Research

Authors

Elahe Rahmani[1]
Shamseddin Ahmadi[1*]

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

***Correspondence**
Address: [1]Department 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

Copyright© 2020, TMU Press. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms.

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-09-22]

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*
دکترا تخصصی گروه علوم زیستی، دانشکده علوم، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران

چکیده

اهداف: کاهش یا افزایش در بیان RNAهای غیرکدکننده در دستگاه عصبی از طریق تاثیر بر بیان مولکول‌های خاصی، موجب تغییر در مسیرهای پیام‌رسانی، مرگ سلول‌های عصبی و ایجاد بیماری می شود. هدف از این مطالعه، بررسی نقش و سازوکار مولکولی اثر ncRNAها 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 ncRNAها در بیماری‌های پارکینسون، هانتیگتون و اسکلروز جانبی آمیوتروفیک یا ALS بررسی و تحلیل شد.

یافته‌ها: بر اساس یافته‌های موجود، تغییرات در بیان میکروRNAها و RNAهای طویل 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، هانتیگتون و ALS می‌شوند. همچنین مطالعات پیش‌بالینی و بالینی نشان داده‌اند که اندازه‌گیری تغییرات RNAهای 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 قراردادن RNAهای غیرکدکننده به ویژه میکروRNAها 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 ncRNAهای 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، RNAهای طویل 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

RNAهای 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 RNAهای غیرکدکننده تنظیمی، گروهی از RNAهای کوچک به نام میکروRNAها (microRNA) و نیز RNAهای طویل غیرکدکننده یا lncRNA (long non-coding RNA) نقش قابل توجهی در فرآیندهای تنظیمی بیان ژن دارند [۱]. میکروRNAها، ریبونوکلئیک 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 lncRNAها، RNAهای تنظیمی طویلی هستند که فرآیندهای زیستی مختلفی مانند تنظیم کروماتین و بیان ژن را در سلول کنترل می‌کنند. بر اساس شواهد متعدد، بیان صحیح RNAهای غیرکدکننده در تکوین و نیز عملکرد صحیح سیستم عصبی از اهمیت زیادی برخوردار است. بنابراین برهم خوردن تنظیم صحیح این RNAهای غیرکدکننده می‌تواند منجر به بروز بسیاری از بیماری‌های مخرب اعصاب شود که از جمله آن‌ها می‌توان بیماری پارکینسون

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-09-22]

(Parkinson's disease)، بیماری هانتینگتون (Huntington's disease) و اسکلروز آمیوتروفیک جانبی یا ALS (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 (Huntigtin) ایجاد می‌شود. نوع جهش‌یافته این پروتئین به صورت رسوب‌های نامحلول تجمع می‌یابد که باعث اختلال در عملکرد سلول‌های عصبی در عقدهای قاعده‌ای (Basal ganglia) و بروز اختلال‌های حرکتی در فرد بیمار می‌شود [٤]. 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 [٥]. امروزه دانشمندان امیدوار هستند که با شناخت سازوکارهای مولکولی به ویژه دخالت RNAهای غیرکدکننده تنظیمی در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی، به راه‌حل‌هایی 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 میکروRNAها و lncRNAهای مرتبط با بیماری‌های پارکینسون، هانتیگتون 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 RNAی غیر کدکننده	نوع تغییرات	بیماری مرتبط	منبع
۱	miR-433	کاهش	پارکینسون	[٦]
۲	miR-16-1	افزایش	پارکینسون	[۷]
۳	miR-7	کاهش	پارکینسون	[۸]
٤	miR-153	کاهش	پارکینسون	[۹]
٥	miR-34b	کاهش	پارکینسون	[۱۰]
٦	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	[۱٤]
۱۲	Let-7	کاهش	پارکینسون	[۱٤]
۱۳	lncRNA *UCHL1-AS*	کاهش	پارکینسون	[۱٥]
۱٤	lncRNA *HOTAIR*	افزایش	پارکینسون	[۱٦]
۱٥	miR-124	کاهش	هانتینگتون	[۱۷]
۱٦	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	[۲٤]
۲٤	lncRNA *ATXN2-AS*	افزایش	ALS	[۲٥]
۲٥	lncRNA *C9ORF-AS*	افزایش	ALS	[۲٦]

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-09-22]

زیست‌شناسی RNA های غیر کدکننده

RNAهای 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 RNAهای 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]. RNAهای تنظیمی بر اساس توالی اولیه به دو گروه RNAهای کوچک شامل میکروRNAها با طول کمتر از ۱۸ تا ۲۵ نوکلئوتید و چند گروه کوچک دیگر و RNAهای طویل (lncRNA) با طولی بیشتر از ۲۰۰ نوکلئوتید طبقه‌بندی می‌شوند. در میان RNAهای 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 RNAها با تحت تاثیر قراردادن مسیرهای سلولی و مولکولی، موجب بروز بیماری‌های مختلفی می‌شود [۲۸].

میکروRNAها یک خانواده از RNAهای غیرکدکننده با طول ۱۸ تا ۲۵ نوکلئوتید هستند که از نظر تکاملی بسیار محافظت شده بوده و بیشتر در گیاهان و حیوانات یافت می‌شوند. میکروRNAها به وسیله‌ی RNAپلی‌مراز II رونویسی می‌شوند. میکروRNAها مکمل نواحی خاصی از mRNAهای هدف هستند که با این نواحی هیبرید شده و در نهایت باعث تجزیه آن‌ها می‌شوند و یا با مهار ترجمه mRNAهای هدف، مانع پروتئین‌سازی می‌شوند [۲۹]. بر اساس شواهد موجود، ۶۰ درصد از ژن‌های کدکننده پروتئین‌ها توسط میکروRNAها تنظیم می‌شوند. توالی اولیه میکروRNAها 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 پلی‌آدنیله شدن از هسته خارج شده و به سیتوپلاسم منتقل می‌شوند. فرآیند پردازش به واسطه دو اندو-ریبونوکلئاز (Endoribonuclease) از خانواده RNase III، به نام‌های دروشا (Drosha) و دایسر (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 باmRNAی 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 میکروRNAها برای فرآیندهای مختلفی در دستگاه عصبی مانند نورون‌زایی، تمایز سلول‌های شوان و الیگو دندروسیت، 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 میکروRNAهای خاصی، می‌تواند با تغییر در بیان ژن‌ها و پروتئین‌های مختلفی موجب اختلال در عملکرد سیستم عصبی و ایجاد بیماری‌های با منشاء آسیب عصبی شوند [۳۱، ۳۲].

RNAهای 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 RNAهای طویل کنترل می‌شود. RNAهای غیرکدکننده‌ی طویل بیشتر به وسیله RNA پلی‌مراز II رونویسی می‌شوند و اختلال در تنظیم این RNAها باعث بروز بیماری‌های مختلفی در سیستم عصبی می‌شود [۳۳،۳]. 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 الیگودندروسیت‌ها، میلین سازی و نورون‌زایی دخالت دارند و نقش قابل توجهی در تکوین و حفظ عملکرد صحیح سیستم عصبی دارند. همچنین شواهدی وجود دارد که بیان lncRNAها در بسیاری از اختلال‌های عصبی از تنظیم خارج می‌شود. به طور میانگین بیش از نیمی از این RNAهای 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 [۳۴]. در سال‌های اخیر مشخص

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-09-22]

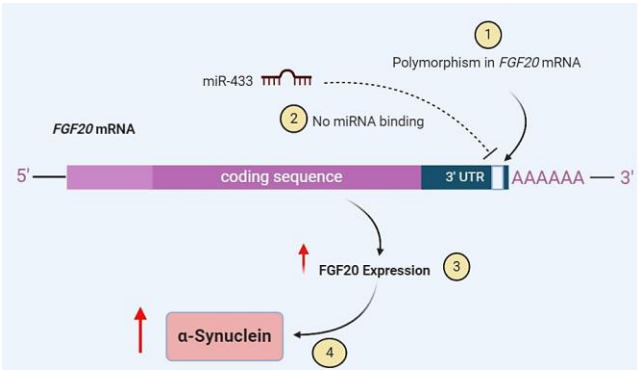
شده است که یک راه‌کار ارزشمند درمانی به تاخیر انداختن پیشرفت بیماری‌های دستگاه عصبی با استفاده از تغییر در سازوکارهای مولکولی RNAهای غیر کدکننده است. در ادامه ضمن معرفی بیماری‌های حرکتی، به اختصار نقش RNAهای غیرکدکننده را در ایجاد این بیماری‌ها و سازوکار مولکولی این آثار را بررسی خواهیم کرد.

بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون بعد از بیماری آلزایمر (Alzheimer's disease)، دومین بیماری شایع سیستم عصبی به شمار می‌رود و یک درصد افراد بالای ٦٥ سال به این بیماری مبتلا می‌شوند. عوامل محیطی، عوامل ژنتیکی و افزایش سن در ابتلای به این بیماری تاثیرگذار هستند. علائم بیماری پارکینسون شامل علائم حرکتی مانند لرزش اندام‌ها 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 نورون‌های تولیدکننده دوپامین در توده متراکم جسم سیاه واقع در مغزمیانی و تجمع غیر طبیعی پروتئین آلفا-سینوکلئین (α-Synuclein) در اجسام لِوی (Levy body) که یک‌سری تجمعات سیتوپلاسمی داخل نورونی هستند، همراه است [۳۵]. آلفاسینوکلئین یک پروتئین نورونی است که نقش‌های عملکردی متعددی در دستگاه عصبی مرکزی بر عهده دارد و توسط ژن SNCA (Synuclein- Alpha) رمزگذاری شده و در مغز بیان می‌شود. این پروتئین در شکل‌پذیری سیناپسی، پویایی وزیکول‌ها 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 نورون‌های دوپامینرژیک است. باید اضافه نمود که جهش‌های ژنتیکی، پاسخ‌های استرسی و اختلال در عملکرد میتوکندری نیز نقش بسیار حائز اهمیتی در آسیب‌زایی بیماری پارکینسون دارند [۳٦].

نقش میکرو RNAها در بیماری پارکینسون

میکروRNAهای خاصی شناسایی شده‌اند که قادر به هدف قرار دادن ژن‌های مرتبط با بیماری پارکینسون هستند. تا به امروز، میکروRNAهای مختلفی به عنوان تنظیم‌کننده پروتئین آلفا-سینوکلئین شناسایی شده‌اند و به طور مستقیم و غیر مستقیم بر بیان آن تاثیر می‌گذارند [۳۷]. گزارش‌های وجود دارد که miR-433 به عنوان یک میکروRNAی مفید در جلوگیری از ابتلای به بیماری پارکینسون عمل می‌کند. پژوهشگران با بررسی سلول‌های 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 سلول‌های عصبی نشان دادند که پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ژن FGF20 موجب اختلال در اتصال miR-433 به توالی هدف mRNAی حاصل از این ژن می‌شود و در نتیجه موجب افزایش بیان FGF20 و به موازات آن افزایش آلفا-سینوکلئین در سلول‌های عصبی می‌شود. بر اساس یافته‌های این پژوهشگران، افزایش میزان FGF20 باعث مرگ سلول‌های عصبی در مغز میانی، افزایش القای بیان آلفا-سینوکلئین و تجمع این پروتئین به صورت فیبرهای نامحلول در سلول می‌شود و در نتیجه باعث اختلال در عملکرد اندامک‌های داخل سلولی، اتوفاژی، استرس اکسیداتیو و در نهایت مرگ سلول‌های عصبی می‌شود و با توسعه بیماری پارکینسون در ارتباط است (شکل ۱) [٦].

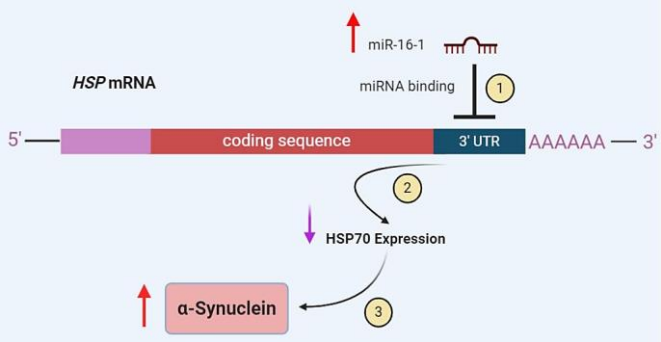


شکل ۱) سازوکار افزایش آلفا-سینوکلئین با واسطه پلی‌مورفیسم در ژن FGF20. وقتی که در mRNA مربوط به FGF20 پلی‌مورفیسم وجود داشته باشد، miR-433 نمی‌تواند به جایگاه خودش بر روی این mRNA متصل شود و در نتیجه، میزان بیان FGF20 افزایش می‌یابد. افزایش در میزان FGF20 موجب افزایش در میزان پروتئین آلفا-سینوکلئین می‌گردد 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،

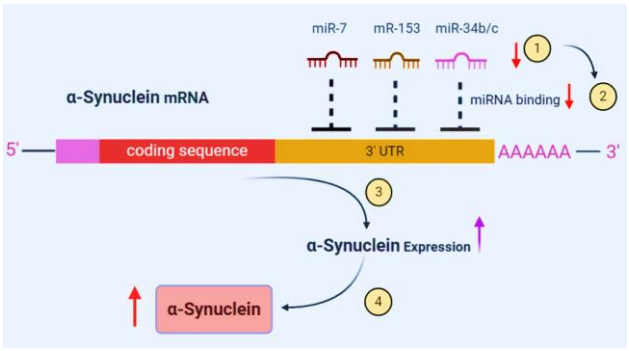
[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-09-22]

اتصال به جایگاه هدف در mRNAی 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 لِوی می‌شود (شکل ۲) [۷].



شکل ۲) افزایش بیان miR-16-1 و اتصال آن به mRNAی پروتئین شوک حرارتی HSP70 با مهار فرآیند ترجمه سبب کاهش بیان چاپرون HSP70 و به دنبال آن موجب عدم تاخوردگی صحیح پروتئین آلفاسینوکلئین می‌شود که در نهایت موجب افزایش تجمع این پروتئین به صورت شبکه‌های آمیلوئیدی ناپایدار در اجسام لِوی 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 تاثیر می‌گذارند و باعث محافظت از سلول‌های عصبی شده و با جلوگیری از تجمع آلفا-سینوکلئین، سمیّت 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 و کاهش یا بیان ناقص آن موجب مرگ سلولی در اثر استرس اکسیداتیو می‌شود.

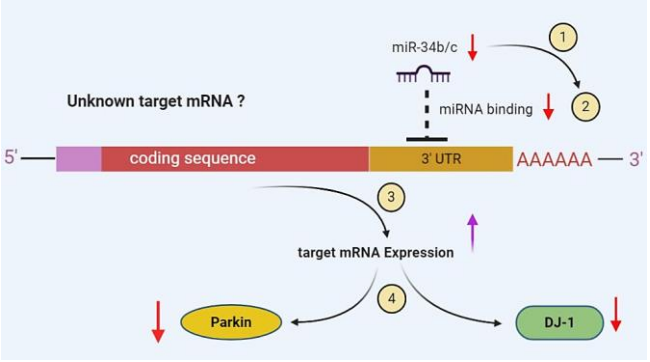


شکل ۳) کاهش بیان miR-7، miR-153، miR-34b و miR-34c و عدم اتصال این میکروRNAها به mRNAی هدف، موجب افزایش ترجمه آلفا-سینوکلئین و تجمع آن به صورت رسوب های ناپایدار می‌شود.

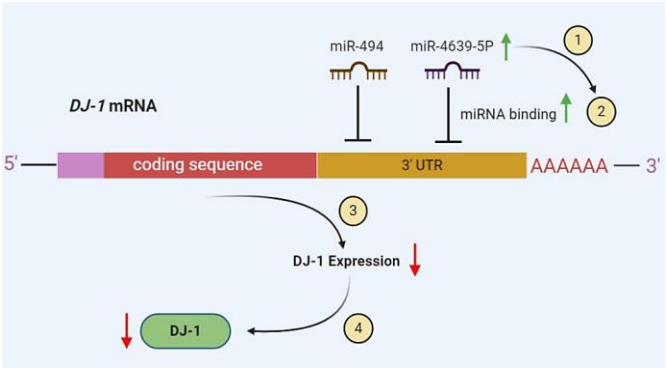
پارکین نیز پروتئینی است که فعالیت یوبی‌کویتین لیگازی (Ubiquitin ligase) دارد و پروتئین‌ها را به منظور تجزیه در پروتئازوم هدف قرار داده و از تجمع پروتئین در سلول‌ها جلوگیری می‌کند. پارکین همچنین میتوکندری را در برابر آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند و باعث ایجاد سازوکارهای‌های ترمیمی می‌شود 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-34c و miR-34b، 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 ٤). 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 میکروRNاها 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 میکروRNاها با کاهش

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-09-22]

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

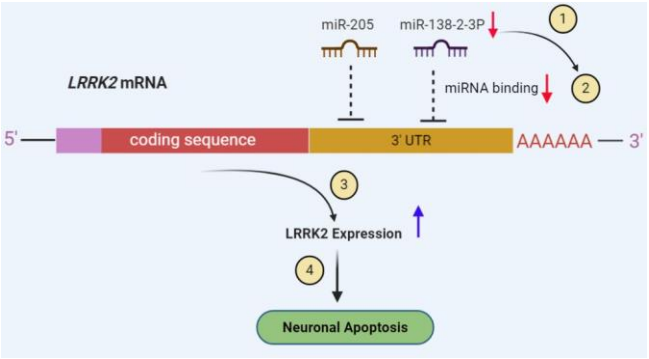


شکل ٤) کاهش بیان miR-34b/c با افزایش در بیان پروتئین نامشخصی موجب تنظیم کاهشی بیان پروتئین‌های DJ-1 و پارکین می‌شود. از آن‌جا که این دو پروتئین نقش محافظتی مهمی در سلول بر عهده دارند، کاهش بیان آن‌ها در بیماری پارکینسون عوارض زیادی برای سلول‌های عصبی به دنبال دارد.



شکل ۵) بیان بیش از حد میکروRNAهای miR-494 و miR-4639-5P 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 LRRK2 (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 نورتوکسیک 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-205 و miR-138-2-3p در قشر پیشانی بیماران پارکینسونی پس از مرگ بررسی شد و مشاهده شد که کاهش بیان miR-205 و درنتیجه عدم اتصال این میکروRNAها به mRNA مربوط به LRRK2 شاید موجب افزایش بیان و ترجمه LRRK2 شده است (شکل ٦) [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 [۱٤]. 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، ٤۰].



شکل ٦) کاهش بیان miR-205 و miR-138-3p در بیماران پارکینسونی موجب عدم اتصال این میکروRNAها به mRNA مربوط به کیناز LRRK2 می‌شود و درنتیجه، ترجمه LRRK2 و فعالیت کینازی آن افزایش می‌یابد و موجب القای سمّیت و مرگ سلول‌های عصبی می‌شود.

نقش RNAهای طویل 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

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-09-22]

lncRNA، باعث اختلال در شبکه تنظیمی Nurr1، کاهش دوپامین و کاهش سطح UCHL1 می‌شود و در نتیجه منجر به گسترش بیماری‌زایی پارکینسون می‌شود [۱۵]. MPTP یک نورتوکسین 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 درنتیجه 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 mRNAی ژن LRRK2 و اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شود و با فعال سازی مسیرهای آبشاری آپوپتوزی همراه است. HOTAIR همچنین باعث فعال سازی 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 [۱۶]. به طور کلی می‌توان نتیجه‌گری 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

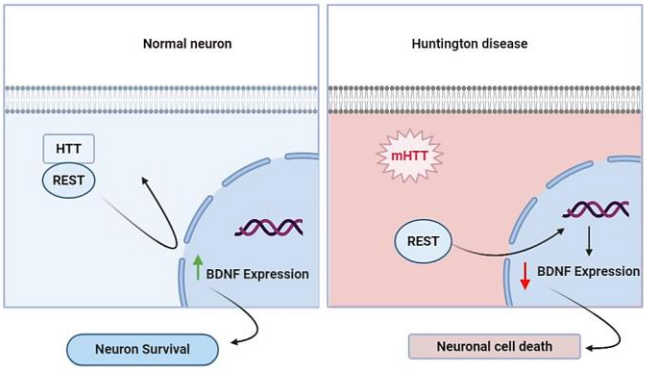
هانتینگتون یک بیماری وراثتی اتوزومی غالب با اختلال‌های پیش-رونده حرکتی است. علائم بیماری هانتینگتون شامل حرکات غیر-ارادی پرشی، زودرنجی، رفتارهای خشونت آمیز، گام‌های ناهماهنگ، گفتار نامشخص، ناتوانی کامل ذهنی و جنون است. سن بروز این بیماری متغیر است امابیشتر در دهه چهارم تا پنجم زندگی نمایان می‌شود. بیماری هانتیگتون 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 پروتئین هانتینگتین می‌شود. پلی‌گلوتامینه شدن این پروتئین باعث پروتئینوپاتی می‌شود که در آن پروتئین‌ها یا از طریق از دست دادن عملکرد و یا سمّیت‌زایی، دچار اختلال می‌شوند. تجمع HTT جهش‌یافته در سلول منجر به القای سمّیت، 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 تنظیم کننده رونویسی است. یکی از این تنظیم‌کنندهای رونویسی پروتئینی به نام عامل مهار رونویسی RE1 یا REST (RE1-Silencing 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 دربیماری هانتیگتون در ارتباط است. miR-9 در تنظیم رشد در دوران جنینی، تمایز سلول‌های عصبی و گلیالی، نقش محافظت کننده 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 هانتیگتون نقش دارند [۱۷].

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-09-22]



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 درنتیجه 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 جهش‌یافته 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 ازخانواده Rac/Rho است و نقش مهاری در فعالیت‌های نورونی دارد، لازم است و بنابراین در القای فعالیت‌های نورونی نقش دارد. HTT جهش‌یافته منجر به افزایش سطح هسته‌ای پروتئینREST و سرکوب miR-132، mir-124 و BDNF 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 ارتباط است. وقتی پروتئین HTT طبیعی و سالم است با REST در حال تعامل است و درنتیجه 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 وBDNF موجب اختلال در عملکرد سیستم عصبی می‌شود [۱۹].

نقش RNA های طویل 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 تحریکی بر رشد عصبی و نورون‌زایی در مغز می‌شود. در مدل موش آزمایشگاهی با هدف قرار دادن BDNF-AS توسط مولکول‌های الیگونوکلئوتیدی 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 mRNAی ژن BDNF 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 جهش‌یافته HTT می‌شود و سمّیت ناشی از آن را در اجسام مخطط کاهش می دهد. مهار ABDH11-OS باعث افزایش ضایعات تولید شده ناشی از HTT جهش‌یافته 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

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-09-22]

کاهش می‌دهد و همچنین نقش محافظتی در برابر استرس‌های اکسید اتیو 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 [۴۳]. 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 Superoxide SOD1) (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 [٤٤]. 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 [٤٥].

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 [٢٤]. در موش آزمایشگاهی مدل بیماری ALS نشان داده شده است که miR-206، در نگهداری سیناپس‌های عصبی_عضلانی، تمایز 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 [٢٤].

نقش RNAهای طویل 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 در ALS می‌شود. رونوشت آنتی‌سنس ATXN2 با تکرارهای CUG یک نوع lncRNA است که ATXN2-AS نامیده می‌شود و باعث افزایش نوروتوکسین در سلول‌ها می‌شود. این تکرارهای CUG ساختارهای سمّی تار مو مانندی 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 هگزانوکلئوتیدی و ایجاد استرس هسته‌ای باعث از دست دادن عملکرد طبیعی پروتئین C9ORF72 می‌شود و

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-09-22]

با ایجاد و پیشرفت بیماری ALS و دمانس پیشانی-گیجگاهی (Frontotemporal dementia) در ارتباط است [۲۶]. اگرچه پژوهشها در مورد نقش lncRNAها 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 lncRNAها در بیماری ALS، شاید مسیرهای امیدبخشی را برای کنترل و درمان این بیماری پیش رو داشته باشیم.

نقش RNAهای غیرکدکننده به عنوان بیومارکر در تشخیص بیماری‌های حرکتی تحلیل‌برنده اعصاب

امروزه تشخیص بیماری‌های حرکتی تحلیل برنده 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 RNAهای غیرکدکننده در مایعات بدن مانند اشک، خون و مایع مغزی نخاعی تغییر می‌کند و بنابراین می‌توانند 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 RNAهای طویل غیرکدکننده مانند H19، UCHL1-AS و MALAT1 نیز می‌تواند در تشخیص بیماری پارکینسون موثر باشد [۴۸]. همچنین افزایش سطح میکروRNAهایی 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 RNAهای طویل غیرکدکننده مانند HTT-AS و BDNF-AS در بیماری هانتیگتون 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 میکروRNAها 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 ALS به عنوان بیومارکر در تشخیص شروع و پیشرفت بیماری حائز اهمیت معرفی شده‌اند [۵۲]. با این وجود نباید فراموش شود که تغییرات بیان RNAهای 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 RNAهای غیرکدکننده در درمان بیماری‌های حرکتی تحلیل‌برنده اعصاب

شناسایی بیومارکرهایی از جنس RNAهای 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 miRNAهای خاصی ناشی شده است، بنابراین به طور کلی اساس استفاده از miRNAها 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 miRNAها کمک کنند و در استراتژی دوم با جایگزین کردن miRNAهای کاهش یافته در بدن، به جبران کمبودها و درنتیجه به بهبود بیماری می‌پردازند [۵۴].

در موارد کاهش miRNAها در ایجاد بیماری خاصی، برای جبران از داروهایی به نام مقلدهای miRNAها (miRNA mimics) استفاده می‌کنند. این مولکول‌ها در اصل miRNAهای دورشته‌ای مصنوعی هستند که می‌توانند مانند miRNAهای طبیعی به کمپلکس خاموش کننده RNA متصل شوند و بیان ژن هدف آن را تنظیم نمایند. از طرف دیگر در هنگام افزایش بیان miRNAها در یک بیماری، از مهارکننده‌های miRNA استفاده می‌کنند. این مهارکننده‌ها توالی‌های الیگونوکلئوتیدی 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 miRNAها افزایش می‌یابد و به بهبود بیماری می‌انجامد. الیگونوکلئوتیدهای مصنوعی به نام anti-miR در مهار miRNAها

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-09-22]

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 نوکلوتیدی 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 اسکلروز 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 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 پلاسما 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 RNAغیرکدکننده در آینده‌ای نزدیک کاندیداهای مناسبی برای استفاده به عنوان عوامل

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-09-22]

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

تشکر و قدردانی

مولفین 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 منافعی 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.

حمایت ها 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 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- Bertogliat 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

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-09-22]

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.
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, Steinmaurer M, Dietinger V, Kretzschmar 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- Ravnik-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.

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2024-09-22]