کومش- جلد ۲۴، شماره ۱ (پیاپی ۸۷)، بهمن و اسفند ۱۴۰۰

مقاله مروری

مروری بر نقش میکروRNA ها به‌عنوان نشانگرهای زیستی در بیماری آلزایمر

عادله جعفری [۱](Ph.D)، بهروز خاکپور طالقانی [۲](Ph.D)، پروانه کشاورز [۳](Ph.D)، محمد آخوندیان [۱](M.Sc)، لیلا علی‌دوست [۳*](Ph.D)

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۳- گروه ژنتیک، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۳۳۶۹۰۰۹۹ - ۰۱۳ Alidoust57@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۲۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۴/۱۴

چکیده

میکروRNAها، مولکول‌های RNA کوچک و محافظت‌شده‌ای هستند که بیان ژن‌ها را پس از رونویسی از راه تجزیه mRNA یا مهار پروتئین‌سازی تنظیم می‌کنند. عملکرد این مولکول‌ها برای بسیاری از فرایندهای سلولی از جمله رشد، نمو، تمایز، هومئوستاز، آپوپتوز، پیری و مقاومت به استرس حیاتی است. علاوه بر این، برخی بیماری‌ها از قبیل سرطان و بیماری‌های تحلیل برنده عصبی از جمله آلزایمر با نقصان میکروRNA همراه هستند. میکروRNAها در مایعات بیولوژیکی بسیار پایدار هستند، در مغز به وفور یافت می‌شوند و بر فرایندهای دخیل در شروع و پیشرفت آلزایمر اثر تنظیمی دارند. در حال حاضر، تشخیص زود هنگام آلزایمر به‌عنوان شایع‌ترین بیماری زوال عقل، به راحتی امکان‌پذیر نیست. با یافتن نشانگرهای زیستی قابل اعتماد و دارای حساسیت بالا به ویژه در مراحل ابتدایی بیماری، مداخلات برای کسب نتیجه بالینی بهتر در زمان بهینه‌تر انجام خواهد شد. از این‌رو، میکروRNAها، پتانسیل بزرگی به عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی و پیش‌آگهی‌دهنده دارند. در عین حال، تعدیل آن‌ها می‌تواند یک استراتژی درمانی بالقوه در برابر بیماری آلزایمر باشد. هدف از این مطالعه مروری، تشریح میکروRNAها، زیست‌زایی و نقش آن‌ها در بیماری‌زایی آلزایمر و بررسی اهمیت این مولکول‌ها در نقش نشانگرهای زیستی تشخیصی است.

واژه‌های کلیدی: میکروRNA، آلزایمر، نشانگر زیستی

مقدمه

بیماری آلزایمر که شایع‌ترین علت زوال عقل در افراد سالمند می‌باشد، یک بیماری چند علتی و تحلیل برنده سیستم عصبی مرکزی است که با اختلال پیش‌رونده در حافظه و شناخت همراه است. تشکیل پلاک‌های آمیلوئید بتا و کلاف‌های عصبی ـ فیبریلی (Neurofibrillary tangle) از مهم‌ترین مکانیسم‌های بیماری‌زایی آلزایمر می‌باشند. به طور کلی، اختلال در شکل‌پذیری سیناپسی، پاسخ‌های التهابی ـ ایمنی، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و بسیاری از فرایندهای دیگر در بیماری‌زایی آلزایمر دخیل می‌باشند [۱]. میکرو RNAها به طور گسترده در سیستم اعصاب مرکزی بیان می‌شوند و از راه‌های متعدد در بیماری‌زایی آلزایمر نقش ایفا می‌کنند. یکی از دشواری‌های بزرگ در مواجهه با بیماری آلزایمر تشخیص دیرهنگام این بیماری می‌باشد. رسوب آمیلوئید بتا و ایجاد کلاف‌ها در مغز، یک فرایند طولانی است که در چند مرحله اتفاق می‌افتد. دوره بدون علامت بیماری که با مراحل ابتدایی رسوب پپتیدها همزمان می‌باشد، ممکن است تا ۳۰ سال به طول انجامد. بر اساس معیارهای تعیین شده در سال ۱۹۸۴ توسط انجمن ملی اختلالات عصبی و مسری (National Institute of Neurological and Communicative Disorders; NINCDS) و گروه بیماری آلزایمر و اختلالات مرتبط (Alzheimer's Disease and Related Disorder Group; ADRDG) تشخیص قطعی بیماری منوط به آنالیز بیوپسی بافتی یا اتوپسی می‌باشد و تنها در صورتی که بیوپسی امکان‌پذیر نباشد، تشخیص احتمالی گذاشته خواهد شد [۲]. بنابراین، یافتن نشانگرهای زیستی که به‌خصوص به تشخیص بیماری در مراحل اولیه کمک کند از جمله مهم‌ترین اقدامات در مواجهه و آغاز روند درمان در بیماری آلزایمر است.

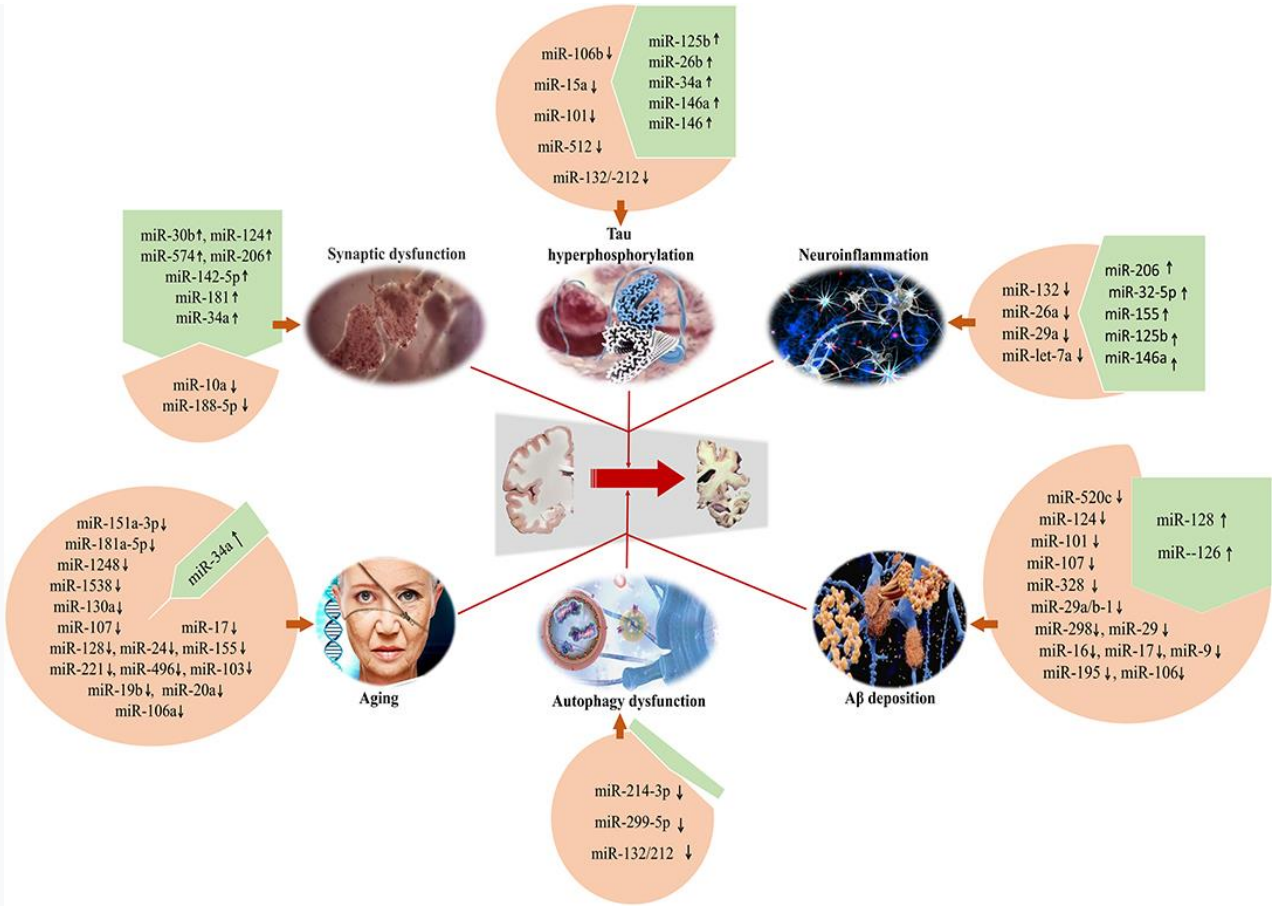
در مقاله حاضر، ابتدا ساختار و عملکرد کلی میکروRNAها را مرور کرده، سپس نقش تنظیمی و مداخله‌ای این مولکول‌ها در شروع و پیشرفت بیماری آلزایمر را به‌طور خلاصه مطرح خواهیم کرد. در شکل ۱ فهرستی از اثرات تنظیمی میکرو RNA ها در بیماری‌زایی آلزایمر خلاصه شده است. علاوه براین، در

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

پایان پتانسیل‌های کاربردی میکرو RNAها به‌عنوان نشانگر زیستی- تشخیصی در آلزایمر مرور خواهد شد.

میکرو RNAها. با این که ۸۰ درصد ژنوم به طور فعال رونویسی می‌شود، تنها یک تا دو درصد از کل ژنوم، RNA کدکننده پروتئین هستند. مناطق غیر کدکننده طیف گسترده‌ای از RNAهای تنظیمی تولید می‌کنند که در زیست‌زایی، خصوصیات و عملکرد متفاوت هستند و از نظر اندازه نیز به دو دسته RNAهای کدکننده کوتاه، نظیر میکرو RNA و RNAهای غیرکدکننده بلند (با بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید) تقسیم می‌شوند. RNAهای غیر کدکننده نقش بسیار مهمی در تنظیم بیان ژن‌ها و هم‌چنین انجام بسیاری از فرایندهای بیولوژیک در حالت طبیعی و بیماری دارند [۳،۴].

میکرو RNAها، ریبونوکلئیک اسیدهای غیرکدکننده‌ای به طول ۱۸ تا ۲۵ نوکلئوتید می‌باشند که از نظر تکاملی بسیار محافظت شده هستند. این مولکول‌ها یا از اینترون‌های ساخته شده فرایند پیرایش و یا از راه رونویسی ژن‌های میکرو RNA موجود در مکان‌های مختلف ژنوم ساخته می‌شوند. میکرو RNA اولین بار در سال ۱۹۹۳ در نماتد Caenorhabditis elegans (C. elegans) کشف و Lin-4 نام‌گذاری گردید. پس از آن مشخص شد که این مولکول‌ها در همه گونه‌های مختلف گیاهان و حیوانات وجود دارند و در فرایند طبیعی رشد و نمو موجودات حیاتی و در فرایندهای مهم حیاتی از جمله تکثیر، تکوین، تمایز و مرگ سلولی شرکت دارند. میکرو RNAها پروتئینی کد نمی‌کنند، بلکه پس از رونویسی از طریق مهار ترجمه یا تخریب mRNA موجب تنظیم بیان ژن می‌شوند. آن‌ها با جفت شدن کامل یا نسبی با توالی مکمل، به ویژه در 3'UTR (Three prime untranslated region) مربوط به mRNA هدف این عمل را انجام می‌دهند. این ساختارهای ملکولی در کنترل فرایندهای فیزیولوژی و بیماری‌زایی سلولی شرکت نموده و از این راه، نقش‌های حیاتی بر عهده دارند [۸،۵].

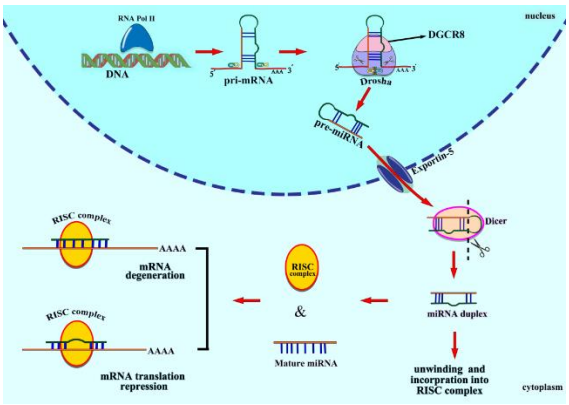


شکل۱. میکروRNA های خاصی که در ایجاد AD برای تنظیم رسوب Aβ، هایپرفسفریلاسیون تاو ، اختلال عملکرد سیناپسی ، التهاب عصبی و اختلال عملکرد اتوفاژی نقش دارند. در ضمن، میکروRNA ها را می توان به عنوان اهداف پیشگیرانه و درمانی برای توسعه استراتژی های مداخله ای جدید و موثر در AD در نظر گرفت[۷۷].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

زیست‌زایی و تنظیم میکرو RNAها. ۵۱ درصد ژنوم انسان ژن‌های سازنده میکرو RNAها می‌باشند. اغلب میکرو RNAها از اینترون‌های رونوشت‌های کد شونده و غیر کد شونده حاصل می‌شوند، اما برخی از آن‌ها از مناطق اگزونی کد می‌شوند. در بسیاری از موارد چندین جایگاه ژنی (Locus) میکرو RNA نزدیک هم قرار دارند و واحد رونویسی پلی‌سیسترونی تشکیل می‌دهند [۹]. میکروRNAهای یک خوشه (Cluster) معمولاً هم‌زمان کد می‌شوند. تاکنون، جایگاه دقیق پروموتورهای میکرو RNAها مشخص نشده است، اما می‌توان با تحلیل جزایر غنی از سیتوزین- گوآنین (CpG)، داده‌های توالی‌یابی RNA و ChIP-seq (Chromatin immunoprecipitation (ChIP) assays with sequencing) جایگاه آن‌ها را استنباط نمود. برخی ژن‌های میکرو RNA درون ژن‌های کدکننده پروتئین قرار دارند؛ از این‌رو، از پروموتور ژن میزبان استفاده می‌کنند. با این حال، ژن‌های میکرو RNA معمولاً چندین جایگاه شروع رونویسی دارند و پروموتورهای میکروRNAهای اینترونی اغلب مواقع دورتر از پروموتورهای ژن‌های میزبان خود قرار دارند [۱۰].

مطالعات فراوانی که تاکنون برروی نحوه زیست‌زایی (Biogenesis) این مولکول‌ها انجام شده حاکی از آن است که تولید میکرو RNAیک فرایند چندمرحله‌ای است. رونویسی میکرو RNAها توسط فاکتورهای رونویسی وابسته به آنزیم RNAپلیمراز II و تنظیم‌کننده‌های اپی‌ژنتیک کنترل می‌شود. فاکتورهای رونویسی مانند P53، MYC، ZEB1 (Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1)، ZEB2 (Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 2) و MYOD1 (Myogenic Differentiation 1) تأثیرات مثبت و منفی بر بیان میکرو RNA دارند. تنظیم‌کننده‌های اپی‌ژنتیک از قبیل متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی نیز عموماً با تنظیم بیان ژن میکرو RNAها در ارتباط هستند [۱۱،۱۲]. مطابق شکل ۲، میکرو RNAها ابتدا توسط آنزیمRNA پلیمراز II از روی نواحی بین ژنی یا نواحی درون ژنی به صورت pri-miRNA با طول ۱ تا ۳ کیلو باز سنتز می‌شوند. سپس در هسته، این میکرو RNAهای اولیه توسط آنزیم RNase III به نام Drosha و پروتئین متصل‌شونده بهRNA دو رشته‌ای به نام Pasha به ساختار ساقه ـ حلقه به طول ۱۰۰-۷۰ نوکلئوتید که pre-miRNA نامیده می‌شوند، می‌شکنند. pre-miRNA ها به وسیله Exportin-5 از هسته به سیتوپلاسم منتقل شده و در آن‌جا توسط RNase III هایی به نام Dicer به الیگونوکلئوتیدهای ۲۴-۱۸ نوکلئوتیدی بالغ دو رشته‌ای میکرو RNA: میکرو RNA تبدیل می‌شوند [۱۳،۱۴]. بعد از جدا شدن دو رشته از یک‌دیگر، یکی از رشته‌ها به عنوان مولکول میکرو RNA بالغ عمل می‌کند و به کمپلکس خاموش‌کننده القا شده توسط RNA (RISC) ملحق می‌گردد. رشته دیگر اغلب تجزیه می‌شود و یا ممکن است نقش عملکردی در تنظیم هومئوستازی میکرو RNA ایفا نماید. کمپکس RISC (RNA-induced silencing complex) از طریق اتصال کامل و یا ناقص با mRNA هدف خود سبب تخریب، جلوگیری از ترجمه و یا باعث جداسازی mRNA از ماشین ترجمه می‌شود. بیش‌تر میکرو RNAها به صورت ناقص با mRNA هدف خود جفت می‌شوند و در نتیجه عملکرد پایانی بسیاری از میکرو RNAها جلوگیری از ترجمه خواهد بود. در نتیجه این مکانیسم اتصال، میزان پروتئین سلولی کاهش یافته و این کاهش به نوبه خود تأثیر شدیدی بر روی هومئوستاز سلول می‌گذارد که در راستای شناسایی و درک نقش میکرو RNA به عنوان یک نشانگر زیستی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. هم‌چنین، با توجه به ویژگی‌های اتصال به هدف و نحوه عملکرد میکروRNA، می‌توان این مولکول‌ها را به عنوان اهداف درمانی نیز در نظر گرفت [۱۵].



شکل ۲. مراحل تولید زیستی و عملکرد میکروRNA ها
RISC: RNA-induced silencing complex, DGCR8: DGCR8 Microprocessor Complex Subunit

عملکرد و مکانیسم میکرو RNAها. میکرو RNAها به عنوان فاکتورهای تنظیم‌کننده حیاتی شناخته می‌شوند که بیان طیف وسیعی از ژن‌های کدکننده پروتئین را کنترل می‌کنند. یک میکرو RNAی منفرد می‌تواند صدها mRNA هدف داشته باشد و mRNA هدف، خود می‌تواند چندین جایگاه اتصال برای یک میکرو RNA یا میکرو RNAهای متفاوت را دارا باشد. به این ترتیب، میکرو RNA یک شبکه تنظیمی قدرتمند برای کنترل دامنه گسترده‌ای از اهداف متفاوت، فرایندهای مختلف فیزیولوژیک و گروه بزرگی از بیماری‌ها را تشکیل می‌دهد [۱۶]. ژن‌های میکرو RNA به مانند ژن‌های کدکننده پروتئین، الگوهای بیان تنظیم شده تکوینی و ویژه بافت دارند و تنظیم

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

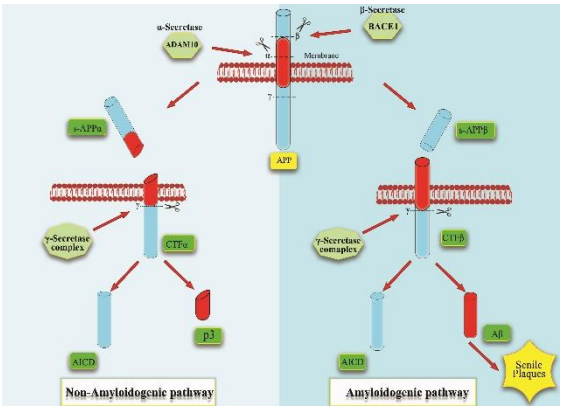
نادرست تنها یک میکرو RNA می‌تواند به ایجاد بیماری منجر گردد [۱۲،۱۷].

این مولکول‌ها از راه‌های مختلف در تنظیم بیان یک ژن دخالت دارند. تنظیم کاهشی می‌تواند در مرحله رونویسی، پس از رونویسی، شروع ترجمه و خاتمه ترجمه باشد. در خاموش‌سازی حین رونویسی، میکرو RNA عوامل مؤثر بر مرحله طویل‌سازی mRNA را مهار می‌کند. تنظیم بیان ژن در مرحله پس از رونویسی، از طریق اتصال میکرو RNA به توالی mRNAهدف صورت می‌گیرد. این اتصال از طریق ۶ تا ۸ نوکلئوتید انتهای'۵، میکرو RNA، به توالی مکمل انتهای'۳، mRNA هدف انجام می‌گیرد. اگر اتصال کامل باشد، mRNA هدف تخریب می‌شود، در غیر این‌صورت، از فرایند ترجمه جلوگیری به عمل می‌آید. آرگونات از پروتئین‌های موجود در کمپلکس خاموش‌سازی است که می‌تواند عملکرد فاکتورهای شروع ترجمه را تضعیف کند و همچنین در حلقوی شدن mRNA که برای شروع ترجمه لازم است، دخالت دارد. میکرو RNAها همچنین می‌توانند با جداکردن زیر واحدهای ریبوزوم و خاتمه ناقص ترجمه در تنظیم کاهشی نقش مهمی داشته باشند [۱۸،۲۰].

میکرو RNAها و بیماری‌زایی. بر پایه تحقیقات، میکرو RNAها در تکامل سیستم‌های عصبی و ماهیچه‌ای، سلول‌های ایمنی، بافت عروقی، خونی و قلب نقش بسیار مهمی دارد. به عنوان مثال، گزارش شده است که miR-124 در پیش‌سازهای عصبی و نورون‌های بالغ به فراوانی بیان می‌شود و در پیشبرد تکامل عصبی نقش بسزایی دارد، آن‌چنان که اگر بیان آن را کاهش دهیم، تکامل عصبی با وقفه شدید مواجه خواهد شد [۲۱،۲۲].

تغییر فعالیت تنظیمی میکرو RNAها در سلول‌های یوکاریوت با توجه به تأثیر آن‌ها بر روی ژن‌های هدف، می‌تواند سبب بیماری‌زایی شود. تعداد زیادی از میکروRNAها در بیماری‌های خودایمنی، عقب‌افتادگی‌های ذهنی، سرطان‌ها، بیماری‌های متابولیک، دیابت، فشار خون، بیماری‌های عصبی و قلبی دخالت دارند [۲۳]. به عنوان مثال، miR-1 و miR-133، نقش مهمی را در اختلالات قلبی ـ عروقی متعدد مانند آریتمی و miR-33 در فیبروز و اختلالات متابولیک ایفا می‌کنند. تغییر پروفایل بیان میکرو RNAها یکی از ویژگی‌های معمول همه تومورهای انسانی است. از سوی دیگر، افزایش یا کاهش بیان میکرو RNAها می‌تواند به عنوان آنکوژن و یا سرکوبگر تومور عمل کند؛ به عنوان مثال miR-155 ، تنها میکرو RNA ای است که به تنهایی می‌تواند تومورزایی را در بدن القا کند [۲۴].

میکرو RNAها در آلزایمر. بیماری آلزایمر (AD) به عنوان یک بیماری پیش‌رونده و تحلیل برنده عصبی از شیوع بالایی در افراد سالمند برخوردار است. پلاک‌های پیری و کلاف‌های عصبی– فیبریلی از مهم‌ترین نشانه‌های این بیماری می‌باشند [۲۵]. پلاک‌های پیری حاوی پپتیدهای نامحلول آمیلوئید بتا هستند که از پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP; Amyloid precursor protein) جدا می‌شوند. APP یک پروتئین عرض غشایی است که به مقدار بسیار زیاد در مغز بیان می‌شود و به سرعت و با یک روند پیچیده متابولیزه و تجزیه می‌شود. تجزیه APPاز دو مسیر رخ می‌دهد (شکل ۳). در مسیر غیر آمیلوئیدوژنیک، APP توسط آنزیم‌های آلفا و بتاـ سکرتاز شکسته می‌شود. در مسیر دوم که آمیلوئیدوژنیک نامیده می‌گردد، تجزیه APP در اثر عملکرد آنزیم‌های بتا و گاماـ سکرتاز منجر به تولید آمیلوئید بتا می‌شود [۲۶]. عمده‌ترین بتا سکرتاز موجود در مغز، BACE1 (β-site APP-cleaving enzyme-1) است. مجموعه گاما سکرتاز حداقل شامل ۴ پروتئین از جمله پریسنیلین (PS) است. PS یک آسپارتیل پروتئاز و زیرواحد کاتالیزکننده آنزیم بوده و هر دو نوع آن یعنی PS-1و PS-2 عملکرد پروتئولیتیک آنزیم گاما سکرتاز را تنظیم می کنند و جهش آن‌ها منجر به تغییر در روند پردازش APP و افزایش مقادیر سمی آمیلوئید بتا می‌شود [۲۷].



شکل ۳. فرایند پروتئولیز APP از مسیرهای آمیلوئیدی و غیر آمیلوئیدی.

sAPP-α: soluble APP-α ،APP: amyloid precursor protein
AICD: intracellular c-terminal ،sAPP-β: soluble APP- β domain، Aβ: amyloid-β

بیماری آلزایمر از نظر علت، بیماری‌زایی، ژنتیک و بیوشیمی به دو نوع ارثی (Familial) و تک‌گیر (sporadic) تقسیم می‌شود. جهش در ژن‌های مرتبط با APP منجر به بروز آلزایمر ارثی (با شروع زودرس) می‌شود. از سوی دیگر، وجود کپی اضافی از ژنAPP همان‌طور که در بیماران سندرم داون دیده

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

می‌شود، منجر به بروز آلزایمر با شروع دیررس و تقریباً در دهه پنجم زندگی خواهد شد [۲۵]. بررسی‌های جمعیتی نشان داده‌اند که آلل ۴، آپولیپوپروتئین E (ApoE) ریسک فاکتور مهمی برای شروع آلزایمر می‌باشد. ApoE عمده‌ترین حامل کلسترول و لیپید در مغز می‌باشد و برای تجزیه آمیلوئید بتا ضروری است [۲۸]. علاوه بر آن، گیرنده‌های ApoE برای انتقال آمیلوئید بتا از سد خونی ـ مغزی و پاک‌سازی آن از مغز نیز بسیار حائز اهمیت می‌باشند. اختلال در پاک‌سازی آمیلوئید بتا از مغز می‌تواند یکی از علل بروز آلزایمر تک‌گیر باشد [۲۹].

کلاف‌های عصبی ـ فیبریلی داخل سلولی حاوی پروتئین‌های تاو هایپرفسفریله می‌باشند. تاو یک پروتئین همراه با میکروتوبول است که پس از تولید توسط سلول‌های عصبی در جسم سلولی و آکسون آن‌ها قرار می‌گیرد. شش ایزومر متفاوت از پروتئین تاو در مغز انسان وجود دارد که از پیرایش (Splicing) انتخابی اگزون‌های ۲، ۳ و ۱۰ حاصل می‌شود. فسفریلاسیون تاو برای اعمال فیزیولوژیکی آن از جمله پایداری اسکلت سلولی، حفظ شکل سلول و نقل و انتقال درون سلولی ضروری است. علاوه برآن، این پروتئین در حفظ ساختار پروتئین متراکم پس سیناپسی(Density postsynaptic; PSD) در خارهای دندریتی نورون‌های سالم نقش مهمی دارد [۳۱،۳۰]. پروتئین‌های تاو فسفریله تمایل اندکی برای چسبیدن به میکروتوبول‌ها دارند؛ در نتیجه تجمع یافته و کلاف‌های عصبی– فیبریلی را ایجاد می‌کنند. هم‌چنین، می‌توانند به صورت رقابتی به سایر پروتئین‌های مرتبط با میکروتوبول متصل شده و با بر هم زدن تعادل میان جمع شدن و باز شدن میکروتوبول‌ها و در پی آن ایجاد اختلال در انتقال اکسونی و عملکرد سلول، موجب تحلیل عصبی شوند [۳۲]. علاوه بر آن، پروتئین تاو در شرایط بیماری توسط سلول‌های گلیا نیز تولید می‌شود. اگرچه این پروتئین عمدتاً در CNS تولید می‌شود اما mRNA آن در بافت‌های محیطی نیز مشاهده گردیده است [۳۳]. پیشنهاد شده است که آمیلوئید بتای تجمع یافته در سلول می‌تواند تشکیل کلاف‌های عصبی– فیبریلی را تسهیل کند؛ از سوی دیگر، اختلال در تشکیل پروتئین تاو بر تولید آمیلوئید بتا و پلاک‌های آمیلوئیدی مؤثر است [۳۴،۳۵].

نتایج مطالعات مختلف نشان داده است که احتمال دخالت میکرو RNAها در شروع و پیشرفت بیماری آلزایمر بسیار بالا می‌باشد. در مطالعه‌ای که بر روی بافت مغز بیماران آلزایمری انجام گرفت، مشخص شد که بیان miR-9 و miR-128 در هیپوکامپ این بیماران افزایش یافته است [۳۶]. گزارشی دیگر حاکی از آن است که در ناحیه شکنج پیشانی مغز بیماران آلزایمری، بیان ژن‌های miR-9، miR26a، miR132 و miR146b، تنظیم کاهشی و بیان ژن‌های miR-27، miR29، miR30، miR 34 و miR125b، تنظیم افزایشی پیدا می‌کند [۳۷]. بررسی ناحیه قشری مغز بیماران آلزایمری از نوع تک‌گیر نیز، تنظیم کاهشی میکرو RNAهای مختلف از جمله miR-9 ، miR19، miR29، miR 101، miR15a، miR106b و miR181c را نشان داده است [۳۸].

APP ها وتنظیم بیان RNA میکرو. تعداد زیادی از میکرو RNAها در فرایند تنظیم بیان APP نقش دارند. افزایش بیان APP منجر به تولید بیش‌تر آمیلوئید بتا می‌شود که به سمیت نورونی، نقص سیناپسی و در نهایت به زوال عقل ختم می‌گردد. در این رابطه پاتل و همکارانش پیدا کردند که miR-106a/520cبا اتصال به 3'UTR ژن APP، بیان این ژن را در رده‌های سلولی انسانی مهار می‌کند [۳۹]. هم‌چنین، گروه هبرت نیز نشان دادند miR-20a، miR-17-5p و miR-106b از راه اتصال به 3'UTR ژن APP، موجب تنظیم بیان این ژن می‌شوند به طوری که بیان بیش از حدmiR-20 در نورون‌ها به کاهش میزان بیان APP منجر می‌گردد. miR-101، miR-16 وmiR-153نیز به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های منفی بیان ژن APP در شرایط برون‌تنی و درون‌تنی شناخته شده‌اند [۴۰]. علاوه بر این، گزارش شده است که سطح پایین miR-153 به تجمع آمیلوئید بتا در بیماران آلزایمر تک‌گیر کمک می‌کند [۴۱].

میکرو RNAها و تنظیم بیان BACE1 . شواهد نشان می‌دهند که میکرو RNAهای مختلفی در تنظیم بیان و فعالیت BACE1نقش دارند. به عنوان مثال نقش خانواده miR-29 در تنظیم بیان BACE1 مشخص شده است. گروه هبرت در بررسی پروفایل بیان میکرو RNAها در بیماران دچار آلزایمر تک‌گیر مشاهده کردند که میزان بیان خوشه miR- 29a / b-1 به طور معنی‌داری با افزایش بیانBACE1 ، کاهش پیدا می‌کند [۳۸]. نتایج آنالیز بیش‌تر نشان داد که miR- 29a / b-1، قادر است تا بیان BACE1 را در شرایط برون‌تنی و درون‌تنی تنظیم نماید. علاوه بر این، تأیید شده است که کاهش میزان miR-29a/b-1 می‌تواند تولید آمیلوئید بتا را افزایش دهد و به بیماری‌زایی آلزایمر کمک کند. میکرو RNA دیگری که به خوبی مورد مطالعه قرار گرفتهmiR-107 است. دیده شده است که بیان miR-107در بیماران آلزایمری با افزایش BACE1 به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. miR-107 بیان BACE1 را از راه شناسایی و اتصال به 3'UTR تنظیم می‌کند [۴۲]. نلسون و وانگ نیز گزارش نموده‌اند که میزان miR-107 با سطح mRNA ژن BACE1ارتباط منفی دارد و منجر به تجمع آمیلوئید بتا می‌شود [۴۳]. علاوه بر این، مطالعات مختلف به نقش miR-107در جلوگیری از سمیت نورونی و اختلال عملکرد سد

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

خونی ـ مغزی ناشی از آمیلوئید بتا اشاره نموده‌اند و آن را به‌عنوان هدف دارویی بالقوه به محققان معرفی کرده‌اند [۴۴،۴۵].

میکرو RNAها وتولید آمیلوئید بتا. شواهد روز افزون نشان می‌دهند که میکرو RNAهای اختصاصی تنظیم بیان APP و BACE1 نقش کلیدی در محدود کردن تولید آمیلوئید بتا دارند [۴۷،۴۶]. تحقیقات مختلف نشان داده است که خوشه-miR 132/212 نقش مهمی در تولید آمیلوئید بتا دارد. در سال ۲۰۱۶ محققان دریافتند که میزان miR-132/212 در بیماران آلزایمری دچار کاهش می‌گردد و نقص miR-132/212 در موش‌های ترانسژنیک آلزایمری منجر به تسریع تشکیل آمیلوئید بتا و رسوب پلاک‌های پیری می‌شود [۴۸]. برخی از میکرو RNA های دیگر که در تشکیل آمیلوئید بتا نقش دارند، شامل miR-34a، miR-146، miR-125b، miR-330، miR-24، miR-186و miR-455 می‌باشند. تمامی این موارد، شواهد غیر قابل انکار از نقش کلیدی میکرو RNAها در بیماری‌زایی آلزایمر ارائه می‌کنند [۴۹].

نقش میکرو RNAها در تنظیم شکل‌پذیری سیناپسی. تشکیل سیناپس اساس انتقال پیام عصبی است در حالی که شکل پذیری سیناپسی اساس یادگیری و حافظه است. اختلال حافظه در بیماران آلزایمری در نتیجه شکل‌پذیری غیرطبیعی سیناپسی به وجود می‌آید. بیان بیش از حد miR-34c در سلول‌های عصبی هیپوکامپ، منجر به کاهش طول و خارهای دندریتی می‌شود و بدین صورت بر بیماری‌زایی آلزایمر تأثیر می‌گذارد [۵۰]. افزایش میزان آمیلوئید بتای محلول، ترشح گلوتامات و سمیت ناشی از آن را افزایش می‌دهد. سیناپس‌ها به سمیت ناشی از آمیلوئید بتا، حساس و آسیب‌پذیرند. از سویی، این میکرو RNAها هستند که شکل‌پذیری و سمیت سیناپسی ناشی از آمیلوئید بتا را تنظیم می‌کنند. miR-431 می‌تواند از راه مسیر پیام‌رسان Wnt/β-catenin از سیناپس‌ها و نوریت‌ها در برابر اثرات سمی ناشی از آمیلوئید بتا محافظت کند [۵۱]. هم‌چنین، miR-188-5p قادر است که آسیب و اختلال عملکرد سیناپسی ناشی از Aβ42 را کاهش دهد. فاکتور نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) در تنظیم عملکرد سیناپسی نقش دارد. گزارش شده است که مهار miR-132 از افزایش بیان پروتئین پس‌سیناپسی وابسته به BDNF جلوگیری می‌کند. بررسی دیگری نشان داده است که اعضای خانواده miR-132/212 نقش مهمی در عملکرد نورونی و شکل‌پذیری سیناپسی دارند و شروع بیماری آلزایمر را با تأخیر مواجه می‌کنند [۵۲]. یکی از اهداف بالقوه miR-132، نقش آن به‌عنوان تنظیم‌کننده انتقال و شکل‌پذیری سیناپسی در نورون‌های کولینرژیک است. این میکرو RNA ممکن است به‌طور غیرمستقیم تشکیل Aβ42 را سرعت بخشیده و از این راه فرایندهای تحلیل برنده عصبی را به‌خصوص در نورون‌های کولینرژیک فعال نماید [۵۳]. تنظیم کاهشی miR-200c در لوب‌های پیشانی و گیجگاهی مغزهای آلزایمری، در برابر از دست رفتن نورون‌های کولینرژیک ناشی از استرس شبکه اندوپلاسمی، اثر محافظتی اعمال می‌کند [۵۴].

نقش میکرو RNAها در رشد، تکوین و تمایز نورونی. میکرو RNAها فرایندهای رشد، نمو، بلوغ و تمایز نورون‌ها را تنظیم می‌کنند. miR-142a-5p، miR-146a-5p، miR-155-5p و miR-455-5p از راه تنظیم افزایشی در مغز آلزایمری، موجب بهبود عملکرد نورونی می‌شوند. نقش دیگر این میکرو RNAها در فرایند تحلیل عصبی و نمو مغز است [۵۵]. miR511، به‌عنوان یک تنظیم‌کننده عملکردی، تمایز و نمو نورونی را در نورون‌های اولیه سرعت می‌بخشد [۵۶]. miR-302/367 موجب القاء برنامه‌ریزی مجدد آستروسیت‌های فعال می‌شود و با این احتمال که در ترمیم عصبی نقش دارد؛ می‌تواند به عنوان یک استراتژی درمانی بالقوه برای بازگرداندن قدرت یادگیری و حافظه به کار آید. به‌طور کلی میکروRNAهای مرتبط با آلزایمر را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد. دسته اول، میکرو RNAهایی هستند که در پیدایش، تکوین و تمایز نورون‌ها نقش دارند، مانند miR9 و miR132. دسته دوم، میکرو RNAهای تنظیم‌کننده آلزایمر هستند که در مسیرهای متابولیسمی منتهی به آلزایمر شرکت دارند، به‌عنوان مثال miR29-b و miR22، که در بیماری آلزایمر دارای افزایش بیان می‌باشند [۵۷].

نقش میکرو RNAها در پاک‌سازی آمیلوئید بتا. میکرو RNAها از طریق تنظیم بیان ژن‌های مربوطه و مسیرهای مرتبط در تخریب و تجزیه APP و متابولیسم آمیلوئیدی بتا (Aβ)نقش دارند [۵۸]. عدم تعادل در تولید و پاک‌سازی پپتیدهای آمیلوئید بتا منجر به رسوب و تجمع آن‌ها در بافت می‌شود. سیستم لیزووزمی ـ اندوزومی از راه تجزیه پروتئین‌های تجمع یافته، نقش محافظتی در CNS ایفا می‌کند. گزارش شده است که افزایش miR-128 در پاک‌سازی آمیلوئید بتا توسط آنزیم‌های لیزوزومی مونوسیت‌های بیماران آلزایمری اختلال ایجاد می‌کند [۵۹]. علاوه بر این، گزارش شده که میکرو RNA دیگری که در حذف آمیلوئید بتا نقش دارد، miR-34a است که افزایش آن در بیماران آلزایمری، پاک‌سازی آمیلوئید بتا به واسطه مهار بیان گیرنده‌های میلوئیدی نوع دو را با وقفه مواجه می‌سازد [۶۰].

نقش میکرو RNAها در عملکرد غیر طبیعی پروتئین تاو. میکرو RNAها نه تنها به‌طور مستقیم بر سنتز پروتئین تاو اثر می‌گذارند، بلکه مانند miR-219 بر فسفریلاسیون آن نیز مؤثرند.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

به عنوان مثال مشاهده شده است miR-124-3p که در کاستن از فسفریلاسیون غیرطبیعی تاو نقش دارد، در بیماری آلزایمر کاهش می‌یابد. [۶۱](GSK3 (Glycogen synthase kinase 3 یک کیناز مهم در روند فسفریلاسیون پروتئین تاو می‌باشد. گزارش شده است که miR-219-p با تنظیم کاهشی GSK3، فسفریلاسیون تاو را در بیماران آلزایمری کاهش می‌دهد [۶۲]. مکانیسم دیگری که میکرو RNAها از طریق آن بر فسفریلاسیون تاو اثر می‌گذارند، نقش آن‌ها در شکل‌گیری حافظه است. در همین راستا، هرناندز و همکارانش نشان دادند که نقش miR-132/212 در شکل‌گیری و نگه‌داری حافظه، بسیار مهم می‌باشد [۶۳].

میکرو RNA، ابزاری برای شناسایی و تشخیص بیماری. علی‌رغم تحقیقات گسترده مکانیسم‌های درگیر در بروز بیماری آلزایمر هنوز به درستی شناخته نشده است. استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری، التهاب عصبی و اختلال در هومئوستاز کلسیم از جمله مهم‌ترین این مکانیسم‌ها هستند. با وجود پیشرفت‌های روزافزون، هم‌چنان تشخیص و درمان قطعی بیماری آلزایمر یافت نشده است [۶۴-۶۶]. برخی از تکنیک‌های رایج در تشخیص آلزایمر، انجام آزمون‌های شناختی و تصویربرداری و هم‌چنین استفاده از نشانگرهای زیستی می‌باشد. با این وجود، آزمون‌های شناختی قادر به تشخیص بیماری در مراحل ابتدایی نیستند و روش‌های تصویربرداری مثل MRI (Magnetic Resonance Imaging) اگر چه آتروفی هیپوکامپ را نشان می‌دهد، اما گران‌قیمت و بسیار تخصصی است و در عین حال پیشنهاد استفاده از آن در غربالگری بیماری چندان منطقی به نظر نمی‌رسد [۶۷]. نشانگرهای زیستی که امروزه بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند؛ مولکول‌های خاصی هستند که با ردیابی آن‌ها در محیط‌های زیستی مثل خون، مایع مغزی ـ نخاعی و بافت‌ها می‌توان از فرایندهای طبیعی و غیرطبیعی در بدن آگاهی یافت. بهترین نشانگر زیستی، مولکولی است که به راحتی قابل دسترسی بوده و برای بیماری منحصر به فرد باشد و علاوه بر آن، راحت و بدون استفاده از روش‌های تهاجمی، قابل تشخیص باشد. با توجه به دوره کمون طولانی بیماری آلزایمر، بهترین راه برای پیش‌گیری از شروع بیماری، تشخیص پیش‌آگهی‌دهنده و زودهنگام بیماری است. نشانگرهای ژنتیکی جهت تشخیص بیماری آلزایمر شامل بررسی جهش‌های ژنتیکی در ژن‌های قطعی آلزایمر از جمله ژن‌های PSEN1، PSEN2 و APP می‌باشد که فقط برای افرادی که حامل ژن‌های جهش‌یافته در توارث نوع خانوادگی این بیماری هستند، کاربرد دارد. راه دیگر، بررسی جهش‌های ژنتیکی در ژن‌های دارای ریسک بیماری، مثل APOE-∈4 است، ولی این ژن صرفاً خطر ابتلا را برای افرادی نشان می‌دهد که علایم بیماری را دارند [۶۸]. با توجه به وجود پیچیدگی‌های ژنتیکی در بیماری آلزایمر، باید اذعان داشت که پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) ژن‌های رایج مانند PSEN و APOE-∈4، نیز نمی‌تواند به طور قطع خطر ابتلا به بیماری را مشخص کند [۶۹]. در خصوص تنوع ژنتیکی در DNA های میتوکندری نیز تاکنون مدارک محکمی که نشان‌دهنده حساسیت این نشانگر زیستی برای تشخیص بیماری آلزایمر باشد، ارائه نشده است [۷۰].

بررسی نشانگرهای زیستی غیرژنتیکی از قبیل اندازه‌گیری پروتئین تائوی فسفریله در مایع مغزی ـ نخاعی و یا اندازه‌گیری بتا آمیلوئید به خصوص بتا آمیلوئید ـ۴۲ به دلیل تهاجمی و دیرهنگام بودن، شیوه مناسبی برای تشخیص بیماری آلزایمر محسوب نمی‌شوند [۷۱]. عملکرد تنظیمی میکرو RNAها، دخالت آن‌ها در بروز بیماری‌های مختلف مثل آلزایمر و پارکینسون، یافته‌شدن آن‌ها در محیط خارج سلولی، خون و هم‌چنین توانایی بقا در محیط خارج سلولی و تولید پی‌درپی آن‌ها در سلول‌های مربوط، باعث می‌شوند تا این مولکول‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی بسیار ایده‌آل جلب توجه کنند. به‌عنوان مثال، تحقیقات اخیر نشان داده است که میزان بزاقی miR-153 و miR-223 می‌تواند نشانگر زیستی ـ تشخیصی مفید، ارزان و غیرتهاجمی در شناسایی بیماری پارکینسون ایدیوپاتیک باشد [۷۲].

مطالعات انجام شده نشان داده است که میزان بیان میکرو RNAها در بیماران آلزایمری دچار تغییرات قابل‌توجهی می‌شود، به طوری که کاهش بیان برخی از میکرو RNAها، می‌تواند باعث افزایش بیان ژن‌های وابسته به آلزایمر مثل APP، presenilin-1 و presenilin-2 شده، در نتیجه روند بیماری‌زایی را تسریع نماید. شواهدی وجود دارد مبنی بر این که بیان برخی از میکرو RNAها به طور قابل توجهی بین افراد سالم و بیماران آلزایمری متفاوت است. مطالعه بر روی تغییرات میزان بیان میکرو RNAها در دو گروه افراد مبتلا به آلزایمر و افراد سالم نشان داد که در بیماران مبتلا به آلزایمر، ۲۰ نوع میکرو RNA سطح بیان بالاتر و ۳۲ نوع میکرو RNA سطح بیان پایین‌تر از افراد سالم داشته‌اند. در بین این میکرو RNAها، miR-107 و miR-146a دو موردی هستند که می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی شاخص انتخاب شوند؛ ولی هم‌چنان نیاز به بررسی و مطالعه بیش‌تر وجود دارد [۷۳].

miR-128 سرم، یک نشانگر زیستی تشخیصی در بیماران آلزایمر است. استفاده از این مولکول به تنهایی یا در ترکیب با عوامل دیگر، عملکرد تشخیصی خوبی را به همراه داشته است

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

و این احتمال وجود دارد تا به‌عنوان یک هدف درمانی جدید برای التهاب عصبی معرفی شود [۷۴]. در سال ۲۰۲۰، وانگ و همکارانش گزارش کردند که میزان بیان miR-433 در بیماران دچار آلزایمر کاهش پیدا کرده است و این میکرو RNA این امکان را دارد که از طریق بهبود سمیت عصبی ناشی از Aβ یک هدف درمانی باشد [۷۵]. یانگ و همکارانش نیز شواهدی را ارائه دادند که miR-133b می‌تواند به عنوان نشانگر زیستی تشخیصی AD به‌کار رود، که دارای نقش محافظت عصبی است [۷۶].

علی‌رغم کشف تعداد زیادی میکروRNA، اما کاربردهای عملی آن‌ها در تشخیص AD کماکان محدود است. با وجود تحقیقات اخیر در خصوص وجود ارتباط آلزایمر و میکرو RNA، هنوز به صورت دقیق میکروRNAهای مشخصی با حساسیت و ویژگی اختصاصی بالایی مشخص نشده است و پژوهش‌های بیش‌تری مورد نیاز است. بنابراین، شناسایی میکروRNAهای جدید و روشن شدن اهمیت بالینی آن‌ها از اهمیت بالایی برای بهبود تشخیص و درمان AD برخوردار است.

نتیجه‌گیری

میکروRNAها در مغز بسیار فراوان هستند. این مولکول‌ها با توالی‌های غیرکدکننده mRNA هدف، وارد واکنش شده و نقش تنظیمی بسیار مهمی را در توسعه، بلوغ، تمایز و بیان ژن در سلول‌های عصبی ایفا می‌کنند. این مولکول‌ها نقش مهمی در پیری و مقاومت در برابر استرس دارند و در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی از قبیل آلزایمر بسیار مهم هستند. به‌دلیل نقش‌های فیزیولوژیک متفاوت آن‌ها، در بخش‌های متفاوتی از مغز بیان شده و بر مسیرهای مختلف شروع و پیشرفت بیماری آلزایمر تاثیر می‌گذارند. علاوه بر این، حضور و بقای آن‌ها در محیط‌های خارج سلول و خون آن‌ها را، به‌عنوان نشانگرهای زیستی بسیار مورد توجه قرار داده است. همان‌طور که ذکر شد miR-107، miR-128، miR-146 و miR-133b کاندیدهای بسیار قوی به‌عنوان نشانگر زیستی تشخیصی در بیماران آلزایمر باشند، با این وجود، بررسی‌های بیش‌تری جهت شناسایی پتانسیل و کاربرد میکروRNAها به‌عنوان ابزار تشخیصی در آلزایمر ضروری به‌نظر می‌رسد.

مشارکت و نقش نویسندگان

لیلا علی دوست وعادله جعفری: طراحی مطالعه، ایده و نگارش نسخه اول مقاله، بهروز خاکپور و پروانه کشاورز: بازبینی و ویرایش مقاله، محمد آخوندیان: طراحی شکل‌ها و نگارش نسخه اولیه، همه نویسندگان نسخه نهایی مقاله را بررسی و تایید نمودند.

منابع

[1] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2018; 25: 59-70.
https://doi.org/10.1111/ene.13439
PMid:28872215

[2] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984; 34: 939-939.
https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939
PMid:6610841

[3] Hangauer MJ, Vaughn IW, McManus MT. Pervasive transcription of the human genome produces thousands of previously unidentified long intergenic noncoding RNAs. PLoS Genet 2013; 9: e1003569.
https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003569
PMid:23818866 PMCid:PMC3688513

[4] Guttman M, Amit I, Garber M, French C, Lin MF, Feldser D, Huarte M, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. Nature 2009; 458: 223-227.
https://doi.org/10.1038/nature07672
PMid:19182780 PMCid:PMC2754849

[5] Li SC, Chan WC, Hu LY, Lai CH, Hsu CN, Lin WC. Identification of homologous microRNAs in 56 animal genomes. Genomics 2010; 96: 1-9.
https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2010.03.009
PMid:20347954

[6] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 2004; 116: 281-297.
https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5

[7] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell 1993; 75: 843-854.
https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-Y

[8] Chen K, Rajewsky N. The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs. Nat Rev Genet 2007; 8: 93-103.
https://doi.org/10.1038/nrg1990
PMid:17230196

[9] Lee Y, Jeon K, Lee JT, Kim S, Kim VN. MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization. The EMBO J 2002; 21: 4663-4670.
https://doi.org/10.1093/emboj/cdf476
PMid:12198168 PMCid:PMC126204

[10] Monteys AM, Spengler RM, Wan J, Tecedor L, Lennox KA, Xing Y, Davidson BL. Structure and activity of putative intronic miRNA promoters. Rna 2010; 16: 495-505.
https://doi.org/10.1261/rna.1731910
PMid:20075166 PMCid:PMC2822915

[11] Davis-Dusenbery BN, Hata A. Mechanisms of control of microRNA biogenesis. J Biochem 2010; 148: 381-392.
https://doi.org/10.1093/jb/mvq096
PMid:20833630 PMCid:PMC2981492

[12] Wang Z, Yao H, Lin Sh, Zhu X, Shen Z, Lu G, et al., Transcriptional and epigenetic regulation of human microRNAs. Cancer Lett 2013; 331: 1-10.
https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.12.006
PMid:23246373

[13] Truscott M, Islam AB, Frolov MV. Novel regulation and functional interaction of polycistronic miRNAs. Rna 2016; 22: 129-138.
https://doi.org/10.1261/rna.053264.115
PMid:26554028 PMCid:PMC4691827

[14] Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. Nat Rev Mol Cell Biol 2009; 10: 126-139.
https://doi.org/10.1038/nrm2632
PMid:19165215

[15] Thomas M, Lieberman J, Lal A. Desperately seeking microRNA targets. Nat Struct Mol Biol 2010; 17: 1169-1174.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.03.002
PMid:23528367 PMCid:PMC3735866
[31] Davidowitz EJ, Chatterjee I, Moe JG. Targeting tau oligomers for therapeutic development for Alzheimer's disease and tauopathies. Biotechnology 2008; 4: 47-64.
[32] Sanabria-Castro A, Alvarado-Echeverría I, Monge-Bonilla C. Molecular pathogenesis of Alzheimer's disease: an update. Ann Neurosci 2017; 24: 46-54.
https://doi.org/10.1159/000464422
PMid:28588356 PMCid:PMC5448443
[33] Buée L, Bussière T, Buée-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. Brain Res Rev 2000; 33: 95-130.
https://doi.org/10.1016/S0165-0173(00)00019-9
[34] Oddo S, Billings L, Kesslak JP, Cribbs DH, LaFerla FM. Aβ immunotherapy leads to clearance of early, but not late, hyperphosphorylated tau aggregates via the proteasome. Neuron 2004; 43: 321-332.
https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.07.003
PMid:15294141
[35] Blurton-Jones M, LaFerla FM. Pathways by which Aβ facilitates tau pathology. Curr Alzheimer Res 2006; 3: 437-448.
https://doi.org/10.2174/156720506779025242
PMid:17168643
[36] Lukiw WJ. Micro-RNA speciation in fetal, adult and Alzheimer's disease hippocampus. Neuroreport 2007; 18: 297-300.
https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3280148e8b
PMid:17314675
[37] Cogswell JP, Ward J, Taylor IA, Waters M, Shi Y, Cannon B, et al. Identification of miRNA changes in Alzheimer's disease brain and CSF yields putative biomarkers and insights into disease pathways. J Alzheimer's Dis 2008; 14: 27-41.
https://doi.org/10.3233/JAD-2008-14103
PMid:18525125
[38] Hébert SS, Horré K, Nicolaï L, Papadopoulou AS, Mandemakers W, Silahtaroglu AN, et al. Loss of microRNA cluster miR-29a/b-1 in sporadic Alzheimer's disease correlates with increased BACE1/β-secretase expression. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105: 6415-6420.
https://doi.org/10.1073/pnas.0710263105
PMid:18434550 PMCid:PMC2359789
[39] Patel N, oang D, Miller N, Ansaloni S, Huang Q, Rogers JT, et al. MicroRNAs can regulate human APP levels. Mol Neurodegener 2008; 3: 1-6.
https://doi.org/10.1186/1750-1326-3-10
PMid:18684319 PMCid:PMC2529281
[40] Hébert SS, Horré K, Nicolaï L, Bergmans B, Papadopoulou AS, Delacourte A, Strooper BD. MicroRNA regulation of Alzheimer's Amyloid precursor protein expression. Neurobiol Dis 2009; 33: 422-428.
https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.11.009
PMid:19110058
[41] Long JM, Ray B, Lahiri DK. MicroRNA-153 physiologically inhibits expression of amyloid-β precursor protein in cultured human fetal brain cells and is dysregulated in a subset of Alzheimer disease patients. J Biol Chem 2012; 287: 31298-31310.
https://doi.org/10.1074/jbc.M112.366336
PMid:22733824 PMCid:PMC3438960
[42] Wang WX, Rajeev BW, Stromberg AJ, Ren N, Tang G, Huang Q, et al. The expression of microRNA miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of β-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1. J Neurosci 2008; 28: 1213-1223.
https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5065-07.2008
PMid:18234899 PMCid:PMC2837363
[43] Nelson PT, Wang WX. MiR-107 is reduced in Alzheimer's disease brain neocortex: validation study. J Alzheimer's Dis 2010; 21: 75-79.
https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091603
PMid:20413881 PMCid:PMC2910235
[44] Shu B, Zhang X, Du G, Fu Q, Huang L. MicroRNA-107 prevents amyloid-β-induced neurotoxicity and memory impairment in mice. Int J Mol Med 2018; 41: 1665-1672.
https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3339
[45] Li X, Li Y, Zhao L, Zhang D, Yao X, Zhang H, et al. Circulating muscle-specific miRNAs in Duchenne muscular dystrophy patients. Mol Ther Nucleic Acids 2014; 3: e177.
https://doi.org/10.1038/nsmb.1921
PMid:20924405
[16] Sood P, Krek A, Zavolan M, Macino G, Rajewsky N. Cell-type-specific signatures of microRNAs on target mRNA expression. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103: 2746-2751.
https://doi.org/10.1073/pnas.0511045103
PMid:16477010 PMCid:PMC1413820
[17] Chalmel F, Rolland AD, Niederhauser-Wiederkehr C, Chung SS, Demougin P, Gattiker A, et al. The conserved transcriptome in human and rodent male gametogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104: 8346-8351.
https://doi.org/10.1073/pnas.0701883104
PMid:17483452 PMCid:PMC1864911
[18] Valinezhad Orang A, Safaralizadeh R, Kazemzadeh-Bavili M. Mechanisms of miRNA-mediated gene regulation from common downregulation to mRNA-specific upregulation. Int J Genomics 2014. 2014.
https://doi.org/10.1155/2014/970607
PMid:25180174 PMCid:PMC4142390
[19] Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. MicroRNA in control of gene expression: an overview of nuclear functions. Int J Mol Sci 2016; 17: 1712.
https://doi.org/10.3390/ijms17101712
PMid:27754357 PMCid:PMC5085744
[20] Vidigal JA, Ventura A. The biological functions of miRNAs: lessons from in vivo studies. Trends Cell Biol 2015; 25: 137-147.
https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.11.004
PMid:25484347 PMCid:PMC4344861
[21] Qavi AJ, Kindt JT, Bailey RC. Sizing up the future of microRNA analysis. Anal Bioanal Chem 2010; 398: 2535-2549.
https://doi.org/10.1007/s00216-010-4018-8
PMid:20680616 PMCid:PMC2965821
[22] Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Townsend M, Yoshii A, Sestan N, Rakic P, et al. Microarray analysis of microRNA expression in the developing mammalian brain. Genome Biol 2004; 5: R68.
https://doi.org/10.1186/gb-2004-5-9-r68
PMid:15345052 PMCid:PMC522875
[23] Lundstrom K. Micro-RNA in disease and gene therapy. Curr Drug Discover Technol 2011; 8: 76-86.
https://doi.org/10.2174/157016311795563857
PMid:21513487
[24] Rusek AM, Abba M, Eljaszewicz A, Moniuszko M, Niklinski J, Allgayer H. MicroRNA modulators of epigenetic regulation, the tumor microenvironment and the immune system in lung cancer. Mol Cancer 2015; 14: 34.
https://doi.org/10.1186/s12943-015-0302-8
PMid:25743773 PMCid:PMC4333888
[25] Sadigh-Eteghad S, Sabermarouf B, Majdi A, Talebi M, Farhoudi M, Mahmoudi J. Amyloid-beta: a crucial factor in Alzheimer's disease. Med Princ Pract 2015; 24: 1-10.
https://doi.org/10.1159/000369101
PMid:25471398 PMCid:PMC5588216
[26] O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. Annu Rev Neurosci 2011; 34: 185-204.
https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113613
PMid:21456963 PMCid:PMC3174086
[27] Nunomura A, Castellani RJ, Lee HG, Moreira PI, Zhu X, Perry G, Smith MA. Neuropathology in Alzheimer's disease: awaking from a hundred-year-old dream. Sci Aging Knowledge Environ 2006; 8: pe10.
https://doi.org/10.1126/sageke.2006.8.pe10
PMid:16672726
[28] Sadigh-Eteghad S, Talebi M, Farhoudi M. Association of apolipoprotein E epsilon 4 allele with sporadic late onset Alzheimer's disease. A meta-analysis. Neurosciences (Riyadh) 2012; 17: 321-326.
[29] Wildsmith KR, Holley M, Savage JC, Skerrett R, Landreth GE. Evidence for impaired amyloid β clearance in Alzheimer's disease. Alzheimer's Res Ther 2013; 5: 1-6.
https://doi.org/10.1186/alzrt187
PMid:23849219 PMCid:PMC3978761
[30] Crimins JL, Pooler A, Polydoro M, Luebke JI, Spires-Jones TL. The intersection of amyloid beta and tau in glutamatergic synaptic dysfunction and collapse in Alzheimer's disease. Ageing Res Rev 2013; 12: 757-763.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

345-356.
https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.003
PMid:24064186

[60] Zhao Y, Jaber V, Lukiw WJ. Over-expressed pathogenic miRNAs in Alzheimer's disease (AD) and prion disease (PrD) drive deficits in TREM2-mediated Aβ42 peptide clearance. Front Aging Neurosci 2016; 8: 140.
https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00140
PMid:27378912 PMCid:PMC4906923

[61] Zhou Y, Deng J, Chu X, Zhao Y, Guo Y. Role of post-transcriptional control of calpain by miR-124-3p in the development of Alzheimer's disease. J Alzheimer's Dis 2019; 67: 571-581.
https://doi.org/10.3233/JAD-181053
PMid:30584150

[62] Li J, Chen W, Yi Y, Tong Q. miR-219-5p inhibits tau phosphorylation by targeting TTBK1 and GSK-3β in Alzheimer's disease. J Cell Biochem 2019; 120: 9936-9946.
https://doi.org/10.1002/jcb.28276
PMid:30556160

[63] Hernandez-Rapp J, Smith PY, Filali M, Goupil C, Planel E, Magill ST, et al. Memory formation and retention are affected in adult miR-132/212 knockout mice. Behav Brain Res 2015; 287: 15-26.
https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.03.032
PMid:25813747

[64] Jafari A, Noursadeghi E, Eliassi A. Altered activity and expression of rat brain mitochondrial ATP-sensitive potassium channel in an Aβ-treated model of Alzheimer's disease. 2015.

[65] Keymoradzadeh A, Hedayati Ch M, Abedinzade M, Gazor R, Rostampour M, Khakpour Taleghani B. Enriched environment effect on lipopolysaccharide-induced spatial learning, memory impairment and hippocampal inflammatory cytokine levels in male rats. Behav Brain Res 2020; 394: 112814.
https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112814
PMid:32707137

[66] Rashtiani S, Goudarzi I, Jafari A, Rohampour K. Adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK) is essential for the memory improving effect of adiponectin. Neurosci Lett 2021; 749: 135721.
https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135721
PMid:33582189

[67] Swarbrick S, Wragg N, Ghosh S, Stolzing A. Systematic review of miRNA as biomarkers in Alzheimer's disease. Mol Neurobiol 2019; 56: 6156-6167.
https://doi.org/10.1007/s12035-019-1500-y
PMid:30734227 PMCid:PMC6682547

[68] Masoodi TA, Al Shammari SA, Al-Muammar MN, Alhamdan AA. Screening and evaluation of deleterious SNPs in APOE gene of Alzheimer's disease. Neurol Res Int 2012; 2012: 480609.
https://doi.org/10.1155/2012/480609
PMid:22530123 PMCid:PMC3317072

[69] Gerrish A, Russo G, Richards A, Moskvina V, Ivanov D, Harold D, et al. The role of variation at AβPP, PSEN1, PSEN2, and MAPT in late onset Alzheimer's disease. J Alzheimer's Dis 2012; 28: 377-387.
https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110824
PMid:22027014 PMCid:PMC4118466

[70] Hudson G, Sims R, Harold D, Chapman J, Hollingworth P, Gerrish A, et al. No consistent evidence for association between mtDNA variants and Alzheimer disease. Neurology 2012; 78: 1038-1042.
https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824e8f1d
PMid:22442439 PMCid:PMC3317529

[71] Fița IG, Enciu AM, Stănoiu B. New insights on Alzheimer's disease diagnostic. RomJMorphol Embryol 2011; 52: 975-979.

[72] Cressatti M, Juwara L, Galindez JM, Velly AM, Nkurunziza ES, Marier S, et al. Salivary microR-153 and microR-223 levels as potential diagnostic biomarkers of idiopathic Parkinson's disease. Mov Disord 2020; 35: 468-477.
https://doi.org/10.1002/mds.27935
PMid:31800144

[73] Wu HZ, Ong KL, Seeher K, Armstrong NJ, Thalamuthu A, Brodaty H, et al. Circulating microRNAs as biomarkers of Alzheimer's disease: a systematic review. J Alzheimer's Dis 2016; 49: 755-766.
https://doi.org/10.1038/mtna.2014.29
PMid:25050825 PMCid:PMC4121518

[46] Garza-Manero S, Arias C, Bermúdez-Rattoni F, Vaca L, Zepeda A. Identification of age-and disease-related alterations in circulating miRNAs in a mouse model of Alzheimer's disease. Front Cell Neurosci 2015; 9: 53.
https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00053
PMid:25745387 PMCid:PMC4333818

[47] Maciotta Rolandin S, Meregalli M, Torrente Y. The involvement of microRNAs in neurodegenerative diseases. Front Cell Neurosci 2013; 7: 265.
https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00265
PMid:24391543 PMCid:PMC3867638

[48] Hernandez-Rapp J, Rainone S, Goupil C, Dorval V, Smith PY, Saint-Pierre M, et al. microRNA-132/212 deficiency enhances Aβ production and senile plaque deposition in Alzheimer's disease triple transgenic mice. Sci Rep 2016; 6: 1-11.
https://doi.org/10.1038/srep30953
PMid:27484949 PMCid:PMC4971468

[49] Wang M, Qin L, Tang B. MicroRNAs in Alzheimer's disease. Front Genet 2019; 10: 153.
https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00153
PMid:30881384 PMCid:PMC6405631

[50] Kao YC, Wang I, Tsai KJ. miRNA-34c overexpression causes dendritic loss and memory decline. Int J Mol Sci 2018; 19: 2323.
https://doi.org/10.3390/ijms19082323
PMid:30096777 PMCid:PMC6121231

[51] Ross SP, Baker KE, Fisher A, Hoff L, Pak ES, Murashov AK. miRNA-431 prevents amyloid-β-induced synapse loss in neuronal cell culture model of Alzheimer's disease by silencing kremen1. Front Cell Neurosci 2018; 12: 87.
https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00087
PMid:29643768 PMCid:PMC5883862

[52] Pichler S, Gu W, Hartl D, Gasparoni G, Leidinger P, Keller A, et al. The miRNome of Alzheimer's disease: consistent downregulation of the miR-132/212 cluster. Neurobiol Aging 2017; 50: 167. e1-167. e10.
https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.019
PMid:27816213

[53] Zhu L, Li J, Dong N, Guan F, Liu Y, Ma D, Goh EL, Chen T. mRNA changes in nucleus accumbens related to methamphetamine addiction in mice. Sci Rep 2016; 6: 1-13.
https://doi.org/10.1038/srep36993
PMid:27869204 PMCid:PMC5116666

[54] Wu Q, Ye X, Xiong Y, Zhu H, Miao J, Zhang W, Wan J. The protective role of microRNA-200c in Alzheimer's disease pathologies is induced by beta amyloid-triggered endoplasmic reticulum stress. Front Mol Neurosci 2016; 9: 140.
https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00140
PMid:28008308 PMCid:PMC5143617

[55] Arena A, Iyer AM, Milenkovic I, Kovacs GG, Ferrer I, Perluigi M, Aronica E. Developmental expression and dysregulation of miR-146a and miR-155 in Down's syndrome and mouse models of Down's syndrome and Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res 2017; 14: 1305-1317.
https://doi.org/10.2174/1567205014666170706112701
PMid:28720071

[56] Zheng D, Sabbagh JJ, Blair LJ, Darling AL, Wen X, Dickey CA. MicroRNA-511 binds to FKBP5 mRNA, which encodes a chaperone protein, and regulates neuronal differentiation. J Biol Chem 2016; 291: 17897-17906.
https://doi.org/10.1074/jbc.M116.727941
PMid:27334923 PMCid:PMC5016178

[57] Ghasemi-Kasman M, Shojaei A, Gol M, Moghadamnia AA, Baharvand H, Javan M. miR-302/367-induced neurons reduce behavioral impairment in an experimental model of Alzheimer's disease. Mol Cell Neurosci 2018; 86: 50-57.
https://doi.org/10.1016/j.mcn.2017.11.012
PMid:29174617

[58] Millan MJ. Linking deregulation of non-coding RNA to the core pathophysiology of Alzheimer's disease: an integrative review. Prog Neurobiol 2017; 156: 1-68.
https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.03.004
PMid:28322921

[59] Tiribuzi R, Crispoltoni L, Porcellati S, Lullo MD, Florenzano F, Pirro M, et al. miR128 up-regulation correlates with impaired amyloid β (1-42) degradation in monocytes from patients with sporadic Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2014; 35:

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

https://doi.org/10.3233/JAD-150619
PMid:26484928
[74] Zhang M, Han W, Xu Y, Li D, Xue Q. Serum miR-128 serves as a potential diagnostic biomarker for Alzheimer's disease. Neuropsychiatr Dis Treat 2021; 17: 269.
https://doi.org/10.2147/NDT.S290925
https://doi.org/10.2147/NDT.S306151
[75] Wang R, Zhang J. Clinical significance of miR-433 in the diagnosis of Alzheimer's disease and its effect on Aβ-induced neurotoxicity by regulating JAK2. Exp Gerontol 2020; 141: 111080.
https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111080
PMid:32871216
[76] Yang Q, Zhao Q, Yin Y. miR-133b is a potential diagnostic biomarker for Alzheimer's disease and has a neuroprotective role. Exper Ther Med 2019; 18: 2711-2718.
https://doi.org/10.3892/etm.2019.7855
PMid:31572518 PMCid:PMC6755445
[77] Kou X, Chen D, Chen N. The regulation of microRNAs in Alzheimer's disease. Front Neurol 2020; 11.
https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00288
PMid:32362867 PMCid:PMC7180504

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

Koomesh -Volume 24, Issue 1 (January and February 2022), 38-48

Review article

Role of microRNA as a biomarker in Alzheimer's disease

Adele jafari (Ph.D)[1], Behrooz Khakpour Taleghani (Ph.D)[2], Parvaneh Keshavarz (Ph.D)[3], Mohammad Akhoondian (M.Sc)[1], Leila Alidoust (Ph.D)[*3]

1 - Dept. of physiology, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

2 - Neuroscience Research Center, Department of physiology, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

3- Cellular & Molecular Research Center, Department of Genetic, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

* Corresponding author. +98 13 33690099 Alidoust57@gmail.com

Received: 14 Mar 2021; Accepted: 5 Jul 2021

Introduction: MicroRNAs are small, non-coding, and protected RNA molecules that regulate gene expression after transcription by mRNA degradation or inhibition of protein synthesis. The function of these molecules is critical to many cellular processes, including growth, development, differentiation, homeostasis, apoptosis, aging, stress resistance. In addition, some diseases including cancer, and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's are associated with microRNA defects. microRNAs are highly stable in biological fluids, abundant in the brain, and regulate the processes involved in the onset and progression of Alzheimer's disease. Early detection of Alzheimer's as the most common dementia is not easily possible at present. By finding reliable and highly sensitive biomarkers, especially in the early stages of the disease, interventions will be performed at a better time to achieve a better clinical outcome. Thus, microRNAs have great potential as diagnostic and prognostic biomarkers. At the same time, modulating them could be a potential treatment strategy for Alzheimer's disease. The aim of this review is to describe microRNAs, their biogenesis, and their role in the pathogenesis of Alzheimer's disease and to investigate the importance of these molecules in the role of diagnostic biomarkers.

Keywords: MicroRNA, Alzheimer Disease, Biomarker

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]