

بررسی miRNA ها در مالتیپل اسکلروزیس (MS)

محیطی مانند: ویروس ها، باکترها و آلودگی ها و سموم محیطی در ارتباط است و یکسری عوامل ناشناخته مانند، استرس، فشار ناشی از هیجانات روحی، زندگی ماشینی، داروها و غذاها نیز می توانند در بروز بیماری نقش داشته باشند (۱). میکروRNA های کوچکی (به طول نزدیک به ۲۲ نوکلئوتید) که در تنظیم بیان ژن در سطح پس از رونویسی نقش دارند، به طوری که با تخریب یا مهار ترجمه mRNA از تولید پروتئین جلوگیری می کنند. بیان miRNA ها در سطح پس از رونویسی با فاکتورهای رونویسی در زمان نمو یا در پاسخ به سیگنال های محیطی کنترل می شود. ناهنجاری در تنظیم بیان و یا کارکرد miRNA با بروز بیماری های مختلف مانند سرطان، بیماری های تخریب کننده اعصاب و بیماری های خود ایمنی وابسته است. miRNA ها حدود ۳ درصد ژنوم انسان را تشکیل می دهند. حدود ۳۰ تا ۹۲ درصد ژن های انسان توسط میکرو RNA ها تنظیم می شود. نقش تنظیم کنندگی ژن miRNA ها هم اکنون به خوبی شناسایی شده است و کارکرد miRNA ها را برای تکوین سیستم های فیزیولوژیکی مختلف و حفظ هومئوستاز سلولی و عملکرد طبیعی آنها ضروری می دانند. بنابراین، کشف نقش تنظیمی miRNA ها، نه تنها به مشخص تر شدن نحوه بیان و عملکرد ژن های موجودات و از جمله انسان در طی تکوین و رشد موجودات کمک می کند، بلکه می تواند در تشخیص و درمان بیماری ها نیز به عنوان بیومارکرها یا شناساگرهای زیستی کاربرد داشته باشد (۱).

مکانیسم بیوژنز miRNA ها

تولید زیستی میکرو RNA شامل چندین مرحله مختلف است. ژن کدکننده میکرو RNA ها، در آغاز با RNA پلی مراز II رونویسی می شود. رونوشت میکرو RNA در آغاز (Pri-miRNA) را ایجاد می کند. سپس پردازش و بلوغ آن ها با دو آنزیم اندونوکلاز و ریبونوکلاز نوع III (RNase III) که Dicer و Drosha نام دارند، انجام می شود. ابتدا Drosha که یک ریبونوکلاز هسته

مالتیپل اسکلروزیس شایع ترین بیماری خود ایمنی سیستم عصبی مرکزی است، که با التهاب نورون ها و تباهی میلین همراه است. miRNA ها گروه تازه ای از مولکول های RNA کوچک غیر کدکننده هستند که در تنظیم بیان ژن در سطح رونویسی نقش دارند. آن ها در فرایندهای سلولی گونه گون همانند بالندگی، سیکل سلولی، نمو، متابولیسم، آپاپتوز، متابولیسم، رگ زایی و التهاب مشخص شده است. پژوهش های پروفایلینگ بیان miRNA نشان می دهد که برخی miRNA ها (مانند miR-۱۵۵ و miR-۳۲۶) در سلول های خونی و یا پلاک های مغزی بیماران دچار به MS در مقایسه با افراد سالم تغییر بیان نشان می دهد. از این رو به نظر می رسد miRNA نقش مهمی در پاتولوژی و بیماری زایی بیماری MS داشته باشد.

نتیجه گیری

شناسایی الگوهای خاص بیان میکرو RNA در بیماری های خود ایمنی و یک فهم جامع از نقش آن ها در روند بیماری زایی بیماری های مختلف نه تنها شناساگرهای تشخیصی مولکولی جدید، همچنین استراتژی های ژن درمانی جدیدی را برای درمان بیماری های خود ایمنی التهابی پیشنهاد می کند. در این بررسی آخرین یافته های مربوط به تولید و تکامل میکرو RNA و اثر آن در سیستم عصبی مرکزی و سلول های ایمنی بیماران مالتیپل اسکلروزیس را بررسی می کنیم.

پیشگفتار

مالتیپل اسکلروزیس یک بیماری التهابی مزمن است که با نفوذ لنفوسیت ها به سیستم عصبی مرکزی، از دست رفتن میلین و تخریب آکسونی مشخص می شود. روند پیشرفت بیماری غیر قابل پیش بینی است. نشانه های آن از فردی به فرد دیگری بسیار متفاوت است. بیشتر قربانیان بیماری های خود ایمنی از جمله MS را زنان تشکیل می دهند (در حدود ۷۵٪) و مسیر پیشرفت بیماری در مردان سریع تر از زنان است. مجموعه ای از عوامل مختلف مانند عوامل محیطی و زمینه ژنتیکی خاص در دچار شدن و بروز بیماری MS دخیل هستند. تاکنون دلیل قطعی این بیماری پیدا نشده است، ولی به نظر می رسد بروز این بیماری با پاسخ های خود ایمنی، لنفوسیت های T، آنتی بادی ها و ماکروفاژها و عوامل

نقش بیانی miRNAها در بیماری MS

با بررسی پروفایل بیان mRNA در سلول های تک هسته ای خون محیطی بیماران MS، اطلاعات بسیاری برای درک بهتر این بیماری فراهم شده است، برای نمونه الگوهای بیان متفاوتی برای miRNAهای خاصی در مراحل بهبود و عود بیماری شناسایی شده اند. miRNAها به دلیل تنظیم بیان ژن در گام پس از رونویسی، مولکول های مهمی به نظر می رسند. با این تصور که بعضی miRNA می توانند شناساگر زیستی دقیقی برای بیماری MS باشند. تغییرات در عملکرد و موقعیت آنها در مایعات بدن این بیماران، موضوع بسیاری از تحقیقات جدید است (۳).

بررسی های جدیدی که با استفاده از روش های Taqman-RT-PCR و ریزآرایه انجام شده اند، بیش از صد miRNA را شناسایی کرده اند که به طور متمایزی در سلول های تک هسته ای خون محیطی بیماران دچار به MS در مقایسه با گروه سالم بیان می شوند. نام و نوع اثر تعدادی از این miRNAها که نقش آنها در ابتلا به بیماری MS تایید شده در جدول شماره یک آورده شده است (۴).

در بررسی ای میزان miRNA 364 مختلف در مراحل عود و بیماری مشخص شده اند. در این بررسی بیان متفاوت سه miRNA (miR-493، miR-599، miR-18b) در بیماران MS در مرحله عود نسبت به گروه کنترل گزارش شده است (۳).

محققان دیگری نشان دادند که بیان miR-17، miR-20a به طور معنی داری در بیماری MS کاهش می یابد. لازم به ذکر است که miR-17 و miR-20a به عنوان تنظیم کننده ژن های مختلف درگیر در فعالیت سلول T شناخته شده اند (۵).

مشخص شده است که میزان بیان miR-21 و miR-106b در بیماری MS افزایش می یابد و همچنین نشان داده شده که میزان

ای است و پروتئین همراه آن به نام 8DGCR8 تشکیل مجموع های به نام Drosha / DGCR8 را می دهند که در هسته سلول، Pri-miRNA را به پیش ساز ساقه-حلقه به نام Pre-miRNA پردازش می کنند و این ساختار حدود ۶۰ تا ۱۱۰ نوکلئوتید دارد. سپس Pre-miRNA توسط مکانیسمی که توسط Exportin5 وابسته به Ran-GTP انجام می شود و به طور ویژه ساختار مولکول های Pre-miRNA را شناسایی می کند، از هسته به سیتوپلاسم منتقل می شود. در مرحله دوم که در سیتوپلاسم انجام می شود، Pre-miRNA توسط آنزیم RNase III سیتوپلاسمی به نام Dicer و پروتئین همراه آن به نام 9TRBP، به miRNA دو رشته ای با تعداد تقریبی ۲۱ نوکلئوتید برش می خورد و سپس در یک فرایند پویا که تاکنون به خوبی شناسایی نشده است، یک رشته برای بارگذاری بر روی کمپلکس خاموش کننده القاء شده توسط RISC (RNA) انتخاب می شود. این کمپلکس، میکروRNA را به ناحیه 3' UTR در mRNA هدف هدایت می کند و سبب تجزیه mRNA هدف و یا مهار ترجمه آن می شود. یک میکروRNA می تواند با چند صد mRNA ی هدف واکنش دهد. mRNA نیز توسط میکروRNA های زیادی مورد هدف قرار می گیرد. به همین دلیل، درجات مختلفی از میانکشی و تنظیم پس از رونویسی شامل مهار آغاز ترجمه با واسطه میکروRNA، تجزیه پروتئین هم زمان با ترجمه و پایان پذیری ناقص ترجمه انجام می شوند. بررسی های پروتئولیتیک نشان داده است که ژن های تنظیم شده با miRNA، در اصل برای مهار ترجمه هدف قرار می گیرند. با این وجود، درجه مکملی بین مرکز میکروRNA (محل مرکزی ۲ تا ۸ نوکلئوتیدی) و ناحیه 3' UTR در mRNA می هدف، مکانیسم تنظیم ژن به واسطه میکروRNA یعنی مهار ترجمه یا تجزیه mRNA را تعیین می کند. اگر حالت مکملی بین miRNA و mRNA کامل نباشد، ترجمه mRNA هدف مهار می شود و در

صورت وجود حالت مکملی کامل، mRNA هدف آذنبه شده و توسط برش اندونوکلازی ناپایدار می شود و سرانجام، miRNA موجب تجزیه کامل mRNA شده و به این ترتیب از ساخته شدن پروتئین جلوگیری می کند (۲).

نوع miRNA	نوع سلول بیان کننده	اثر
miR-106b	سلول های T کمکی و تنظیمی	میانجی گری مسیر پیام TGF-β
miR-17	سلول های B و T کمکی و T کشنده	افزایش بیان در سلول های T کمکی بیماران MS
miR-18b	سلول های تک هسته ای خون محیطی	نقش احتمالی در دوره کاهش علائم در بیماران MS
miR-20a	سلول های T کمکی	کاهش معنی دار در بیماران MS در مقایسه با افراد کنترل
miR-25	سلول های T کمکی و تنظیمی	میانجی گری مسیر پیام TGF-β
miR-326	سلول های تک هسته ای خون محیطی	تنظیم تمایز Th-17
miR-34a	بافت مغز	بیان معنی دار در نواحی آسیب دیده عصبی بیماران MS
miR-497	سلول های T.B، کمکی و T کشنده	کاهش بیان در سلول های T کمکی بیماران MS

جدول ۱- میکروRNA های مهمی که با مراحل بیماری MS ارتباط دارند (۴)

