



بررسی نقش micro-RNA ها در تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سمت سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی

لیلا سلطانی: استادیار، پردیس کشاورزی و منابع طبیعی، گروه علوم دامی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران (* نویسنده مسئول) l.soltani@razi.ac.ir

حوری قانع‌ی الوار: استادیار، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات زیست فناوری و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

سلول‌های بنیادی مزانشیمی،
تمایز،
سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی،
micro-RNA

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۸/۱۰

تاریخ چاپ: ۹۹/۱۲/۰۸

سلول‌های بنیادی به خاطر ویژگی‌هایی نظیر خودنوزایی و پتانسیل بالای تمایزی گزینه‌های مناسبی جهت طب ترمیمی هستند. این سلول‌ها به انواع مختلف سلول‌های بنیادی رویانی، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی، سلول‌های بنیادی چند توان و نهایتاً تک توان تقسیم می‌شوند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی از بافت‌های بالغ پستانداران استخراج شده و به‌خاطر عدم رد پیوند، گزینه‌ی مناسبی برای سلول درمانی خصوصاً درمان بیماری‌های قلبی که با ضایعات بافتی نظیر ایسکمی مواجه هستند، می‌باشد. میکرو RNA ها (micro-RNAs) دسته‌ای از RNA های غیر کدکننده کوچک هستند که از نظر تکاملی حفاظت شده بوده و در فرآیندهای مختلف سلولی از قبیل، تنظیم چرخه‌ی سلولی، آپتوز، تنظیم جنبه‌های بنیادی و تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی خصوصاً تمایز به قلب و تنظیم چرخه‌های هدایتی دخیل در تمایز، نقش دارند. حضور microRNA ها در بافت‌های مختلف سبب شده این مولکول‌ها در تشخیص بیماری‌های خاص به‌عنوان بیومارکر مورد استفاده قرار گیرند و از طرفی، miRNA ها نسبت به سایر انواع RNA های غیر کدکننده بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. این مقاله به بررسی نقش حیاتی میکرو RNA ها در فرآیند تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سمت سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی می‌پردازد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Soltani L, Ghaneialvar H. Evaluation of the role of mico-RNAs in cardiomyocytes differentiation of mesenchymal stem cells. Razi J Med Sci. 2021;27(12):63-77.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



Review Article

Evaluation of the role of micro-RNAs in cardiomyocytes differentiation of mesenchymal stem cells

Leila Soltani: Assistant Professor, Department of Animal Sciences, College of Agriculture and Natural Resources, Razi University, Kermanshah, Iran (* Corresponding author) l.soltani@razi.ac.ir

Hori Ghaneialvar: Assistant Professor, Biotechnology and Medical Plants Research Center, Ilam University of Medical Science, Ilam, Iran

Abstract

Cardiomyocytes proliferate and form the heart in the embryonic period, but proliferation stops soon after birth. Cardiac diseases stay the leading reason of death universal, both in developed and developing countries. Cardiac diseases can develop quickly, including acute myocardial infarction, or progress slowly, such as cardiac remodeling, which is determined by cardiac hypertrophy and myocardial fibrosis that can finally cause to heart failure. Stem cells are a good alternative for regenerative medicine because of their characteristics such as self-renewal and differentiation potential. They are classified into different types of stem cells including embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells, multipotent stem cells, and ultimately uni-potent stem cells. Albeit embryonic stem cells are able to differentiate into cardiac cells and show powerful therapeutic potential for heart diseases, the ethical controversies surrounding the origin of embryonic stem cells hinder its broad usage in patients. Mesenchymal stem cells can be differentiated into a different of cell types including osteoblasts, chondrocytes, adipocytes, and stromal cells. They can be extracted from different tissues including the liver, blood, bone marrow, synovium, umbilical cord blood, gut, lungs, adipose tissue, umbilical cord Wharton's jelly, eye conjunctiva, dermis, dental pulp and amniotic fluid. Also, mesenchymal stem cells can be expressed CD105, CD73 and CD90, and lack expression of the haematopoietic markers CD45, CD34, CD14 or CD11b, CD79alpha or CD19 and HLA-DR surface molecules. Mesenchymal stem cells have various advantages of easy accessibility, strong capacity of proliferation, immune modulatory properties, and migration to damaged tissues. Due to the lack of graft loss, they are an appropriate option for cell therapy, especially ischemic heart disease. Nowadays, it is generally accepted that the observed therapeutic impact induced by mesenchymal stem cells is chiefly based on the secretion of paracrine factors rather than on the differentiation into cardiomyocytes.

Many agents such as cytokines, growth factors, and small molecules have been shown to promote cardiac cell differentiation both in vivo and in vitro. Direct and indirect culture systems with myocardial cells and other cardiac cells in order to benefit from the factors secreted by these cells can increase the differentiation of mesenchymal stem cells into cardiomyocytes like cells. The cardiomyocytes differentiation is regulated by different transcription factors such as GATA4, and Nkx2.5. Also, different signaling pathways such as Transforming growth factor β 1 (TGF- β), Fibroblast Growth Factor (FGF), WNT, and Notch play key roles in regulating proliferation, cardiomyocytes differentiation, and survival of mesenchymal stem cells. In this review, we focus on miRNAs and their roles on cardiomyocytes differentiation of mesenchymal stem cells. Following an introduction to the non-coding RNAs, micro-RNAs and mechanism of micro-RNA functions, we then discuss what is currently known about the expression of miRNAs in embryonic and mesenchymal stem cells. Finally, we discuss current knowledge of miRNAs regulatory role in mesenchymal stem cells differentiation into cardiomyocytes. microRNAs (miRNAs) are a class of non-coding small RNA (21–25 nucleotides) involved in regulation of cell behavior either through inhibition of mRNA translation or promoting mRNA degradation. Since its

Keywords

Mesenchymal Stem Cells,
Differentiation,
Cardiomyocytes,
micro-RNA

Received: 31/10/2020

Published: 26/02/2021

identification as a major component of a broadly conserved mechanism that regulates gene expression post-transcriptionally, the miRNA pathway has emerged as one of the most widely evaluated pathways of the past decade. miRNAs are both pleiotropic and redundant, and it has been suggested that at least 30% of human genes are regulated by the cooperation among miRNAs: one mRNA can be recognized by various miRNAs and one miRNA can recognize several mRNAs. miRNA profile studies have showed that miRNAs are selectively expressed in various tissues and at different developmental stages. miRNA signatures for mesenchymal stem cells of different origin have shown the expression of defined patterns of miRNAs involved in the maintenance of stem cell properties such as proliferation, self-renewal, and differentiation capacity. Many miRNAs are expressed in various tissues; they can be used as biomarkers in the diagnosis of certain diseases. Also, miRNAs have been studied more than other types of non-coding RNAs. The increasing evidence displays that miRNAs are involved in many pathological conditions, such as cancer, arrhythmias, cardiac infarction, virus infection, and Alzheimer's disease, which has been suggested as a new target to cure these diseases. The regulatory function of the miRNA is mostly applied via, and controlled by, different transcription factors and other regulatory mechanisms of gene expression. These complex interactions between miRNAs and other regulators of gene expression at the epigenetic, transcriptional and post-transcriptional levels integrate miRNAs into the cellular network of regulation of gene expression that defines the stem cell fate and behavior. New studies have displayed that different of these key transcription factors directly regulate miRNA expression in embryonic stem cells. Known pluripotent related markers, such as miR-302a, b, c, and d, and miR-200c. Recently, different miRNAs were proposed to associate with cardiomyocyte differentiation of stem cells. Over-expression of some miRNAs such as miR-1-2 in mouse bone marrow- mesenchymal stem cells could induce their differentiation into cardiomyocytes through Wnt/ β -catenin signaling pathway. Also, the miR1 has been reported to be able to modulate cardiomyogenesis and preserve the expression of muscle genes via down regulating the Notch or STAT3 signaling pathways. Furthermore, except miR-1-2 over-expression of miR-499 in rat bone marrow- mesenchymal stem cells induces them toward cardiac differentiation via the activating the wnt/ β -catenin signal pathway. Conversely, microRNA-133 blocks the cardiac differentiation of mouse and human mesenchymal stem cells. By modulating miR-1 and -499 expression levels, human cardiomyocyte progenitor cells function can be altered and differentiation directed, thereby enhancing cardiomyogenic differentiation. Overexpression of miR-499a-5p increased the expression of cardiomyogenic differentiation markers in human bone marrow mesenchymal stem cells. Down regulation of miR-199b-5p induced differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells toward cardiomyocyte-like cells through the HSF1/HSP70 signaling pathway, and had no influence on bone marrow mesenchymal stem cells proliferation and migration. MicroRNAs affect cardiac cellular signaling and gene expression, and implicate miR-199b as a therapeutic target in heart failure. The cooperative association and reciprocal interactions between genetic and epigenetic regulatory factors and miRNAs regulate the self-renewal and differentiation of mesenchymal and embryonic stem cells.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Soltani L, Ghaneialvar H. Evaluation of the role of micro-RNAs in cardiomyocytes differentiation of mesenchymal stem cells. *Razi J Med Sci.* 2021;27(12):63-77.

***This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی رتبه‌ی نخست مرگ‌ومیر را در سطح جهان به خود اختصاص داده است. در سال ۲۰۱۶ حدود ۱۷/۹ میلیون نفر از مردم دنیا در اثر بیماری‌های قلبی عروقی جان خود را از دست داده‌اند که این رقم حدود ۳۱٪ از کل مرگ‌های جهان در آن سال بوده است. بیش از ۷۵٪ بیماری‌های قلبی عروقی در کشورهای با سطح درآمدی پایین و متوسط می‌باشد. رفتارهای پرخطری مانند استعمال دخانیات، چاقی و رژیم غذایی ناسالم، بی‌حرکی و مصرف الکل بیشترین عوامل ایجاد کننده بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد. براساس آمار سازمان بهداشت جهانی (WHO) در سال ۲۰۰۸، در کشور ایران به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر، ۹۷/۴ نفر در اثر بیماری‌های عروق مغزی و ۱۹۴/۵ نفر در اثر بیماری‌های ناشی از ایسکمی قلبی جان خود را دست داده‌اند (WHO). در ایران بیماری‌های قلبی حدود ۴۶ درصد مرگ‌ومیرها را به خود اختصاص داده است که این درصد رتبه‌ی نخست در میان عوامل ایجاد کننده مرگ‌ومیر است. سکته‌ی قلبی ناشی از پلاک آرتروسکلروز یکی از عوامل بسیار معمول است، که به‌وفور منجر به پیشرفت نارسایی قلبی می‌گردد (۲، ۳). در کشورهای صنعتی، شیوع نارسایی قلبی بسیار بالا است، که بر زندگی ۱-۳٪ مجموع جمعیت اثر گذاشته است (۴).

در پاسخ به شرایط پاتولوژیک مانند فشار خون بالا، فعال‌سازی نروهورمون‌ها، چاقی، بیماری‌های درجه‌های قلبی، آسیب ماهیچه‌ی قلبی، و جهش‌های ژنتیکی، قلب می‌تواند تحت شرایط بازسازی پاتولوژیک قرار بگیرد که افزایش اندازه‌ی سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی را در پی داشته این افزایش سبب مرگ این سلول‌ها و تجمع ماتریکس خارج سلولی می‌گردد (۵). این فرآیند به تغییر بیولوژی سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی و ساختار قلبی پس از خونریزی رجوع داده می‌شود، و در نهایت یک سری تغییرات پس از ترجمه‌ای، سیگنالی، ساختاری، الکتروفیزیولوژیکالی و عملکردی در سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی روی داده که با یک سایر وقایع که در فیبروبلاست‌ها، سلول‌های ماهیچه‌ای صاف، سلول‌های اندوتلیال و لوکوسایت‌ها روی می‌دهد همراه است (۶). درحالی‌که این تغییرات در راستای ایجاد

پایداری کوتاه مدت در بافت قلبی روی می‌دهد، پی‌آمد بلندمدت آن پیشرفت بی‌وقفه در پمپاژ ناقص و مرگ است. درمان کنونی شامل استفاده از بلاک‌کننده‌های بتا، مهارکننده‌ی آنزیم تبدیل‌کننده‌ی آنژیوتنسنین، بلاک‌کننده‌ی آلدسترون و استراتژی‌های بای‌پس بطنی است (۷-۹). غالباً این استراتژی‌ها از طریق کاهش بازسازی پاتولوژیک بطن چپ با مهار "فعالیت نروهورمون‌ها" که شامل فعالیت سمپاتیک و رنین-آنژیوتنسنین-آلدسترون است فعالیت می‌کنند. علازغم درمان دارویی، مرگ‌ومیر و بیماری ناشی از نارسایی قلبی ثانویه در سکته‌ی قلبی به میزان غیرقابل قبولی بالا است.

با توجه به ظرفیت محدود خودنوزایی، مفهوم استراتژی‌های مبتنی بر سلول جهت "رشد مجدد" سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی از بین رفته یا افزایش ترمیم مجدد در دهه‌ی ۱۹۹۰ بسیار مورد توجه قرار گرفت. از اینرو، رشته‌ی طب ترمیمی بطور مهیجی رشد کرد. در یوکاریوت‌ها نسخه‌برداری از مناطق مختلف ژنوم و پردازش RNA سبب تولید انواع مختلفی از گونه‌های RNAهای غیرکدکننده می‌شود. RNAهای غیرکدکننده بر اساس عملکرد خود به دو گروه تقسیم می‌شوند: RNAهای غیرکدکننده خانه‌دار و تنظیمی. RNAهای غیرکدکننده‌ی خانه‌دار عبارتند از: Ribosomal RNA (rRNA) با اندازه‌ی ۱۲۰ تا ۴۵۰۰ نوکلئوتید، transfer RNA (tRNA) با اندازه‌ی ۷۶ تا ۹۰ نوکلئوتید، small nuclear RNA (snRNA) با اندازه‌ی ۱۰۰ تا ۳۰۰ نوکلئوتید، small nucleolar RNA (snoRNA) با طول ۶۰ تا ۴۰۰ نوکلئوتید، telomerase RNA (TERC)، tRNA-derived fragments (tRF) با اندازه‌ی ۱۶ تا ۲۸ نوکلئوتید، tRNA halves (tiRNA) با اندازه‌ی ۲۹ تا ۵۰ نوکلئوتید. RNAهای غیرکدکننده‌ی خانه‌دار به وفور در سلول بیان می‌شوند و عملکرد ژنتیکی سلول را تنظیم می‌کنند. microRNA (miRNA) ها با طول ۲۱ تا ۲۳ نوکلئوتید، small interfering RNA (siRNA) با طول ۲۰ تا ۲۵ نوکلئوتید، piwi-interacting RNA (piRNA) با طول ۲۶ تا ۳۲ نوکلئوتید، enhancer RNA (eRNA) با طول ۵۰ تا ۲۰۰۰ نوکلئوتید، long non-coding RNAs (lncRNA) با طول بیش از ۲۰۰

در این مقاله‌ی مروری به بررسی نقش تمایزی miRNA ها در سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سمت سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی پرداخته شده است.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی از سلول‌های بنیادی بالغ مزودرمی منشأ می‌گیرند که توانایی خودنوزایی آزمایشگاهی و تمایز به غضروف، چربی، استخوان و سلول‌های عصبی را تحت شرایط معین دارا می‌باشند. سلول‌های بنیادی به علت ظرفیت ایمونونسیستی بسیار پایین و ایمونومادبولیتوری (تنظیم سیستم ایمنی) که دارند، به‌طور کارآمدی پس از پیوند، توسط سیستم ایمنی به عنوان سلول‌هایی با منشأ خارجی شناخته نمی‌شوند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند از بافت‌های متعدد بدن استخراج گردند که از آن جمله می‌توان به مغز استخوان، چربی، ماهیچه، و غشای سینوویال اشاره کرد. در میان همه‌ی انواع سلول‌های بنیادی مزانشیمی، محبوب‌ترین آنها سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان هستند زیرا که به آسانی استحصال می‌شوند، یک منبع غنی و گسترده، سلول‌های بنیادی مزانشیمی عاری از مشکلات اخلاقی هستند بطور آتولوگ می‌توانند پیوند یابند (۲۲). سلول‌های بنیادی مزانشیمی قابلیت تمایز به انواع متعددی از سلول‌ها را در شرایط آزمایشگاهی دارا می‌باشند، این سلول‌ها بسته به گونه‌های متفاوت قادرند مارکرهای سطحی خاصی را بیان کنند (۲۵-۲۳). علاوه بر این، جداسازی و کشت نسبتاً راحتی دارند و به راحتی تکثیر می‌شوند و ثبات ژنتیکی بالای سلول‌های بنیادی مزانشیمی به گسترش آسان آزمایشگاهی آنها کمک می‌کند. در نهایت، بخاطر ظرفیت تمایز چندگانه، ایمونونسیستی پایین و قابلیت حمل و نقل بالا سلول‌های بنیادی مزانشیمی بعنوان منبعی ایده‌آل برای درمان بیماری‌های قلبی عروقی معرفی می‌گردند (۲۶، ۲۷). سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان همچنین به علت فعالیت پروتئین کموتاکسیک فاکتور ۱ مشتق از سلول‌های استرومال (SDF-1)، و گیرنده‌ی ۴ کموکاین CXC (CXCR4)، توانایی جایگری در منطقه‌ی انفارکتوسی بعد از پیوند را دارا می‌باشند (۲۸-۳۰)، نتیجتاً به‌طور معنی‌داری درمان بیماری‌های

نوکلئوتید، circular RNA (circRNA) با طول ۱۰۰ تا ۱۰۰۰۰ نوکلئوتید، و تهائتاً RNA Y، همگی در دسته‌بندی RNA های غیر کدکننده‌ی تنظیمی قرار می‌گیرند. RNA های غیر کدکننده‌ی تنظیمی به‌طور معمول مولکول‌های کلیدی تنظیمی در بیان ژن در سطح اپیژنتیک، رونویسی و پس از رونویسی عمل می‌کنند (۱۳-۱۰). اگرچه انواع مختلفی از RNA های غیر کدکننده‌ی تنظیمی شناخته شده‌اند اما miRNA ها نسبت به سایر انواع RNA های غیر کدکننده‌ی تنظیمی بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته شده‌اند بطور تقریبی حدود ۴٪ از ژنهای ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند اما بیش از یک سوم از ژنهای بیان شده ناشی از نسخه‌برداری را تنظیم می‌کنند و می‌توانند بعنوان مارکرهای زیستی برای بیماری‌ها نیز مورد استفاده قرار بگیرند (۱۵، ۱۴). microRNA ها نسبت به فعالیت اندونوکلئازی، ریبونوکلئازها مقاوم بوده و این ویژگی باعث ثبات آنها گردیده است (۱۶). با توجه به این که microRNA ها در بافت‌های مختلف دارای ثبات هستند و تشخیص آنها در بیماری‌های خاص آسان می‌باشد، می‌توانند برای بیماری‌های مختلف به‌عنوان بیومارکر باشند (۱۷). microRNA ها در تقسیم سلولی، آپوپتوز، تومورزایی و تعدادی از پردازش‌های پاتولوژی تأثیر دارند (۱۸). هر microRNA به‌طور بالقوه می‌تواند بیان چندین ژن را تنظیم کند، درحالی‌که یک ژن تنها، می‌تواند توسط microRNA های مختلف مورد هدف قرار گیرد، مطالعات اخیر نشان داده که microRNA ها منحصراً در داخل سلول نیستند بلکه در خارج سلول و مایعات بیولوژیکی مثل سرم و پلاسما موجود هستند (۱۹). بر اساس پژوهش‌های انجام شده، مشخص شده که microRNA ها نقش مهمی در واکنش‌های استرس اکسیداتیو، آنژیوژنز و آنکوژنز دارند، علاوه بر آن مشاهدات نشان می‌دهد که microRNA ها در بیماری‌های مختلف دچار تغییراتی چشم‌گیر می‌شوند (۲۰). این مولکول‌ها قابل شناسایی در سرم، بزاق، ادرار و پلاسما هستند (۲۱). microRNA های موجود در پلاسما به صورت بسته بندی شده در میکروویکولار قرار دارند، توزیع آنها به کمک میکروویکول، پروتئین و لیپوپروتئین می‌باشد که این پوشش جهت حفاظت آنها در مقابل فعالیت RNase محیط پلاسما است (۲۰).

ترجمه mRNA^۴ نقش دارند، snRNA^۵ و snoRNA^۶ که به ترتیب در پیرایش mRNA و تغییر rRNA نقش دارند و microRNA^۷ و siRNA^۸ها که مهار کننده ترجمه mRNAهای هدف می‌باشند (۳۳، ۳۴).

میکروRNAها (microRNA)

یک دسته از RNAهای غیرکدکننده‌ی تنظیمی مهم، که در بسیاری از پروسه‌های حیاتی مانند رشد، تمایز سلولی، تکثیر و مرگ سلولی نقش کلیدی دارند، آنها مولکول RNAهای کوچکی هستند که اولین بار در سال ۲۰۰۰ توسط Ambors با عنوان microRNA (miRNA) به دنیای علم معرفی شدند. شواهد نشان می‌دهد که miRNAها برای رشد و نمو و بقای موجودات زنده حیاتی هستند. miRNAها، RNAهای کوچک غیر کد کننده با طول ۱۹-۲۵ نوکلئوتید هستند که ۱-۳ درصد ژنوم پستانداران را تشکیل داده و قادر به تنظیم بیش از یک سوم از تمام ژن‌های کد کننده هستند (۴۱-۳۵). miRNAها رشد سلولی، تمایز سلولی و مرگ سلولی را با هدف قرار دادن mRNA اختصاصی تنظیم می‌کنند (۳۹، ۴۲، ۴۳). این RNAها معمولاً به یک توالی ۷-۲ نوکلئوتیدی حفظ شده در ناحیه غیر ترجمه شونده^۳ mRNA هدف متصل می‌شوند و ترجمه پس از رونویسی mRNA هدف را مهار می‌کنند (۴۶-۴۴). miRNAها در ژنوم انسانی در نواحی اینترونی ژن کد کننده، در اگزونها و ژن‌های غیر کد کننده جای دارند (۴۶). microRNAها توسط RNA پلیمراز II به صورت Pri-miRNAs رونویسی شده، در ساختار Pri-miRNAs کلاهدک و دم پلی A وجود دارد، سپس Pri-miRNAs به Pre-miRNAs با طول تقریباً ۷۰ نوکلئوتید تبدیل می‌شود. آنزیم RNase III به نام Drosha که برای فعالیت نیاز به کوفاکتوری به نام Pasha / DGCR8 دارد، این عمل تبدیل را انجام می‌دهد. Pre-miRNAs توسط Exportin 5 یکی از اعضای رسپتورهای انتقال دهنده هسته‌ای وابسته به Ran-GTP به سیتوپلاسم منتقل می‌شود (۴۹-۴۶).

³ Ribosomal ribonucleic acid

⁴ Messenger ribonucleic acid

⁵ Small nuclear ribonucleic acid

⁶ Small nucleolar ribonucleic acid

⁷ Small interfering ribonucleic acid

قلبی را تسهیل می‌کنند. اثر درمانی این سلول‌ها شامل یک سری مکانیسم‌های بعد از پیوند به میوکاردیوم ایسکمی است، تمایز و اتصال سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان به سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی و اندوتلیال‌ها؛ اثرات پاراکرین مرتبط با ترشح سیتوکین‌های متعدد مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، اینترلوکین-۶، فاکتور رشد مشتق از پلاکت، فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF)، فاکتور رشد هیپاتوسایت (HGF)، SDF-1 و فاکتور رشد شبه انسولینی (IGF) هستند که ترمیم عملکردی قلب را افزایش می‌دهند؛ بسیج سلول‌های بنیادی قلبی آتولوگ یا سلول‌های پیش‌ساز جهت تمایز به سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی و تکثیر تحت محیط میکرو بوسیله‌ی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان جهت بهبود مداوم عملکرد قلب ایجاد شده است؛ و مهار پاسخ‌های التهابی از طریق کاهش سطح سیتوکین‌ها و بیان ژن‌های مرتبط با التهاب جهت حفاظت از میوکاردیوم روی می‌دهد. در بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان بعد از سکته‌ی قلبی به میزان زیادی تمایز سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی اطراف منطقه‌ی آنفارکتوسی را افزایش داده، میزان عروق‌زایی بهبود یافته، مقاومت به آپاپتوز روی داده است و همچنین اثرات ضد فیبروزی اعمال می‌شود که به‌طورمعنی‌داری ترمیم ماهیچه‌ی قلبی را بعد از سکته‌ی قلبی بهبود بخشیده است (۳۱، ۳۲).

RNAهای غیر کد کننده^۱

اصطلاح RNAهای غیر کد کننده معمولاً برای RNAهایی به کار گرفته می‌شود که پروتئینی کد نمی‌کنند. RNAهای غیر کد کننده طیف گسترده‌ای از عملکردها که شامل کنترل دینامیکی کروموزوم، پیرایش، تصحیح، مهار رونویسی و تخریب mRNA دارند. درحالی‌که ۶۰-۷۰ درصد ژنوم پستانداران رونویسی می‌گردد، تنها حدود ۲ درصد ژنوم انسانی به پروتئین ترجمه می‌شود. RNAهای غیر کد کننده که تا کنون شناخته شده‌اند شامل tRNA^۲، rRNA^۳ که در

¹ Non coding ribonucleic acid

² Transfer ribonucleic acids

به ساختار کلاهیک رقابت می‌کند.

- پروتئین‌های Argonaue باعث جذب $eIF6^{11}$ می‌شوند که مانع از پیوستن زیر واحدهای ریبوزومی بزرگ از به زیر واحد کوچک ریبوزومی می‌شوند.

- پروتئین‌های Argonaue با داندیله کردن mRNA مانع از تشکیل لوپ بسته mRNA که لازمه ترجمه mRNA می‌شوند.

- miRNA ها ابتدا داندیله شدن و سپس جدا کردن کلاهیک mRNA را شروع می‌کنند (۵۴-۵۶).

- mRNA ها در اجسام P که جایگاه عملکردی مهار ترجمه و تخریب mRNA با مکانیسم‌های مختلف از جمله مکانیسم با واسطه miRNA آزاد می‌شوند (۵۷).

بیان miRNA در سلول‌های بنیادی رویانی و سلول‌های بنیادی مزانشیمی

miRNA ها در فرآیندهای متعدد، مرتبط با عملکرد سلول‌های بنیادی، نظیر تکثیر سلولی، تمایز و آپاپتوز فعالیت می‌کنند. miRNA های خوشه‌ی ۲۹۵-۲۹۰ با بیان بالا در سلول‌های بنیادی رویانی مشاهده شده‌اند (۵۸). آنها سبب افزایش تکثیر از طریق انتقال از فاز G1 به S در چرخه‌ی سلولی می‌شوند و سبب حفظ پرتوانی سلول‌های بنیادی رویانی می‌شوند (۵۹، ۶۰). خاموش نمودن اعضای خانواده‌ی let-7 miRNA در سلول‌های سوماتیک موشی سبب افزایش میزان بازبرنامه‌ریزی به‌سوی سلول‌های بنیادی پرتوان القایی می‌شود (۶۱). معرفی miR-294، miR-291-3p و miR-295 همراه با فاکتورهای نسخه‌برداری Oct4، Sox2 و klf4 سبب افزایش کارایی بازبرنامه‌ریزی به‌سوی سلول‌های بنیادی پرتوان القایی شده است (۶۲). امکان بازبرنامه‌ریزی مجدد سلول‌ها به سمت سلول‌های پرتوان بدون ترانسفکت با ویروس از طریق ترانسفکت مستقیم سلول‌های موشی با miRNAهایی از قبیل: اعضای خانواده‌ی miR-200c، miR-302s و miR-369s به سلول‌های استرومال چربی وجود دارد (۶۲). با این حال، راندمان تمایززدایی در مقایسه با روش‌های ترانسفکت با ویروس، به‌ویژه در سلول‌های فیبروبلاست انسانی کاهش یافته بود (۶۲).

¹¹ eukaryotic translation initiation factor 6

Pre-miRNAs در سیتوپلاسم به‌وسیله یک آنزیم RNAase III به نام Dicer به miRNA دو رشته‌ای با طول ۱۹-۲۵ نوکلئوتید تبدیل می‌شود. این miRNA دو رشته‌ای توسط آنزیم هلیکازی تک رشته‌ای می‌شود، سپس انتهای ۳'، miRNA در RISC^۸ قرار گرفته و به کمک پروتئین Argonaute بیان ژن را تنظیم می‌کند (۴۶). miRNAها بر اساس شباهتی که در توالی هسته ناحیه ۵' دارند (معمولاً شامل توالی ۲ تا ۸ است) به خانواده‌های مجزا طبقه‌بندی می‌شوند چون که شناسایی هدف miRNAها بستگی به توالی همین منطقه دارد (۵۰، ۵۱). از آنجائی که miRNAها برای شناسایی هدف نیاز مکمل بودن صددرصدی ندارند، یک miRNA قادر است که تعداد زیادی mRNA را تنظیم کند. miRNAها می‌توانند با تنظیم تنها یک ژن یا از طریق تنظیم هم‌زمان و هماهنگ گروهی از اهداف منجر به ایجاد یک فنوتیپ خاص شوند. miRNAها می‌توانند هر mRNA هدف را تنها تا حدی (بین ۳۰ تا ۵۰ درصد) تنظیم کنند، اما تنظیم هماهنگ تعداد زیادی RNA هدف آنها را قادر می‌سازد تا در تغییر یک فنوتیپ به شکل موثری قابل استفاده باشند، این توانایی برای تنظیم بیان یک شبکه از ژن‌ها یادآور درمان ترکیبی^۹ است (۵۲). به نظر می‌رسد هر miRNA بیش از ۲۰۰ ژن هدف دارد، بنابراین بخش بزرگی از ژنوم انسانی توسط miRNAها تنظیم می‌شوند (۵۳).

مکانیسم‌های عملکرد microRNA

miRNA ها با چندین مکانیسم ترجمه mRNA (سنتز پروتئین) را مهار می‌کنند:

۱. مهار پس از شروع ترجمه:

 - مهار ترجمه mRNA هدف از طریق تفکیک زودرس ریبوزوم یا از طریق تخریب هم‌زمان پروتئین با ترجمه صورت می‌گیرد، در این مدل پیشنهاد می‌شود که ترجمه مهار نمی‌شود بلکه زنجیره پلی‌پپتیدی در حال تولید هم‌زمان تخریب می‌شود.
 - ۲. مهار شروع ترجمه:

 - پروتئین‌های Argonaue با $eIF4E^{10}$ برای اتصال

⁸ RNA-induced silencing complex

⁹ Recombinant Therapy

¹⁰ eukaryotic translation initiation factor 4E

باشند (۷۰، ۷۱). با این حال، نقش miRNAها در تمایز به سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان همچنان ناشناخته باقی مانده است.

در مطالعه‌ی Zhao و همکاران مشخص گردید که miR-1a تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان را به سلول‌های میوکاردیال ارتقا می‌بخشد. نتایج آنها نشان داد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان می‌تواند به سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی با شرایط ویژه‌ی محیط کشت تمایز پیدا کند، اما زمانی که افزایش بیان miR-1a روی دهد، کارآمدتر خواهد شد. همچنین آنها ثابت کردند که Delta-like 1 مهارکننده‌ی کلیدی دخیل در بیان ژن miR-1a در طول تمایز کاربومیوسایت است و اینکه miR-1a می‌تواند بیان Delta-like 1 با هدف قرار دادن 3' UTR کاهش داده که منجر به افزایش بیان ژن پروتئین میوکاردیوم شد (۷۲).

Cai و همکارانش نشان دادند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان از طریق هم‌کشتی با سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی‌ها به سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی تبدیل می‌شوند، و مارکرهای اختصاصی از قبیل پپتید ناتیوتیک دهلیزی (ANP)، تروپونین T قلبی (cTnT)، زنجیره‌ی آلفا میوزین سنگین (α -MHC) را طی فرایند تمایز شناسایی کردند. آنالیز miRNA نشان داد که سطوح miR-124 در طول تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان به سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی افزایش یافته بود. سپس آنها آزمایشات عملکردی را بر روی بود یا نبود miR-124 انجام دادند و دریافتند که مهار بیان miR-124 با کمک الیگونوکلوئوتید آنتی‌سنس AMO-124 تغییرات معکوسی در بیان ژنهای قلبی روی داد و تمایز به سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی‌ها مهار شده است. مطالعات بیشتر نشان داد که miR-124 ناحیه 3' UTR STAT3 را مورد هدف قرار می‌دهد و بنابراین سبب سرکوب بیان پروتئین STAT3 می‌شود اما بر سطح mRNA آن اثری نگذاشته بود. استفاده از مهارکننده‌های STAT3 یعنی AG490، WP1066 و S3I-201 مشابه با سرکوب miR-124 افزایش بیان ژن‌های قلبی را کاهش داده بود (۷۳).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی بیان ناپیوسته‌ای از پروفایل miRNAها دارند که برای خودنوزایی و پرتوانی مهم هستند (۶۳). miR125b محرک تمایز سلولی در سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی نیست بلکه در بهبود زنده‌مانی این سلول‌ها فعالیت می‌کند و سبب قطع سیگنال‌های چسبندگی ماتریکس خارج سلولی؛ روندی که آپاپتوز را فعال می‌کند می‌شود. miR125b با فعال نموده سیگنال mek/erk و کاهش بیان p53 سبب کاهش میزان آپاپتوز می‌شود (۶۴). سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان موش صحرایی تحت هیپوکسی یا محرومیت از سرم؛ شرایطی که منجر به شبیه‌سازی ایسکمی و القای آپاپتوز می‌شود. در طی هیپوکسی یا محرومیت از سرم بیان miR-21، miR-23a و miR-210 افزایش یافته بود احتمالاً با مهار وقوع آپاپتوز در سلول‌های بنیادی مزانشیمی در ارتباط است، در میان آنها miR-21 و miR-23a زنده‌مانی را از طریق مهار کاهش $\Delta\Psi_m$ افزایش می‌دهند (۶۵). در مطالعات متعددی تاثیر miRNA بر تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به اثبات رسیده است. با این حال در ارتباط با تاثیر آنها در خودنوزایی، تکثیر و زنده‌مانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی اطلاعات اندکی وجود دارد. Koh و همکاران گزارش کردند که خانواده‌ی let-7 احتمالاً نقش مهمی در خودنوزایی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از سلول‌های بنیادی رویانی انسانی طی آنالیز توالی‌یابی بیان پروفایل miRNAها بازی می‌کند (۶۶). با افزایش بیان miR-193 تکثیر سلول‌های بنیادی مزانشیمی افزایش یافته اما بر آپاپتوز و سطح تمایز اثری ندارد (۶۷). بیان miR-133a در سلول‌های بنیادی مزانشیمی سبب افزایش ۱۰ برابری تکثیر این سلول‌ها شده است (۶۸).

نقش micro-RNAها در تمایز سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی به سلول‌های بنیادی مزانشیمی

مطالعات پیشین نشان داده که miRNAها می‌توانند نقش معنی‌داری در نمو، تمایز، تکثیر و آپاپتوز بازی کنند (۶۹). مطالعات همچنین ثابت کرده‌اند که miRNAها می‌توانند در تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان نیز دخالت داشته

بنیادی رویانی یا سلول‌های بنیادی قلبی، بیان ژن‌های قلبی از قبیل: *Nkx2.5*، *Gata4*، *Mef2c* را افزایش داده بود (۸۲-۸۰). در مطالعه‌ی Zhang و همکاران در سال (۲۰۱۲)، افزایش بیان *miR-499* در سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان موش صحرایی، بیان ژنهای ویژه‌ی قلبی از قبیل *Nkx2.5*، *Gata4*، *Mef2c* و *cTnI* را افزایش داده بود و نسبت β -catenin فسفریله شده/دی فسفریله شده را در چرخه‌ی هدایتی Wnt/β -catenin را کاهش داده بود، و منجر به فعال‌سازی چرخه شده بود. همچنین در این مطالعه، خاموش کردن بیان *Dvl*، یک آداپتور مولکولی در چرخه‌ی هدایتی Wnt/β -catenin، به‌طور جزئی سبب کاهش عملکردی *miR-499* و کاهش بیان ژنهای ویژه‌ی قلبی شده بود (۸۳). در مطالعه‌ی Neshati و همکاران در سال (۲۰۱۸)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان انسانی با وکتور لنتی‌ویروس کدکننده‌ی *miR-499a-3p* یا *miR-499a-5p* ترانس‌داکت شدند، آزمایشات آنها نشان داد که سلول‌های ترانس‌داکت شده با *miR-499a-5p* فنوتیپ شبه‌میوسایتی را نشان دادند و بیان مارکرهای سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی نظیر α -اکتینین و تروپونین I قلبی، بعنوان مارکرهای تمایزی در آنها افزایش یافته بود (۸۴). در مطالعه‌ی Yang و همکاران در سال (۲۰۱۸)، افزایش بیان *miR-21* در سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان موش صحرایی، میزان بیان مارکرهای قلبی از جمله تروپونین I قلبی را افزایش داده بود، از طرفی افزایش بیان *miR-21* سبب افزایش میزان تکثیر سلول‌های بنیادی مزانشیمی و کاهش میزان آپاپتوز در این سلول‌ها شده بود (۸۵).

خانواده *miR1/133* در سطوح بالا در قلب یافت می‌شود، اما آنها اثرات معکوسی دارند: *miR-1* سبب ارتقای تمایز به سلول‌های قلبی شده درحالی‌که *miR-133* سبب توقف تمایز به سلول‌های قلبی می‌گردد. در آزمایشات پیشین نشان داده شده که پروتئین Jagged-1 می‌تواند سیگنال Notch را فعال کرده و تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان به سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی را در شرایط آزمایشگاهی و درون تنی ارتقا بخشد (۸۶)، و *miR-1* می‌تواند سبب ارتقای تمایز میوکاردیال، در سلول‌های بنیادی از طریق

Shen و همکاران دریافتند که بیان *miR1-2* بطور معنی‌داری پس از افزودن 5-azacytidine افزایش یافته بود. به منظور مشخص ساختن نقش *miR1-2* در تعدیل تمایز به سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی، *miR1-2* به سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان انتقال داده شد و این سلولها به سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی القا شدند که ژنهای ویژه‌ی قلبی نظیر *GATA4*، تروپونین I قلبی و *Nkx2.5* را بیان می‌کردند. مطالعات بیشتر نشان داد که *miR1-2* می‌تواند سبب فعال شدن چرخه‌ی هدایتی Wnt/β -catenin گردد، درحالی‌که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان پیش تیمار شده با مهارکننده‌ی چرخه‌ی Wnt/β -catenin یعنی *LGK-974* می‌تواند سبب ضعیف شدن فرایند تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان به سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی گردد. در مجموع، *miR1-2* سبب تنظیم تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی از طریق چرخه‌ی هدایتی Wnt/β -catenin شده است (۷۴).

*miRNA*ها می‌توانند در بیان ژن و نمو سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی‌ها و تمایز سلول‌های بنیادی از جمله سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان مشارکت کنند (۷۵). برای مثال، *miR-23b* سبب مهار تمایز به استخوان سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از استخوان از طریق هدف‌گیری *Runx-2* در طول تیمار با $TNF-\alpha$ عمل می‌کند (۷۶).

یکی دیگر از *miRNA*هایی که می‌تواند در تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی‌های قلبی مشارکت داشته باشد *miR-499* است که از یک اینترون زنجیره‌ی سنگین میوزین 7B نسخه‌برداری می‌شود و در بطن‌های قلبی به وفور یافت می‌گردد. *miR-499* بیان میوزین را در قلب موش و انسان تنظیم می‌کند (۷۷-۷۹) و به‌میزان بالایی در میان گونه‌های مختلف حفاظت شده است و پیشنهاد شده که نقش مهمی در نمو قلب بازی می‌کند. *miR-499* احتمالاً تمایز به قلب را در انسان تنظیم می‌کند. در سلول‌های پیش‌ساز سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی، بیان افزایش یافته‌ی *miR-499* تمایز به ماهیچه‌ی قلبی را از طریق *Sox-6* و *Rod1* در شرایط آزمایشگاهی ارتقا می‌بخشد (۷۷). همچنین افزایش بیان *miR-499* در سلول‌های

هدف‌گذاری Dll-1، نوعی لیگاند بیان شده در سلول‌های بنیادی، گردد (۸۷). چرخه‌ی هدایتی Wnt نقش ضروری در نمو سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی‌ها دارد و β -catenin می‌تواند سبب ارتقای پیدایش قلب در دروزوفیلا گردد (۸۸). چرخه‌ی هدایتی Wnt همچنین تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان تنظیم می‌کند (۸۹). miR-29c-3p بطور معنی‌داری افزایش بیان داشته و می‌تواند تمایز به استخوان را در سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان موش صحرایی را با هدف‌قرار دادن Dishevelled-2، یک میانجی کلیدی چرخه‌ی هدایتی Wnt/ β -catenin، در یک محیط هایپرلیپیدمیا تنظیم کند (۹۰، ۹۱). STAT3 نقش معنی‌داری در خودتجدیدی، تمایز و فعالسازی پاراکرین سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان بازی می‌کند (۹۲، ۹۳). فعالسازی STAT3 می‌تواند سبب افزایش تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان شود و سبب عملکرد بهتر میوکاردیوم آنفارتوسی گردد. miR-124 فعالسازی STAT3 را تنظیم نمود و در حقیقت بر تمایز میوژنیک سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان اثر می‌گذارد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان تیمار شده با miRNAها ژنهای ویژه‌ی قلبی را بیان نموده اما این سلولها مورفولوژی کامل سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی را ندارند، که نشان دهنده‌ی نیاز به بررسی‌های بیشتر جهت انجام است.

هدف‌گذاری Dll-1، نوعی لیگاند بیان شده در سلول‌های بنیادی، گردد (۸۷). چرخه‌ی هدایتی Wnt نقش ضروری در نمو سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی‌ها دارد و β -catenin می‌تواند سبب ارتقای پیدایش قلب در دروزوفیلا گردد (۸۸). چرخه‌ی هدایتی Wnt همچنین تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان تنظیم می‌کند (۸۹). miR-29c-3p بطور معنی‌داری افزایش بیان داشته و می‌تواند تمایز به استخوان را در سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان موش صحرایی را با هدف‌قرار دادن Dishevelled-2، یک میانجی کلیدی چرخه‌ی هدایتی Wnt/ β -catenin، در یک محیط هایپرلیپیدمیا تنظیم کند (۹۰، ۹۱). STAT3 نقش معنی‌داری در خودتجدیدی، تمایز و فعالسازی پاراکرین سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان بازی می‌کند (۹۲، ۹۳). فعالسازی STAT3 می‌تواند سبب افزایش تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان شود و سبب عملکرد بهتر میوکاردیوم آنفارتوسی گردد. miR-124 فعالسازی STAT3 را تنظیم نمود و در حقیقت بر تمایز میوژنیک سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان اثر می‌گذارد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان تیمار شده با miRNAها ژنهای ویژه‌ی قلبی را بیان نموده اما این سلولها مورفولوژی کامل سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی را ندارند، که نشان دهنده‌ی نیاز به بررسی‌های بیشتر جهت انجام است.

RNAهای بلند غیرکدکننده نقش مهمی در فرآیندهای فیزیولوژیکی متعدد بازی می‌کنند. امروزه، IncRNA H19 تمایز استخوانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان را از طریق miR-138 مدیریت می‌کند (۹۴). این ممکن است نشان دهنده یک استراتژی جدید جهت القای تمایز سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان از طریق miRNAها باشد.

Martins و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که miR-199b-5p بر سیگنال‌دهی سلولی قلبی و بیان ژن اثر دارد (۹۵). همچنین Du و همکاران (۲۰۱۶) کشف کردند که miR-199b-5p می‌تواند نقش مهمی در نمو قلبی بازی کند. علاوه بر این مشخص شده که miR-

چالش‌ها و چشم‌اندازها

یکی از شایع‌ترین علل مرگ در جهان و از جمله ایران بیماری‌های قلبی عروقی است، که با توجه به اهمیت این بیماری پیشگیری از شیوع و درمان آن امری بسیار مهم و حیاتی می‌باشد. استفاده از روش‌های درمانی مناسب جهت کنترل و کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی یکی از راه‌کارهای مهم جهت افزایش طول عمر و بقای بیماران قلبی عروقی می‌باشد. طی سالیان اخیر مطالعات متعددی جهت تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سمت سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی با روش‌ها و ابزارهای مختلف انجام شده که از آن جمله می‌توان به عوامل متعددی شیمیایی القاکننده، حدواسط‌های کشت، سیتوکین‌ها و miRNAها اشاره نمود. همچنین این مطالعات نشان داده است که سیستم‌های کشت توام و غیر مستقیم با سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی و سایر سلول‌های قلبی به منظور بهره‌مندی از فاکتورهای مترشحه توسط این سلول‌ها می‌تواند تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی را به سلول‌های شبه ماهیچه‌ی قلبی افزایش دهد (۲۶، ۹۸). برخی از این القاکننده‌های تمایزی مانند 5-azacytidine دارای راندمان بسیار اندک می‌باشد. miRNA از جمله القاکننده‌های تمایزی هستند که می‌توانند راندمان تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی را برای اهداف تمایزی و درمانی بهبود بخشند. مطالعات

Tu JV. Regional variation in self-reported heart disease prevalence in Canada. *Can J Cardiol.* 2005;21:1265-1271.

5. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med* 2008;358:1370-1380.

6. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: Mechanisms: Part 1 of 2. *Circulation.* 2013;128:388-400.

7. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: Focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol.* 2013;29:168-181.

8. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Talajic M, Arnold JM, Sullivan S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-2395.

9. Wells G, Parkash R, Healey JS, Talajic M, Arnold JM, Sullivan S, et al. Cardiac resynchronization therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Med Assoc J.* 2011;183:421-429

10. Peschansky VJ, Wahlestedt C. Non-coding RNAs as direct and indirect modulators of epigenetic regulation. *Epigenetics.* 2014;9:3-12.

11. Zhang P, Wu W, Chen Q, Chen M. Non-Coding RNAs and their Integrated Networks. *J Integr Bioinform.* 2019; 16(3): 20190027.

12. Cech TR, Steitz JA. The noncoding RNA revolution – trashing old rules to forge new ones. *Cell.* 2014;157:77-94.

13. Ponjavic J, Ponting CP, Lunter G. Functionality or transcriptional noise? Evidence for selection within long noncoding RNAs. *Genome Res.* 2007;17:556-65.

14. Ling H, Fabbri M, Calin GA. MicroRNAs and other non-coding RNAs as targets for anticancer drug development. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(11):847-865.

15. Bentwich I, Avniel A, Karov Y, Aharonov R, Gilad S, Barad O, et al. Identification of hundreds of conserved and non-conserved human microRNAs. *Nat Genet.* 2005; 37: 766-770

16. Jairajpuri DS, Almawi WY. MicroRNA expression pattern in pre-eclampsia. *Mol Med Rep.* 2016;13(3):2351-8.

17. Tagoma A, Alnek K, Kirss A, Uibo R, Haller-Kikkatalo K. MicroRNA profiling of second trimester maternal plasma shows upregulation of miR-195-5p in patients with gestational diabetes. *Gene.* 2018.

18. Muralimanoharan S, Maloyan A, Myatt L. Mitochondrial function and glucose metabolism in the placenta with gestational diabetes mellitus: role of miR-143. *Clin Sci.* 2016:CS20160174.

19. Sebastiani G, Guarino E, Grieco GE, Formichi C, Delli Poggi C, Ceccarelli E, Dotta F. Circulating

بیشتری لازم است که نقش miRNA را در سلول‌های بنیادی مزانشیمی در تنظیم خودنوزایی، تکثیر، تعدیل سیستم ایمنی، فعالیت جایگیری و ترمیم و تمایز را مشخص نماید. همچنین مطالعات عملکردی دقیقی برای تعیین نقش miRNAها در افزایش و کاهش تنظیم تمایز این سلول‌ها خصوصاً در تمایز به سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی ضروری به نظر می‌رسد. شناسایی ژن‌های هدف miRNA به فهم بهتر بیولوژی سلول‌های بنیادی مزانشیمی و تسهیل نمو آنها در درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی کمک کننده است.

نتیجه‌گیری

سلول‌های بنیادی از ارزش درمانی بسیار بالایی برای بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های قلبی عروقی برخوردار می‌باشند، از بین سلول‌های بنیادی، سلول‌های بنیادی بالغ به‌ویژه سلول‌های بنیادی مزانشیمی به خاطر استخراج آسان، عدم مشکلات اخلاقی و عدم رد پیوند بسیار مورد توجه می‌باشند، از طرفی میکروRNAهای مختلف نقش‌های متفاوتی در کنترل عملکرد این سلول‌ها خصوصاً در طی فرایند تمایز بازی می‌کنند. این مطالعه بر نقش میکروRNAها در تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سمت سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی متمرکز شده است. با وجود مطالعات بسیار در این زمینه، همچنان ناشناخته‌های بسیاری در این رابطه وجود دارد. در مجموع، مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که میکروRNAها در تعیین سرنوشت سلول‌های بنیادی می‌توانند نقش بسزایی داشته باشند.

References

1. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1397-1402.
3. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003.
4. Chow CM, Donovan L, Manuel D, Johansen H,

microRNA (miRNA) expression profiling in plasma of patients with gestational diabetes mellitus reveals upregulation of miRNA miR-330-3p. *Front Endocrinol.* 2017;8:345.

20. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial MiR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes novelty and significance. *Circ Res.* 2010;107(6):810-7.

21. Liu Y, Gao G, Yang C, Zhou K, Shen B, Liang H, Jiang X. The role of circulating microRNA-126 (miR-126): a novel biomarker for screening prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2014;15(6):10567-77.

22. Soltani L, Rahmani HR, Daliri Joupari M, Ghaneialvar H, Mahdavi AH, Shamsara M, et al. Evaluation of the effect of Chir99021 on proliferation of ovine fetal mesenchymal stem cells isolated from bone-marrow. *J Cell Tissue.* 2016; 6(4): 91-101.

23. Ghaneialvar H, Soltani L, Rahmani HR, Sahebghadam Lotfi A, Soleimani M. Characterization and classification of mesenchymal stem cells in several species using surface markers for cell therapy purposes. *Indian J Clin Biochem.* 2018;33(1):46-52.

24. Soltani L, RahmaniHR, Daliri Joupari M, Ghaneialvar H, Mahdavi AH, Shamsara M. Effects of different concentrations of reversine on plasticity of mesenchymal stem cells. *Indian J Clin Biochem.* 2020; 35: 188-196

25. Ghaneialvar H, Sahebghadam Lotfi A, Arjmand S, Soltani L, Kenarkoohi A, Zangeneh MM. Comparison of transduction efficiency among various cell types by a lentivector containing CMV promoter. *Comp Clin Pathol.* 2019; 28:1077-1085.

26. Soltani L, RahmaniHR, Daliri Joupari M, Ghaneialvar H, MahdaviAH, Shamsara M. Ovine fetal mesenchymal stem cell differentiation to cardiomyocytes, effects of co-culture, role of small molecules; reversine and 5-azacytidine. *Cell Biochem Funct* 2016; 34(4):250-61.

27. Soltani L, RahmaniHR, Daliri Joupari M, Ghaneialvar H, MahdaviAH, Shamsara M. Effects of 5-Azacytidine on Differentiation of Ovine Mesenchymal Stem Cells. *Int J Stem Cell Res Transplant.* 2015; 03(2), 96-100

28. Won YW, Patel AN, Bull DA. Cell surface engineering to enhance mesenchymal stem cell migration toward an SDF-1 gradient. *Biomaterials.* 2014;35(21):5627-35.

29. Wu Y, Zhao RC. The role of chemokines in mesenchymal stem cell homing to myocardium. *Stem Cell Rev.* 2012;8(1):243-50.

30. Tong J, Ding J, Shen X, Chen L, Bian Y, Ma G, Yao Y, Yang F. Mesenchymal stem cell transplantation enhancement in myocardial infarction rat model under ultrasound combined with nitric oxide microbubbles. *PLoS One.* 2013;8(11):e80186.

31. Mao Q, Lin C, Gao J, Liang X, Gao W, Shen L, Kang L, Xu B. Mesenchymal stem cells overexpressing integrin-linked kinase attenuate left ventricular remodeling and improve cardiac function after myocardial infarction. *Mol Cell Biochem.* 2014;397(1-2):203-14.

32. Williams AR, Hatzistergos KE, Addicott B, McCall F, Carvalho D, Suncion V, Morales AR, Silva JD, Sussman MA, Heldman AW, Hare JM. Enhanced effect of combining human cardiac stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells to reduce infarct size and to restore cardiac function after myocardial infarction. *Circulation.* 2013;127(2):213-23.

33. Kumar A. RNA interference: a multifaceted innate antiviral defense. *Retrovirology* 2008; 5(1): 17.

34. Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA. *Hum Mol Genet* 2006; 15(1): 17-29.

35. Alvarez-Garcia I, Miska EA. MicroRNA functions in animal development and human disease. *Development* 2005; 132(21): 4653-62.

36. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res* 2009; 19(1): 92-105.

37. Wienholds E, Plasterk RH. MicroRNA function in animal development. *FEBS Letters* 2005; 579(26): 5911-22.

38. Valencia-Sanchez MA, Liu J, Hannon GJ, Parker R. Control of translation and mRNA degradation by miRNAs and siRNAs. *Genes Dev* 2006; 20(5): 515-24.

39. Holst LM, Kaczowski B, Gniadecki R. Reproducible pattern of microRNA in normal human skin. *Exp Dermatol* 2010; 19(8): e201-5.

40. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell* 2004; 116(2): 281-97.

41. Eulalio A, Huntzinger E, Izaurralde E. Getting to the Root of miRNA-Mediated Gene Silencing. *Cell* 2008; 132(1): 9-14.

42. Yi R, Fuchs E. MicroRNA-mediated control in the skin. *Cell Death Differ* 2010; 17(2): 229-35.

43. Yekta S, Shih I-h, Bartel DP. MicroRNA-Directed Cleavage of HOXB8 mRNA. *Science* 2004; 304(5670): 594-6.

44. Farh KK, Grimson A, Jan C, Lewis BP, Johnston WK, Lim LP, Burge CB, Bartel DP. The widespread impact of mammalian microRNAs on mRNA repression and evolution. *Science* 2005; 310(5755): 1817-21.

45. Kim VN. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005; 6(5): 376-85.

46. Sand M, Gambichler T, Sand D, Skrygan M, Altmeyer P, Bechara FG. MicroRNAs and the skin: Tiny players in the body's largest organ. *J Dermatol Sci* 2009; 53(3): 169-75.

47. Lee Y, Jeon K, Lee J-T, Kim S, Kim VN. MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization. *EMBO J* 2002; 21(17): 4663-70.
48. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom K-H, Lee S, Baek SH, Kim VN. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J* 2004; 23(20): 4051-60.
49. Gregory R, Chendrimada T, Shiekhattar R. MicroRNA Biogenesis: Isolation and Characterization of the Microprocessor Complex. In: Ying SY, editor. *MicroRNA Protocols: Humana Press*. 2006, P. 33-47.
50. Lewis BP, Shih Ih, Jones-Rhoades MW, Bartel DP, Burge CB. Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell* 2003; 115(7): 787-98.
51. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, pften flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120(1): 15-20.
52. Jackson A, Linsley PS. The therapeutic potential of microRNA modulation. *Discov Med* 2010; 9(47): 311-8.
53. Quinn SR, O'Neill LA. A trio of microRNAs that control Toll-like receptor signalling. *Int Immunol* 2011; 23(7): 421-5.
54. Pillai RS. MicroRNA function: Multiple mechanisms for a tiny RNA? *RNA* 2005; 11(12): 1753-61.
55. Chekulaeva M, Filipowicz W. Mechanisms of miRNA-mediated post-transcriptional regulation in animal cells. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21(3): 452-60.
56. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009; 136(4): 642-55.
57. MacFarlane LA, Murphy PR. MicroRNA: biogenesis, function and role in cancer. *Curr Genomics* 2010; 11(7): 537-61.
58. Houbaviv HB, Murray MF, Sharp PA. Embryonic stem cell-specific microRNAs. *DevCell* 2003; 5:351-358.
59. Wang Y, Baskerville S, Shenoy A, Babiarz JE, Baehner L, Blelloch R. Embryonic stemcell-specific microRNAs regulate the G1-S transition and promote rapid prolifer-ation. *Nat Genet* 2008; 40:1478-1483.
60. Lichner Z, Pall E, Kerekes A, Pallinger E, Maraghechi P, Bosze Z, Góczy E. The miR-290-295 cluster promotes pluripotency maintenance by regulating cell cycle phase distri-bution in mouse embryonic stem cells. *Differentiation* 2011; 81:11-24.
61. Melton C, Judson RL, Blelloch R. Opposing microRNA families regulate self-renewalin mouse embryonic stem cells. *Nature* 2010; 463:621-626.
62. Judson RL, Babiarz JE, Venere M, Blelloch R. Embryonic stem cell-specific micro-RNAs promote induced pluripotency. *Nat Biotechnol*, 2009; 27:459-461.
63. Miyoshi N, Ishii H, Nagano H, Haraguchi N, Dewi DL, Kano Y, Nishikawa S, Tanemura M, Mimori K, Tanaka F, Saito T, Nishimura J, Takemasa I, Mizushima T, Ikeda M, Yamamoto H, Sekimoto M, Doki Y, Mori M.. Reprogramming of mouse and human cells to pluripotency using mature microRNAs. *Cell Stem Cell*, 2011; 8:633-638.
64. Yu X, Cohen DM, Chen CS. miR-125b Is an adhesion-regulated microRNA that protects mesenchymal stem cells from anoikis. *Stem Cells*. 2012; 30(5): 956-64.
65. Suzuki Y, Kim HW, Ashraf M, Haider H. Diazoxide potentiates mesenchymal stem cell survival via NF-kappaB-dependent miR-146a expression by targeting Fas. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 299(4): H1077-82.
66. Koh W, Sheng CT, Tan B, Lee QY, Kuznetsov V, Kiang LS, Tanavde V. Analysis of deep sequencing microRNA expression profile from human embryonic stem cells derived mesenchymal stem cells reveals possible role of let-7 microRNA family in downstream targeting of hepatic nuclear factor 4 alpha. *BMC Genomics*. 2010; 11(suppl 1): S6.
67. Wang J, Huang W, Wu Y, Hou J, Nie Y, Gu H, Li J, Hu S, Zhang H. MicroRNA-193 proproliferation effects for bone mesenchymal stem cells after low-level laser irradiation treatment through inhibitor of growth family, member 5. *Stem Cells Dev*. 2012; 21(13): 2508-19.
68. Elnakish MT, Alhaider IA, Khan M. MicroRNAs in Mesenchymal Stem Cells. *Essentials of Mesenchymal Stem Cell Biology and Its Clinical Translation*, 2013; 101-126.
69. Wang K, Sun T, Li N, Wang Y, Wang JX, Zhou LY, Long B, Liu CY, Liu F, Li PF. MDRL lncRNA regulates the processing of miR-484 primary transcript by targeting miR-361. *PLoS Genet*. 2014; 10: e1004467.
70. Wu T, Zhou H, Hong Y, Li J, Jiang X, Huang H. miR-30 family members negatively regulate osteoblast differentiation. *J Biol Chem*. 2012; 287: 7503-11.
71. Kim YJ, Hwang SJ, Bae YC, Jung JS. MiR-21 regulates adipogenic differentiation through the modulation of TGF-beta signaling in mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue. *Stem Cells*. 2009; 27: 3093-102.
72. Zhao XL, Yang B, Ma LN, Dong YH. MicroRNA-1 effectively induces differentiation of myocardial cells from mouse bone marrow mesenchymal stem cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2016; 44: 1665-70.
73. Cai B, Li J, Wang J, Luo X, Ai J, Liu Y, Wang N, Liang H, Zhang M, Chen N, Wang G, Xing S, Zhou X, Yang B, Wang X, Lu Y. microRNA-124 regulates cardiomyocyte differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells via targeting STAT3 signaling. *Stem Cells*. 2012; 30: 1746-55.

74. Shen X, Pan B, Zhou H, Liu L, Lv T, Zhu J, Huang X, Tian J. Differentiation of mesenchymal stem cells into cardiomyocytes is regulated by miRNA-1-2 via WNT signaling pathway. *J Biomed Sci.* 2017;24:29.
75. Huang F, Tang L, Fang ZF, Hu XQ, Pan JY, Zhou SH. miR-1-Mediated Induction of Cardiogenesis in Mesenchymal Stem Cells via Downregulation of Hes-1. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:8510747.
76. Deng L, Hu G, Jin L, Wang C, and Niu H. Involvement of microRNA-23b in TNF-alpha-reduced BMSC osteogenic differentiation via targeting runx2. *J Bone Miner Metab.* 2018;36(6):648-660.
77. Sluijter JP, van Mil A, van Vliet P, Metz CH, Liu J, Doevendans PA, Goumans M. MicroRNA-1 and -499 regulate differentiation and proliferation in human-derived cardiomyocyte progenitor cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 859-868.
78. van Rooij E, Quiat D, Johnson BA, Sutherland LB, Qi X, Richardson JA, Kelm Jr RJ, Olson EN. A family of microRNAs encoded by myosin genes governs myosin expression and muscle performance. *Dev Cell.* 2009;17(5):662-73.
79. Bell ML, Buvoli M, Leinwand LA. Uncoupling of expression of an intronic microRNA and its myosin host gene by exon skipping. *Mol Cell Biol.* 2010; 30(8): 1937-1945.
80. Hosoda T, Zheng H, Cabral-da-Silva M, Sanada F, Ide-Iwata N, Ogórek B, Ferreira-Martins J, Arranto C, D'Amario D, del Monte F, Urbanek K, D'Alessandro DA, Michler RE, Anversa P, Rota M, Kajstura J, Leri A. Human cardiac stem cell differentiation is regulated by a microcrine mechanism. *Circulation.* 2011;123(12):1287-96.
81. Wilson KD, Hu S, Venkatasubrahmanyam S, Fu JD, Sun N, Abilez OJ, Baugh JJA, Jia F, Ghosh Z, Li RA, Butte AJ, Wu JC. Dynamic microRNA expression programs during cardiac differentiation of human embryonic stem cells: role for miR-499. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3(5):426-35.
82. Fu JD, Rushing SN, Lieu DK, Chan CW, Kong CW, Geng L, Wilson KD, Chiamvimonvat N, Boheler KR, Wu JC, Keller G, Hajjar RJ, Li RA. Distinct roles of microRNA-1 and -499 in ventricular specification and functional maturation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes. *PLoS One.* 2011;6(11):e27417.
83. Zhang LL, Liu J, Liu F, Liu WH, Wang YS, Zhu B, Yu B. MiR-499 induces cardiac differentiation of rat mesenchymal stem cells through wnt/b-catenin signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 20:420(4):875-81
84. Neshati Z, Mirahmadi M, Kerachian MA. MicroRNA-499a-5p Promotes Differentiation of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells to Cardiomyocytes. *Appl Biochem Biotechnol.* 2018;186(1):245-255.
85. Yang W, Zheng H, Dan J, Wang C, Xue S. Mesenchymal stem cells were affected by up-regulation of miRNA-21 in vitro. *Int J Clin Exp Pathol* 2018;11(1):27-37.
86. Li H, Yu B, Zhang Y, Pan Z, Xu W. Jagged1 protein enhances the differentiation of mesenchymal stem cells into cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;341:320-5.
87. Ivey KN, Muth A, Arnold J, King FW, Yeh RF, Fish JE, Hsiao EC, Schwartz RJ, Conklin BR, Bernstein HS, Srivastava D. MicroRNA regulation of cell lineages in mouse and human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell.* 2008;2:219-29.
88. Kim YS, Kim MJ, Koo TH, Kim JD, Koun S, Ham HJ, Lee YM, Rhee M, Yeo SY, Huh TL. Histone deacetylase is required for the activation of Wnt/beta-catenin signaling crucial for heart valve formation in zebrafish embryos. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;423:140-6.
89. Gwak J, Hwang SG, Park HS, Choi SR, Park SH, Kim H, Ha NC, Bae SJ, Han JK, Kim DE, Cho JW, Oh S. Small molecule-based disruption of the Axin/beta-catenin protein complex regulates mesenchymal stem cell differentiation. *Cell Res.* 2012;22:237-47.
90. Huang X, Li D, Wang Z, Huang Z, Dong X, Li C, Lan J. Study of microRNAs targeted Dvl2 on the osteoblasts differentiation of rat BMSCs in hyperlipidemia environment. *J Cell Physiol.* 2017.
91. Kapsimali M, Kloosterman WP, de Bruijn E, Rosa F, Plasterk RH, Wilson SW. MicroRNAs show a wide diversity of expression profiles in the developing and mature central nervous system. *Genome Biol.* 2007;8:R173.
92. Arminan A, Gandia C, Bartual M, Garcia-Verdugo JM, Lledo E, Mirabet V, Llop M, Barea J, Montero JA, Sepulveda P. Cardiac differentiation is driven by NKX2.5 and GATA4 nuclear translocation in tissue-specific mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev.* 2009;18:907-18.
93. Xu H, Yang YJ, Qian HY, Tang YD, Wang H, Zhang Q. Rosuvastatin treatment activates JAK-STAT pathway and increases efficacy of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in infarcted hearts. *Circ J.* 2011;75:1476-85.
94. Wu J, Zhao J, Sun L, Pan Y, Wang H, Zhang WB. Long non-coding RNA H19 mediates mechanical tension-induced osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells via FAK by sponging miR-138. *Bone.* 2017;108:62-70.
95. Martins PAD, Salic K, Gladka MM, Leptidis S, el Azzouzi H, Hansen A, Coenen-de Roo CJ, Bierhuizen MF, van der Nagel R, van Kuik J, de Weger R, de Bruin A, Condorelli G, Arbones ML, Eschenhagen T, De Windt L. MiRNA-199b targets the nuclear kinase Dyrk1a in an auto-amplification loop promoting calcineurin/NFAT signalling. *Nat*

Cell Biol, 2010; 12(12): 1220–31.

96. Du P, Dai F, Chang Y, Wei C, Yan J, Li J, et al. Role of miR-199b-5p in regulating angiogenesis in mouse myocardial microvascular endothelial cells through HSF1/VEGF pathway. Environ Toxicol Pharmacol. 2016; 47: 142–48

97. Dai F, Du P, Chang Y, Ji E, Xu Y, Wei C, et al. Downregulation of MiR-199b-5p Inducing Differentiation of Bone-Marrow Mesenchymal Stem Cells (BMSCs) Toward Cardiomyocyte-Like Cells via HSF1/HSP70 Pathway. Med Sci Monit. 2018 May 1;24:2700-2710.

98. Labovsky V, Hofer EL, Feldman L, Fernández Vallone V, García Rivello H, Bayes-Genis A, et al. Cardiomyogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal cells: Role of cardiac extract from neonatal rat cardiomyocytes. Differentiation. 2010 Feb; 79(2):93-101.