میکروRNAهای گردشی، بیومارکرهای ارزشمند در مایعات بیولوژیک بدن

مجید خوش میرصفا: گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکزتحقیقات ایمونولوژی، انستیتو ایمونولوژی و بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. khoshmirsafa.m@tak.iums.ac.ir

فرهاد سیف: گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکزتحقیقات ایمونولوژی، انستیتو ایمونولوژی و بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. farhad.seif@outlook.com

منیره محسن زادگان: گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. monirehmohsenzadegan@gmail.com

محمد نجفی: گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. nbsmmsbn@iums.ac.ir

کبری مختاریان: مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.k.mokhtarian@yahoo.com

***مهدی شکرآبی**: گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکزتحقیقات ایمونولوژی، انستیتو ایمونولوژی و بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول). shekarabi.m@iums.ac.ir، m_shekarabi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۶/۳/۲۳ تاریخ پذیرش: ۹۶/۶/۲۸

چکیده

میکروRNAها توالی‌های به شدت حفاظت شده و تک رشته‌ای، با طولی در حدود ۱۸-۲۵ نوکلئوتید هستند. نقش بسیار مهم میکروRNAها در تنظیم بیان ژنوم پس از مرحله رونویسی mRNAها به اثبات رسیده است. در مطالعات متعددی از جمله بدخیمی‌ها و بیماری‌های خودایمن تغییرات در بیان میکروRNAها در سلول‌ها و بافت‌ها و ارتباط آن‌ها با بیماری نشان داده شده است. میکروRNAها علاوه بر درون سلول در مایعات بدن در ترکیب با لیپوپروتئین‌ها و یا محصور در بسته بندی‌هایی از غشاء دولایه به نام اگزوزوم وجود دارند. در مایعات مختلف بدن مانند سرم و ادرار علی رغم حضور ریبونوکلئازهای فراوان میکروRNAهای گردشی پایدار بوده و قابل اندازه‌گیری به صورت کمی نیز می‌باشند. در چند سال اخیر، بررسی میکروRNAها گردشی در مایعات بیولوژیک بدن پنجره‌ای جدید از پژوهش‌ها، برای یافتن بیومارکرهایی جدید، بی‌خطر و غیرتهاجمی را در علم پزشکی گشوده است. هدف از نگارش مقاله مروری فوق، بررسی و تشریح بیان میکروRNAها در مایعات بیولوژیک بدن و علاوه بر آن توصیف مطالعات اخیر انجام گرفته در این زمینه برای شناخت و معرفی بیومارکرهایی کارامد در تشخیص و پیگیری درمان در بیماری های مختلف است.

کلیدواژه‌ها: میکروRNA، میکروRNAهای گردشی،مایعات بیولوژیک، بیومارکرها

مقدمه

میکروRNAها توالی‌هایی تک‌رشته‌ای کوتاه با اندازه‌ای در حدود ۱۸تا ۲۵ نوکلئوتید هستند (۱) و بخش عمده و مهمی از تنظیم بیان ژن‌ها، به نام تغییرات اپیژنتیک را به عهده دارند(۲و ۳). میکروRNAها بر پایداریmRNA، محصول رونویسی شده از ژن اثرگذاشته و سبب تغییرات گسترده دربیان محصول نهایی و عملکردی ژن‌ها می‌شوند(۴). تعداد میکروRNAهای کشف شده در مقابل تعداد ژن‌ها بسیار کمتر است. برآوردهای اولیه در تخمین تعداد ژن‌های ژنوم انسان در حدود یک صد هزار ژن بود، البته تا به امروز این رقم دستخوش اصلاحات فراوان شده و به چیزی در حدود ۲۲/۰۰۰ ژن کاهش پیدا کرده است (۵). این در حالی است که تا قبل از سال ۲۰۱۳ در حدود ۲۸۰۰ میکروRNA به ثبت رسیده بود. در حال حاضر با استفاده از تکنولوژی تعیین توالی و علوم بیوانفورماتیک احتمال وجود بیش از۳۰۰۰ جایگاه جدید دیگر برای میکروRNA در ژنوم انسان پیش‌بینی شده است و به زودی تعداد میکروRNA هایی که وجودشان از نظر عملکردی به اثبات می‌رسد به مراتب بیشتر خواهد شد(۶). هر میکروRNA می‌تواند چندینmRNA را مورد هدف قرار دهد؛ بدین ترتیب میکروRNAها نقش شگرفی در تنظیم فعالیت‌های سلول ایجاد خواهند نمود(۷). عملکرد میکروRNAها در تنظیم پاسخ‌های ایمنی، تکامل عصبی، تعمیرDNA، آپوپتوز، پاسخ در شرایط استرس‌های اکسیداتیو،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-12-11]

هیپوکسی بافتی، التهاب، تب، عفونت و بسیاری دیگر از فعالیت‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک به اثبات رسیده است(۸). با این حال عملکرد دقیق و اختصاصی میکروRNAها به‌صورت کامل و دقیق مشخص نشده است. چرا که می بایست برای نواختن یک ضرب آهنگ فعالیت فیزیولوژیک خاص در سلول، ارکسترسمفونی میکروRNAها به‌صورت شبکه ای پیچیده ولی منظم درکنار یکدیگر عمل کنند(۹-۱۱). فعالیت شبکه میکروRNA در سلول‌های بازیگر در پاسخ‌های ایمنی به مراتب وسیع تر بوده و تخمین زده می‌شود که بیش از دوسوم تنظیم و تغییرات بیان ژن‌ها وابسته به تنظیم میکروRNAها می‌باشد(۱۲).

غیرتهاجمی بودن (Noninvasive)، روش حساس و مقرون به صرفه برای اندازه‌گیری، پایداری در نمونه، اختصاصیت برای تشخیص بیماری، شناسایی قبل از ظهور علائم بیماری، قابل استناد و ترجمه از مدل های حیوانی به انسان، از ویژگی هایی است که برای یک بیومارکر مطلوب می‌توان ذکر نمود(۱۳و ۱۴). در حال حاضر اکثر بیومارکرهای مورد استفاده ساختار پروتئینی دارند (آنزیمی و یا آنتی ژن‌های پروتئینی) و بررسی پروتئین ها در نمونه‌های بالینی نیز با دشواری و محدودیت هایی همراه است. از جمله این مخاطرات می‌توان به تغییرات پس از ترجمه، حضور مقدار کم پروتئین مورد نظر در بین پروتئین‌های فراوان نمونه، روش‌های بررسی با حساسیت و اختصاصیت متفاوت(۱۵و ۱۶) اشاره نمود که سبب شده سایر ترکیبات مولکولی نیز به عنوان بیومارکر در نمونه‌های بالینی مورد توجه قرار گیرند(۱۷-۱۹).

درسال های اخیرنشان داده شد که بسیاری ازمیکروRNAهای درون سلول و یا بافت‌ها به‌صورت خارج سلولی و درمایعات بیولوژیک بدن نظیرپلاسما، ادرار و بزاق یافت می‌شوند (۲۰). بررسی‌های مختلف حاکی از ترشح هدفمند و منظم این میکروRNAها به‌صورت آزاد، ترکیب با برخی از پروتئین ها و یا محصور در بسته بندی‌هایی ازغشاءدولایه (وزیکول) در اندازه‌های مختلف به نام میکروزیکول یا نانووزیکول (اگزوزوم) می‌باشد (۲۱و ۲۲). همانند mRNA، بیان میکروRNAها در بافت‌های مختلف محدود و دارای الگویی خاص آن بافت (microRNA signature) می‌باشد (۲۰). به‌طور مثال miR-122 در بافت کبد و miR-124 در بافت عصبی فراوان تر از سایر بافت‌ها بیان می‌شوند(۲۳). در شرایط سلامت و پایدار، نیز مقدار و ترکیب (الگو) میکروRNAهای گردشی (circulating microRNA) در مایعات بدن ثابت، منظم و دارای الگوی بیانی خاص می‌باشد. هر گونه تغییرات فیزیولوژیک و یا پاتوفیزیولوژیک مانند التهاب و عفونت، خودایمنی و یا سرطان نیز می‌تواند سبب تغییر در بیان پروفایل میکروRNAها و تغییر الگوی بیان در مایعات بدن شود (۲۴و ۲۵). بررسی میکروRNAهای گردشی در مایعات بدن با توجه به پایداری در نمونه ها، الگوی منظم بیانی (اختصاصیت) و حساسیت در اندازه‌گیری به خصوص روش‌هایی که قابلیت تمایز حتی یک نوکلئوتید در تعداد کم کپی های نمونه را دارند سبب مطرح شدن بالقوه میکروRNAها به عنوان بیومارکرهای ارزشمند در تشخیص بیماری‌ها و بدخیمی‌ها شده است(۱۵و ۲۶). در مطالعات بسیاری میکروRNAهای گردشی در مایعات بدن به عنوان بیومارکرهای بالقوه ارزشمند در تشخیص بیماری، تعیین پیش آگهی و ارگان درگیر، پیگیری موفقیت در روند درمان مورد توجه و بررسی قرار گرفته اند(۲۶).

با توجه به اهمیت و کاربرد این مقوله در علوم پزشکی، هدف مقاله مروری حاضر، توصیف، بررسی و بحث پیرامون مطالعات انجام گرفته بر روی میکروRNAهای گردشی در مایعات بیولوژیک بدن در رابطه با شناسایی و معرفی بیومارکرهای جدید در بیماری‌های مختلف است. با توجه به اهمیت نمونه‌های سرم، بزاق و ادرار به علت دسترسی بهتر، غیرتهاجمی بودن و محتوای نوکلئوتیدی مناسب، تمرکز این مقاله بیشتر در پژوهش‌های انجام شده برای یافتن بیومارکری حساس و قابل اعتماد در نمونه‌های فوق الذکر می‌باشد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-12-11]

میکروRNAها و مایعات بیولوژیک

مایعات بیولوژیک در بدن انسان شامل پلاسما (سرم)، ادرار، بزاق، اشک، مایع مغزی نخاعی (CSF)، مایع پلور، خلط، مایع منی، مایع آمینیوتیک، شیر، آغوز، عرق، مایع حاصل از شستشوی ریه (Broncho Alveolar Lavage-BAL) می‌باشند. با توجه به کارایی و بازده کم روش‌های استخراج RNA از مایعات؛ بمراتب غلظت میکروRNAها که قسمتی از RNAتام نمونه می‌باشند، نیز کمتر می‌باشد. تعیین غلظت و کیفیت میکروRNAها و همچنین تمایز آن‌ها از قطعات نوکلئوتیدی تخریب شدهRNA نیز از دیگر دشواری ها در جداسازی و استخراج میکروRNAها از مایعات بدن می‌باشد(۲۷). فارغ از تکنیک استخراج، مقدار RNAتام استخراج شده از مایعات بیولوژیک بسیار متنوع است. مقدار RNAتام اندازه‌گیری شده در برخی نمونه ها نظیر مایع مغزی نخاعی(CSF) بسیار کم و در حدود ۱۰۰میکروگرم در لیتر (µg/L) است و در برخی نمونه‌های دیگر مانند شیر تا ۵۰/۰۰۰ میکروگرم در لیتر (µg/L) می رسد. وجود برخی مداخله کننده ها برای استخراج درمایعات بیولوژیک به ویژه درنمونه ادرار نیزسبب پایین آمدن کارایی استخراج می شود. به‌طورکلی ادرار، مایع مغزی نخاعی و اشک حاوی مقدار کمتریRNAتام نسبت به سایر مایعات بدن هستند(۲۸و ۲۹). از حیث تنوع و تعدادمیکروRNAهای مختلف در مایعات بیولوژیک، به‌طور شگفت انگیزی بزاق حاوی بیشترین تنوع در میکروRNAها است(۲۸و ۳۰)، به‌طوری‌که از پلاسما و حتی شیر که حاوی بیشترین غلظت RNAتام استخراج شده می‌باشند، نیز تنوع بیشتری در تعداد میکروRNAهای بزاقی وجود دارد. همچنین تنوع کمتری از میکروRNA در نمونه‌های ادراری، مایع مغزی نخاعی، مایع پلور (جنب) و مایع حاصل از شستشوی برونش ها (BAL) نسبت به سایر نمونه‌ها گزارش شده است (۲۸و ۳۱).

به دلایل نامشخص و به‌طور قابل‌توجهی مقدار چند میکروRNA در مایعات بدن از سایر نمونه‌ها بیشتر است. با اینکه منبع این میکروRNAها به‌طور دقیق مشخص نشده است ولی حضور این میکروRNA ها می‌تواند حاکی از عملکرد فیزیولویک و مشترک آن‌ها باشد(۳۲). این در حالی است که برخی از میکروRNAها به‌صورت اختصاصی در برخی از مایعات بدن یافت می‌شوند، به‌طوری‌که در سایر مایعات گزارش نشده و یا مقدار آن‌ها در آستانه اندازه‌گیری روش‌های حال حاضر نیست. از نظر تنوع در میکرو RNA ها منحصر بفرد، پلاسما از تنوع بیشتری برخوردار است (۳۳). تاکنون در حدود ۲۰ میکروRNA در سرم گزارش شده که در سایر مایعات بدن یافت نشده است. از جمله می‌توان به miR-224، miR-483-3p، miR-518f و miR-182 اشاره نمود (۳۴). البته به علت وجود سلول‌های متعدد در خون کامل که می‌تواند محتوای پلاسما را آلوده کند، می بایست در هنگام جدا سازی مراقبت های ویژه مانند عدم به کارگیری سرعت بالا در سانتریفوژ، دمای مناسب و زمان کوتاه برای جدا نمودن سلول‌ها از پلاسما را رعایت نمود. با استفاده از میکروRNAهای اختصاصی در سلول‌های خونی می‌توان از صحت آلوده نشدن پلاسما با میکروRNAهای سلولی اطمینان حاصل نمود. به‌طور مثال حضور miR-451 در پلاسما نشانه لیز گلبول‌های قرمز و علامتی از حضور سایر میکروRNAهای گلبول قرمز در نمونه سرم است. در همین ارتباط، چاه و همکاران در سال ۲۰۱۶ روش‌های مختلف بررسی همولیز در سرم را مقایسه نموده و نشان دادند که اندازه گیری miR-451 در سرم روش حساس تری نسبت به خوانش سرم در طول موج ۴۱۴ نانومتر توسط اسپکتروفوتومتری است(۳۵).

مقدار میکروRNA در نمونه ادرار، پایین است و تاکنون در شرایط سلامت، میکروRNAی اختصاصی در آن گزارش نشده است (۲۸). از نظر تنوع در میکروRNAهای منحصربه‌فرد علاوه بر ادرار، مایع برونکیال (BAL) و اشک نیز ضعیف هستند. البته ذکر این نکته لازم است که ممکن است مقدار کم میکرو RNAهای گزارش شده به علت نقص و حساسیت پایین روش‌های بررسی و اندازه‌گیری میکروRNAها باشد. با اینکه روش q-

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-12-11]

جدول ۱- غلظت RNA تام استخراج شده، مقدار و تنوع میکروRNA ها در مایعات مختلف بدن (۲۸، ۳۱)

شماره	†منبع نمونه	‡غلظت RNA تام استخراج شده (µg/L)	¶تعداد میکرو RNAهای گزارش شده	فراوان ترین میکروRNAهای گزارش شده	نمونه هایی از میکروRNAهای اختصاصی گزارش شده
۱	ادرار	۱۰۰	۲۰۰	miR-515-3p/miR-335*/miR-892a	-
۲	مایع مغزی نخاعی	۱۰۰	۲۰۰	/miR-515-3p/miR-•miR-335 892a	miR-577
۳	پلاسما (سرم)	۴۰۰–۳۰۰	۴۰–۲۵۰	•miR-335/miR-325/miR-377	miR-224/miR-483- /miR-•3p/miR-518f 551b/miR-182
۴	مایع پلور (جنب)	۵۰–۴۰۰	۲۰۰	miR-515-3p/miR-892a/miR- •223	-
۵	مایع آمنیوتیک	۵۰۰	۴۰–۲۵۰	•miR-518e/miR-335	miR-636/miR-92a- /miR-593* •1
۶	اشک	۵۰۰	۳۰۰	/miR-137•miR-335	miR-637
۷	آغوز	۶۰۰	۴۰۰	miR-509-5p/miR-181d/ miR- •335	/miR-10b* •miR-18a
۸	مایع صفاقی (پریتوئن)	۸۰۰	۴۰۰	miR-515-3p/ miR-892a/ miR- 134	•miR-129
۹	مایع حاصل ازشستشوی ریه	۱۲۰۰	۲۵۰	/miR-•miR-515-3p/ miR-335 509-5p	–
۱۰	بزاق	۲۵۰۰–۲۰۰۰	۵۰۰	/miR-892a/miR-•miR-335 515-3p	/miR-•miR-182 622/miR-141/miR- 26a
۱۱	مایع منی	۲۰/۰۰۰	۲۵۰	miR-518e/miR-590-3p/miR- 588b	miR-508-5p/miR- 644
۱۲	شیر	۵۰/۰۰۰	۲۵–۴۰۰	/miR-26a/miR-•miR-335 181d	-

†به ترتیب غلظت RNA تام استخراج شده، ‡میانه غلظت ها به صورت تقریب شده، ¶تعداد به صورت تقریب شده

PCR یکی از اختصاصی‌ترین و حساس‌ترین روش‌ها برای اندازه‌گیری میکروRNA می‌باشد ولی سایر تکنیک‌های مورد استفاده مانند میکروواری (Microarray) و RNA-Seq همانند روش q-PCR حساس نبوده و نیاز به تایید با روشq-PCR دارند(۳۶و ۳۷). غلظت و تنوع میکروRNAها در مایعات مختلف بدن در جدول ۱ به نمایش آمده است.

میکروRNAهای گردشی در سرم (پلاسما)

برخلاف سایر انواع RNA، میکروRNAها مولکول‌های پایدارتری هستند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که حداقل تا ۴۸ ساعت بعد از جداسازی سرم از سلول‌های خونی، میکروRNAها در دمای اتاق پایدار هستند. همچنین انجماد و ذوب نمودن متوالی نمونه، اثر منفی کمی بر روی مقدار میکروRNA می‌گذارد(۳۸و ۳۹). تغییر پروفایل بیانی میکروRNAهای گردشی سرم در مطالعات متعددی در بدخیمی‌ها گزارش شده است(۴۰و ۴۱). در این مطالعات نشان داده شد که این تغییر می‌تواند با نوع بدخیمی، محل بافت آسیب‌دیده و مدت زمان ایجاد بدخیمی متناسب باشد. منبع میکروRNAهای گردشی در سرم به خوبی مشخص نیست، برخی پژوهشگران معتقدند که میکروRNAهای گردشی نوعی ارتباط بین سلولی هستند که به‌صورت سیستمیک و پاراکرین عمل گفتمان سلول‌ها (Crosstalk) را با تنظیمی دقیق (Fine-Tuning) به عهده دارند(۴۲و ۴۳). در تایید این فرضیه یافته‌های جدید نشان دادند که میکروRNAها به‌صورت انتخابی توسط ماشین ترشحی سلول که وابسته به سرامید و اسفنگومیلیناز است، به محیط اطراف ترشح می‌شوند(۴۴). این میکروRNAهای گردشی در وزیکول‌هایی از غشاء دو لایه در اندازه‌های متفاوت به محیط آزاد می‌شوند و می‌توانند شرایط سخت مایعات بدن نظیر سرم را که حاوی مقادیر فراوانی از ریبونوکلئاز است را تحمل کرده تا عملکرد فیزیولوژیک خود را انجام دهند(۴۵و ۴۶).

بررسی میکروRNA های گردشی در خون؛ دو راهی سرم و پلاسما

مقدار و تنوع میکروRNAها در نمونه‌های سرمی از پلاسما بیشتر است. دلیل این افزایش آزاد شدن میکروRNAها از داخل سلول‌های خونی مانند گلبول‌های قرمز، لکوسیت‌ها و پلاکت‌ها در خلال فرآیند انعقاد خون است. فرآیند انعقاد در واقع محیط پر از استرسی (Stressful environment) برای سلول‌های خونی است (۴۷) که طی آن سلول‌ها تحریک به ترشح میکروRNAها به محیط

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-12-11]

مـی‌شـوند. همچنـین بـا توجـه بـه تعـداد زیـاد گلبول‌های قرمز و محتوای میکـروRNAی آن‌هـا، می‌توان گلبول‌های قرمـز را منبـع بـالقوه‌ای بـرای آلودگی میکروRNAهـای سـرمی در نظـر داشـت. پلاکت‌ها فاقد هسته هسـتند بـااین‌حـال بـرخلاف انـدازه کوچکشـان غنـی از مولکـول‌هـایRNA و میکـروRNA مـی‌باشـند. تـاکنون بـیش از ۵۰۰ میکروRNA مختلف در پلاکت‌ها یافت شده اسـت (۴۸). با توجه به مطالب گفته شده به نظر می‌رسد فرآیند جداسازی

سلول‌هـا بـدون آغـاز فرآینـد انعقـادی اسـترس کمتری به سلول‌ها وارد می‌کنـد و پلاسـما نمونـه مناسـب‌تـر و خـالص‌تـری بـرای بررسـی‌هـای میکروRNAها می‌باشد.

مطالعـه میکـروRNAهـای گردشـی در بدخیمی‌ها، بیماری‌های خود ایمن و عفونت‌ها

در نخسـتین مطالعـات، پروفایـل بیـانی میکروRNAها در بافت‌ها و مقاطع بافتی (بیوپسی) بررسـی شـدند (۴۹). بـه‌طـور قابـل‌تـوجهی میکروRNAها در مقـاطع بـافتی پارافینـه فـیکس شده در فرمالین (FFPE) مقـاوم هسـتند(۵۰). در زمـان کوتـاهی تعـداد مطالعـات بـرای بررسـی میکروRNAها به عنوان بیومـارکر بـدخیمی‌هـا در نمونه‌های بافتی افزایش چشـمگیری داشـت.miR-21 از معـروف‌تـرین و برجسـته‌تـرین میکروRNAهایی است که در پیشرفت و پیـدایش سـرطان‌هـا اهمیـت دارد. جلـوگیری از بیـان ایـن میکروRNA سبب فعال شدن آنزیم کاسپاز و سایر پروتئین‌های آپوپتوزی شده و مرگ در سلول‌هـای توموری را تسریع می‌کند (۵۱). در بدخیمی‌هـایی نظیر گلیوبلاستوما، سرطان پسـتان، کارسـینومای سلول‌های کبـدی (Hepatocellular Carcinoma-HCC) و سـرطان معـده، افـزایشmiR-21 در بافت‌های بـدخیم گـزارش شـده اسـت. در همـین راسـتا افـزایش سـرمیmiR-21 در بسـیاری از بدخیمی‌ها نظیر سـرطان تخمـدان، سـرطان ریـه، کارسینومای سلول‌های کبدی، سـرطان حنجـره و لنفوما گزارش شده و این میکروRNA را به عنـوان یک بیومارکر عمومی، برای بسیاری از بدخیمی‌هـا مطرح نموده است (۵۲). در سـرطان ریـه افـزایش سرمیmiR-21 در مطالعات متعددی گزارش شـده است. همچنین miR-21 به عنـوان بیومـارکری در تمایز بیماران با سرطان ریـه در ابتـدای بیمـاری و افراد سالم غیرسیگاری مطرح می‌باشـد. عـلاوه بـر miR-21، میکروRNAهای دیگری نیز در بدخیم‌ها بررسی شده و به عنوان بیومارکرهای بـالقوه بـرای تشـخیص سـرطان مطـرح هسـتند. بـه‌صـورت قابـل‌تـوجهی غلظـت سـرمی چهـار میکـروRNA (miR-155، miR-141، miR-34c و miR-10b) در بین افراد سرطانی افزایش می‌یابد. همچنین در سرطان ریه غلظت سرمیmiR-10b با متاستاز بـه غدد لنفاوی ارتباط دارد(۵۲و ۵۳).

بـرای کـاهش تعـداد مـوارد بیوپسـی در کبـد مطالعات متعددی بـر روی میکـروRNAهـا انجـام گرفته است. در عفونت مزمن هپاتیت C و بیمـاری کبد چرب غیر الکلی (Non-alcoholic fatty liver disease -NAFLD) مقـدار سـرمیmiR-122 در مقایسه با افراد سالم افزایش می‌یابد. مقـدار miR-122 با سطح فیبروز و التهاب در سلول‌های کبدی نیز ارتباط مستقیم دارد. در حالی که ایـن ارتبـاط با تعداد ذره ویروس (Viral Load) در فـرد آلـوده مشـاهده نشـده اسـت(۵۴و ۵۵). در کارسـینومای سلول‌های کبدی(HCC) مقدار miR-21 گردشـی در مقایسه با درگیری‌های مزمن کبدی و یـا افـراد سالم افزایش دارد. به‌طور قابل‌توجهی بیـان miR-21 در این افراد پس از عمل جراحی نسبت به قبل از عمل کـاهش پیـدا مـی‌کنـد کـه نشـان‌دهنـده پتانسیل بـالای میکـروRNAهـا عـلاوه بـر زمینـه تشخیصی در ارزیابی موفقیـت و پیشـرفت درمـان بیماران است (۵۶).

با اینکه در زمینه سرطان بیشترین مطالعـات در زمینه میکروRNA به چاپ رسـیده اسـت بـا ایـن حال تعداد پژوهش‌ها درباره ارتباط میکروRNAهـا و خودایمنی و بیماری‌ها مرتبط با آن، به‌سرعت در حال افزایش است (۵۷). همان‌طور کـه گفتـه شـد تغییرات بیانی ژن‌ها در سلول‌های ایمنی نسبت به سایر سـلول‌هـا بیشـتر وابسـته بـه تنظـیم شـبکه میکـروRNAهـا اسـت. مطالعـات متعـددی نشـان داده‌انـد کـه بقـاء، تکثیـر، تکامـل، تمـایز، تولیـد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-12-11]

سایتوکاین‌ها و آنتی‌بادی‌ها وابسته به عملکرد شبکه میکروRNA سلولی است (۵۸)، به‌طوری‌که نقص در آنزیم‌های دخیل در بیوژنز میکروRNAها در لنفوسیت هایB و T سبب حذف سریع این سلول‌ها از خون محیطی می شود. بدین ترتیب شواهد فزاینده ای بر نقش برجسته میکروRNAها به‌صورت مستقیم و غیرمستقیم در بروز بیماری‌های خود ایمن تاکید می کنند (۵۹). با اینکه اکثر میکروRNAهای بررسی شده در بیماری‌های خود ایمن، داخل سلول بوده اند ولی میکروRNAهای دیگری در مایعات خارج سلولی به ویژه سرم (پلاسما) نیز بررسی و اندازه‌گیری شده اند. با توجه به اثرات التهابی این میکروRNاها این فرضیه قوت می گیرد که ساز و کار التهاب سیستمیک در بیماری‌های خود ایمن ممکن است وابسته به تغییرات میکروRNاها در مایعات بدن به ویژه در سطح سرم باشد (۵۲). در بین میکروRNاهای بررسی شده در فرآیند خودایمنی، miR-155 نقش موثری و برجسته تری دارد. علاوه بر سلول‌هایB و Tافزایش بیان این میکروRNA در سطح سرمی نیز گزارش شده است. کاهش miR-155 سرمی، اثرات پاتولوژیک سلول‌هایB خود فعال (Autoreactive) تولید کننده اتوآنتی‌بادی و همچنین تمایز لنفوسیت هایT به فنوتیپ های التهابی را کاهش می دهد (۶۰). افزایش سرمیmiR-155در در بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک (Systemic Lupus Erythematosus -SLE) و آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis -RA) در مطالعات متعددی گزارش شده است. علاوه بر miR-155 میکروRNAهای دیگری نیز کاندید بیومارکر برای بیماری‌های خود ایمن هستند؛ برای مثال کاهش سرمی miR-146a نیز در لوپوس، آرتریت روماتوئید و شوگرن گزارش شده است (۶۱). این میکروRNA، به‌طور مستقیم از فعال شدن مسیر پایین دست سیگنال دهی برای تولید اینترفرون I جلوگیری می‌کند و افزایش بیان این میکروRNA با کاهش سیستمیک تولید اینترفرون I و کنترل التهاب ارتباط دارد (۶۲). دراسکلرودرمی (Scleroderma -SSc) نیز بیان میکروRNاها درنمونه‌های مختلف از جمله سرم بررسی شده است. درسال ۲۰۱۳ تاناگا و همکاران، نشاندادندکه مقدارmiR-30bعلاوه دربافت درگیرپوست درسطح سرمی نیزکاهش می‌یابد. این میکروRNA به‌صورت مستقیم از بیان پذیرندهPDGF جلوگیری می‌کند. این پذیرنده نقش مهمی در پیشرفت فیبروز دارد. همچنین نشان داده شد که مقدار این کاهش با شدت فیبروز ارتباط دارد. بدین ترتیب علاوه بر نقش تشخیصی میکروRNاها می‌توان از آن‌ها نیز به عنوان مارکرهایی بالقوه در بررسی پیشرفت بیماری استفاده نمود (۶۳). در سال ۲۰۱۴اولین مطالعه بر روی سرم افراد مبتلاء به بیماری‌های خود ایمن تیروئیدی (Autoimmune thyroid disease -AITD) منتشر شد که با استفاده از تکنیک میکروواری ۱۷۰۰ میکروRNA در سرم افراد بیمار با افراد سالم مقاسیه شد. در این مطالعه افزایش معنی دارسطح سرمیmiR-16، miR-22، miR-375 و miR-451 گزارش شد. همچنین نشان داده شد که افزایش میکروRNاهای ذکر شده با پاتوژنز بیماری گریوز (Graves' disease-GD) و هاشیموتو مرتبط است (۶۴). علاوه بر بدخیمی‌ها و بیماری‌های خود ایمن در چند سال اخیر، مطالعات فراوانی در ارتباط با معرفی میکروRNاهای سرمی به عنوان بیومارکر تشخیصی در بیماری‌های عفونی انجام گرفته است. از جمله این مطالعات می‌توان به بررسی میکروRNاهای سرمی در بیماری سل، سل نهفته، سیاه سرفه، هپاتیت B و C، بیماری‌های ویروسی نظیر انفلونزا و HIV اشاره نمود (۶۵). پیشرفت هایی که در این زمینه به دست آمده سبب شده مطالعات متعددی بر روی میکروRNاهای گردشی در حیوانات و بیماری‌های عفونی مرتبط با آن‌ها انجام گردد(۶۶و ۶۷). در جدول ۲، به نتایج برخی مطالعات انجام شده در بیماری‌های مختلف برای معرفی میکروRNاهای گردشی کاندید برای تشخیص بیماری اشاره شده است.

میکروRNاها در بزاق

بزاق محلول هیپوتونیکی است که ۹۹٪ آن را آب

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-12-11]

جدول ۲- برخی مطالعات انجام شده در بیماری های مختلف برای معرفی میکروRNAهای سرمی کاندید به‌عنوان بیومارکر تشخیصی

	بیماری	میکروRNA (افزایش)	میکروRNA (کاهش)
بدخیمی‌ها و بیماری‌های نئوپلاستیک	سرطان پروستات	miR-16, miR-92a/b, miR-103	-
	سرطان تخمدان	miR-200a/b/c, miR-21, miR-141	miR-155, miR-127
	سرطان ریه	miR-21, miR-30	miR-486, miR-146b
	کارسینومای سلول های کبدی	miR-21, miR-122, miR-34	-
	سرطان مری	miR-21	miR-375
بیماری‌های خودایمنی	لوپوس اریتماتوز سیستمیک	miR-155	miR-146, miR-200a/b/c
	آرتریت روماتوئید	miR-24	miR-146, miR-132
	مالتیپل اسکلروزیس	miR-125a, miR-614	miR-15, miR-223
	سوریازیس	miR-128, miR-1266	miR-19, miR-29
	بیماری التهابی روده	miR-127	-
	اسکلرودرمی	miR-92a, miR-142a	miR-30b
بیماری‌های عفونی	مایکوباکتریوم توبرکلوزیس	miR-93, miR-29a	miR-155
	هپاتیتB	miR-122, miR-16, miR-20a, miR-92a	miR-497, miR-486
	هپاتیتC	miR-122, miR-34a, miR-16	miR-494, miR-483
	سیاه سرفه	miR-202, miR-342	-
	انفلوانزا(H1N1)	miR-150, miR-1260	miR-26a

تشکیل می دهد و یک درصد باقی مانده شامل مولکول ها و آنزیم‌های بسیار حیاتی است که برای حفظ و هوموستاز ایمنی و همچنین تعادل میکروبیوتا درون دهان بسیار مهم است. آمیلاز بزاقی (پتیالین)، لیزوزیم، یون های تیوسیونات، دفنسین ها از ماکرومولکول‌های مهم برای فعالیت بزاق هستند (۶۸). بزاق در شرایط سالم، بی رنگ و بی بو با pH در حدود ۶/۵ تا ۷/۲ می‌باشد. یک فرد سالم می‌تواند تا ۶۰۰ میلی لیتر در روز بزاق تولید کند ولی این مقدار به عوامل گوناگونی مانند ژنتیک فرد، رژیم غذایی و عوامل دیگر مرتبط است. به‌طور عمده ۹۰ درصد بزاق توسط غدد بزاقی ترشح می شود. غدد بزاقی با نفوذپذیری بالا توسط تعداد زیادی از مویرگ‌ها احاطه شده اند که سبب انتقال مواد سرمی به درون کانال های بزاقی می شود (اگزودا). در نتیجه ترکیب مولکولی بزاق از جهاتی بسیاری شبیه سرم است و بیومارکرهای بسیاری که در سرم وجود دارند نیز قابل اندازه‌گیری در بزاق می‌باشند(۶۸و ۶۹). در ابتدا مطالعات شناسایی بیومارکر بر روی نمونه‌های سرم و ادرار متمرکز بود. ولی در حال حاضر بزاق نیز به عنوان یکی از مایعات باارزش برای یافتن بیومارکرهای بیولوژیک چه در بیماری‌های مختص دهان و دندان و چه در بیماری‌های سیستمیک مطرح است (۳۰). بررسی مولکول‌هایی نظیر DNA، RNA و پروتئین به دلایل زیادی در بزاق نسبت به سرم و ادرار ترجیح داده می شود(۶۸). جمع آوری بزاق راحت و امکان انتشار عوامل عفونی به ویژه ویروس ها را کاهش می دهد. تراکم مولکول ها و مواد مداخله کننده در روش‌های اندازه‌گیری در بزاق نسبت به سرم و به ویژه ادرار کمتر است؛ همچنین بسیاری از بیومارکرهای قابل اندازه‌گیری در سرم در بزاق نیز یافت می شود (۷۰). با توجه به دلایل ذکر شده بزاق جایگاه جدیدی در مبحث مطالعات شناسایی بیومارکرها پیدا کرده است. مطالعات ترانسکریپتومیکس نشان داده‌اند که بیش از ۳۰۰۰ نوع مختلف RNA از جمله تعداد زیادی میکروRNA ها در بزاق وجود دارد. میکروRNAها در بزاق برعکس بسیاری دیگر از توالی ها نوکلئوتیدی و mRNA ها، پایدار هستند (۶۹).

بررسی میکروRNAها در بزاق و بیماری‌های مرتبط با دهان و دندان

میکروRNAها به عنوان یکی از اولین نشانه های تغییرات در سلول‌های سرطانی و شروع تومورزایی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-12-11]

جدول ۳- بررسی میکروRNAهای ادراری در بدخیمی های مرتبط با بیماری های کلیه و مجاری ادراری (۹۳, ۹۶, ۹۹)

بیماری	نمونه	میکروRNA (افزایش)	میکروRNA(کاهش)
آدنوما کارسینومای پانکراس	ادرار کامل	miR-143, miR-223 miR-30e	-
سرطان اوروتلیال	ادرار کامل	miR-126b	miR-125b
سرطان پروستات	ادرار کامل	miR-21	miR-19a, miR-19b
آسیب سلول های اپیتلیال توبولار کلیه	ادرار کامل	miR-320	let-7d, miR-203
سرطان مثانه	ادرار کامل	miR-126, miR-152, miR-618	-
	رسوب ادرار	miR-155	miR-200a
کارسینومای سلول های ترانزیشنال	مایع رویی ادرار پس از سانتریفوژ	miR-145	-
کارسینومای سلول های یوروتلیال	ادرار کامل	miR-187, miR-140-5p	–

در بافت‌ها مطرح هستند. ترشح میکروRNAها در مایعات پیرامون خود به عنوان اولین یافته اختصاصی در تشخیص زودهنگام، قبل از مشاهده ماکروسکوپیک تومور، همچنین پیگیری روند درمان و عود مجدد پس از جراحی به خصوص در موضع محدود دهان و لثه مورد توجه می‌باشند(۷۱و ۷۲). پارکو و همکارانش نشان دادند؛ علاوه بر تغییرات بیانی میکروRNAها در بافت‌های سرطانی دهان، بیان miR-125 و miR-200a به‌طور قابل‌توجهی در بزاق بیماران مبتلا به کارسینوم سلول‌های اسکواموس دهانی (Oral squamous cell carcinoma -OSCC) کاهش می‌یابد (۷۳). در مطالعه دیگری توسط مومن نشان داده شد که miR-27b در بزاق این بیماران نیز افزایش می‌یابد(۷۴و ۷۵). همچنین در سرطان سلول‌های اسکواموس سر و گردن بیان افزایش یافته miR-9 در بزاق بیماران گزارش شد (۷۶). برای تشخیص زود هنگام عفونت‌های لثه (پریودنتیت) و دندان به ویژه پوسیدگی دندان مطالعات بسیاری انجام گرفته و تغییرات میکروRNAهای متعددی در بزاق گزارش شده است(۷۷و ۷۸).

بررسی میکروRNAها در بزاق و ارتباط آن بیماری‌های سیستمیک

از آنجایی که بسیاری از مولکول‌های سرم در بزاق نیز ترشح می‌شوند بزاق می‌تواند به خوبی منعکس کننده تغییرات سرمی نیز باشد. در همین راستا بررسی میکروRNA ها در نمونه‌های بزاق علاوه بر بیماری‌های موضعی دهان و دندان برای بیماری‌های سیستمیک نیز انجام شده است و نتایج امیدوارکننده‌ای گزارش شده است (۷۹و ۸۰). سرطان پانکراس از بدخیمی‌های نادر ولی بسیار کشنده است. لزوم تشخیص به موقع و یافتن بیومارکرهایی حساس و اختصاصی برای تشخیص زودهنگام بیماری از اهمیت بسزایی برخوردار است. به ویژه اگر بتوان با استفاده از نمونه بزاق به‌صورت منظم و دوره ای بیماران و یا نزدیکان مبتلایان را پایش نمود. در مطالعه هومیو و همکارانشان در سال ۲۰۱۵، مقدار افزایش یافته miR-21، miR-23a، miR-23b و miR-29 در بزاق افراد مبتلاء به سرطان پانکراس گزارش شد. این در حالی است که در خود ضایعات نیز افزایش بیانmiR-23a و miR-23b نیز گزارش شده بود. همچنین این گروه نشان دادند که افزایش miR-210 وlet-7c در بزاق افراد مبتلاء به التهاب حاد پانکراس نیز وجود دارد (۸۱).پیشتر ذکر شد که miR-21 و miR-141 در مراحل اولیه و پیشرفته سرطان پروستات در سرم افزایش می یابند. در حال حاضر افزایش این دو میکروRNA در بزاق نیز گزارش شده است (۸۲). در مطالعه‌ای که به تازگی به چاپ رسیده است با استفاده از نانوگرافن‌ها (نانوتکنولوژی) و تغییرات میکروRNAهای نامبرده در بزاق، کیت های تشخیصی برای ارزیابی بیماری‌های سیستمیک طراحی شده است (۸۲). علاوه بر بدخیمی‌ها در بیماری‌های خود ایمن نیز تغییرات بیان میکروRNA های گردشی در بزاق بررسی شده است. شوگرن بیماری خود ایمن سیستمیک است که التهاب و عملکرد نامطلوب در ارگان‌های برون-ریز(اگزوکرین) به ویژه غده بزاقی و لاکریمال دیده

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-12-11]

می شود. مطالعات مختلف حاکی از تغییر پروفایل بیانی در بافت غدد بزاقی است که نتیجه آن نیز کاهش و افزایش برخی میکروRNAها در بزاق است(۸۳و ۸۴).

بررسی میکروRNAها در ادرار و بیماری‌های مرتبط با کلیه و مجاری ادراری

در طیف وسیعی از بیماری‌ها و بدخیمی‌ها تعداد مطالعات مرتبط بامعرفی میکروRNAها به عنوان بیومارکر ادراری در حال افزایش است (۸۵و ۸۶). ادرار یکی از نمونه‌های غیرتهاجمی است که جمع آوری راحتی دارد، در حالی که نمونه ای اختصاصی برای بیماری‌های مرتبط با کلیه و مجاری انتقال ادرار نیز محسوب می شود. در مورد منبع میکروRNAها در ادرار فرضیات مختلف و اثبات نشده ای وجود دارد. ولی به‌طور کلی علاوه بر فیلتراسیون از گردش خون، میکروRNAها از هر مکانی که در تولید و انتقال ادرار مشارکت دارد، از سلول‌های پودوسیت کلیه تا سلول‌های ترانزیشنال مثانه می‌توانند به‌صورت فعال و یا غیرفعال وارد ادرار شوند (۸۷). همان‌طور که پیشتر ذکر شد یکی از ویژگی های مهم میکروRNAها پایداری و تحمل شرایط دشوار محیط مانند: pH اسیدی و بازی، فعالیت بالای آنزیم RNase، نگهداری طولانی در دمای اتاق و چرخه های مکرر ذوب-انجماد است(۸۸و ۸۹). میکروRNAها در محیط نامناسب ادرار نیز نسبتاً مقاوم هستند. در مطالعه متعددی نشان داده شد که میکروRNAها در نمونه ادراری برای حداقل ۵ روز در دماهای مختلف پایدار بوده و همچنین ۱۰ بار ذوب و انجماد متوالی، سبب تخریب متوسطی در محتوای میکروRNA نمونه ادراری می شود، به‌طوری‌که هنوز می‌توان میکروRNAها را در ادرار به‌صورت کمی اندازه‌گیری نمود. با این حال ادرار حاوی مقدار کمی ماده ژنتیکی و میکروRNA است همچنین به دلیل مقدار بالای آنزیم‌های نوکلئاز قطعات خورد شده زیر ۱۰۰۰ نوکلئوتید در آن بسیار وجود دارد. در نتیجه کارایی استخراج و جداسازی میکروRNA به نسبت سایر مایعات بدن در ادرار پایین تر است(۹۰,و ۹۱).

بررسی میکروRNAهای ادراری و بیماری‌های مرتبط با کلیه و مجاری ادراری

سرطان‌های اورولوژیک بیش از یک چهارم بدخیمی‌های انسان، شامل سرطان پروستات (Prostate carcinoma -Pca)، کارسینومای سلول‌های کلیه (Renal cell carcinoma-RCC) و سرطان مثانه (Baldder carcinoma -BCa) را تشکیل می دهد (۸۶). تاکنون در پژوهش‌های مختلف بیش از ۵۰ میکروRNA در بدخیمی‌های اورولوژیک به عنوان بیومارکر گزارش شده است (۹۲). یکی از بهترین شاخص های بررسی سرطان پروستات اندازه‌گیری آنتی ژن اختصاصی پروستات (Prostate-specific antigen-PSA) در سرم است (۹۳). در مطالعه‌ای که توسط استوپلیت در سال۲۰۱۶ بر روی نمونه‌های ادراری بیماران مبتلاء به سرطان پروستات انجام گرفت نشان داده شد که بیان miR-21 در نمونه ادرار بیماران مبتلاء به سرطان پروستات به‌صورت قابل تمایزی نسبت به افراد گروه کنترل افزایش نشان می دهد. چنانکه تغییرات miR-21 برای پیشگویی و تشخیص موارد عود بیماری (Disease Relapse) حساسیت بالاتری نسبت به آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA) دارد. همچنین استفاده همزمان از پانل miR-21، miR19a و miR-19b علاوه بر حساسیت، افزایش اختصاصیت (AUC_{miR} = 0.738 درمقابل AUC_{PSA} = 0.514) را نسب به آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA) برای تشخیص بیماری سرطان پروستات به همراه دارد (۹۴). همانند بسیاری از مایعات بدن می‌توان نمونه ادراری را توسط سانتریفوژ به دوقسمت رسوب سلولی (Cellular sediment) و مایع رویی تفکیک نمود. پژوهش‌های متعدد نشان دادند که می‌توان از هر دو فاز برای بررسی ژنتیکی و بررسی بیومارکر استفاده نمود (۹۵). در سرطان مثانه نیز نمونه ادرار به عنوان یکی از خطوط اول بررسی میکروRNاها مطرح می‌باشد. بدین ترتیب در مطالعات مختلف پروفایل بیانی میکروRNاها در دو فاز ادرار کامل ورسوب آن در بیماران مبتلاء به

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-12-11]

سرطان مثانه بررسی گردید (۹۶). در دو مطالعه ای که بر روی نمونه ادرار بیماران مبتلاء به سرطان مثانه (BCa)به‌صورت مجزا در آلمان انجام گردید چهار میکروRNA ؛ miR-126، miR-152، miR-618 و miR-1255 به عنوان بیومارکر تشخیصی معرف شدند(۹۷و ۹۸). این در حالی است که آقای وانگ از رسوب ادرار برای بررسی میکروRNAها در مطالعه خود بر روی بیماران سرطان مثانه (BCa) استفاده نمود و miR-200a را به عنوان بیومارکر گزارش نمود (۹۹).در جدول ۳، برخی از پژوهش‌های انجام شده برای بررسی بیومارکر در نمونه‌های ادراری انجام به نمایش درآمده است.

بررسی میکروRNAها در ادرار و بیماری‌های سیستمیک

علاوه بر بیماری‌هایی که به‌صورت مستقیم در تولید و انتقال ادرار نقش دارند، میکروRNAهای ادراری برای تشخیص بیماری‌های سیستمیک نیز مورد مطالعه قرار گرفته و میکروRNAهای متعددی در ادرار به عنوان بیومارکر پیشنهاد شده اند (۱۰۰).سرطان پستان یکی از بدخیمی‌های شایع در زنان در سرتاسر جهان می‌باشد. زمان تشخیص و شروع سریع درمان یکی از مهم ترین عوامل بقاء بیماران است. مطالعات متعددی بر روی بافت درگیر و نمونه‌های سرمی مبتلایان به سرطان پستان انجام شده است(۱۰۱و ۱۰۲). همچنین مطالعاتی نیز بر روی

نمونه‌های ادراری بیماران، به‌صورت مطالعات ابتدایی (Pilot study) انجام و میکروRNAهایی به عنوان کاندید در تشخیص بیماری گزارش شدند. در یکی از اولین مطالعات در سال ۲۰۱۵ در نمونه‌های ادراری بیماران مبتلاء به سرطان پستان افزایش بیان miR-155 و کاهش miR-21 و miR-125b در نمونه ادراری گزارش شد (۱۰۳).علاوه بر سرطان پستان در آدنوکارسینومای پانکراس که یکی از سرطان‌های بدخیم با سیری پیشرونده است، تغییرات بیانی میکروRNAهای ادراری مورد بررسی قرار گرفته است. در این پژوهش مقادیر افزایش یافته miR-143، miR-223 و miR-30e در ادرار بیماران گزارش شد. به ویژه miR-143 در تشخیص مرحله-۱ (Stage-I) بیماری نسبت به سایر مراحل بیماری (Stage-II-IV) حساسیت و اختصاصیت بالاتری برای گروه بندی بیماران نشان داد(۱۰۴).

اهمیت میکروRNAها در پاتوژنز و سیر بیماری‌های خود ایمن نیز مورد توجه قرار گرفته است. در این زمینه کوشش های بسیاری برایافتن بیومارکرهایی برای تشخیص زودهنگام التهاب در کلیه و نفرون ها قبل از بروز آسیب جدی انجام گردید. بیماری‌هایی نظیر لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) و اسکلرودرمی (SSc) به‌صورت مستقیم می‌توانند با سیری مزمن و یا حاد سبب آسیب غیرقابل برگشت کلیه ها شوند. یافتن بیومارکری که بتواند قبل از شروع آسیب به گلومرول ها و پروتئینوری سیر بیماری را پیش‌بینی کند از اهداف کاربردی برای تنظیم سطح درمان در بیماران خود ایمن است(۱۰۵و ۱۰۶). در این زمینه میکروRNAهای ادراری پتانسیل بالایی برای تعیین این نقش را دارند (۱۰۷). تعداد تحقیقات در نمونه‌های ادراری بیماران خود ایمن به ویژه بیماری نفریت لوپوسی (Lupus Nephritis-LN) به‌سرعت در حال افزایش است. در مطالعه ای در بیماران مبتلاء به نفریت لوپوسی، آقای وانگ و همکاران شان(۶۱)نشان دادند که در هر دو فراکشن سرمی و ادراری بیانی میکروRNAها در ابعاد گسترده ای وجود دارد. به‌طور مثال در بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی خانواده miR-200 شامل (miR-200a,b,c) در مقایسه با گروه کنترل و همچنین در افراد با لوپوس بدون درگیری کلیه افزایش معنی داری وجود دارد. در این مطالعه پایلوت بین مقدار بیان خانواده miR-200 و شدت بیماری، پروتئینوری و مقدار فیلتراسیون گلومرولی(Glomerular filtration rate- GFR) همراهی (همبستگی) مثبت گزارش شد (۶۱).

نتیجه گیری:

نتایج حاصل از مطالعات به دست آمده نشان می دهند که الگوی ثابتی در فراوانی و تنوع بیان، چند صد میکروRNA گردشی حاضر در مایعات بدن وجود دارد و تغییرات فیزیولوژیک و پاتولوژیک

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-12-11]

می‌توانند به‌طور منحصر به فردی این الگو را تغییر دهند. با این حال مطالعات تکمیلی بیشتری نیاز است تا به‌طور کامل میکروRNAهای افزایش و یا کاهش یافته در هر بیماری مشخص و مورد تایید قرار گیرد. از آنجایی که میکروRNAها مولکول‌های پایداری در مایعات بیولوژیک بدن هستند و بسیاری از این مایعات همانند بزاق، ادرار و سرم به راحتی و کمترین خطر در دسترس می باشند، پتانسیل فراوانی برای بررسی میکروRNAها به عنوان بیومارکرهای غیر تهاجمی حساس، در بسیاری از بیماری ها وجود دارد. امید است با توسعه تکنولوژی و معرفی روش‌های سریع در بررسی میکروRNAها، به زودی شاهد پیدایش روش‌های غربالگری سریع در بررسی میکروRNAها به عنوان بیومارکرهای تشخیصی و درمانی در بدخیمی های و بیماری های متفاوت باشیم.

منابع

1. Friedländer MR, Lizano E, Houben AJ, Bezdan D, Báñez-Coronel M, Kudla G, et al.Evidence for the biogenesis of more than 1,000 novel human microRNAs. Genome Biol 2014;15:R57.
2. Chuang JC, Jones PA.Epigenetics and microRNAs. Pediatr Res 2007;61:24R-29R.
3. Faam B.A review on the DNA methylation and its role in thyroid tumor genesis.RJMS 2016;22:100-08.
4. Cannell IG, Kong YW, Bushell M. How do microRNAs regulate gene expression?," ed: Portland Press Limited, 2008.
5. Marcinkowska M, Szymanski M, Krzyzosiak WJ, Kozlowski P. Copy number variation of microRNA genes in the human genome. BMC Genomics 2011; 12:183.
6. Londin E, Loher P, Telonis AG, Quann K, Clark P, Jing Y, et al.Analysis of 13 cell types reveals evidence for the expression of numerous novel primate-and tissue-specific microRNAs. Proc Natl Acad Sci 2015; 112:E1106-E1115.
7. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N.Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight?. Nat Rev Genet 2008;9:102-14.
8. Ambros V.microRNAs: tiny regulators with great potential. Cell 2001;107:823--6.
9. Bracken CP, Scott HS, Goodall GJ.A network-biology perspective of microRNA function and dysfunction in cancer. Nat Rev Genet. 2016;17:719-32.
10. Schickel R, Boyerinas B, Park S, Peter M. MicroRNAs: key players in the immune system, differentiation, tumorigenesis and cell death. Oncogene 2008;27:5959-74.
11. Seif F, Khoshmirsafa M, Aazami H, Mohsenzadegan M, Sedighi G, Bahar M.The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. Cell Commun Signal 2017;15:23.
12. Sonkoly E, Ståhle M, Pivarcsi A.MicroRNAs and immunity: novel players in theregulation of normal immune function and inflammation. Semin Cancer Biol. 2008;131-40.
13. Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. NeuroRx. 2004; 1:182-8.
14. Strimbu K, Tavel JA.What are biomarkers?. NeuroRx. 2010; 5:463.
15. George S, Chaudhery V, Lu M, Takagi M, Amro N, Pokhriyal A, et al. Sensitive detection of protein and miRNA cancer biomarkers using silicon-based photonic crystals and a resonance coupling laser scanning platform. Lab Chip. 2013;13: 4053-64.
16. Nabavi M, Rekabi M, Arshi S, Fallahpour M, Molatefi R, Rajabi A, et al. Evaluation of total and specific IgE in serum of wheat allergy patients before and after ofdesensitization. rjms. 2016; 23: 100-08.
17. Etheridge A, Lee I, Hood L, Galas D, Wang K. Extracellular microRNA: a new source of biomarkers. Mutat Res. 2011;717:85-90.
18. Pal MK, Jaiswar SP, Dwivedi VN, Tripathi AK, Dwivedi A, Sankhwar P. MicroRNA: a new and promising potential biomarker for diagnosis and prognosis of ovarian cancer. Cancer Biol Med. 2015;12:328.
19. Brown JN, Brewer HM, Nicora CD, Weitz CD, Morris MJ, Skabelund AJ, et al.Protein and microRNA biomarkers from lavage, urine, and serum in military personnel evaluated for dyspnea. 2014; ۷:58..
20. Turchinovich A, Cho W. The origin, function and diagnostic potential of extracellular microRNA in human body fluids: Frontiers E-books, 2014.
21. Zhang J, Li S, Li L, Li M, Guo C, Yao J, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. journal abbreviation?? 2015;13:17-24.
22. Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, Lopez-Berestein G, Sood AK, Calin GA. MicroRNAs in body fluids—the mix of hormones and biomarkers. Nat Rev Clin Oncol. 2011;8:467-477.
23. Ludwig N, Leidinger P, Becker K, Backes C, Fehlmann T, Pallasch C, et al.Distribution of miRNA expression across human tissues. Nucleic Acids Res. 2016;44: 3865-77
24. O'connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA,

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-12-11]

39. Köberle V, Pleli T, Schmithals C, Alonso EA, Haupenthal J, Bönig H, et al. Differential stability of cell-free circulating microRNAs: implications for their utilization as biomarkers. PloS one 2013;8:e75184.
40. Qi J, Wang J, Katayama H, Sen S, Liu SM.Circulating microRNAs (cmiRNAs) as novel potential biomarkers for hepatocellular carcinoma. Neoplasma 2013;60:135.
41. Hagrass HA, Sharaf S, Pasha HF, Tantawy EA, Mohamed RH, Kassem R. Circulating microRNAs-a new horizon in molecular diagnosis of breast cancer. Genes Cancer. 2015;6:281.
42. Yuan Y, Kang R, Yu Y, Liu J, Zhang Y, Shen C, et al. Crosstalk between miRNAs and their regulated genes network in stroke. Sci Rep. 2016;6.
43. Knip M, Constantin ME, Thordal-Christensen H.Trans-kingdom cross-talk: small RNAs on the move. PLoS Genet 2014;10:e1004602.
44. Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y, Takeshita F, Matsuki Y, Ochiya T. Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells. J Biol Chem. 2010;285:17442-52.
45. Rayner KJ, Hennessy EJ. Extracellular communication via microRNA: lipid particles have a new message. J Lipid Res. 2013;54:1174-81.
46. Guduric-Fuchs J, O'Connor A , Camp, O'Neill CL, Medina RJ, Simpson DA. Selective extracellular vesicle-mediated export of an overlapping set of microRNAs from multiple cell types. BMC Genomics. 2012;13:357.
47. Wang K, Yuan Y, Cho JH, McClarty S, Baxter D, Galas DJ.Comparing the MicroRNA spectrum between serum and plasma. PLoS One. 2012;7: e41561.
48. Pontes TB, Moreira-Nunes C, da Silva Maués JH, Lamarão LM, de Lemos JAR, Montenegro RC, et al. The miRNA profile of platelets stored in a blood bank and its relation to cellular damage from storage. PloS one 2015;10:e0129399.
49. Setoyama T, Ling H, Natsugoe S, Calin GA.Non-coding RNAs for medical practice in oncology. 2011;60:106-13.
50. Li J, Smyth P, Flavin R, Cahill S, Denning K, Aherne S, et al. Comparison of miRNA expression patterns using total RNA extracted from matched samples of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) cells and snap frozen cells. BMC Biotechnol. 2007;7:36.
51. Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. Cancer Res. 2005;65:6029-.
52. Allegra A, Alonci A, Campo S, Penna G, Petrungaro A, Gerace D, et al. Circulating microRNAs: new biomarkers in diagnosis, prognosis and treatment of cancer (review). Int J Oncol. 2012;41:1897-912
53. Zheng D, Haddadin S, Wang Y, Gu LQ, Perry MC, Freter CE, et al.Plasma microRNAs as novel Baltimore D.Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. Nat Rev Immunol. 2010;10:111-22.
25. MacLellan SA, MacAulay C, Lam S, Garnis C.Pre-profiling factors influencing serum microRNA levels.BMC Clin Pathol. 2014;14:27.
26. Macha MA, Seshacharyulu P, Ram Krishn S, Pai P, Rachagani S, Jain M, et al. MicroRNAs (miRNAs) as biomarker (s) for prognosis and diagnosis of gastrointestinal (GI) cancers. Curr Pharm Des. 2014;20:5287-97.
27. Marabita F, de Candia P, Torri A, Tegnér J, Abrignani S, Rossi RL.Normalization of circulating microRNA expression data obtained by quantitative real-time RT-PCR. Brief Bioinform. 2016;17:204-12.
28. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. Clin Chem. 2010;56:1733-41.
29. Plieskatt JL, Feng Y, Rinaldi G, Mulvenna JP, Bethony JM, Brindley PJ.Circumventing qPCR inhibition to amplify miRNAs in plasma. Biomark Res. 2014;2:13.
30. Lin X, Lo HC, Wong DT , Xiao X.Noncoding RNAs in human saliva as potential disease biomarkers. Front Genet. 2015;6:175.
31. Khan N.Analysis of MicroRNAs in Biological Samples," Université d'Ottawa/University of Ottawa, 2015.
32. Shah R, Tanriverdi K, Levy D, Larson MGerstein M, Mick E, et al. Discordant expression of circulating microRNA from cellular and extracellular sources. PloS one 2016; 11:e0153691.
33. Freedman JE, Gerstein M, Mick E, Rozowsky J, Levy D, Kitchen R, et al.Diverse human extracellular RNAs are widely detected in human plasma. Nat Commun. 2016;7.
34. Blondal T, Nielsen SJ, Baker A, Andreasen D, Mouritzen P, Teilum MW, et al.Assessing sample and miRNA profile quality in serum and plasma or other biofluids. Methods 2013;59:S1-S6.
35. Shah JS, Soon PS, Marsh DJ.Comparison of methodologies to detect low levels of hemolysis in serum for accurate assessment of serum microRNAs.PloS one 2016; 11:e0153200.
36. Lauss M, Vierlinger K, Weinhaeusel A, Szameit S, Kaserer K, Noehammer C.Comparison of RNA amplification techniques meeting the demands for the expression profiling of clinical cancer samples. Virchows Arch. 2007;451:1019-29.
37. Lang JE, Magbanua MJM, Scott JH, Makrigiorgos GM, Wang G, Federman S, et al. A comparison of RNA amplification techniques at sub-nanogram input concentration. BMC Genomics. 2009;10:326.
38. Çalışkan M, Pritchard JK, Ober C, Gilad Y.The effect of freeze-thaw cycles on gene expression levels in lymphoblastoid cell lines. PloS one 2014;9:e107166.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-12-11]

biomarkers for early detection of lung cancer. Int J Clin Exp Pathol 2011;4:575-86.

54. Sarasin-Filipowicz M, Krol J, Markiewicz I, Heim MH, Filipowicz W.Decreased levels of microRNA miR-122 in individuals with hepatitis C responding poorly to interferon therapy. Nat Med. 2009;15:31-33.

55. Morita K, Taketomi A, Shirabe K, Umeda K, Kayashima H, Ninomiya M, et al. Clinical significance and potential of hepatic microRNA-122 expression in hepatitis C. Liver Int. 2011;31:474-84.

56. Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, Wada H, Kobayashi S, Marubashi S, et al. Circulating microRNA-21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012;56:167-75.

57. Casey MC, Kerin MJ, Brown JA, Sweeney KJ. Evolution of a research field—a micro (RNA) example. Peer J 2015;3:e829.

58. Allantaz F, Cheng DT, Bergauer T, Ravindran P, Rossier MF, Ebeling M, et al. Expression profiling of human immune cell subsets identifies miRNA-mRNA regulatory relationships correlated with cell type specific expression. PloS one 2012;7:e29979.

59. Muljo SA, Ansel KM, Kanellopoulou C, Livingston DM, Rao A, Rajewsky K.Aberrant T cell differentiation in the absence of Dicer. J Exp Med. 2005;202:261-9.

60. Blüml S, Bonelli M, Niederreiter B, Puchner A, Mayr G, Hayer S, et al. Essential role of microRNA-155 in the pathogenesis of autoimmune arthritis in mice. Arthritis Rheum. 2011;63:1281-8.

61. Wang G, Tam L, Li E, Kwan B, Chow K, Luk C, et al. Serum and urinary free microRNA level in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2011;20:493-500.

62. Murata K, Yoshitomi H, Tanida S, Ishikawa M, Nishitani K, Ito H, et al.Plasma and synovial fluid microRNAs as potential biomarkers of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Arthritis Res Ther. 2010;12:R86.

63. Tanaka S, Suto A, Ikeda K, Sanayama Y, Nakagomi D, Iwamoto T, et al.Alteration of circulating miRNAsin SSc: miR-30b regulates the expression of PDGF receptor β. Rheumatology (Oxford). 2013;52:1963-72.

64. Yamada H, Itoh M, Hiratsuka I, Hashimoto S.Circulating microRNAs in autoimmune thyroid diseases. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;81: 276-81.

65. Correia CN, Nalpas NC, McLoughlin KE, Browne JA, Gordon SV, MacHugh DE, et al.Circulating microRNAs as potential biomarkers of infectious disease. Front Immunol. 2017; 8:118.

66. Fabres-Klein M, Aguilar A, Silva M, Silva D, Ribon A. Moving towards the immunodiagnosis of staphylococcal intramammary infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33:2095-2104.

67. Sun J, Aswath K, Schroeder SG, Lippolis JD, Reinhardt TA, Sonstegard TS.MicroRNA expression profiles of bovine milk exosomes in response to Staphylococcus aureus infection. BMC Genomics. 2015;16:806.

68. Zhang CZ, Cheng XQ, Li JY, Zhang P, Yi, P Xu, et al. Saliva in the diagnosis of diseases. Int J Oral Sci 2016.; 8(3): 133–137.

69. Wong DT.Salivaomics. J Am Dent Assoc. 2012;143:19S-24S.

70. Gallo A, Alevizos I.Isolation of circulating microRNA in saliva. Methods Mol Biol. 2013; 2013;1024:183-90.

71. Yoshizawa JM, Wong DT. Salivary microRNAs and oral cancer detection. Methods Mol Biol. 2013;VOL:313-24.

72. Zahran F, Ghalwash D, Shaker O, Al-Johani K, Scully C.Salivary microRNAs in oral cancer. Oral Dis. 2015;21:739-47.

73. Park NJ, Zhou H, Elashoff D, Henson BS, Kastratovic DA, Abemayor E, et al. Salivary microRNA: discovery, characterization ,and clinical utility for oral cancer detection. Clin Cancer Res. 2009;15:5473-7.

74. Chen C. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors. Dev Biol. 2005;353:1768.

75. Kim SH, Lee SY, Lee YM, Lee YK. MicroRNAs as biomarkers for dental diseases. Singapore Dent J. 2015;36:18-22.

76. Salazar C, Nagadia R, Pandit P, Cooper-White J, Banerjee N, Dimitrova N, et al. A novel saliva-based microRNA biomarker panel to detect head and neck cancers. Cell Oncol (Dordr). 2014;37:331-8.

77. Nayar G, Gauna A, Chukkapalli S, Velsko I, Kesavalu L, Cha S. Polymicrobial infection alter inflammatory microRNA in rat salivary glands during periodontal disease. Anaerobe. 2016;38:70-75.

78. Schmalz G, Li S, Burkhardt R, Rinke S, Krause, Haak R, et al. MicroRNAs as Salivary Markers for Periodontal Diseases: A New Diagnostic Approach?. BioMed Research Int. 2016.

79. Xie Z, Yin X, Gong B, Nie W, Wu B, Zhang X, et al. Salivary microRNAs show potential as a noninvasive biomarker for detecting resectable pancreatic cancer. Cancer Prev Res (Phila). 2015;8:165-73.

80. Majem B, Rigau M, Reventós J, Wong DT. Non-coding RNAs in saliva: emerging biomarkers for molecular diagnostics. Int J Mol Sci. 2015;16:8676-98.

81. Humeau M, Vignolle-Vidoni A, Sicard F, Martins, Bournet B, Buscail L, et al.Salivary microRNA in pancreatic cancer patients. PloS one 2015;10:e0130996.

82. Hizir MS, Balcioglu M, Rana M, Robertson NM, Yigit MV.Simultaneous detection of circulating oncomiRs from body fluids for prostate

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-12-11]

urinary bladder cancer. Urol Oncol. 2010;655-61.
98. Tölle A, Jung M, Rabenhorst S, Kilic E, Jung K, Weikert S. Identification of microRNAs in blood and urine as tumour markers for the detection of urinary bladder cancer. Oncol Rep. 2013;30:1949-56.
99. Wang G, Chan ESY, Kwan BCH, Li PKT, Yip SKH, Szeto CC, et al. Expression of microRNAs in the urine of patients with bladder cancer. Clin Genitourin Cancer. 2012;10:106-13.
100. Ramezani A, Devaney JM, Cohen S, Wing MR, Scott R, Knoblach S, et al. Circulating and urinary microRNA profile in focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. Eur J Clin Invest. 2015;45:394-404.
101. Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA. Nucleic Acids Res.2011;254.
102. Asaga S, Kuo C, Nguyen T, Terpenning M, Giuliano AE, Hoon DS. Direct serum assay for microRNA-21 concentrations in early and advanced breast cancer. Clin Chem. 2011;57:84-91.
103. Erbes T, Hirschfeld M, Rücker G, Jaeger M, Boas J, Iborra S, et al.Feasibility of urinary microRNA detection in breast cancer patients and its potential as an innovative non-invasive biomarker. BMC Cancer. 2015;15:193.
104. Debernardi S, Massat NJ, Radon TP, Sangaralingam A, Banissi A, Ennis DP, et al. "Noninvasive urinary miRNA biomarkers for early detection of pancreatic adenocarcinoma. Am J Cancer Res. 2015;5:3455.
105. Zeng L, Cui J, Wu H, Lu Q.The emerging role of circulating microRNAs as biomarkers in autoimmune diseases. Autoimmunity 2014;47:419-29.
106. Li Y, Fang X, Li QZ.Biomarker profiling for lupus nephritis. Genomics Proteomics Bioinformatics. 2013;11:158-65.
107. Te JL, Dozmorov IM, Guthridge JM, Nguyen KL, Cavett JW, Kelly JA, et al.Identification of unique microRNA signature associated with lupus nephritis. PloS one 2010; 5: e10344.
cancer staging using nanographene oxide. ACS Appl Mater Interfaces. ;6:14772-8.
83. Zhang Y, Sun J, Lin CC, Abemayor, Wang MB, Wong DT. The emerging landscape of salivary diagnostics. Periodontol 2000. 2016;70:38-52.
84. Alevizos I, Illei GG. MicroRNAs in Sjögren's syndrome as a prototypic autoimmune disease. Autoimmun Rev. 2010;9:618-21.
85. Vrie M, Deegens J, Eikmans M, Vlag J, Hilbrands L.Urinary microRNA as biomarker in renal transplantation. Am J Transplant. 2016.
86. Netto GJ.Molecular biomarkers in urothelial carcinoma of the bladder: are we there yet?. Nat Rev Urol. 2012;9:41-51.
87. Mlcochova H, Hezova R, Stanik M, Slaby O. Urine microRNAs as potential noninvasive biomarkers in urologic cancers. Urol Oncol. 2014; 41:e1-41.
88. Kakimoto Y, Tanaka M, Kamiguchi H, Ochiai E, Osawa M. MicroRNA Stability in FFPE Tissue Samples: Dependence on GC Content. PloS one 2016;11:e0163125.
89. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105:10513-8.
90. Mall C, Rocke DM, Durbin-Johnson B, Weiss RH. Stability of miRNA in human urine supports its biomarker potential. Biomark Med. 2013;7:623-31.
91. Balzano F, Deiana M, Dei Giudici S, Oggiano A, Baralla A, Pasella S, et al. miRNA stability in frozen plasma samples. Molecules 2015;20:19030-40.
92. Guancial EA, Bellmunt J, Yeh S, Rosenberg JE, Berman DM. The evolving understanding of microRNA in bladder cancer. Urol Oncol. 2014;41:e31-41.
93. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. J Urol. 2014;311:1143-9.
94. Stuopelytė K, Daniūnaitė K, Jankevičius F, Jarmalaitė S. Detection of miRNAs in urine of prostate cancer patients. Medicina (Kaunas). 2016;52:116-24.
95. Ben-Dov IZ, Whalen VM, Goilav B, Max KE, Tuschl T. Cell and microvesicle urine microRNA deep sequencing profiles from healthy individuals: observations with potential impact on biomarker studies. PloS one 2016;11:e0147249.
96. Cheng Y, Deng X, Yang X, Li P, Zhang X, Li P, et al. Urine microRNAs as biomarkers for bladder cancer: a diagnostic meta-analysis. Onco Targets Ther. 2015;8:2089.
97. Hanke M, Hoefig K, Merz H, Feller AC, Kausch I, Jocham D, et al. A robust methodology to study urine microRNA as tumor marker: microRNA-126 and microRNA-182 are related to

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-12-11]

Circulating microRNAs: valuable biomarkers in biological fluids

Majid Khoshmirsafa, PhD, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Immunology Research Center, Institute of Immunology and Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. khoshmirsafa.m@tak.iums.ac.ir
Farhad Seif, PhD, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Immunology Research Center, Institute of Immunology and Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Farhad.seif@outlook.com
Monireh Mohsenzadegan, PhD, Department of Medical Laboratory Science, Faculty of Allied Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. monirehmohsenzadegan@gmail.com
Mohammad Najafi, PhD, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. nbsmmsbn@iums.ac.ir
Kobra Maokhtarian, PhD, Medical Plant Research Center, Shahrekord university of Medical Sciences, Shahrekoerd, Iran. k.mokhtarian@yahoo.com
*Mehdi Shekarabi, PhD, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Immunology Research Center, Institute of Immunology and Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). shekarabi.m@iums.ac.ir , m_shekarabi@yahoo.com

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are severely protected sequences and single stranded structures approximately 18 to 25 nucleotides in length. The crucial role of miRNAs has been previously proved in the regulation of the gene expression in post transcriptional modification events of messenger RNA. The precise mechanism by which miRNAs modulate translational repression of mRNAs is not fully determined. However, two-third of human messenger RNAs might be miRNA targets nearly. MiRNAs involved in the regulation of gene expression and they play fundamental roles in routine cellular functions, such as cell growth and development, proliferation, differentiation and apoptosis. In addition, increasing evidence has suggested that miRNAs play an essential role in the generation, regulation and homeostasis of immune responses. Several studies in malignancies, infectious and autoimmune diseases, have shown changes in the expression level of miRNAs in cells and tissues and also their direct and indirect associations with diseases are shown. MiRNAs not only exist intracellularly, but also are found in body fluids in combination with lipoproteins or enclosed in the packaging of the bilayer membrane, which are called exosomes. Biological body fluids consist of different samples with specific features, including serum (plasma), saliva, urine, cerebrospinal fluid, tear, semen, Pleural fluid, Peritoneal Fluid, Broncho alveolar lavage (BAL), amniotic fluid, as well as milk (Colostrum). Despite the presence of abundant ribonuclease in body fluids such as serum and urine, circulating miRNAs are stable and easy to be quantitatively measured. The variation in the expression of circulating miRNAs in the biological fluids of patients has enhanced the possibility that miRNAs may serve as novel and accessible diagnostic and prognostic biomarkers. However, the biological function and secretory mechanisms, as well as the meaning of this variation in the expression of miRNAs, remain largely uncertain. Recently, study of circulating miRNAs has opened new window in research to find novel, safe and noninvasive biomarkers in medical science. The potential of circulating miRNAs as biomarkers of disease has mainly been demonstrated for various types of malignancies and autoimmune disease. Newly, however, attention has focused on the use of circulating miRNAs as biomarkers infectious diseases such as human tuberculosis viral hepatitis. The purpose of present review is to analyze and describe the expression of circulating miRNAs in biological fluids. Therefore, we represent the recent studies which are conducted in this field to identify and introduce effective biomarkers for the diagnosis and monitoring treatment in different diseases.

Keywords: MicroRNAs, Circulating microRNA, Biological fluids and biomarker

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-12-11]