مجله پیاورد سلامت
دوره ۱۶، شماره ۳، مرداد ۱۴۰۱، ۲۵۴-۲۴۱
مقاله مروری

نقش miRNA های ویروسی و میزبان در کنترل، پیشرفت و درمان احتمالی بیماری کووید-۱۹

علیرضا منادی‌سفیدان[1*]، رضا افریشم[2]

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۵/۴
پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۶/۳۰

* نویسنده مسئول:
علیرضا منادی‌سفیدان؛
دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Email :
armonadi@sina.tums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات‌قبلی نشان داده‌اند که miRNA های ویروسی و انسانی در فرایند کنترل و یا پیشرفت بیماری نقش داشته و حتی می‌توانند به‌عنوان اهداف درمانی در نظر گرفته شوند. بر این اساس، مطالعه‌ی مروری حاضر جهت ارزیابی نقش miRNA های میزبان و ویروس کووید-۱۹ در روند بیماری طراحی شد.

روش بررسی: مطالعه‌ی حاضر یک مطالعه‌ی مروری بود که در بازه زمانی ۲۰۲۲-۲۰۱۲ انجام شد. مطالعات از پایگاه داده‌های علمی PubMed، Google scholar، Web of science و Scopus بازیابی شدند. منابع مرتبط توسط محققان انتخاب و خلاصه‌ای از آن‌ها در این مطالعه مروری ارایه شد.

یافته‌ها: مطالعه‌ی مروری حاضر نشان داد که برخی miRNA های میزبان مانند miR-23b-5p، miR-200c، و miR-125a-5p اثر مهاری بر روی گیرنده ACE2 داشتند، درحالی‌که miR-3909، miR-4677 و miR-133a بر روی این گیرنده اثر تحریکی داشتند. علاوه بر این، miR-98-5p میزبان بر روی بیان ژن TMPRSS2 اثر مهاری داشت. از سویی دیگر، miR-146a، miR-21 و miR-142 میزبان، التهاب را از طریق سیگنالینگ MAPK و NF-Ƙβ، القا کرد. درحالی‌که miR-124، miR-410 و miR-1336 میزبان فاکتور STAT3 را مهار کرده و مانع التهاب شد. به‌علاوه، miR-302b و miR-372 میزبان، پروتئین سیگنالینگ ضدویروسی میتوکندری (MAVS) را هدف قرار داد که منجر به خاموش شدن سیگنال‌های اینترفرون نوع ۱ شد. همچنین ثابت شده است که miR-7-5p، miR-24-3p، miR-145-5p، و miR-322-3p اگزوزومی میزبان، تکثیر SARS-CoV-2 و بیان پروتئین S را مهار کرده و کاهش بیان آن‌ها در افراد مسن و دیابتی با کاهش مهار تکثیر SARS-CoV-2 مرتبط بود. همچنین miR-359-5p ویروسی بیان MYH9 (زنجیره سنگین میوزین غیرعضلانی ۹) را تنظیم کرده که باعث تهاجم و رهاسازی ویروس در سلول میزبان شد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که miRNA های فراوانی در کنترل و یا پیشرفت بیماری کووید-۱۹ نقش دارند و احتمالاً با تغییر بیان miRNA ویروسی و میزبان، بتوان بیماری کووید-۱۹ را درمان کرد. با این‌حال، تحقیقات بیشتری در این خصوص موردنیاز است.

واژه‌های کلیدی: کروناویروس‌ها، کووید-۱۹، بیماری مرتبط با کووید-۱۹، میکرو RNA، درمان کووید-۱۹

۱ دانشیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲ دکتری بیوشیمی بالینی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17358132.1401.16.3.6.7]

مقدمه

از اواخر سال ۲۰۱۹، ورود بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) ناشی از SARS Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) منجر به ایجاد یک مشکل بهداشتی جدی در سراسر جهان شد. این ویروس دارای RNA تک‌رشته‌ای به اندازه‌ی حدود ۳۰ Kb است. پروتئین‌های ساختاری SARS-CoV-2 به‌ترتیب به‌عنوان پروتئین‌های S، E، M و N نشان داده می‌شوند و به‌ترتیب مربوط به گلیکوپروتئین اسپایک (Spike)، پوششی، غشایی و نوکلئوکپسید هستند. پروتئین S، اتصال ویروس به آنزیم مبدل آنژیوتانسین 2 (ACE2) و ورود آن به سلول‌های هدف را تسهیل می‌کند(۲و۱). مطالعات جدیدتر نشان داده است که SARS-CoV-2 با سندرم دیسترس تنفسی حاد، آسیب حاد ریه، بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD)، دیابت و فشار خون بالا مرتبط است(۳). همچنین، COVID-19 با اختلال در تنظیم پاسخ‌های ایمنی، تولید بیش از حد سیتوکین‌های پیش‌التهابی و اختلال در تعادل انواع سلول‌های T مرتبط است(٤). بیماری‌زایی و همچنین راه‌های مقابله با این ویروس توسط میزبان، از طریق مکانیسم‌های گوناگونی انجام می‌شود. یکی از مکانیسم‌های مهم که در کنترل، پیشرفت و حتی درمان احتمالی این بیماری نقش دارد، MicroRNA (miRNA) است که در مطالعات اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است(۵و۲).

در حقیقت، miRNA یک تنظیم‌کننده‌ی قدرتمند بیان ژن است و تقریباً در همه انواع تنظیم ژن شرکت می‌کند(۷و٦). همه موجودات زنده و چندین ویروس مانند HSV، HIV-1، HCV و آنفولانزا می‌توانند miRNA ها را تولید کنند. miRNA ها نوکلئوتیدهای کوتاه و غیرکدکننده‌ای هستند که طولی معادل 18-25 Kb دارند(۳). اگرچه اکثر ویروس‌های DNA دار می‌توانند miRNA تولید کنند، اما بیان miRNA در ویروس‌های RNA به‌دلیل همانندسازی سیتوپلاسمی و عدم‌دسترسی به دستگاه miRNA هسته‌ای بحث‌برانگیز است. به‌طورکلی، نقش مکانیکی دقیق miRNA های ویروسی و سلولی در عفونت‌های ویروسی به‌طور کامل شناخته نشده است. با این حال، miRNA سلولی در مراحل اولیه عفونت‌های ویروسی به‌دلیل واکنش ضدویروسی تولید می‌شود(۲). با توجه به این‌که این miRNA ها در فرایند کنترل و یا پیشرفت بیماری نقش داشته و حتی می‌توانند به‌عنوان اهداف درمانی در نظر گرفته شوند، مطالعه مروری حاضر جهت ارزیابی نقش miRNA های میزبان و ویروس کووید-۱۹ در روند بیماری طراحی شد.

روش بررسی

مقاله‌ی حاضر یک مطالعه‌ی مروری است که به بررسی مقالات چاپ شده در بازه سال‌های ۲۰۲۲-۲۰۱۲ انجام شد. مطالعات از پایگاه داده‌های علمی PubMed، Google scholar، Web of science و Scopus با استفاده از کلیدواژه‌های MicroRNA، COVID-19، Coronavirus و COVID-19- related diseases بازیابی شدند. منابع مرتبط توسط محققان انتخاب و خلاصه‌ای از آن‌ها در این مطالعه مروری ارایه شد.

یافته‌ها

- **محتوای ژنومی ویروس SARS-CoV-2 و پاتوژنز آن**

ژنوم ویروس SARS-CoV-2 حاوی RNA تک‌رشته‌ای می‌باشد و از دو ناحیه‌ی ترجمه نشده (UTRs) که عبارتند از کلاهک '5 و دم‌پلی A در انتهای '3 و چهارچوب خوانش‌باز (ORF) که پلی‌پروتئین‌ها را کد می‌کند، تشکیل شده است(۸). تعداد متغیری از ORF ها(بین ۱۳ تا ۱۵) در ژنوم ویروس وجود دارد(۹) و منجر به تولید پروتئین‌های غیرساختاری (nsps) و چهار پروتئین ساختاری از جمله گلیکوپروتئین اسپایک (S)، پروتئین پوششی (E)، پروتئین غشایی (M) و فسفوپروتئین نوکلئوکپسید (N) می‌شود. پروتئین‌های غیرساختاری عمدتاً در سنتز RNA ویروس نقش دارند. در ژنوم کروناویروس، ژن ORF1a و ORF1b حدود دو سوم کل ژنوم را تشکیل می‌دهد و ١٦ پروتئین غیرساختاری (nsps) را که برای نگهداری ژنوم ضروری هستند، کد می‌کنند، درحالی‌که یک‌سوم باقی ORF ها، پروتئین‌های جانبی و پروتئین‌های ساختاری را کد می‌کند. تفاوت‌های جزیی در ساختار ژنوم گزارش شده است که عمدتاً مربوط به پروتئین‌های جانبی می‌باشد(۱۰). اولین پروتئین تصحیح‌کننده‌ی شناسایی‌شده در کووید-۱۹، ExoN می‌باشد که دومین N- ترمینال nsps14 است و فعالیت اگزوریبونوکلئازی '3 به '5 دارد. این فعالیت اگزونوکلئوتیک که در سایر RNA ویروس‌ها وجود ندارد برای تصحیح تکثیر کروناویروس حیاتی است؛ همانندسازی آن را بهبود می‌بخشد و به تداوم عفونت کمک می‌کند(۱۱). چهار پروتئین ساختاری اصلی (پروتئین S، M، N، E) توسط ORF10 و ORF11 در یک‌سوم انتهایی '3 کد می‌شوند(۱۲). از میان این پروتئین‌ها، گلیکوپروتئین سطحی اسپایک نقش اساسی در اتصال به گیرنده‌های سطح سلول میزبان دارد. پروتئین اسپایک ویروسی SARS-CoV-2 برای ورود ویروس به آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE-2)

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17358132.1401.16.3.6.7]

که یک گیرنده سلولی است و عمدتاً در ریه، قلب، کلیه‌ها، روده و شریان‌ها حضور دارد، متصل می‌شود. گلیکوپروتئین S با حضور یک پروتئاز خارج سلولی (TMPRSS2) به زیرواحدهای S1 و S2 تبدیل می‌شود. زیرواحد S1، خود را به گیرنده‌ی ACE-2 متصل می‌کند؛ درحالی‌که S2 با کمک TMPRSS2 برای هم‌جوشی با غشای سلول میزبان، دچار برش‌های بیشتری می‌شود(۱۳). پروتئین اسپایک، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده را القا می‌کند و مهم‌ترین نقش را در پاتوژنز SARS-CoV-2 دارد. گلیکوپروتئین غشایی (M)، فراوان‌ترین پروتئین ساختاری است، شکل ویریون را حفظ می‌کند و در جوانه‌زدن ذرات کروناویروس از سلول‌های میزبان نقش مهمی را ایفا می‌کند. پروتئین E نیز یک پروتئین غشایی غنی از والین و لوسین است که برای پاتوژنز ویروس بسیار ضروری است. به‌طورکلی پروتئین‌های S، M و E با هم، پوشش ویروسی را تشکیل می‌دهند و پروتئین‌های E و M نقش مهمی در ورود، تکثیر و تجمع ذرات در سلول‌های میزبان انسانی در طول عفونت دارند(۱٤). پروتئین N در ارتباط با RNA ژنومی، نوکلئوکپسید را تشکیل می‌دهد که ساختار ژنوم را در داخل پوشش حفظ می‌کند و نقش مهمی در تجمع ویروسی، جوانه‌زدن و پاسخ سلولی میزبان به عفونت ویروسی ایفا می‌کند(۱۵). علاوه بر این چهار پروتئین ساختاری اصلی، ویروس کووید پروتئین‌های ساختاری و جانبی خاص دیگری از جمله پروتئین HE، پروتئین 3a/b و پروتئین 4a/b را نیز کد می‌کند. این پروتئین‌های بالغ در نگهداری ژنوم و تکثیر ویروسی نقش مهمی دارند(۱۲). پس از ورود ویروس به سلول میزبان و از بین رفتن پوشش، ژنوم ویروسی از سلول‌های میزبان جهت رونویسی و سپس ترجمه‌ی خود استفاده می‌کند. با تکثیر و تجمع ویروس، سلول‌های میزبان دچار آپوپتوز و نکروز می‌شوند. پاسخ التهابی میزبان با تجمع سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها و تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی و سلول‌های T کمکی فعال می‌شود و در نهایت با افزایش چشمگیر و کنترل‌نشده‌ی سیتوکین‌ها و کموکاین‌های التهابی در خون، توفان سیتوکین و به‌دنبال آن التهاب سیستمیک ایجاد می‌شود. التهاب سیستمیک ناشی از کووید باعث ایجاد سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) و اختلال عملکرد چند ارگان می‌شود(۱٦).

- **microRNA و ارتباط آن با کووید- ۱۹**

RNA های غیرکدکننده‌ی (ncRNA) واسطه‌ی مهم مسیرهای سیگنالینگ می‌باشند که در فرایند تکامل و بقای ارگانیسم نقش مهمی را ایفا می‌کنند. ncRNA به اشکال RNA دایره‌ای (circRNA)، ncRNA بلند (incRNA)، RNA هسته کوچک (snoRNA)، یا میکرو RNA (miRNA) وجود دارند. miRNA ها RNA های کوتاه غیرکدکننده‌ای هستند که طول تقریبی ۲۲ نوکلئوتیدی دارند. این RNA های غیرکدکننده، تنظیم‌کننده‌های مهم بیان ژن هستند که عمدتاً از طریق اتصال به ناحیه ´3 توالی‌های mRNA مکمل خود منجر به تخریب یا مهار ترجمه‌ی آن‌ها می‌شوند(۱۷)، اما در مورد miRNA ویروس، مشخص شده است که برای سرکوب بیان ژن به ناحیه 5'UTR ژن هدف متصل می‌شود(۱۸). هنگامی‌که سلول‌ها از تغییرات محیط تاثیر می‌گیرند، می‌توانند با ایجاد یک سری رویدادهای سیگنالینگ، اقدامات لازم را برای پاسخ به این تغییرات خارجی انجام دهند. در بیشتر موارد، تقریباً تمام رویدادهای سیگنالی توسط برخی از پروتئین‌های هسته‌ای کنترل می‌شوند که این پروتئین‌ها همیشه توسط miRNA های خاص خود کنترل می‌شوند. بنابراین، شرایط فیزیولوژیکی بیمارگونه یا غیرطبیعی محیط‌های درون سلولی و خارج سلولی می‌تواند در تنظیمات miRNA ها تاثیر گذارد و برخی از این تنظیمات در نهایت کمک‌کننده به فرایند هستند و برخی آن را مختل می‌کنند یا به تاخیر می‌اندازند(۱۹). عمدتاً miRNA ها یا در داخل سلول وجود دارند و یا در مایعات خارج سلولی در گردش‌اند(۲۰).

- **نقش miRNA های ویروسی در پیشرفت بیماری کووید-۱۹**

با مواجهه‌ی سلول‌های میزبان با ویروس، پاسخ ایمنی ایجاد شده می‌تواند منجر به تغییر بیان miRNA های میزبان و ویروسی شود. miRNA ویروسی عمدتاً با تعدیل مراحل مختلف چرخه زندگی ویروس و یا با القای ممانعت، از بیان مسیرهای دفاعی میزبان عمل می‌کند. miRNA های ویروسی کدگذاری شده توسط ژنوم SARS-CoV-2 از ماشین تکثیر خود محافظت می‌کنند و با هدف قراردادن ژن‌های مختلف میزبان از سیستم ایمنی میزبان فرار می‌کنند و در نهایت آن‌را ضعیف می‌کنند(۲۱). Khan و همکاران در سال ۲۰۲۰، ۳۳۷۷ ژن هدف انسانی را پیش‌بینی کرده‌اند که نشان می‌دهد که آن‌ها یک هدف منحصربه‌فرد برای ۱۷۰ miRNA های بالغ کدگذاری‌شده توسط SARS-CoV-2 هستند(۲۲). در سال‌های اخیر دانشمندان به‌طور گسترده‌ای بر روی مکانیسم عمل miRNA های ویروسی جهت توسعه درمان متمرکز شده‌اند. در واقع این miRNA های ویروسی از چندین مکانیسم، سلول میزبان را آلوده می‌کنند. اغلب miRNA های ویروسی نقش خود را در پاتوژنز کلی با تنظیم پروموترهای ژن میزبان نشان داده‌اند. در این مسیر، miRNA های ویروسی به سلول‌های میزبان منتقل می‌شوند و

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-18]
[DOR: 20.1001.1.17358132.1401.16.3.6.7]

در طول عفونت ویروسی به miRNA ها و ژن‌های میزبان متصل شوند، که به‌طورکلی بیان این miRNA ها یا ژن های عملکردی را سرکوب می‌کند و مسیرهای سیگنال‌دهی داخل سلولی را تحریک می‌کند. مولکول‌های miRNA به جهت سایز کوچک راحت‌تر توسط سیستم ایمنی میزبان نادیده گرفته می‌شوند و شناسایی نمی‌شوند، از این رو انتشار miRNA های ویروسی در سلول‌های میزبان برای عفونت ویروسی مفیدتر است(۲۳).

ژن‌های هدف miRNA های SARS-CoV-2 ارتباط نزدیکی با بیماری‌های تنفسی دارد و ممکن است سیستم ایمنی میزبان و پاسخ التهابی را در طول عفونت ویروسی تنظیم کنند. از جمله این miRNA ها عبارتند از: miR385-3p که به 5'UTR ژن TGFBR3 که یک گیرنده‌ی کلیدی در سیستم ایمنی است، متصل می‌شود. miR147-5p به تقویت‌کننده‌ی ژن CXCL16 و ARRB2 (دو پروتئین مرتبط با التهاب) و miR66-3p به تقویت‌کننده‌ی ژن TNF-α (یک سیتوکین مهم در توفان سیتوکین) متصل می‌شوند(۲٤). همچنین مطالعات نشان داده‌اند که miR147-3p ویروسی بر روی بیان ژن TMPRSS2 در سلول‌های گوارشی اثر دارد و از آن‌جاکه منجر به ورود ویروس می‌شود می‌تواند در ایجاد علایم گوارشی ناشی از COVID-19 نقش داشته باشد(۲۲). miR198-3p نیز بر روی تقویت‌کننده‌ی ADAR، یک ژن مرتبط با پاسخ سیستم IFN، تاثیرمی‌گذارد(۲٤). علاوه براین، بیان MYH9 (زنجیره سنگین میوزین غیرعضلانی ۹) و PARA که هر دو در عفونت ویروسی نقش دارند، به‌ترتیب توسط miR-359-5p و miR328-5p افزایش می‌یابد. MYH9 با افزایش چسبندگی، تهاجم، مهاجرت و رهاسازی ویروس در سلول میزبان، منجر به افزایش عفونت ویروسی می‌شود(۲۵). همچنین بیان پروتئین اینتگرین β-5 که در عملکردهای مرتبط با اسکلت سلولی، چسبندگی و درون‌سازی سلولی نقش دارد، توسط miR359-5p افزایش می‌یابد و عملکرد ویروس در سلول میزبان را بهبود می‌بخشد(۲٦و۲٤). miR2-5p و miR147-3p نیز به‌ترتیب پروتئین‌های مرتبط با آپوپتوز CHAC1 و RAD9A را که احتمالاً در فرایند آپوپتوز ناشی از عفونت ویروس در سلول‌های میزبان نقش دارند، هدف قرار می‌دهند و بدین‌ترتیب مانع از مکانیسم دفاعی آپوپتوز میزبان می‌شوند(۲۷و۱۹).

علاوه بر این موارد، SARS-CoV-2 از آن‌جا که از دستگاه رونویسی و ترجمه میزبان برای تکثیر، رونویسی و سنتز پروتئین خود استفاده می‌کند، ممکن است بیان ژن میزبان را کاهش دهد تا بیان ژن خود را به‌صورت همزمان در هسته یا پس از رونویسی در هسته یا سیتوپلاسم افزایش دهد. بنابراین با هدف قراردادن تنظیم‌کننده‌های رونویسی میزبان مانند فاکتورهای رونویسی پایه (TAF4، TAF5، TAF7L) و کمپلکس‌های واسطه انسانی (MED1، MED9، MED12L، MED19)، می‌تواند از تجمع RNA پلیمراز II بر روی پروموترهای ژن‌های میزبان در مرحله شروع جلوگیری کند و از این طریق بیان ژن‌های خود را افزایش دهد(۲۹و۲۸). Khan و همکاران نقش miRNA های ویروسی را در تعدیل انواع مسیرهای سیگنالینگ مانند سیگنالینگ انسولین، Wnt، ایمنی با واسطه سلول T، اتوفاژی، گیرنده FGF نشان داده‌اند. در حقیقت، SARS-CoV-2 از miRNA ویروسی استفاده می‌کند که miRNA های میزبان را که برای اسیدهای چرب، متابولیسم، مقاومت به انسولین، فرایندهای کلیوی و میوکارد حیاتی هستند، تنظیم کنند(۲۲). از سویی دیگر نشان داده شده است که CoV2-miR-O7a (RNA کوچک مشتق‌شده از ORF7a مشابه miRNA SARS-CoV-2) در سیگنالینگ اینترفرون تداخل ایجاد می‌کنند(۳۰). در مطالعه‌ای دیگر، Meng و همکاران miRNA ویروسی را از رده‌های سلولی آلوده به COVID-19 مانند Vero E6 و Calu-3 جدا کردند و نشان دادند که سه miRNA ویروسی (v-miRNA-N-28612، v-miRNA-N-29094 و v-miRNA-N-29443) استخراج‌شده از ژن N ژنوم ویروس، رونوشت‌های ACO1، BCAS1، BNIP3L، CLDN10، DMBX1 و SNCA میزبان را سرکوب می‌کنند. آن‌ها همچنین چند محل اتصال برای miRNA ویروسی در ژن‌های IL-1، NLRP3 و کاسپاز ۱ در میزبان را نشان دادند(۳۱).

از طرفی دیگر، miRNA های تولیدشده توسط ویروس می‌توانند با مناطق خاصی از ژنوم یا رونوشت خود تعامل داشته باشند. برهم‌کنش در ژن عملکردی یا ناحیه تنظیم‌کننده ژن می‌تواند منجر به تغییر بیان ژن شود. در یک مطالعه miRNA 27 رمزگذاری شده توسط SARS-CoV-2 شناسایی شد که می‌توانند به ناحیه ژنومی ویروس متصل شوند. این سایت‌های هدف، بیشتر در ژن ORF1ab و برخی در 5'UTR ژنوم ویروس و ژن S قرار داشتند. اتصال miRNA رمزگذاری‌شده با ویروس به ناحیه ژنوم می‌تواند بر تکثیر ویروس و ورود آن به میزبان تاثیر بگذارد(۱۹).

- **نقش miRNA های میزبان در کنترل و یا پیشرفت ویروس کووید-۱۹**

همان‌طورکه در شکل ۱ نشان داده شده، به نقش miRNA های انسانی در پیشرفت و یا مهار عفونت ویروسی COVID-19 در بسیاری از مطالعات اشاره

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17358132.1401.16.3.6.7]

شده است. miRNA ها در هسته توسط RNA پلیمراز II (Pol II) به یک miRNA اولیه (pri-miRNA) رونویسی می‌شوند که توسط Drosha شکسته و به Pre-miRNA تبدیل می‌شوند. pre-miRNA از هسته به سیتوپلاسم منتقل و توسط دایسر، ساختار لوپ مانند miRNA به دو miRNA شکافته می‌شود. miRNA های میزبان برای القای عملکرد خود به مکان‌های اتصال به miRNA در mRNA ها و ژنوم‌های ویروسی متصل می‌شوند و به‌دلیل شباهت ساختاری miRNA ها با RNA تک‌رشته‌ای ویروس، این اتصال تسهیل می‌شود. نواحی ترجمه‌نشده‌ی '3 و '5 (NTRs) به‌طور معمول مکان‌های اتصال به miRNA می‌باشند؛ اما اخیراً در نواحی کدکننده‌ی ژنوم ویروسی نیز مکان‌های اتصال به miRNA یافت شده است. افزایش تعداد مکان‌های اتصال به miRNA در یک 5'NTR ویروسی منجر به افزایش سرکوب ترجمه شد. بنابراین، تعداد مکان‌های اتصال به miRNA در ژنوم ویروسی می‌تواند بر عملکرد miRNA تاثیر بگذارد(۳۲). اتصال miRNA به 5'NTR منجر به پایداری RNA و افزایش تکثیر ویروسی می‌شود و اتصال miRNA به 5'NTR می‌تواند منجر به مهار ترجمه‌ی ویروسی یا افزایش پایداری RNA و ترجمه‌ی ویروسی شود(۳۳). بنابراین، miRNA های سلول میزبان آلوده، در مقابله با ویروس می‌تواند نقش‌های مختلفی را ایفا کند. می‌توانند با فعال کردن مسیرهای ایمنی و مهار ترجمه mRNA ویروسی در سرکوب عفونت ویروسی موثر باشند و یا با تداخل در مسیرهای ایمنی و کمک به فرار ویروس از سیستم ایمنی میزبان و افزایش تکثیر ویروسی به‌عنوان یک عامل پرویروسی عمل کنند(۳٤).

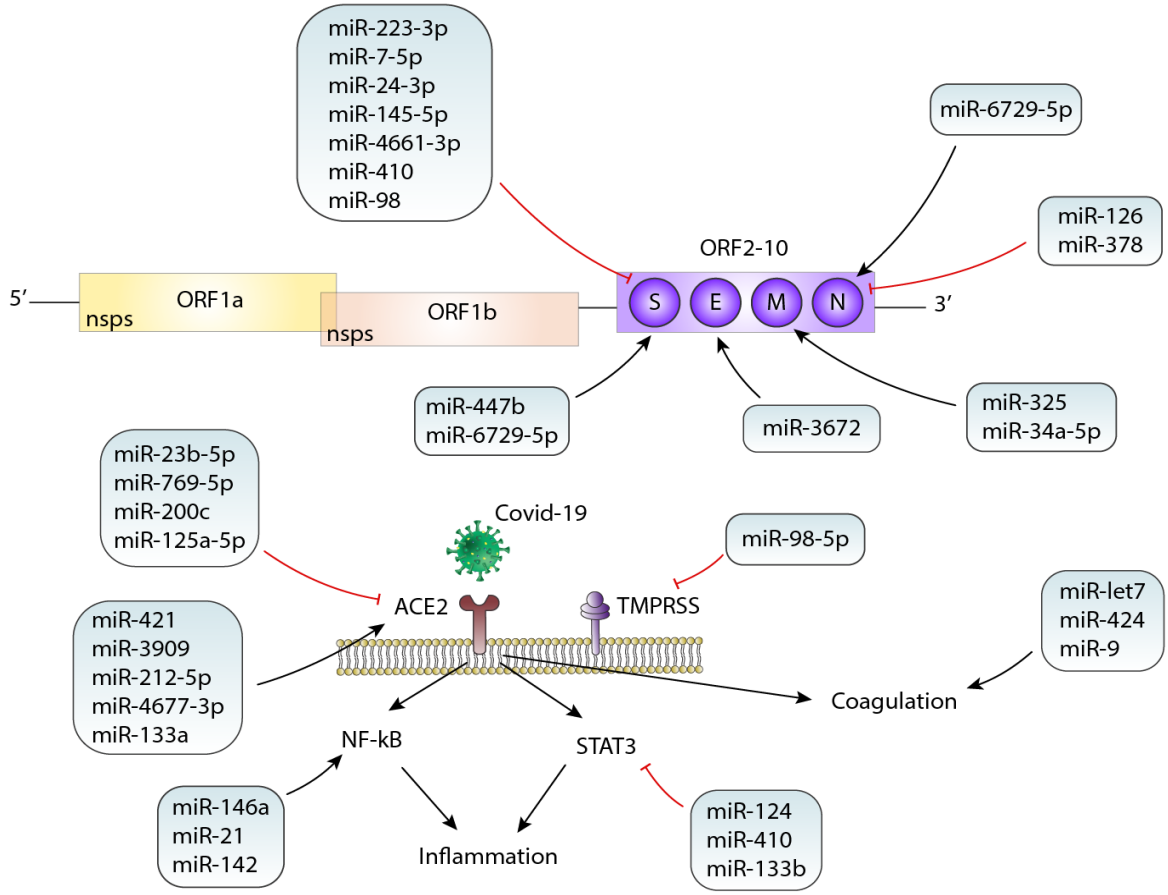
در این راستا، چندین miRNA میزبان شناسایی شدند که می‌توانند برخی مسیرهای نظارت ایمنی میزبان را مهار کنند و به فرار ویروس از سیستم ایمنی کمک کنند. این miRNA های میزبان القاشده در طول عفونت SARS-CoV-2 ممکن است سیگنال‌دهی گیرنده‌های Toll (TLRs) را که مولکول‌های محرک اولیه برای تولید پاسخ‌های ضدویروسی میزبان(یعنی تولید اینترفرون‌ها و سایر سایتوکین‌های التهابی) هستند مهار کند(۳۵). همچنین، سایر سیگنال‌های گیرنده‌ی درگیر در پاسخ‌های ضدویروسی مانند سیگنال‌دهی uPA-UPAR، سیگنال‌دهی TRAF6، سیگنال‌دهی گیرنده‌ی استروژن، سیگنالینگ گیرنده‌ی فعال‌شده با پروتئاز (PAR)، سیگنالینگ پروتئین مورفوژنتیک استخوان (BMP) و غیره نیز می‌توانند توسط miRNA های میزبان مهار و درنتیجه سرکوب سیستم ایمنی میزبان و فرار ویروس شود(۲۲). از طرفی دیگر Tang و همکاران نشان داده‌اند که miR-146a، miR-21 و miR-142 تحت‌تاثیر ویروس کووید-۱۹ التهاب را از طریق سیگنالینگ MAPK و NF-Kβ القا می‌کنند و در سرکوب عفونت ویروسی موثر می‌باشند(۳٦).

miRNA های میزبان در چرخه زندگی SARS-CoV-2 نیز نقش دارند. چندین مطالعه تاثیر miRNA های میزبان بر روی ژن‌های گیرنده‌ی ACE2 و TMPRSS و در نتیجه مسدود کردن اتصال و ورود ویروس را نشان داده‌اند. miR-200c می‌تواند به 3'UTR ژن هدف خود متصل شود و بیان mRNA و پروتئین ACE2 را کاهش دهد و در نتیجه از ورود ویروس جلوگیری کند(۳۷). miR-125a-5p نیز قادر است به‌همراه خانواده‌ی miR-200c، گیرنده‌ی ACE2 را هدف قرار دهد(۳۸). miR-23b-5p و miR-769-5p از دیگر عوامل موثر در مهار بیان گیرنده‌ی ACE2 با اتصال به ناحیه‌ی 3'UTR آن می‌باشد(۳۳). در مطالعه‌ی Matarese و همکاران نشان داده شد که miR-98-5p می‌تواند بیان TMPRSS2 را از طریق اتصال به 3'UTR آن در سلول‌های اندوتلیال انسان مهار کند(۳۸).

همچنین miRNA های میزبان علاوه بر اتصال به ژن‌های میزبان، با ژنوم SARS-CoV-2 نیز تعامل دارند. در واقع miRNA های میزبان به ژنوم ویروس متصل می‌شوند تا بر تکثیر ویروس یا عفونت تاثیر بگذارند. به نوبه خود، ژنوم ویروسی می‌تواند آهنربایی برای جذب miRNA های عملکردی میزبان باشد و در نتیجه عملکرد فیزیولوژیکی طبیعی میزبان را مختل می‌کند(۳۹). این miRNA ها می‌توانند RNA های عملکردی SARS-CoV-2 از جمله پروتئین S (Spike)، پروتئین E (Envelope)، پروتئین غشایی (M)، پروتئین نوکلئوکپسید (N)، ORF1ab، ORF3a، ORF8، ORF7a، ORF10 و ORF6 را هدف گیرند. برای مثال، ٦۷ مورد miRNA از جمله miR-447b شناسایی شده است که به RNA پروتئین S که با ACE2 برای ورود ویروس به سلول میزبان تعامل دارد، متصل شوند(۳۹و۱۹). miR-3672 و miR-325 به‌ترتیب به RNA پروتئین E و M متصل می‌شود و از این طریق به مونتاژ ویروسی و تجمع ویروسی کمک می‌کنند. پروتئین N نقش مهمی برای تجمع ویروس ایفا می‌کند(٤۰). همچنین مطالعه‌ی دیگری مشخص کرد که miRNA های میزبان علاوه بر اتصال به مناطق ترجمه‌ای ژنوم، با 3'UTR و 5'UTR در ژنوم SARS-CoV-2 نیز بر هم کنش دارند(۲۲). از طرفی دیگر miRNA های میزبان همچنین می‌توانند با اتصال به ژن‌ها و پروتئین‌های ویروسی، در مقابله با ویروس نقش داشته باشند. به‌عنوان مثال، miR-4661-3p به 3'UTR ژن S متصل شده و

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-18]
[DOR: 20.1001.1.17358132.1401.16.3.6.7]

آن را سرکوب می‌کند(٤١). ژن CLEC4M مرتبط با گلیکوپروتئین S نیز توسط miR-4462 و miR-5187-5p سرکوب می‌شود(٢٢). miRNA های مکمل (cc-miRNA)مانند cc-miR1c، cc-miR2c، cc-miR3c، cc-miR4c، cc-miR5c، cc-miR6c و cc-miR7c که توسط miRNA های میزبان تولید می‌شوند، مسئول خاموشی پس از رونویسی SARS-CoV-2 هستند. در واقع این miRNA ها میل ترکیبی بالایی با ژنوم ویروسی دارند که یا به‌طور مستقیم(مانند miR-5p و miR-5197-3p) و یا به‌طور غیرمستقیم(مانند miR-1273a، miR-1273d، miR-1272، miR-1292-5p، miR-3143، miR-1226-5p و miR-7161-3p) به ژنوم ویروسی متصل می‌شوند(٤٢). ژن ORF9 گلیکوپروتئین N را کد می‌کند که جزو ضروری ویروس SARS-CoV-2 است. ترکیبی از miRNA های آنتی‌سنس به 5'UTR، 3'UTR و ORF9 ویروسی متصل می‌شود و از سنتز و تجمع پروتئین ویروسی جلوگیری می‌کند. به‌طور مشابه، has-miR-126 و has-miR-387 با جلوگیری از ترجمه و تخریب ژن IFN، تولید پروتئین N را مهار می‌کنند(٤٣).



شکل ١: اثر miRNA های انسانی بر پیشرفت یا مهار عفونت ویروسی COVID-19

- **MicroRNA های مرتبط با بیماری‌های همراه کووید-١٩**

چندین بیماری از جمله، فشارخون بالا، بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری عروق مغزی، دیابت، بیماری‌های ریوی، کبدی، کلیوی، بیماران سرطانی تحت شیمی‌درمانی، گیرندگان پیوند، و بیمارانی که به‌طور مزمن از استروئیدها استفاده می‌کنند با افزایش خطر ابتلا به عفونت SARS-CoV-2 و افزایش شدت بیماری مرتبط هستند(٤٤). با توجه به مطالعات مستندشده در مورد بیان متفاوت miRNA ها، آن‌ها به‌طور گسترده به‌عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه و جایگزینی بالقوه برای درمان‌های رایج مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در این‌جا، به راه‌های احتمالی کاربردهای miRNA در تشخیص و درمان بیماری‌های همراه SARS-CoV-2 اشاره شده است.

- **MicroRNA های مرتبط با دیابت همراه کووید-١٩**

افراد مسن و بیماران مبتلا به بیماری‌های همراه در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به عفونت کووید-١٩ هستند که منجر به عوارض شدید و مرگ‌ومیر بالا می‌شود. تغییر بیان miRNA ها در کووید و بیماری‌های همراه می‌تواند از عوامل تاثیرگذار بر شدت عفونت ویروسی باشد؛ همچنین می‌تواند برای پیش‌بینی این‌که آیا یک بیمار COVID-19 می‌تواند به وضعیت شدید بیماری

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-18]
[DOR: 20.1001.1.17358132.1401.16.3.6.7]

مبتلا شود، مفید باشد. بیان بالای miRNA های miR-7-5p، miR-24-3p، miR-145-5p و miR-223-3p در افراد جوان می‌تواند تکثیر SARS-CoV-2 و بیان پروتئین S را مهار کند. اما در افراد مسن و دیابتی بیان این miRNA ها کاهش می‌یابد و در نتیجه اثر مهاری آن‌ها بر تکثیر ویروسی نیز کم می‌شود(٤٥). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که دیابت نوع 2 (T2D) بروز عفونت، شدت و مرگ‌ومیر را در بیماران COVID-19 افزایش می‌دهد؛ زیرا مشخص شد که سطوح miR-421، miR-3909، miR-212-5p و miR-4677-3p که بیان ACE2 را تنظیم می‌کنند، در بیماران T2D کاهش یافته است، در نتیجه sACE2 در بیماران T2D کاهش می‌یابد و حساسیت به عفونت را افزایش می‌دهد(٤٦). افزایش بیان miR-133a که سمیت چربی و بازساز متابولیک را تنظیم می‌کند، در قلب افراد دیابتی باعث کاهش تجمع چربی در قلب می‌شود، علاوه براین آنژیوتانسینوژن را هدف قرار می‌دهد و بنابراین می‌تواند در تنظیم عملکرد گیرنده‌ی ACE2 در شرایط نارسایی احتقانی قلب نقش داشته باشد. بنابراین، miR-133a یک بیومارکر امیدوارکننده برای بررسی نقش آن در نارسایی قلبی در بیماران مبتلا به دیابت و COVID-19 است(٤٧). در مطالعه‌ی Roganovic و همکارن، نشان داده شد که miR-146a که تعدیل کننده‌ی التهاب می‌باشد و در واکنش ایمنی به ویروس ایجاد می‌شود، ژنوم SARS-CoV-2 را هدف قرار می‌دهد. کاهش بیان miR-146a در بیماران مبتلا به دیابت، چاقی و فشار خون بالا مشاهده شده است. بنابراین می‌توان فرض کرد که کمبود miR-146a ممکن است به وضعیت شدید COVID-19 در دیابت، چاقی و فشار خون بالا کمک کند(٤٨).

- **MicroRNA های مرتبط با بیماری کلیوی همراه کووید-١٩**

بیان miRNA ها نیز نقش مهمی در ایجاد حساسیت به عفونت SARS-CoV-2 در بیماری کلیوی ایفا می‌کند. شواهد نشان داده است که تعامل بین miRNA ها و ژن‌های هدف مرتبط با بیماری می‌تواند از پلی‌مورفیسم‌های تکنوکلئوتیدی (SNPs) تاثیر گیرد، و افرادی که دارای ژنوتیپ پرخطر APOL1 هستند، احتمال بیشتری دارد تا به بیماری کلیوی مرتبط با عفونت کووید مبتلا شوند. از آن‌جایی‌که miR-6741-3p ناحیه 3'UTR APOL1 را هدف قرار می‌دهد، می‌تواند تا حدی بیان APOL1 را مهار کند و بنابراین به کاهش عوارض کلیوی در بیماران مبتلا به COVID-19 کمک کند(٤٩). علاوه براین، miR-6741-3p برخی از ژن‌های مرتبط با APOL1 را که مستقیماً با اختلالات کلیوی تعامل دارند، هدف قرار می‌دهد و ممکن است منجر به عفونت SARS-CoV-2 شود. بر این اساس، miR-6741-3p می‌تواند یک هدف درمانی ارزشمند برای بیماری‌های کلیوی مرتبط با COVID-19 باشد(٤٩). همچنین miRNA هایی که سطح بیان ACE2 را تغییر می دهند(از جمله miR-125b، miR-143، miR-145، miR-181a) می‌توانند به‌عنوان اهداف بالقوه برای درمان بیماری‌های کلیوی دیابتی ناشی از کووید در نظر گرفته شوند(٥٠). به‌عنوان مثال، miR-145 که در کلیه، قلب و خون بیان می‌شود و miR-181a، فعالیت عصب سمپاتیک کلیه را تنظیم می‌کنند و با تنظیم بیان ACE2 سطح رنین را کاهش می‌دهد(٥١). در مطالعه‌ی Safdar و همکاران، ارتباط بین بیان افتراقی miR-6741-3p در طول بیماری‌های کلیوی و حساسیت آن‌ها به عفونت SARS-CoV-2 نشان داده شده است(٤٩). همچنین مشخص شده است که miR-2392 رابطه‌ی مستقیمی با علایم کووید-١٩ دارد و افزایش بیان آن با تعدادی از بیماری‌های همراه SARS-CoV-2 از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی، نارسایی سیستم عصبی مرکزی و نارسایی کلیه مرتبط است و در سلول‌های آلوده به SARS-CoV-2 به‌عنوان یک بیومارکر مثبت آلودگی در نظر گرفته می‌شود(٥٢). بنابراین استفاده از یک درمان ضدویروسی مبتنی بر هدف قرار دادن miR-2392، می‌تواند عفونت SARS-CoV-2 را کاهش دهد(٥٣).

- **MicroRNA های مرتبط با بیماری قلبی همراه کووید-١٩**

گزارش‌های بسیاری، ارتباط نزدیک بین COVID-19 و بیماری قلبی-عروقی را نیز نشان داده‌اند. در قلب، miRNA های دخیل در تنظیم بیان ACE2، آریتمی و ایست قلبی ناگهانی به‌دلیل نقش بالقوه‌ی آن‌ها در بیان پروتئین SARS-CoV-2 و نارسایی قلبی، برای بیماران مبتلا به COVID-19 بسیار مورد توجه است. مشخص شده است که miR-15b-5p با افزایش سن در بیماری عروق کرونر و miR-30e-3p با افزایش سن در آسیب میوکارد کاهش می‌یابد. پیش‌بینی شده است که هر دوی این miRNA ها ژنوم SARS-CoV-2 را هدف قرار می‌دهند(٥٤). همچنین خانواده‌ی miR-320، از جمله miR-320a، miR-320b و miR-320c، اخیراً با شدت COVID-19 مرتبط بوده است(٥٥). افزایش سطح miR-320b در گردش خون می‌تواند اختلال عملکرد ائوزینوفیل، اختلال عملکرد اندوتلیال و سمیت چربی در قلب را نشان دهد. در واقع، miR-320 می‌تواند با فعال کردن رونویسی ژن‌های متابولیک اسیدهای چرب منجر به ایجاد سمیت چربی در قلب شود که تمام این

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-18]
[DOR: 20.1001.1.17358132.1401.16.3.6.7]

ویژگی‌ها ممکن است با گسترش عفونت SARS-CoV-2 مرتبط باشند(۵۶). در مطالعه‌ای دیگر گزارش شد، miR-133a مشتق از میوسیت (myomiR) همراه با miR-122 مشتق از کبد، به‌ترتیب با آسیب میوسیت ناشی از التهاب و پاسخ‌های فاز حاد کبدی مرتبط‌اند(۵۷).

- **MicroRNA های مرتبط با اختلال انعقاد همراه کووید-۱۹**

در بیماران مبتلا به COVID-19 یک حالت هیپرانعقادی عمومی و ترومبوتیک مشاهده می‌شود. چندین miRNA از جمله miR-16-5p، miR-27a-3p، Let-7b-5p، miR-155-5p در ترومبوز مربوط به ACE2 در عفونت کروناویروس نقش دارند و می‌توانند به‌عنوان بیومارکرهای جدید پیش‌بینی‌کننده‌ی ترومبوز عوارض کووید-۱۹ عمل کنند و به‌عنوان یک استراتژی درمانی بالقوه در آسیب‌شناسی‌های متعدد، مفید باشند(۵۸). بیماران COVID-19 آسیب شدید اندوتلیال همراه با ویروس داخل سلولی و غشای سلولی مختل‌شده را نشان می‌دهند که منجر به سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)، افزایش غلظت D-dimer و افزایش قابل‌توجه میزان مرگ‌ومیر می‌شود. بر این اساس، نشان داده شد که let-7 microRNA، در بیماران ARDS افزایش می‌یابد و در مسیرهای انعقاد خون ایفای نقش می‌کند(۵۹). همچنین در مطالعه‌ی Gambardella و همکاران سطوح بیان miRNA های مختلف با سطوح D- دایمر مقایسه شد و مشخص شد در بیماران با D- دایمر بالا در مقایسه با بیماران با D- دایمر پایین، بیان miR-424 بالاتر بود؛ درحالی‌که بیان miR-103a ، miR-145 و miR-885 کاهش یافت(۶۰). مشخص شد که miR-145 مستقیماً فاکتور بافتی را هدف قرار می‌دهد و با انعقاد بیش از حد مرتبط است، بنابراین یک بیومارکر مستقل رویدادهای ترومبوآمبولیک در بیماران مبتلا به COVID-19 می‌باشد. درحالی‌که miR-885 فاکتور فون ویلبراند (vWF) را فعال می‌کند. سطوح پایین miR-103a نیز با ترومبوز ورید عمقی مرتبط است(۲۱). در عفونت کووید-۱۹، افزایش بیان miR-9، باعث اختلال در بیان فاکتور رونویسی EP300 و در نتیجه افزایش PAI-1 می‌شود. tPA و uPA، دو مهارکننده‌ی پلاسمینوژن، توسط PAI-1 مهار می‌شوند و در نتیجه‌ی آن فیبرینولیز نیز مهار می‌شود و یک محیط پروترومبیک را ترویج می‌کند(۶۱).

- **MicroRNA های مرتبط با بیماری عصبی همراه کووید-۱۹**

در مطالعه‌ای اخیراً نشان داده شده است که سطح بیان miR-24 در وزیکول‌های خارج سلولی سلول‌های اندوتلیال جداشده از بیماران مبتلا به اختلالات عروق مغزی و مبتلا به COVID-19 کاهش یافته است. کاهش بیان miR-24، بیان نوروپیلین-۱ را، که واسطه‌ی درونی‌شدن SARS-CoV-2 است، افزایش می‌دهد(۶۲). همچنین miR-24 بیان NRP1 را که یک گیرنده‌ی غشا گذر است و به ورود ویروس کمک می‌کند تنظیم می‌کند؛ کاهش این miRNA تولید NRP1 را نیز افزایش می‌دهد و در نتیجه، آسیب عصبی افزایش می‌یابد، بر این اساس نقش درمانی miR-24 در رویدادهای عصبی مرتبط با COVID-19 یک گزینه‌ی امیدوارکننده است(۶۳). در مطالعه‌ی Keikha و همکاران گزارش شده است که در بیماران مبتلا به کووید-۱۹، بیان miR-21، miR-124 و miR-146a که دارای فعالیت ضدالتهابی عصبی هستند کاهش، و درنتیجه بیان ژن‌های هدف آن‌ها (IL-12p53، STAT3 و TRAF6) افزایش می‌یابد. بنابراین miRNA های مرتبط با التهاب عصبی می‌توانند نشانگرهای زیستی قابل‌توجهی برای COVID-19 باشند(۶۴). از سویی دیگر، سطوح بالای miR-7a در بیماران کووید-۱۹ مشاهده شده است که رونویسی پروتئین‌های متعددی مانند α- سینوکلئین را در بافت عصبی سرکوب می‌کند و در آسیب عصبی ناشی از کووید نقش خواهد داشت(۶۵).

- **درمان مبتنی بر miRNA برای هدف قراردادن SARS-CoV-2**

به‌طورکلی، راه‌های مختلفی در برابر عفونت SARS-CoV-2 از جمله، مهار تکثیر ویروس، مسدود کردن گیرنده‌های سلولی و مسدود کردن عملکرد پروتئین‌های ویروسی وجود دارد(۵و۲). اخیراً درمان‌های مبتنی بر RNA مانند فناوری الیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس (ASOs) مورد توجه قرار گرفته است(۶۶). ASO ها، اسیدهای نوکلئیک تک‌رشته‌ای کوچک، منحصراً RNA هم‌خانواده را هدف قرار می‌دهد و عملکرد خود را با استفاده از دو مکانیسم اصلی بسته به ماهیت ستون شیمیایی انجام می‌دهد و در نتیجه منجر به سرکوب بیان RNA و پروتئین می‌شوند(۶۷). نکته‌ی مثبت استفاده از ASO ها این است که برای ورود به سلول‌های هدف به هیچ وکتوری نیاز ندارد. آن‌ها می‌توانند خود را با میکروپینوسیتوز وارد کنند. این رویکرد برای اولین بار در برابر SARS-CoV اعمال شد(۶۸). جدای از آن، ترانس‌ژن اسفنجی عمدتاً توسط یک ناقل ویروسی حمل می‌شود و mRNA رونویسی شده حاوی چندین مکان اتصال برای miRNA هدف است. استفاده از اسفنج‌های miRNA حامل ژن‌ها در طیف وسیعی از سلول‌ها رایج است که با استفاده از ASO ممکن نیست(۶۹). برای دستیابی به مهار مداوم miRNA، ASO ها به ترانس‌فکشن مکرر نیاز دارند،

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17358132.1401.16.3.6.7]

درحالی‌که یک اسفنج miRNA می‌تواند مهار بی‌وقفه را انجام دهد. این اسفنج می‌تواند miRNA بالغ را به‌طور اگزوژن مهار کند و آن را به یک گزینه درمانی بالقوه مفید تبدیل کند(۷۰).

از سویی دیگر، Drosha و Dicer دو آنزیم مهم هستند که ماشین سنتز miRNA را تنظیم می‌کنند. تضعیف یا حذف این آنزیم‌ها منجر به عدم‌تعادل کلی سطوح miRNA در بدن می‌شود(۷۲و۷۱). همچنین پیش‌بینی شده است که بیان متنوع Dicer در میزبان‌های مختلف منجر به بیان واضح miRNA و در نتیجه حساسیت به پاتوژن‌های ویروسی از جمله SARS-CoV-2 می‌شود(۷۳). Kaur و همکاران miR-214، miR-98 و miR-32 را شناسایی کردند که TMPRSS2 را هدف قرار می‌دهد و در نهایت آن را خاموش می‌کند. حذف پروتئین تنظیم‌کننده‌ی miRNA می‌تواند میل پیوندی بالای این miRNA ها را با این گیرنده‌ی SARS-CoV-2 تغییر دهد که می‌تواند به ابداع یک داروی ضدویروسی کمک کند(۷٤). علاوه براین، مسدودکننده‌ی سایت هدف (TSB) یک مولکول RNA تک‌رشته‌ای است که معمولاً به‌عنوان یک مانع میان miRNA و محل هدف آن(در ناحیه 3'UTR ژن mRNA هدف) عمل می‌کند تا از عملکرد ژن هدف جلوگیری کند(۷۵). معمولاً یک مکان را هدف قرار می‌دهد درحالی‌که باقیمانده‌ی ژن هدف همچنان تنظیم می‌شود. هدف اصلی قرار دادن TSB در درمان miRNA این است که بررسی کنیم آیا تعامل miRNA با یک ژن هدف، مسئول اثر موردنظر است یا خیر(۷٦). با توجه به موارد ذکر شده، احتمالاً با تغییر بیان miRNA ویروسی و میزبان، بتوان بیماری کووید-۱۹ را درمان کرد. با این حال مطالعات و تحقیقات بیشتری در این خصوص نیاز است.

نتیجه‌گیری

باتوجه به این‌که miRNA ها در فرایند کنترل و یا پیشرفت بیماری نقش داشته و حتی می‌توانند به‌عنوان اهداف درمانی در نظر گرفته شوند، مطالعه‌ی مروری حاضر جهت ارزیابی نقش miRNA های میزبان و ویروس کووید-۱۹ در روند بیماری طراحی شد. مطالعه‌ی مروری حاضر نشان داد که چندین miRNA ویروسی می‌توانند منجر به پیشرفت و یا تشدید فرایند بیماری کووید-۱۹ شوند. به‌طوری‌که miRNA-147-3p ویروسی بر روی بیان ژن TMPRSS2 در سلول‌های گوارشی اثر داشت. همچنین، miR-359-5p ویروسی بیان MYH9 (زنجیره سنگین میوزین غیرعضلانی ۹) را تنظیم کرده که باعث تهاجم و رهاسازی ویروس در سلول میزبان شد. علاوه بر این، CoV2-miR-O7a مانع سیگنالینگ اینترفرون شد. از سوی دیگر، miR-146a، miR-21 و miR-142 میزبان، التهاب را از طریق سیگنالینگ MAPK و NF-Kβ، القا کرد. به‌علاوه، miR-302B و miR-372 میزبان، پروتئین سیگنالینگ ضدویروسی میتوکندری (MAVS) را هدف قرار داد که منجر به خاموش‌شدن سیگنال‌های اینترفرون نوع ۱ شد. همچنین ثابت شده است که miR-7-5p، miR-24-3p، miR-145-5p و miR-223-3p اگزوزومی میزبان تکثیر SARS-CoV-2 و بیان پروتئین S را مهار کرده و کاهش بیان آن‌ها در افراد مسن و دیابتی با کاهش مهار تکثیر SARS-CoV-2 مرتبط بود. این مطالعه‌ی مروری نشان داد که احتمالاً با تغییر بیان miRNA ویروسی و میزبان، بتوان بیماری کووید-۱۹ را درمان کرد. با این حال مطالعات و تحقیقات بیشتری در این خصوص نیاز است.

References

1. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS & Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. Journal of Virology 2020; 94(7): e00127-20.

2. Fani M, Zandi M, Ebrahimi S, Soltani S & Abbasi S. The role of miRNAs in COVID-19 disease. Future Virology 2021; 16(4): 301-6.

3. El-Nabi SH, Elhiti M & El-Sheekh M. A new approach for COVID-19 treatment by micro-RNA. Medical Hypotheses 2020; 143(1): 110203.

4. Noroozi R, Branicki W, Pyrc K, Labaj PP, Pospiech E, Taheri M, et al. Altered cytokine levels and immune responses in patients with SARS-CoV-2 infection and related conditions. Cytokine 2020; 133(1): 155143.

5. Balmeh N, Mahmoudi S, Mohammadi N & Karabedian-Hajiabadi A. Predicted therapeutic targets for COVID-19 disease by inhibiting SARS-CoV-2 and its related receptors. Informatics in Medicine Unlocked 2020; 20(1): 100407.

6. Zhang S, Zhou Y, Wang Y, Wang Z, Xiao Q, Zhang Y, et al. The mechanistic, diagnostic and therapeutic novel nucleic acids for hepatocellular carcinoma emerging in past score years. Briefings in Bioinformatics 2021; 22(2): 1860-83.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17358132.1401.16.3.6.7]

7. Faiza M, Tanveer K, Fatihi S, Wang Y & Raza K. Comprehensive overview and assessment of microRNA target prediction tools in Homo sapiens and Drosophila melanogaster. Current Bioinformatics 2019; 14(5): 432-45.

8. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerging Microbes and Infections 2020; 9(1): 221-36.

9. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: Evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. Cell 2020; 182(4): 812-27.e19.

10. Chen L, Liu W, Zhang Q, Xu K, Ye G, Wu W, et al. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak. Emerging Microbes and Infections 2020; 9(1): 313-9.

11. Shannon A, Le NTT, Selisko B, Eydoux C, Alvarez K, Guillemot JC, et al. Remdesivir and SARS-CoV-2: Structural requirements at both nsp12 RdRp and nsp14 exonuclease active-sites. Antiviral Research 2020; 178(1): 104793.

12. Mousavizadeh L & Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. Journal of Microbiology, Immunology and Infection 2021; 54(2): 159-63.

13. Hirabara SM, Serdan TDA, Gorjao R, Masi LN, Pithon-Curi TC, Covas DT, et al. SARS-COV-2 variants: Differences and potential of immune evasion. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 2022; 11(781429): 1-17.

14. Bianchi M, Benvenuto D, Giovanetti M, Angeletti S, Ciccozzi M & Pascarella S. Sars-CoV-2 envelope and membrane proteins: Structural differences linked to virus characteristics? BioMed Research International 2020; 2020(1): 4389089.

15. Mishra SK & Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? Acta Tropica 2021; 214(1): 105778.

16. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X & Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? The Journal of Autoimmunity 2020; 111(1): 102452.

17. Sabetian S, Castiglioni I, Jahromi BN, Mousavi P & Cava C. In silico identification of miRNA–lncRNA interactions in male reproductive disorder associated with COVID-19 infection. Cells 2021; 10(6): 1480.

18. Shapiro JS, Langlois RA, Pham AM & Tenoever BR. Evidence for a cytoplasmic microprocessor of pri-miRNAs. RNA 2012; 18(7): 1338-46.

19. Zhang S, Amahong K, Sun X, Lian X, Liu J, Sun H, et al. The miRNA: A small but powerful RNA for COVID-19. Briefings in Bioinformatics 2021; 22(2): 1137-49.

20. Verma P, Pandey RK, Prajapati P & Prajapati VK. Circulating microRNAs: Potential and emerging biomarkers for diagnosis of human infectious diseases. Frontiers in Microbiology 2016; 7(1): 1274.

21. Bautista-Becerril B, Perez-Dimas G, Sommerhalder-Nava PC, Hanono A, Martinez-Cisneros JA, Zarate-Maldonado B, et al. miRNAs, from evolutionary junk to possible prognostic markers and therapeutic targets in COVID-19. Viruses 2021; 14(1): 41.

22. Khan MAAK, Sany MRU, Islam MS & Islam ABMMK. Epigenetic regulator miRNA pattern differences among SARS-CoV, SARS-CoV-2, and SARS-CoV-2 world-wide isolates delineated the mystery behind the epic pathogenicity and distinct clinical characteristics of pandemic COVID-19. Frontiers in Genetics 2020; 11(765): 1-17.

23. Tycowski KT, Guo YE, Lee N, Moss WN, Vallery TK, Xie M, et al. Viral noncoding RNAs: More surprises. Genes and Development 2015; 29(6): 567-84.

24. Liu Z, Wang J, Xu Y, Guo M, Mi K, Xu R, et al. Implications of the virus-encoded miRNA and host miRNA in the pathogenicity of SARS-CoV-2. Available at: https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2004/2004.04874.pdf. 2020.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17358132.1401.16.3.6.7]

25. Gao J, Xiao S, Xiao Y, Wang X, Zhang C, Zhao Q, et al. MYH9 is an essential factor for porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. Scientific Reports 2016; 6(25120): 1-13.

26. Panda M, Kalita E, Singh S, Kumar K, Rao A & Prajapati VK. miRNA-SARS-CoV-2 dialogue and prospective anti-COVID-19 therapies. Life Sciences 2022; 305(1): 120761.

27. Cao D, Mikosz AM, Ringsby AJ, Anderson KC, Beatman EL, Koike K, et al. MicroRNA-126-3p inhibits angiogenic function of human lung microvascular endothelial cells via LAT1 (L-type amino acid transporter 1)-mediated mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2020; 40(5): 1195-206.

28. Herbert KM & Nag A. A tale of two RNAs during viral infection: How viruses antagonize mRNAs and small non-coding RNAs in the host cell. Viruses 2016; 8(6): 154.

29. Sacar-Demirci MD & Adan A. Computational analysis of microRNA-mediated interactions in SARS-CoV-2 infection. Peer J 2020; 8(1): e9369.

30. Pawlica P, Yario TA, White S, Wang J, Moss WN, Hui P, et al. SARS-CoV-2 expresses a microRNA-like small RNA able to selectively repress host genes. Proceedings of the National Academy of Sciences 2021; 118(52): e2116668118.

31. Meng F, Siu GKH, Mok BWY, Sun J, Fung KS, Lam JYW, et al. Viral microRNAs encoded by nucleocapsid gene of SARS-CoV-2 are detected during infection, and targeting metabolic pathways in host cells. Cells 2021; 10(7): 1762.

32. Trobaugh DW, Gardner CL, Sun C, Haddow AD, Wang E, Chapnik E, et al. RNA viruses can hijack vertebrate microRNAs to suppress innate immunity. Nature 2014; 506(7487): 245-8.

33. Nersisyan S, Engibaryan N, Gorbonos A, Kirdey K, Makhonin A & Tonevitsky A. Potential role of cellular miRNAs in coronavirus-host interplay. PeerJ 2020; 8(1): e9994.

34. Trobaugh DW & Klimstra WB. MicroRNA regulation of RNA virus replication and pathogenesis. Trends in Molecular Medicine 2017; 23(1): 80-93.

35. Kimura H, Yoshizumi M, Ishii H, Oishi K & Ryo A. Cytokine production and signaling pathways in respiratory virus infection. Frontiers in Microbiology 2013; 4(1): 276.

36. Tang H, Gao Y, Li Z, Miao Y, Huang Z, Liu X, et al. The noncoding and coding transcriptional landscape of the peripheral immune response in patients with COVID-19. Clinical and Translational Medicine 2020; 10(6): e200.

37. Lu D, Chatterjee S, Xiao K, Riedel I, Wang Y, Foo R, et al. MicroRNAs targeting the SARS-CoV-2 entry receptor ACE2 in cardiomyocytes. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2020; 148(1): 46-9.

38. Matarese A, Gambardella J, Sardu C & Santulli G. MiR-98 regulates TMPRSS2 expression in human endothelial cells: Key implications for COVID-19. Biomedicines 2020; 8(11): 462.

39. Gallagher TM & Buchmeier MJ. Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. Virology 2001; 279(2): 371-4.

40. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. Advances in Virus Research 2006; 66(1): 193-292.

41. Arghiani N, Nissan T & Matin MM. Role of microRNAs in COVID-19 with implications for therapeutics. Biomedicine and Pharmacotherapy 2021; 144(1): 112247.

42. Chen L & Zhong L. Genomics functional analysis and drug screening of SARS-CoV-2. Genes and Diseases 2020; 7(4): 542-50.

43. Cong Y, Ulasli M, Schepers H, Mauthe M, V'Kovski P, Kriegenburg F, et al. Nucleocapsid protein recruitment to replication-transcription complexes plays a crucial role in coronaviral life cycle. Journal of Virology 2020; 94(4): e01925-19.

44. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. SN Comprehensive Clinical Medicine 2020; 2(8): 1069-76.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17358132.1401.16.3.6.7]

45. Wang Y, Zhu X, Jiang XM, Guo J, Fu Z, Zhou Z, et al. Decreased inhibition of exosomal miRNAs on SARS-CoV-2 replication underlies poor outcomes in elderly people and Diabetic patients. Signal Transduction and Targeted Therapy 2021; 6(300): 1-9.

46. Paul S, Bravo-Vazquez LA, Reyes-Perez PR, Estrada-Meza C, Alburquerque RAA, Pathak S, et al. The role of microRNAs in solving COVID-19 puzzle from infection to therapeutics: A mini-review. Virus Research 2022; 308(1): 198631.

47. Mishra PK, Tandon R & Byrareddy SN. Diabetes and COVID-19 risk: An miRNA perspective. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 2020; 319(3): 604-9.

48. Roganovic J. Downregulation of microRNA-146a in diabetes, obesity and hypertension may contribute to severe COVID-19. Medical Hypotheses 2021; 146(1): 110448.

49. Safdar M, Khan MS, Karim AY, Omar SA, Smail SW, Saeed M, et al. SNPs at 3′ UTR of APOL1 and miR-6741-3p target sites associated with kidney diseases more susceptible to SARS-COV-2 infection: In silco and in vitro studies. Mammalian Genome 2021; 32(5): 389-400.

50. Srivastava SP, Srivastava R, Chand S & Goodwin JE. Coronavirus disease (COVID)-19 and Diabetic kidney disease. Pharmaceuticals 2021; 14(8): 751.

51. Widiasta A, Sribudiani Y, Nugrahapraja H, Hilmanto D, Sekarwana N & Rachmadi D. Potential role of ACE2-related microRNAs in COVID-19-associated nephropathy. Non-coding RNA Research 2020; 5(4): 153-66.

52. Arisan ED, Dart A, Grant GH, Arisan S, Cuhadaroglu S, Lange S, et al. The prediction of miRNAs in SARS-CoV-2 genomes: Hsa-miR databases identify 7 key miRs linked to host responses and virus pathogenicity-related KEGG pathways significant for comorbidities. Viruses 2020; 12(6): 614.

53. Mc-Donald JT, Enguita FJ, Taylor D, Griffin RJ, Priebe W, Emmett MR, et al. Role of miR-2392 in driving SARS-CoV-2 infection. Cell Reports 2021; 37(3): 109839.

54. Fulzele S, Sahay B, Yusufu I, Lee TJ, Sharma A, Kolhe R, et al. COVID-19 virulence in aged patients might be impacted by the host cellular microRNAs abundance/profile. Aging and Disease 2020; 11(3): 509-22.

55. Duecker RP, Adam EH, Wirtz S, Gronau L, Khodamoradi Y, Eberhardt FJ, et al. The MiR-320 family is strongly downregulated in patients with COVID-19 induced severe respiratory failure. International Journal of Molecular Sciences 2021; 22(19): 10351.

56. Du H, Zhao Y, Yin Z, Wang DW & Chen C. The role of miR-320 in glucose and lipid metabolism disorder-associated diseases. International Journal of Biological Sciences 2021; 17(2): 402-16.

57. Gutmann C, Khamina K, Theofilatos K, Diendorfer AB, Burnap SA, Nabeebaccus A, et al. Association of cardiometabolic microRNAs with COVID-19 severity and mortality. Cardiovascular Research 2022; 118(2): 461-74.

58. Eyileten C, Wicik Z, Simoes SN, Martins-Jr DC, Klos K, Wlodarczyk W, et al. Thrombosis-related circulating miR-16-5p is associated with disease severity in patients hospitalised for COVID-19. RNA Biology 2022; 19(1): 963-79.

59. Martucci G, Arcadipane A, Tuzzolino F, Occhipinti G, Panarello G, Carcione C, et al. Identification of a circulating miRNA signature to stratify acute respiratory distress syndrome patients. Journal of Personalized Medicine 2021; 11(1): 15.

60. Gambardella J, Sardu C, Morelli MB, Messina V, Castellanos V, Marfella R, et al. Exosomal microRNAs drive thrombosis in COVID-19. Available at: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.16.20133256v1.full.pdf. 2020.

61. Khurana P, Gupta A, Sugadev R, Sharma Y, Varshney R, Ganju L, et al. nSARS-Cov-2, pulmonary edema and thrombosis: Possible molecular insights using miRNA-gene circuits in regulatory networks. ExRNA 2020; 2(1): 1-12.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17358132.1401.16.3.6.7]

62. Gambardella J, Coppola A, Izzo R, Fiorentino G, Trimarco B & Santulli G. Role of endothelial miR-24 in COVID-19 cerebrovascular events. Critical Care 2021; 25(306): 1-3.

63. Mone P, Gambardella J, Wang X, Jankauskas SS, Matarese A & Santulli G. MiR-24 targets SARS-CoV-2 co-factor Neuropilin-1 in human brain microvascular endothelial cells: Insights for COVID-19 neurological manifestations. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7872362/pdf/nihpp-rs192099v1.pdf. 2021.

64. Keikha R, Hashemi-Shahri SM & Jebali A. The miRNA neuroinflammatory biomarkers in COVID-19 patients with different severity of illness. Los biomarcadores neuroinflamatorios miARN en pacientes con COVID-19 con diferente gravedad de la enfermedad. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485321001201. 2021.

65. Kim T, Mehta SL, Morris-Blanco KC, Chokkalla AK, Chelluboina B, Lopez M, et al. The microRNA miR-7a-5p ameliorates ischemic brain damage by repressing α-synuclein. Science Signaling 2018; 11(560): eaat4285.

66. Dhuri K, Bechtold C, Quijano E, Pham H, Gupta A, Vikram A, et al. Antisense oligonucleotides: An emerging area in drug discovery and development. Journal of Clinical Medicine 2020; 9(6): 2004.

67. Verma NK, Fazil MHUT, Duggan SP & Kelleher D. Combination therapy using inhalable gapmer and recombinant ACE2 for COVID-19. Frontiers in Molecular Biosciences 2020; 7(1): 197.

68. Fazi F, Racanicchi S, Zardo G, Starnes LM, Mancini M, Travaglini L, et al. Epigenetic silencing of the myelopoiesis regulator microRNA-223 by the AML1/ETO oncoprotein. Cancer Cell 2007; 12(5): 457-66.

69. Ebert MS & Sharp PA. MicroRNA sponges: Progress and possibilities. RNA 2010; 16(11): 2043-50.

70. Thomson DW & Dinger ME. Endogenous microRNA sponges: Evidence and controversy. Nature Reviews, Genetics 2016; 17(5): 272-83.

71. Liu Q, Du J, Yu X, Xu J, Huang F, Li X, et al. miRNA-200c-3p is crucial in acute respiratory distress syndrome. Cell Discovery 2017; 3(17021): 1-17.

72. Otsuka M, Jing Q, Georgel P, New L, Chen J, Mols J, et al. Hypersusceptibility to vesicular stomatitis virus infection in Dicer1-deficient mice is due to impaired miR24 and miR93 expression. Immunity 2007; 27(1): 123-34.

73. Wang M, Gu B, Chen X, Wang Y, Li P & Wang K. The function and therapeutic potential of epstein-barr virus-encoded microRNAs in cancer. Molecular Therapy Nucleic Acids 2019; 17(1): 657-68.

74. Kaur T, Kapila S, Kapila R, Kumar S, Upadhyay D, Kaur M, et al. Tmprss2 specific miRNAs as promising regulators for SARS-CoV-2 entry checkpoint. Virus Research 2021; 294(1): 198275.

75. Baumann V & Winkler J. miRNA-based therapies: Strategies and delivery platforms for oligonucleotide and non-oligonucleotide agents. Future Medicinal Chemistry 2014; 6(17): 1967-84.

76. De-Santi C, Fernandez EF, Gaul R, Vencken S, Glasgow A, Oglesby IK, et al. Precise targeting of miRNA sites restores CFTR activity in CF bronchial epithelial cells. Molecular Therapy 2020; 28(4): 1190-9.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17358132.1401.16.3.6.7]

Journal of Payavard Salamat
Vol. 16, No. 3, Aug 2022

The Role of Viral and Host miRNAs in The Control, Progression and Possible Treatment of Covid-19 Disease

Alireza Monadi Sefidan[1*] (Ph.D.), Reza Afrisham[2] (Ph.D.)

1 Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2 Ph.D. in Clinical Biochemistry, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Received: 26 Jul. 2022
Accepted: 21 Sep. 2022

Background and Aim: Previous studies have shown that viral and host miRNAs play a role in the process of controlling or progressing the disease and can even be considered as therapeutic targets. Accordingly, the present review study was designed to evaluate the role of host miRNAs and Covid-19 virus in the disease process.

Materials and Methods: The current study was a review study that was conducted during 2012-2022. Studies were extracted from PubMed, Google Scholar, Web of Science and Scopus scientific databases. The researchers selected relevant resources and a summary of them was presented in this review.

Results: The present review study showed that some host miRNAs such as miR-23b-5p, miR-200c, and miR-125a-5p had an inhibitory effect on ACE2 receptor, while miR-3909, miR-4677, and miR-133a had a stimulatory effect on this receptor. Furthermore, host miR-98-5p had an inhibitory effect on TMPRSS2 gene expression. On the other hand, host miR-146a, miR-21, and miR-142 induced inflammation through MAPK and NF-Ƙβ signaling. While, host miR-124, miR-410, and miR-1336 inhibited factor STAT3 and prevented inflammation. Furthermore, host miR-302b and miR-372 targeted the mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS), resulting in silencing of type 1 interferon signaling. It has also been established that host exosomal miR-7-5p, miR-24-3p, miR-145-5p, and miR-223-3p inhibited the replication of SARS-CoV-2 and the expression of S protein and their decreased expression in elderly and Diabetic subjects was associated with decreased inhibition of SARS-CoV-2 replication. Moreover, viral miR-359-5p regulated the expression of MYH9 (non-muscle myosin heavy chain 9), which caused virus invasion and release in the host cell.

Conclusion: This study showed that many miRNAs play a role in controlling or progressing the disease of Covid-19 and it is possible to treat the disease of Covid-19 by changing the expression of viral and host miRNA. However, more research is needed in this regard.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, COVID-19-Related Diseases, MicroRNA, COVID-19 Therapy

*** Corresponding Author:**
Monadi Sefidan A
Email:
armonadi@sina.tums.ac.ir

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-11-18]

[DOR: 20.1001.1.17358132.1401.16.3.6.7]

Copyright © 2022 the Authors. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).
Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.