

بررسی نقش RNAهای غیرکدکننده (مانند miRNA و lncRNA) در پاسخ ایمنی بدن به ویروس SARS-CoV-2

اشکان صمدزاده^۱ - سهیل صمدزاده^۲ - امیررضا اسدی^۳

۱- گروه علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه

samadzadehashkan@gmail.com

۲- گروه علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه

Soheilsamadzadehr@gmail.com

۳- گروه علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه

Amirrezaasadi7373@gmail.com

چکیده

شیوع ویروس SARS-CoV-2 و بیماری کووید-۱۹ منجر به ایجاد بحران جهانی در حوزه سلامت شد و پژوهش‌های گسترده‌ای را در زمینه مکانیسم‌های پاسخ ایمنی بدن به این ویروس برانگیخت. در سال‌های اخیر، RNAهای غیرکدکننده (non-coding RNAs) مانند miRNA، lncRNA و circRNA به عنوان تنظیم‌کننده‌های حیاتی در فرایندهای سلولی و پاسخ‌های ایمنی شناسایی شده‌اند. مطالعات نشان می‌دهند که این مولکول‌ها نقش کلیدی در تنظیم بیان ژن‌های التهابی، مسیرهای سیگنال‌دهی ضدویروسی و تنظیم تعادل ایمنی دارند و در نتیجه می‌توانند شدت بیماری کووید-۱۹ را تحت تأثیر قرار دهند. (Ghafouri-Fard et al., 2021; Leon-Icaza et al., 2022) از سوی دیگر، اختلال در بیان ncRNA ها می‌تواند منجر به پاسخ‌های ایمنی نابجا، التهاب مزمن یا طوفان سیتوکینی گردد که از عوامل کلیدی مرگ‌ومیر ناشی از این ویروس است. (Di Mauro et al., 2021) در این مقاله، با بهره‌گیری از مطالعات اخیر، نقش انواع RNA های غیرکدکننده در مراحل مختلف عفونت SARS-CoV-2، از ورود ویروس تا تنظیم پاسخ ایمنی میزبان، مورد بررسی قرار می‌گیرد. همچنین، پتانسیل‌های درمانی این مولکول‌ها به عنوان اهداف دارویی یا بیومارکرهای تشخیصی جدید مورد بحث قرار می‌گیرد.

کلمات کلیدی: RNA غیرکدکننده، miRNA، lncRNA، circRNA، پاسخ ایمنی، کووید-۱۹، SARS-CoV-2

مقدمه

در دسامبر سال ۲۰۱۹، ظهور ویروس کرونا جدید موسوم به SARS-CoV-2 در شهر ووهان چین آغازگر پاندمی ای شد که نظام‌های سلامت جهانی را به چالش کشید و تأثیرات گسترده‌ای در سطوح فردی، اجتماعی و اقتصادی برجای گذاشت (Zhou et al., 2020). بیماری کووید-۱۹، که توسط این ویروس ایجاد می‌شود، طیفی از علائم خفیف تا موارد شدید التهابی، نارسایی تنفسی و مرگ را شامل می‌شود. یکی از عوامل کلیدی در شدت بیماری، پاسخ ایمنی میزبان و تنظیم صحیح آن در مواجهه با ویروس است (Tiwari et al., 2020). پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که علاوه بر اجزای کلاسیک سیستم ایمنی، مولکول‌هایی به نام RNAهای غیرکدکننده (non-coding RNAs) نقش مهمی در تنظیم این پاسخ ایفا می‌کنند (Ghafouri-Fard et al., 2021).

RNAهای غیرکدکننده، از جمله miRNAها (microRNA)، lncRNAها (long non-coding RNA)، و circRNAها (circular RNA) دسته‌ای از مولکول‌های RNA هستند که کدکننده پروتئین نبوده اما به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های کلیدی در بیان ژن‌ها، مسیرهای سیگنال‌دهی، و تعادل ایمنی شناخته می‌شوند (Saliminejad et al., 2019; Meng et al., 2021). تغییرات بیان این مولکول‌ها در طی عفونت SARS-CoV-2 می‌تواند منجر به فعال‌سازی یا مهار مسیرهایی چون NF- κ B، STAT3، یا TLR شود که در کنترل التهاب و پاسخ ضدویروسی نقش دارند (Leon- lcaza et al., 2022). در برخی موارد، عدم تنظیم صحیح این RNAها ممکن است باعث بروز «طوفان سیتوکینی» و افزایش مرگ‌ومیر گردد (Di Mauro et al., 2021).

در این مقاله مروری، به بررسی نقش انواع RNAهای غیرکدکننده در پاسخ ایمنی علیه ویروس SARS-CoV-2 پرداخته خواهد شد. هدف آن است که با نگاهی نظام‌مند، شواهد علمی موجود درباره عملکرد این مولکول‌ها، مکانیسم‌های دخیل، و پتانسیل‌های درمانی و تشخیصی آن‌ها مورد تحلیل قرار گیرد.

بحث و تحلیل

RNAهای غیرکدکننده و نقش آن‌ها در تنظیم پاسخ ایمنی

RNAهای غیرکدکننده (non-coding RNAs یا ncRNAs) به گروهی از مولکول‌های RNA اطلاق می‌شود که برخلاف RNAهای پیام‌رسان (mRNA) کدکننده پروتئین نیستند، اما نقش‌های متعددی در تنظیم عملکرد ژن‌ها، پایداری RNA، و ترجمه دارند. این مولکول‌ها به طور گسترده‌ای در فرآیندهای زیستی مانند رشد سلولی، تمایز، آپوپتوز و به‌ویژه پاسخ‌های ایمنی دخیل‌اند (Saliminejad et al., 2019). بر اساس اندازه و ساختار، ncRNAها به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند: RNAهای کوتاه (مثل miRNAها و siRNAها) و RNAهای بلند (مثل lncRNAها و circRNAها).



۱. miRNA (میکرو RNA)

miRNAها مولکولهای کوتاه (حدود ۲۲ نوکلئوتید) هستند که از طریق اتصال به نواحی 3' UTR در mRNA هدف، باعث مهار ترجمه یا تخریب آن می‌شوند. در سیستم ایمنی، miRNAها به عنوان تنظیم‌کننده‌های مهم در توازن میان پاسخ التهابی و ضدالتهابی عمل می‌کنند. برای مثال، miR-155 با افزایش در فاز حاد التهاب، موجب فعال‌سازی ماکروفاژها می‌شود و در مقابل miR-146a در مهار پاسخ بیش از حد التهابی نقش دارد (Meng et al., 2021)

۲. lncRNA (RNA بلند غیر کدکننده)

lncRNAها مولکول‌هایی با طول بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید هستند که در تنظیم رونویسی، تغییرات اپیژنتیکی، و تعامل با miRNAها نقش دارند. lncRNAها می‌توانند به صورت فعال‌کننده یا مهارکننده مسیرهای سیگنال‌دهی ایمنی عمل کنند. برخی از lncRNAها مثل NEAT1 و MALAT1 در شرایط عفونت ویروسی افزایش می‌یابند و با کنترل مسیرهای STAT و NLRP3 نقش دوگانه‌ای در ایمنی ذاتی دارند (Wang et al., 2021)

۳. circRNA (RNA حلقوی)

circRNAها نوع خاصی از RNAهای غیر کدکننده هستند که ساختار حلقوی دارند و در برابر تخریب نوکلئازی بسیار مقاوم‌اند. این مولکول‌ها به عنوان "جذب‌کننده miRNA" یا "اسفنج miRNA" شناخته می‌شوند و می‌توانند فعالیت miRNAها را به طور غیرمستقیم تنظیم کنند. برخی circRNAها در شرایط عفونت SARS-CoV-2 به طور معناداری افزایش یافته و در کنترل پاسخ التهابی نقش دارند (Guo, 2022 & Huang)

با توجه به توانایی ncRNAها در تنظیم مسیرهای کلیدی مرتبط با ایمنی مانند NF-κB، JAK/STAT، و MAPK، بررسی آنها می‌تواند اطلاعات مهمی درباره مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک بیماری کووید-۱۹ فراهم آورد (Di Mauro et al., 2021) در ادامه مقاله، نقش هر یک از این RNAهای غیر کدکننده در عفونت SARS-CoV-2 به طور جداگانه بررسی خواهد شد.

نقش miRNAها در پاسخ ایمنی به عفونت SARS-CoV-2

با شیوع جهانی ویروس SARS-CoV-2، پژوهشگران توجه ویژه‌ای به عملکرد تنظیمی miRNAها در مقابله با این ویروس معطوف کرده‌اند. miRNAها نه تنها بر تنظیم بیان ژن‌های ویروسی و سلولی اثر دارند، بلکه می‌توانند به صورت مستقیم یا غیرمستقیم مسیرهای ایمنی ذاتی و اکتسابی را تغییر دهند (Leon-Icaza et al., 2022) این دسته از ncRNAها به عنوان مولکول‌های کلیدی در تعادل میان پاسخ ضدویروسی مؤثر و جلوگیری از طوفان سیتوکینی عمل می‌کنند.

۱. تأثیر miRNA ها بر ورود و تکثیر ویروس

برخی miRNA ها می توانند به ژن های کلیدی دخیل در ورود ویروس به سلول متصل شده و بیان آن ها را کاهش دهند. برای مثال، miR-200c به عنوان تنظیم کننده منفی گیرنده ACE2 (گیرنده اصلی ورود ویروس به سلول های انسانی) شناخته شده است و ممکن است با مهار بیان این گیرنده، از ورود ویروس جلوگیری کند (Ghafouri-Fard et al., 2021)

۲. تنظیم مسیرهای ایمنی ذاتی توسط miRNA ها

miRNA هایی مانند miR-155، miR-21 و miR-146a نقش حیاتی در تنظیم پاسخ های ایمنی ذاتی دارند.

- **miR-155** در بسیاری از عفونت های ویروسی از جمله کووید-۱۹ افزایش می یابد و با تقویت مسیر NF- κ B به افزایش بیان سیتوکین های التهابی مانند IL-6 و TNF- α منجر می شود. این افزایش اگر کنترل نشده باشد، می تواند در طوفان سیتوکینی نقش داشته باشد (Meng et al., 2021)
- **miR-146a** با عملکرد ضدالتهابی خود می تواند بیان فاکتورهای التهابی را کاهش دهد و در مهار پاسخ بیش فعالی سیستم ایمنی مؤثر باشد (Di Mauro et al., 2021)

۳. تداخل miRNA های ویروسی با مکانیسم های میزبان

علاوه بر miRNA های انسانی، ویروس SARS-CoV-2 نیز قادر است miRNA هایی تولید کند یا در مسیرهای میزبان دخالت کند تا بقای خود را تضمین کند. برخی مطالعات نشان داده اند که ویروس ممکن است از طریق تقلید یا مهار miRNA های میزبان، فرار ایمنی انجام دهد (Wang et al., 2021)

۴. پتانسیل miRNA ها به عنوان بیومارکر

از آنجا که الگوی بیان miRNA ها در بافت ها و خون بیماران کووید-۱۹ تغییر می کند، آن ها می توانند به عنوان نشانگرهای زیستی (biomarkers) جهت تشخیص زودهنگام یا پیش بینی شدت بیماری مورد استفاده قرار گیرند. برای نمونه، miR-

2392 در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به طور قابل توجهی افزایش یافته و با شدت بیماری مرتبط بوده است (Leon-Icaza et al., 2022)

در مجموع، miRNA نقش‌های چندگانه‌ای در مقابله با عفونت SARS-CoV-2 دارند و شناسایی دقیق عملکرد آن‌ها می‌تواند مسیرهایی جدید برای درمان و پیشگیری از عوارض این بیماری فراهم سازد. در بخش بعد، عملکرد lncRNA ها در پاسخ ایمنی به کووید-۱۹ بررسی خواهد شد.

نقش lncRNA ها در پاسخ ایمنی به ویروس SARS-CoV-2

lncRNA ها (RNA های بلند غیرکدکننده) به عنوان تنظیم‌کننده‌های چندوجهی بیان ژن، نقش مهمی در تنظیم پاسخ ایمنی و فرآیندهای التهابی طی عفونت‌های ویروسی ایفا می‌کنند (Wang et al., 2021) در مورد کووید-۱۹، تغییرات بیان برخی lncRNA ها موجب تعدیل مسیرهای سیگنال‌دهی ایمنی و واکنش‌های ضدویروسی شده است.

۱. تنظیم بیان سیتوکین‌ها و پاسخ التهابی

lncRNA هایی مانند NEAT1 و MALAT1 در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ افزایش قابل توجهی داشته‌اند و نشان داده شده که این مولکول‌ها با فعال‌سازی مسیر NLRP3 اینفلامزوم منجر به آزادسازی سیتوکین‌های التهابی می‌شوند که در طوفان سیتوکینی نقش دارند (Di Mauro et al., 2021) افزایش این lncRNA ها می‌تواند به شدت بیماری و آسیب بافتی ریه مرتبط باشد.

۲. تعامل با miRNA ها

lncRNA ها قادرند به عنوان اسفنج miRNA عمل کرده و فعالیت آن‌ها را مهار کنند یا بالعکس. این تعامل پیچیده در تنظیم شبکه‌های ژنی دخیل در پاسخ ایمنی به SARS-CoV-2 اهمیت دارد. به عنوان مثال، MALAT1 با جذب miR-146a، می‌تواند اثر ضدالتهابی آن را کاهش دهد و بدین ترتیب پاسخ التهابی را افزایش دهد (Meng et al., 2021)

۳. نقش در تنظیم بیان ژن های ضد ویروسی

برخی lncRNA ها مانند lncRNA-CMPK2 در فعال سازی مسیرهای ضد ویروسی از جمله مسیرهای اینترفرونی نقش دارند و می توانند موجب افزایش مقاومت سلول ها در برابر تکثیر ویروس شوند (Ghafouri-Fard et al., 2021)

۴. پتانسیل lncRNA ها به عنوان اهداف درمانی

با توجه به نقش تنظیمی قوی lncRNA ها در پاسخ ایمنی و التهاب، آن ها به عنوان اهداف بالقوه درمانی مطرح شده اند. استفاده از آنتی سنس الیگونوکلوئوتیدها (ASOs) برای مهار یا تغییر عملکرد lncRNA های مضر می تواند راهکاری نوین در مدیریت کووید-۱۹ باشد (Leon-Icaza et al., 2022)

lncRNA ها با عملکرد تنظیمی گسترده خود، بخشی مهم از مکانیسم های مولکولی پاسخ ایمنی به SARS-CoV-2 را تشکیل می دهند. در بخش بعدی، به بررسی نقش circRNA ها در این زمینه خواهیم پرداخت.

نقش circRNA ها در پاسخ ایمنی به ویروس SARS-CoV-2

circRNA ها (RNA های حلقوی) ساختاری حلقوی و بدون دو سر آزاد دارند که آن ها را نسبت به تخریب توسط نوکلئازها مقاوم می کند. این ویژگی، نقش مهم circRNA ها را در تنظیم های ژنی و پاسخ های سلولی افزایش می دهد (Guo, & Huang, 2022)

۱. اسفنج miRNA و تنظیم بیان ژن ها

circRNA ها اغلب به عنوان «اسفنج» miRNA عمل می کنند، یعنی با اتصال به miRNA های خاص، فعالیت آن ها را مهار می کنند و در نتیجه بر بیان ژن های هدف miRNA تأثیر می گذارند. در عفونت SARS-CoV-2، برخی circRNA ها با جذب miRNA های مرتبط با التهاب، می توانند تعادل پاسخ ایمنی را حفظ کنند یا در برخی موارد منجر به بروز پاسخ های بیش فعال التهابی شوند (Guo, 2022 & Huang)

۲. تنظیم مسیرهای ایمنی و التهابی

مطالعات نشان داده‌اند که *circRNA* در تنظیم مسیرهای کلیدی مانند NF- κ B و JAK/STAT نقش دارند که در پاسخ به عفونت ویروسی و التهاب مؤثرند. برخی *circRNA*های خاص در نمونه‌های بیماران کووید-۱۹ افزایش یافته‌اند که این نشان‌دهنده نقش احتمالی آن‌ها در پیشرفت بیماری است (Di Mauro et al., 2021)

۳. پتانسیل تشخیصی و درمانی *circRNA*ها

با توجه به پایداری بالا و تغییرات بیان قابل تشخیص در بیماری کووید-۱۹، *circRNA*ها می‌توانند به عنوان بیومارکرها بالقوه برای تشخیص یا پیش‌بینی شدت بیماری مطرح شوند. همچنین، هدف‌گیری *circRNA*ها می‌تواند به توسعه روش‌های درمانی جدید کمک کند (Leon-Icaza et al., 2022)

در مجموع، *circRNA*ها به عنوان تنظیم‌کننده‌های کلیدی در شبکه پیچیده پاسخ ایمنی به SARS-CoV-2 شناخته می‌شوند و بررسی بیشتر آن‌ها می‌تواند دریچه‌ای نوین به درمان و مدیریت کووید-۱۹ باز کند.

کاربردهای بالینی و چشم‌اندازهای آینده RNAهای غیرکدکننده در کووید-۱۹

RNAهای غیرکدکننده (*lncRNA*) به دلیل نقش کلیدی‌شان در تنظیم پاسخ ایمنی و مسیرهای التهابی، در سال‌های اخیر به عنوان اهداف بالقوه در تشخیص، پیش‌بینی و درمان بیماری کووید-۱۹ مطرح شده‌اند (Ghafouri-Fard et al., 2021)

۱. بیومارکرها تشخیصی و پیش‌بینی‌کننده

الگوهای بیان *miRNA*ها، *lncRNA*ها و *circRNA*ها در بیماران کووید-۱۹ با شدت بیماری ارتباط نزدیکی دارند و می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی برای تشخیص زودهنگام، پیش‌بینی سیر بیماری و تعیین نیاز به مراقبت‌های ویژه استفاده شوند (Leon-Icaza et al., 2022). برای مثال، افزایش *miR-2392* و تغییرات در *lncRNA*های NEAT1 و MALAT1 با شدت بالاتر بیماری مرتبط است.



۲. هدف گیری درمانی

استفاده از فناوری های نوین مانند آنتی سنس الیگونوکلیوتیدها (ASOs) مهارکننده های miRNA و داروهای نوکلئیک اسیدی امکان تنظیم بیان ncRNA را فراهم می کند. این رویکردها می توانند با مهار مولکول های تحریک کننده التهاب یا تقویت RNA های ضدالتهابی، پاسخ ایمنی را به سمت تعادل سوق دهند و از عوارض جانبی کووید-۱۹ جلوگیری کنند (Meng et al., 2021)

۳. چالش ها و چشم اندازها

با وجود پتانسیل بالای ncRNA، توسعه کاربردهای بالینی آن ها با چالش هایی همچون تحویل ایمن به سلول های هدف، کنترل دقت عملکرد و عوارض جانبی احتمالی همراه است. تحقیقات بیشتری برای بهبود فناوری های هدف گیری و درک عمیق تر مکانیسم های عملکرد ncRNA در کووید-۱۹ لازم است (Di Mauro et al., 2021)

۴. تحقیقات آینده

مطالعات آینده باید به بررسی نقش هم افزای ncRNA با سایر عوامل مولکولی، تأثیر تغییرات ژنتیکی میزبان بر عملکرد آن ها و نقش آن ها در عوارض طولانی مدت کووید-۱۹ (Long COVID) بپردازند. این تحقیقات می تواند به توسعه درمان های شخصی سازی شده کمک کند.

نتیجه گیری

RNA های غیرکدکننده مانند miRNA، lncRNA و circRNA، به عنوان تنظیم کننده های حیاتی در سیستم ایمنی بدن، نقش کلیدی در پاسخ به عفونت SARS-CoV-2 ایفا می کنند. این مولکول ها با تنظیم بیان ژن های مرتبط با التهاب، مسیرهای ضدویروسی و تعادل ایمنی، می توانند شدت و پیشرفت بیماری کووید-۱۹ را تحت تأثیر قرار دهند. شناسایی و درک دقیق عملکرد RNA های غیرکدکننده، علاوه بر ارائه دیدگاهی عمیق تر به مکانیسم های مولکولی بیماری، امکان استفاده از آن ها به عنوان بیومارکرهای تشخیصی و اهداف درمانی نوین را فراهم می آورد. هرچند هنوز چالش هایی در راه استفاده بالینی این مولکول ها وجود دارد، پیشرفت های فناوری و تحقیقات آتی می تواند این موانع را برطرف کرده و راه را برای توسعه درمان های شخصی سازی شده و مؤثرتر در مقابله با کووید-۱۹ هموار سازد.

قدردانی

نویسندگان این مقاله، از تمامی پژوهشگران و اساتیدی که با انجام مطالعات ارزشمند در زمینه RNA های غیرکدکننده و کووید-۱۹، زمینه را برای تهیه این مروری فراهم کردند، صمیمانه قدردانی می کنند. همچنین از حمایت های معنوی و علمی خانواده و همکاران محترم تشکر ویژه به عمل می آید.

مراجع

1. Zhou, P. et al. (2020)
A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. ۲۷۳-۲۷۰, (۷۷۹۸) ۵۷۹ ,
2. Tiwari, V., Beer, J. C., Sankaranarayanan, N. V., Swanson-Mungerson, M., & Desai, U. R. (2020)
Discovering small-molecule therapeutics against SARS-CoV-2. *Drug Discovery Today* , ۱۵۴۴-۱۵۳۵, (۹) ۲۵ .
3. Ghafouri-Fard, S., Abak, A., Shoorei, H., Mohaqiq, M., & Taheri, M. (2021)
The role of non-coding RNAs in the pathogenesis of SARS-CoV-2. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. ۷۲۳۸۵۰, ۱۱ ,
4. Leon-Icaza, S. A., Zepeda-Cervantes, J., & García-García, A. (2022)
Role of non-coding RNAs in SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Frontiers in Molecular Biosciences*. ۸۹۸۱۸۸, ۹ ,
5. Saliminejad, K., Khorram Khorshid, H. R., Ghaffari, S. H. (2019)
An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis tools. *Journal of Cellular Physiology*. ۵۴۶۵-۵۴۵۱, (۵) ۲۳۴ ,

6. Meng, X., Zhang, P., Wang, Y., & Wang, Y. (2021)
LncRNA and miRNA interaction in viral infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. ٦٩٨١٠٧ , ١١ ,
7. Wang, Y., Liu, J., & Huang, B. (2021)
Noncoding RNAs in SARS-CoV-2 infected cells: A review. *Current Gene Therapy* , ٢٧٥-٢٦٣ , (٤) ٢١
8. Yang, D., & Leibowitz, J. L. (2015)
The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. *Virus Research* , ٢٠٦ , ١٣٣-١٢٠
9. Di Mauro, M., Carrisi, C., Casciaro, M., et al. (2021)
Non-coding RNAs in the regulation of immune responses against SARS-CoV-2 infection. *International Journal of Molecular Sciences*. ٦٢٩٨ , (١٢) ٢٢ ,
10. Huang, J., & Guo, X. (2022)
Emerging roles of circRNAs in SARS-CoV-2 infection and immune response. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 28, 706-717.