

## تشخیص زود هنگام آلزایمر با microRNA

تقریباً ۳۶ میلیون نفر از مردم جهان از زوال عقلی رنج می‌برند که ۶۰ درصد آنها به خاطر بیماری آلزایمر است. بیماری مرموزی که طبق پژوهش آینده‌نگران در هر ۲۰ سال آماری دو برابر سال جاری ایجاد خواهد کرد؛ به گونه‌ای که در سال ۲۰۳۰ تعداد به ۶۵,۷ میلیون نفر و در سال ۲۰۵۰ تعداد به ۱۱۵,۴ میلیون نفر خواهد رسید و جالب است بدانید تعداد کل تلفات جنگ جهانی دوم ۶۰ میلیون نفر بود؛ پس بیماری الزایمر بیماری بسیار مهمی است که باید مورد بررسی‌های دقیقی قرار گیرد.

به علت وجود سد خونی مغزی و از طرفی تشخیص دیر هنگام، برای این بیماری هنوز درمان قطعی و موثری پیدا نشده است؛ از این رو تشخیص زود هنگام این بیماری و ترفندهای مقابله با پیشرفت آن می‌تواند بهترین گزینه‌ی روی میز باشد. چرا که این بیماری حدود ۲۰ سال قبل از بروز علائم بالینی خود آغاز گشته و تغییرات نامحسوسی را در ساختار مغزی انجام می‌دهد و به علت میزان آسیب دیگر درمانی پاسخگو نمی‌شود.

بیومارکرها یا نشانگرهای زیستی، که در سال‌های اخیر خیلی مورد توجه قرار گرفته‌اند؛ مولکول‌های خاصی هستند که با ردیابی آن‌ها در محیط‌های زیستی مثل خون و فراورده‌های خونی، مایع مغزی نخاعی و بافت‌های بدن می‌توان از فرایندهایی که در حال انجام هستند آگاه شویم. بهترین بیومارکر، آن مولکولی است که برای بیماری منحصر به فرد باشد، راحت قابل دسترسی باشد و بدون روش‌های تهاجمی صورت بگیرد.

در تشخیص بیماری آلزایمر روش‌های مختلفی موجود می‌باشد که هر کدام به دلایلی روش ایده‌آل محسوب نمی‌شود مثل روش اندازه‌گیری پروتئین تائوی فسفوریل‌شده در مایع مغزی نخاعی و روش اندازه‌گیری اجسام آمیلوئیدی بتا (به خصوص جسم آمیلوئیدی بتا ۴۲) که به دلیل روش تهاجمی و دیر هنگام بودن، شیوه‌ی مناسبی نیست.

امروزه miRNAها به عنوان نشانگرهای زیستی نوینی مطرح شده‌اند که به علت دسترسی آسان‌تر و تشخیص بهتر و دقیق‌تر می‌توانند روش ایده‌آلی باشند. miRNAها مواد ژنتیکی کوچکی که به طول ۲۲ نوکلئوتید و غیر کدینگ هستند که در تنظیم بیان ژن پس از رونویسی mRNA و ترجمه‌ی آن‌ها به پروتئین، فعالیت می‌کنند. به علت عملکرد تنظیمی این مولکول‌ها و دخالت آن‌ها در بروز بیماری‌های مختلف مثل آلزایمر و یافته‌شدن آن‌ها در محیط خارج از سلولی و خون، همچنین توانایی بقا در محیط خارج از سلولی و وجود تولید پی‌درپی آن‌ها در سلول‌های مربوط؛ می‌توانند به عنوان بیومارکرهایی بسیار ایده‌آل مطرح شوند.

در بیماری آلزایمر فرضیه‌ی مطرح شده این است که کاهش بیان برخی از miRNAها می‌تواند باعث افزایش بیان ژن‌های وابسته به آلزایمر مثل presenilin-1 و presenilin-2 شده و حالت پاتولوژیک بیماری را ایجاد کند. و مطالعات بسیاری هم این مهم را تصدیق می‌کند که در بیماران آلزایمری سطح بیان miRNAها دچار تغییرات قابل توجهی می‌شود. بنابراین miRNAهای خون محیطی گزینه‌ی مناسبی هستند؛ چراکه راحت‌الوصول، مقرون‌به‌صرفه، غیرتهاجمی و دقیق‌تر می‌باشند. مطالعات اولیه از اوایل سال ۲۰۰۷ آغاز شده و در ۳ سال اخیر به بیشترین میزان خود رسیده است؛ گزارشات اخیر به

وجود ارتباط آلزایمر و miRNA پی برده ولی هنوز به صورت دقیق miRNAهای مشخصی با حساسیت و اختصاصیت بالایی را مشخص نکرده است و این زمینه هنوز نیاز بسیاری به پژوهش‌های دقیق تری دارد.

در مطالعه‌ای، تعداد مشخصی بیمار آلزایمری و تعداد مشخصی به عنوان گروه شاهد بر اساس NINCDS-ADRDA\* انتخاب شدند. با انجام آزمایشاتی به تفاوت سطح miRNAها در گروه بیمار و گروه شاهد پی برده شد که در این میان بیست miRNA در گروه بیمار سطحی بالاتر و سی‌ودو miRNA سطحی پایین‌تر از افراد گروه شاهد داشتند که مهم‌ترین این موارد را در زیر می‌توانید به صورت جدول در پایین ببینید

در بین این miRNAها، miR-107 و miR-146 دو موردی هستند که می‌توان به عنوان بیومارکرهای شاخصی انتخاب شوند ولی همچنان نیاز به مطالعه‌ی بیشتر در این زمینه مبرهن است.

Significant and concordant microRNAs identified to be dysregulated in multiple AD/MCI studies of peripheral blood with comparison to CSF and brain

miRNA	Expression in AD/MCI compared to controls			Related pathways
	Blood Sample Type/s	CSF	Brain	
miR-29b	↓ Serum, PBMC	↑	↓	Apoptosis, APP processing
miR-181c	↓ Serum, Plasma	↓	↓	Defence against DNA damage
miR-15b	↓ Plasma, exosome	↓	↓	Apoptosis
miR-146a	↓ Serum, plasma	↕	↑	Regulates inflammation
miR-107 <sup>#</sup>	↓ Blood, plasma	NA	↓	Amyloid production (via BACE1), APP processing
miR-132 <sup>*</sup>	↑ Plasma, serum	NA	↓	Neuroprotection, cell survival, tau pathway
miR-342-3p	↓ Serum, exosome	NA	NA	Maintenance of axonal function
miR-191-5p	↓ Plasma, serum	NA	NA	Apoptosis, cell cycle regulation
Let-7d-5p	↓ Plasma, serum	NA	NA	Apoptosis, cell cycle regulation

Arrow direction: miRNA levels in AD/MCI compared to cognitively normal controls across studies. Double headed arrows indicate results reported in both directions. <sup>#</sup>Downregulated in both AD and MCI compared to controls. <sup>\*</sup>MCI compared to controls; References are grouped according to studies in blood, CSF and brain respectively. PBMC, peripheral blood mononuclear cells. NA, studies not available.

### کاهش غلظت miRNAهای خاص در آلزایمر

کلینیک مجازی ژنتیک پزشکی