



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی لرستان

به نام خداوند مهربان

موضوع سمینار :

Nucleotide like miRNA and cancer therapy

(نوکلئوتیدهای شبیه miRNA در درمان سرطان)

استاد راهنما :

جناب آقای دکتر مرادی سرابی

دانشجو:

فائزه وروانی - دانشجو کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی

تیرماه ۱۴۰۱

microRNA کلاس ویژه ای از RNA های غیرکدکننده کوچکی هستند که در تنظیم بیان ژن نقش دارند. بیان ۳۰-۴۰٪ از ژن های کدکننده پروتئین های انسانی را miRNAها تنظیم می کنند.

اولین نمونه از تنظیم بیان ژن با واسطه microRNA ها با سرکوب بیان ترجمه Lin-14 توسط Lin-4 در لارو سنورابدیتیس الگانس در سال ۱۹۹۳ مشاهده شد.

۱-۳ درصد از ژن های انسانی کدکننده miRNA ها هستند و اکثریت ژن های miRNA درون توالی کدکننده پروتئین ها و در توالی اینترونی قرار دارند. بیوژنز miRNA ها درون هسته و سیتوپلاسم توسط آنزیم ها و کوفاکتورهای مختلفی انجام می شود.

miRNAها بیان ژن را پس از رونویسی از طریق مهار ترجمه mRNA و یا القا تجزیه آن کنترل می کند، در واقع در انتهای 5' miRNA ۲-۸ نوکلئوتید وجود دارد معروف به seed site که مسئول شناسایی توالی مکمل در mRNA 3'-UTR هدف است و اتصال بین آنها به صورت کامل و ناکامل انجام می شود. اگر اتصال کامل باشد mRNA تجزیه می شود و اگر اتصال بین miRNA و mRNA ناکامل باشد فقط ترجمه mRNA سرکوب می شود.

miRNA ها در تنظیم انواع فرایندهای بیولوژیکی مانند چرخه سلولی، تکثیر، تمایز، آپوپتوز، تنظیم سیستم ایمنی و سیگنال دهی سلولی نقش دارند و تقریباً در تمام مسیرهای بیولوژیکی بعنوان تنظیم کننده عمل می کنند.

در واقع توانایی miRNA ها در هدف قرار دادن صدها mRNA از این مفهوم پشتیبانی می کند که بیان نابه جای آنها ممکن است تعداد زیادی از مسیرهای سیگنال دهی را مختل می کند که عمیقاً بر شروع و پیشرفت سرطان تاثیر می گذارد.

miRNA ها در سرطان می توانند فعالیت انکوژنیک داشته باشند و یا سرکوبگر تومور باشند که در مجموع به آنها Oncomir می گویند.

بیان نابه جای miRNA در سرطان می تواند نتیجه مکانیسم های مختلفی مانند :

۱- ناهنجاری کروموزومی

۲- تغییرات اپی ژنتیکی

۳- تغییرات در بیوژنز miRNA ها

۴- تغییرات در کنترل رونویسی آنها باشد.

درمان سرطان مبتنی بر miRNA ها براساس افزایش یا کاهش آنها در بافت های سرطانی و میانکنش آنها با mRNA با دو رویکرد

کلی انجام می شود: ۱- درمان با ممانعت از بیان miRNA ها و ۲- درمان از طریق جایگزینی miRNA ها

از جمله درمان هایی که بالقوه وجود دارند، شامل :

۱- الیگونوکلئوتیدهای ضد miRNA (AMO) یا آنتاگومیر

(مولکول های تک رشته ای الیگونوکلئوتیدی هستند که مکمل miRNA های درون بدن می باشند و به صورت رقابتی

اتصال بین miRNA و mRNA هدف را مسدود می کنند و با اعمال یکسری تغییرات شیمیایی پایداری و نیمه عمر

پلاسمایی آنها را افزایش دادند که شامل MOE،LNA، 2'، کنژوگاسیون با کلسترول و ... می باشد.)

۲- Sponges miRNA

(یک mRNA مصنوعی که دارای چندین جایگاه اتصال برای miRNA های درون بدن هستند، به طوری که اتصال بین

miRNA و mRNA هدف را به صورت رقابتی مسدود می کند.)

۳- miRNA masking

(توالی الیگوریبونوکلئوتیدی آنتی سنسی هستند که مکمل توالی mRNA 3'-UTR هدف می باشند و دسترسی miRNA بر روی ژن را می پوشانند.)

۴- مولکول های مهارکننده کوچک

(مولکول های کوچکی که با اتصال به miRNA ها باعث مهار عملکرد آنها می شوند و عمدتاً بیوژنز آنها را مسدود می کنند.)

۵- Mimic miRNA

(miRNA های ۲ رشته ای مصنوعی هستند که از miRNA های درون بدن تقلید می کنند و بعنوان جایگزین موثری برای بازگرداندن عملکرد طبیعی miRNA های سرکوبگر تومور عمل می کنند که می تواند اثرات ضد توموری به همراه داشته باشد.)

از جمله معایب درمان miRNA ها :

- ۱- تخریب توسط نوکلئازها
- ۲- انتقال کم از غشا سلولی
- ۳- به دام افتادن اندوزومی
- ۴- تحویل ضعیف به بافت هدف
- ۵- فعال شدن واکنش های ایمنی ذاتی
- ۶- اثرات ناخواسته خارج از هدف
- ۷- میل اتصالی ضعیف به توالی های مکمل

با توجه به این که miRNA ها ژن های زیادی را تنظیم می کنند، اثرات خارج از هدف آنها نگران کننده است و در نتیجه استراتژی های مختلفی برای تحویل هدفمند miRNA به بافت توموری پیشنهاد شده است که شامل : تحویل مبتنی بر ویروس ها و تحویل غیرویروسی است.

انجام درمان مبتنی بر miRNA ها از تحقیقات پشت یک میز تا بالین یک بیمار سرطانی شامل مراحل مختلفی است که در نهایت اثربخشی و سمیت دارو تایید شود.

از جمله درمان های براساس miRNA ها که به توسعه بالینی وارد شدند شامل :

- **Miravirsen** (الیگونوکلئوتید دارای کانفورماسیون Locked که مکمل mir-122 است برای درمان HCV بعنوان یک عامل مستعد کننده بیماران به کارسینوم هپاتوسلولار که آزمایشات پیش بالینی در موش و شامپانزه و آزمایشات بالینی فاز یک آن نتایج نامطلوبی را نشان نداد در نتیجه این دارو وارد آزمایشات بالینی فاز دو شد که کاهش وابسته به دوز در تیترا ویروس و کاهش کلسترول سرم بعنوان مارکرهای اثربخشی دارو است منتهی اخیراً به دلیل مقاومت ویروسی در استفاده های طولانی مدت از Miravirsen، انجام آزمایشات تکمیلی فاز دو را پیشنهاد کرده است.)
- **MRX-34** (بعنوان یک مقلد miRNA-34 است که در مدل های موش دارای کارسینوم هپاتوسلولار باعث کاهش رشد تومور شد و در نتیجه دارو وارد آزمایشات بالینی فاز یک شد که در نهایت بعلت عوارض جانبی مرتبط با ایمنی که مرگ یک بیمار بود، آزمایشات متوقف شد.)

در مجموع miRNA ها برای درمان سرطان می توانند مفید باشند اما با این حال شکاف قابل توجهی بین تحقیقات پایه miRNA و کاربردهای بالینی آنها وجود دارد.