Archive of SID

Introduction of Long Non-Coding RNAs as Novel Biomarkers in Central Nervous System Disorders

Javad Ahmadi[1], Ali Jahanbazi Jahan Abad[2], Ahmadreza Barahimi[3], Amir Atashi[4*]

[1]Department of Hematology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

[2]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

[3]Department of Mycology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

[4]School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran

Article Info:

Received: **19 Jun 2015** ***Accepted*****: 6 Aug 2015**

ABSTRACT

Introduction: Long non-coding RNAs (lncRNAs) are regulatory molecules that set many vital processes in the cell. These regulatory RNAs, as an important component of the regulatory networks of genes and the expression of key genes involved in setting development, play an important role in neurological diseases of the central nervous system (CNS). The purpose of this study was to evaluate the regulatory functions of lncRNAs in the evolution of the CNS and an overview of their roles in the biology of neuropsychiatric diseases. More than half of all lncRNAs expressed in CNS cells and their regulated expression in the evolution and function of the nervous system are important. lncRNAs are involved in the development of different parts of the brain, specificity and differentiation of oligodendrocytes category, and terminal myelination. In addition, they have a role in regulation of vital functions, such as maintaining neural stem cells, neurogenesis and glyogenesis, homeostasis, and synaptic connections. lncRNAs are associated with the biological processes in the brain, such as the development of the hippocampus and aging. ***Conclusion:*** This review has shown that how lncRNA regulate vital processes in neurons in order to have a better understanding on the mechanisms of neurological diseases by RNA interference. Understanding the role of the regulatory RNAs interference and its impact on the biology of CNS can helpful in the field of prognosis, prediction of response to treatment, and pathological staging. Furthermore, it can be inhibited or controlled as novel therapeutic targets.

Key words:

1. RNA, Long Noncoding
2. Central Nervous System
3. Nervous System Diseases
4. Neurogenesis

*** *Corresponding Author:*** Amir Atashi

E-mail: *atashia@shmu.ac.ir*

www.SID.ir

Archive of SID

معرفی RNA های غیرکدشوندهٔ بلند به‌عنوان نشانگرهای زیستی نوین در اختلالات سیستم عصبی مرکزی

جواد احمدی[۱]، علی جهانبازی جهان آباد[۲]، احمدرضا براهیمی[۳]، امیر آتشی[۳*]

[۱]گروه هماتولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

[۲]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران

[۳]گروه قارچشناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

[۴]دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود،ایران

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۲۹ خرداد ۱۳۹۴
تاریخ پذیرش: ۱۵ مرداد ۱۳۹۴

چکیده

مقدمه: RNA های غیرکدشوندهٔ بلند مولکول‌های تنظیمی هستند که بسیاری از فرایندهای حیاتی در سلول را تنظیم می‌کنند. این RNA های تنظیمی به‌عنوان یک جزء مهمی از شبکه‌های تنظیمی ژن‌ها و بیان ژن‌های کلیدی درگیر در تنظیم تکامل یک نقش مهمی را در بیماری‌های عصبی سیستم عصبی مرکزی بازی می‌کنند. هدف از این مطالعه بررسی عملکردهای تنظیمی این lncRNA ها در تکامل سیستم عصبی مرکزی و یک مروری بر نقش‌های آن‌ها در بیولوژی بیماری‌های عصبی -روانی بود. بیش از نیمی از تمام lncRNA ها در سلول‌های سیستم عصبی مرکزی بیان می‌شوند و بیان تنظیم‌شدهٔ آن‌ها در تکامل و عملکرد سیستم عصبی با اهمیت است. lncRNA ها در تکامل قسمت‌های مختلف مغز، اختصاصیت و تمایز رده‌ای الیگودندروسیت و میلیناسیون نهایی دخالت دارند. به‌علاوه، آن‌ها یک نقشی را در تنظیم عملکردهای حیاتی مانند حفظ سلول‌های بنیادی عصبی، نورون‌زایی و گلیوژنز، هموستاز و اتصالات سیناپتیک دارند. lncRNA ها با فرایندهای بیولوژیکی در مغز مانند تکامل هیپوکامپ و پیری مرتبط هستند. **نتیجه‌گیری:** این مطالعهٔ مروری نشان داده است که چطور lncRNA ها فرایندهای حیاتی در سلول‌های عصبی را به‌منظور داشتن یک درک بهتر روی مکانیسم‌های بیماری‌های عصبی توسط دخالت RNA تنظیم می‌کنند. درک نقش دخالت RNA های تنظیمی و تأثیر آن‌ها روی بیولوژی سیستم عصبی مرکزی می‌تواند در زمینهٔ پیش‌آگهی، پیشگویی پاسخ به درمان و مرحله‌بندی بیماری‌زایی مفید باشد. به‌علاوه می‌تواند به‌عنوان اهداف درمانی جدید مهار شود یا تحت کنترل درآید.

کلید واژه‌ها:

۱. RNA غیرکدشوندهٔ بلند
۲. سیستم عصبی مرکزی
۳. بیماری‌های سیستم عصبی
۴. نورون‌زایی

* **نویسنده مسئول:** امیر آتشی
آدرس الکترونیکی: *atashia@shmu.ac.ir*

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

سیستم عصبی مرکزی (CNS)[1] انسان یک سیستم بیولوژیکی پیچیده است که از انواع بی‌شماری از سلول‌ها که به صورت هماهنگ با هم فعالیت می‌کنند، تشکیل شده است. این سیستم از طیف وسیعی از سلول‌های نورونی و گلیالی مشخص تشکیل شده است که در شبکه‌های عصبی پویا سازمان‌دهی شده‌اند و اساس مغز و عملکردهای شناختی را تشکیل می‌دهند (۱). تکامل و عملکرد پیچیدهٔ این ساختار منظم بستگی به کنترل دقیق بیان ژن در سلول‌های تشکیل‌دهندهٔ CNS دارد. تکامل و عملکرد پیچیدهٔ این ساختار منظم، بستگی به کنترل دقیق بیان ژن در سلول‌های تشکیل دهندهٔ CNS دارد.

در حال حاضر این گونه تصور می‌شود که مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک مسئول تولید، حفظ عملکرد و هویت سلول عصبی می‌باشند. مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک در پاسخ به پیام‌های محیطی و داخلی به صورت انتخابی باعث به‌کارگیری ژن‌های عملکردی شده و به این ترتیب بیان ژن را تنظیم می‌کنند و از این طریق در هموئوستاز، پاسخ‌های استرسی و بیماری‌های CNS دخالت دارند (۴-۲). این مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی شامل: بازآرایی ساختار کروماتین از طریق متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی می‌باشند که در جایگاه‌های زیادی در سرتاسر ژنوم اتفاق میافتند و به وسیلهٔ طیف خارق‌العاده‌ای از آنزیم‌های ژنتیکی، کمپلکس‌ها و داربست‌های مولکولی انجام می‌شوند (۸-۵). بنابراین شبکه‌های تنظیمی ژن که سرنوشت و عملکرد سلولی را تحت کنترل دارند، نقشی کلیدی در CNS بازی می‌کنند.

طی سال‌های اخیر مطالعات انجام‌گرفته روی ترانسکریپتوم[2] سلول‌های مختلف و مراحل تکاملی آن‌ها نشان داده‌اند که اگرچه ۳/۴ ژنوم پستانداران دستخوش رونویسی قرار می‌گیرد اما فقط ۱٪ از رونوشت‌های ایجادشده، mRNA های کدکنندهٔ پروتئین می‌باشند (۱۱-۶، ۴، ۲) و مابقی آن را RNA های غیرکدشونده (lncRNA)[3] تشکیل می‌دهند. RNA های غیرکدشونده به دو گروه خانه‌دار و تنظیمی طبقه‌بندی می‌شوند. RNA های غیرکدشوندهٔ خانه‌دار شامل tRNA ها، rRNA ها و RNA های اسپلایسئوزومال[4] می‌باشند. این نوع RNA ها معمولاً به طور مستمر و پیوسته در سلول‌ها بیان‌شده و برای عملکردهای حیاتی سلول لازم و ضروری می‌باشند. lncRNA های تنظیمی به طور اختصاصی در طول مراحل تکاملی و در بافت‌ها و بیماری‌های مشخصی بیان می‌شوند.

این RNA ها بر اساس اندازهٔ رونوشت در دو گروه طبقه‌بندی می‌شوند: ۱- lncRNA های تنظیمی کوچک، که طولی بین ۲۰۰-۲۰ نوکلئوتید دارند و شامل microRNA ها، piRNA ها و siRNA ها می‌باشند. ۲- lncRNA های تنظیمی بلند که طولی بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید دارند. lncRNA ها فاقد یک ORF[5] قابل ملاحظه هستند (معمولاً کمتر از ۱۰۰ اسیدآمینه) و ممکن است توسط RNA پلیمراز II یا RNA پلیمراز III رونویسی شوند و تحت تأثیر پیرایش[6] قرار بگیرند یا ممکن است تنها از یک اگزون تشکیل شده باشند. برخی از lncRNA ها درست مثل mRNA ها ممکن است تحت تأثیر فرایندهای پردازشی مثل کلاهک‌گذاری در ناحیهٔ ۵´ و پلی‌آدنیلاسیون در ناحیهٔ ۳´ قرار بگیرند (۱۵-۱۲، ۱۰، ۸).

این RNA های تنظیمی بلند به‌عنوان مولکول‌های کلیدی در تنظیم فرایندهایی از قبیل بازآرایی ساختار کروماتین، تنظیم رونویسی، تنظیم فرایندهای پس از رونویسی، تنظیم اپی‌ژنتیک، پردازش RNA های کوچک، تنظیم چرخهٔ سلولی و آپوپتوز نقش دارند (۱۸-۱۶). این مولکول‌های تنظیمی می‌توانند به‌عنوان یک داربست برای نگهداری چندین پروتئین و نیز به‌عنوان یک راهنما در به‌کارگیری پروتئین‌ها برای جایگاه‌های خاصی از کروماتین عمل کنند و یا ساختار موضعی کروماتین را تحت تأثیر قرار دهند (تصویر ۱)-(۲۰-۱۸، ۱۵). lncRNA ها به صورت الگوهای پیچیدهٔ آنتی‌سنس، همپوشانی کننده و اینترژنیک با ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین مجاور خود رونویسی می‌شوند که نشان‌دهندهٔ تنظیم بیان این ژن‌ها توسط lncRNA ها است. به نظر می‌رسد یک عملکرد اصلی lncRNA ها، تنظیم وضعیت‌های مختلف اپی‌ژنتیکی ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین دور و نزدیک خود از طریق مکانیسم‌های سیس و ترانس[7] باشد که شامل به‌کارگیری مجموعه‌های بازآرایی کروماتین برای لوکوس‌های ژنومی خاص و در نتیجه تنظیم ساختار کروماتین در پروموتر[8] یک ژن منفرد، در یک دستهٔ ژنی یا کل ژنوم می‌باشد (۲۱، ۳، ۲).

نقش lncRNA ها در تکامل مغز

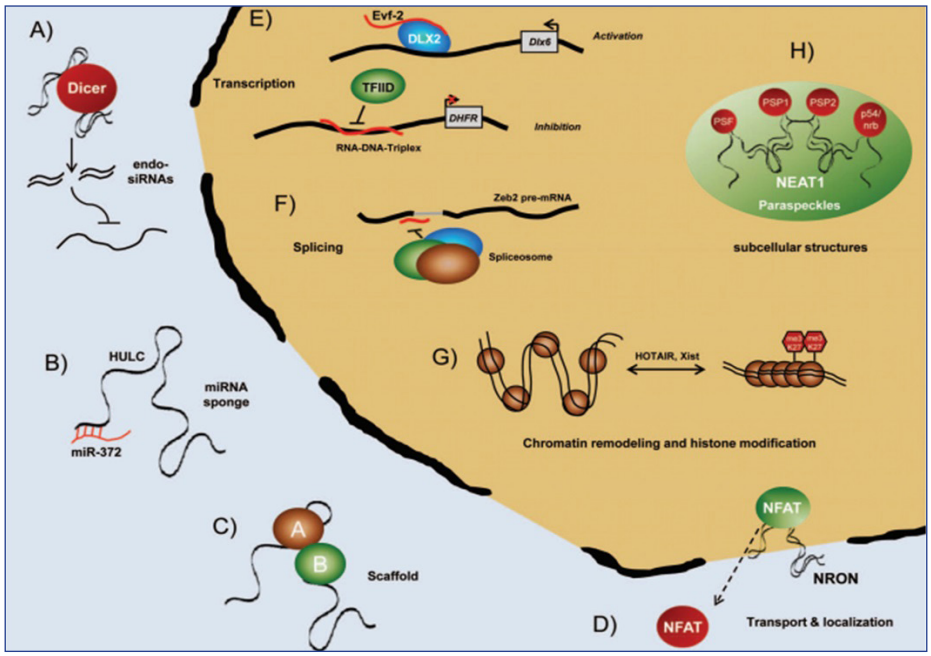
مطالعات ژنومی، دخالت lncRNA ها را در تکامل مغز انسان نشان می‌دهند. بیش از نیمی از تمام lncRNA ها در سلول‌های CNS بیان می‌شوند و بیان تنظیم‌شدهٔ آن‌ها در تکامل و عملکرد سیستم عصبی با اهمیت است (۲۴-۲۱، ۵). محققین با مقایسهٔ ژنوم انسان با ژنوم شامپانزه، نواحی معروف به HAR[9] را در ژنوم انسان شناسایی کردند. HAR ها مناطق به‌سرعت در حال تکامل، غیرکدشونده و معمولاً مجاور با ژن‌های دخیل در تکامل عصبی هستند که نشان‌دهندهٔ نقش بالقوهٔ آن‌ها در عملکردهای منحصر به‌فرد مغز انسان است (۲۵).

در میان این نواحی، ناحیهٔ HAR1، بیشترین تغییرات تکاملی را نشان می‌دهد. از ناحیهٔ HAR1 دو lncRNA به نام‌های HAR1F و HAR1R که به صورت سیس -آنتی سنس قرار گرفته‌اند، رونویسی می‌شود. HAR1F یک الگوی بیان اختصاصی را در نورون‌های کاجال رتزیوس[10] در قشر در حال تکامل مغز از هفتهٔ ۷ تا ۱۹ حاملگی نشان می‌دهد. این بازهٔ زمانی برای اختصاصیت و مهاجرت سلول‌های عصبی بسیار ضروری می‌باشد. این lncRNA همراه با ریلین[11] بیان می‌شوند. ریلین یک مولکول کلیدی در تکامل قشر مغز و یک نوع پروتئین ماتریکس خارج سلولی است (۲۷، ۲۶).

[1] Central nervous system
[2] Transcriptome
[3] Long non-coding RNAs
[4] Spliceosomal RNA
[5] Open reading frame
[6] Splicing
[7] Mechanisms of Cis/Trans
[8] Promoter
[9] Human accelerated regions
[10] Cajal-Retzius
[11] Reelin

www.SID.ir

Archive of SID



تصویـر ۱- عملکردهـای سـلولی RNA هـای غیرکدشـوندهٔ بلنـد. lncRNA هـا می‌تواننـد بـه اشـکال مختلـف در سـلول فعالیـت کننـد. بـه طـور کلـی آن‌هـا می‌تواننـد بیـان ژن را تنظیـم کننـد، در جابجایـی پروتئین‌هـا نقـش داشـته باشـند (D) و همچنیـن بـرای تشـکیل زیـر سـاختارهای سـلولی و کمپلکس‌هـای پروتئینـی از طریـق فعالیـت بـه صـورت داربسـت‌های مولکولـی اهمیـت دارنـد (C و H). تنظیـم بیـان ژن یکـی از بهتریـن مطالعـات عملکـردی lncRNA هـا اسـت (A)، lncRNA هـا می‌تواننـد بـه RNAهـای کوچـک، تـک یـا دو رشـته‌ای پـردازش شـوند و بـه صـورت endo-siRNA دیگـر RNA هـا را مـورد هـدف قـرار داده و در نهایـت منجـر بـه تخریـب RNA هـدف شـوند (B). lncRNA هـا می‌تواننـد به‌عنـوان جـاذب miRNA هـا (miRNA sponge) عمـل کننـد و آن‌هـا را غیرفعـال سـازند و بـر روی بیـان ژن‌هـای هـدف miRNA تأثیـر بگذارنـد. (D) بـر همکنـش lncRNA هـا بـا پروتئین‌هـا می‌توانـد فعالیـت و جای‌گیـری پروتئیـن در داخـل سـلول را تعدیـل کنـد. بـرای نمونـه، RNA غیرکدشـوندهٔ بلنـد NRON (مهارکننـدهٔ غیرکدشـوندهٔ NFAT) بـه فاکتـور رونویسـی NFAT (فاکتـور هسـته‌ای سـلول‌های T فعـال) متصـل می‌شـود و رفـت و آمـد هسـته‌ای -سیتوپلاسـمی NFAT را تنظیـم می‌کنـد و سـرانجام منجـر بـه سـرکوب بیـان ژن هـدف NFAT می‌شـود. (E) عـلاوه بـر ایـن lncRNA هـا رونویسـی ژن را از طریـق به‌کارگیـری فاکتورهـای رونویسـی موردنیـاز بـرای پروموتورهـای ژن هدفشـان تنظیـم می‌کننـد کـه در پایـان باعـث فعـال شـدن بیـان ژن می‌شـوند. (F) lncRNA هـا در پیچیدگـی ترانسـکریپتوم دخالـت دارنـد چـون آن‌هـا می‌تواننـد پیرایـش متنـاوب (Alternative splicing) pre-mRNA را تنظیـم کننـد. (G) تعـادل بیـن یوکروماتیـن فعـال و هتروکروماتیـن غیرفعـال از نظـر رونویسـی از طریـق lncRNAهـا کنتـرل می‌شـود. آن‌هـا می‌تواننـد بـا مجموعه‌هـای تغییردهنـدهٔ سـاختار کروماتیـن برهمکنـش داشـته باشـند و تغییـرات موضعـی یـا کلـی را در سـاختار کروماتیـن القـاء کننـد (۱۹).

علاوه بر این محققان در یکی از اولین مطالعات سیستماتیک خود بر روی lncRNA ها در مغز دریافتند که کسر قابل‌توجهی از lncRNA ها در مغز موش بالغ بیان می‌شود (حداقل ۳۰۰۰۰ مورد) و در تکامل قسمت‌های مختلف مغز، اختصاصیت و تمایز رده‌ای الیگودندروسیت و میلیناسیون نقش دارند (۲۳). به‌عنوان مثال Nkx2.2AS که به صورت آنتی‌سنس با ژن Nkx2.2 رونویسی می‌شود، بیان فاکتور رونویسی Nkx2.2 که برای اختصاصیت رده‌ای الیگودندروسیت ضروری است را تنظیم می‌کند (۲۸).

همچنین lncRNA ها به صورت افتراقی در مناطق مختلفی از مغز بیان می‌شوند که اکثر آن‌ها از مناطق افزاینده[12] در ژنوم و یا از مناطق مجاور با ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های کلیدی که تنظیم‌کننده‌های رونویسی و دیگر فاکتورهای دخیل در تکامل سیستم عصبی هستند، رونویسی می‌شوند که این امر نشان‌دهندهٔ نقش تنظیمی آن‌ها برای ژن‌های مجاور خود است (۲۹، ۳۰). lncRNA ها همچنین می‌توانند از لوکوس‌های ژنی که کدکنندهٔ پروتئین‌های ضروری برای فرایندهای تکاملی عصبی هستند رونویسی شوند، به‌عنوان مثال AK053922 و Sox80T به‌ترتیب lncRNA های رونویسی شده از لوکوس‌های Gli3 و Sox8 می‌باشند. لوکوس Gli از طریق پروتئین hedgehog که یک تنظیم‌کنندهٔ اصلی برای تکامل مغز است، میزان پیام‌رسانی[13] مورفوژن را تنظیم می‌کند (۳۱) و Sox8 که یک فاکتور رونویسی جعبهٔ SRY است، مراحل تصاعدی بلوغ الیگودندروسیت را میانجیگری می‌کند (۳۲).

دستگاه‌های عصبی بالغ و در حال توسعه پروفایل‌های بیانی متمرکز منطقه‌ای، سلولی و تحت سلولی خاصی از lncRNA ها را نشان می‌دهند که در تنظیم کردن عملکردهای حیاتی از جمله حفظ سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs)[14]، نورون زایی[15] و گلیوژنز، هموئوستاز و اتصال سیناپتیک دخالت دارند (۲۲، ۳۳)، به‌عنوان مثال Sox2 که یک فاکتور رونویسی کلیدی برای القای تمایز عصبی و حفظ سلول‌های بنیادی و پیش‌سازهای عصبی است، توسط lncRNA ی Sox2OT تنظیم می‌شود (۲۳، ۳۴). lncRNA ها در مغز با فرایندهای بیولوژیکی از قبیل تکامل ناحیهٔ هیپوکامپ، میلینه کردن الیگودندروسیت‌ها، پیری مغز،

[12] Enhancer
[13] Signaling
[14] Neural stem cells
[15] Neurogenesis

www.SID.ir

Archive of SID

تنظیم رونویسی CREB[16] و PGC1 و مسیرهای پیام‌رسانی GABA[17]، گیرندهٔ[18] جفت شونده با G پروتئین و کلسی‌نورین[19] در ارتباط می‌باشند. بنابراین جای تعجب نیست که اختلال در بیان و عملکرد lncRNA ها به طور فزاینده‌ای با پاتوفیزیولوژی مولکولی اختلالات عصبی مرتبط باشد.

نقش lncRNA ها در تمایز نورونی

بسیاری از محققان از طریق بررسی‌های سیستماتیک پروفایل‌های بیان lncRNA ها به صورت افتراقی، نقش آن‌ها را در تمایز و تعیین سرنوشت سلول‌های عصبی گزارش کرده‌اند. آن‌ها با استفاده از روش ریزآرایه[20] برای بررسی بیان lncRNA ها در انواع مختلفی از سلول‌های عصبی، پتانسیل این RNA ها را آشکار کرده‌اند (۳۵). Evf2[21] یک نمونهٔ برجسته از یک lncRNA دخیل در نورون زایی است که هم در سلول‌های موشی و هم در سلول‌های انسانی به‌ویژه در تکامل مغز جلویی بیان می‌شود و در تشکیل اینترنورون‌های گابائرژیک حیاتی می‌باشد (۳۶). این lncRNA از ناحیهٔ اینترژنیک بین لوکوس‌های Dlx5 و Dlx6 رونویسی می‌شود و با ناحیهٔ افزایندهٔ این لوکوس‌ها همپوشانی دارد.

Evf2 هدف پایین‌دست مسیر پیام‌رسانی hedgehog است. Evf2 از طریق به‌کارگیری فاکتورهای رونویسی مختلف مثل Mecp2[22] (پروتئین متصل شونده به CPG متیله)، بیان پروتئین‌های Dlx5، Dlx6 و گلوتامات دکربوکسیلاز ۱ (Gad1)[23] را تنظیم می‌کند. Gad یک نشانگر[24] نورونی است که مسئول کاتالیز تولید GABA از اسیدگلوتامیک می‌باشد. بنابراین موش‌هایی که دارای نقص Evf2 هستند، تعداد کاهش‌یافته‌ای از اینترنورون‌های گابائرژیک در شکنج‌های مغز و ناحیهٔ هیپوکامپ را نشان می‌دهند (۳۶) که با اوتیسم، اسکیزوفرنی، بیماری صرع و عقب‌افتادگی ذهنی در ارتباط می‌باشد (۳۷، ۳۸). مطالعهٔ اینکه Evf2 چطور بیان ژن در اینترنورون‌های گابائرژیک را تنظیم می‌کند، برای درک پایه‌های مولکولی اختلالات عصبی روانی مفید است. lncRNA دیگری که در تمایز نورونی اهمیت دارد و به‌شدت در نورون‌های دوپامینرژیک[25] بیان می‌شود، RMST[26] (رونوشت مرتبط با رابدومیوسارکوم) است (۲۴).

RMST به‌شدت محافظت شده است و به مقدار زیاد در مرز بین مغز میانی و مغز پسین در موش و همچنین در پیش‌سازهای نورونی دوپامینرژیک مغز میانی بیان می‌شود که نشان‌دهندهٔ نقش آن در تمایز نورون‌های مغز میانی است (۳۹، ۴۰). Neurog1 مثال دیگری از یک lncRNA تنظیم‌کنندهٔ تکامل مغز است که در موش رونویسی می‌شود. این RNA، افزایندهٔ یک lncRNA هسته‌ای که به utNgn1 معروف است را تولید می‌کند. این lncRNA هسته‌ای به صورت مثبت بیان Neurog1 را در تکامل قشر مغز تنظیم می‌نماید (۴۱). غیرفعال شدن Neurog1 در سلول‌های پیش‌ساز عصبی قشر مغز منجر به مهار بیان فاکتورهای Tbr2 و NeuroD1[27] که نشانگرهای اولیهٔ تمایز قشر مغز هستند، می‌شود که این امر نشان‌دهندهٔ نقش رونوشت utNgn1 در تکامل قشر مغز است. علاوه بر این MALAT1[28] و BDNF-AS[29] نیز دو lncRNA انسانی هستند که در تمایز، بلوغ و بقاء نورونی و گلیالی نقش دارند. MALAT1 در طول تمایز نورونی و گلیالی، بیش از حد بیان می‌شود و در نورون‌های بالغ از طریق تنظیم پیرایش[30] ژن‌های سیناپسی، تشکیل سیناپس را تنظیم می‌کند (۴۲، ۴۳).

BDNF-AS نیز تا حدی با ژن کدکنندهٔ پروتئین BDNF همپوشانی دارد، ژنی که یک فاکتور رشد ترشحی را که بلوغ و بقاء نورونی را القاء می‌کند، کد می‌کند (۴۴). lncRNA ها همچنین در فرایندهایی که مسئول تنظیم انعطاف‌پذیری سیناپتیک هستند، دخالت دارند و باعث تغییرات طولانی‌مدت در قدرت سیناپتیک می‌شوند، به‌عنوان مثال BC1 و BC200 دو lncRNA هستند که با سرکوب رونویسی از طریق یک مکانیسم وابسته به فاکتور eIF4A[31] سنتز پروتئین را در بخش‌های دندریتیکی پس سیناپسی تنظیم می‌کنند (۴۵-۴۷).

نقش lncRNA ها در بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی

lncRNA ها نقش بسیار گسترده‌ای در عملکرد طبیعی و نگهداری ساختارهای مغزی دارند و در بسیاری از اختلالات نورولوژیک از تنظیم خارج می‌شوند (۴۸، ۱۳). در جدول شمارهٔ ۱ مثال‌هایی از lncRNA ها و ارتباط آن‌ها با برخی از بیماری‌های عصبی آورده شده است.

ارتباط lncRNA ها با بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی

بیماری آلزایمر

بیماری آلزایمر (AD)[32] شایع‌ترین بیماری تحلیل برندهٔ عصبی[33] می‌باشد که شاخصهٔ اصلی نوروپاتولوژیک این بیماری، تحلیل پیشروندهٔ سیناپس‌ها و در نهایت خود نورون‌ها است. این تحلیل در قشرهای مختلف مغز به‌خصوص در هیپوکامپ مشهود می‌باشد. یکی از دلایل اصلی ایجاد بیماری آلزایمر، تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی است که در اثر تجمع آمیلوئیدهای β به وجود می‌آیند. از این نوع آمیلوئیدها می‌توان به آمیلوئید β-40 و آمیلوئید β-42 اشاره داشت که هر دو در شرایط طبیعی در حالت تعادل با یکدیگر وجود دارند. اما در بیماری آلزایمر شیفت به وجود آمده به سمت افزایش میزان آمیلوئید β-42 می‌باشد. β-AS سکرتاز ۱ (BACE1-AS)[34] یکی از بهترین مثال‌های

[16] cAMP response element-binding
[17] Gamma-Aminobutyric acid
[18] Receptor
[19] Calcineurin
[20] Microarray
[21] Embryonic ventral forebrain-2
[22] Methyl CpG binding protein-2
[23] Glutamate decarboxylase 1
[24] Marker
[25] Dopaminergic
[26] Rhabdomyosarcoma 2 associated transcript
[27] Neurogenic differentiation 1
[28] Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1
[29] Brain-derived neurotrophic factor Antisense RNA
[30] Splicing
[31] Eukaryotic initiation factor-4A
[32] Alzheimer's disease
[33] Neurodegenerative disease
[34] Beta-secretase 1 antisense RNA

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱- اختلالات مربوط به lncRNA های مختلف در بیماری‌های تخریب عصبی (۴۹).

lncRNAs	نقش	میزان بیان	بیماری مربوطه
Sox2OT	بیومارکر تخریب عصبی	افزایش	آلزایمر و پارکینسون
B01Rik1810014	بیومارکر تخریب عصبی	افزایش	آلزایمر و پارکینسون
BC200	همولوگ lncRNA در جوندگان	کاهش	آلزایمر و پارکینسون
BACE1-AS	رونویسی شده از ژن BACE1	افزایش	آلزایمر
NAT-Rad18	رونویسی شده از ژن Rad18	افزایش	آلزایمر
HTTAS	رونوشت آنتی‌سنس طبیعی بیماری هانتینگتون	کاهش	هانتینگتون
DGCR5	نقش در سندرم دی جورج، بر روی قطعهٔ کروموزومی 22q11	کاهش	هانتینگتون

شناخته شده از یک lncRNA تنظیم‌کنندهٔ ژن‌های کلیدی در بیماری‌های نورولوژیک انسانی به‌خصوص بیماری آلزایمر است. BACE1 آنزیمی است که پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP)[35] را برش می‌زند و پپتیدهای آمیلوئید β (Aβ)[36] که از علل ایجاد پلاک‌های آمیلوئید در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر هستند را تولید می‌کند. BACE1-AS از طریق اتصال به mRNA ی BACE1 و افزایش پایداری آن، بیان این ژن را تنظیم می‌کند (۵۰). بیان BACE1-AS در بافت‌های بیماران و موش‌های ترانسژنیک مبتلا به AD افزایش می‌یابد (۵۰).

به‌علاوه مواجههٔ سلول‌های عصبی با عوامل استرس‌زای سلولی (مثل ROS ها[37]، هیپوکسی مزمن و Aβ1-42) باعث افزایش بیان BACE1-AS و انتقال آن از هسته به سیتوپلاسم می‌شود. این امر منجر به افزایش پایداری mRNA ی BACE1 و در نتیجه افزایش بیان پروتئین BACE1 و افزایش تولید پپتید آمیلوئید β می‌شود. این یافته‌ها بر این مطلب دلالت دارند که BACE1-AS در بیماری آلزایمر از تنظیم خارج شده و باعث افزایش بیان BACE1 و پروتئین آمیلوئید β و در نتیجه پیشبرد بیماری‌زایی[38] AD می‌شود. با توجه به اینکه در حال حاضر تنظیم متابولیسم APP یکی از راهبردهای[39] مهم برای درمان AD است، لذا هدف قرار دادن BACE1-AS، می‌تواند برخی از چالش‌های مطرح شده توسط روش‌های حاضر برای مهار فعالیت β سکرتاز را دور بزند (۵۲-۵۰). غیرفعال کردن BACE1-AS به صورت In vivo توسط siRNA در مغز موش منجر به کاهش بیان BACE1-AS، BACE1 و پروتئین β آمیلوئید می‌شود.

lncRNA های دیگری که در AD و پیری مغز از تنظیم خارج می‌شوند RNA های سیتوپلاسمی مغزی (BC)[40] هستند. BC1 در موش و BC200 در انسان lncRNA هایی هستند که در فرایندهای دندریتیکی به‌عنوان ذرات ریبونوکلئوپروتئین مورد استفاده قرار می‌گیرند و بیان ژن را در سطح رونویسی تنظیم می‌کنند (۵۳). بیان BC200 در مغز بیماران مبتلا به AD و در نواحی که این بیماری آن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد (ناحیهٔ ۹ برودمن[41] و ناحیهٔ هیپوکامپ) نسبت به افراد طبیعی همسن، افزایش بیشتری دارد (۵۴). علاوه بر این BC200 در اختلال عملکرد شبکهٔ سیناپتیک که در هر دو مراحل اولیه و نهایی AD یافت می‌شود، دخالت دارد. BC200 با چندین پروتئین متصل شونده به RNA که در حمل و نقل mRNA در نورون‌ها دخالت دارند شامل پروتئین متصل شونده به poly A (PABp1)[42]، یک تنظیم‌کنندهٔ آغاز رونویسی (۵۳)، ریبونوکلئوپروتئین هسته‌ای هتروژنوس A2 (hnRNPA2)، پروتئین در تعامل با RNA سیتوپلاسمی متصل شونده به سیناپتوتاگمین، برهم‌کنش دارد و بدین ترتیب احتمالاً در سنتز پروتئین در نواحی پس‌سیناپسی در نورون‌ها دخالت دارد (۵۶، ۵۵).

یکی دیگر از این lncRNA ها، Sox2OT می‌باشد. در مطالعهٔ صورت‌گرفته بر روی مدل موشی ترانسژنیک با نام NGF AD11 مشخص شد که دو نوع lncRNA، Sox2OT و ۱۸۱۰۰۱۴ B01Rik می‌توانند به‌عنوان بهترین نشانگر زیستی بیماری‌های تخریب عصبی در فازهای اولیه و یا تأخیری به‌کار گرفته شوند. اگرچه هنوز در مورد ۱۸۱۰۰۱۴ B01Rik اطلاعات زیادی در دست نیست و نیازمند مطالعات فراوانی در این زمینه می‌باشد. A17 یک lncRNA جدید است که از طریق عملکرد پیرایش متناوب[43] بر روی GPR51 سبب کاهش بیان فرم R2 گیرندهٔ GABAB در مغز می‌گردد. این کاهش بیان سبب تغییر در مسیر پیام‌رسانی GABAB می‌شود.

[35] Amyloid precursor protein
[36] Amyloid β peptide
[37] Reactive oxygen species
[38] Pathogenesis
[39] Strategies
[40] Brain cytoplasmic
[41] Brodmann area 9
[42] Poly(A)-binding protein 1
[43] Alternative splicing

www.SID.ir

Archive of SID

التهاب در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر، ماشه‌ای برای بیان A17 می‌باشد که به دنبال آن باعث افزایش ترشح آمیلوئیدهای β و در نتیجه به هم خوردن نسبت Aβ۴۰/Aβ۴۲ که سبب وخیم‌تر شدن اوضاع بیماران مبتلا به آلزایمر شده، می‌باشد. این مطلب نشانگر بیان با اهمیت یکی دیگر از اشکال lncRNA در بیماری‌های تخریب عصبی می‌باشد (۵۷).

بیماری هانتینگتون

بیماری هانتینگتون[۴۴] به علت جهش در ژن Htt[۴۵] ایجاد می‌شود که این امر منجر به کد شدن یک پروتئین جهش‌یافته با یک قطعهٔ پلی‌گلوتامینه می‌شود (۵۸، ۵۹). Htt جهش‌یافته، رفت و آمد نابهنجار هسته‌ای -سیتوپلاسمی کمپلکس بازآرایی کنندهٔ کروماتین REST را افزایش می‌دهد و سبب از تنظیم خارج شدن بیان ژن‌های هدف REST می‌شود که هم شامل ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین و هم lncRNA ها در بافت‌های حیوانی و انسانی مبتلا به AD می‌باشد. چون REST بیان lncRNA ها را نیز تنظیم می‌کند، بنابراین این احتمال وجود دارد که در بافت‌های درگیر HD بیان lncRNA مختل و در نتیجه، اختلال در فرایندهای تنظیمی وابسته به lncRNA شامل رونویسی و بازآرایی کروماتین را نشان میدهند (۶۰).

BDNF-AS یکی از lncRNA هایی است که با بیماری هانتینگتون در ارتباط است. BDNF-AS بیان فاکتور رشد BDNF را پس از رونویسی مهار می‌کند (۶۱، ۶۲). BDNF در بلوغ و بقاء نورونی نقش دارد. بیماران مبتلا به HD، سطوح کاهش‌یافته‌ای از BDNF را در مغز نشان می‌دهند. افزایش بیان BDNF در بخش جلویی مغز در یک مدل موشی، جلوی ایجاد فنوتیپ‌های مربوط به HD را می‌گیرد (۶۳). با توجه به اینکه BDNF چنین نقش کلیدی را در HD بازی می‌کند، تنظیم کاهشی BDNF-AS و در نتیجه سطوح افزایش‌یافتهٔ داخل سلولی BDNF می‌تواند یک راه حل احتمالی برای درمان HD باشد (۶۴).

آتاکسی اسپینوسربلار نوع ۸

آتاکسی اسپینوسربلار نوع ۸ (SCA8)[۴۶] یک اختلال اتوزومال غالب است که به علت جهشی که باعث ایجاد یک توالی تکراری وسیع می‌شود، ایجاد می‌گردد. از این ناحیهٔ تکراری دو نوع رونوشت رونویسی می‌شود. یکی از آن‌ها کدکنندهٔ پروتئینی پلی‌گلوتامینه به نام ATXN8 و دیگری lncRNA ی به نام ATXN8OS همراه با یک ناحیهٔ CUG وسیع می‌باشد (۶۵). هر دوی این رونوشت‌ها در پاتوفیزیولوژی مولکولی بیماری دخالت دارند (۶۶، ۶۷). ATXN8OS از طریق تغییر فعالیت پروتئین‌های پیرایش متناوب MBNL/CELF در بیماری‌زایی[۴۷] SCA8 مشارکت می‌کند. محققین در مطالعات جدیدی دریافتند که ATXN8OS همراه با فاکتور MBNL1 در انکلوزیون‌های ریبونوکلئاز در قشر مخچه (مثل سلول‌های پورکنژ، برگمن گلیا و اینترنورون‌ها) تجمع یافته است (۶۶).

[49] Angelman syndrome
[50] Prader-Willi syndrome
[51] Fragile X syndrome
[52] Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome
[53] Fragile X mental retardation 1

در اسکلروزیس آمیوتروفیک جانبی[۴۸] جهش‌های ایجاد شده در ژن FUS/TLS باعث ایجاد زیرمجموعه‌ای از ALS می‌شود. FUS/TLS به‌عنوان یک پروتئین متصل شونده به RNA (RBP) عمل می‌کند و توسط یک lncRNA برای لوکوس کدکنندهٔ سیکلین D1 به خدمت گرفته می‌شود و باعث سرکوب رونویسی سیکلین D1 می‌شود (۶۸). ازآنجا که اعضای خانوادهٔ Cdk در تنظیم مرگ آپوپتوتیک نورون‌ها دخالت دارند، ممکن است اختلال در این پروتئین باعث از تنظیم خارج شدن وابسته به lncRNA سیکلین D1 شود. این مکانیسم همچنین ممکن است بیماری‌زایی دیگر بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی را تحت تأثیر قرار دهد چراکه FUS/TLS در نوروپاتولوژی آتاکسی مخچه‌ای ستون فقرات نوع ۱-۳ و بیماری هانتینگتون دخالت دارد (۶۹، ۷۰).

ارتباط lncRNA ها با اختلالات تکامل عصبی

سندرم آنجلمن[۴۹] و سندرم پرادر -ویلی[۵۰]

lncRNA ها در پاتوفیزیولوژی اختلالات تکامل عصبی مرتبط با ایمپرینتینگ ژنومی مثل AS و PWS دخالت دارند (۷۱). بعضی از lncRNA ها از نواحی ایمپرینت شده در ژنوم، رونویسی می‌شوند و مسئول تنظیم فرایندهای اپی‌ژنتیکی و تنظیم بیان ژن به صورت مستقیم یا غیرمستقیم از طریق همکاری با snoRNA ها، در این مناطق می‌باشند. AS اختلالی است که در آن آلل مادری Ube3a از دست‌رفته یا غیرفعال شده است، در نتیجه باعث فقدان Ube3a عملکردی در سلول‌های نورونی می‌شود (۷۲). Ube3a در اکثر بافت‌ها به صورت دو آللی بیان می‌شود اما در مغز تنها آلل مادری آن بیان می‌شود (۷۳). Ube3a-as یک lncRNA رونویسی شده به صورت آنتی‌سنس با ژن مادری Ube3a است که مسئول سرکوب بیان Ube3a پدری است که این امر تأکیدی بر اهمیت این lncRNA در پاتولوژی این بیماری می‌باشد (۷۴-۷۷). بنابراین جای این احتمال وجود دارد که هدف قرار دادن Ube3a-as می‌تواند بیان Ube3a پدری در مغز را افزایش دهد و از این طریق، درمانی برای سندرم آنجلمن باشد.

سندرم X شکننده و سندرم وابسته به X شکنندهٔ همراه با آتاکسی

lncRNA ها می‌توانند در بیماری‌زایی FXS[۵۱] و FXTAS[۵۲] که به‌ترتیب به دلیل جهش و pre-mutation در ژن کدکنندهٔ پروتئین FMR1[۵۳] ایجاد می‌شوند، مؤثر باشند. FMR4، lncRNA ای است که از پروموتر ژن FMR1 رونویسی می‌شود (۷۸). مطالعات جدید نشان می‌دهند که در بیماران مبتلا به FXS، بیان FMR4 همانند FMR1 به دلیل ایجاد یک توالی تکراری CGG وسیع در ناحیهٔ 5′-UTR ژن FMR1، خاموش و در حاملین FXTAS افزایش می‌یابد (۷۸). علاوه بر این siRNA ای که باعث غیرفعال شدن FMR4 می‌شود، بیان FMR1 را

[44] Huntington's disease
[45] Huntingtin
[46] Spinocerebellar ataxia type 8
[47] Pathogenesis
[48] Amyotrophic lateral sclerosis

www.SID.ir

Archive of SID

تحت تأثیر قرار نمی‌دهد که این امر حاکی از آن است که FMR4 به صورت مستقیم FMR1 را تنظیم نمی‌کند و ممکن است بیان آن به طور غیر وابسته در تظاهرات بالینی FXS مشارکت کند. در حقیقت غیرفعال شدن وابسته به siRNA این lncRNA، منجر به تغییرات تنظیم سیکل سلولی و ایجاد آپوپتوز می‌شود، درحالی‌که افزایش بیان آن منجر به افزایش تکثیر سلولی می‌شود. علاوه بر این، lncRNA دیگری به نام ASFMR1 که از لوکوس FMR1 مشتق می‌شود ممکن است در تنظیم فنوتیپ‌های بالینی مرتبط با جهش‌های این ناحیه با اهمیت باشد. مطالعات جدید نشان داده‌اند که ASFMR یک رونوشت آنتی‌سنس است که دستخوش پیرایش و پلی‌آدنیلاسیون قرارگرفته و با توالی تکراری CGG ناحیهٔ 5′-UTR ژن FMR1 همپوشانی دارد و همانند FMR1 و FMR4 در بیماران FXS خاموش می‌شود (۷۹).

سندرم دی جرج و سندرم داون

سندرم دی جرج[54] یک اختلال هتروژنوس بالینی است که به‌وسیلهٔ بدشکلی‌های تکاملی مغز، اختلالات شناختی و رفتاری و افزایش ریسک ابتلاء به اختلالات روانی (مثل اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی) شناخته می‌شود. این سندرم در نتیجهٔ حذف ناحیهٔ کروموزومی 2q11.2 ایجاد می‌شود. این ناحیه کدکنندهٔ یک lncRNA تنظیم‌شونده توسط REST به نام DGCR4 است که نشان‌دهندهٔ نقش بالقوهٔ این lncRNA در تنظیم فرایندهای تکامل عصبی و فنوتیپ این اختلال است (۸۰). علاوه بر این ممکن است lncRNA ها در پاتوبیولوژی سندرم داون[55] نیز دخالت داشته باشند. lncRNA ی به نام NRON مسئول انتقال فاکتور رونویسی NFAT از سیتوپلاسم به هسته است (۸۱). در مدل‌های حیوانی، کاهش فعالیت ژن‌های DSCR1 و DYRK1A به صورت سینرژیک منجر به خروج فاکتور رونویسی NFAT از هسته و در نتیجه کاهش فعالیت آن و بسیاری از ویژگی‌های سندرم داون می‌شود، بنابراین امکان یک ارتباط بالقوه بین فعالیت NRON و پاتوفیزیولوژی سندرم داون وجود دارد (۸۲).

ارتباط lncRNA ها با اختلالات نوروایمونولوژیک

مالتیپل اسکلروز

MS[56] یک بیماری خود ایمنی[57] پیچیده است و مطالعات ایمونوپاتولوژیک اخیر فعالیت غیر طبیعی سلول‌های T-CD8+ را در پاتولوژی MS نشان داده‌اند (۸۳). چون lncRNA ها در تمایز و فعالیت سلول‌های T-CD8+ درگیر هستند لذا ممکن است در توسعه و پیشرفت MS با اهمیت باشند. در حقیقت lncRNA هایی که از پروموتر زنجیرهٔ α سلول T مشتق می‌شوند مسئول تنظیم استفاده از ژن‌های پایین‌دست و بنابراین تولید گیرنده‌های متنوع سلول T هستند (۸۴). علاوه بر این، محققین طی مطالعات اخیر با استفاده از سلول‌های T-CD8+ موش، صدها lncRNA را که به صورت پویایی در طول تمایز و فعالیت سلول T بیان می‌شدند، شناسایی کرده‌اند که بسیاری از آن‌ها از مناطقی از ژنوم که برای عملکردهای سیستم ایمنی و همچنین بیماری‌زایی بالقوهٔ MS مهم هستند، کد می‌شوند (۸۵). برای مثال از اینترون‌های لوکوس مربوط به گیرندهٔ α اینترلوکین ۲ تعدادی lncRNA کد می‌شود که بیان یکی از آن‌ها به نام M21981 به‌شدت با فعالیت سلول T افزایش می‌یابد. قابل ذکر است که این لوکوس با استعداد ابتلاء به MS ارتباط دارد (۸۶). علاوه بر این Tmevpg1، lncRNA دیگری است که ممکن است در MS دخالت داشته باشد. این lncRNA در سلول‌های ایمنی انسان و موش از یک کلاستر از ژن‌های سایتوکاینی رونویسی می‌شود که شامل اینترفرون γ است (۸۷). اعتقاد بر این است که Tmevpg1 در موش در کنترل پایداری عفونت TME نقش دارد (۸۷). عفونت TME به‌عنوان یک مدل آزمایشگاهی برای MS استفاده می‌شود زیرا توسط دمیلیناسیون التهابی مزمن همراه با آپوپتوز الیگودندروسیت و دژنراسیون آکسونال مشخص می‌شود (۸۸). این مشاهدات پیشنهاد می‌کند که lncRNA ها حداقل به صورت جزئی مسئول تنظیم پاسخ‌های ایمنی در CNS هستند.

ارتباط lncRNA ها با اختلالات نوروانکولوژیک

lncRNA ها در کسب و حفظ هویت سلولی نقش دارند. از آنجا که این ویژگی در سلول‌های سرطانی مختل شده است، لذا این احتمال وجود دارد که بعضی از انواع lncRNA ها در فرایندهای ترانسفورماسیون سلولی نقش داشته باشند. در حقیقت lncRNA ها در تنظیم طیفی از فرایندهای بیولوژیک مثل غیرفعالسازی کروموزوم X و تنظیم ایمپرینتینگ ژنومی که در سرطان‌ها مختل شده‌اند و همین‌طور آپوپتوز نقش دارند. علاوه بر این، lncRNA ها در تعدادی از سرطان‌ها مثل لوسمی، سرطان کولون، سرطان پروستات، سرطان سینه و کارسینومای هپاتوسلولار[58] از تنظیم خارج می‌شوند (۹۱-۸۹).

اختلال در بیان lncRNA ها همچنین با تومورهای CNS نیز در ارتباط است. H19 یک lncRNA ایمپرینت شده است که آلل مادری آن از یک دستهٔ ژنی که حاوی ژن IGF2 نیز می‌باشد، رونویسی می‌شود. H19 در طول جنین‌زایی بیان می‌شود و از تنظیم خارج شدن آن و ژن‌هایی که در آن دستهٔ ژنی قرار دارند، به صورت مستقیم با ترانسفورماسیون سلولی و به صورت غیرمستقیم با پیشرفت تعدادی از تومورهای دیگر از جمله مدولوبلاستوما[59]، مننژیوم و گلیوما در ارتباط است. H19 هدفی برای فاکتور رونویسی GLI1 است که پیام‌رسانی sonic hedgehog (SHH) را تنظیم می‌کند و در گلیومای انسانی بیش از ۵۰ برابر بیان می‌شود (۹۲، ۹۳). H19 با تومور ساپرسور P53 و انکوژن c-myc در ارتباط است. P53 و c-myc به‌ترتیب بیان H19 را به صورت منفی و مثبت در انواع مختلفی از سلول‌ها ازجمله سلول‌های گلیوبلاستومای انسانی T98G تنظیم می‌کنند (۹۴). علاوه بر این، بیان H19 به صورت مثبت توسط فاکتور تنظیم‌کنندهٔ چرخهٔ سلولی به نام E2F1 در طول فاز S تنظیم می‌شود (۹۵).

[54] DiGeorge syndrome
[55] Down syndrome
[56] Multiple sclerosis
[57] Autoimmune
[58] Hepatocellular carcinoma
[59] Medulloblastoma

www.SID.ir

Archive of SID

lncRNA دیگری که در مننژیوما و گلیوبلاستوما بیان می‌شود، antiNOS2A است. این lncRNA فاقد اینترون و غیرپلی‌آدنیله، بیان پروتئین NOS2A را که در تمایز عصبی سلول‌های بنیادی رویانی نقش دارد، تنظیم می‌کند (۹۶). NOS2A در تومورهای مغزی انسان از جمله گلیوبلاستوما و رده‌های سلولی گلیوما القاء می‌شود و اثر عوامل شیمی‌درمانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۹۷). این یافته‌ها از این‌جهت حائز اهمیت است که بسیاری از ژن‌هایی که در تومورهای CNS از تنظیم خارج می‌شوند، مثل انکوژن‌ها و تومور ساپرسورها دارای lncRNA های آنتی‌سنسی هستند که توسط محصولات این ژن‌ها تنظیم می‌شوند (۹۸). به‌عنوان مثال، مطالعهٔ جدیدی زیرمجموعه‌ای از lncRNA های تنظیم شونده توسط P53 را کشف کرد که به طور اختصاصی در پاسخ به آسیب DNA در سلول‌های طبیعی از نظر P53 القاء می‌شدند اما در سلول‌های $P53^{-/-}$ القاء نمی‌شدند (۹۹). این lncRNA ها ممکن است در القاء توقف چرخهٔ سلولی، ترمیم DNA و آپوپتوز که سلول‌های عصبی را از آسیب به DNA و ترانسفورماسیون در امان نگه می‌دارند، نقش داشته باشند (۱۰۰).

ارتباط lncRNA ها با سایر اختلالات نورولوژیکی و روانی

بیماری صرع

lncRNA های BC1/BC200 و Evf2 ممکن است در تنظیم فرایند صرع[60] دخالت داشته باشند زیرا آن‌ها تحریک‌پذیری و انعطاف‌پذیری شبکهٔ عصبی را تنظیم می‌کنند (۱۰۱، ۳۳). حیوانات $BC1^{-/-}$ تحریک‌پذیری عصبی بیش از حدی را نشان می‌دهند (۱۰۲). به طور مشابه، جهش‌های Evf2 موشی در هیپوکامپ و شکنج دانه‌دار[61] منجر به کاهش فعالیت مهاری سیناپتیک می‌شود که این امر نشان‌دهندهٔ مستعد بودن برای تحریک‌پذیری بیش از حد عصبی است (۱۰۳).

سندرم پاهای بی‌قرار

lncRNA ها ممکن است سبب بیماری‌زایی سندرم پاهای بی‌قرار (RLS)[62] که یک اختلال حسی حرکتی مرتبط با فعالیت نابهنجار مخچه است را تحت تأثیر قرار دهند (۱۰۴). فاکتور خطر ژنتیکی برای این اختلال، تغییر در لوکوس ژنی Meis1 است. این ژن یک پروتئین هومئوباکس را کد می‌کند که در تکامل و انکوژنز نقش دارد (۱۰۵). بیان کاهش‌یافتهٔ Meis1 توسط عناصر تنظیمی اینترونیک باعث استعداد ابتلاء به RLS می‌شود (۱۰۶). Meis1 در مخچهٔ در حال تکامل موش همراه با یک lncRNA به نام AKO42766 بیان می‌شود (۱۰۷). با توجه به این یافته‌ها، احتمال اینکه lncRNA ها در بیان ژن Meis1 در طول تکامل و زندگی بالغین و در نتیجه در بیماری‌زایی این اختلال پیچیده نقش داشته باشند، افزایش می‌یابد.

اختلالات روانی

علاوه بر بیماری‌های نورولوژیک تعدادی از اختلالات روانی هم با lncRNA ها در ارتباط هستند. به طور ویژه اختلال در لوکوس ژنی DISC که هم پروتئین DISC1 و هم lncRNA ی DISC2 را کد می‌کند با ریسک توسعهٔ اسکیزوفرنی، ابتلاء به اختلال اسکیزوافکتیو، ابتلا به اختلال دوقطبی، افسردگی شدید و اختلالات اوتیسم در ارتباط است (۱۰۹، ۱۰۸). همانند دیگر رونوشت‌های آنتی‌سنس، DISC2 در تنظیم بیان DISC1 و در نتیجهٔ تنظیم نورون زایی رویانی و بالغین دخالت دارد (۱۱۰).

بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون[63] یک اختلال مزمن وپیش‌روندهٔ حرکتی می‌باشد که به گروه اختلالات سیستمیک -حرکتی مربوط می‌باشد. این بیماری به علت از دست رفتن سلول‌های تولیدکنندهٔ دوپامین در مغز ایجاد می‌گردد. تحقیقات انجام‌شده مشخص کرده‌اند که هموستاز میتوکندریایی در رابطه با بیماری پارکینسون بسیار حائز اهمیت می‌باشد. ژن‌های بسیاری از قبیل آلفا -سینوسلین، پارکین، PINK1 (کیناز القایی همولوگ فسفات و تنسین ۱)، DJ-1 که به‌عنوان پروتئین مربوط به بیماری پارکینسون ۷ و یا PARK7 هم نامیده می‌شود و LRRK2 (کیناز غنی از توالی‌های تکراری لکتین ۲) با عملکرد میتوکندریایی در ارتباط هستند. مطالعات نشان داده‌اند که naPINK1 یکی از lncRNA هایی است که با تنظیم بیان ژن PINK1 می‌تواند در بیماری پارکینسون نقش داشته باشد (۱۱۱).

نتیجه‌گیری

سیستم عصبی پستانداران از عالی‌ترین دستگاه‌های بیولوژیکی است. درک مکانیسم‌های مولکولی این سیستم یک موضوع مورد علاقه و چالش برانگیز در میان بسیاری از دانشمندان است. توالی‌های ژنی غیرکدشوندهٔ مرتبط با ژن‌های عصبی انسان نشان برجسته‌ای از انتخاب طبیعی و بیانگر شتاب در تکامل این سیستم است. این توالی‌های غیرکدشونده رابطهٔ بین تکامل ژنتیکی و فنوتیپی مغز انسان را ارائه می‌دهند. عملکرد پیچیده و در عین حال انعطاف‌پذیر lncRNA ها همزمان با طبیعت متنوع دستگاه عصبی مرکزی، آن‌ها را به‌عنوان یک کاندیدای ایده‌آل برای بیان تحول سریع سیستم عصبی انسان و همچنین به‌عنوان کلیدی برای بیان مکانیسم‌های مولکولی دخیل در توسعهٔ سیستم عصبی مرکزی و بیماری‌های اعصاب و روان مطرح می‌کند. اگرچه بسیاری از تحقیقات بر روی miRNA ها تمرکز داشته‌اند اما مطالعات اخیر بیشتر به بررسی نقش lncRNA ها در سیستم عصبی مرکزی پرداخته‌اند (۱۱۲).

lncRNAs نقش مهمی در برنامه‌های پیشرفت و تمایز عصبی بازی می‌کنند؛ به‌عنوان مثال نقش این مولکول‌های تنظیم‌کننده در تعیین سرنوشت سلول‌های عصبی و تمایز آن‌ها حائز اهمیت است. lncRNA ها دارای نقش بسیار گسترده‌ای در عملکرد طبیعی و نگهداری ساختارهای مغزی می‌باشند. بنابراین جای تعجب ندارد که lncRNA ها در مغز سالمندان و اختلالات سیستم عصبی مرکزی دخیل باشند (۴۹). بنابراین با توجه به مطالعات انجام‌شده و مطالب ذکرشده، از تنظیم خارج شدن lncRNA ها می‌تواند در ارتباط با ایجاد اختلالات عصبی -روانی باشد، به طوری که در بیماران مبتلا به انواع مختلف بیماری‌های

[60] Epilepsy
[61] Dentate gyrus
[62] Restless legs syndrome
[63] Parkinson's disease

www.SID.ir

Archive of SID

عصبی، بیان RNA های غیرکدشوندهٔ مرتبط با تکامل CNS دچار اختلال می‌شود، لذا توجه به این نشانگرهای نوین می‌تواند در پیش‌آگهی، پیشگویی پاسخ به درمان، مرحله‌بندی پاتولوژیک بیماری و درمان آن حائز اهمیت باشد.

منابع

1. Graff J, Mansuy IM. Epigenetic codes in cognition and behaviour. Behav Brain Res. 2008; 192(1): 70-87.

2. Khalil AM, Guttman M, Huarte M, Garber M, Raj A, Morales DR, et al. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106(28): 11667-72.

3. Mattick JS, Amaral PP, Dinger ME, Mercer TR, Mehler MF. RNA regulation of epigenetic processes. Bioessays. 2009; 31(1): 51-9.

4. Chen G, Yin K, Shi L, Fang Y, Qi Y, Li P, et al. Comparative analysis of human protein-coding and noncoding RNAs between brain and 10 mixed cell lines by RNA-Seq . PLoS One. 2011; 6(11): e28318. doi: 10.1371/journal.pone.0028318.

5. Lin M, Pedrosa E, Shah A, Hrabovsky A, Maqbool S, Zheng D, et al. RNA-Seq of human neurons derived from iPS cells reveals candidate long non-coding RNAs involved in neurogenesis and neuropsychiatric disorders. PLoS One. 2011; 6(9): e23356. doi: 10.1371/journal.pone.0023356.

6. Bertone P, Stolc V, Royce TE, Rozowsky JS, Urban AE, Zhu X, et al. Global identification of human transcribed sequences with genome tiling arrays. Science. 2004; 306(5705): 2242-6.

7. Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, Guigó R, Gingeras TR, Margulies EH, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. Nature. 2007; 447(7146): 799-816.

8. Carninci P, Kasukawa T, Katayama S, Gough J, Frith M, Maeda N, et al. The transcriptional landscape of the mammalian genome. Science. 2005; 309(5740): 1559-63.

9. Djebali S, Davis CA, Merkel A, Dobin A, Lassmann T, Mortazavi A, et al. Landscape of transcription in human cells. Nature. 2012; 489(7414): 101-8.

10. Kapranov P, Cheng J, Dike S, Nix DA, Duttagupta R, Willingham AT, et al. RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription. Science. 2007; 316(5830): 1484-8.

11. Katayama S, Tomaru Y, Kasukawa T, Waki K, Nakanishi M, Nakamura M, et al. Antisense transcription in the mammalian transcriptome. Science. 2005; 309(5740): 1564-6.

12. Qiu MT, Hu JW, Yin R, Xu L. Long noncoding RNA: an emerging paradigm of cancer research. Tumor Biol. 2013; 34(2): 613-20.

13. Qureshi IA, Mattick JS, Mehler MF. Long non-coding RNAs in nervous system function and disease. Brain Res. 2010; 1338: 20-35.

14. Tano K, Akimitsu N. Long non-coding RNAs in cancer progression. Front Genet. 2012; 3: 219. doi: 10.3389/fgene. 2012. 00219.

15. Tripathi V, Shen Z, Chakraborty A, Giri S, Freier SM, Wu X, et al. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB. PLoS Genet. 2013; 9(3): e1003368. doi: 10.1371/journal.pgen.1003368.

16. Hutchinson JN, Ensminger AW, Clemson CM, Lynch CR, Lawrence JB, Chess A. A screen for nuclear transcripts identifies two linked noncoding RNAs associated with SC35 splicing domains. BMC Genomics. 2007; 8(1): 39.

17. Ji P, Diederichs S, Wang W, Böing S, Metzger R, Schneider PM, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin β4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. Oncogene. 2003; 22(39): 8031-41.

18. Hung T, Wang Y, Lin MF, Koegel AK, Kotake Y, Grant GD, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters. Nat Genet. 2011; 43(7): 621-9.

19. Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. RNA Biol. 2012; 9(6): 703-19.

20. Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. Annu Rev Biochem. 2012; 81: 145-66.

21. Dinger ME, Amaral PP, Mercer TR, Pang KC, Bruce SJ, Gardiner BB, et al. Long noncoding RNAs in mouse

www.SID.ir

Archive of SID

embryonic stem cell pluripotency and differentiation. Genome Res. 2008; 18(9): 1433-45.

22. Mehler MF, Mattick JS. Noncoding RNAs and RNA editing in brain development, functional diversification, and neurological. Physiol Rev. 2007; 87(3): 799-823.

23. Mercer TR, Dinger ME, Sunkin SM, Mehler MF, Mattick JS. Specific expression of long noncoding RNAs in the mouse brain. P Natl Acad Sci. 2008; 105(2): 716-21.

24. Ng SY, Johnson R, Stanton LW. Human long non-codingRNAs promote pluripotency and neuronal differentiation by association with chromatin modifiers and transcription factors. EMBO J. 2012; 31(3): 522-33.

25. Pollard KS, Salama SR, Lambert N, Lambot MA, Coppens S, Pedersen JS, et al. An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans. Nature. 2006; 443(7108): 167-72.

26. Fatemi SH. The role of Reelin in pathology of autism. Mol Psychiatry. 2002; 7(9): 919-20.

27. Fatemi SH, Snow AV, Stary JM, Araghi-Niknam M, Reutiman TJ, Lee S, et al. Reelin signaling is impaired in autism. Biol Psychiat. 2005; 57(7): 777-87.

28. Tochitani S, Hayashizaki Y. Nkx2. 2 antisense RNA overexpression enhanced oligodendrocytic differentiation. Biochem Biophys Res Commun. 2008; 372(4): 691-6.

29. Belgard TG, Marques AC, Oliver PL, Abaan HO, Sirey TM, Hoerder-Suabedissen A, et al. A transcriptomic atlas of mouse neocortical layers. Neuron. 2011; 71(4): 605-16.

30. Kim TK, Hemberg M, Gray JM, Costa AM, Bear DM, Wu J, et al. Widespread transcription at neuronal activity-regulated enhancers. Nature. 2010; 465(7295): 182-7.

31. Yu W, Wang Y, McDonnell K, Stephen D, Bai CB. Patterning of ventral telencephalon requires positive function of Gli transcription factors. Dev Biol. 2009; 334(1): 264-75.

32. Stolt CC, Wegner M. SoxE function in vertebrate nervous system development. Int J Biochem Cell Biol. 2010; 42(3): 437-40.

33. Mehler MF. Epigenetic principles and mechanisms underlying nervous system functions in health and disease. Prog Neurobiol. 2008; 86(4): 305-41.

34. Amaral PP, Neyt C, Wilkins SJ, Askarian-Amiri ME, Sunkin SM, Perkins AC, et al. Complex architecture and regulated expression of the Sox2ot locus during vertebrate development. RNA. 2009; 15(11): 2013-27.

35. Mercer TR, Qureshi IA, Gokhan S, Dinger ME, Li G, Mattick JS, et al. Long noncoding RNAs in neuronal-glial fate specification and oligodendrocyte lineage maturation. BMC Neurosci. 2010; 11(1): 14. doi: 10.1186/1471-2202-11-14.

36. Bond AM, VanGompel MJ, Sametsky EA, Clark MF, Savage JC, Disterhoft JF, et al. Balanced gene regulation by an embryonic brain ncRNA is critical for adult hippocampal GABA circuitry. Nat Neurosci. 2009; 12(8): 1020-7.

37. Benes FM, Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. Neuropsychopharmacol. 2001; 25(1): 1-27.

38. Marín O. Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. Nat Rev Neurosci. 2012; 13(2): 107-20.

39. Chodroff RA, Goodstadt L, Sirey TM, Oliver PL, Davies KE, Green ED, et al. Long noncoding RNA genes: conservation of sequence and brain expression among diverse amniotes. Genome Biol. 2010; 11(7): R72. doi: 10.1186/gb-2010-11-7-r72.

40. Uhde CW, Vives J, Jaeger I, Li M. Rmst is a novel marker for the mouse ventral mesencephalic floor plate and the anterior dorsal midline cells. PLoS One. 2010; 5(1): e8641. doi: 10.1371/journal. pone.0008641.

41. Onoguchi M, Hirabayashi Y, Koseki H, Gotoh Y. A noncoding RNA regulates the neurogenin1 gene locus during mouse neocortical development. PNAS. 2012; 109(42): 16939-44.

42. Bernard D, Prasanth KV, Tripathi V, Colasse S, Nakamura T, Xuan Z, et al. A long nuclear-retained non-coding RNA regulates synaptogenesis by modulating gene expression. EMBO J. 2010; 29(18): 3082-93.

43. Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, Song DY, Pan Q, Watt AT, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. Mol Cell. 2010; 39(6): 925-38.

44. Tao X, Finkbeiner S, Arnold DB, Shaywitz AJ, Greenberg ME. Ca 2+ influx regulates BDNF

www.SID.ir

Archive of SID

transcription by a CREB family transcription factor-dependent mechanism. Neuron. 1998; 20(4): 709-26.

45. Brosius J. RNAs from all categories generate retrosequences that may be exapted asnovel genes or regulatory elements. Gene. 1999; 238(1): 115-34.

46. Kondrashov AV, Kiefmann M, Ebnet K, Khanam T, Muddashetty RS, Brosius J. Inhibitory effect of naked neural BC1 RNA or BC200 RNA on eukaryotic in vitro translation systems is reversed by poly (A)-binding protein (PABP). J Mol Biol. 2005; 353(1): 88-103.

47. Lin D, Pestova TV, Hellen CU, Tiedge H. Translational control by a small RNA: dendritic BC1 RNA targets the eukaryotic initiation factor 4A helicase mechanism. Mol Cell Biol. 2008; 28(9): 3008-19.

48. Mehler MF, Mattick JS. Non-coding RNAs in the nervous system. J Physiol. 2006; 575(2): 333-41.

49. Lipovich L, Tarca AL, Cai J, Jia H, Chugani HT, Sterner KN, et al. Developmental changes in the transcriptome of human cerebral cortex tissue: long noncoding RNA transcripts. Cerebral Cortex. 2014; 24(6): 1451-9.

50. Faghihi MA, Modarresi F, Khalil AM, Wood DE, Sahagan BG, Morgan TE, et al. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of β-secretase. Nat Med. 2008; 14(7): 723-30.

51. Frisardi V, Solfrizzi V, Imbimbo B, Capurso C, D'Introno A, Colacicco A, et al. Towards disease-modifying treatment of Alzheimer's disease: drugs targeting β-amyloid. Curr Alzheimer Res. 2010; 7(1): 40-55.

52. Modarresi F, Faghihi MA, Patel NS, Sahagan BG, Wahlestedt C, Lopez-Toledano MA. Knockdown of BACE1-AS nonprotein-coding transcript modulates beta-amyloid-related hippocampal neurogenesis. Int J Alzheimers Dis. 2011; 2011: 929042. doi: 10.4061/2011/929042.

53. Muddashetty RS, Khanam T, Kondrashov A, Bundman M, Iacoangeli A, Kremerskothen J, et al. Poly (A)-binding protein is associated with neuronal BC1 and BC200 ribonucleoprotein particles. J Mol Biol. 2002; 321(3): 433-45.

54. Mus E, Hof PR, Tiedge H. Dendritic BC200 RNA in aging and in Alzheimer'sdisease. Proc Natl Acad Sci. 2007; 104(25): 10679-84.

55. Duning K, Buck F, Barnekow A, Kremerskothen J. SYNCRIP, a component of dendritically localized mRNPs, binds to the translation regulator BC200 RNA. J Neurochem. 2008; 105(2): 351-9.

56. Muslimov IA, Iacoangeli A, Brosius J, Tiedge H. Spatial codes in dendritic BC1 RNA. J Cell Biol. 2006; 175(3): 427-39.

57. Minati L, Edginton T, Bruzzone MG, Giaccone G. Reviews: current concepts in Alzheimer's disease: a multidisciplinary review. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2009; 24(2): 95-121.

58. Benn CL, Sun T, Sadri-Vakili G, McFarland KN, DiRocco DP, Yohrling GJ, et al. Huntingtin modulates transcription, occupies gene promoters in vivo, and binds directly to DNA in a polyglutamine-dependent manner. J Neurosci. 2008; 28(42): 10720-33.

59. Johnson R, Zuccato C, Belyaev ND, Guest DJ, Cattaneo E, Buckley NJ. A microRNA-based gene dysregulation pathway in Huntington's disease. Neurobiol Dis. 2008; 29(3): 438-45.

60. Seong IS, Woda JM, Song JJ, Lloret A, Abeyrathne PD, Woo CJ, et al. Huntingtin facilitates polycomb repressive complex 2. HMG. 2010; 19(4): 573-83.

61. Sunwoo H, Dinger ME, Wilusz JE, Amaral PP, Mattick JS, Spector DL. MEN ε/β nuclear-retained non-coding RNAs are up-regulated upon muscle differentiation and are essential components of paraspeckles. Genome Res. 2009; 19(3): 347-59.

62. Zhang B, Arun G, Mao YS, Lazar Z, Hung G, Bhattacharjee G, et al. The lncRNA Malat1 is dispensable for mouse development but its transcription plays a cis-regulatory role in the adult. Cell Rep. 2012; 2(1): 111-23.

63. Xie Y, Hayden MR, Xu B. BDNF overexpression in the forebrain rescues Huntington's disease phenotypes in YAC128 mice. J Neurosci. 2010; 30(44): 14708-18.

64. Modarresi F, Faghihi MA, Lopez-Toledano MA, Fatemi RP, Magistri M, Brothers SP, et al. Inhibition of natural antisense transcripts in vivo results in gene-specific transcriptional upregulation. Nat biotech. 2012; 30(5): 453-9.

65. Moseley ML, Zu T, Ikeda Y, Gao W, Mosemiller AK, Daughters RS, et al. Bidirectional expression of CUG and CAG expansion transcripts and intranuclear polyglutamine inclusions in spinocerebellar ataxia type

www.SID.ir

Archive of SID

8. Nat Gene. 2006; 38(7): 758-69.

66. Daughters RS, Tuttle DL, Gao W, Ikeda Y, Moseley ML, Ebner TJ, et al. RNA gain-of-function in spinocerebellar ataxia type 8. PLoS Genet. 2009; 5(8): e1000600. doi: 10.1371/journal.pgen.

67. Koob MD, Moseley ML, Schut LJ, Benzow KA, Bird TD, Day JW, et al. An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). Nat Gene. 1999; 21(4): 379-84.

68. Wang X, Arai S, Song X, Reichart D, Du K, Pascual G, et al. Induced ncRNAs allosterically modify RNA-binding proteins in cis to inhibit transcription. Nature. 2008; 454(7200): 126-30.

69. Doi H, Koyano S, Suzuki Y, Nukina N, Kuroiwa Y. The RNA-binding protein FUS/TLS is a common aggregate-interacting protein in polyglutamine diseases. Neuroscience. 2010; 66(1): 131-3.

70. Doi H, Okamura K, Bauer PO, Furukawa Y, Shimizu H, Kurosawa M, et al. RNA-binding protein TLS is a major nuclear aggregate-interacting protein in huntingtin exon 1 with expanded polyglutamine-expressing cells. J Biol Chem. 2008; 283(10): 6489-500.

71. Koerner MV, Pauler FM, Huang R, Barlow DP. The function of non-coding RNAs in genomic imprinting. Development. 2009; 136(11): 1771-83.

72. Yamasaki K, Joh K, Ohta T, Masuzaki H, Ishimaru T, Mukai T, et al. Neurons but not glial cells show reciprocal imprinting of sense and antisense transcripts of Ube3a. HMG. 2003; 12(8): 837-47.

73. Chamberlain SJ, Lalande M. Angelman syndrome, a genomic imprinting disorder of the brain. J Neurosci. 2010; 30(30): 9958-63.

74. Chamberlain SJ, Brannan CI. The Prader-Willi syndrome imprinting center activates the paternally expressed murine Ube3a antisense transcript but represses paternal Ube3a. Genomics. 2001; 73(3): 316-22.

75. Johnstone KA, DuBose AJ, Futtner CR, Elmore MD, Brannan CI, Resnick JL. A human imprinting centre demonstrates conserved acquisition but diverged maintenance of imprinting in a mouse model for Angelman syndrome imprinting defects. HMG. 2006; 15(3): 393-404.

76. Landers M, Calciano MA, Colosi D, Glatt-Deeley H, Wagstaff J, Lalande M. Maternal disruption of Ube3a leads to increased expression of Ube3a-ATS in trans. Nucleic Acids Res. 2005; 33(13): 3976-84.

77. Meng L, Person RE, Beaudet AL. Ube3a-ATS isan atypical RNA polymerase II transcript that represses the paternal expression of Ube3a. HMG. 2012; 21(13): 3001-12.

78. Khalil AM, Faghihi MA, Modarresi F, Brothers SP, Wahlestedt C. A novel RNA transcript with antiapoptotic functionis silenced in fragile X syndrome. PLoS One. 2008; 3(1): e1486. doi: 10.1371/journal.pone.0001486.

79. Ladd PD, Smith LE, Rabaia NA, Moore JM, Georges SA, Hansen RS, et al. An antisense transcript spanning the CGG repeat region of FMR1 is upregulated in premutation carriers but silenced in full mutation individuals. HMG. 2007; 16(24): 3174-87.

80. Johnson R, Teh CH, Jia H, Vanisri RR, Pandey T, Lu ZH, et al. Regulation of neural macroRNAs by the transcriptional repressor REST. RNA. 2009; 15(1): 85-96.

81. Willingham A, Orth A, Batalov S, Peters E, Wen B, Aza-Blanc P, et al. A strategy for probing the function of noncoding RNAs finds a repressor of NFAT. Science. 2005; 309(5740): 1570-3.

82. Arron JR, Winslow MM, Polleri A, Chang CP, Wu H, Gao X, et al. NFAT dysregulationby increased dosage of DSCR1 and DYRK1A on chromosome 21. Nature. 2006; 441(7093): 595-600.

83. Friese MA, Fugger L. Pathogenic CD8+ T cells in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2009; 66(2): 132-41.

84. Abarrategui I, Krangel MS. Noncoding transcription controls downstream promoters to regulate T-cell receptor α recombination. EMBO J. 2007; 26(20): 4380-90.

85. Pang KC, Dinger ME, Mercer TR, Malquori L, Grimmond SM, Chen W, et al. Genome-wide identification of long noncoding RNAs in CD8+ T cells. J Immunol. 2009; 182(12): 7738-48.

86. Fingerprinting G. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. N Engl J Med. 2007; 357: 851-62.

87. Vigneau S, Rohrlich PS, Brahic M, Bureau JF. Tmevpg1, a candidate gene for the control of Theiler's virus persistence, could be implicated in the regulation

www.SID.ir

Archive of SID

of gamma interferon. J Virol. 2003; 77(10): 5632-8.

88. Tsunoda I, Fujinami RS. Neuropathogenesis of Theiler's murine encephalomyelitis virus infection, ananimal model for multiple sclerosis. J Neuroimmune. 2010; 5(3): 355-69.

89. Calin GA, Liu CG, Ferracin M, Hyslop T, Spizzo R, Sevignani C, et al. Ultraconserved regions encoding ncRNAs are altered in human leukemias and carcinomas. Cancer Cell. 2007; 12(3): 215-29.

90. Fu X, Ravindranath L, Tran N, Petrovics G, Srivastava S. Regulation of apoptosis by a prostate-specific and prostate cancer-associated noncoding gene, PCGEM1. DNA Cell Biol. 2006; 25(3): 135-41.

91. Guffanti A, Iacono M, Pelucchi P, Kim N, Soldà G, Croft LJ, et al. A transcriptional sketch of a primary human breast cancer by 454 deep sequencing. BMC Genomics. 2009; 10(1): 163. doi: 10.1186/1471-2164-10-163.

92. Kinzler KW, Bigner SH, Bigner DD, Trent JM, Law ML, O'Brien SJ, et al. Identificationof an amplified, highly expressed gene in a human glioma. Science. 1987; 236(4797): 70-3.

93. Yoon JW, Kita Y, Frank D, Majewski RR, Konicek BA, Nobrega MA, et al. Gene expression profiling leads to identification of GLI1 binding elements in target genesand a role for multiple downstream pathways in GLI1 J Biol Chem. 2002. 15; 277(7): 5548-55.

94. Barsyte-Lovejoy D, Lau SK, Boutros PC, Khosravi F, Jurisica I, Andrulis IL, et al. The c-Myc oncogene directly induces the H19 noncoding RNA by allele-specific binding to potentiate tumorigenesis. Cancer Res. 2006; 66(10): 5330-7.

95. Berteaux N, Lottin S, Monté D, Pinte S, Quatannens B, Coll J, et al. H19 mRNA-like noncoding RNA promotes breast cancer cell proliferation throughpositive control by E2F1. J Biol Chem. 2005; 280(33): 29625-36.

96. Korneev SA, Korneeva EI, Lagarkova MA, Kiselev SL, Critchley G, O'Shea M. Novel noncoding antisense RNA transcribed from human anti-NOS2A locus is differentially regulated during neuronal differentiation of embryonic stem cells. RNA. 2008; 14(10): 2030-7.

97. Broholm H, Rubin I, Kruse A, Braendstrup O, Schmidt K, Skriver E, et al. Nitric oxide synthase expression and enzymatic activity in human brain tumors. Clin Neuropathol. 2002; 22(6): 273-81.

98. Grinchuk OV, Jenjaroenpun P, Orlov YL, Zhou J, Kuznetsov VA. Integrative analysis of the human cis-antisense gene pairs, miRNAs and their transcription regulation patterns. Nucleic Acids Res. 2010; 38(2): 534-47.

99. Guttman M, Amit I, Garber M, French C, Lin MF, Feldser D, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. Nature. 2009; 458(7235): 223-7.

100. Tedeschi A, Di Giovanni S. The non-apoptotic role of p53 in neuronal biology: enlightening the dark side of the moon. EMBO Rep. 2009; 10(6): 576-83.

101. Mattick JS, Mehler MF. RNA editing, DNA recoding and the evolution of human cognition. Trends Neurosci. 2008; 31(5): 227-33.

102. Zhong J, Chuang SC, Bianchi R, Zhao W, Lee H, Fenton AA, et al. BC1 regulation of metabotropic glutamate receptor-mediated neuronal excitability. J Neurosci. 2009; 29(32): 9977-86.

103. Bond CS, Fox AH. Paraspeckles: nuclear bodies built on long noncoding RNA. J Cell Biol. 2009; 186(5): 637-44.

104. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. Ann Neurol. 1997; 41(5): 639-45.

105. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. Nat Genet. 2007; 39(8): 1000-6.

106. Xiong L, Catoire H, Dion P, Gaspar C, LafrenièreRG, Girard SL, et al. MEIS1 intronic risk haplotype associated with restless legs syndrome affects its mRNA and protein expression levels.HMG. 2009; 18(6): 1065-74.

107. Ponjavic J, Oliver PL, Lunter G, Ponting CP. Genomic and transcriptional co-localization of protein-coding and long non-coding RNA pairs in the developing brain. PLoS Genet. 2009; 5(8): e1000617. doi: 10.1371/journal.pgen.

108. Chubb J, Bradshaw N, Soares D, Porteous D, Millar J. The DISC locus in psychiatric illness. Mol Psychiatry. 2008; 13(1): 36-64.

www.SID.ir

Archive of SID

109. Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. HMG. 2000; 9(9): 1415-23.

110. Brandon NJ, Millar JK, Korth C, Sive H, Singh KK, Sawa A. Understanding the role of DISC1 in psychiatric disease and during normal development. J Neurosci. 2009; 29(41): 12768-75.

111. Sai Y, Zou Z, Peng K, Dong Z. The Parkinson's disease-related genes act in mitochondrial homeostasis. Neurosci Biobehav. 2012; 36(9): 2034-43.

112. Mattick JS. A new paradigm for developmental biology. J Exp Biol. 2007; 210(9): 1526-47.

www.SID.ir