

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

علیرضا منادی سفیدان^{۱*}، رضا افریشم^۲

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات قبلی 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 ارائه شد.

یافته‌ها: مطالعه‌ی مروری حاضر نشان داد که برخی miRNA های میزبان مانند miR-23b-5p، miR-200c، miR-125a-5p اثر مهارتی بر روی گیرنده ACE2 داشتند، درحالی‌که miR-3909، miR-4677، miR-133a و miR-133a بر روی این گیرنده اثر تحریکی داشتند. علاوه بر این، miR-98-5p میزبان بر روی بیان ژن TMPRSS2 اثر مهارتی داشت. از سویی دیگر، miR-146a، miR-21، miR-142 و miR-142 میزبان، التهاب را از طریق سیگنالینگ MAPK و NF-κβ 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، miR-322-3p و miR-322-3p آگزوزومی 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 مورد نیاز است.

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

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۵/۴

پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۶/۳۰

* نویسنده مسئول:

علیرضا منادی سفیدان:

دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Email :

armonadi@sina.tums.ac.ir

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 ارائه 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 دم پلی A در انتهای 3' و چهارچوب خوانش باز (ORF) که پلی‌پروتئین‌ها را کد می‌کند، تشکیل شده است (۸). تعداد متغیری از ORFها (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 فسفو پروتئین 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 ۱۶ پروتئین غیرساختاری (nsps) را که برای نگهداری ژنوم ضروری هستند، کد می‌کنند، درحالی که یک سوم باقی ORFها، پروتئین‌های جانبی و پروتئین‌های ساختاری را کد می‌کند. تفاوت‌های جزئی در ساختار ژنوم گزارش شده است که عمدتاً مربوط به پروتئین‌های جانبی می‌باشد (۱۰). اولین پروتئین تصحیح‌کننده‌ی شناسایی شده در کووید-۱۹، ExoN می‌باشد که دومین N-ترمینال nsps 14 است و فعالیت اگزوریبونوکلازای 3' به 5' دارد. این فعالیت اگزونوکلوٹوتیک 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، E، N) توسط ORF10 و ORF11 در یک سوم انتهایی 3' کد می‌شوند (۱۲). از میان این پروتئین‌ها، گلیکوپروتئین سطحی اسپایک نقش اساسی در اتصال به گیرنده‌های سطح سلول میزبان دارد. پروتئین اسپایک ویروس SARS-CoV-2 برای ورود ویروس به آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE-2)

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 به ترتیب به‌عنوان پروتئین‌های S، E، M و N نشان داده می‌شوند و به ترتیب مربوط به گلیکوپروتئین اسپایک (Spike)، پوششی، غشایی و نوکلئوکپسید هستند. پروتئین S، اتصال ویروس به آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) و ورود آن به سلول‌های هدف را تسهیل می‌کند (۱ و ۲). 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 (۴). 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 (۵ و ۶).

در حقیقت، miRNA یک تنظیم‌کننده‌ی قدرتمند بیان ژن است و تقریباً در همه انواع تنظیم ژن شرکت می‌کند (۶ و ۷). همه موجودات زنده و چندین ویروس مانند HCV، HIV-1، HSV، HCV و آنفلانزا 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 به دلیل همانندسازی سیتوپلاسمی و عدم دسترسی به دستگاه miRNA هسته‌ای بحث‌برانگیز است. به‌طور کلی، 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 به دلیل واکنش ضدویروسی تولید می‌شود (۲). با توجه به این که 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.

RNA هسته کوچک (snoRNA)، یا میکرو RNA (miRNA) وجود دارند. miRNA ها RNA های کوتاه غیر کدکننده ای هستند که طول تقریبی ۲۲ نوکلئوتیدی دارند. این RNA های غیر کدکننده، تنظیم کننده های مهم بیان ژن هستند که عمدتاً از طریق اتصال به ناحیه 3' توالی های mRNA مکمل خود منجر به تخریب یا مهار ترجمه ای آنها می شوند (۱۷)، اما در مورد miRNA ویروس، مشخص شده است که برای سرکوب بیان ژن به ناحیه 5'UTR ژن هدف متصل می شود (۱۸). هنگامی که سلول ها از تغییرات محیط تاثیر می گیرند، می توانند 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 پروتئین های هسته ای کنترل می شوند که این پروتئین ها همیشه توسط miRNA های خاص خود کنترل می شوند. بنابراین، شرایط فیزیولوژیکی بیمارگونه یا غیرطبیعی محیط های درون سلولی و خارج سلولی می تواند در تنظیمات miRNA ها تاثیر گذارد و برخی از این تنظیمات در نهایت کمک کننده به فرایند هستند و برخی آن را مختل می کنند یا به تاخیر می اندازند (۱۹). عمدتاً miRNA ها یا در داخل سلول وجود دارند و یا در مایعات خارج سلولی در گردش اند (۲۰).

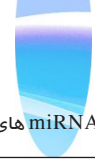
• نقش miRNA های ویروسی در پیشرفت بیماری کووید-۱۹

با مواجهه سلول های میزبان با ویروس، پاسخ ایمنی ایجاد شده می تواند 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 می کند. miRNA های ویروسی کدگذاری شده توسط ژنوم SARS-CoV-2 از ماشین تکثیر خود محافظت می کنند و با هدف قرار دادن ژن های مختلف میزبان از سیستم ایمنی میزبان فرار می کنند و در نهایت آن را ضعیف می کنند (۲۱). Khan و همکاران در سال ۲۰۲۰، ۳۳۷ ژن هدف انسانی را پیش بینی کرده اند که نشان می دهد که آنها یک هدف منحصر به فرد برای ۱۷۰ miRNA های بالغ کدگذاری شده توسط SARS-CoV-2 هستند (۲۲). در سال های اخیر دانشمندان به طور گسترده ای بر روی مکانیسم عمل miRNA های ویروسی جهت توسعه درمان متمرکز شده اند. در واقع این miRNA های ویروسی از چندین مکانیسم، سلول میزبان را آلوده می کنند. اغلب miRNA های ویروسی نقش خود را در پاتوژنز کلی با تنظیم پروموتورهای ژن میزبان نشان داده اند. در این مسیر، miRNA های ویروسی به سلول های میزبان منتقل می شوند و

که یک گیرنده سلولی است و عمدتاً در ریه، قلب، کلیه ها، روده و شریان ها حضور دارد، متصل می شود. گلیکوپروتئین S با حضور یک پروتئین خارج سلولی (TMPRSS2) به زیرواحدهای S1 و S2 تبدیل می شود. زیرواحد S1، خود را به گیرنده ACE-2 متصل می کند؛ در حالی که S2 با کمک TMPRSS2 برای هم جوشی با غشای سلول میزبان، دچار برش های بیشتری می شود (۱۳). پروتئین اسپایک، آنتی بادی های خنثی کننده را القا می کند و مهم ترین نقش را در پاتوژنز SARS-CoV-2 دارد. گلیکوپروتئین غشایی (M)، فراوان ترین پروتئین ساختاری است، شکل ویرون را حفظ می کند و در جوانه زدن ذرات کروناویروس از سلول های میزبان نقش مهمی را ایفا می کند. پروتئین E نیز یک پروتئین غشایی غنی از والین و لوسین است که برای پاتوژنز ویروس بسیار ضروری است. به طور کلی پروتئین های S، M و E با هم، پوشش ویروسی را تشکیل می دهند و پروتئین های E و M نقش مهمی در ورود، تکثیر و تجمع ذرات در سلول های میزبان انسانی در طول عفونت دارند (۱۴). پروتئین N در ارتباط با RNA ژنومی، نوکلئوکپسید را تشکیل می دهد که ساختار ژنوم را در داخل پوشش حفظ می کند و نقش مهمی در تجمع ویروسی، جوانه زدن و پاسخ سلولی میزبان به عفونت ویروسی ایفا می کند (۱۵). علاوه بر این چهار پروتئین ساختاری اصلی، ویروس کووید پروتئین های ساختاری و جانبی خاص دیگری از جمله پروتئین HE، پروتئین 3a/b و پروتئین 4a/b را نیز کد می کند. این پروتئین های 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 سلول های میزبان جهت رونویسی و سپس ترجمه خود استفاده می کند. با تکثیر و تجمع ویروس، سلول های میزبان دچار آپوپتوز و نکروز می شوند. پاسخ التهابی میزبان با تجمع سلول های ایمنی مانند ماکروفاژها و تولید سیتوکین های پیش التهابی و سلول های T کمکی فعال می شود و در نهایت با افزایش چشمگیر و کنترل نشده سیتوکین ها و کموکاین های التهابی در خون، توفان سیتوکین و به دنبال آن التهاب سیستمیک ایجاد می شود. التهاب سیستمیک ناشی از کووید باعث ایجاد سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) و اختلال عملکرد چند ارگان می شود (۱۶).

• microRNA و ارتباط آن با کووید-۱۹

RNA های غیر کدکننده (ncRNA) واسطه های مهم مسیرهای سیگنالینگ می باشند که در فرایند تکامل و بقای ارگانیسم نقش مهمی را ایفا می کنند. ncRNA به اشکال RNA دایره ای (circRNA)، ncRNA بلند (lncRNA)،



در طول عفونت ویروسی به miRNA ها و ژن های میزبان متصل شوند، که به طور کلی بیان این miRNA ها یا ژن های عملکردی را سرکوب می کند و مسیرهای سیگنال دهی داخل سلولی را تحریک می کند. مولکول های miRNA به جهت سایز کوچک راحت تر توسط سیستم ایمنی میزبان نادیده گرفته می شوند و شناسایی نمی شوند، از این رو انتشار miRNA های ویروسی در سلول های میزبان برای عفونت ویروسی مفیدتر است (۲۳).

ژن های هدف miRNA های SARS-CoV-2 ارتباط نزدیکی با بیماری های 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 گیرنده ی کلیدی در سیستم ایمنی است، متصل می شود. miR147-5p به تقویت کننده ی ژن CXCL16 و ARRB2 (دو پروتئین مرتبط با التهاب) و miR66-3p به تقویت کننده ی ژن TNF- α (یک سیتوکین مهم در توفان سیتوکین) متصل می شوند (۲۴). همچنین مطالعات نشان داده اند که miR147-3p ویروسی بر روی بیان ژن TMPRSS2 در سلول های گوارشی اثر دارد و از آن جاکه منجر به ورود ویروس می شود می تواند در ایجاد علائم گوارشی ناشی از COVID-19 نقش داشته باشد (۲۲). miR198-3p نیز بر روی تقویت کننده ی ADAR، یک ژن مرتبط با پاسخ سیستم IFN، تاثیر می گذارد (۲۴). علاوه بر این، بیان MYH9 (زنجیره سنگین میوزین غیر عضلانی ۹) و PARA که هر دو در عفونت ویروسی نقش دارند، به ترتیب توسط miR328-5p و miR-359-5p افزایش می یابد. MYH9 با افزایش چسبندگی، مهاجرت و رهاسازی ویروس در سلول میزبان، منجر به افزایش عفونت ویروسی می شود (۲۵). همچنین بیان پروتئین اینترگرین β -5 که در عملکردهای مرتبط با اسکلت سلولی، چسبندگی و درون سازی سلولی نقش دارد، توسط miR359-5p افزایش می یابد و عملکرد ویروس در سلول میزبان را بهبود می بخشد (۲۶ و ۲۴). miR2-5p و miR147-3p نیز به ترتیب پروتئین های مرتبط با آپوپتوز CHAC1 و RAD9A را که احتمالاً در فرایند آپوپتوز ناشی از عفونت ویروس در سلول های میزبان نقش دارند، هدف قرار می دهند و بدین ترتیب مانع از مکانیسم دفاعی آپوپتوز میزبان می شوند (۲۷ و ۱۹).

علاوه بر این موارد، SARS-CoV-2 از آن جا که از دستگاه رونویسی و ترجمه میزبان برای تکثیر، رونویسی و سنتز پروتئین خود استفاده می کند، ممکن است بیان ژن میزبان را کاهش دهد تا بیان ژن خود را به صورت

هم زمان در هسته یا پس از رونویسی در هسته یا سیتوپلاسم افزایش دهد. بنابراین با هدف قراردادن تنظیم کننده های رونویسی میزبان مانند فاکتورهای رونویسی پایه (TAF4, TAF5, TAF7L) و کمپلکس های واسطه انسانی (MED1, MED9, MED12L, MED19)، می تواند از تجمع RNA پلیمراز II بر روی پروموتورهای ژن های میزبان در مرحله شروع جلوگیری کند و از این طریق بیان ژن های خود را افزایش دهد (۲۸ و ۲۹). 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 داده اند. در حقیقت، SARS-CoV-2 از miRNA ویروسی استفاده می کند که miRNA های میزبان را که برای اسیدهای چرب، متابولیسم، مقاومت به انسولین، فرایندهای کلیدی و میوکارد حیاتی هستند، تنظیم کنند (۲۲). از سوی دیگر نشان داده شده است که CoV2-miR-O7a (RNA کوچک مشتق شده از ORF7a مشابه miRNA SARS-CoV-2) در سیگنالینگ اینترفرون تداخل ایجاد می کند (۳۰). در مطالعه ای دیگر، Meng و همکاران miRNA ویروسی را از رده های 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) استخراج شده از ژن N ژنوم ویروس، رونوشت های ACO1, BCAS1, BNIP3L, CLDN10, DMBX1 و SNCA میزبان را سرکوب می کنند. آن ها همچنین چند محل اتصال برای miRNA ویروسی در ژن های IL-1, JIL, NLRP3 و کاسپاز ۱ در میزبان را نشان دادند (۳۱).

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

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

همان طور که 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

که miR-146a، miR-21، و miR-142 تحت تاثیر ویروس کووید-۱۹ التهاب را از طریق سیگنالینگ MAPK و NF- κ B القا می کنند و در سرکوب عفونت ویروسی موثر می باشند (۳۶).

miRNA های میزبان در چرخه زندگی SARS-CoV-2 نیز نقش دارند. چندین مطالعه تاثیر miRNA های میزبان بر روی ژن های گیرنده ی ACE2 و TMPRSS2 و در نتیجه مسدود کردن اتصال و ورود ویروس را نشان داده اند. miR-200c می تواند 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 به همراه خانواده ی miR-200c، گیرنده ی ACE2 را هدف قرار دهد (۳۸). miR-23b-5p و miR-769-5p از دیگر عوامل موثر در مهار بیان گیرنده ی ACE2 با اتصال به ناحیه ی 3'UTR آن می باشد (۳۳). در مطالعه ی Matarese و همکاران نشان داده شد که miR-98-5p می تواند بیان TMPRSS2 را از طریق اتصال به 3'UTR آن در سلول های اندوتلیال انسان مهار کند (۳۸).

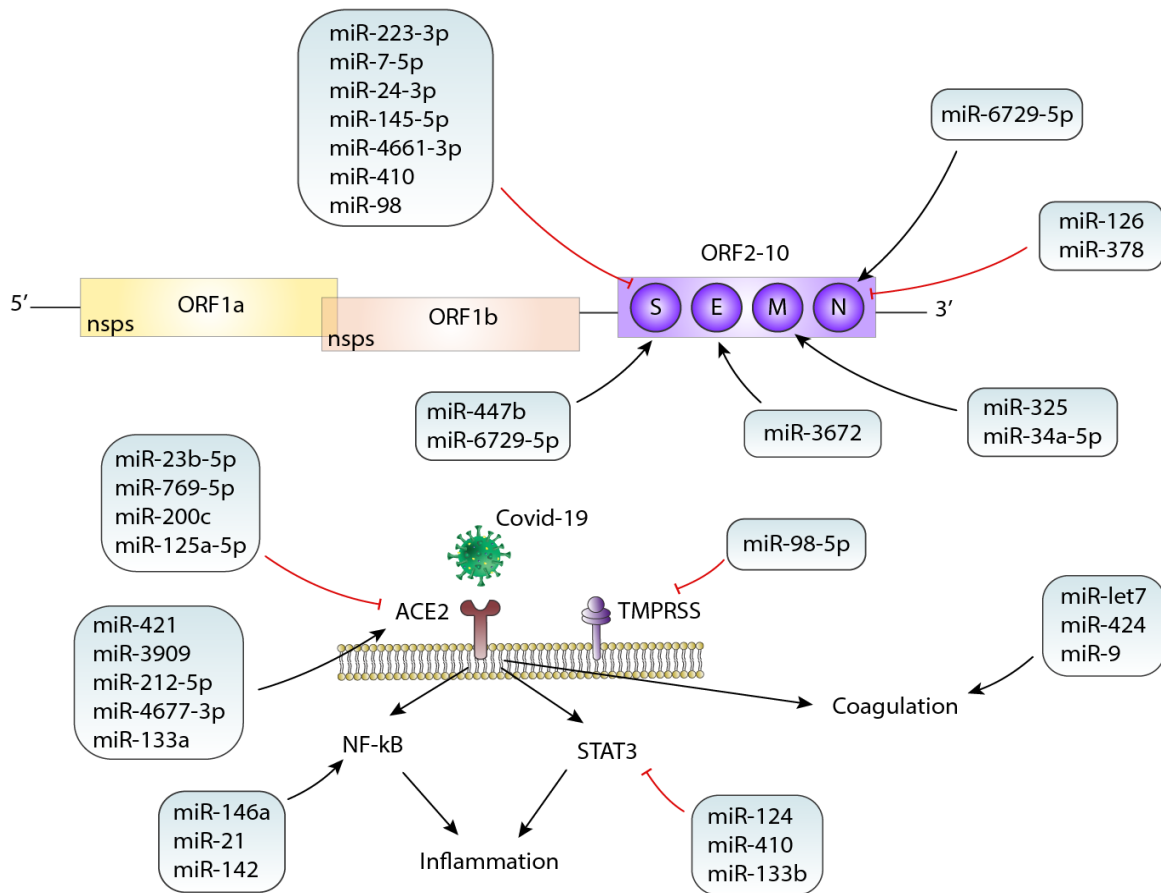
همچنین miRNA های میزبان علاوه بر اتصال به ژن های میزبان، با ژنوم SARS-CoV-2 نیز تعامل دارند. در واقع miRNA های میزبان به ژنوم ویروس متصل می شوند تا بر تکثیر ویروس یا عفونت تاثیر بگذارند. به نوبه خود، ژنوم ویروسی می تواند آهنربایی برای جذب miRNA های عملکردی میزبان باشد و در نتیجه عملکرد فیزیولوژیکی طبیعی میزبان را مختل می کند (۳۹). این miRNA ها می توانند 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، ۶۷ 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 (۳۹ و ۱۹). miR-3672 و miR-325 به ترتیب به RNA پروتئین E و M متصل می شود و از این طریق به مونتاژ ویروسی و تجمع ویروسی کمک می کنند. پروتئین N نقش مهمی برای تجمع ویروس ایفا می کند (۴۰). همچنین مطالعه ی دیگری مشخص کرد که miRNA های میزبان علاوه بر اتصال به مناطق ترجمه ای 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 می توانند با اتصال به ژن ها و پروتئین های ویروسی، در مقابله با ویروس نقش داشته باشند. به عنوان مثال، miR-4661-3p به 3'UTR ژن S متصل شده و

شده است. miRNA ها در هسته توسط پلیمرز II (Pol II) به یک miRNA اولیه (pri-miRNA) رونویسی می شوند که توسط Drosha شکسته و به Pre-miRNA تبدیل می شوند. pre-miRNA از هسته به سیتوپلاسم منتقل و توسط دایسر، ساختار لوپ مانند miRNA به دو miRNA شکافته می شود. miRNA های میزبان برای القای عملکرد خود به مکان های اتصال به miRNA در mRNA ها و ژنوم های ویروسی متصل می شوند و به دلیل شباهت ساختاری miRNA ها با RNA تک رشته ای ویروس، این اتصال تسهیل می شود. نواحی ترجمه نشده ی 3' و 5' (NTRs) به طور معمول مکان های اتصال به miRNA می باشند؛ اما اخیراً در نواحی کدکنده ی ژنوم ویروسی نیز مکان های اتصال به miRNA یافت شده است. افزایش تعداد مکان های اتصال به miRNA در یک 5'NTR ویروسی منجر به افزایش سرکوب ترجمه شد. بنابراین، تعداد مکان های اتصال به miRNA در ژنوم ویروسی می تواند بر عملکرد miRNA تاثیر بگذارد (۳۲). اتصال miRNA به 5'NTR منجر به پایداری RNA و افزایش تکثیر ویروسی می شود و اتصال miRNA به 5'NTR می تواند منجر به مهار ترجمه ی ویروسی یا افزایش پایداری RNA و ترجمه ی ویروسی شود (۳۳). بنابراین، miRNA های سلول میزبان آلوده، در مقابله با ویروس می تواند نقش های مختلفی را ایفا کند. می تواند 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 به عنوان یک عامل پروویروسی عمل کنند (۳۴).

در این راستا، چندین miRNA میزبان شناسایی شدند که می توانند 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 سیگنال دهی گیرنده های Toll (TLRs) را که مولکول های محرک اولیه برای تولید پاسخ های ضد ویروسی میزبان (یعنی تولید اینترفرون ها و سایر سایتوکین های التهابی) هستند مهار کند (۳۵). همچنین، سایر سیگنال های گیرنده ی درگیر در پاسخ های ضد ویروسی مانند سیگنال دهی uPA-UPAR، سیگنال دهی TRAF6، سیگنال دهی گیرنده ی استروژن، سیگنالینگ گیرنده ی فعال شده با پروتئاز (PAR)، سیگنالینگ پروتئین مورفوژنتیک استخوان (BMP) و غیره نیز می توانند توسط miRNA های میزبان مهار و در نتیجه سرکوب سیستم ایمنی میزبان و فرار ویروس شود (۲۲). از طرفی دیگر Tang و همکاران نشان داده اند

(miR-7161-3p و miR-1226-5p, miR-3143, miR-1292-5p, miR-1272 به ژنوم ویروسی متصل می‌شوند (۴۲). 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 (۴۳).

آن را سرکوب می‌کند (۴۱). ژن CLEC4M مرتبط با گلیکوپروتئین S نیز توسط miR-4462 و miR-5187-5p سرکوب می‌شود (۲۲). miRNA های مکمل (cc-miRNA) مانند cc-miR5c, cc-miR4c, cc-miR3c, cc-miR2c, cc-miR1c و 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)



شکل ۱: اثر miRNA های انسانی بر پیشرفت یا مهار عفونت ویروسی COVID-19

راه‌های احتمالی کاربردهای miRNA در تشخیص و درمان بیماری‌های همراه SARS-CoV-2 اشاره شده است.

• MicroRNA های مرتبط با دیابت همراه کووید-۱۹

افراد مسن و بیماراران مبتلا به بیماری‌های همراه در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به عفونت کووید-۱۹ 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 این که آیا یک بیمار COVID-19 می‌تواند به وضعیت شدید بیماری

• MicroRNA های مرتبط با بیماری‌های همراه کووید-۱۹

چندین بیماری از جمله، فشارخون بالا، بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری عروق مغزی، دیابت، بیماری‌های ریوی، کبدی، کلیوی، بیماراران سرطانی تحت شیمی‌درمانی، گیرندگان پیوند، و بیمارانی که به‌طور مزمین از استروئیدها استفاده می‌کنند با افزایش خطر ابتلا به عفونت SARS-CoV-2 و افزایش شدت بیماری مرتبط هستند (۴۴). 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 این جا، به

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 (۴۹). همچنین miRNA هایی که سطح بیان ACE2 را تغییر می‌دهند (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 (۵۰). 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 (۵۱). 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 (۴۹). همچنین مشخص شده است که miR-2392 رابطه‌ی مستقیمی با علائم کووید-۱۹ 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 (۵۲). بنابراین استفاده از یک درمان ضد ویروسی مبتنی بر هدف قرار دادن miR-2392، می‌تواند عفونت SARS-CoV-2 را کاهش دهد (۵۳).

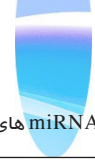
• MicroRNA های مرتبط با بیماری قلبی همراه کووید-۱۹

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 به دلیل 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 (۵۴). همچنین خانواده‌ی miR-320، از جمله miR-320a، miR-320b و miR-320c، اخیراً با شدت COVID-19 مرتبط بوده است (۵۵). 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

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 ویروس نیز کم می‌شود (۴۵). 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 سطح 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 (۴۶). افزایش بیان miR-133a که سمیت چربی و بازسازی متابولیک را تنظیم می‌کند، در قلب افراد دیابتی باعث کاهش تجمع چربی در قلب می‌شود، علاوه بر این آنژیوتانسینوزن 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 (۴۷). در مطالعه‌ی Roganovic و همکاران، نشان داده شد که miR-146a که تعدیل‌کننده‌ی 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 (۴۸).

• MicroRNA های مرتبط با بیماری کلیوی همراه کووید-۱۹

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 پلی مورفیسم‌های تکنوکلونوتیدی (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 آنجایی که 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 (۴۹). علاوه بر این، miR-6741-3p برخی از ژن‌های مرتبط با APOL1 را که مستقیماً با



اختلالات عروق مغزی و مبتلا به COVID-19 کاهش یافته است. کاهش بیان miR-24، بیان نوروپیلین-1 را، که واسطه‌ی درونی شدن 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 در نتیجه بیان ژن‌های هدف آن‌ها (STAT3، IL-12p53 و TRAF6) افزایش می‌یابد. بنابراین miRNA های مرتبط با التهاب عصبی می‌توانند نشانگرهای زیستی قابل توجهی برای COVID-19 باشند (۶۴). از سوی 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 قرار دادن SARS-CoV-2

به‌طور کلی، 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 (۵ و ۲). اخیراً درمان‌های مبتنی بر RNA مانند فناوری الیگونوکلوئوتیدهای 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،

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، به ترتیب 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-155-5p، Let-7b-5p، miR-27a-3p 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 مختل شده را نشان می‌دهند که منجر به سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)، افزایش غلظت D-dimer و افزایش قابل توجه 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 جدا شده از بیماران مبتلا به

نتیجه گیری

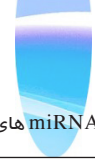
باتوجه به این که miRNA ها در فرایند کنترل و یا پیشرفت بیماری نقش داشته و حتی می توانند به عنوان اهداف درمانی در نظر گرفته شوند، مطالعه‌ی مروری حاضر جهت ارزیابی نقش miRNA های میزبان و ویروس کووید-۱۹ در روند بیماری طراحی شد. مطالعه‌ی مروری حاضر نشان داد که چندین miRNA ویروسی می توانند منجر به پیشرفت و یا تشدید فرایند بیماری کووید-۱۹ شوند. به طوری که miRNA-147-3p ویروسی بر روی بیان ژن TMPRSS2 در سلول های 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- κ B، القا کرد. به علاوه، miR-302B و miR-372 میزبان، پروتئین سیگنالینگ ضدویروسی میتوکندری (MAVS) را هدف قرار داد که منجر به خاموش شدن سیگنال های اینترفرون نوع ۱ شد. همچنین ثابت شده است که miR-7-5p، miR-24-3p، miR-145-5p و miR-223-3p آگروزومی میزبان تکثیر SARS-CoV-2 و بیان پروتئین S را مهار کرده و کاهش بیان آن ها 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.

درحالی که یک اسفنج miRNA می تواند مهار بی وقفه را انجام دهد. این اسفنج می تواند miRNA بالغ را به طور آگروژن 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 می کنند. تضعیف یا حذف این آنزیم ها منجر به عدم تعادل کلی سطوح miRNA در بدن می شود (۷۲ و ۷۱). همچنین پیش بینی شده است که بیان متنوع Dicer در میزبان های مختلف منجر به بیان واضح miRNA و در نتیجه حساسیت به پاتوژن های ویروسی از جمله SARS-CoV-2 می شود (۷۳). Kaur و همکاران miR-214، miR-98 و miR-32 را شناسایی کردند که TMPRSS2 را هدف قرار می دهد و در نهایت آن را خاموش می کند. حذف پروتئین تنظیم کننده ی miRNA می تواند میل پیوندی بالای این miRNA ها را با این گیرنده ی SARS-CoV-2 تغییر دهد که می تواند به ابداع یک داروی ضدویروسی کمک کند (۷۴). علاوه بر این، مسدودکننده ی سایت هدف (TSB) یک مولکول RNA تکرار شده ای است که معمولاً به عنوان یک مانع میان miRNA و محل هدف آن (در ناحیه 3'UTR ژن mRNA هدف) عمل می کند تا از عملکرد ژن هدف جلوگیری کند (۷۵). معمولاً یک مکان را هدف قرار می دهد درحالی که باقیمانده ی ژن هدف همچنان تنظیم می شود. هدف اصلی قرار دادن TSB در درمان miRNA این است که بررسی کنیم آیا تعامل miRNA با یک ژن هدف، مسئول اثر مورد نظر است یا خیر (۷۶). 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.

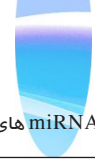
References

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-Hajjabadi 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.



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, Python-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 & Tenover 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.

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.



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, Albuquerque 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 silico 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.

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.

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 Afrisham² (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- κ B 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