مقاله مروری

RNAهای حلقوی: نشانگرهای زیستی جدید و جذاب در پیش‌آگهی بیماری‌های قلبی عروقی

محسن قیاسی[×1]، پیمان خیراندیش زرندی[2]، عبدالرضا دیانی [3]

تاریخ دریافت ۱۴۰۳/۰۸/۰۲ تاریخ پذیرش ۱۴۰۳/۰۹/۱۳

چکیده

در سال‌های اخیر، دنیای زیست‌شناسی شاهد کشف مولکول‌های جدیدی با عملکردهای شگفت‌انگیز بوده است. یکی از این مولکول‌ها، RNAهای حلقوی (CircRNAs) است که جزعی از خانواده بزرگ RNA غیر کد کننده (Noncoding RNA) محسوب می‌شوند. این RNAها در بافت‌های بدن به‌وفور وجود دارند. این مولکول‌های زیستی در سیتوپلاسم یافت می‌شوند یا در اگزوزوم‌ها ذخیره می‌شوند، جایی که تحت تأثیر اگزونوکلئازهای RNA سلولی قرار نمی‌گیرند. برخلاف سایر RNAهای خطی، این RNAها انتهای آزاد ندارند. بنابراین، آن‌ها در مقایسه با رونوشت‌های خطی از ساختار پایدارتری برخوردار می‌باشند. این خصوصیات منحصربه‌فرد آن‌ها را تبدیل به کاندیدای ایده‌آل جهت استفاده به‌عنوان نشانگرهای زیستی معطوف ساخته است. امروزه به‌خوبی ثابت شده است که این RNAهای منحصریه فرد نقش مهمی در تنظیم بیان ژن ایفا می‌کنند. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که RNAهای حلقوی نقش غیرقابل‌انکاری در طیف گسترده‌ای از فرآیندهای زیستی مانند تکثیر سلولی، آپوپتوز، پیری و غیره بر عهده دارند. درواقع، RNAهای حلقوی به‌عنوان اسفنج‌های میکرو RNA (MicroRNA sponges) توصیف می‌شوند. این مکانیسم RNAهای حلقوی که به‌طور بالقوه در سرطان‌ها موردمطالعه قرار گرفته است، می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی مهم در سایر بیماری‌ها به‌ویژه بیماری‌های قلبی عروقی (Cardiovascular diseases) در نظر گرفته شود. بررسی حاضر قصد دارد به ارزیابی نقش RNAهای حلقوی به‌عنوان یک نشانگر زیستی در پیش‌آگاهی بیماری‌های قلبی عروقی بپردازد.

کلیدواژه‌ها: RNAهای حلقوی، بیماری‌های قلبی عروقی، نشانگر زیستی

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و پنجم، شماره هفتم، ص ۶۰۳-۵۸۶، مهر ۱۴۰۳

آدرس مکاتبه: تهران، خیابان ولی‌عصر (عج)، انستیتو آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی. تلفن: ۰۲۱۲۳۹۲۳۲۹۳
Email: m_ghiasi@rhc.ac.ir

مقدمه

علی‌رغم پیشرفت‌های روزافزون در پزشکی، بیماری‌های قلبی عروقی همواره یکی از عمده‌ترین عوامل اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان هستند. ارزیابی‌های اخیر نشان داده‌اند که بیماری‌های قلبی عروقی و سرطان مجموعاً مسئول ده‌ها میلیون مرگ در سراسر جهان در سال هستند (۱، ۲). بر اساس آخرین تخمین‌های سازمان جهانی بهداشت (WHO)، بیماری‌های قلبی عروقی عامل ۱۷/۹ میلیون مرگ‌ومیر در سال ۲۰۱۹ بوده است که ۳۲ درصد از کل مرگ‌ومیرهای جهانی را تشکیل می‌دهد (۳). البته این آمار به‌زودی افزایش خواهد یافت زیرا در زمان همه‌گیری بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹[1] به دلیل مشکلات نشاءت گرفته از آن، شاهد تأخیر در تشخیص بیماری‌های قلبی عروقی و سرطان بودیم (۴). علت بیماری‌های قلبی عروقی بیشتر تحت تأثیر عوامل ژنتیکی، محیطی و سبک زندگی بیماران است (۵). باوجود افزایش روزافزون روش‌های نوین در درمان بیماری‌های قلب و عروق ازجمله استفاده از سلول‌های بنیادی (۶) و پچ‌های قلبی (۷)، بااین‌وجود پیشگیری و تشخیص به‌موقع این بیماری اولویت اصلی محسوب می‌گردد.

فرآیند تشخیص مناسب برای بیماری‌های قلبی عروقی معمولاً نیاز به روش‌های شدید و تهاجمی برای فرد دارد. این فرآیند تشخیصی اغلب توسط چندین متخصص انجام می‌شود و می‌تواند

[1] دکترای تخصصی بیولوژی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات قلب و عروق شهید رجایی، مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. (نویسنده مسئول)

[2] دکترای تخصصی بیولوژی سلولی و مولکولی، گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

[3] استادیار، مرکز تحقیقات قلب و عروق شهید رجایی، مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

[1] Coronavirus disease-2019

شامل چندین تجزیه‌وتحلیل نمونه‌های بیولوژیکی مانند: خون، ادرار و مدفوع باشد. علاوه بر این، برای تشخیص صحیح و به‌موقع، آزمایش‌های جامع تصویربرداری و فعالیت‌های بدنی مانند تست ورزش نیز انجام می‌شود (۸). این روش‌های تشخیصی می‌توانند زمان‌بر و پرهزینه باشند و هزینه‌های سرانه مراقبت‌های بهداشتی سالانه را به‌طور چشمگیری افزایش دهند. علاوه بر این، می‌تواند باعث ایجاد استرس جسمی، روحی و روانی در بیماران شود (۸-۱۰). با توجه به این مسائل، نیاز به شناسایی و توسعه نشانگرهای زیستی پیش‌بینی کننده برای بیماری‌های قلبی عروقی وجود دارد. اگر بتوان نشانگرهای زیستی هشداردهنده اولیه را شناسایی نمود، پزشکان به‌راحتی می‌توانند آزمایش دوره‌ای را به افراد با ریسک خانوادگی یا محیطی بالا توصیه کنند تا مراحل اولیه بیماری‌های قلبی عروقی را قبل از ایجاد بیماری شناسایی کنند. یکی از این نشانگرهای زیستی که اخیراً موردتوجه بسیاری قرار گرفته است، RNAهای غیر کد کننده به‌ویژه RNAهای حلقوی هستند.

مطالعات نشان داده‌اند که حدود ۲۰ درصد از اسیدهای نوکلئیک موجود در ژنوم انسان به پروتئین‌ها رمزگذاری شده‌اند، در حالیکه حجم زیادی از ژنوم از اسیدهای نوکلئیک غیر کد کننده تشکیل شده است که ماده تاریک[2] ژنوم در نظر گرفته می‌شود (۱۱). بااین‌حال، نقش RNAهای غیر کد کننده را نمی‌توان به‌راحتی نادیده گرفت. نقش RNAهای غیر کد کننده در طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی، فیزیولوژیکی و همچنین در بسیاری از فرآیندهای بیماری پاتولوژیک در بدن انسان ثابت شده است (۱۲). اهمیت و نقش اساسی RNAهای غیر کد کننده در تنظیم بیان ژن به‌منظور توسعه بافت قلب در مطالعات متعددی شناسایی شده است (۱۳، ۱۴). در سال ۱۹۷۶ برای اولین بار گونه جدیدی از RNA کشف شد که تفاوت ساختاری جالبی با سایر RNAها داشت. این RNAها در ویروس‌های گیاهی شناسایی شدند و به دلیل ویژگی غیرخطی آن‌ها که به دلیل اتصال انتهای ′۳ به انتهای ′۵ و تشکیل یک حلقه پایدار دایره‌ای است، آن‌ها را RNAهای حلقوی نامیدند (۱۵-۱۷). RNAهای حلقوی، RNAهای تک‌رشته‌ای هستند که در سلول‌های یوکاریوتی و رونوشت یوکاریوتی یافت می‌شوند. این RNAها پایدار هستند و در بین گونه‌ها حفظ می‌شوند (۱۸). برخلاف RNAهای خطی که در سلول‌هایی با کلاهک ′۵ و دم ′۳ یافت می‌شوند، RNAهای حلقوی ساختارهای حلقه‌ای دارند که در آن انتهای ′۵ و ′۳ به‌صورت کووالانسی به هم متصل شده‌اند (۱۹). بر اساس مکانیسم سنتز، RNAهای حلقوی را می‌توان به چهار دسته اصلی طبقه‌بندی کرد. RNAهای حلقوی اگزونیک[3]، RNAهای اینترونیک حلقوی[4]، RNAهای حلقوی اگزون-اینترون[5] و RNAهای حلقوی بین ژنی[6] (۱۹، ۲۰). پیشرفت‌های حاصل‌شده در دهه گذشته با افزایش توانایی فناوری‌های توالی یابی RNA، تعداد RNAهای حلقوی شناسایی‌شده در جهان را افزایش داده است (۱۷، ۲۱، ۲۲).

امروزه شناسایی و اندازه‌گیری RNAهای حلقوی با استفاده از طیف وسیعی از فن‌های مولکولی ازجمله روش‌های بر پایه PCR مانند ligation-based PCR، توالی یابی RNA[7] و فن‌های هیبریداسیون درجا انجام می‌گردد. با استفاده از طیف وسیعی از این فن‌های مولکولی می‌توان تجسم و کمی‌سازی RNAهای حلقوی را در سلول‌ها امکان‌پذیر ساخت و بینش‌هایی را در مورد عملکردهای بیولوژیکی آن‌ها ارائه کرد (۲۳-۲۵). تحقیقات به‌خوبی نشان داده‌اند که RNAهای حلقوی می‌توانند با RNAهای پیام‌رسان برای مکان‌های اتصال هدف روی میکرو RNAها[8] برای تأثیر بر بیان ژن رقابت کنند. اما مکانیسم دقیق عملکرد مولکولی اکثر RNAهای حلقوی هنوز مشخص نیست. مطالعات نشان داده است که ارتباط منفی بین تکثیر سلولی و فراوانی RNAهای حلقوی وجود دارد. این بدان معنی است که بیان RNAهای حلقوی در سلول‌ها و بافت‌های در حال تکثیر، ازجمله سلول‌های سرطانی، در مقایسه با سلول‌های تمایز نهایی کمتر است (۲۶). مطالعات انجام‌شده در سال‌های اخیر نشان می‌دهد که RNAهای حلقوی در بیماری‌های مهمی مانند: بیماری‌های خودایمنی (۲۷)، پارکینسون (۲۸)، بیماری‌های گلومرولی (۲۹)، بیماری‌های ریوی (۳۰)، سندرم تخمدان پلی کیستیک (۳۱)، و بسیاری از سرطان‌ها نقش دارند (۳۲-۳۴) و می‌تواند به‌عنوان نشانگرهای زیستی برای شناسایی بیماران استفاده شود.

شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد RNAهای حلقوی ممکن است با تعدادی از بیماری‌های قلبی عروقی ازجمله بیماری عروق کرونر قلب، انفارکتوس میوکارد، تصلب شرایین، هیپرتروفی قلب، نارسایی قلبی، کاردیومیوپاتی متسع و آریتمی مرتبط باشند (۳۵-۳۷). البته باید به این موضوع توجه داشت که استفاده از RNAهای حلقوی به‌عنوان نشانگر زیستی با چالش‌هایی ازجمله محدودیت‌های

[2] Dark matter
[3] Exonic circular RNAs
[4] Circular intronic RNAs
[5] Exon-intron circular RNAs
[6] Intergenic circular RNAs
[7] RNA-Seq
[8] MicroRNAs

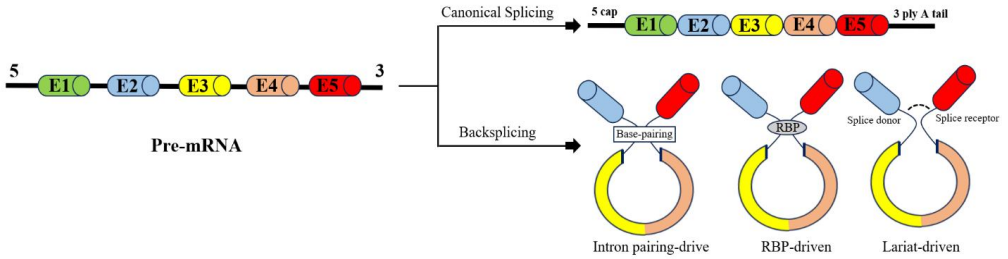
فنی، چالش‌های بیوانفورماتیکی، الگوهای بیان خاص و غیره همراه است. این چالش‌ها نیاز به فن‌های تشخیص پیشرفته و درک عمیق‌تری از RNAهای حلقوی را برای استفاده کامل از پتانسیل آن‌ها به‌عنوان نشانگرهای زیستی در تحقیقات بالینی برجسته می‌کند (۳۸). شواهد موجود نشان می‌دهد که RNAهای حلقوی می‌توانند در توسعه بیماری‌های قلبی عروقی و شناسایی آن‌ها نقش داشته باشند، بنابراین، مطالعه دقیق‌تر مکانیسم‌های عملکرد و پتانسیل تشخیصی RNAهای حلقوی در بیماری‌های قلبی عروقی، می‌تواند گامی مهم در جهت توسعه روش‌های درمانی جدید و بهبود کیفیت زندگی بیماران باشد. هدف بررسی حاضر خلاصه کردن دانش فعلی در مورد جنبه‌های بیولوژیکی RNAهای حلقوی و برجسته کردن پیشرفت تحقیقات فعلی در مورد مکانیسم‌های زیربنایی عملکرد RNAهای حلقوی در بیماری‌های قلبی عروقی است. علاوه بر این، ما قصد داریم توجه محققان و خوانندگان این مقاله را به استفاده از این RNAهای حلقوی به‌عنوان نشانگرهای زیستی برای بیماری‌های قلبی عروقی جلب کنیم.

تشکیل و بیوژنز RNAهای حلقوی

باوجود توجه بسیار زیادی که اخیراً به RNAهای حلقوی شده است، کشف آن‌ها به بیش از ۴۰ سال قبل باز می‌گردد. RNAهای حلقوی برای اولین بار در نوعی آدنوویروس موشی (۱۵) و در ویروس‌های بیماری‌زای گیاهی به نام ویروئیدها (۳۹) کشف شدند. شواهد فیزیکی اولیه وجود شکل دایره‌ای از RNA با تجزیه‌وتحلیل میکروسکوپ الکترونی از بخش سیتوپلاسمی سلول‌های یوکاریوتی هلا (HeLa cell) در سال ۱۹۷۹ (۴۰) و بعداً در سال ۱۹۸۶ هنگامی‌که آن‌ها در ویروس هپاتیت دلتا (Hepatitis delta virus (HDV)) شناسایی شدند به دست آمد (۴۱). در اواخر دهه ۱۹۹۰ و دهه ۲۰۰۰، چندین مطالعه دیگر نشان داد که ژن‌های تولیدکننده RNAهای حلقوی در سلول‌های یوکاریوتی از مگس تا پستانداران ازجمله انسان گسترش یافته است (۴۲).

مکانیسم دقیق تشکیل RNAهای حلقوی هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. اما گفته می‌شود که RNAهای حلقوی از پیرایش متعارف RNAهای پیام‌رسان پیش‌ساز (Precursor mRNA)، با واسطه RNA پلیمراز II ایجاد شده‌اند (۴۳-۴۵). شکل ۱ نمای شماتیکی از سنتز RNAهای حلقوی را به تصویر می‌کشد. روند پیرایش پیش‌ساز RNAهای پیام‌رسان در یوکاریوت‌های متعارف توسط ماشین اسپلایسوزومی صورت می‌گیرد تا اینترون‌ها را حذف کرده و اگزون‌ها را به هم متصل کند، که منجر به تشکیل یک RNA خطی با قطبیت ′۵-′۳ می‌شود. بیشتر RNAهای حلقوی در طی فرآیند پیرایش برگشتی (Backsplicing) تولید می‌شوند که این فرآیند از ترتیب متعارف ′۵-′۳ پیروی نمی‌کنند و عموماً توسط ماشین اسپلایسوزومی یا توسط ریبوزیم‌های گروه I و II کاتالیز می‌شوند. RNAهای حلقوی به دلیل داشتن پیوندهای کووالانسی بسته، از همتایان خطی خود متمایز هستند زیرا ساختارهای انتهایی معمول (مانند کلاهک ′۵ یا دنباله پلی‌آدنیله را ندارند. مهار اسپلایسوزوم متعارف توسط مهارکننده پیرایش RNAهای پیام‌رسان پیش‌ساز، سطوح RNAهای حلقوی و همچنین سطوح رونویسی خطی پیرایش شده را کاهش می‌دهد که این موضوع دلیلی برای نقش اسپلایسوزوم در بیوژنز RNAهای حلقوی ارائه می‌دهد.

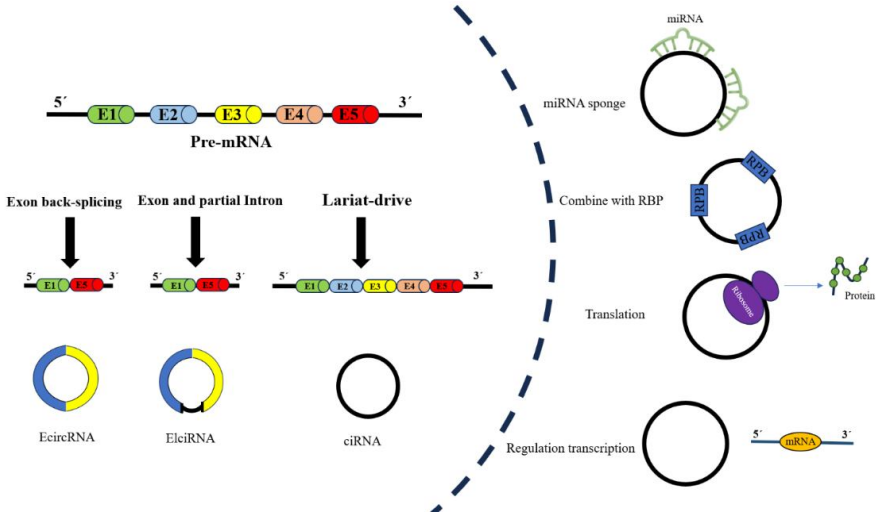
بیان RNAهای حلقوی همیشه با سطح بیان رونویسی خطی که RNAهای حلقوی از آن مشتق شده است، همبستگی ندارد، که نشان می‌دهد بیان RNAهای حلقوی تنظیم شده است و اسپلایسوزوم باید بتواند بین پیرایش مستقیم، یعنی پیرایش خطی متداول، و پیرایش برگشتی تمایز قائل شود (۴۶، ۴۷). RNAهای حلقوی ممکن است از اگزون‌ها یا اینترون‌ها به وجود آیند که منجر به تشکیل سه نوع مختلف RNAهای حلقوی می‌شود؛ RNAهای حلقوی اگزونی، اینترونی و اگزون-اینترون. تشکیل RNAهای حلقوی اگزونی نتیجه پیرایش RNAهای پیام‌رسان پیش‌ساز است زمانی که اهداکننده پیرایش ′۳ به گیرنده پیرایش ′۵ متصل شده و یک RNA حلقوی اگزونی را تشکیل می‌دهد. در برخی موارد، این اتفاق با یک اگزون واحد رخ می‌دهد، در حالیکه در موارد دیگر شروع یک اگزون بالادستی به پایان یک اگزون پایین‌دستی پیرایش می‌شود و RNA میانی حلقوی شده، RNAهای حلقوی از چندین اگزون تولید می‌کند. به‌طور جایگزین، اگر اینترون بین اگزون‌ها حفظ شود، رونویسی حلقوی حاصل به‌عنوان RNA حلقوی اگزون-اینترون شناخته می‌شود. نهایتاً، این RNAهای حلقوی اینترونی تشکیل یافته در برابر تجزیه توسط برخی از آنزیم‌ها مقاومت از خود نشان می‌دهند. RNAهای حلقوی اینترونی دارای یک پیوند یکتا ′۵-′۲ هستند که آن‌ها را از RNAهای حلقوی اگزونی متمایز می‌کند. تشکیل RNAهای حلقوی اینترونی به توالی‌های غنی از GU در نزدیکی سایت پیرایش ′۵ و توالی‌های غنی از C در نزدیکی نقطه شاخه‌ای وابسته است. در طی فرآیند، دو بخش ابتدا به یک حلقه متصل می‌شوند، توالی‌های اگزونی و اینترونی در بخش اتصال توسط اسپلایسوزوم بریده می‌شوند و اینترون‌های باقی‌مانده به هم متصل می‌شوند تا RNA حلقوی اینترونی را تشکیل دهند (۴۸).



شکل (۱): شماتیکی از مراحل بیوژنز RNAهای حلقوی

نقش و عملکرد RNAهای حلقوی

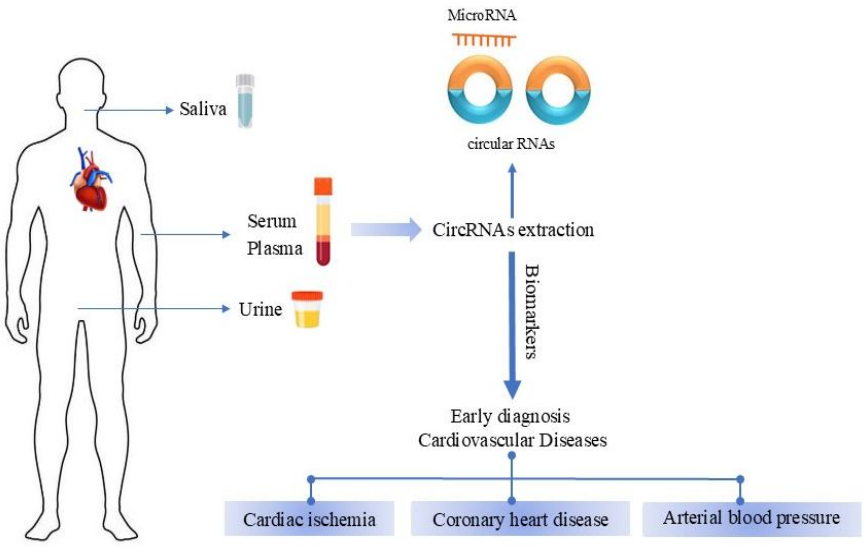
تاکنون چندین عملکرد بالقوه به RNAهای حلقوی نسبت داده شده است. مطالعات نشان داده‌اند که RNAهای حلقوی می‌توانند به‌عنوان اسفنج‌های میکرو RNA (MicroRNA sponges) عمل کنند و پیرایش یا رونویسی را تعدیل کنند. این موضوع بیان ژن‌های والدین را تنظیم می‌کند (۱۶، ۴۳، ۴۹). شکل ۲ نقش و عملکرد RNAهای حلقوی را نمایان می‌سازد. تحقیقات ثابت کرده است که RNAهای حلقوی به‌عنوان اسفنج‌های میکرو RNA عمل می‌کنند. بنابراین، وجود یا عدم وجود RNAهای حلقوی بر فعالیت میکرو RNAها تأثیر می‌گذارد (۵۰). درواقع، می‌توان گفت که RNAهای حلقوی می‌توانند به‌صورت رقابتی به میکرو RNAها متصل شوند و در نتیجه منجر به کاهش مولکول‌های میکرو RNA شوند. RNAهای حلقوی مکان‌های اتصال زیادی برای میکرو RNAها دارند، بنابراین می‌توانند میکرو RNAها را مانند یک اسفنج جذب کنند (۱۶، ۱۷). ما می‌دانیم که میکرو RNAها بیان ژن را تنظیم می‌کنند. درواقع، میکرو RNAها بیان ژن را با جفت شدن جزئی با RNA پیام‌رسان UTR مکمل تنظیم می‌کنند. همان‌طور که گفته شد، مکان‌های اتصال میکرو RNA در RNAهای حلقوی وجود دارد. میکرو RNA جذب‌شده در اسفنج RNAهای حلقوی نمی‌تواند به RNA پیام‌رسان هدف خود متصل شود و توانایی خود را برای سرکوب بیان ژن از دست می‌دهد و در نتیجه بیان RNA پیام‌رسان هدف آن افزایش می‌یابد. بنابراین این موضوع یکی از نقش‌های بسیار مهم RNAهای حلقوی را در تنظیم بیان ژن نشان می‌دهد. در سال ۲۰۱۳، گزارش شد که ciRS-7 یا CRD1as، تولیدشده از ژن CDR1، حاوی بیش از ۷۰ محل اتصال حفاظت‌شده برای میکرو RNA-7 است (۱۶، ۱۷). CRD1as RNA به پروتئین Argonaut2 (AGO2) و میکرو RNA متصل می‌شود و یک کمپلکس خاموش‌کننده ایجاد می‌کند که باعث خاموشی ژن می‌شود (۵۱).



شکل (۲): شماتیک عملکرد RNAهای حلقوی در سلول، اسفنج‌های میکرو RNA، ترکیب با RBP، ترجمه و تنظیم رونویسی

نقش RNAهای حلقوی در وقوع و پیش‌آگهی بیماری‌های قلبی عروقی

مجموعه‌ای از شواهد برای نقش RNAهای حلقوی به‌عنوان یک کلاس از RNA غیر کد کننده در سطح پس از رونویسی در بیماری‌های قلبی عروقی وجود دارد (۵۲، ۵۳). نقش و مکانیسم انواع RNAهای حلقوی در بیماری‌های قلبی عروقی در جدول ۱ فهرست شده است. در بسیاری از بیماری‌ها ازجمله بیماری‌های قلبی عروقی، شاهد تغییراتی در بیان ژن‌ها هستیم. اعتقاد بر این است که RNAهای حلقوی می‌توانند بیان ژن را در بیماری‌های قلبی عروقی از طریق یک محور RNAهای حلقوی-میکرو RNA-RNA پیام‌رسان تنظیم کنند، RNAهای حلقوی به‌عنوان اسفنج‌های میکرو RNA یا به‌عنوان آنتاگونیست‌های پروتئین عمل می‌کنند و در چندین فرآیند بیولوژیکی مهم مانند رشد و تقسیم سلولی، مهاجرت سلولی، تمایز و آپوپتوز سلولی و غیره نقش دارند (۵۴، ۵۵). توالی یابی عمیق (Deep Sequencing) بافت قلب وجود و بیان RNA حلقوی را در بافت قلب نشان می‌دهد. در سال ۲۰۱۷ با استفاده از ابزارهای توالی یابی RNA و بیوانفورماتیک، وجود انواع مختلف RNAهای حلقوی در قلب به اثبات رسید. در این مطالعه مشخص شد که تعداد ۱۵۳۱۸ RNA حلقوی در قلب انسان و تعداد ۳۰۱۷ RNA حلقوی در قلب موش در طی یک دوره تمایز ۲۸ روزه بیان می‌شوند (۵۶). مطالعات نشان داده‌اند که تعدادی از RNAهای حلقوی از ژن‌های مرتبط با بیماری‌های قلبی عروقی مانند Ttn ،Ryr2 و Dmd تولید می‌شوند (۵۷، ۵۸). Zou و همکاران نشان دادند که RNAهای حلقوی در قلب انسان سالم و بیمار به‌طور متفاوت بیان می‌شوند، این موضوع می‌تواند نقش RNAهای حلقوی را در توسعه بیماری نشان دهد (۵۹). از سوی دیگر بررسی‌ها نشان داده است می‌توان RNAهای حلقوی را به‌عنوان بیومولکول‌های شاخص از مایعات بیولوژیک ازجمله بزاق، ادرار، سرم و پلاسما جداسازی نمود و پس از بررسی مولکولی محققان قادر هستند از RNAهای حلقوی به‌عنوان نشانگرهای زیستی در پیش‌آگهی بیماری‌های قلبی عروقی بهره‌برداری نمایند (شکل ۳). وجود RNAهای حلقوی در این مایعات امکان نظارت غیرتهاجمی بر وضعیت بیمار را فراهم می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که RNAهای حلقوی خاص در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی در مقایسه با افراد سالم سطوح بیانی تغییریافته‌ای را نشان می‌دهند (۶۰). بررسی‌ها نشان می‌دهد که RNA حلقوی سطوح بیان پایدار را حتی پس از دوره‌های طولانی انکوباسیون خون حفظ می‌کنند. به‌عنوان‌مثال، در یک مطالعه نشان داد شد که سطح بیان RNA حلقوی در نمونه‌های سرمی که در دمای اتاق انکوبه شده بودند تا ۲۴ ساعت ثابت باقی می‌ماند و تغییرات قابل‌توجه تنها پس از ۴۸ ساعت گزارش شد (۶۱، ۶۲). موضوع پایداری بیشتر RNA حلقوی نسبت به RNAهای خطی باعث می‌گردد که استفاده از RNA حلقوی به‌عنوان نشانگر زیستی از اهمیت بالایی برخوردار باشد. در این بخش سعی داریم نقش RNAهای حلقوی را در نقص‌ها و بیماری‌های مهم قلبی ارزیابی کنیم.



شکل (۳): شماتیک استفاده از RNAهای حلقوی به‌عنوان بیومارکرهای تشخیصی بیماری‌های قلبی

نقش RNAهای حلقوی در ایسکمی قلبی

ایسکمی قلبی یکی از مهم‌ترین بیماری‌های قلب است که در آن جریان ناکافی خون باعث آسیب به بافت قلب می‌شود. بافت قلب به اکسیژن زیادی نیاز دارد، در نتیجه ایسکمی، تولید ATP میتوکندری از طریق فسفوریلاسیون اکسیداتیو کاهش می‌یابد. کاهش سطح ATP سلولی باعث اختلال در هموستاز یونی در سلول‌های بافت قلب می‌شود که منجر به تغییر در نفوذپذیری غشای سلولی، فعال شدن هیدرولازها، پروتئازها و درنهایت آپوپتوز در سلول‌های بافت قلب می‌شود (۶۳، ۶۴). اولین گزارش در مورد نقش RNAهای حلقوی در ایسکمی توسط Geng و همکاران ثبت شد. در این ارزیابی، مشخص شد که بیان RNAهای حلقوی CDR1as در کاردیومیوسیت‌های هیپوکسیک و در موش‌های MI تنظیم مثبت می‌شود (۶۵). مطالعات یک مسیر تنظیمی جدید را نشان داد که شامل NCX1 حلقوی، miR-133a-3p و CDIP1 است. این مسیر در آپوپتوز کاردیومیوسیت نقش دارد. با توجه به این موضوع، برای درمان بیماری ایسکمیک قلبی، می‌توان این مسیر سیگنالینگ را به‌عنوان هدف انتخاب کرد (۶۶). RNA حلقوی در تعدیل بیماری‌های قلبی عروقی نقش دارند. مشاهدات Werfel و همکاران نشان داد که RNAهای حلقوی در طول رشد قلب به شدت بیان می‌شوند (۵۸، ۶۷). تحقیقات بیشتر در سال ۲۰۲۰ نشان داد که قلب انسان سالم بیش از ۳۰ نوع RNA حلقوی را بیان می‌کند (۴). در تحقیقات نشان داده شده است که اتصال ALMS1_6 حلقوی به miR-133 بازسازی قلب را تنظیم می‌کند (۶۸). در مطالعه‌ای توسط ولنگ و همکاران، circRNA قلب که miR-223 را هدف قرار می‌دهد، از قلب در برابر هیپرتروفی پاتولوژیک و نارسایی قلبی محافظت می‌کند (۶۹). در یک مطالعه، نشان داده شده است که RNA حلقوی می‌تواند در فرآیند آپوپتوز سلول‌های قلب نقش داشته باشد. در این مطالعه، مشخص شد که RNA حلقوی مربوط به آپوپتوز (MFACR) باهدف قرار دادن محور سیگنالینگ miR-652-3p-MTP18 و در نتیجه شکافت میتوکندری، آپوپتوز قلبی را واسطه می‌کند و در نتیجه باعث ارتقاء پیشرفت انفارکتوس حاد میوکارد می‌شود (۷۰).

نقش RNAهای حلقوی در بیماری عروق کرونر قلب

بیماری عروق کرونر قلب (CAD) به‌عنوان شایع‌ترین نوع بیماری‌های قلبی عروقی در سطح جهانی شناخته می‌شود (۷۱، ۷۲). این بیماری به‌عنوان کشنده‌ترین بیماری‌های قلبی عروقی شناخته شده است (۷۳). مطالعات نشان داده‌اند که RNAهای حلقوی در بیماری عروق کرونر قلب نقش دارند. در یک مطالعه مشخص شد که بیان ۱۷۱ RNA حلقوی و ۶۲۴ RNA حلقوی در این بیماران به‌طور قابل‌توجهی نسبت به گروه کنترل به ترتیب کاهش و افزایش یافته است. این نتایج نشان‌دهنده نقش تنظیمی بالقوه RNAهای حلقوی در بیماری عروق کرونر قلب است (۷۴). همچنین، مطالعات دیگر نشان داده‌اند که تعامل بین RNA حلقوی و میکرو RNAها در ایجاد بیماری عروق کرونر قلب مؤثر است. به‌عنوان مثال، در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۸ انجام شد، مشخص شد که SATB2 حلقوی در سلول‌های ماهیچه صاف عروق انقباضی کاهش می‌یابد. تحقیقات تکمیلی تأیید کرد که SATB2 حلقوی به‌عنوان یک اسفنج درون‌زا miR-939 برای جداسازی miR-939 عمل می‌کند و متعاقباً بیان STIM1، یک ژن هدف miR-939 را افزایش می‌دهد (۷۵). در مطالعه انجام شده توسط Vilades و همکاران در سال ۲۰۲۰، مشخص شد که سطح RNA حلقوی در بیماران کرونر می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی در نظر گرفته شود. در این مطالعه، عملکرد circRNA hsa_circ_0001445 به‌عنوان نشانگر زیستی بیماری عروق کرونر در جمعیت ۲۰۰ بیمار مشکوک به به این بیماری مورد بررسی قرار گرفت (۷۶). علاوه بر این، مشخص شده است که RNA حلقوی خون محیطی hsa_circ_0124644 می‌تواند به‌عنوان نشانگر زیستی تشخیصی بیماری عروق کرونر استفاده شود (۷۷). یک شبکه جدید RNAهای حلقوی-میکرو RNA-RNA پیام‌رسان، circ-YOD1 را به‌عنوان یک نشانگر زیستی برای بیماری عروق کرونر در ارزیابی توسط Miao و همکاران شناسایی کرد (۷۸). در مطالعه Liang و همکاران، مشخص شد که circRNA ZNF609 در لکوسیت‌های خون محیطی می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه برای بیماری عروق کرونر استفاده شود. در این مطالعه، ۳۳۰ بیمار عروق کرونری و ۲۰۹ فرد سالم به‌عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند و بیان circZNF609 در لکوسیت‌های خون محیطی با واکنش زنجیره‌ای پلیمراز کمی شناسایی شد (۷۹).

نقش RNAهای حلقوی در فشار خون شریانی

فشار خون شریانی افزایش مزمن و غیرطبیعی فشار خون است که یک بیماری چند عاملی است که عوامل ژنتیکی، محیطی و اجتماعی در آن نقش دارند. این بیماری یکی از بزرگترین چالش‌های نظام سلامت در جهان است (۸۰). این بیماری اغلب شناخته نمی‌شود و بنابراین یکی از نگرانی‌های بهداشت جهانی است. به‌عنوان مثال، در آلمان، تقریباً ۱۳ درصد از زنان و ۱۸ درصد از مردان فشار خون بالا کنترل نشده دارند (۸۱). بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت، ۵۴ درصد از سکته‌های مغزی و ۴۷ درصد

از موارد ایسکمیک قلبی، نتیجه مستقیم فشار خون بالا است (۸۲). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۱ انجام شد، مشخص شد که RNAهای حلقوی به‌طور نابجا در بافت‌های عروقی آئورت موش‌های مبتلا به فشار خون بالا بیان می‌شوند و ممکن است به‌عنوان یک اسفنج عمل کنند. این RNAهای حلقوی با میکرو RNAهای متناظر در پاتوژنز فشار خون بالا و بیماری‌های ایسکمیک قلب مرتبط هستند و این ارتباط از طریق مکانیسم شبکه RNAهای حلقوی-میکرو RNA-RNA پیام‌رسان است (۸۳). مطالعه دیگری نشان داد که هدف قرار دادن محور circACTA2-ILF3-CDK4 ممکن است یک استراتژی درمانی جدید برای بیماری قلبی عروقی مرتبط با پیری سلول‌های عضله صاف عروقی باشد (۸۴). مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر نشان داده است که ارتباط نزدیکی بین اختلالات فشار خون و RNA غیر کد کننده وجود دارد. در این راستا، circACTA2 با تنظیم بیان ژن آلفا اکتین عضله صاف در عملکرد قلبی عروقی و بازسازی نقش بسزایی دارد (۸۵، ۸۶). تحقیقات زیادی اذعان نمودند که RNAهای حلقوی می‌توانند به‌عنوان بیومارکر در تشخیص تغییرات فشار خون استفاده شود، به‌عنوان مثال، circRNA_0037911، circRNA_0126991 و circRNA_0005870 انسانی از مناسب‌ترین کلندیدها برای استفاده به‌عنوان بیومارکر فشار خون بالا هستند (۸۷-۸۹). همچنین، تغییرات در سطح بیان RNAهای حلقوی در فشار خون شریان ریوی ایدیوپاتیک مشاهده شده است. به‌عنوان مثال، در سال ۲۰۱۹ نشان داده شد که سطح بیان circ_0068481 در سرم بیماران مبتلا به فشار خون شریان ریوی ایدیوپاتیک افزایش یافته است (۹۰).

نقش RNAهای حلقوی در نارسایی قلبی

نارسایی قلبی (Heart failure) یک سندرم بالینی با علل زمینه‌ای متفاوت است و آن را نمی‌توان به‌عنوان یک بیماری تک عاملی در نظر گرفت. به‌طور کلی، نارسایی قلبی به‌عنوان وضعیتی تعریف می‌شود که در آن توانایی قلب برای پمپاژ و یا پر شدن خون کاهش می‌یابد (۹۱). نارسایی قلبی موجب تغییرات عمیقی در تنظیم رونویسی می‌گردد که این موضوع ممکن است به پیشرفت بیماری کمک کند یا مکانیسم‌های محافظتی را تشکیل دهد. یکی از برجسته‌ترین الگوهای رونویسی میوکارد آسیب دیده، بیان مجدد ژن‌های به اصطلاح جنینی و ایزوفرم‌های ژنی مانند زنجیره سنگین بتا میوزین (β-myosin heavy chain) است (۹۲). خانواده RNA غیر کد کننده به‌عنوان نشانگرهای زیستی جدید در نارسایی قلبی در سال‌های اخیر موردتوجه بسیاری قرار گرفته‌اند. یکی از گسترده‌ترین موارد مورد مطالعه miR-423-5p می‌باشد که سطوح در گردش آن با پیامد بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مرتبط بوده است (۹۳-۹۵). نتایج بررسی‌ها نشان داده است که سطح گردش miR-423-5p در پاسخ به نارسایی قلبی ناشی از فشار خون افزایش یافته است، که نشان می‌دهد این miRNA (همراه با سایرین) ممکن است برای نظارت بر اثربخشی درمان استفاده شود (۹۶). در سال ۲۰۱۶ در یک ارزیابی که توسط Wang و همکاران انجام شد مشخص گردید RNA ی حلقوی HRCR به‌عنوان یک اسفنج درون‌زا (Endogenous sponge) miR-223 برای مهار هیپرتروفی قلبی و نارسایی قلبی در موش مدل عمل می‌کند (۶۹). علاوه بر این، بررسی انجام شده بر روی مدل حیوانی نشان داد که RNA ی حلقوی circRNA_010567 به‌عنوان یک اسفنج فیبروز میوکارد را از طریق سرکوب miR-141 با هدف قرار دادن TGF-β1 ترویج می‌کند (۹۷). همچنین مشخص شده است که افزایش بیان RNA حلقوی CircNFIB به‌عنوان یک اسفنج درون‌زا miR-433 فیبروز قلبی را کاهش می‌دهد، بنابراین circNFIB برای محافظت در برابر فیبروز قلبی حیاتی است و محور circNFIB-miR-433 ممکن است یک رویکرد درمانی جدید برای درمان بیماری‌های فیبروتیک باشد (۹۸).

نقش RNAهای حلقوی در آریتمی‌های قلبی

ضربان قلب نیروی مکانیکی لازم را برای پمپاژ خون به بافت فراهم می‌کند. این موضوع به شدت به فعال‌سازی منظم و بازیابی تحریک الکتریکی از طریق میوکارد بستگی دارد. اختلال در این مسیر می‌تواند منجر به آریتمی قلبی شود (۹۹، ۱۰۰). در آریتمی قلبی با ریتم نامنظم، ضربان قلب می‌تواند خیلی آهسته (کمتر از ۶۰ ضربه در دقیقه) یا خیلی سریع (بیشتر از ۱۰۰ ضربه در دقیقه) باشد، این موضوع می‌تواند در هر سنی رخ دهد (۱۰۱). در یک تحقیق که در سال ۲۰۲۰ صورت پذیرفت نشان داده شده است که RNA ی حلقوی circRNA_000203 به‌عنوان یک اسفنج برای miR-26b-5p و miR-140-3p عمل می‌کند و باعث افزایش هیپرتروفی قلب می‌شود (۱۰۲). بطور کلی هیپرتروفی قلب به‌طور مستقیم و غیرمستقیم با آریتمی قلب ارتباط دارد، تغییرات ساختاری، اختلال در هدایت الکتریکی قلب که ممکن است در اثر هیپرتروفی رخ دهد موجب ایجاد آریتمی می‌گردد. علاوه بر این، نشان داده شده است که RNA ی حلقوی مانند circNFIB بر فعالیت فیبروبلاست قلب تأثیر می‌گذارند، که می‌تولند از طریق فیبروز و بازسازی ساختاری بر آریتمی قلب تأثیر بگذارد (۱۰۳). در مجموع چگونگی اثر و نقش RNAهای حلقوی در آریتمی‌های

قلبی به تحقیقات بیشتری نیاز دارد تا ارتباط مشخص و واضحی بین نقش RNAهای حلقوی و آریتمی قلبی برقرار شود.

نقش RNAهای حلقوی در آترواسکلروز

آترواسکلروز (Atherosclerosis) یکی از عوامل اصلی بیماری‌های قلبی عروقی و عامل اصلی مرگ‌ومیر است. پاتوژنز آترواسکلروز شامل مراحل متعددی ازجمله آسیب به بافت اندوتلیال عروق، تکثیر سلول‌های ماهیچه صاف، مهاجرت این سلول‌ها، تغییرات فنوتیپی و واکنش‌های التهابی است. این فرآیندها به تجمع لیپیدها و تشکیل پلاک‌های آتروسکلروتیک در دیواره عروق منجر می‌شوند (۱۰۴). بررسی‌ها نشان داده است که می‌توان از RNA ی حلقوی به‌عنوان مارکرهای زیستی جهت شناسایی بیماری‌های عروق کرونری (CAD) و آترواسکلروز استفاده نمود. بررسی Wang و همکاران موجب شناسایی RNA حلقوی Hsa_circ_0001879 و Hsa_circ_0004104 به‌عنوان بیومارکرهای جدید برای بیماری عروق کرونر گردید (۷۴). همچنین اخیراً در یک بررسی مشخص شد RNA حلقوی hsa_circ_0008896 با ترویج فرآیندهای سلولی ازجمله تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلول‌های ماهیچه صاف عروق از طریق محور hsa-miR-633/CDC20B آترواسکلروز را تسریع می‌کند (۱۰۵).

جدول (۱). RNAهای حلقوی در بیماری‌های قلبی عروقی

مکانیسم	انواع بیماری‌های قلبی عروقی	RNAهای حلقوی
اتصال به پروتئین	سکته قلبی	circFndc3b
اسفنج‌های miRNA	سکته قلبی	Cdr1as
اسفنج‌های miRNA	ایسکمی میوکارد-خونرسانی مجدد	circNCX1
اسفنج‌های miRNA	سکته قلبی	circ-TTC3
اسفنج miRNA/اتصال به پروتئین	سکته قلبی	circNfix
اسفنج miRNA/اتصال به پروتئین	سکته قلبی	circHipk3
اسفنج‌های miRNA	سکته قلبی	circCDYL
اسفنج‌های miRNA	ایسکمی میوکارد-خونرسانی مجدد	MFACR
اسفنج‌های miRNA	ایسکمی میوکارد-خونرسانی مجدد	circRbms1
اتصال به پروتئین	سکته قلبی	circSamd4
اتصال به پروتئین	ایسکمی میوکارد-خونرسانی مجدد	circ-ZNF609
اسفنج miRNA/اتصال به پروتئین	سکته قلبی	circ-SNRK
اسفنج‌های miRNA	سکته قلبی	circNFIB
اسفنج‌های miRNA	هیپرتروفی و فیبروز قلبی ناشی از آنژیوتانسین II	circHIPK3
اسفنج‌های miRNA	فیبروز قلبی ناشی از آنژیوتانسین II	circ_000203
اسفنج‌های miRNA	فیبروز قلبی ناشی از دیابت	circRNA_010567
اسفنج miRNA، کدگذاری پروتئین	فیبروز میوکارد	circ_0036176
اتصال به پروتئین	آترواسکلروز	circANRIL
اسفنج‌های miRNA	آترواسکلروز	circCHFR
اسفنج‌های miRNA	آترواسکلروز	circ_Lrp6
اسفنج‌های miRNA	بازسازی عروقی ناشی از آنژیوتانسین II	circNRG-1

مکانیسم	انواع بیماری‌های قلبی عروقی	RNAهای حلقوی
اتصال به پروتئین	آترواسکلروز	circEsyt2
اتصال به پروتئین	اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیال	cZNF292
-	کاردیومیوپاتی اتساع یافته	cTTN1, cTTN2, cTTN3, cTTN4, cTTN5
-	کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک	cCAMK2D
اتصال به پروتئین	کاردیومیوپاتی ناشی از دوکسوروبیسین	circ-Amotl1
اتصال به پروتئین	کاردیومیوپاتی ناشی از دوکسوروبیسین	circ-Foxo3
اتصال به پروتئین	کاردیومیوپاتی ناشی از دوکسوروبیسین	circ-INSR
اسفنج‌های miRNA	کاردیومیوپاتی دیابتی	CACR
اسفنج‌های miRNA	کاردیومیوپاتی دیابتی	circBPTF
اسفنج‌های miRNA	کاردیومیوپاتی دیابتی	CDR1as
اسفنج‌های miRNA	کاردیومیوپاتی دیابتی	circHIPK3
اسفنج‌های miRNA	هیپرتروفی قلبی ناشی از اضافه بار	circSlc8a1
اسفنج‌های miRNA	هیپرتروفی قلبی ناشی از اضافه بار	HRCR
کدگذاری پروتئین	هیپرتروفی قلبی ناشی از اضافه بار	circNlgn

چشم‌انداز آینده و کاربردهای بالقوه RNAهای حلقوی در پزشکی شخصی‌سازی شده

پزشکی شخصی با ظهور درمان RNA شاهد پیشرفت قابل‌توجهی بوده است و امکانات جدیدی برای درمان طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها از قبیل آلزایمر و انواع سرطان‌ها و به‌ویژه در زمینه بیماری‌های قلبی عروقی ارائه نموده است. توانایی هدف قرار دادن ژنوم انسان از طریق دستکاری RNA پتانسیل زیادی را نه تنها در درمان آسیب شناسی‌های قلبی بلکه در تشخیص و پیشگیری از آن‌ها به‌ویژه در موارد هیپرلیپیدمی (Hyperlipidemia) و انفارکتوس میوکارد (Myocardial infarction) ارائه می‌نماید (۱۰۶). این استراتژی امکان آغاز یک مسیر درمانی مناسب و شخصی‌سازی شده را فراهم می‌کند که با مشخصات مولکولی و ژنتیکی هر بیمار همسو است (۱۰۷). یکی دیگر از پتانسیل‌های بالقوه RNAهای حلقوی استفاده از آن‌ها به‌عنوان واکسن است. با توسعه بیوتکنولوژی و پزشکی مولکولی، RNAهای حلقوی سنتزی به‌عنوان یک کلاس جدید از واکسن‌ها برای درمان و پیشگیری از بیماری‌ها مهندسی شده‌اند. برخلاف واکسن mRNA خطی که کاربرد آن به دلیل ناپایداری محدود شده است، واکسن طراحی شده با استفاده از RNAهای حلقوی رویکرد بهبود یافته‌ای را برای واکسیناسیون مبتنی بر RNA با ایمنی، پایداری بالا ارائه می‌دهد (۱۰۸). همچنین، می‌توان RNAهای حلقوی خاصی را مهندسی نمود که برای تصحیح برهمکنش‌های نامنظم miRNA یا mRNA خاص متناسب با شرایط بیمار طراحی شده‌اند و در نتیجه رویکرد درمانی دقیق‌تری را ارائه می‌دهند (۱۰۷، ۱۰۹). تا کنون، تعداد معدودی از درمان‌های مبتنی بر RNA وارد آزمایش‌های بالینی شده‌اند یا از سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) تأیید شده‌اند، تحقیقات رو به رشد در این زمینه امیدوارکننده است. بااین‌حال، توسعه درمان‌های RNA با چالش‌های متعددی روبرو است که باید بر آن‌ها غلبه کرد. این‌ها شامل تحویل مؤثر داروها به سلول‌ها و پتانسیل پاسخ‌های ایمنی است. به‌طور کلی با پیشرفت تحقیقات، انتظار می‌رود کاربرد فناوری RNAهای حلقوی در تحقیقات بالینی گسترش یابد. توسعه مداوم روش‌های نوین برای سنتز، خالص‌سازی و تحویل RNAهای حلقوی، کاربرد آن‌ها را در پزشکی شخصی افزایش خواهد داد.

بحث و نتیجه‌گیری

تمام ژنوم انسان کدگذاری نیست و توالی‌های غیر کد کننده زیادی در ژنوم انسان وجود دارد. همان‌طور که گفته شد، مطالعات نشان داده است که برخی از توالی‌های غیر کد کننده توسط

RNAهـای حلقوی برای تنظیم عملکردهـای مختلف بیولوژیکی رونویسی می‌شوند.RNAهای حلقوی نقش بسیار کلیدی در تنظیم بیان ژن در بیماری‌های مختلف ازجمله بیماری‌های قلبی عروقی دارند و در سال‌های اخیر توجه محققان در سراسر جهان را به خود جلب کرده‌اند. بااین‌حال، هنوز بسـیاری از جنبه‌های ناشـناخته در مورد خواص بیولوژیکی RNAهای حلقوی در بیمـاری‌هـای قلبی عروقی وجود دارد. تحقیقات اخیر نشـان داده اسـت که RNAهای حلقوی می‌توانند به‌عنوان اسـفنج برای اتصـال به میکرو RNAها عمل کنند. و این سـاختار به‌خوبی می‌تولند بر فرآیندهای تنظیم رونویسـی و بیان ژن‌ها تأثیر بگذارد. بااین‌حال، این مکانیسـم هنوز به‌طور دقیق و کامل شـناسایی نشده اسـت. با توجه به نقش مهم و اسـاسـی RNAهای حلقوی در تنظیم بیان ژن‌های مختلف و شناسایی این بیومولکول‌ها در مایعات بیولوژیک ازجمله بزاق، ادرار، سـرم و پلاسـما می‌توان از RNAهای حلقوی به‌عنوان نشـانگرهای زیسـتی در پیش‌آگهی بیماری‌های قلبی عروقی بهره برداری نمود. البته باید به محدودیت‌های پیش‌رو در اسـتفاده از این نشـانگرهای زیستی جدید نیز توجه نمود.

به‌منظور اینکه بتوان از RNAهای حلقوی به‌عنوان نشانگرهای زیسـتی اسـتفاده نمود، محدودیت‌ها و چالش‌هایی وجود دارد که باید برطرف شـوند. اولین محدودیت جمع‌آوری و پردازش نمونه‌ها است، کیفیت داده‌های حاصل تحت تأثیر روش جمع‌آوری صحیح نمونه‌هاست. دوم، تجزیه‌وتحلیل مطالعات موردی است که با توجه به حجم نمونه به لحاظ قدرت آماری ممکن اسـت چالش برانگیز باشد. علاوه بر این، جنس، سن و تنوع نژادی عواملی هستند که در احتمال وقوع بیمـاری‌هـای قلبی عروقی تـأثیر گـذار بوده و ممکن است در نمونه‌های محدود سوگیری ایجاد کند. بنابراین، استفاده از داده‌های جامع و مطالعات چند مرکزی برای تفسیر داده‌ها و نتیجه‌گیری ضـروری اسـت. نهایتاً، بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی احتمالاً با مصـرف داروهای ضـد انعقاد مانند آسـپرین (Aspirin) و کلوپیدوگرل (Clopidogrel) می‌توانند غلظت RNA غیر کد کننـده در بـدن را تغییر داده و در نتیجه کمیت آن‌ها را تحت تأثیر قرار دهند (۱۱۰). لذا، اسـتانداردسـازی چنین تحقیقاتی برای حذف تنوع فنی و تحلیلی ضـروری اسـت. با توجه به اهمیت غیرقابل انکار تشـخیص به‌موقع بیماری‌های قلبی عروقی، یافته‌های جدید در زمینه RNAهای حلقوی می‌تولند به پزشـکان کمک نموده تا نشانه‌های اولیه بیماری‌های قلبی عروقی را سریعاً شناسایی کننـد و از این طریق امکـان مـداخلـه زودهنگـام و پیشـگیری از پیشـرفت بیماری جلوگیری نمایند. به‌طور کلی، بررسـی و تحلیل دقیق یافته‌های حاصـل از تغییرات بیان ژن‌های کلیدی و RNA غیر کد کننده می‌تواند به بهبود اسـتراتژی‌های پیشـگیری و درمانی در عرصـه بیماری‌های قلبی عروقی کمک نماید و این موضـوع نیازمند توجه ویژه از سـوی پژوهشـگران و متخصـصـان این حوزه دارد.

تشکر و قدردانی

اعلام نشده است.

بیانیه حمایت مالی تحقیق

تمامی فعالیت‌ها و پژوهش‌های انجام شده به‌صورت مستقل و بدون تأمین مالی صورت پذیرفته است.

بیانیه تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند تضاد منافعی برا افشا وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

ندارد.

References:

1. Roth GA, Dwyer-Lindgren L, Bertozzi-Villa A, Stubbs RW, Morozoff C, Naghavi M, et al. Trends and patterns of geographic variation in cardiovascular mortality among US counties, 1980-2014. Jama 2017;317(19):1976-92. https://doi.org/10.1001/jama.2017.4150

2. Bandarian N, Rahbarghazi R, Mahdipour M, Ahmadi M, Rezabakhsh A, Haiaty S, et al. Inhibition of wnt3a diminished angiogenic differentiation capacity of rat cardiac progenitor cells. Studies in Medical Sciences 2022;32(10):773-81. https://doi.org/10.52547/umj.32.10.773

3. Organization WH. Cardiovascular diseases (CVDs) https://www. who. int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds). Retrieved on January 2021;1:2024.

4. Amin V, Bowes DA, Halden RU. Systematic scoping review evaluating the potential of wastewater-based epidemiology for monitoring cardiovascular disease and cancer. Sci Total Environ 2023;858:160103. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.160103

5. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. Mol Oncol 2021;15(3):790-800. https://doi.org/10.1002/1878-0261.12772
6. Rezabakhsh A, Rahbarghazi R. Putative role of stem cells in the alleviation of ischemic heart disease; a review article. Studies in Medical Sciences 2021;32(9):691-706. https://doi.org/10.52547/umj.32.9.691
7. Dayani A, Ghiasi M. New Methods in Cardiac Regenerative Medicine: The Use of Induced Pluripotent Stem Cells, Exosomes, and Cardiac Patch Technology. JMUMS 2024; 34(236):158-76.
8. Poirier P, Bertrand OF, Leipsic J, Mancini GJ, Raggi P, Roussin A, et al. Screening for the presence of cardiovascular disease. Can J Diabetes 2018;42:S170-S7. https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.025
9. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019;140(11):e596-e646. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000725
10. Tarride J-E, Lim M, DesMeules M, Luo W, Burke N, O'Reilly D, et al. A review of the cost of cardiovascular disease. CJC 2009; 25(6):e195-e202. https://doi.org/10.1016/S0828-282X(09)70098-4
11. Pennisi E. Shining a light on the genome's' dark matter'. AAAS;2010. https://doi.org/10.1126/science.330.6011.1614
12. Goodall GJ, Wickramasinghe VO. RNA in cancer. Nat Rev Cancer 2021; 21(1):22-36. https://doi.org/10.1038/s41568-020-00306-0
13. Kalsotra A, Wang K, Li P-F, Cooper TA. MicroRNAs coordinate an alternative splicing network during mouse postnatal heart development. Genes Dev 2010;24(7):653-8. https://doi.org/10.1101/gad.1894310
14. Kalsotra A, Xiao X, Ward AJ, Castle JC, Johnson JM, Burge CB, et al. A postnatal switch of CELF and MBNL proteins reprograms alternative splicing in the developing heart. PNAS 2008;105(51):20333-8. https://doi.org/10.1073/pnas.0809045105
15. Kolakofsky D. Isolation and characterization of Sendai virus DI-RNAs. Cell 1976;8(4):547-55. https://doi.org/10.1016/0092-8674(76)90223-3
16. Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, Bramsen JB, Finsen B, Damgaard CK, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. Nature 2013;495(7441):384-8. https://doi.org/10.1038/nature11993
17. Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, Torti F, Krueger J, Rybak A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. Nature. 2013;495(7441):333-8. https://doi.org/10.1038/nature11928
18. Chen L-L, Yang L. Regulation of circRNA biogenesis. RNA Biol 2015;12(4):381-8. https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1020271
19. Li X, Yang L, Chen L-L. The biogenesis, functions, and challenges of circular RNAs. Mol Cell 2018;71(3):428-42. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.06.034
20. Tang Y, Bao J, Hu J, Liu L, Xu DY. Circular RNA in cardiovascular disease: Expression, mechanisms and clinical prospects. J Cell Mol Med 2021;25(4):1817-24. https://doi.org/10.1111/jcmm.16203
21. Salzman J, Chen RE, Olsen MN, Wang PL, Brown PO. Cell-type specific features of circular RNA expression. PLoS Genet 2013;9(9):e1003777. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003777
22. Jeck WR, Sharpless NE. Detecting and characterizing circular RNAs. Nat Biotechnol

2014;32(5):453-61. https://doi.org/10.1038/nbt.2890

23. Zhang P, Guo N, Gao K, Su F, Wang F, Li Z. Direct recognition and sensitive detection of circular RNA with ligation-based PCR. Org Biomol Chem 2020;18(17):3269-73. https://doi.org/10.1039/D0OB00625D
24. Nguyen MH, Nguyen H-N, Vu TN. Evaluation of methods to detect circular RNAs from single-end RNA-sequencing data. BMC genomics 2022;23(1):106. https://doi.org/10.1186/s12864-022-08329-7 https://doi.org/10.1186/1471-2164-12-106
25. Jaijyan DK, Yang S, Ramasamy S, Gu A, Zeng M, Subbian S, et al. Imaging and quantification of human and viral circular RNAs? mode longmeta?. Nucleic Acids Res 2024;52(15):e70-e. https://doi.org/10.1093/nar/gkae583
26. Bachmayr-Heyda A, Reiner AT, Auer K, Sukhbaatar N, Aust S, Bachleitner-Hofmann T, et al. Correlation of circular RNA abundance with proliferation-exemplified with colorectal and ovarian cancer, idiopathic lung fibrosis and normal human tissues. Sci Rep 2015;5(1):8057. https://doi.org/10.1038/srep08057
27. Huang Y, Xue Q, Cheng C, Wang Y, Wang X, Chang J, et al. Circular RNA in autoimmune diseases: special emphasis on regulation mechanism in RA and SLE. JPP 2023;75(3):370-84. https://doi.org/10.1093/jpp/rgac096
28. Liao J, Zhang Q, Huang J, He H, Lei J, Shen Y, et al. The emerging role of circular RNAs in Parkinson's disease. Front Neurosci 2023;17:1137363. https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1137363
29. Hejazian SM, Rahbar Saadat Y, Hosseiniyan Khatibi SM, Farnood F, Farzamikia N, Hejazian SS, et al. Circular RNAs as novel biomarkers in glomerular diseases. Arch Physiol Biochem 2023:1-13. https://doi.org/10.1080/13813455.2023.2212328
30. Tong Y, Zhang S, Riddle S, Song R, Yue D. Circular RNAs in the Origin of Developmental Lung Disease: Promising Diagnostic and Therapeutic Biomarkers. Biomol 2023;13(3):533. https://doi.org/10.3390/biom13030533
31. Jing T, Wu Y, Wan A, Ge C, Chen Z-J, Du Y. Circular RNA as a Novel Regulator and Promising Biomarker in Polycystic Ovary Syndrome. Biomolecules. 2023;13(7):1101. https://doi.org/10.3390/biom13071101
32. Zhang Z-h, Wang Y, Zhang Y, Zheng S-F, Feng T, Tian X, et al. The function and mechanisms of action of circular RNAs in Urologic Cancer. Mol cancer 2023;22(1):61. https://doi.org/10.1186/s12943-023-01766-2
33. He Z, Zhu Q. A Circular RNAs: Emerging roles and new insights in human cancers. Biomed pharmacother 2023;165:115217. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115217
34. Zhang Y, Luo J, Yang W, Ye W-C. CircRNAs in colorectal cancer: potential biomarkers and therapeutic targets. Cell Death Dis 2023;14(6):353. https://doi.org/10.1038/s41419-023-05881-2
35. Maass PG, Glažar P, Memczak S, Dittmar G, Hollfinger I, Schreyer L, et al. A map of human circular RNAs in clinically relevant tissues. J Mol Med 2017;95:1179-89. https://doi.org/10.1007/s00109-017-1582-9
36. Lin F, Zhao G, Chen Z, Wang X, Lv F, Zhang Y, et al. circRNA-miRNA association for coronary heart disease. Mol Med Rep 2019;19(4):2527-36. https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9905
37. Meng Z, Chen C, Cao H, Wang J, Shen E. Whole transcriptome sequencing reveals biologically significant RNA markers and related regulating biological pathways in cardiomyocyte hypertrophy induced by high glucose. J Cell Biochem 2019;120(1):1018-27. https://doi.org/10.1002/jcb.27546

38. Kristensen LS, Hansen TB, Venø MT, Kjems J. Circular RNAs in cancer: opportunities and challenges in the field. Oncogene 2018;37(5):555-65. https://doi.org/10.1038/onc.2017.361
39. Sanger HL, Klotz G, Riesner D, Gross HJ, Kleinschmidt AK. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures. PNAS 1976;73(11):3852-6. https://doi.org/10.1073/pnas.73.11.3852
40. Hsu M-T, Coca-Prados M. Electron microscopic evidence for the circular form of RNA in the cytoplasm of eukaryotic cells. Nature 1979; 280(5720):339-40. https://doi.org/10.1038/280339a0
41. Kos A, Dijkema R, Arnberg A, Van der Meide P, Schellekens H. The hepatitis delta (δ) virus possesses a circular RNA. Nature 1986;323(6088):558-60. https://doi.org/10.1038/323558a0
42. Pisignano G, Michael DC, Visal TH, Pirlog R, Ladomery M, Calin GA. Going circular: history, present, and future of circRNAs in cancer. Oncogene 2023;42(38):2783-800. https://doi.org/10.1038/s41388-023-02780-w
43. Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, Ivanov A, Bartok O, Hanan M, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. Mol Cell 2014;56(1):55-66. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.08.019
44. Fu X-D, Ares Jr M. Context-dependent control of alternative splicing by RNA-binding proteins. Nat Rev Genet 2014;15(10):689-701. https://doi.org/10.1038/nrg3778
45. Starke S, Jost I, Rossbach O, Schneider T, Schreiner S, Hung L-H, et al. Exon circularization requires canonical splice signals. Cell Rep 2015;10(1):103-11. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.12.002
46. Greene J, Baird AM, Brady L, Lim M, Gray SG, McDermott R, et al. Circular RNAs: Biogenesis, Function and Role in Human Diseases. Front mol biosci 2017;4:38. https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00038
47. Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, Ebbesen KK, Hansen TB, Kjems J. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. Nat Rev Genet 2019;20(11):675-91. https://doi.org/10.1038/s41576-019-0158-7
48. Nisar S, Bhat AA, Singh M, Karedath T, Rizwan A, Hashem S, et al. Insights Into the Role of CircRNAs: Biogenesis, Characterization, Functional, and Clinical Impact in Human Malignancies. Front cell dev biol 2021;9:617281. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.617281
49. Li Z, Huang C, Bao C, Chen L, Lin M, Wang X, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus. Nat Struct Mol Biol 2015;22(3):256-64. https://doi.org/10.1038/nsmb.2959
50. Salmena L, Poliseno L, Tay Y, Kats L, Pandolfi PP. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? cell. 2011;146(3):353-8. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.014
51. Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, Villadsen SB, Statham AL, Clark SJ, et al. miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA. The EMBO J 2011;30(21):4414-22. https://doi.org/10.1038/emboj.2011.359
52. Lim TB, Lavenniah A, Foo RS-Y. Circles in the heart and cardiovascular system. Cardiovasc Res 2020;116(2):269-78. https://doi.org/10.1093/cvr/cvz227
53. Ding C, Zhou YJJoC, Medicine M. Insights into circular RNAs: Biogenesis, function and their regulatory roles in cardiovascular disease. 2023;27(10):1299-314. https://doi.org/10.1111/jcmm.17734
54. Su Q, Lv X. Revealing new landscape of cardiovascular disease through circular RNA-

miRNA-mRNA axis. Genomics 2020;112(2):1680-5. https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2019.10.006

55. Li B, Li Y, Hu L, Liu Y, Zhou Q, Wang M, et al. Role of circular RNAs in the pathogenesis of cardiovascular disease. J Cardiovasc Transl Res 2020;13:572-83. https://doi.org/10.1007/s12265-019-09912-2
56. Tan WL, Lim BT, Anene-Nzelu CG, Ackers-Johnson M, Dashi A, See K, et al. A landscape of circular RNA expression in the human heart. Cardiovasc Res 2017;113(3):298-309. https://doi.org/10.1093/cvr/cvw250
57. Jakobi T, Czaja-Hasse LF, Reinhardt R, Dieterich C. Profiling and validation of the circular RNA repertoire in adult murine hearts. GPB 2016;14(4):216-23. https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.02.003
58. Werfel S, Nothjunge S, Schwarzmayr T, Strom T-M, Meitinger T, Engelhardt S. Characterization of circular RNAs in human, mouse and rat hearts. JMCC 2016;98:103-7. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.07.007
59. Zou M, Huang C, Li X, He X, Chen Y, Liao W, et al. Circular RNA expression profile and potential function of hsa_circRNA_101238 in human thoracic aortic dissection. Oncotarget 2017;8(47):81825. https://doi.org/10.18632/oncotarget.18998
60. Ju M, Kim D, Son G, Han J. Circular RNAs in and out of cells: therapeutic usages of circular RNAs. Mol and cells 2023;46(1):33-40. https://doi.org/10.14348/molcells.2023.2170
61. Wen G, Gu W. Circular RNAs in peripheral blood mononuclear cells are more stable than linear RNAs upon sample processing delay. J Cell Mol Med 2022;26(19):5021-32. https://doi.org/10.1111/jcmm.17525
62. Memczak S, Papavasileiou P, Peters O, Rajewsky N. Identification and characterization of circular RNAs as a new class of putative biomarkers in human blood. PloS one 2015;10(10):e0141214. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141214
63. De Groot H, Rauen U, editors. Ischemia-reperfusion injury: processes in pathogenetic networks: a review. Transplant Proc 2007: Elsevier. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.12.012
64. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. Int Rew Cel Mol Bio 2012;298:229-317. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394309-5.00006-7
65. Geng H-H, Li R, Su Y-M, Xiao J, Pan M, Cai X-X, et al. The circular RNA Cdr1as promotes myocardial infarction by mediating the regulation of miR-7a on its target genes expression. PloS one 2016;11(3):e0151753. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151753
66. Li M, Ding W, Tariq MA, Chang W, Zhang X, Xu W, et al. A circular transcript of ncx1 gene mediates ischemic myocardial injury by targeting miR-133a-3p. Theranostics 2018;8(21):5855. https://doi.org/10.7150/thno.27285
67. Dong K, He X, Su H, Fulton DJ, Zhou J. Genomic analysis of circular RNAs in heart. BMC Medical Genomics 2020;13:1-14. https://doi.org/10.1186/s12920-020-00817-7
68. Gao X, Tian X, Huang Y, Fang R, Wang G, Li D, et al. Role of circular RNA in myocardial ischemia and ageing-related diseases. Cytokine Growth Factor 2022;65:1-11. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2022.04.005
69. Wang K, Long B, Liu F, Wang J-X, Liu C-Y, Zhao B, et al. A circular RNA protects the heart from pathological hypertrophy and heart failure by targeting miR-223. Eur Heart J 2016;37(33):2602-11. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv713
70. Wang K, Gan T-Y, Li N, Liu C-Y, Zhou L-Y, Gao J-N, et al. Circular RNA mediates cardiomyocyte

death via miRNA-dependent upregulation of MTP18 expression. Cell Death Differ 2017;24(6):1111-20. https://doi.org/10.1038/cdd.2017.61

71. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. Eur Heart J 2022;43(8):716-99. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892
72. Dibben GO, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler A-D, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: a meta-analysis. Eur Heart J 2023;44(6):452-69. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac747
73. KhademVatani K, Khadem-Ansari MH, Oloofi S, Shakibi A, Rostamzadeh A, Askari6 B, et al. Survey of correlation between serum ceruloplasmin level and coronary artery disease. Studies in Medical Sciences 2016;26(11):984-92.
74. Wang L, Shen C, Wang Y, Zou T, Zhu H, Lu X, et al. Identification of circular RNA Hsa_circ_0001879 and Hsa_circ_0004104 as novel biomarkers for coronary artery disease. Atherosclerosis 2019;286:88-96. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.006
75. Mao Y-y, Wang J-q, Guo X-x, Bi Y, Wang C-x. Circ-SATB2 upregulates STIM1 expression and regulates vascular smooth muscle cell proliferation and differentiation through miR-939. BBRC 2018;505(1):119-25. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.09.069
76. Vilades D, Martínez-Camblor P, Ferrero-Gregori A, Bär C, Lu D, Xiao K, et al., editors. Plasma circular RNA hsa_circ_0001445 and coronary artery disease: Performance as a biomarker2020: FASEB. https://doi.org/10.1096/fj.201902507R
77. Zhao Z, Li X, Gao C, Jian D, Hao P, Rao L, et al. Peripheral blood circular RNA hsa_circ_0124644 can be used as a diagnostic biomarker of coronary artery disease. Sci Rep 2019;7(1):39918. https://doi.org/10.1038/srep39918
78. Miao L, Yin R-X, Zhang Q-H, Liao P-J, Wang Y, Nie R-J, et al. A novel circRNA-miRNA-mRNA network identifies circ-YOD1 as a biomarker for coronary artery disease. Sci Rep 2019;9(1):18314. https://doi.org/10.1038/s41598-019-54603-2
79. Liang B, Li M, Deng Q, Wang C, Rong J, He S, et al. CircRNA ZNF609 in peripheral blood leukocytes acts as a protective factor and a potential biomarker for coronary artery disease. Ann Transl Med 2020;8(12). https://doi.org/10.21037/atm-19-4728
80. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. The Lancet 2021;398(10296):249-61. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00221-X
81. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial hypertension: diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2018;115(33-34):557. https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0557
82. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. The Lancet 2008;371(9623):1513-8. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60655-8
83. Liu Y, Dong Y, Dong Z, Song J, Zhang Z, Liang L, et al. Expression profiles of circular RNA in aortic vascular tissues of spontaneously hypertensive rats. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2021;8:814402. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.814402
84. Ma Y, Zheng B, Zhang X-H, Nie Z-Y, Yu J, Zhang H, et al. circACTA2 mediates Ang II-induced VSMC senescence by modulation of the interaction of ILF3 with CDK4 mRNA. Aging (Albany NY) 2021;13(8):11610. https://doi.org/10.18632/aging.202855
85. Weiser-Evans MC. Smooth muscle differentiation control comes full circle: the circular noncoding RNA, circActa2, functions as a miRNA sponge to

fine-tune α-SMA expression. Am Heart Assoc 2017. p. 591-3. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311722

86. Sun Y, Yang Z, Zheng B, Zhang X-h, Zhang M-l, Zhao X-s, et al. A novel regulatory mechanism of smooth muscle α-actin expression by NRG-1/circACTA2/miR-548f-5p axis. Circ Res 2017;121(6):628-35. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311441
87. Bao X, Zheng S, Mao S, Gu T, Liu S, Sun J, et al. A potential risk factor of essential hypertension in case-control study: circular RNA hsa_circ_0037911. BBRC 2018;498(4):789-94. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.059
88. Liu L, Gu T, Bao X, Zheng S, Zhao J, Zhang L. Microarray profiling of circular RNA identifies hsa_circ_0126991 as a potential risk factor for essential hypertension. Cytogenet Genome Res 2019;157(4):203-12. https://doi.org/10.1159/000500063
89. Wu N, Jin L, Cai J. Profiling and bioinformatics analyses reveal differential circular RNA expression in hypertensive patients. Clin Exp Hypertens 2017;39(5):454-9. https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1273944
90. Zhang Y, Chen Y, Yao H, Lie Z, Chen G, Tan H, et al. Elevated serum circ_0068481 levels as a potential diagnostic and prognostic indicator in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ 2019;9(4):2045894019888416. https://doi.org/10.1177/2045894019888416
91. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail 2020;22(8):1342-56. https://doi.org/10.1002/ejhf.1858
92. Devaux Y, Creemers EE, Boon RA, Werfel S, Thum T, Engelhardt S, et al. Circular RNAs in heart failure. Eur J Heart Fail 2017;19(6):701-9. https://doi.org/10.1002/ejhf.801
93. Tijsen AJ, Creemers EE, Moerland PD, de Windt LJ, van der Wal AC, Kok WE, et al. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. Circ Res 2010;106(6):1035-9. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.218297
94. Seronde M-F, Vausort M, Gayat E, Goretti E, Ng LL, Squire IB, et al. Circulating microRNAs and outcome in patients with acute heart failure. PloS one 2015;10(11):e0142237. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142237
95. Goren Y, Kushnir M, Zafrir B, Tabak S, Lewis BS, Amir O. Serum levels of microRNAs in patients with heart failure. Eur J Heart Fail 2012;14(2):147-54. https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr155
96. Dickinson BA, Semus HM, Montgomery RL, Stack C, Latimer PA, Lewton SM, et al. Plasma microRNAs serve as biomarkers of therapeutic efficacy and disease progression in hypertension-induced heart failure. Eur J Heart Fail 2013;15(6):650-9. https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft018
97. Zhou B, Yu J-W. A novel identified circular RNA, circRNA_010567, promotes myocardial fibrosis via suppressing miR-141 by targeting TGF-β1. BBRC 2017;487(4):769-75. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.04.044
98. Zhu Y, Pan W, Yang T, Meng X, Jiang Z, Tao L, et al. Upregulation of circular RNA CircNFIB attenuates cardiac fibrosis by sponging miR-433. Front genet 2019;10:564. https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00564
99. Tse G. Mechanisms of cardiac arrhythmias. J of arrhythmia 2016;32(2):75-81. https://doi.org/10.1016/j.joa.2015.11.003
100. Harvey W. The anatomical lectures of William Harvey: Royal College of Physicians, London; 1964.

101. Fu D-g. Cardiac arrhythmias: diagnosis, symptoms, and treatments. Cell Biochem Biophys 2015;73(2):291-6. https://doi.org/10.1007/s12013-015-0626-4
102. Li H, Xu J-D, Fang X-H, Zhu J-N, Yang J, Pan R, et al. Circular RNA circRNA_000203 aggravates cardiac hypertrophy via suppressing miR-26b-5p and miR-140-3p binding to Gata4. Cardiovasc Res 2020;116(7):1323-34. https://doi.org/10.1093/cvr/cvz215
103. Zhang L, Zhang Y, Wang Y, Zhao Y, Ding H, Li P. Circular RNAs: functions and clinical significance in cardiovascular disease. Front cell dev biol 2020;8:584051. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.584051
104. Huang X, Zhao Y, Zhou H, Li Y. Circular RNAs in atherosclerosis. Clin Chim Acta 2022;531:71-80. https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.03.016
105. Hou X, Dai H, Zheng Y. Circular RNA hsa_circ_0008896 accelerates atherosclerosis by promoting the proliferation, migration and invasion of vascular smooth muscle cells via hsa-miR-633/CDC20B (cell division cycle 20B) axis. J Bioeng 2022;13(3):5987-98. https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2039467
106. Abdul-Rahman T, Lizano-Jubert I, Bliss ZSB, Garg N, Meale E, Roy P, et al. RNA in cardiovascular disease: A new frontier of personalized medicine. Prog Cardiovasc Dis 2024; 85:93-102. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2024.01.016
107. Zhao Y, Jaber VR, Lukiw WJ. Current advances in our understanding of circular RNA (circRNA) in Alzheimer's disease (AD); the potential utilization of synthetic circRNAs as a therapeutic strategy in the clinical management of AD. fddsv 2022;2:983030. https://doi.org/10.3389/fddsv.2022.983030
108. Niu D, Wu Y, Lian J. Circular RNA vaccine in disease prevention and treatment. Signal Transduct Target Ther 2023;8(1):341. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01561-x
109. Liu X, Zhang Y, Zhou S, Dain L, Mei L, Zhu G. Circular RNA: An emerging frontier in RNA therapeutic targets, RNA therapeutics, and mRNA vaccines. JCR 2022;348:84-94. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.05.043
110. Wang W, Wang Y, Piao H, Li B, Huang M, Zhu Z, et al. Circular RNAs as potential biomarkers and therapeutics for cardiovascular disease. PeerJ 2019;7:e6831. https://doi.org/10.7717/peerj.6831

Review Article

CIRCULAR RNAS: NEW AND EXCITING BIOMARKERS IN THE PROGNOSIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Mohsen Ghiasi[1], Peyman Kheirandish Zarandi*[2], Abdolreza Dayani*[3]

Received: 23 October, 2024; Accepted: 03 December, 2024

Abstract

In recent years, the field of biology has witnessed the discovery of new molecules with remarkable functions. One of these molecules is circular RNAs (CircRNAs), which are part of the large family of noncoding RNAs. These RNAs are abundantly present in body tissues and are located either in the cytoplasm or stored in exosomes, where they are not affected by cellular RNA exonucleases. Unlike other linear RNAs, circular RNAs lack free ends and therefore possess a more stable structure compared to linear transcripts. These unique characteristics make them ideal candidates for use as biomarkers. It is well established that these special RNAs play an important role in regulating gene expression. Furthermore, studies have demonstrated that circular RNAs play a crucial role in a wide range of biological processes, including cell proliferation, apoptosis, and aging. Importantly, circular RNAs are described as microRNA sponges. This mechanism, which has been extensively studied in cancers, holds promise as a biomarker in other diseases, particularly cardiovascular diseases. This study aims to evaluate the role of circular RNAs as biomarkers in the prognosis of cardiovascular diseases.

***Keywords*:** Circular RNAs, Cardiovascular Diseases, Biomarker

Address: Shaheed Rajaie Cardiovascular Medical & Research Institute, Vali-e-Asr Ave., Tehran, Iran
Tel: +982123923293
Email: m_ghiasi@rhc.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2024: 35(7): 603 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

[1] *Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (Corresponding Author)*
[2] *Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*
[3] *Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*