

## Epigenetics Association of Non-coding RNAs with Preeclampsia

### ARTICLE INFO

#### Article Type

Review Article

#### Authors

Novin Alamshah<sup>1</sup>, Seyed Hamid Jamaladini<sup>2</sup>, Farkhondeh Behjati<sup>3,4\*</sup>

1- Department of Molecular and Cellular Science, Faculty of Advanced Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran- Iran.

2-Department of Genetic, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

3-Sarem gynecology, Obstetrics and Infertility Research Center, Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran  
4- Genetics Research Centre, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

#### \*Corresponding Authors:

Prof. Farkhondeh Behjati; Sarem Gynecology, Obstetrics and Infertility Research Center, Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Science (IUMS), Tehran, Iran & Genetics Research Centre, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran. Phone: +98 (21) 44670888. Email addresses: fbehjati@gmail.com & f\_behjati@uswr.ac.ir.

Received: 10 July 2023

Accepted: 16 August, 2023

e Published: 23 December 2023

#### Article History

### ABSTRACT

Preeclampsia (PE) is one of the severe complications of pregnancy that includes 3-5% of all pregnancies. This disorder in the functioning of the maternal organs or the placenta shows itself after the 20th week of pregnancy and is the cause of 10-15% of the deaths of pregnant mothers. Despite the progress achieved in the management of this disease in recent years, the main reason for the occurrence of this disease and the methods of early diagnosis and prevention have not been determined. Also, there are currently no clinically predictive biomarkers for preeclampsia. Recently, researchers have linked epigenetic factors with this disease. Non-coding RNAs, including miRNAs and long non-coding RNAs (lncRNAs), are epigenetic factors that play a role in the regulation of multiple cellular functions and are therefore widely investigated as potential biomarkers for various diseases. Altered expression of many lncRNAs and miRNAs in placenta is associated with pathophysiological processes occurring in preeclampsia. In this review article, various aspects of epigenetics on preeclampsia have been investigated.

**Keywords:** Preeclampsia; Epigenetic; Micro RNA; Long Non-Coding RNA.

\*نویسنده مسئول: پروفسور فرخنده بهجتی؛ مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران (IUMS)، تهران، ایران و مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱۴۴۶۷۰۸۸۸. آدرس ایمیل: fbehjati@gmail.com & f\_behjati@uswr.ac.ir

## ارتباط اپیژنتیکی RNAهای غیر کدکننده با بیماری پره‌اکلامپسی

نوبین عالمشاه<sup>۱</sup>، سید حمید جمال الدینی<sup>۲</sup>، فرخنده بهجتی<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه علوم مولکولی و سلولی، دانشکده علوم و فناوری پیشرفته، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

<sup>۲</sup> گروه ژنتیک، دانشکده علوم و فناوری پیشرفته، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

<sup>۴</sup> مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران.

### مقدمه

PE<sup>۱</sup> یک بیماری هتروژن و سومین علت شایع مرگ و میر مادران در جهان و دومین علت شایع مرگ و میر مادران در ایران می‌باشد. این اختلال مخصوص بارداری است و در زنان مبتلا به فشارخون بالا و پروتئینوری بعد از هفته ۲۰ بارداری تشخیص داده می‌شود.<sup>[۱]</sup> اختلالات فشارخون از عوارض شایع بارداری است که زنان و جنین‌ها را در معرض خطر برای عوارض بیشتری مانند، نارس بودن نوزاد، سقط، زایمان زودرس و بیماری‌زایی و مرگ و میر مادر قرار می‌دهد. براساس معیارهای ACOG<sup>۲</sup> (کالج زنان و زایمان آمریکا)، PE به عنوان فشارخون بارداری تلقی می‌شود که فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در آن بیشتر یا مساوی ۱۴۰ و ۹۰ میلی‌متر جیوه، در دو سنجش فشارخون موفق با فاصله زمانی ۴ تا ۶ ساعت، در یک فرد با سابقه فشارخون نرمال، و وجود ۰/۳ گرم پروتئین یا بیشتر در ادرار ۲۴ ساعته، بعد از هفته ۲۰ بارداری تعریف می‌شود.<sup>[۱]</sup> از نظر شدت، PE به دو نوع خفیف و شدید تقسیم‌بندی می‌گردد. معیارهای اصلی پره‌اکلامپسی شدید، فشارخون سیستولی بالای ۱۶۰ میلی‌متر جیوه و دیاستولی بیشتر از ۱۱۰ میلی‌متر جیوه، همینطور پروتئینوری بیشتر از ۲ گرم در ادرار ۲۴ ساعته و یا بیشتر و مساوی ۲+ در تست نواری ادرار، افزایش آنزیم‌های کبدی و کاهش پلاکت‌ها و داشتن علائمی چون سردرد، تاری دید و درد اپی‌گاستر می‌باشد.<sup>[۳]</sup> پره‌اکلامپسی با بیشترین میزان مرگ و میر، ۵٪ تا ۱۰٪ از کل زنان باردار را تحت تأثیر قرار می‌دهد و باعث مرگ بیش از ۷۰۰۰۰ زن باردار و ۵۰۰۰۰۰ جنین در سال و در سراسر دنیا است. عوامل خطر موجود برای ایجاد پره‌اکلامپسی به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است، و عمده این خطرها شامل، سابقه پره‌اکلامپسی، فشارخون بالا مزمن پیش از بارداری، دیابت شیرین، سندرم آنتی‌فسفولیپید و چاقی، حاملگی مولار، حاملگی‌های متعدد، بارداری چندقلویی، عفونت‌های مادری، ژن‌های مستعد کننده مادری، و سایر عوامل خطر که شامل، سن بالای مادر، سابقه بیماری‌های مزمن کلیه، استفاده از فناوری‌های کمک باروری و ناباروری است. به طور نسبی عواملی مثل سابقه خانوادگی PE و مادر حامل تریزومی ۱۳ جنین را نیز می‌توان به عنوان عامل خطر نادر موثر در پره‌اکلامپسی نام برد. پره‌اکلامپسی به لحاظ زمان بروز به دو نوع تقسیم می‌شود: نوع ۱ یا زودرس که قبل از هفته ۳۴ ایجاد می‌شود و نوع ۲ یا دیررس که بعد از هفته ۳۴ بروز می‌کند. حدود ۲۰٪ زنان مبتلا به PE شدید، دچار وضعیتی

### چکیده

پره‌اکلامپسی (PE) یکی از عوارض شدید حاملگی می‌باشد که ۳ تا ۵ درصد کل بارداری‌ها را در بر می‌گیرد. این اختلال با فشارخون نوظهور و پروتئینوری یا اختلال در عملکرد ارگان‌های مادری یا جفت بعد از هفته ۲۰ حاملگی خود را نشان می‌دهد و علت ۱۰ تا ۱۵ درصد مرگ و میر مادران باردار می‌باشد. با وجود پیشرفت‌های به دست آمده در مدیریت این بیماری در سال‌های اخیر، تا کنون دلیل اصلی بروز این بیماری و روش‌های تشخیصی زود هنگام و پیشگیری از آن مشخص نشده است. همچنین در حال حاضر هیچ نشانگر زیستی پیش‌بینی‌کننده‌ای از نظر بالینی برای پره‌اکلامپسی وجود ندارد. اخیراً محققان به ارتباط فاکتورهای اپیژنتیک با این بیماری پرداخته‌اند. RNAهای غیرکدکننده از جمله miRNAs و RNAهای غیرکدکننده بلند (lncRNAs) فاکتورهای اپیژنتیکی هستند که در تنظیم عملکردهای سلولی متعدد نقش دارند و به همین دلیل به طور گسترده به عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه برای بیماری‌های مختلف مورد بررسی قرار می‌گیرند. تغییر بیان بسیاری از lncRNAها و miRNAها در جفت، با فرآیندهای پاتوفیزیولوژیکی که در پره‌اکلامپسی رخ می‌دهد مرتبط است. در این مقاله مروری جنبه‌های مختلف اپیژنتیک بر پره‌اکلامپسی بررسی شده است.

**کلید واژه‌ها:** پره‌اکلامپسی؛ اپیژنتیک؛ miRNA؛ Long Non-coding RNA

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۱۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۵/۲۵

<sup>۱</sup> Pre-eclampsia  
Gynecologists American College of Obstetricians and

ایجاد شبکه عروقی جنین و جفت، ۲- تهاجم به شریان‌های مارپیچی مادر توسط سیتوتروفوبلاست‌ها یا تروفوبلاست‌های اندوواسکولار. در بارداری طبیعی، بعد از کاشت تخم سلول‌های تروفوبلاست به سلول‌های سیتوتروفوبلاست تمایز و آنها تحت تاثیر فرآیندها و فاکتورهای متعددی مانند فاکتورهای رشد، سایتوکاین‌ها، تنش اکسیژن و محیط سلولی و غیره به ناحیه دسیدوا و یک سوم داخلی میومتر و به شریان‌های مارپیچی حمله می‌کنند و باعث تغییرات شبکه عروقی می‌شوند که یک شبکه با مقاومت کم و جریان خون بالا تبدیل شود تا خون رسانی و تغذیه جنین به راحتی صورت پذیرد ولی در حاملگی پره‌اکلامپسی سیتوتروفوبلاست‌ها نمی‌توانند به میومتر حمله کنند و تغییرات فیزیولوژیکی شریان‌های مارپیچی به دسیدوا محدود می‌شود و به دنبال آن کاهش جریان خون به دلیل بازسازی معیوب شریان‌های مارپیچی و آرتروزحاد اتفاق می‌افتد و جفت دچار هیپوکسی می‌گردد که علت اصلی و نهایی PE می‌باشد [۶].

### پیشگیری و درمان بیماران پره‌اکلامپسی

شدت عوارض جنینی و مادری ابتلا به PE با سن حاملگی ارتباط معناداری دارد به طوری که در سن حاملگی پایین، میزان شدت عوارض بیشتر است. این اختلال منجر به کاهش خون‌رسانی جفتی به جنین می‌شود و به دنبال آن منجر به کاهش رشد جنین و کاهش وزن در زمان تولد جنین می‌شود PE. یکی از دلایل اصلی زایمان زودرس و تولد نوزادان پره‌ترم می‌باشد به طوری که ۱۵ درصد از موارد زایمان زودرس را شامل می‌گردد و سبب افزایش هزینه‌های تحمیل شده به سیستم بهداشتی درمانی به علت افزایش مدت بستری شدن مادران و نوزادان (در بخش مراقبت‌های ویژه) می‌شود. در کشورهای پیشرفته‌ای مانند ایالات متحده آمریکا، ۶-۱۰ درصد موارد حاملگی، به علت PE دچار عارضه می‌شوند، به نظر می‌رسد که در کشورهای غیر پیشرفته درصد شیوع و عوارض PE، خیلی بیشتر باشد. روش‌های پیشگیری از PE بررسی شده در کارآزمایی‌های بالینی به طور خلاصه در زیر شرح داده شده است:

- تغییرات تغذیه ای که شامل رژیم غذایی کم نمک، مکمل‌های کلسیم و مکمل‌های روغن ماهی باشد.
- فعالیت فیزیکی و ورزش‌های کششی
- داروهای قلبی-عروقی دیورتیک‌ها و داروهای ضد فشارخون
- آنتی‌اکسیدان اسید، اسکوربیک، ویتامین E و ویتامین D

علیرغم تلاش‌های فراوان، دانش به دست آمده در مورد پاتوژنز و پاتوفیزیولوژی، بیماری به ما اجازه نمی‌دهد که آن را به طور موثر درمان کنیم، همچنین نمی‌توان از ماهیت پیشرونده آن جلوگیری کرد و درمان‌های موجود محدود به درمان‌های علامتی است. علاوه بر این، هم تشخیص و هم پیش‌آگهی بیماری اغلب نامشخص است و توانایی پیش‌بینی وقوع آن بسیار محدود است. از روش‌های درمانی بیماران PE می‌توان به مصرف پروفیلاکتیک آسپیرین اشاره کرد که سبب کاهش احتمال ابتلا و کاهش عوارض آن می‌باشد. هیدرالازین، لابتالول، سولفات منیزیم تزریقی نیز از جمله دیگر داروها هستند که چندین سال است که در درمان فشارخون ناشی از PE استفاده می‌شوند، اما به طور کلی درمان

به نام سندرم هلپ<sup>۳</sup> خواهند شد. وجود این بیماری، خطر را برای مادر و جنین نسبت به PE بیشتر می‌کند [۴]. در حال حاضر درمان قطعی برای PE وجود ندارد و زنان بارداری که پره‌اکلامپسی در آنها تشخیص داده شده، تحت مراقبت‌های ویژه قرار می‌گیرند تا سلامت جنین و مادر تامین شود و در صورت به خطر افتادن مادر تنها راه درمان، زایمان و خروج جفت می‌باشد. خروج جنین و جفت می‌تواند نشانه‌های بیماری را از بین ببرد، با این وجود عوارض ناشی از بیماری می‌تواند تا پایان عمر برای مادر و فرزند مشکل ساز باشد. از جمله این عوارض می‌توان به افزایش خطر ابتلای مادر به بیماری‌های قلبی-عروقی و متابولیک نام برد، به عنوان مثال خطر ابتلا به اختلالات فشارخون بالای مزمن و ایسکمی قلبی در مادران پره‌اکلامپتیک به ترتیب ۴ و ۲ برابر افزایش می‌یابد. علاوه بر این نوزادانی که از بارداری‌های پره‌اکلامپتیک به دنیا می‌آیند در سنین خردسالی و نوجوانی از فشارخون سیستولیک و دیاستولیک بالاتر از حد طبیعی رنج می‌برند و احتمال ابتلای آنها به بیماری‌های قلبی-عروقی، متابولیک، صرع و سکنه به مراتب بیشتر از افراد طبیعی می‌باشد. یکی از فاکتورهای مهم دخیل در ایجاد بیماری PE، اپیژنتیک است، که نقش مهمی در تنظیم تکامل و فیزیولوژی جفت دارد. تغییرات اپیژنتیکی می‌تواند در پاسخ به سیگنالینگ سلولی، عوامل محیطی و روند طبیعی سلولی رخ دهد و می‌تواند تأثیر زیادی بر بسیاری از فرآیندهای سلولی، از جمله تکثیر، ترمیم آسیب، رونویسی، متابولیسم، مهاجرت و بقا بگذارد. از مهمترین عوامل اپیژنتیکی می‌توان به سه مورد اشاره کرد: ۱- متیلاسیون DNA، ۲- اصلاح پس از ترجمه هیستون‌ها و ۳-RNAهای غیر کدکننده مانند miRNAs و LncRNA. علاوه بر این، تغییرات قابل توجه اپیژنتیکی، در جفت پره‌اکلامپتیک و سایر بافت‌های آسیب دیده توصیف شده است و احتمالاً نقش پر رنگی در تکامل این بیماری دارند. در سال‌های اخیر مطالعات بیانی و گاهی متناقض بر روی جفت پره‌اکلامپسی و خون بیماران انجام شده است و ارتباط ژن‌های زیادی با PE بررسی شده است. همچنین تحقیقاتی نیز روی non coding RNAها و ارتباطشان با این بیماری صورت گرفته است. در این مقاله مروری کوتاه به اختصار به بررسی بیماری PE از جنبه‌های مختلف شامل مکانیسم ایجاد بیماری، پیشگیری و درمان، نقش عوامل ژنتیکی و اپیژنتیکی دخیل در بیماری پرداخته شده است تا دید تازه‌ای جهت یافتن راه کارهای نوین در زمینه هر چه بهتر تشخیص و درمان فراهم آید.

### پاتوژنز پره‌اکلامپسی

پاتوژنز دقیق PE به طور کامل مشخص نیست، اما در دهه‌های اخیر پیشرفت‌هایی حاصل شده که نشان می‌دهد اختلال در عملکرد اندوتلیال و عروق مادری و جفت همیشه یک نقش اصلی در بروز PE دارد. اصلی‌ترین علت تهاجم نادرست و ناکافی تروفوبلاستی است و این تهاجم تروفوبلاستی به بافت‌های مادر شامل دو فرآیند است: ۱- عروق‌سازی برای

<sup>۳</sup> Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets Pathogenesis<sup>۴</sup>

CpG و پروموتور ژن‌های مختلف رخ میدهد که باعث خاموش یا روشن شدن ژن‌ها می‌شود<sup>[۹]</sup>. همانطور که در بالا اشاره کردیم به تغییرات اپیژنتیکی مهم مرتبط با بیماری می‌پردازیم.

### متیلاسیون

متیلاسیون DNA<sup>۷</sup>، یکی از شناخته‌شده‌ترین مکانیسم‌های اپیژنتیکی است که طی این فرآیند یک گروه متیل به سیتوزین در نواحی غنی از CpG در سراسر ژنوم اضافه می‌شود. این مناطق هدفی برای فاکتورهای رونویسی می‌باشند. نزدیک به نیمی از ژنوم انسان مثل ژن‌های خانه‌دار و برخی ژن‌های اختصاصی بافت‌ها دارای مناطق CpG هستند و به طور ثابت بیان می‌شوند. متیلاسیون یک فرآیند بسیار مهم بیوشیمیایی است که در رشد و توسعه موجودات نقش دارد. این تغییرات را می‌توان از طریق تقسیم سلولی به ارث برد و این متیلاسیون با پروسه‌های مهمی از جمله، پیری، سرطان‌زایی، غیرفعال‌سازی کروموزوم X، نقش‌گذاری ژنومی و خاموش‌سازی عناصر قابل انتقال<sup>۸</sup> در ارتباط می‌باشد. پس از تولد در طول رشد، اکثر مدل‌های متیلاسیون DNA طبق الگوهای بیانی جدید در داخل رحم ایجاد می‌شوند. آنزیم DNA متیل ترانسفراز (DNMT) توالی CpG را متیله می‌کند. در تحقیقات نشان داده شده است که متیلاسیون DNA نامنظم باعث تغییرات مورفولوژیکی و بیوشیمیایی سلول‌های تروفوبلاست و سلول‌های آندومتر می‌شود. نواحی تقویت‌کننده ژن‌های متعددی در PE هیپومتیله می‌شوند. این شواهد نشان می‌دهند که اختلال در تنظیم متیلاسیون DNA احتمالاً با PE مرتبط است<sup>[۱۰]</sup>. در پستانداران، DNA متیل ترانسفراز ۳ (DNMT3) عمدتاً مسئول ایجاد و حفظ متیلاسیون DNA هستند. همچنین DNMT1 در متیلاسیون DNA در طول همانندسازی نقش دارد. محققان گزارش کرده‌اند که DNMT3A نقش مهمی در جفت ایفا می‌کند. سطح بیان DNMT3A در جفت به طور قابل توجهی بالاتر از جنین است، اگرچه سطح متیلاسیون DNA در جفت کمتر است. با این حال، اطلاعات کمی در مورد نقش DNMT3A در PE وجود دارد.<sup>۹</sup> IGFBP5 (پروتئین اتصال دهنده به فاکتور رشد شبه انسولین ۵) عضوی از یک خانواده پروتئینی است که با اتصال خاص به انسولین مشخص می‌شود. نتایج بعضی از تحقیقات نشان می‌دهد که IGFBP5 در جفت نیز بیان می‌شود. این ژن در لایه پرزهای جفت، در سه ماهه اول قرار دارد و اثرات IGF-1 و IGF-2 را برای افزایش مهاجرت سلول‌های تروفوبلاست کاهش می‌دهد<sup>[۱۱]</sup>. در مطالعه‌ای Yuanhui Jia و همکارانش به این نتیجه دست یافتند که DNMT3A به طور نادرست در جفت پره‌اکلامپسی بیان می‌شود. DNMT3A، بیان IGFBP5 را با کاهش متیلاسیون پروموتور آن افزایش می‌دهد. نقش مهم IGFBP5 به عنوان یک عامل پایین دست

در حال حاضر موثر بیماران پره‌اکلامپسی، ختم حاملگی و خروج جفت می‌باشد<sup>[۷]</sup>.

### نقش ژنتیک در پره‌اکلامپسی

عوامل مختلفی مانند استرس اکسیداتیو، استرس شبکه آندوپلاسمیک، عوامل ایمنولوژیک و آنژیوزنز در پاتوژنز پره‌اکلامپسی موثر هستند که فاکتورهای ژنتیکی در آن دخیل می‌باشد. تا امروز مطالعات ژنتیک مولکولی زیادی در رابطه با ژن‌های دخیل در این بیماری و نقش نسبی عوامل ژنتیکی در مقابل عوامل محیطی انجام شده است. امروزه ثابت شده است که PE یک اختلال ژنتیکی می‌باشد و تعداد زیادی از واریانت‌های ژنی در مکان‌های ژنی مختلف در ابتلا به پره‌اکلامپسی نقش دارند. بنابراین این یک بیماری چند عاملی<sup>۸</sup> است و نمی‌توان این بیماری را تنها وابسته به یک ژن دانست. تا کنون بیشتر از ۷۰ ژن در رابطه با PE مورد مطالعه قرار گرفته است، این ژن‌ها شامل ژن‌های پروتئین‌های فعال‌کننده عروق، استرس اکسیداتیو<sup>۶</sup>، آسیب اندوتلیال، اختلالات ایمنولوژیک و موارد دیگر می‌باشند. به طور مثال مطالعاتی روی ژن‌های نامزد مربوط به فشارخون غیر طبیعی صورت گرفته، که تمرکز آن بر مسیر سیگنالینگ RAS می‌باشد و فعال شدن این سیستم منجر به انقباض عروقی، انبساط حجم پلاسما، فعال‌سازی سمپاتیک سیستم عصبی و افزایش فشارخون می‌گردد، چندین ژن درگیر در مسیر RAS مانند ACE، AGT و AGTR1 می‌باشند که با پره‌اکلامپسی مرتبط هستند. ژن دیگر، ARNT2 است و تنظیم‌کننده پاسخ هیپوکسی HIF-1 $\alpha$  می‌باشد و در حمله تروفوبلاست و پاتوژنز پره‌اکلامپسی نقش دارد، همچنین FLT1، که sFlt-1 را بیان می‌کند نیز عامل اصلی افزایش فشارخون در مسیر انتهایی پره‌اکلامپسی است. ژن BCL6، در جفت و در PE زودرس دچار افزایش بیان می‌شود و توسط مسیرهای سیگنالینگ پروتئین‌کیناز فعال شده و تمایز تروفوبلاست را سرکوب می‌کند. در سال ۲۰۰۹ Lindheimer و همکاران تحقیقاتی بر روی اثر ژنتیک و PE انجام دادند و به این نتایج دست یافتند که خطر بروز پره‌اکلامپسی در زنانی که مادران آنها دچار PE بوده‌اند ۲۰٪ تا ۴۰٪ بیشتر بوده است و یا در زنانی که خواهران آنها دچار پره‌اکلامپسی بوده‌اند ۱۱٪ تا ۳۷٪ و در دوقلوها ۲۲٪ تا ۴۷٪ بیشتر بوده است<sup>[۷]</sup>.

### نقش اپیژنتیک در پره‌اکلامپسی

تغییرات اپیژنتیک به مجموعه تغییراتی در ژنوم گفته می‌شود که بدون تغییر در توالی نوکلئوتیدی ژنوم، بیان ژن را تغییر می‌دهد. این تغییرات نقش مهمی در بیان نواحی کدکننده و غیر کدکننده ایفا می‌کنند. یکی از مکانیسم‌های تغییرات اپیژنتیک، تغییر بیان Non-coding RNA می‌باشد، که این تغییرات به طور عمده در نواحی

<sup>۷</sup> Methylation  
<sup>۸</sup> Transposable Elements  
<sup>۹</sup> insulin-like growth factor-binding protein 5

<sup>۶</sup> Multifactorial disease  
<sup>۱</sup> Oxidative stress

حال حاضر حتی به عنوان یکی از قوی‌ترین نشانگرها برای تعریف سلول‌های تروفوبلاست اولیه سه ماهه اول در نظر گرفته می‌شود.<sup>[۱۵۱]</sup> از آنجایی که مطالعات بالینی و تجربی نقش مهم آنژیوژنز را در این بیماری تایید کرده‌اند، تحقیقات بر روی miRNAهای متعددی انجام و نشان داده شد که اینها نقش به‌سزایی در آنژیوژنز و بروز بیماری دارند. مطالعات ژائو و همکاران گزارش داد که miR-16، miR-29a و miR-144 در زنان مبتلا به PE افزایش یافته است.<sup>[۱۴]</sup> یک مطالعه اخیر گزارش داده است که miR-363 با PE زودرس مرتبط است و می‌تواند به عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه برای تشخیص PE زودرس و دیررس مورد استفاده قرار گیرد. درک بهتر نقش microRNAها در توسعه PE پتانسیل زیادی برای توسعه اهداف تشخیصی و درمانی برای PE ارائه می‌دهد.<sup>[۱۶]</sup>

### Long Non-coding RNAها و پره‌اکلامپسی

RNAهای طولانی غیر کدکننده (lncRNAها) بیان ژن را در سطح رونویسی و سطح پس از رونویسی تنظیم می‌کنند. در حال حاضر، شواهد متعددی وجود دارد که نشان می‌دهد lncRNAها با بروز و ایجاد تعدادی از بیماری‌ها، از جمله سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی و بیماری‌های عصبی مرتبط هستند. علاوه بر این، نتایج تحقیقات نشان داده است که lncRNAها در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی سلولی شرکت می‌کنند که شامل تکثیر سلولی، همراه با مهاجرت سلولی، آپوپتوز سلولی، غیرفعال سازی کروموزوم X و تمایز سلول‌های بنیادی می‌باشد. در مقایسه با بارداری طبیعی، lncRNAهای متفاوتی در جفت بیماران PE بیان شده که نشان می‌دهد این lncRNAها ممکن است با این بیماری مرتبط باشند. علاوه بر این، تحقیقات متعددی نشان داده‌اند که lncRNAها می‌توانند بر تأثیر بر عملکرد تروفوبلاست‌ها در پیشرفت PE شرکت کنند. محققان از مطالعات Transcriptomic برای شناسایی lncRNAهای مرتبط با PE استفاده کرده‌اند. از طریق تجزیه و تحلیل ریزآرایه<sup>[۱۲]</sup> و RNA Profiling، نشان دادند ۷۳۸ مورد از ۲۸۴۴۳ lncRNA دارای بیان متفاوت در جفت PE در مقایسه با حاملگی‌های طبیعی می‌باشند. آنها همچنین از بررسی ۴۰ بافت جفت PE و ۴۰ بافت جفت کنترل همسان با استفاده از qPCR گزارش کردند که بیان LOC391533، LOC284100 و CEACAMP8 در جفت بیماران پره‌اکلامپسی دچار افزایش می‌شود و مشخص شد که این lncRNAها نقش مهمی در ایجاد بیماری از طریق تنظیم و دخالت در آنژیوژنز دارند.<sup>[۱۷]</sup> lncRNAها همچنین می‌توانند سبب دیسپلازی جفت در اوایل بارداری با اثر بر H19-IGF2 در بافت‌های جفتی بیماران PE شوند.<sup>[۱۵]</sup> کاهش تکثیر تروفوبلاست، مهاجرت، تهاجم و آپوپتوز تحریک شده دلایل اصلی ایجاد PE می‌باشد. lncRNAها می‌توانند از طریق اصلاح عملکرد سلول‌های تروفوبلاست، بر ایجاد بیماری موثر باشند. افزایش RPAIN تهاجم تروفوبلاست را مهار کرده و همراه با القای آپوپتوز از طریق تنظیم C1q، موجب تشدید PE می‌شود.<sup>[۱۸]</sup> همچنین تنظیم مثبت

DNMT3A ثابت شده است و نتایج آن‌ها نشان دهنده هیپومتیلاسیون پروموتور و بیان بالای IGFBP5 در جفت پره‌اکلامپسی بوده است.<sup>[۱۲]</sup>

### تغییرات هیستونی

هیستون‌ها پروتئین‌هایی در هسته سلول‌های یوکاریوتی می‌باشند که با پیچش دور DNA در ایجاد کروموزوم‌ها نقش دارند. تغییرات هیستونی یک فرآیند اپیژنتیکی است که پروتئین‌های هیستون توسط آنزیم‌ها اصلاح می‌شوند و دچار تغییرات پس از ترجمه مانند: متیلاسیون هیستون، استیلاسیون، فسفوریلاسیون و یوبی کوئیتیناسیون می‌گردند. این تغییرات بیان ژن را از طریق تغییر درجه تراکم کروماتین، تغییر می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که تغییرات هیستونی نقش مهمی در رشد طبیعی جفت دارد. در طول بارداری این تغییرات اپیژنتیکی می‌توانند در پاسخ به شرایط هیپوکسی نیز رخ دهند. با این حال، مطالعات کمی به اهمیت تغییرات هیستونی در پره‌اکلامپسی پرداخته است.<sup>[۱۰]</sup>

### میکرو RNA و پره‌اکلامپسی

نتایج زیادی در مورد نقش miRNAها در پره‌اکلامپسی در ۱۰ سال اخیر به دست آمده است. miRNAهای بیان شده متفاوت مشخصه PE خفیف و شدید هستند. در بسیاری از موارد آنها ژن‌های مرتبط با مسیر سیگنالینگ را هدف قرار می‌دهند که منجر به فرآیندهای تغییر یافته‌ای می‌شود که مستقیماً در PE نقش دارند. سیستم ایمنی، آنژیوژنز<sup>[۱۱]</sup> و تکثیر و تهاجم تروفوبلاست و جفت، توسط miRNAها کنترل می‌شوند. میکرو RNAها، RNAهای کدکننده غیر پروتئینی هستند و حدود ۲۲ نوکلئوتید طول دارند و موجب خاموش شدن ژن‌ها در سطح پس از رونویسی می‌شوند. اعتقاد بر این است که میکروRNAها تقریباً بیان یک سوم از ژنوم انسان را تنظیم می‌کنند. پیشنهاد شده است که چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) در توالی‌های میکروRNAها نیز می‌تواند به طور بالقوه بر عملکرد تنظیم کننده آنها تأثیر بگذارد.<sup>[۱۳]</sup> مولکول‌های کلیدی درگیر در بیوژنز miRNA، مانند Drosha، Exportin 5، Dicer، Ago2 و پروتئین هلیکاز، در سلول‌های تروفوبلاست جفت شناسایی شده‌اند. تا کنون، بیش از ۶۰۰ miRNA در جفت انسان شناسایی شده است، از جمله miRNAهایی که از مناطق ژنی متیله شده منشا می‌گیرند، که بسیاری از آنها عمدتاً یا حتی تنها در جفت بیان می‌شوند. ژن‌های متیله شده معمولاً در مراحل حیاتی رشد فعال می‌شوند و در تمایز سلولی، رشد جنینی و جفتی نقش دارند. کلاستر microRNA کروموزوم ۱۹ (C19MC) که در ناحیه ی Chr19q13 قرار دارد، یکی از بزرگترین کلاسترهای miRNA انسان را تشکیل می‌دهد. C19MC، تقریباً به طور انحصاری در جفت بیان می‌شود، miRNAهایی که از C19MC به وجود می‌آیند، فراوان‌ترین miRNAهای بیان شده در تروفوبلاست‌های انسانی هستند. بیان C19MC بالا در

<sup>۱۱</sup> Angiogenesis  
<sup>۱۲</sup> Single Nucleotide Polymorphism (SNP)

این مطالعه مروری، ملاحظات اخلاقی در بر ندارد .

#### تعارض در منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ تضاد منافی وجود ندارد که بتوان آن را به عنوان آسیب رساندن به بی‌طرفی تحقیق گزارش شده تلقی کرد. همچنین این مقاله به مجله دیگری ارسال نشده است .

#### منابع مالی

این تحقیق هیچ کمک مالی خاصی از هیچ سازمان تأمین مالی در بخش عمومی، تجاری دریافت نکرد.

#### منابع:

1. Samaei SE, Vosoughi S, Taban E, Bagheri H1. Lyall F. RSC, Bulmer J.N. . Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: Relationship to clinical outcome. Hypertension. 2013;62:1046-54.
2. Sahai K, Saraswathy S, Yadav TP, Arora D, Krishnan M. Preeclampsia: Molecular events to biomarkers. Medical journal, Armed Forces India. 2017;73(2):167-74.
3. Mohammadi S, Pазhohideh Z, Abedi P, Maraqi E. Evaluation of Risk Factors in Preeclamptic Patients Admitted to 22 Bahman Hospital of Masjed Soleiman 2006-2010. The Iranian journal of obstetrics, gynecology and Infertility. September 2012; Vol. 15, No. 16, pp. 20-28.
4. Yang C, Baker PN, Granger JP, Davidge ST, Tong C. Long-Term Impacts of Preeclampsia on the Cardiovascular System of Mother and Offspring. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). ۲۰۲۳;۸۰(۹):۱۸۲۱-۳۳.
5. Wu S, Xie H, Su Y, Jia X, Mi Y, Jia Y, et al. The landscape of implantation and placentation: deciphering the function of dynamic RNA methylation at the maternal-fetal interface. Frontiers in endocrinology. ۲۰۲۳;۱۴:۱۲۰۵۴۰۸.
6. von Wolff M, Germeyer A, Nawroth F. Fertility preservation for non-medical reasons: controversial, but increasingly common. Deutsches Arzteblatt international. ۲۰۱۵;۱۱۲(۳):۲۷-۳۲.

در *lncRNA CCAT1* همراه با کاهش سطح *CDK4* در پره‌اکلامپسی شدید مشاهده شده است. افزایش بیان *lncRNA PRNCR1* نیز در *PE*، از طریق تنظیم مسیر سیگنالینگ پروتئین‌کیناز فعال شده با میتوزن (*MAPK*) است<sup>[۱۹]</sup>. *lncRNA STOX2-IT3* نیز تمایز و مهاجم تروفوبلاست‌ها را از طریق تنظیم *STOX2* کاهش می‌دهد و به دنبال آن به تشدید شدن *PE* کمک می‌کند<sup>[۱۸]</sup>. تحقیقات دیگری نشان داده است کاهش *lncRNA MEG3* پتانسیل مهار مهاجرت سلولی، القای آپوپتوز سلولی و افزایش بیان *NF-κB*، کاسپاز ۳ و *Bax* را به همراه دارد که باعث دیسپلازی شریان رحمی می‌شود و می‌تواند باعث استعداد ابتلا به این بیماری گردد<sup>[۲۰]</sup>. از دیگر ارتباط بین *lncRNA* با بیماری *PE* می‌توان به نقش *lncRNA* ها در ارتباط با تلومر اشاره کرد، تلومرها دارای ساختار نوکلئوپروتئینی متشکل شده از توالی تکراری *TTAGGG* در انتهای کروموزوم یوکاریوت‌ها هستند و وظیفه آنها حفاظت از انتهای کروموزوم می‌باشد. به طور کلی، طول تلومرها در هر بار تقسیم سلولی دایما کاهش می‌یابد. اگر طول تلومرها از حد مشخصی کوتاه تر شود، می‌تواند سبب پیری سلول، آپوپتوز و سرطان شود. تلومرها در ناحیه ساب تلومریک نزدیک انتهای کروموزوم به *RNA* غیر کدکننده *lncRNA* به نام *TERRA*<sup>۱۳</sup> رونویسی می‌شوند. *TERRA* در تنظیم طول تلومرها و مهار آنزیم تلومراز نقش دارد. فعالیت تلومراز منجر به سنتز و حفظ توالی‌های تلومریک در انتهای کروموزوم می‌شود. در بیماران با فشارخون بالا، طول تلومر کوتاه‌تر گزارش شده است؛ به عبارت دیگر فشارخون بالا با طول کوتاه تلومر و فعالیت پایین آنزیم تلومراز در ارتباط است. در مطالعات انجام شده تلومرها با طول کوتاه تر در پره‌اکلامپسی یافت شده است و افزایش سطح تراکم تلومر در جفت پره‌اکلامپسی مشاهده شده است<sup>[۲۱]</sup>.

#### نتیجه گیری

با توجه به مرور تحقیقات پیشین، به این نتیجه رسیدیم که-*Non coding RNA* (*lncRNA* ها و میکرو *RNA* ها) می‌توانند از طریق تغییرات در عملکرد بیولوژیکی تروفوبلاست‌ها، تنظیم ایمنی، تنظیم اپیژنتیک و متابولیسم انرژی بر وقوع و تشدید پره‌اکلامپسی تأثیر بگذارند. ما اهمیت بالینی *ncRNA* ها را به عنوان نشانگرهای زیستی برای تشخیص *PE* و مشارکت‌های ایجاد شده در پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی و تنظیم اپیژنتیکی را مورد بحث قرار دادیم. ما معتقدیم که مطالعات بیشتری درباره نقش مهم اپیژنتیک و ارتباط آن با بیماری پره‌اکلامپسی در آینده لازم است صورت گیرد، تا بتواند کمک قابل توجهی به روند درمان و تشخیص این اختلال مهم کند، زیرا ارزش بالینی *ncRNA* ها را به عنوان نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی *PE* بسیار زیاد می‌باشد .

#### تأییدیه اخلاقی

<sup>۱۳</sup> Telomeric repeat-containing RNA (*TERRA*)

- association data implicate fetal/maternal adaptations contributing to clinical outcomes in preeclampsia. *Epigenomics*. ۲۰۱۹;۱۱(۹):۱۰۰۳-۱۹.
۱۶. Abdelazim SA, Shaker OG, Aly YAH, Senousy MA. Uncovering serum placental-related non-coding RNAs as possible biomarkers of preeclampsia risk, onset and severity revealed MALAT-1, miR-363 and miR-17. *Scientific reports*. 2022;12(1):1249.
  ۱۷. Redman CWG, Staff AC, Roberts JM. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2s):S907-s27.
  ۱۸. Sun N, Qin S, Zhang L, Liu S. Roles of noncoding RNAs in preeclampsia. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2021;19(1):100.
  ۱۹. Zhao Y, Zong F. Inhibiting USP14 ameliorates inflammatory responses in trophoblast cells by suppressing MAPK/NF-κB signaling. *Immunity, inflammation and disease*. 2021;9(3):1016-24.
  ۲۰. Yang X, Meng T. Long Noncoding RNA in Preeclampsia: Transcriptional Noise or Innovative Indicators? *BioMed research international*. 2019;2019:5437621.
  ۲۱. Rahimi G, hoseini Asl S, Marghoub M, Seifolehi H, Amini F, Shahabzadegan S. LncRNA TERRA expression level and telomere length in placenta samples of healthy and preeclampsia women. *The Iranian journal of obstetrics, gynecology and Infertility*. May 2020; Vol. 32, No. 2, pp. 9-۹۹.
  ۲۲. Ye YZ, Zhou QJ, Xiao XR, Xiong Y, Li XT. [Latest Findings on Prediction and Prevention of Preeclampsia]. *Sichuan da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Sichuan University Medical science edition*. 2022;53(6):1012-5.
  ۲۳. Jafari A, Reisi S, Parchami Sh, Ghatreh K, Amiri N, Miraj S. The Association of Serum Levels of Folic Acid and Homocysteine in Pregnant Women with Preeclampsia. *The Iranian journal of obstetrics, gynecology and Infertility*. June 2014; Vol. 17, No. 104, pp. ۱۱-۱۷.
  ۲۴. Zhu L, Lv R, Kong L, Cheng H, Lan F, Li X. Genome-Wide Mapping of 5mC and 5hmC Identified Differentially Modified Genomic Regions in Late-Onset Severe Preeclampsia: A Pilot Study. *PloS one*. ۲۰۱۵;۱۰(۷):e۰۱۳۴۱۱۹.
  ۲۵. Vasconcelos S, Caniçais C, Chuva de Sousa Lopes SM, Marques CJ, Dória S. The role of DNA hydroxymethylation and TET enzymes in placental development and pregnancy outcome. *Clinical epigenetics*. 2023;15(1):66.
  ۲۶. Crosley EJ DC, Beristain AG, Christians JK. IGFBP-4 and -5 are expressed in first-trimester villi and differentially regulate the migration of HTR-8/SVneo cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014.
  ۲۷. Jia Y, Li T, Huang X, Xu X, Zhou X, Jia L, et al. Dysregulated DNA Methyltransferase 3A Upregulates IGFBP5 to Suppress Trophoblast Cell Migration and Invasion in Preeclampsia. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. ۲۰۱۷;۶۹(۲):۳۵۶-۶۶.
  ۲۸. Nomura Y, John RM, Janssen AB, Davey C, Finik J, Buthmann J, et al. Neurodevelopmental consequences in offspring of mothers with preeclampsia during pregnancy: underlying biological mechanism via imprinting genes. *Archives of gynecology and obstetrics*. ۲۰۱۷;۲۹۵(۶):۱۳۱۹-۲۹.
  ۲۹. Zhao Z, Kelle H, Moley T, Gronowski A. Diagnostic potential for miRNAs as biomarkers for pregnancy-specific diseases. *Clinical Biochemistry*. 2013; 46(10): 953-960.
  ۳۰. Wang T, Xiang Y, Zhou X, Zheng X, Zhang H, Zhang X, et al. Epigenome-wide