RNA‌هاي حلقوي: نشانگرهاي زيستي جديد و جذاب در پيش‌آگهي بيماري‌هاي قلبي عروقي

محسن قياسي\***[[1]](#footnote-1)**، پيمان خيرانديش زرندي**[[2]](#footnote-2)**، عبدالرضا دياني **[[3]](#footnote-3)**

تاريخ دريافت 02/08/1403 تاريخ پذيرش 13/09/1403

چکيده

در سال‌هاي اخير، دنياي زيست‌شناسي شاهد کشف مولکول‌هاي جديدي با عملکردهاي شگفت‌انگيز بوده است. يکي از اين مولکول‌ها، RNAهاي حلقوي (CircRNAs) است که جزعي از خانواده بزرگ RNA غير کد کننده (Noncoding RNA) محسوب مي‌شوند. اين RNAها در بافت‌هاي بدن به‌وفور وجود دارند. اين مولکول‌هاي زيستي در سيتوپلاسم يافت مي‌شوند يا در اگزوزوم‌ها ذخيره مي‌شوند، جايي که تحت تأثير اگزونوکلئازهاي RNA سلولي قرار نمي‌گيرند. برخلاف ساير RNAهاي خطي، اين RNAها انتهاي آزاد ندارند. بنابراين، آن‌ها در مقايسه با رونوشت‌هاي خطي از ساختار پايدارتري برخوردار مي‌باشند. اين خصوصيات منحصربه‌فرد آن‌ها را تبديل به کانديداي ايده‌آل جهت استفاده به‌عنوان نشانگرهاي زيستي معطوف ساخته است. امروزه به‌خوبي ثابت شده است که اين RNAهاي منحصريه فرد نقش مهمي در تنظيم بيان ژن ايفا مي‌کنند. علاوه بر اين، مطالعات نشان داده‌اند که RNAهاي حلقوي نقش غيرقابل‌انکاري در طيف گسترده‌اي از فرآيندهاي زيستي مانند تکثير سلولي، آپوپتوز، پيري و غيره بر عهده دارند. درواقع، RNAهاي حلقوي به‌عنوان اسفنج‌هاي ميکرو RNA (MicroRNA sponges) توصيف مي‌شوند. اين مکانيسم RNAهاي حلقوي که به‌طور بالقوه در سرطان‌ها موردمطالعه قرار گرفته است، مي‌تواند به‌عنوان يک نشانگر زيستي مهم در ساير بيماري‌ها به‌ويژه بيماري‌هاي قلبي عروقي (Cardiovascular diseases) در نظر گرفته شود. بررسي حاضر قصد دارد به ارزيابي نقش RNAهاي حلقوي به‌عنوان يک نشانگر زيستي در پيش‌آگاهي بيماري‌هاي قلبي عروقي بپردازد.

**کليدواژه‌ها:** RNAهاي حلقوي، بيماري‌هاي قلبي عروقي، نشانگر زيستي

**مجله مطالعات علوم پزشکي، دوره سي و پنجم، شماره هفتم، ص 603-586، مهر 1403**

**آدرس مکاتبه**: تهران، خيابان ولي‌عصر (عج)، انستيتو آموزشي، تحقيقاتي و درماني قلب و عروق شهيد رجايي. تلفن: 02123923293

Email: m\_ghiasi@rhc.ac.ir

مقدمه

علي‌رغم پيشرفت‌هاي روزافزون در پزشکي، بيماري‌هاي قلبي عروقي همواره يکي از عمده‌ترين عوامل اصلي مرگ‌ومير در سراسر جهان هستند. ارزيابي‌هاي اخير نشان داده‌اند که بيماري‌هاي قلبي عروقي و سرطان مجموعاً مسئول ده‌ها ميليون مرگ در سراسر جهان در سال هستند (1, 2). بر اساس آخرين تخمين‌هاي سازمان جهاني بهداشت (WHO)، بيماري‌هاي قلبي عروقي عامل 9/17 ميليون مرگ‌ومير در سال 2019 بوده است که 32 درصد از کل مرگ‌وميرهاي جهاني را تشکيل مي‌دهد (3). البته اين آمار به‌زودي افزايش خواهد يافت زيرا در زمان همه‌گيري بيماري کرونا ويروس 2019[[4]](#footnote-4) به دليل مشکلات نشاءت گرفته از آن، شاهد تأخير در تشخيص بيماري‌هاي قلبي عروقي و سرطان بوديم (4). علت بيماري‌هاي قلبي عروقي بيشتر تحت تأثير عوامل ژنتيکي، محيطي و سبک زندگي بيماران است (5). باوجود افزايش روزافزون روش‌هاي نوين در درمان بيماري‌هاي قلب و عروق ازجمله استفاده از سلول‌هاي بنيادي (6) و پچ‌هاي قلبي (7)، بااين‌وجود پيشگيري و تشخيص به‌موقع اين بيماري اولويت اصلي محسوب مي‌گردد.

فرآيند تشخيص مناسب براي بيماري‌هاي قلبي عروقي معمولاً نياز به روش‌هاي شديد و تهاجمي براي فرد دارد. اين فرآيند تشخيصي اغلب توسط چندين متخصص انجام مي‌شود و مي‌تواند شامل چندين تجزيه‌وتحليل نمونه‌هاي بيولوژيکي مانند: خون، ادرار و مدفوع باشد. علاوه بر اين، براي تشخيص صحيح و به‌موقع، آزمايش‌هاي جامع تصويربرداري و فعاليت‌هاي بدني مانند تست ورزش نيز انجام مي‌شود (8). اين روش‌هاي تشخيصي مي‌توانند زمان‌بر و پرهزينه باشند و هزينه‌هاي سرانه مراقبت‌هاي بهداشتي سالانه را به‌طور چشمگيري افزايش دهند. علاوه بر اين، مي‌تواند باعث ايجاد استرس جسمي، روحي و رواني در بيماران شود (8-10). با توجه به اين مسائل، نياز به شناسايي و توسعه نشانگرهاي زيستي پيش‌بيني کننده براي بيماري‌هاي قلبي عروقي وجود دارد. اگر بتوان نشانگرهاي زيستي هشداردهنده اوليه را شناسايي نمود، پزشکان به‌راحتي مي‌توانند آزمايش دوره‌اي را به افراد با ريسک خانوادگي يا محيطي بالا توصيه کنند تا مراحل اوليه بيماري‌هاي قلبي عروقي را قبل از ايجاد بيماري شناسايي کنند. يکي از اين نشانگرهاي زيستي که اخيراً موردتوجه بسياري قرار گرفته است، RNAهاي غير کد کننده به‌ويژه RNAهاي حلقوي هستند.

مطالعات نشان داده‌اند که حدود 20 درصد از اسيدهاي نوکلئيک موجود در ژنوم انسان به پروتئين‌ها رمزگذاري شده‌اند، در حاليکه حجم زيادي از ژنوم از اسيدهاي نوکلئيک غير کد کننده تشکيل شده است که ماده تاريک[[5]](#footnote-5) ژنوم در نظر گرفته مي‌شود (11). بااين‌حال، نقش RNAهاي غير کد کننده را نمي‌توان به‌راحتي ناديده گرفت. نقش RNAهاي غير کد کننده در طيف گسترده‌اي از فعاليت‌هاي بيولوژيکي، فيزيولوژيکي و همچنين در بسياري از فرآيندهاي بيماري پاتولوژيک در بدن انسان ثابت شده است (12). اهميت و نقش اساسي RNAهاي غير کد کننده در تنظيم بيان ژن به‌منظور توسعه بافت قلب در مطالعات متعددي شناسايي شده است (13, 14). در سال 1976 براي اولين بار گونه جديدي از RNA کشف شد که تفاوت ساختاري جالبي با ساير RNAها داشت. اين RNAها در ويروس‌هاي گياهي شناسايي شدند و به دليل ويژگي غيرخطي آن‌ها که به دليل اتصال انتهاي ʹ3 به انتهاي ʹ5 و تشکيل يک حلقه پايدار دايره‌اي است، آن‌ها را RNAهاي حلقوي ناميدند (15-17). RNAهاي حلقوي، RNAهاي تک‌رشته‌اي هستند که در سلول‌هاي يوکاريوتي و رونوشت يوکاريوتي يافت مي‌شوند. اين RNAها پايدار هستند و در بين گونه‌ها حفظ مي‌شوند (18). برخلاف RNAهاي خطي که در سلول‌هايي با کلاهک ʹ5 و دم ʹ3 يافت مي‌شوند، RNAهاي حلقوي ساختارهاي حلقه‌اي دارند که در آن انتهاي ʹ5 و ʹ3 به‌صورت کووالانسي به هم متصل شده‌اند (19). بر اساس مکانيسم سنتز، RNAهاي حلقوي را مي‌توان به چهار دسته اصلي طبقه‌بندي کرد. RNAهاي حلقوي اگزونيک[[6]](#footnote-6)، RNAهاي اينترونيک حلقوي[[7]](#footnote-7)، RNAهاي حلقوي اگزون-اينترون[[8]](#footnote-8) و RNAهاي حلقوي بين ژني[[9]](#footnote-9) (19, 20). پيشرفت‌هاي حاصل‌شده در دهه گذشته با افزايش توانايي فناوري‌هاي توالي يابي RNA، تعداد RNAهاي حلقوي شناسايي‌شده در جهان را افزايش داده است (17, 21, 22).

امروزه شناسايي و اندازه‌گيري RNAهاي حلقوي با استفاده از طيف وسيعي از فن‌هاي مولکولي ازجمله روش‌هاي بر پايه PCR مانند ligation-based PCR، توالي يابي [[10]](#footnote-10) RNA و فن‌هاي هيبريداسيون درجا انجام مي‌گردد. با استفاده از طيف وسيعي از اين فن‌هاي مولکولي مي‌توان تجسم و کمي‌سازي RNAهاي حلقوي را در سلول‌ها امکان‌پذير ساخت و بينش‌هايي را در مورد عملکردهاي بيولوژيکي آن‌ها ارائه کرد (23-25). تحقيقات به‌خوبي نشان داده‌اند که RNAهاي حلقوي مي‌توانند با RNAهاي پيام‌رسان براي مکان‌هاي اتصال هدف روي ميکرو RNAها[[11]](#footnote-11) براي تأثير بر بيان ژن رقابت کنند. اما مکانيسم دقيق عملکرد مولکولي اکثر RNAهاي حلقوي هنوز مشخص نيست. مطالعات نشان داده است که ارتباط منفي بين تکثير سلولي و فراواني RNAهاي حلقوي وجود دارد. اين بدان معني است که بيان RNAهاي حلقوي در سلول‌ها و بافت‌هاي در حال تکثير، ازجمله سلول‌هاي سرطاني، در مقايسه با سلول‌هاي تمايز نهايي کمتر است (26). مطالعات انجام‌شده در سال‌هاي اخير نشان مي‌دهد که RNAهاي حلقوي در بيماري‌هاي مهمي مانند: بيماري‌هاي خودايمني (27)، پارکينسون (28)، بيماري‌هاي گلومرولي (29)، بيماري‌هاي ريوي (30)، سندرم تخمدان پلي کيستيک (31)، و بسياري از سرطان‌ها نقش دارند (32-34) و مي‌تواند به‌عنوان نشانگرهاي زيستي براي شناسايي بيماران استفاده شود.

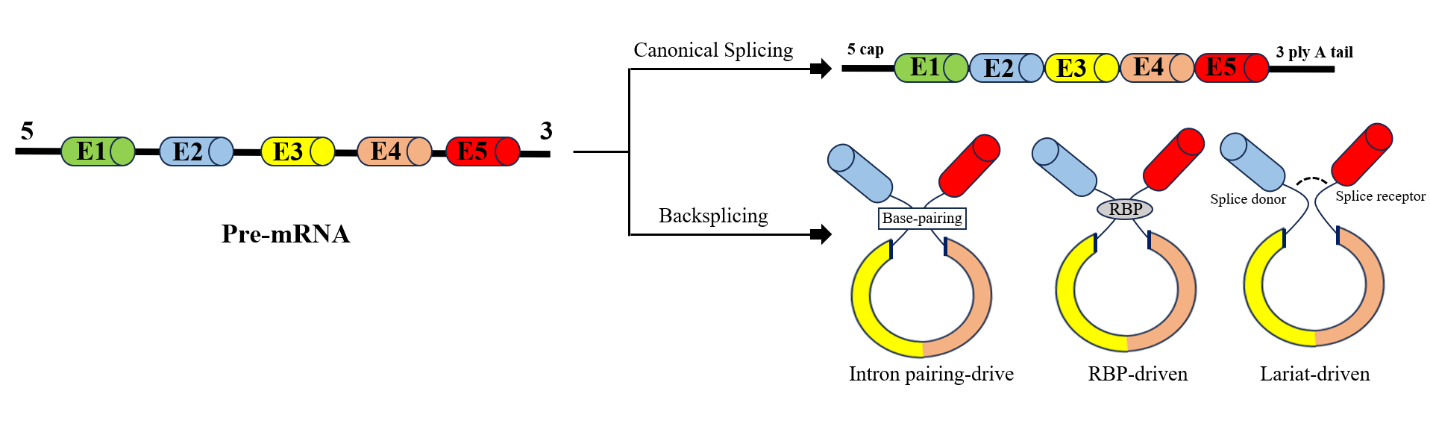
شواهدي وجود دارد که نشان مي‌دهد RNAهاي حلقوي ممکن است با تعدادي از بيماري‌هاي قلبي عروقي ازجمله بيماري عروق کرونر قلب، انفارکتوس ميوکارد، تصلب شرايين، هيپرتروفي قلب، نارسايي قلبي، کارديوميوپاتي متسع و آريتمي مرتبط باشند (35-37). البته بايد به اين موضوع توجه داشت که استفاده از RNAهاي حلقوي به‌عنوان نشانگر زيستي با چالش‌هايي ازجمله محدوديت‌هاي فني، چالش‌هاي بيوانفورماتيکي، الگوهاي بيان خاص و غيره همراه است. اين چالش‌ها نياز به فن‌هاي تشخيص پيشرفته و درک عميق‌تري از RNAهاي حلقوي را براي استفاده کامل از پتانسيل آن‌ها به‌عنوان نشانگرهاي زيستي در تحقيقات باليني برجسته مي‌کند (38). شواهد موجود نشان مي‌دهد که RNAهاي حلقوي مي‌توانند در توسعه بيماري‌هاي قلبي عروقي و شناسايي آن‌ها نقش داشته باشند، بنابراين، مطالعه دقيق‌تر مکانيسم‌هاي عملکرد و پتانسيل تشخيصي RNAهاي حلقوي در بيماري‌هاي قلبي عروقي، مي‌تواند گامي مهم در جهت توسعه روش‌هاي درماني جديد و بهبود کيفيت زندگي بيماران باشد. هدف بررسي حاضر خلاصه کردن دانش فعلي در مورد جنبه‌هاي بيولوژيکي RNAهاي حلقوي و برجسته کردن پيشرفت تحقيقات فعلي در مورد مکانيسم‌هاي زيربنايي عملکرد RNAهاي حلقوي در بيماري‌هاي قلبي عروقي است. علاوه بر اين، ما قصد داريم توجه محققان و خوانندگان اين مقاله را به استفاده از اين RNAهاي حلقوي به‌عنوان نشانگرهاي زيستي براي بيماري‌هاي قلبي عروقي جلب کنيم.

**تشکيل و بيوژنز RNAهاي حلقوي**

باوجود توجه بسيار زيادي که اخيراً به RNAهاي حلقوي شده است، کشف آن‌ها به بيش از 40 سال قبل باز مي‌گردد. RNAهاي حلقوي براي اولين بار در نوعي آدنوويروس موشي (15) و در ويروس‌هاي بيماري‌زاي گياهي به نام ويروئيدها (39) کشف شدند. شواهد فيزيکي اوليه وجود شکل دايره‌اي از RNA با تجزيه‌وتحليل ميکروسکوپ الکتروني از بخش سيتوپلاسمي سلول‌هاي يوکاريوتي هلا (HeLa cell) در سال 1979 (40) و بعداً در سال 1986 هنگامي‌که آن‌ها در ويروس هپاتيت دلتا (Hepatitis delta virus (HDV)) شناسايي شدند به دست آمد (41)**.** در اواخر دهه 1990 و دهه 2000، چندين مطالعه ديگر نشان داد که ژن‌هاي توليدکننده RNAهاي حلقوي در سلول‌هاي يوکاريوتي از مگس تا پستانداران ازجمله انسان گسترش يافته است (42).

مکانيسم دقيق تشکيل RNAهاي حلقوي هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. اما گفته مي‌شود که RNAهاي حلقوي از پيرايش متعارف RNAهاي پيام‌رسان پيش‌ساز (Precursor mRNA)، با واسطه RNA پليمراز II ايجاد شده‌اند (43-45). شکل1 نماي شماتيکي از سنتز RNAهاي حلقوي را به تصوير مي‌کشد. روند پيرايش پيش‌ساز RNAهاي پيام‌رسان در يوکاريوت‌هاي متعارف توسط ماشين اسپلايسوزومي صورت مي‌گيرد تا اينترون‌ها را حذف کرده و اگزون‌ها را به هم متصل کند، که منجر به تشکيل يک RNA خطي با قطبيت ʹ5-ʹ3 مي‌شود. بيشتر RNAهاي حلقوي در طي فرآيند پيرايش برگشتي (Backsplicing) توليد مي‌شوند که اين فرآيند از ترتيب متعارف ʹ5-ʹ3 پيروي نمي‌کنند و عموماً توسط ماشين اسپلايسوزومي يا توسط ريبوزيم‌هاي گروه I و II کاتاليز مي‌شوند. RNAهاي حلقوي به دليل داشتن پيوندهاي کووالانسي بسته، از همتايان خطي خود متمايز هستند زيرا ساختارهاي انتهايي معمول (مانند کلاهک ʹ5 يا دنباله پلي‌آدنيله را ندارند. مهار اسپلايسوزوم متعارف توسط مهارکننده پيرايش RNAهاي پيام‌رسان پيش‌ساز، سطوح RNAهاي حلقوي و همچنين سطوح رونويسي خطي پيرايش شده را کاهش مي‌دهد که اين موضوع دليلي براي نقش اسپلايسوزوم در بيوژنز RNAهاي حلقوي ارائه مي‌دهد.

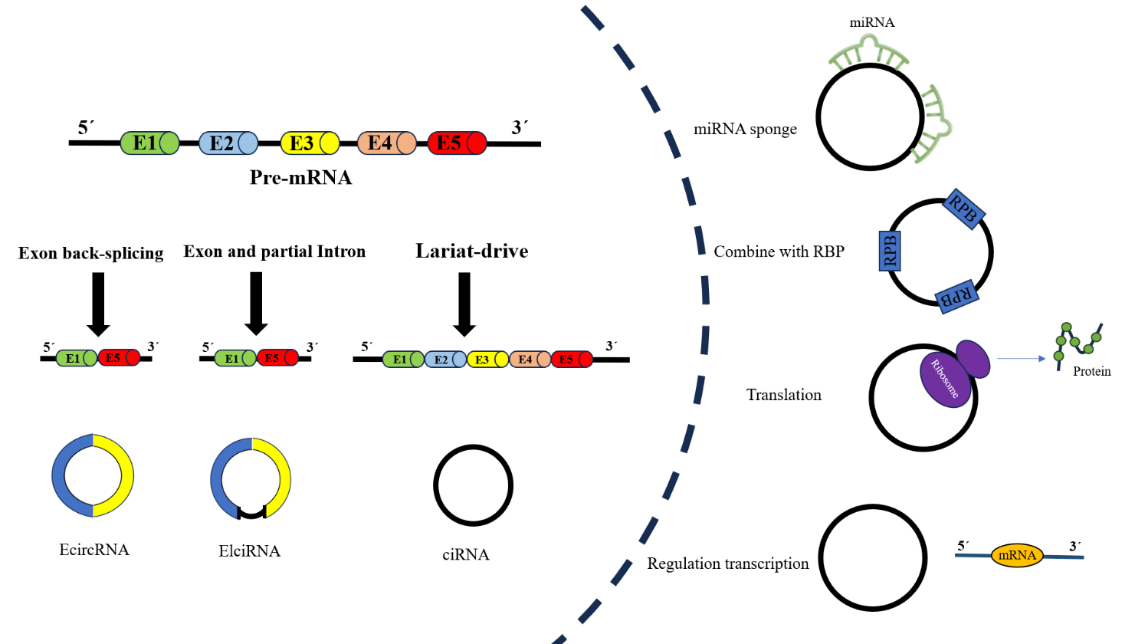
بيان RNAهاي حلقوي هميشه با سطح بيان رونويسي خطي که RNAهاي حلقوي از آن مشتق شده است، همبستگي ندارد، که نشان مي‌دهد بيان RNAهاي حلقوي تنظيم شده است و اسپلايسوزوم بايد بتواند بين پيرايش مستقيم، يعني پيرايش خطي متداول، و پيرايش برگشتي تمايز قائل شود (46, 47). RNAهاي حلقوي ممکن است از اگزون‌ها يا اينترون‌ها به وجود آيند که منجر به تشکيل سه نوع مختلف RNAهاي حلقوي مي‌شود؛ RNAهاي حلقوي اگزوني، اينتروني و اگزون-اينترون. تشکيل RNAهاي حلقوي اگزوني نتيجه پيرايش RNAهاي پيام‌رسان پيش‌ساز است زماني که اهداکننده پيرايش ʹ3 به گيرنده پيرايش ʹ5 متصل شده و يک RNA حلقوي اگزوني را تشکيل مي‌دهد. در برخي موارد، اين اتفاق با يک اگزون واحد رخ مي‌دهد، در حاليکه در موارد ديگر شروع يک اگزون بالادستي به پايان يک اگزون پايين‌دستي پيرايش مي‌شود و RNA مياني حلقوي شده، RNAهاي حلقوي از چندين اگزون توليد مي‌کند. به‌طور جايگزين، اگر اينترون بين اگزون‌ها حفظ شود، رونويسي حلقوي حاصل به‌عنوان RNA حلقوي اگزون-اينترون شناخته مي‌شود. نهايتاً، اين RNAهاي حلقوي اينتروني تشکيل يافته در برابر تجزيه توسط برخي از آنزيم‌ها مقاومت از خود نشان مي‌دهند. RNAهاي حلقوي اينتروني داراي يک پيوند يکتا ʹ5-ʹ2 هستند که آن‌ها را از RNAهاي حلقوي اگزوني متمايز مي‌کند. تشکيل RNAهاي حلقوي اينتروني به توالي‌هاي غني از GU در نزديکي سايت پيرايش ʹ5 و توالي‌هاي غني از C در نزديکي نقطه شاخه‌اي وابسته است. در طي فرآيند، دو بخش ابتدا به يک حلقه متصل مي‌شوند، توالي‌هاي اگزوني و اينتروني در بخش اتصال توسط اسپلايسوزوم بريده مي‌شوند و اينترون‌هاي باقي‌مانده به هم متصل مي‌شوند تا RNA حلقوي اينتروني را تشکيل دهند (48).

****

**شکل (1):** شماتيکي از مراحل بيوژنز RNAهاي حلقوي

**نقش و عملکرد RNAهاي حلقوي**

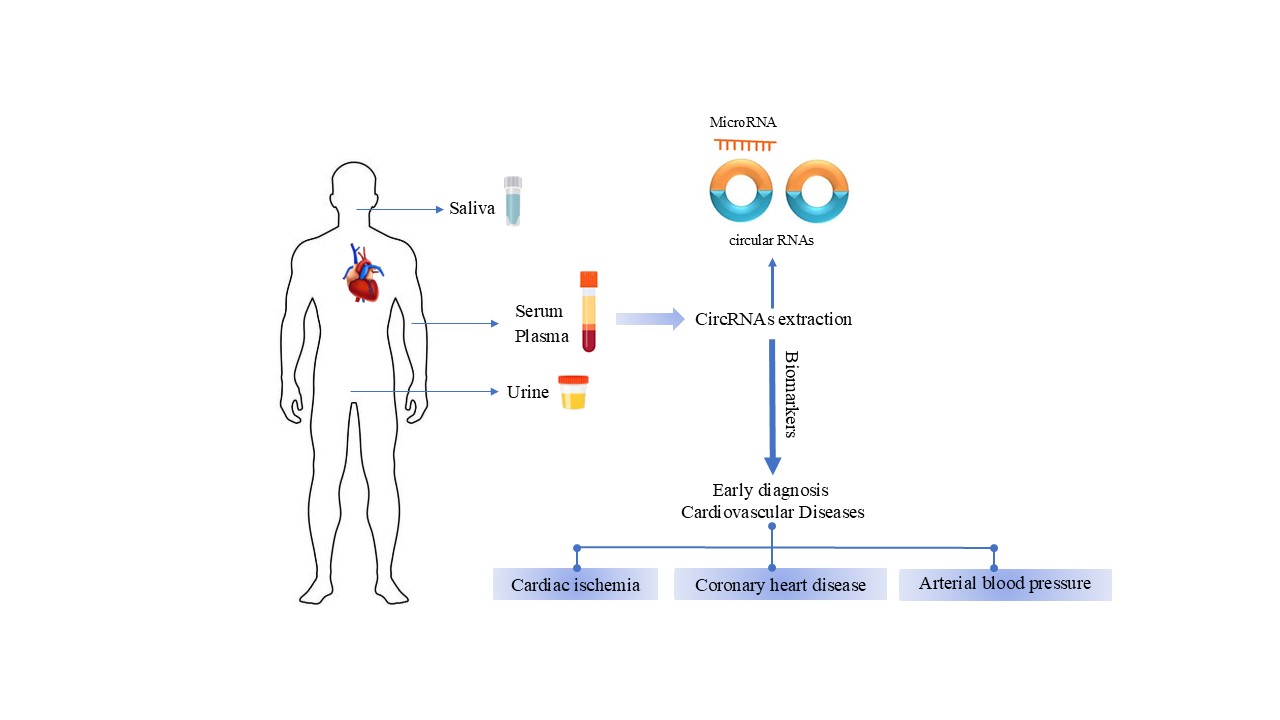
تاکنون چندين عملکرد بالقوه به RNAهاي حلقوي نسبت داده شده است. مطالعات نشان داده‌اند که RNAهاي حلقوي مي‌توانند به‌عنوان اسفنج‌هاي ميکرو RNA (MicroRNA sponges) عمل کنند و پيرايش يا رونويسي را تعديل کنند. اين موضوع بيان ژن‌هاي والدين را تنظيم مي‌کند (16, 43, 49). شکل 2 نقش و عملکرد RNAهاي حلقوي را نمايان مي‌سازد. تحقيقات ثابت کرده است که RNAهاي حلقوي به‌عنوان اسفنج‌هاي ميکرو RNA عمل مي‌کنند. بنابراين، وجود يا عدم وجود RNAهاي حلقوي بر فعاليت ميکرو RNAها تأثير مي‌گذارد (50). درواقع، مي‌توان گفت که RNAهاي حلقوي مي‌توانند به‌صورت رقابتي به ميکرو RNAها متصل شوند و در نتيجه منجر به کاهش مولکول‌هاي ميکرو RNA شوند. RNAهاي حلقوي مکان‌هاي اتصال زيادي براي ميکرو RNAها دارند، بنابراين مي‌توانند ميکرو RNAها را مانند يک اسفنج جذب کنند (16, 17). ما مي‌دانيم که ميکرو RNAها بيان ژن را تنظيم مي‌کنند. درواقع، ميکرو RNAها بيان ژن را با جفت شدن جزئي با RNA پيام‌رسان UTR مکمل تنظيم مي‌کنند. همان‌طور که گفته شد، مکان‌هاي اتصال ميکرو RNA در RNAهاي حلقوي وجود دارد. ميکرو RNA جذب‌شده در اسفنج RNAهاي حلقوي نمي‌تواند به RNA پيام‌رسان هدف خود متصل شود و توانايي خود را براي سرکوب بيان ژن از دست مي‌دهد و در نتيجه بيان RNA پيام‌رسان هدف آن افزايش مي‌يابد. بنابراين اين موضوع يکي از نقش‌هاي بسيار مهم RNAهاي حلقوي را در تنظيم بيان ژن نشان مي‌دهد. در سال 2013، گزارش شد که ciRS-7 يا CRD1as، توليدشده از ژن CDR1، حاوي بيش از 70 محل اتصال حفاظت‌شده براي ميکرو RNA-7 است (16, 17). CRD1as RNA به پروتئين Argonaut2 (AGO2) و ميکرو RNA متصل مي‌شود و يک کمپلکس خاموش‌کننده ايجاد مي‌کند که باعث خاموشي ژن مي‌شود (51).



**شکل (2):** شماتيک عملکرد RNAهاي حلقوي در سلول، اسفنج‌هاي ميکرو RNA، ترکيب با RBP، ترجمه و تنظيم رونويسي

**نقش RNAهاي حلقوي در وقوع و پيش‌آگهي بيماري‌هاي قلبي عروقي**

مجموعه‌اي از شواهد براي نقش RNAهاي حلقوي به‌عنوان يک کلاس از RNA غير کد کننده در سطح پس از رونويسي در بيماري‌هاي قلبي عروقي وجود دارد (52, 53). نقش و مکانيسم انواع RNAهاي حلقوي در بيماري‌هاي قلبي عروقي در جدول 1 فهرست شده است. در بسياري از بيماري‌ها ازجمله بيماري‌هاي قلبي عروقي، شاهد تغييراتي در بيان ژن‌ها هستيم. اعتقاد بر اين است که RNAهاي حلقوي مي‌توانند بيان ژن را در بيماري‌هاي قلبي عروقي از طريق يک محور RNAهاي حلقوي-ميکرو RNA-RNA پيام‌رسان تنظيم کنند، RNAهاي حلقوي به‌عنوان اسفنج‌هاي ميکرو RNA يا به‌عنوان آنتاگونيست‌هاي پروتئين عمل مي‌کنند و در چندين فرآيند بيولوژيکي مهم مانند رشد و تقسيم سلولي، مهاجرت سلولي، تمايز و آپوپتوز سلولي و غيره نقش دارند (54, 55). توالي يابي عميق (Deep Sequencing) بافت قلب وجود و بيان RNA حلقوي را در بافت قلب نشان مي‌دهد. در سال 2017 با استفاده از ابزارهاي توالي يابي RNA و بيوانفورماتيک، وجود انواع مختلف RNAهاي حلقوي در قلب به اثبات رسيد. در اين مطالعه مشخص شد که تعداد 15318 RNA حلقوي در قلب انسان و تعداد 3017 RNA حلقوي در قلب موش در طي يک دوره تمايز 28 روزه بيان مي‌شوند (56). مطالعات نشان داده‌اند که تعدادي از RNAهاي حلقوي از ژن‌هاي مرتبط با بيماري‌هاي قلبي عروقي مانند Ryr2، Ttn و Dmd توليد مي‌شوند (57, 58). Zou و همکاران نشان دادند که RNAهاي حلقوي در قلب انسان سالم و بيمار به‌طور متفاوت بيان مي‌شوند، اين موضوع مي‌تواند نقش RNAهاي حلقوي را در توسعه بيماري نشان دهد (59). از سوي ديگر بررسي‌ها نشان داده است مي‌توان RNAهاي حلقوي را به‌عنوان بيومولکول‌هاي شاخص از مايعات بيولوژيک ازجمله بزاق، ادرار، سرم و پلاسما جداسازي نمود و پس از بررسي مولکولي محققان قادر هستند از RNAهاي حلقوي به‌عنوان نشانگرهاي زيستي در پيش‌آگهي بيماري‌هاي قلبي عروقي بهره‌برداري نمايند (شکل 3). وجود RNAهاي حلقوي در اين مايعات امکان نظارت غيرتهاجمي بر وضعيت بيمار را فراهم مي‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که RNAهاي حلقوي خاص در بيماران مبتلا به بيماري‌هاي قلبي عروقي در مقايسه با افراد سالم سطوح بياني تغييريافته‌اي را نشان مي‌دهند (60). بررسي‌ها نشان مي‌دهد که RNA حلقوي سطوح بيان پايدار را حتي پس از دوره‌هاي طولاني انکوباسيون خون حفظ مي‌کنند. به‌عنوان‌مثال، در يک مطالعه نشان داد شد که سطح بيان RNA حلقوي در نمونه‌هاي سرمي که در دماي اتاق انکوبه شده بودند تا 24 ساعت ثابت باقي مي‌ماند و تغييرات قابل‌توجه تنها پس از 48 ساعت گزارش شد (61, 62). موضوع پايداري بيشتر RNA حلقوي نسبت به RNAهاي خطي باعث مي‌گردد که استفاده از RNA حلقوي به‌عنوان نشانگر زيستي از اهميت بالايي برخوردار باشد. در اين بخش سعي داريم نقش RNAهاي حلقوي را در نقص‌ها و بيماري‌هاي مهم قلبي ارزيابي کنيم.

****

**شکل (3):** شماتيک استفاده از RNAهاي حلقوي به‌عنوان بيومارکرهاي تشخيصي بيماري‌هاي قلبي

**نقش RNAهاي حلقوي در ايسکمي قلبي**

ايسکمي قلبي يکي از مهم‌ترين بيماري‌هاي قلب است که در آن جريان ناکافي خون باعث آسيب به بافت قلب مي‌شود. بافت قلب به اکسيژن زيادي نياز دارد، در نتيجه ايسکمي، توليد ATP ميتوکندري از طريق فسفوريلاسيون اکسيداتيو کاهش مي‌يابد. کاهش سطح ATP سلولي باعث اختلال در هموستاز يوني در سلول‌هاي بافت قلب مي‌شود که منجر به تغيير در نفوذپذيري غشاي سلولي، فعال شدن هيدرولازها، پروتئازها و درنهايت آپوپتوز در سلول‌هاي بافت قلب مي‌شود (63, 64). اولين گزارش در مورد نقش RNAهاي حلقوي در ايسکمي توسط Geng و همکاران ثبت شد. در اين ارزيابي، مشخص شد که بيان RNAهاي حلقوي CDR1as در کارديوميوسيت‌هاي هيپوکسيک و در موش‌هاي MI تنظيم مثبت مي‌شود (65). مطالعات يک مسير تنظيمي جديد را نشان داد که شامل NCX1 حلقوي، miR-133a-3p و CDIP1 است. اين مسير در آپوپتوز کارديوميوسيت نقش دارد. با توجه به اين موضوع، براي درمان بيماري ايسکميک قلبي، مي‌توان اين مسير سيگنالينگ را به‌عنوان هدف انتخاب کرد (66). RNA حلقوي در تعديل بيماري‌هاي قلبي عروقي نقش دارند. مشاهدات Werfel و همکاران نشان داد که RNAهاي حلقوي در طول رشد قلب به شدت بيان مي‌شوند (58, 67). تحقيقات بيشتر در سال 2020 نشان داد که قلب انسان سالم بيش از 30 نوع RNA حلقوي را بيان مي‌کند (4). در تحقيقات نشان داده شده است که اتصال ALMS1\_6 حلقوي به miR-133 بازسازي قلب را تنظيم مي‌کند (68). در مطالعه‌اي توسط وانگ و همکاران، circRNA قلب که miR-223 را هدف قرار مي‌دهد، از قلب در برابر هيپرتروفي پاتولوژيک و نارسايي قلبي محافظت مي‌کند (69). در يک مطالعه، نشان داده شده است که RNA حلقوي مي‌تواند در فرآيند آپوپتوز سلول‌هاي قلب نقش داشته باشد. در اين مطالعه، مشخص شد که RNA حلقوي مربوط به آپوپتوز (MFACR) باهدف قرار دادن محور سيگنالينگ miR-652-3p-MTP18 و در نتيجه شکافت ميتوکندري، آپوپتوز قلبي را واسطه مي‌کند و در نتيجه باعث ارتقاء پيشرفت انفارکتوس حاد ميوکارد مي‌شود (70).

**نقش RNAهاي حلقوي در بيماري عروق کرونر قلب**

بيماري عروق کرونر قلب (CAD) به‌عنوان شايع‌ترين نوع بيماري‌هاي قلبي عروقي در سطح جهاني شناخته مي‌شود (71, 72). اين بيماري به‌عنوان کشنده‌ترين بيماري‌هاي قلبي عروقي شناخته شده است (73). مطالعات نشان داده‌اند که RNAهاي حلقوي در بيماري عروق کرونر قلب نقش دارند. در يک مطالعه مشخص شد که بيان 171 RNA حلقوي و 624 RNA حلقوي در اين بيماران به‌طور قابل‌توجهي نسبت به گروه کنترل به ترتيب کاهش و افزايش يافته است. اين نتايج نشان‌دهنده نقش تنظيمي بالقوه RNAهاي حلقوي در بيماري عروق کرونر قلب است (74). همچنين، مطالعات ديگر نشان داده‌اند که تعامل بين RNA حلقوي و ميکرو RNAها در ايجاد بيماري عروق کرونر قلب مؤثر است. به‌عنوان مثال، در مطالعه‌اي که در سال 2018 انجام شد، مشخص شد که SATB2 حلقوي در سلول‌هاي ماهيچه صاف عروق انقباضي کاهش مي‌يابد. تحقيقات تکميلي تأييد کرد که SATB2 حلقوي به‌عنوان يک اسفنج درون‌زا miR-939 براي جداسازي miR-939 عمل مي‌کند و متعاقباً بيان STIM1، يک ژن هدف miR-939 را افزايش مي‌دهد (75). در مطالعه انجام شده توسط Vilades و همکاران در سال 2020، مشخص شد که سطح RNA حلقوي در بيماران کرونر مي‌تواند به‌عنوان يک نشانگر زيستي در نظر گرفته شود. در اين مطالعه، عملکرد circRNA hsa\_circ\_0001445 به‌عنوان نشانگر زيستي بيماري عروق کرونر در جمعيت 200 بيمار مشکوک به به اين بيماري مورد بررسي قرار گرفت (76). علاوه بر اين، مشخص شده است که RNA حلقوي خون محيطي hsa\_circ\_0124644 مي‌تواند به‌عنوان نشانگر زيستي تشخيصي بيماري عروق کرونر استفاده شود (77). يک شبکه جديد RNAهاي حلقوي-ميکرو RNA-RNA پيام‌رسان، circ-YOD1 را به‌عنوان يک نشانگر زيستي براي بيماري عروق کرونر در ارزيابي توسط Miao و همکاران شناسايي کرد (78). در مطالعه Liang و همکاران، مشخص شد که circRNA ZNF609 در لکوسيت‌هاي خون محيطي مي‌تواند به‌عنوان يک نشانگر زيستي بالقوه براي بيماري عروق کرونر استفاده شود. در اين مطالعه، 330 بيمار عروق کرونري و 209 فرد سالم به‌عنوان گروه کنترل مورد بررسي قرار گرفتند و بيان circZNF609 در لکوسيت‌هاي خون محيطي با واکنش زنجيره‌اي پليمراز کمي شناسايي شد (79).

**نقش RNAهاي حلقوي در فشار خون شرياني**

فشار خون شرياني افزايش مزمن و غيرطبيعي فشار خون است که يک بيماري چند عاملي است که عوامل ژنتيکي، محيطي و اجتماعي در آن نقش دارند. اين بيماري يکي از بزرگترين چالش‌هاي نظام سلامت در جهان است (80). اين بيماري اغلب شناخته نمي‌شود و بنابراين يکي از نگراني‌هاي بهداشت جهاني است. به‌عنوان مثال، در آلمان، تقريباً 13 درصد از زنان و 18 درصد از مردان فشار خون بالا کنترل نشده دارند (81). بر اساس آمار سازمان جهاني بهداشت، 54 درصد از سکته‌هاي مغزي و 47 درصد از موارد ايسکميک قلبي، نتيجه مستقيم فشار خون بالا است (82). در مطالعه‌اي که در سال 2021 انجام شد، مشخص شد که RNAهاي حلقوي به‌طور نابجا در بافت‌هاي عروقي آئورت موش‌هاي مبتلا به فشار خون بالا بيان مي‌شوند و ممکن است به‌عنوان يک اسفنج عمل کنند. اين RNAهاي حلقوي با ميکرو RNAهاي متناظر در پاتوژنز فشار خون بالا و بيماري‌هاي ايسکميک قلب مرتبط هستند و اين ارتباط از طريق مکانيسم شبکه RNAهاي حلقوي-ميکرو RNA-RNA پيام‌رسان است (83). مطالعه ديگري نشان داد که هدف قرار دادن محور circACTA2-ILF3-CDK4 ممکن است يک استراتژي درماني جديد براي بيماري قلبي عروقي مرتبط با پيري سلول‌هاي عضله صاف عروقي باشد (84). مطالعات انجام شده در سال‌هاي اخير نشان داده است که ارتباط نزديکي بين اختلالات فشار خون و RNA غير کد کننده وجود دارد. در اين راستا، circACTA2 با تنظيم بيان ژن آلفا اکتين عضله صاف در عملکرد قلبي عروقي و بازسازي نقش بسزايي دارد (85, 86). تحقيقات زيادي اذعان نمودند که RNAهاي حلقوي مي‌توانند به‌عنوان بيومارکر در تشخيص تغييرات فشار خون استفاده شود، به‌عنوان مثال، circRNA\_0037911، circRNA\_0126991، و circRNA\_0005870 انساني از مناسب‌ترين کانديدها براي استفاده به‌عنوان بيومارکر فشار خون بالا هستند (87-89). همچنين، تغييرات در سطح بيان RNAهاي حلقوي در فشار خون شريان ريوي ايديوپاتيک مشاهده شده است. به‌عنوان مثال، در سال 2019 نشان داده شد که سطح بيان circ\_0068481 در سرم بيماران مبتلا به فشار خون شريان ريوي ايديوپاتيک افزايش يافته است (90).

**نقش RNAهاي حلقوي در نارسايي قلبي**

نارسايي قلبي (Heart failure) يک سندرم باليني با علل زمينه‌اي متفاوت است و آن را نمي‌توان به‌عنوان يک بيماري تک عاملي در نظر گرفت. به‌طور کلي، نارسايي قلبي به‌عنوان وضعيتي تعريف مي‌شود که در آن توانايي قلب براي پمپاژ و يا پر شدن خون کاهش مي‌يابد (91). نارسايي قلبي موجب تغييرات عميقي در تنظيم رونويسي مي‌گردد که اين موضوع ممکن است به پيشرفت بيماري کمک کند يا مکانيسم‌هاي محافظتي را تشکيل دهد. يکي از برجسته‌ترين الگوهاي رونويسي ميوکارد آسيب ديده، بيان مجدد ژن‌هاي به اصطلاح جنيني و ايزوفرم‌هاي ژني مانند زنجيره سنگين بتا ميوزين (β-myosin heavy chain) است (92). خانواده RNA غير کد کننده به‌عنوان نشانگرهاي زيستي جديد در نارسايي قلبي در سال‌هاي اخير موردتوجه بسياري قرار گرفته‌اند. يکي از گسترده‌ترين موارد مورد مطالعه miR-423-5p مي‌باشد که سطوح در گردش آن با پيامد بيماران مبتلا به نارسايي قلبي مرتبط بوده است (93-95). نتايج بررسي‌ها نشان داده است که سطح گردش miR-423-5p در پاسخ به نارسايي قلبي ناشي از فشار خون افزايش يافته است، که نشان مي‌دهد اين miRNA (همراه با سايرين) ممکن است براي نظارت بر اثربخشي درمان استفاده شود (96). در سال 2016 در يک ارزيابي که توسط Wang و همکاران انجام شد مشخص گرديد RNA ي حلقوي HRCR به‌عنوان يک اسفنج درون‌زا (Endogenous sponge) miR-223 براي مهار هيپرتروفي قلبي و نارسايي قلبي در موش مدل عمل مي‌کند (69). علاوه بر اين، بررسي انجام شده بر روي مدل حيواني نشان داد که RNA ي حلقوي circRNA\_010567 به‌عنوان يک اسفنج فيبروز ميوکارد را از طريق سرکوب miR-141 با هدف قرار دادن TGF-β1 ترويج مي‌کند (97). همچنين مشخص شده است که افزايش بيان RNA حلقوي CircNFIB به‌عنوان يک اسفنج درون‌زا miR-433 فيبروز قلبي را کاهش مي‌دهد، بنابراين circNFIB براي محافظت در برابر فيبروز قلبي حياتي است و محور circNFIB-miR-433 ممکن است يک رويکرد درماني جديد براي درمان بيماري‌هاي فيبروتيک باشد (98).

**نقش RNAهاي حلقوي در آريتمي‌هاي قلبي**

ضربان قلب نيروي مکانيکي لازم را براي پمپاژ خون به بافت فراهم مي‌کند. اين موضوع به شدت به فعال‌سازي منظم و بازيابي تحريک الکتريکي از طريق ميوکارد بستگي دارد. اختلال در اين مسير مي‌تواند منجر به آريتمي قلبي شود (99, 100). در آريتمي قلبي با ريتم نامنظم، ضربان قلب مي‌تواند خيلي آهسته (کمتر از 60 ضربه در دقيقه) يا خيلي سريع (بيشتر از 100 ضربه در دقيقه) باشد، اين موضوع مي‌تواند در هر سني رخ دهد (101). در يک تحقيق که در سال 2020 صورت پذيرفت نشان داده شده است که RNA ي حلقوي circRNA\_000203 به‌عنوان يک اسفنج‌ براي miR-26b-5p و miR-140-3p عمل مي‌کند و باعث افزايش هيپرتروفي قلب مي‌شود (102). بطور کلي هيپرتروفي قلب به‌طور مستقيم و غيرمستقيم با آريتيمي قلب ارتباط دارد، تغييرات ساختاري، اختلال در هدايت الکتريکي قلب که ممکن است در اثر هيپرتروفي رخ دهد موجب ايجاد آريتمي مي‌گردد. علاوه بر اين، نشان داده شده است که RNA ي حلقوي مانند circNFIB بر فعاليت فيبروبلاست قلب تأثير مي‌گذارند، که مي‌تواند از طريق فيبروز و بازسازي ساختاري بر آريتمي قلب تأثير بگذارد (103). در مجموع چگونگي اثر و نقش RNAهاي حلقوي در آريتمي‌هاي قلبي به تحقيقات بيشتري نياز دارد تا ارتباط مشخص و واضحي بين نقش RNAهاي حلقوي و آريتمي قلبي برقرار شود.

**نقش RNAهاي حلقوي در آترواسکلروز**

آترواسکلروز (Atherosclerosis) يکي از عوامل اصلي بيماري‌هاي قلبي عروقي و عامل اصلي مرگ‌ومير است. پاتوژنز آترواسکلروز شامل مراحل متعددي ازجمله آسيب به بافت اندوتليال عروق، تکثير سلول‌هاي ماهيچه صاف، مهاجرت اين سلول‌ها، تغييرات فنوتيپي و واکنش‌هاي التهابي است. اين فرآيندها به تجمع ليپيدها و تشکيل پلاک‌هاي آتروسکلروتيک در ديواره عروق منجر مي‌شوند (104). بررسي‌ها نشان داده است که مي‌توان از RNA ي حلقوي به‌عنوان مارکرهاي زيستي جهت شناسايي بيماري‌هاي عروق کرونري (CAD) و آترواسکلروز استفاده نمود. بررسي Wang و همکاران موجب شناسايي RNA حلقوي Hsa\_circ\_0001879 و Hsa\_circ\_0004104 به‌عنوان بيومارکرهاي جديد براي بيماري عروق کرونر گرديد (74). همچنين اخيراً در يک بررسي مشخص شد RNA حلقوي hsa\_circ\_0008896 با ترويج فرآيند‌هاي سلولي ازجمله تکثير، مهاجرت و تهاجم سلول‌هاي ماهيچه صاف عروق از طريق محور hsa-miR-633/CDC20B آترواسکلروز را تسريع مي‌کند (105).

**جدول (1).** RNAهاي حلقوي در بيماري‌هاي قلبي عروقي

| **مکانيسم** | **انواع بيماري‌هاي قلبي عروقي** | **RNAهاي حلقوي** |
| --- | --- | --- |
| اتصال به پروتئين | سکته قلبي | circFndc3b |
| اسفنج‌هاي miRNA | سکته قلبي | Cdr1as |
| اسفنج‌هاي miRNA | ايسکمي ميوکارد-خونرساني مجدد | circNCX1 |
| اسفنج‌هاي miRNA | سکته قلبي | circ-TTC3 |
| اسفنج‌ miRNA/اتصال به پروتئين | سکته قلبي | circNfix |
| اسفنج‌ miRNA/اتصال به پروتئين | سکته قلبي | circHipk3 |
| اسفنج‌هاي miRNA | سکته قلبي | circCDYL |
| اسفنج‌هاي miRNA | ايسکمي ميوکارد-خونرساني مجدد | MFACR |
| اسفنج‌هاي miRNA | ايسکمي ميوکارد-خونرساني مجدد | circRbms1 |
| اتصال به پروتئين | سکته قلبي | circSamd4 |
| اتصال به پروتئين | ايسکمي ميوکارد-خونرساني مجدد | circ-ZNF609 |
| اسفنج‌ miRNA/اتصال به پروتئين | سکته قلبي | circ-SNRK |
| اسفنج‌هاي miRNA | سکته قلبي | circNFIB |
| اسفنج‌هاي miRNA | هيپرتروفي و ​​فيبروز قلبي ناشي از آنژيوتانسين II | circHIPK3 |
| اسفنج‌هاي miRNA | فيبروز قلبي ناشي از آنژيوتانسين II | circ\_000203 |
| اسفنج‌هاي miRNA | فيبروز قلبي ناشي از ديابت | circRNA\_010567 |
| اسفنج‌ miRNA، کدگذاري پروتئين | فيبروز ميوکارد | circ\_0036176 |
| اتصال به پروتئين | آترواسکلروز | circANRIL |
| اسفنج‌هاي miRNA | آترواسکلروز | circCHFR |
| اسفنج‌هاي miRNA | آترواسکلروز | circ\_Lrp6 |
| اسفنج‌هاي miRNA | بازسازي عروقي ناشي از آنژيوتانسين II | circNRG-1 |
| اتصال به پروتئين | آترواسکلروز | circEsyt2 |
| اتصال به پروتئين | اختلال در عملکرد سلول‌هاي اندوتليال | cZNF292 |
| - | کارديوميوپاتي اتساع يافته | cTTN1, cTTN2, cTTN3, cTTN4, cTTN5 |
| - | کارديوميوپاتي هيپرتروفيک | cCAMK2D |
| اتصال به پروتئين | کارديوميوپاتي ناشي از دوکسوروبيسين | circ-Amotl1 |
| اتصال به پروتئين | کارديوميوپاتي ناشي از دوکسوروبيسين | circ-Foxo3 |
| اتصال به پروتئين | کارديوميوپاتي ناشي از دوکسوروبيسين | circ-INSR |
| اسفنج‌هاي miRNA | کارديوميوپاتي ديابتي | CACR |
| اسفنج‌هاي miRNA | کارديوميوپاتي ديابتي | circBPTF |
| اسفنج‌هاي miRNA | کارديوميوپاتي ديابتي | CDR1as |
| اسفنج‌هاي miRNA | کارديوميوپاتي ديابتي | circHIPK3 |
| اسفنج‌هاي miRNA | هيپرتروفي قلبي ناشي از اضافه بار | circSlc8a1 |
| اسفنج‌هاي miRNA | هيپرتروفي قلبي ناشي از اضافه بار | HRCR |
| کدگذاري پروتئين | هيپرتروفي قلبي ناشي از اضافه بار | circNlgn |

**چشم‌انداز آينده و کاربردهاي بالقوه RNAهاي حلقوي در پزشکي شخصي‌سازي شده**

پزشکي شخصي با ظهور درمان RNA شاهد پيشرفت قابل‌توجهي بوده است و امکانات جديدي براي درمان طيف گسترده‌اي از بيماري‌ها از قبيل آلزايمر و انواع سرطان‌ها و به‌ويژه در زمينه بيماري‌هاي قلبي عروقي ارائه نموده است. توانايي هدف قرار دادن ژنوم انسان از طريق دستکاري RNA پتانسيل زيادي را نه تنها در درمان آسيب شناسي‌هاي قلبي بلکه در تشخيص و پيشگيري از آن‌ها به‌ويژه در موارد هيپرليپيدمي (Hyperlipidemia) و انفارکتوس ميوکارد (Myocardial infarction) ارائه مي‌نمايد (106). اين استراتژي امکان آغاز يک مسير درماني مناسب و شخصي‌سازي شده را فراهم مي‌کند که با مشخصات مولکولي و ژنتيکي هر بيمار همسو است (107). يکي ديگر از پتانسيل‌هاي بالقوه RNAهاي حلقوي استفاده از آن‌ها به‌عنوان واکسن است. با توسعه بيوتکنولوژي و پزشکي مولکولي، RNAهاي حلقوي سنتزي به‌عنوان يک کلاس جديد از واکسن‌ها براي درمان و پيشگيري از بيماري‌ها مهندسي شده‌اند. برخلاف واکسن mRNA خطي که کاربرد آن به دليل ناپايداري محدود شده است، واکسن طراحي شده با استفاده از RNAهاي حلقوي رويکرد بهبود يافته‌اي را براي واکسيناسيون مبتني بر RNA با ايمني، پايداري بالا ارائه مي‌دهد (108). همچنين، مي‌توان RNAهاي حلقوي خاصي را مهندسي نمود که براي تصحيح برهمکنش‌هاي نامنظم miRNA يا mRNA خاص متناسب با شرايط بيمار طراحي شده‌اند و در نتيجه رويکرد درماني دقيق‌تري را ارائه مي‌دهند (107, 109). تا کنون، تعداد معدودي از درمان‌هاي مبتني بر RNA وارد آزمايش‌هاي باليني شده‌اند يا از سازمان غذا و داروي ايالات متحده (FDA) تأييد شده‌اند، تحقيقات رو به رشد در اين زمينه اميدوارکننده است. بااين‌حال، توسعه درمان‌هاي RNA با چالش‌هاي متعددي روبرو است که بايد بر آن‌ها غلبه کرد. اين‌ها شامل تحويل مؤثر داروها به سلول‌ها و پتانسيل پاسخ‌هاي ايمني است. به‌طور کلي با پيشرفت تحقيقات، انتظار مي‌رود کاربرد فناوري RNAهاي حلقوي در تحقيقات باليني گسترش يابد. توسعه مداوم روش‌هاي نوين براي سنتز، خالص‌سازي و تحويل RNAهاي حلقوي، کاربرد آن‌ها را در پزشکي شخصي افزايش خواهد داد.

**بحث و نتيجه‌گيري**

تمام ژنوم انسان کدگذاري نيست و توالي‌هاي غير کد کننده زيادي در ژنوم انسان وجود دارد. همان‌طور که گفته شد، مطالعات نشان داده است که برخي از توالي‌هاي غير کد کننده توسط RNAهاي حلقوي براي تنظيم عملکردهاي مختلف بيولوژيکي رونويسي مي‌شوند.RNAهاي حلقوي نقش بسيار کليدي در تنظيم بيان ژن در بيماري‌هاي مختلف ازجمله بيماري‌هاي قلبي عروقي دارند و در سال‌هاي اخير توجه محققان در سراسر جهان را به خود جلب کرده‌اند. بااين‌حال، هنوز بسياري از جنبه‌هاي ناشناخته در مورد خواص بيولوژيکي RNAهاي حلقوي در بيماري‌هاي قلبي عروقي وجود دارد. تحقيقات اخير نشان داده است که RNAهاي حلقوي مي‌توانند به‌عنوان اسفنج براي اتصال به ميکرو RNAها عمل کنند. و اين ساختار به‌خوبي مي‌تواند بر فرآيندهاي تنظيم رونويسي و بيان ژن‌ها تأثير بگذارد. بااين‌حال، اين مکانيسم هنوز به‌طور دقيق و کامل شناسايي نشده است. با توجه به نقش مهم و اساسي RNAهاي حلقوي در تنظيم بيان ژن‌هاي مختلف و شناسايي اين بيومولکول‌ها در مايعات بيولوژيک ازجمله بزاق، ادرار، سرم و پلاسما مي‌توان از RNAهاي حلقوي به‌عنوان نشانگرهاي زيستي در پيش‌آگهي بيماري‌هاي قلبي عروقي بهره برداري نمود. البته بايد به محدوديت‌هاي پيش‌رو در استفاده از اين نشانگرهاي زيستي جديد نيز توجه نمود.

به‌منظور اينکه بتوان از RNAهاي حلقوي به‌عنوان نشانگرهاي زيستي استفاده نمود، محدوديت‌ها و چالش‌هايي وجود دارد که بايد برطرف شوند. اولين محدوديت جمع‌آوري و پردازش نمونه‌ها است، کيفيت داده‌هاي حاصل تحت تأثير روش جمع‌آوري صحيح نمونه‌هاست. دوم، تجزيه‌وتحليل مطالعات موردي است که با توجه به حجم نمونه به لحاظ قدرت آماري ممکن است چالش برانگيز باشد. علاوه بر اين، جنس، سن و تنوع نژادي عواملي هستند که در احتمال وقوع بيماري‌هاي قلبي عروقي تأثير گذار بوده و ممکن است در نمونه‌هاي محدود سوگيري ايجاد کند. بنابراين، استفاده از داده‌هاي جامع و مطالعات چند مرکزي براي تفسير داده‌ها و نتيجه‌گيري ضروري است. نهايتاً، بيماران مبتلا به بيماري‌هاي قلبي عروقي احتمالاً با مصرف داروهاي ضد انعقاد مانند آسپرين (Aspirin) و کلوپيدوگرل (Clopidogrel) مي‌توانند غلظت RNA غير کد کننده در بدن را تغيير داده و در نتيجه کميت آن‌ها را تحت تأثير قرار دهند (110). لذا، استانداردسازي چنين تحقيقاتي براي حذف تنوع فني و تحليلي ضروري است. با توجه به اهميت غيرقابل انکار تشخيص به‌موقع بيماري‌هاي قلبي عروقي، يافته‌هاي جديد در زمينه RNAهاي حلقوي مي‌تواند به پزشکان کمک نموده تا نشانه‌هاي اوليه بيماري‌هاي قلبي عروقي را سريعاً شناسايي کنند و از اين طريق امکان مداخله زودهنگام و پيشگيري از پيشرفت بيماري جلوگيري نمايند. به‌طور کلي، بررسي و تحليل دقيق يافته‌هاي حاصل از تغييرات بيان ژن‌هاي کليدي و RNA غير کد کننده مي‌تواند به بهبود استراتژي‌هاي پيشگيري و درماني در عرصه بيماري‌هاي قلبي عروقي کمک نمايد و اين موضوع نيازمند توجه ويژه از سوي پژوهشگران و متخصصان اين حوزه دارد.

**تشکر و قدرداني**

اعلام نشده است.

**بيانيه حمايت مالي تحقيق**

تمامي فعاليت‌ها و پژوهش‌هاي انجام‌ شده به‌صورت مستقل و بدون تأمين مالي صورت پذيرفته است.

**بيانيه تضاد منافع**

نويسندگان اعلام مي‌دارند تضاد منافعي برا افشا وجود ندارد.

**ملاحظات اخلاقي**

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

Circular RNAs: New and Exciting Biomarkers in the Prognosis of Cardiovascular Diseases

Mohsen Ghiasi\*[[12]](#footnote-12), Peyman Kheirandish Zarandi[[13]](#footnote-13), Abdolreza Dayani[[14]](#footnote-14)

***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](mailto: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](http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

1. دکتراي تخصصي بيولوژي سلولي و مولکولي، مرکز تحقيقات قلب و عروق شهيد رجايي، مرکز آموزشي، تحقيقاتي و درماني قلب و عروق شهيد رجايي، دانشگاه علوم پزشکي ايران، تهران، ايران. (نويسنده مسئول) [↑](#footnote-ref-1)
2. دکتراي تخصصي بيولوژي سلولي و مولکولي، گروه زيست شناسي، واحد علوم و تحقيقات، دانشگاه آزاد اسلامي، تهران، ايران [↑](#footnote-ref-2)
3. استاديار، مرکز تحقيقات قلب و عروق شهيد رجايي، مرکز آموزشي، تحقيقاتي و درماني قلب و عروق شهيد رجايي، دانشگاه علوم پزشکي ايران، تهران، ايران [↑](#footnote-ref-3)
4. Coronavirus disease-2019 [↑](#footnote-ref-4)
5. Dark matter [↑](#footnote-ref-5)
6. Exonic circular RNAs [↑](#footnote-ref-6)
7. Circular intronic RNAs [↑](#footnote-ref-7)
8. Exon-intron circular RNAs [↑](#footnote-ref-8)
9. Intergenic circular RNAs [↑](#footnote-ref-9)
10. RNA-Seq [↑](#footnote-ref-10)
11. MicroRNAs [↑](#footnote-ref-11)
12. Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (Corresponding Author) [↑](#footnote-ref-12)
13. Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran [↑](#footnote-ref-13)
14. Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran [↑](#footnote-ref-14)