

Vetenskaplig artikel - Projektuppgift

Solyana Iyakim

Inte kodande RNA i skelett utveckling och skelettsjukdom (Noncoding RNAs in skeletal development and disorder)

Av: Qing Yao, Tailin He, Jian-you Liao, Rongdong Liao, Xiaohao Wu, Lijun Lin and Guozhi Xiao. Publicerades den 22 april 2024.

Sammanfattning

Frågeställningar som studien vill besvara är:

1. vad är ncRNA och vilken funktion har icke-kodande RNA (ncRNA) har?
2. Hur icke-kodande RNA (ncRNA) stödjer skelettutveckling via reglering av gen uttryck?
3. Hur blandar sig in icke-kodande RNA (ncRNA) eller vilken roll ncRNA har i vanliga skelettsjukdomar och skelett nedsättningar såsom intervertebral diskgeneration (IVDD) reumatoid artrit, osteoporos (artros) och osteoartrit?

Metoderna som används under studien för att besvara frågorna är undersökningar av olika ncRNA molekylers roll i skelett utvecklingar inklusive brosk utvecklingar. Detta har studerats med hjälp av mus och zebrafisk i embryoutveckling för att kunna se vilken funktion och påverkan ncRNA har på stam celler som differentieras till muskelceller och kondrocyter. Forskare har studerat vilka typer av gener som hämmar som skelettutveckling och brosk utveckling i embryoutveckling av mus och zebrafisk och injicerat specifika typer av ncRNA som kontrollerar och bestämmer genuttryck av dessa hämmande kritiska gener.

Resultat:

Icke-kodande RNA består av nukleotider från introner som är DNA delar som inte kodar för något protein som skiljs isär från exoner vid transkription och byggs upp med hjälp av RNA polymeras I, II och III till ncRNA. Funktionen som icke-kodande RNA (ncRNA) har är att utveckla nervsystemet, immunsystemet, kardiovaskulära system och andra organsystem. ncRNA spelar en avgörande roll i skelettutveckling. Dessutom reglerar andra ncRNA t.ex. circRNA gen uttryck i brosk och ben utveckling. Andra ncRNA medlar också information

från en cell till en annan cell och andra ncRNA som t.ex. lncRNA aktiverar eller stänger av transkriptionen av DNA, RNA eller proteiner som är målinriktade för bildning av kromatin eller en kromosom genom att de reglerar gen uttryck. Ytterligare kontrollerar ncRNA splitsning, omsättning och translation av mRNA genom att de binder sig direkt till mål proteiner. Oreglering av ncRNA kan därför leda till olika skelett sjukdomar, skelett störningar, cancer och ben sjukdomar. tRNA är också ncRNA och har uppgift att transporterar aminosyror till proteintillverkningen i ribosomerna och bildar peptidbindning mellan aminosyror genom att antikodon i tRNA binder till kodon i mRNA. rRNA är också ncRNA som bland annat bygger upp ribosomer.

Speciellt icke-kodande miRNA särskild miRNA-140 reglerar differentiering av stamceller som blir till kondrocyter som är brosk celler och en liten nukleotid mutation i miRNA-140 kan ge störningar i brosk funktion och detta har påvisat med hjälp av en studie som har gjort i en gom i zebrafisk och man har även gjort undersökning av tillväxtplatta kycklingar före förlossning.

Även andra skelett sjukdomar såsom Feingold syndrom är orsakad av mutationer i miRNA som kontrollerar delning och differentiering av stamceller.

ncRNA i intervertebral diskgeneration (IVDD):

Intervertebral disk generation orsakas av genetiska förändringar, livsstil och ålder då man har svagare skelett och är mer mottaglig för sjukdomar. ncRNA som är särskilda lncRNA (NORAD) styr processer som att ta hand om skadade eller dödade celler och om dessa ncRNA minskar ökar antalet skadade och döda celler som leder till IVDD. Forskare ökade antalet NORAD i muss och det lindrade IVDD och hämmade utveckling av pathogenesis av denna sjukdom.

ncRNA i reumatoid artrit:

Denna skelett sjukdom uppstår på grund av flera olika förändringar i det adaptiva immunsystemet där T och B celler och även många andra cytokiner är inblandade i pathogenesis av sjukdomen RA. ncRNA styr olika funktioner i immunsystemet framförallt i lymfocyter och dendritiska celler.

Vid denna sjukdom fungerar ncRNA sk. miRNA felaktiga i B immuncellerna och ger avvikande produktion av proinflammatoriska cytokiner som utsöndras av immunförsvaret vid skada eller stress. Forskare har upptäckt en del ncRNA framförallt specifika typer av lncRNA

är associerat med pathogenesis av RI och då kan man utarma/förstöra eller sugat ut dessa ncRNA för att hämma/nedsätta pathogenesis av RI och mer forskning om detta pågår.

ncRNA i osteoporos:

Osteoporos uppstår när benbildning minskar och när ben absorption ökar och ncRNA är inblandade i utvecklingen för att de reglerar differentiering av stam celler till benbildning. Osteoporos och uppstår på grund av att ncRNA har upptäckts avvikande och eftersom antalet ncRNA har minskat. Man kan höja ncRNA för att förebygga osteoporos och öka benbildning som minskar ju äldre man blir och det kan man göra med hjälp manipulation av ncRNA gen uttryck som forskare har upptäckt, men inte praktiserat än.

ncRNA i osteoartrit (artros):

Denna sjukdom orsakas av att obalans i anabola och katabola processer som sker i extracellulärmatrix som är proteinfibrer som finns mellan cellerna i kroppen förutom celler som finns i blodomloppet. ncRNA fungera som regulator för kondrocyter finns i brosken och påverkar även apoptosis dvs celledöd av dessa celler. ncRNA utvecklar broskbildning och därför med hjälp av förhöjning av speciella ncRNA t.ex. miR-140 genom att injicera miR-140 i kroppen kan man lindra sjukdomen artros och det har påvisats med hjälp av mössor och zebrafiskar i embryoutveckling där man har utvecklat broskbildning.

Dessutom finns det andra gener t.ex. ncRNA som hämmar funktioner av kondrocyter genom att dessa gener reagerar med primär strukturen i proteinerna i kondrocyt cellerna och det har forskare kunnat förebygga genom att injicera specifika ncRNA som inhiberar generna sox 9 eller coa2a1 uttryck.

Författarnas diskussion om resultaten var att de har upptäckt att ncRNA har essentiella roll i genuttryck i skelett, ben och brosk utveckling. Dessutom har forskarna skrivit i sin diskussion att de har hittat ncRNA funktioner i sjukdomarna intervertebral diskgeneration, reumatoid artrit, osteoporos och osteoartrit har de kommit fram till att visa typer av ncRNA som är avvikande påverkar muskelceller och kondrocyternas aktiviteter negativt genom att de reglerar genuttryck. Forskare har kunnat bilda specifika typer av ncRNA t.ex. miR-140 som hämmar funktionen av andra inhiberande gener sox 9 eller coa2a1 och på så sätt kan förebygga skelett sjukdomar och skelett störningar. Det svåraste delen som forskarna hade under undersökningen var att identifiera de kritiska ncRNA som finns i skelettvävnaderna som inte har identifierats än för att det finns väldigt många olika typer av ncRNA och de har

bara upptäckt en del av de. Men med fortsatt studie av ncRNA i skelettutveckling och skelettsjukdomar kan de identifiera mer ncRNA och upptäcka mer funktioner och roll av ncRNA.

Jag tyckte att den här studien var av bra kvalitet eftersom författarna använder sig av vetenskapliga arbetsätt där de har planerat, genomfört och utvärderat dvs de har formulerat frågor som de vill besvara på med hjälp av sina studier. Sedan har de i resultaten besvarat frågorna och utvärderat att resultaten experiment stämmer och därför vill forskaren studera vidare mer djupare inom detta område. Deras språkkunskap är akademiska där de använder sig av medicinska ord och visar med bilder för att tydliggöra. Denna studien är väldigt lärbär och har kunskapsmässiga förklaringar med fördjupning om ncRNA både biologisk och kemisk där författarna beskriver vilka strukturer i proteinerna som förändras och hur samt hur det leder till pathogenesis av olika skelettsjukdomar och skelett störningar.

<https://biolres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40659-024-00497-y>