

УДК 616.858-008.6

МикроРНК В ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

© 2020 г. Н. С. Ардаширова¹, Е. Ю. Федотова¹, *, С. Н. Иллариошкин¹¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научный центр неврологии”, Москва, Россия

Поступила в редакцию 30.07.2019 г.

После доработки 23.08.2019 г.

Принята к публикации 29.08.2019 г.

Наряду с метилированием ДНК и модификацией гистонов важным эпигенетическим регулятором экспрессии генов являются некодирующие РНК, которые только начинают изучаться. Функционально наиболее изученным классом являются микроРНК (длиной в 19–24 нуклеотида). На настоящий момент в человеческом эпигеноме идентифицировано более 5000 различных микроРНК, и их число постоянно пополняется. МикроРНК может специфично связываться с 3'-концом комплементарной матричной РНК и приводить к ее деградации и, следовательно, к подавлению экспрессии. В обзоре обсуждена роль микроРНК в патогенезе болезни Паркинсона (БП) и возможность их использования в качестве диагностических маркеров заболевания. Приведены результаты исследований микроРНК в различных областях головного мозга, в крови и ликворе больных с БП. В нескольких работах показано влияние микроРНК на функционирование генов, ответственных за развитие моногенных форм БП. Однако большинство микроРНК не ассоциированы с моногенными формами, и их функция до настоящего времени во многом не определена. Несколькими работами подтверждено, что при БП наблюдается повышение двух микроРНК – miR-195, miR-24, а также понижение следующих микроРНК: miR-29c, miR-30c, miR-146a-5p, miR-185, miR-19b, miR-214, miR-222. Рядом работ предложены наборы-панели, состоящие из нескольких микроРНК, определение которых с высокой точностью может диагностировать случаи БП. Выявлены микроРНК, которые изменяются в процессе лечения противопаркинсоническими препаратами и на фоне проведения глубокой стимуляции мозга. Некоторые микроРНК могут использоваться в дифференциальной диагностике с другими синдромами паркинсонизма, в частности, с мультисистемной атрофией. Также в работах проводятся попытки соединить найденные изменения в функциональные сети микроРНК, характеризующие заболевание. В качестве модели заболевания исследуются индуцированные плюрипотентные стволовые клетки от пациентов с БП, что позволяет оценивать роль процессов с участием микроРНК в механизмах развития БП. Пока микроРНК – это малоисследованная область, но уже сейчас понятно, что некодирующие РНК играют важную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, а перспективные результаты исследований в этой области могут лечь в основу создания эпигенетических подходов лечения БП.

Ключевые слова: эпигенетическая регуляция, некодирующие РНК, микроРНК, болезнь Паркинсона, нейродегенеративные заболевания, обзор

DOI: 10.31857/S1027813320020028

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) является наиболее распространенным расстройством движения и вторым по распространенности дегенеративным заболеванием. Распространенность БП составляет 1–2 на 1000 населения и увеличивается с возрастом, достигая 2% среди населения старше 60 лет [1]. В некоторых случаях БП возможно установление моногенной природы заболевания, обусловленной мутациями в ряде генов. Считается, что общая доля моногенных форм БП среди всех пациентов состав-

ляет около 5–10% случаев, представленных преимущественно носительством мутаций в генах *LRRK2*, *SNCA*, *PARK2*, *PINK1* [2, 3]. В остальных случаях БП рассматривается мультифакторная природа заболевания. К числу причин развития заболевания относят: экологические факторы (контакт с инсектицидами, гербицидами и др.), пищевые привычки, наличие онкологических заболеваний (меланомы), травмы головного мозга, генетические полиморфизмы, предрасполагающие к развитию заболевания, нарушение регуляции экспрессии генов риска [4–7].

В последнее время все большее внимание уделяется эпигенетическим механизмам в развитии

* Адресат для корреспонденции: 125367 Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80, e-mail: ekfedotova@gmail.com.

мультифакторных заболеваний, так как именно они могут приводить к изменению экспрессии генов и могут меняться под воздействием факторов окружающей среды. При БП изучается влияние всех основных известных эпигенетических механизмов — метилирования ДНК, модификации гистонов и некодирующих РНК [8–10].

Некодирующие РНК (нкРНК) являются важным регулятором экспрессии генов. На сегодняшний день нкРНК только начинают изучаться: открываются новые классы, уточняется классификация, определяются мишени, устанавливаются функциональные связи и механизмы взаимодействия в норме и при патологии, намечаются перспективы их использования в диагностических и терапевтических целях. Функционально наиболее изученным классом нкРНК являются микроРНК (длиной в 19–24 нуклеотида). Остальные классы малых (коротких) РНК и длинных РНК (>200 нуклеотидов) пока только начинают изучаться. На настоящий момент в человеческом эпигеноме идентифицировано более 5.000 различных микроРНК (<http://www.mirbase.org>), и их число постоянно пополняется.

Для микроРНК установлен “классический” механизм созревания и реализации биологической функции. Механизм состоит в следующем: с генов, кодирующих микроРНК, транскрибируется пре-микроРНК, которая в дальнейшем подвергается процессингу ядерной РНКазой *Drosha* до пре-микроРНК. Далее пре-микроРНК транспортируется в цитоплазму переносчиком экспортином-5 (EXP-5). В цитоплазме созревание микроРНК из пре-микроРНК опосредуется белком-РНКазой *Dicer*. Затем микроРНК соединяется с белком *Argonaute* (ago), формируя РНК-индуцируемый сайленсинговый комплекс (RISC) [11]. Данный комплекс может специфично связываться с 3'-концом комплементарной матричной РНК (мРНК), что приводит в дальнейшем к ее деградации и подавлению экспрессии [12, 13]. Кроме этого, описано, что комплекс RISC может контролировать экспрессию через связывание субъединиц рибосом [14, 15] и через аккумуляцию транскрибируемой микроРНК в так называемые процессинговые тельца (P-bodies) [16]. Стоит отметить, что у одной микроРНК может быть до 200 мишеней, и даже небольшие изменения в сети микроРНК могут приводить к функциональным системным сдвигам гомеостаза, в том числе к развитию патологических процессов [4].

Функции различных микроРНК исследуются при ряде заболеваний. Роль микроРНК, прежде всего, была показана в развитии рака [17]. В последнее время многие исследования посвящены участию микроРНК в развитии нейродегенеративной патологии [18]. В данном обзоре будет обсуждена роль микроРНК в патогенезе БП и воз-

можность их использования в качестве диагностических маркеров заболевания.

Методы поиска. Поиск статей осуществлялся в базах данных Medline и Scopus с использованием сочетаний ключевых слов: “microRNA”, “miR”, “Parkinson’s disease”, “neurodegenerative disease”.

МикроРНК В СТРУКТУРАХ И ОБЛАСТЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Для уточнения участия микроРНК в патогенезе БП проводилось множество исследований на модельных животных и клетках, однако данный подход не до конца отражает истинные механизмы нейродегенеративного процесса в головном мозге человека. В связи с этим наиболее значимыми для понимания роли микроРНК в патогенезе заболевания принято считать единичные аутопсийные исследования различных отделов головного мозга пациентов с БП.

В первой работе по микроРНК при БП, выполненной Kim с соавторами в 2007 году, было выявлено значимое повышение miR-133b в среднем мозге у больных БП по сравнению с контрольной группой. На моделях грызунов было подтверждено, что данная микроРНК может иметь значение в патогенезе БП [19]. Однако дальнейшие исследования на мутантных по miR-133b мышах не выявили какого-либо существенного влияния данной микроРНК на развитие и функционирование дофаминергических нейронов [20]. Также было проведено исследование среднего мозга 5 пациентов с БП по сравнению с контролем, и значимого изменения в экспрессии miR-133b выявлено не было [21]. Таким образом, первая находка среди микроРНК при БП не подтвердилась дальнейшими исследованиями.

Minones-Moyano и соавторы в 2011 г. выявили снижение miR-34 b/c во всех отделах головного мозга больных с БП [22]. Последующими работами было показано, что данные микроРНК имеют сайты связывания с матричными РНК, транскрибируемыми с генов *SNCA* и *PARK2*. Снижение уровня miR-34b/c, в свою очередь, может приводить к повышению уровня белка альфа-синуклина и снижению уровня белка паркина, то есть к известным и значимым патогенетическим механизмам заболевания [4].

Cardo и соавторы, изучив 733 микроРНК с помощью специальной панели у пациентов с БП, выявили, что уровень miR-135b был повышен в области черной субстанции. Кроме этой микроРНК, отличий в уровне экспрессии других микроРНК у больных по сравнению с контролем выявлено не было [23].

Kim и соавторы в своей последующей работе от 2014 года проанализировали большой набор микроРНК, в результате чего были выявлены от-

личия в профиле микроРНК дофаминергических нейронов черной субстанции пациентов с БП. По проведенному биоинформатическому анализу выявлена функциональная связь повышенного уровня miR-126 с дисрегуляцией инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и нейродегенерацией, что было подтверждено на клеточных линиях дофаминергических нейронов [24].

Briggs и соавторы, проанализировав профили микроРНК в нейронах черной субстанции, выявили множество микроРНК, имеющих различия в экспрессии у больных с БП и группы контроля. Однако после более тщательно проведенного биоинформатического анализа авторы описывают значимое повышение лишь miR-132 и miR-184 [25].

McMillan и соавторы (2017) выявили уменьшение экспрессии miR-7 в черной субстанции пациентов с БП. В дальнейшем они подтвердили эти данные на моделях животных, показав, что снижение концентрации miR-7 провоцирует гиперэкспрессию альфа-синуклеина [26]. Прямое влияние miR-7 на деградацию альфа-синуклеиновых первичных фибрилл также было показано и в экспериментах на клетках Choi и соавторов (2018) [27].

При БП может изменяться профиль микроРНК не только в самой черной субстанции, но и в других структурах головного мозга. В 2012 г. группа Cho с соавторами показали повышение miR-205 в коре лобной доли и стриатуме у пациентов с БП, ассоциированное с повышением экспрессии паркинсонического гена *LRRK2*. Также был выявлен сайт связывания miR-205 на мРНК гена *LRRK2*, что предполагает патогенетическую связь этих явлений [28].

Hoss и соавторы (2016) выявили 125 микроРНК с измененным уровнем экспрессии в префронтальной коре у больных с БП по сравнению со непораженным головным мозгом. После отбора наиболее значимых микроРНК они создали панель из 29 микроРНК, которая с 93.9% специфичностью и 96.6% чувствительностью различала пациентов с БП и без нее [29].

Nair и соавторами было проанализировано 800 микроРНК полосатого тела, при этом для 13 из них был изменен уровень экспрессии; интересно, что многие из этих микроРНК были ассоциированы с провоспалительными генами. Было выявлено изменение экспрессии генов воспалительного каскада в сторону провоспалительных факторов. Авторы связывают это как с собственно развитием заболевания, так и с приемом леводопы [30].

В исследовании Tatura с соавторами (2016) были изучены концентрации 744 различных микроРНК в передней части опоясывающей извилины. Концентрация 43 микроРНК была изменена у больных БП по сравнению с контролем. Из них было выделено 13 видов микроРНК, которые по

данным литературы влияют на экспрессию генов моногенного паркинсонизма — *DJ-1*, *PARK2*, *PINK1*, *LRRK2*, *SNCA* и *HTRA2*. Для этих микроРНК было выполнено повторное исследование. Результаты подтвердились для miR-144, miR-199b, miR-221, miR-488, miR-544, концентрации которых были повышены, и для miR-7, miR-145, miR-543, концентрация которых снижалась [10].

При анализе данных, обобщенных по представленным выше исследованиям, видно, насколько мало воспроизводимыми являются на сегодняшний день результаты исследований микроРНК в головном мозге. Не менее двух исследований указывают на повышение экспрессии miR-106a и miR-129-5p, остальные же микроРНК показали значимое отличие в экспрессии от контрольной группы в единичных работах. Объяснить это можно небольшим, на данный момент, количеством исследований, применением различных методик (количественная ПЦР, секвенирование нового поколения), малыми размерами обследованных выборок (до 12 пациентов). Также следует упомянуть высокую нестабильность микроРНК в головном мозге [31]. Не последнее значение имеет тот факт, что БП — крайне гетерогенное заболевание с клинической и патогенетической точек зрения.

Обобщая найденные изменения, следует отметить, что в ряде вышеприведенных работ выявлены связи микроРНК с экспрессией генов моногенного паркинсонизма (*SNCA*, *PARK2*, *LRRK2*) и генов воспалительного ответа, то есть прослеживается связь с основными звеньями патогенеза БП. Однако полученные данные следует интерпретировать с определенной осторожностью, так как микроРНК экспрессируются специфично в различных областях головного мозга и даже в разных клеточных популяциях [32], и сравнивать, например, данные, полученные на нейронах черной субстанции, с данными по иным регионам мозга не совсем корректно.

МикроРНК В КРОВИ

МикроРНК могут поступать из центральной нервной системы в кровяное русло. Они имеют способность образовывать связи с белками и инкапсулироваться в экзосомы — микровезикулы. В связи с доступностью получения соответствующих биообразцов (цельной крови, лейкоцитов, сыворотки, плазмы, экзосом) эти исследования представляются наиболее перспективными для поиска биомаркеров БП и на сегодняшний день наиболее многочисленны. Поиск биомаркеров БП является важной задачей, решение которой поможет в ранней диагностике и проведении дифференциального диагноза среди прочих синдромов паркинсонизма.

Проведено несколько работ по поиску значимых микроРНК, которые могли бы использоваться в качестве биомаркеров заболевания. Так Кеан Khoo и соавторы в 2012 году исследовали панель из 833 микроРНК, среди которых выделили 4 микроРНК, на основании комбинации которых (miR-1826/miR-450b-3p, miR-626, and miR-505) разработана панель с 91%-ной чувствительностью и 100%-ной специфичностью [33]. В исследовании Botta-Orfila (2014) после двуступенчатой валидации было показано, что сниженная экспрессия miR-29c, miR-29a и miR-19b может с чувствительностью и специфичностью около 70% являться биомаркером БП [34]. Ding и соавторы в 2015 году провели исследование с использованием технологий секвенирования с последующим подтверждением количественной ПЦР. Авторам удалось выделить 5 микроРНК (miR-195, miR-15b, miR-221, miR-181a и miR-185), которые на основании кластерного и ROC-анализа показали свою высокую предиктивность в отношении БП [35]. Еще в ряде работ был выявлен специфический набор микроРНК крови, который статистически значимо отличался у пациентов с БП по сравнению с контрольной группой [36–40].

Кроме сыворотки и плазмы крови микроРНК исследовались в клетках крови и в экзосомах. Martins с соавторами в 2011 г. исследовали лейкоциты крови и выявили не только характерные микроРНК, но и, используя методы бионформатического анализа и методику полногеномного сканирования, выявили ассоциации между различными однонуклеотидными полиморфизмами, сниженной концентрацией микроРНК и нарушениями в убиквитин-протеасомном пути и биосинтезе гликофинголипидов при БП [41].

В примечательном исследовании Сао и соавторы исследовали уровень микроРНК в экзосомах сыворотки крови. При исследовании 24 микроРНК, которые были выявлены ранее в качестве биомаркеров в крови, авторы выявили значимое повышение miR-24 и miR-195 и снижение miR19b у больных с БП [42].

В нескольких работах проводилась оценка микроРНК на фоне проводимой противопаркинсонической терапии. В исследовании Margis и соавторов экспрессия микроРНК сравнивалась у нелеченых пациентов с БП, у пациентов, получающих лечение, и у лиц контрольной группы. Нелеченая группа показала более низкий уровень экспрессии miR16-2 и miR-26a2 по сравнению с двумя другими группами [43]. Alieva и соавторы показали разницу в экспрессии miR-7, miR-9-5p, miR-9-3p, miR-129, miR-132 между группой пациентов с БП, которые не получали терапию, и пациентами, которые получали лечение любыми противопаркинсоническими препаратами [44]. Serafin и соавторы в 2015 г. выявили микроРНК

(miR-29a-3p, miR-30b-5p и miR-103a-3p), концентрация которых значимо повышена в плазме крови пациентов с БП, которые получали леводопу-терапию, по сравнению с теми, кто ее не получал [45]. В исследовании Caggiu исследовали экспрессию 4 микроРНК в периферической крови. Выявили повышение miR-155-5p у больных БП, которое снижалось до нормального уровня при терапии леводопой [46].

Кроме противопаркинсонической медикаментозной терапии изучалось влияние глубокой стимуляции мозга (DBS) при БП на профиль микроРНК. Soreq и соавторы в 2013 изучали микроРНК в лейкоцитах крови у пациентов до нейрохирургической операции и на фоне DBS. Они выявили 16 микроРНК с измененной экспрессией у всех пациентов с БП и 11 микроРНК, экспрессия которых менялась на фоне проведения DBS [47].

Vallelunga и соавторы исследовали небольшую группу пациентов с БП и мультисистемной атрофией (МСА) и выявили микроРНК, значимо повышенные у больных в обеих группах (miR-24, miR-233*, miR-324-3p, miR-339-5p), а также микроРНК, экспрессия которых отличалась в группах БП и МСА (miR-24, 34b, 148b) [48]. В исследовании Jin и соавторов (2018) была исследована miR-520d-5p. Было выявлено ее повышение у пациентов с БП (но не при МСА и болезни Альцгеймера, что имеет значение для дифференциальной диагностики) [49].

Анализируя проведенные исследования, становится очевидно, что выбор какой-либо одной микроРНК в качестве биомаркера на сегодняшний день невозможен. Количество микроРНК с подтвержденным в двух или более исследованиях профилем экспрессии при БП немногочисленно (табл. 1). При БП происходят масштабные системные перестройки экспрессии генов, в частности, микроРНК. Попытку выделить сети микроРНК, экспрессия которых сочетанно изменяется в крови и головном мозге с помощью биоинформатического анализа предприняли Chatterjee и соавторы (2017) [50].

МИКРОРНК В ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) в связи со стабильностью состава, прямым контактом с тканью головного мозга и отсутствием большого количества фракций является хорошим субстратом для получения биомаркеров, однако люмбальная пункция не выполняется пациентам с БП рутинно, поэтому количество таких исследований ограничено.

В исследовании Burgos и соавторов анализировались отличия в профиле микроРНК между

Таблица 1. МикроРНК в крови

МикроРНК	Изменения в крови	
miR-195	Повышено [35, 42]	Без изменений [38]
miR-24	Повышено [42, 48]	Без изменений [38]
miR-29c	Снижено [34, 38, 41]	Без изменений [42]
miR-30c	Снижено [41, 48]	Без изменений [42]
miR-146a-5p	Снижено [37, 38, 46]	—
miR-185	Снижено [35, 40]	Без изменений [38, 42]
miR-19b	Снижено [34, 41, 42]	Без изменений [38]
miR-214	Снижено [37, 38]	—
miR-222	Снижено [33, 40]	—

здоровыми добровольцами, пациентами с БП, болезнью Альцгеймера и БП с деменцией. Выявлено множество микроРНК, по-разному экспрессирующихся в ликворе и крови в исследованных группах пациентов [36]. Gui и соавторы также предприняли попытку выявить биомаркеры БП в ЦСЖ. Для выбора микроРНК осуществлялось предсказание вовлеченных метаболических путей с помощью специальной программы и дальнейшее подтверждение результатов методом количественной ПЦР. Было выявлено 27 микроРНК с измененным уровнем экспрессии. Из них комбинация miR-153 и miR-409-3p обладала высокой чувствительностью и специфичностью для статистически значимого отличия БП от контрольной группы [51].

Marques и соавторы исследовали экспрессию 10 микроРНК в ЦСЖ у больных с БП и МСА. У больных БП было выявлено значимое повышение экспрессии miR-205 и снижение miR-24 [52].

МИКРОРНК В ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТКАХ

В последнее время проводятся исследования профиля микроРНК при БП в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках, полученных из фибробластов больных. Исследование Tolsa и соавторов (2018) показало повышение уровня экспрессии miR-9-5p, miR-135a-5p, miR-135b-5p, miR-449a, miR-449b-5p и снижение miR141-3p, miR-199a-5p, miR-299-5p, miR-518e-3p, miR-519a-3p у пациентов с БП [53]. Данное направление является новым, поэтому сравнение результатов различных исследований на данный момент невозможно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования микроРНК при БП и прочих нейродегенеративных заболеваниях имеют два больших направления — выявление новых меха-

низмов патогенеза заболевания для разработки мишеней для таргетной терапии и поиск биомаркеров для диагностики и дифференциальной диагностики БП.

Для изучения участия микроРНК в патогенезе заболевания используются клеточные модели, модели на животных, исследования головного мозга людей с БП, исследование крови и ЦСЖ пациентов с БП. Многочисленные исследования дают разрозненные результаты, и пока не удается сложить компоненты в единую, стройную картину патогенеза БП. В нескольких работах показано влияние микроРНК на функционирование генов, ответственных за развитие моногенных форм БП. Именно на них концентрируются исследования по поиску таргетной терапии [4]. Однако значительная часть микроРНК, связанных с моногенным паркинсонизмом, не совпадает с микроРНК, связанных с общей выборкой пациентов с БП, что еще раз подтверждает сложность патогенеза БП и гетерогенность заболевания. Также начинают появляться работы, объединяющие полученные результаты с помощью биоинформатических методов в единые, функциональные сети микроРНК, однако этот подход пока еще только начинает развиваться и требует дальнейших исследований.

Более оптимистично выглядят возможности создания набора-панели микроРНК для диагностики БП. Ряд авторов уже сейчас предлагают свой список микроРНК, которые с высокой предиктивностью могут свидетельствовать о заболевании, в том числе в свете дифференциальной диагностики с другими синдромами паркинсонизма.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант 17-75-20211.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tysnes O., Storstein A. // J. Neural Transm. 2017. V. 124. № 8. P. 901–905.

2. *Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Степанова М.С., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н.* // Неврологический журн. 2016. Т. 21. № 1. С. 13–16.
3. *Kim C.Y., Alcalay R.N.* // *Semin. Neurol.* 2017. V. 37. № 2. P. 135–146.
4. *Leggio L., Vivarelli S., L'Episcopo F., Tirolo C., Caniglia S., Testa N., Marchetti B., Iraci N.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 12. P. E2698.
5. *Gorell J.M., Johnson C.C., Rybicki B.A., Peterson E.L., Richardson R.J.* // *Neurology.* 1998. V. 50. № 5. P. 1346–1350.
6. *Ascherio A., Schwarzschild M.A.* // *Lancet Neurol.* 2016. V. 15. № 12. P. 1257–1272.
7. *Nalls M.A., Pankratz N., Lill C.M., Do C.B., Hernandez D.G., Saad M., DeStefano A.L., Kara E., Bras J., Sharma M., Schulte C., Keller M.F., Arepalli S., Letson C., Edsall C., Stefansson H., Liu X., Pliner H., Lee J.H., Cheng R., Ikram M.A., Ioannidis J.P.A., Hadjigeorgiou G.M., Bis J.C., Martinez M., Perlmutter J.S., Goate A., Marder K., Fiske B., Sutherland M., Xiromerisiou G., Myers R.H., Clark L.N., Stefansson K., Hardy J.A., Heutink P., Chen H., Wood N.W., Houlden H., Payami, H., Brice A., Scott W.K., Gasser T., Bertram L., Eriksson N., Foroud T., Singleton A.B.* // *Nat Genet.* 2014. V. 46. № 9. P. 989–993.
8. *Miranda-Morales E., Meier K., Sandoval-Carrillo A., Murgatroyd C.A.* // *Front. Mol. Neurosci.* 2017. № 10. P. 1–13.
9. *Harrison I.F., Smith A.D., Dexter D.T.* // *Neurosci. Lett.* 2018. № 666. P. 48–57.
10. *Tatura R., Kraus T., Giese A., Arzberger T., Buchholz M., Genetics H.* // *Parkinsonism and Related Disorders.* 2016. № 33. P. 115–121.
11. *Wahid F., Shehzad A., Khan T., Young Y.* // *Biochim Biophys Acta.* 2010. V. 1803. № 11. P. 1231–1243.
12. *Wakiyama M., Takimoto K., Ohara O., Yokoyama S.* // *Genes Dev.* 2007. V. 21. № 15. P. 1857–1862.
13. *Mathonnet G., Fabian M.R., Svitkin Y.V., Parsyan A., Huck L., Murata T., Biffo S., Merrick W.C., Darzynkiewicz E., Pillai R.S.* // *Science.* 2007. V. 317. № 5845. P. 1764–1767.
14. *Yanli W., Juraneck S., Li H., Sheng G., Tuschl T., Patel D.J.* // *Nature.* 2008. V. 456. № 7224. P. 921–926.
15. *Elfayomy A.K., Almasry S.M., El-tarhouny S.A., Eldomiaty M.A.* // *Tissue Cell.* 2016. V. 48. № 4. P. 1–13.
16. *Valencia-Sanchez M.A., Liu J., Hannon G.J., Parker R.* // *Genes Dev.* 2006. V. 20. № 5. P. 515–524.
17. *Hayes J., Peruzzi P.P., Lawler S.* // *Trends Mol. Med.* 2014. V. 20. № 8. P. 460–469.
18. *Esteller M.* // *Nat. Rev. Genet.* 2011. V. 12. № 12. P. 861–874.
19. *Kim J., Inoue K., Ishii J., Vanti W.B., Voronov S.V., Murchison E., Hannon G., Abeliovich A.* // *Science.* 2009. V. 317. № 5842. P. 1220–1224.
20. *Heyer M.P., Pani A.K., Smeyne R.J., Kenny P.J., Feng G.* // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. № 32. P. 10887–10894.
21. *Schlaudraff F., Gründemann J., Fauler M., Dragicevic E., Hardy J., Liss B.* // *Neurobiol. Aging.* 2014. V. 35. № 10. P. 2302–2315.
22. *Minones-Moyano E., Porta S., Escaramis G., Rabionet R., Iraola S., Kagerbauer B., Espinosa-Parrilla Y., Ferrer I., Estivill X., Marti E.* // *Hum. Mol. Genet.* 2011. V. 20. № 15. P. 3067–3078.
23. *Cardo L.F., Coto E., Ribacoba R., Menéndez M., Moris G., Suárez E., Alvarez V.* // *J. Mol. Neurosci.* 2014. V. 54. № 4. P. 830–836.
24. *Kim W., Lee Y., McKenna N.D., Yi M., Simunovic F., Wang Y., Kong B., Rooney R., Seoe H., Stephens R., Sonnta K.* // *Neurobiol. Aging.* 2014. V. 35. № 7. P. 1712–1721.
25. *Briggs C.E., Wang Y., Kong B., Wooc, Tsung-Ung W.K., Iyer L., Sonntag K.C.* // *Brain Res.* 2015. № 1618. P. 111–121.
26. *McMillan K.J., Murray T.K., Bengoa-vergniory N., Cordero-Illana O., Cooper J., Buckley A., Wade-Martins R., Uney J.B., Neill M.J.O., Wong L.F., Caldwell M.A.* // *Mol. Ther.* 2017. V. 25. № 10. P. 2404–2414.
27. *Choi D.C., Yoo M., Kabaria S., Junn E.* // *Neurosci. Lett.* 2018. № 678. P. 118–123.
28. *Cho H.J., Liu G., Jin S.M., Parisiadou L., Xie C., Yu J., Lobbstaël E., Sun L., Ma B., Ding J., Taymans J., He P., Troncoso J.C., Shen Y., Cai H.* // *Hum. Mol. Genet.* 2013. V. 22. № 3. P. 608–620.
29. *Hoss A.G., Labadorf A., Beach T.G., Latourelle J.C., Myers R.H.* // *Front. Aging Neurosci.* 2016. V. 8. № 36. P. 1–8.
30. *Nair V.D., Ge Y.* // *Neurosci. Lett.* 2016. № 629. P. 99–104.
31. *Sethi P., Lukiw W.J.* // *Neurosci. Lett.* 2009. № 459. P. 100–104.
32. *Farh K.-H., Grimson A., Jan C., Lewis B.P., Johnston W.K., Lim L.P., Burge C.B., Bartel D.P.* // *Science.* 2005. V. 310. № 5755. P. 1817–1821.
33. *Kean S., Petillo D., Jung U., Resau J.H., Berryhill B., Linder J., Forsgren L., Neumanf L.A., Choon Tan A.* // *J. Park. Dis.* 2012. № 2. P. 321–331.
34. *Botta-Orfila T., Morat X., Compta Y., Jos J., Valldeoriola F., Pont-sunyer C., Vilas D., Mengual L., Fern M., Molinuevo L., Antonell A., Jos M., Ezquerro M.* // *J. Neurosci. Res.* 2014. V. 92. № 8. P. 1–7.
35. *Ding H., Huang Z., Chen M., Wang C., Chen X., Chen J., Zhang J.* // *Park. Relat. Disord. J.* 2016. V. 22. P. 68–73.
36. *Burgos K., Malenica I., Metpally R., Courtright A., Rakela B., Beach T., Shill H., Adler C., Sabbagh M., Villa S., Tembe W., Craig D., Keuren-Jensen K.V.* // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 5. P. e94839.
37. *Dong H., Wang C., Lu S., Yu C., Huang L., Feng W., Xu H., Chen X., Zen K., Yan Q., Liu W., Zhang C., Zhang C., Dong H., Wang C., Lu S., Yu C., Huang L., Feng W., Xu H., Chen X., Zen K.* // *Biomarkers.* 2015. V. 21. № 2. P. 129–137.
38. *Ma W., Wang C., Xu F., Wang M.* // *Cell. Biochem. Funct.* 2016. V. 34. P. 511–515.
39. *Li N., Pan X., Zhang J., Ma A., Yang S.* // *Neurol. Sci.* 2017. V. 38. № 5. P. 761–767.
40. *Chen L., Yu Z.* // *Brain Behav.* 2018. V. 8. № 4. P. e00941.
41. *Martins M., Rosa A., Guedes L.C., Fonseca B.V., Gotovac K., Rosa M., Martin E.R., Vance J.M., Violante S., Mestre T., Coelho M., Outeiro T.F., Wang L., Borovecki F,*

- Ferreira J.J., Oliveira S.A.* // PLoS One. 2011. V. 6. № 10. P. e25443.
42. *Cao X., Lu J., Zhao Z., Li M., Lu T., An X., Xue L.* // Neurosci. Lett. 2017. № 644. P. 94–99.
43. *Margis R., Margis R., Rieder C.R.M.* // J. Biotechnol. 2011. V. 152. № 3. P. 96–101.
44. *Alieva A., Filatova E.V., Karabanov A.V., Illarioshkin S.N., Limborska S.A., Shadrina M.I., Slominsky P.A.* // Park. Relat. Disord. 2014. V. 21. № 1. P. 14–16.
45. *Serafin A., Foco L., Zanigni S., Blankenburg H., Picard A., Zanon A. et al.* // Neurology. 2015. № 84. P. 1–9.
46. *Caggiu E., Paulus K., Mameli G., Arru G., Pietro G., Sechi L.A.* // eNeurologicalSci. 2018. № 13. P. 1–4.
47. *Soreq L., Salomonis N., Bronstein M., Greenberg D.S., Israel Z., Garratt A.N., Delbrück M.* // Front. Mol. Neurosci. 2013. № 6. P. 1–20.
48. *Vallélunga A., Ragusa M., Di Mauro S., Iannitti T., Pilleri M., Biundo R., Weis L., Pietro C.D., Iulius A.D., Nicoletti A., Zappia M., Purrello M., Antonini A.* // Front. Cell. Neurosci. 2014. № 8. P. 1–10.
49. *Jin L., Wan W., Wang L., Wang C., Xiao J., Zhang F.* // Neurosci. Lett. 2018. № 687. P. 88–93.
50. *Chatterjee P., Roy D.* // Biochem Biophys Res Commun. 2017. V. 484. № 3. P. 557–564.
51. *Gui Y., Liu H., Zhang L., Lv W., Hu X.* // Oncotarget. 2015. V. 6. № 35. P. 37043–37053.
52. *Marques T.M., Kuiperij H.B., Bruinsma I.B., Rumund A. Van, Aerts M.B., Esselink R.A.J.* // Mol. Neurobiol. 2017. № 54. P. 7736–7745.
53. *Tolosa E., Botta-Orfila T., Morato X., Calatayud C., Ferrer-Lorente R., Marti M-J., Fernandez M., Gaig C., Raya A., Consiglio A., Ezquerro M., Fernandez-Santiago R.* // Neurobiol Aging. 2018. № 69. P. 283–291.
54. *Cheng H.C., Ulane C.M., Burke R.E.* // Ann Neurol. 2010. V. 67. № 6. P. 715–725.

The Role of MicroRNA in the Pathogenesis and Diagnostics of Parkinson's Disease

N. S. Ardashirova^a, E. Yu. Fedotova^a, and S. N. Illarioshkin^a

^aResearch Center of Neurology, Moscow, Russia

Studies on non-coding RNAs that play an important role in epigenetic regulation of gene expression, along with the DNA methylation and modification of histones, are only at their beginning. MicroRNAs of 19–24 nucleotides in length are the most functionally studied class. Currently over 5000 various microRNAs have been identified in human epigenome, and their number is constantly increasing. MicroRNAs are capable of specific binding to the 3' end of complementary messenger RNA, thus inducing its degradation and, therefore, silencing of the genes. In this review, the role of microRNAs in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD) is discussed, as well as the possibility of using them as the diagnostic markers of the disease. The results of different studies of microRNA in various brain regions, blood, and liquor of patients with PD are presented. Several articles have reported the influence of microRNA on the functioning of genes responsible for monogenic types of PD. However, the majority of microRNAs are not associated with the monogenic forms and their functions are still undetermined. Several studies have demonstrated an increase in miR-195 and miR-24 microRNAs and a decrease in miR-29c, miR-30c, miR-146a-5p, miR-185, miR-19b, miR-214, and miR-222 in PD. A number of studies have proposed panels of several microRNAs, determination of which allows to diagnose PD with high accuracy. MicroRNAs whose level alters during treatment with antiparkinsonian drugs or deep brain stimulation have been defined. Some microRNAs may be applied for differential diagnostics with other parkinsonian syndromes, particularly, multiple system atrophy. Additionally, researchers attempted to unite the identified changes into functional networks of microRNAs characterizing the disease. Induced pluripotent stem cells of patients with PD are used as an experimental model of the disease, allowing to estimate the role of the processes involving microRNAs in the mechanisms of the PD development. Although microRNAs are scantily studied, it is already clear that non-coding RNAs are essential in the pathogenesis of neurodegenerative diseases and promising results of the studies in this field may lay the foundation for epigenetic approach to the treatment of PD.

Keywords: epigenetic regulation, non-coding RNA, microRNA, Parkinson's disease, neurodegenerative diseases, review