proLékaře.cz | 8.11.2026

doi: 10.48095/cccsnn2021329

Role mikroRNA v patogenezi spinální muskulární atrofie

The role of microRNAs in pathogenesis of spinal muscular atrophy

Souhrn

Spinální muskulární atrofie (SMA) je autozomálně recesivní neurodegenerativní onemocnění, jehož podkladem je selektivní apoptóza motoneuronů předních rohu míšních. Podstatou onemocnění je mutace v genu *SMN1* (survival motor neuron 1) kódujícím SMN protein, který chrání motoneurony předních rohů míšních před apoptózou. Přežití motoneuronů je mimo jiné závislé také na motoneuron specifických mikroRNA (miRNA), které regulují jejich normální vývoj, diferenciaci, růst axonů, tvorbu synapsí a regulují jejích apoptózu. Hlavním úkolem miRNA je regulace post-transkripční genové exprese. Selektivní vulnerabilita motoneuronů předních rohů míšních u SMA je způsobená alterací exprese motoneuron specifických miRNA. Detekce těchto motoneuron specifických miRNA v mozkomíšním moku a/nebo krevní plazmě by mohla vést k objevení biomarkerů k časné diagnostice SMA, predikci závažnosti a rychlosti progrese onemocnění a monitoraci efektu léčby.

Abstract

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neurodegenerative disease characterized by the selective death of lower motor neurons in the anterior horns of spinal cord. SMA is caused by mutations in the survival motor neuron 1 gene (*SMN1*), leading to the reduced expression of the full-length SMN protein that protects the motoneurons in the anterior horns of the spinal cord from apoptosis. The survivance of motoneurons depends beside others on motoneuron specific microRNAs (miRNAs), which control their normal development, differentiation, axonal growths, synaptogenesis and apoptosis. The main role of miRNAs is regulation of post-transcriptional gene expression. Motor neuron-specific miRNAs dysregulation in SMA might be implicated in their selective vulnerability. The detection of these miRNAs in cerebrospinal fluid and/or blood plasma might lead to the discovery of biomarkers and early diagnostics of SMA, prediction of the severity and of progression speed of the disease and monitoring of the treatment.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

Š. Aulická[1,2], F. Siegl[2], O. Havlín[1], J. Šána[2], Z. Bálintová[1], S. Kolář[1], K. Česká[1], P. Jabandžiev[2,3], H. Ošlejšková[1], O. Slabý[2]

[1] Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno
[2] Výzkumná skupina Ondřeje Slabého, CEITEC MU, Brno
[3] Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

✉
MUDr. Štefania Aulická, Ph.D.
Klinika dětské neurologie
LF MU a FN Brno
Jihlavská 340/20
625 00 Brno
e-mail: stefania.aulicka@gmail.com

Přijato k recenzi: 8. 2. 2021
Přijato do tisku: 29. 7. 2021

Klíčová slova

mikroRNA – spinální muskulární atrofie – biomarkery

Key words

microRNA – spinal muscular atrophy – biomarkers

Úvod

Spinální muskulární atrofie (SMA) je autozomálně recesivní progredující neurodegenerativní onemocnění, jehož podkladem je degenerace motoneuronů předních rohů míšních, případně motorických bulbárních jader. Klinicky se projevuje progresivní zejména proximální svalovou slabostí, areflexií, hypotonií a mohou se vyskytovat fascikulace jazyka [1].

Etiopatogeneticky se jedná o heterogenní skupinu onemocnění, až 95 % však tvoří proximální forma na podkladě mutace v genu kódujícím protein SMN (survival motor neuron), který se nachází na 5. chromozomu. Mutace v tomto genu – jedná se o deleci exonu 7 nebo 7 a 8 – vede k nedostatku proteinu SMN, který chrání mo-

proLékaře.cz | 8.11.2026

Tab. 1. Kandidátní miRNA jako potenciální biomarkery, terapeutické cíle a etiologické faktory v patogenezi SMA [3].

MikroRNA	Role v CNS	Cíle	Exprese u SMA	Efekt dysregulace
miR-9	regulace,proliferace,maturace a diferenciace postmiotických neuronů; dendritické větvení, tvorba synapsí	OC1, FoxP1, NEFH, Map1b, MCPIP1	↓ v míše ↑ ve svalu	opožděný růst axonů, narušení radiální migrace neuronů v neokortexu
miR-132	růst axonů, tvorba synapsí, neovaskularizace	p250GAp	↓ v míše ↑ ve svalu	opožděný růst axonů, narušení radiální migrace neuronů v neokortexu, porucha vaskularizace v míše a ve svalu
miR-206	tvorba myofilament, neuroprotektivní role v regeneraci neuromuskulární junkce, diferenciace satelitních buněk	Pola1, BDNF, HDAC4	↑ v míše ↑ ve svalu	chybná maturace neuromuskulární junkce u SMA
miR-183	syntéza proteinu, růst axonů	mTOR	↑ v míše ↑ ve svalu	inhibice miRNA-183 na modelu SMA zvyšuje přežití motoneuronů a zlepšuje motorické funkce
miR-335-5p	kontrola diferenciace embryonálních kmenových buněk	Oct4 pRB	↓ v míše ↓ ve svalu	inaktivace antagonizuje inicializaci diferenciace embryonálních kmenových buněk
miR-431	regulace axonálního růstu	Chodl	↑ v míše ↑ ve svalu	porucha axonálního růstu
miR-375	vývoj a přežití buněk	Pax6, CCND2,p53	↓ v míše ↓ ve svalu	zvýšená citlivost k apoptóze na podkladě poškození DNA
miR-2	vývoj CNS a funkce. správná funkce neuro-muskulární junkce	CHRM2,m2R	↓ v míše ↓ ve svalu	porucha neuromuskulární junkce

SMA – spinální muskulární atrofie

toneurony předních rohů míšních před apoptózou. Na 5. chromozomu se také nachází kopie genu *SMN1*, nazvaná *SMN2*. Gen *SMN2* se liší pouze jednou bází, která ovlivňuje sestřih mRNA, a proto není schopen produkce plně funkčního proteinu SMN. Počet kopií genu *SMN2* v genomu pacienta určuje závažnost klinické symptomatologie a dobu manifestace onemocnění. Nejzávažnější – časná forma SMA (SMA typu I) je asociovaná se 2 kopiemi genu *SMN2*, méně závažné formy (SMA typu II–IV) jsou spojeny s pozdějším nástupem příznaků a vícečetnými kopiemi genu *SMN2* [2]. Definice biomarkerů k predikci progrese onemocnění se tak stává zcela zásadní.

Role proteinu SMN v patogenezi SMA a jeho funkce jsou nadále předmětem studií. Tento protein je exprimován v cytoplazmě i v jádru a mechanizmem, který dosud nebyl objasněn, vede k selektivní vulnerabilitě motoneuronů. SMN hraje také důležitou roli v regulaci funkcí axonů. Ztráta proteinu SMN proto vede k signifikantnímu defektu motoneuronů, ale také k narušení prodlužování axonů [3].

Mechanizmus, jakým dochází k selektivní vulnerabilitě motoneuronů, se vysvětluje mimo jiné změnou exprese tzv. **motoneuron asociovaných mikroRNA (miRNA)**. Protein SMN se zapojuje do procesu biogeneze miRNA, čímž může být vysvětleno současné postižení více kaskád při ztrátě SMN (jedna miRNA totiž reguluje desítky až stovky cílových genů, resp. jejich transkriptů, někdy se proto mluví o síti genů regulovaných jednou miRNA) [3–5].

SMN má rozhodující roli ve zpracování RNA, a to tím, že přímo váže proteiny důležité pro správnou tvorbu a funkci miRNA. V případě míšních motoneuronů je miRNA zásadní pro vývoj, diferenciaci, růst axonů, cytoskeletální struktury, tvorbu synapsí a celkovou aktivitu. miRNA je klíčovým elementem správné funkce a přežití motoneuronů. Dysregulace zpracování RNA a exprese miRNA proto může představovat mechanizmus podílející se na vzniku onemocnění motoneuronu. Objevuje se stále více důkazů, že určité specifické miRNA vedou k selektivní vulnerabilitě motoneuronů u SMA. Jejich přehled uvádí tab. 1 [3].

Společně se ztrátou SMN1 je v souvislosti s SMA tedy pozorována i dysregulace motoneuron asociovaných mikroRNA (motomiRNA) [6]. *SMN1* hraje esenciální roli především v procesování mRNA, kdy se účastí sestřihu, kde je jednou ze stěžejních komponent SMN komplexu. V SMN komplexu se nachází řada dalších proteinů, jako jsou Gemin 3–7. Právě zde je možné spojení s biogenezí miRNA, jelikož proteiny Gemin-3 a Gemin-4 asociují s mikroRNA a tvoří ribonukleoproteiny vázající miRNA (miRNP), tyto miRNP dále asociují s AGO2 a tvoří základ miRISC komplexu, hlavního efektoru celé miRNA mašinérie. Deficience SMN1 tak může přispívat k narušení miRNA biogeneze několika způsoby, kdy prvním z nich může být narušení sestřihu esenciálních proteinů, nezbytných pro maturaci miRNA. Dále poškození funkce SMN komplexu může také pozměnit expresi proteinů Gemin-3 a Gemin-4, esenciálních pro tvorbu miRNP, což má také za následek nesprávnou maturaci řady mikroRNA. Možné je také přímé zapojení *SMN1* do regulace tvorby ribonukleoproteinů vázajících mikroRNA [7–9].

Dysregulace miRNA se jeví jako zásadní krok v patogenezi SMA, jelikož tyto molekuly jsou stěžejními regulátory řady procesů. Zásadní roli hrají mimo jiné v přežívání post-mitotických spinálních motoneuronů [10]. Obecně se jedná o krátké nekódující RNA (sncRNA) o délce 22–25 nukleotidů. V rámci genomu jsou kódovány individuálně, případně jako klastry, které jsou překládány jako polycistronické transkripty [11]. Samotná transkripce je katalyzována RNA polymerá-

proLékaře.cz | 8.11.2026

zou II. Takto vzniklé primární transkripty (pri-miRNA) jsou obvykle delší než jedna kilobáze a jsou opatřeny 5' 7mG čepičkou a polyA koncem [12–13]. Dalšího zpracování se účastní endonukleáza Drosha a dsRNA vázající protein DGCR8, dochází ke štěpení pri-miRNA za vzniku vlásenkových struktur o délce přibližně 65 nukleotidů, známých jako pre-miRNA. Právě v kmeni těchto vlásenek se nachází budoucí sekvence samotné miRNA [12–13]. Pre-miRNA jsou následně transportovány do cytoplazmy pomocí Exportinu 5 [14], kde jsou štěpeny endonukleázou III Dicer, tímto způsobem jsou z vlásenek generovány krátké miRNA duplexy [15]. Následuje samotné nakládání těchto duplexů na AGO proteiny za vzniku RNA-indukovaného umlčovacího komplexu (RISC). V rámci tohoto komplexu dochází k odseparování řetězců v rámci duplexu, vedoucí řetězec zůstává obvykle navázán na RISC, zatímco *passanger* řetězec je rozštěpen [16]. Kromě této kanonické dráhy miRNA biogeneze ještě existuje i řada nekanonických způsobů jejich vzniku, nicméně takové miRNA tvoří asi jen 1% celkové miRNA populace [6].

Jak již bylo naznačeno, hlavním úkolem miRNA je regulace genové exprese. Toho je dosaženo skrze navádění komplexu RISC na sekvence komplementární ke specifické miRNA. Tyto sekvence se nachází na 3' nepřekládaných oblastech daných mRNA a největší nároky na komplementárnost jsou kladeny na tzv. seed sekvenci, nacházející se mezi 2.–8. nukleotidem na 5' konci miRNA. V případě komplementarity dochází k zastavení translace cílové mRNA a posléze také k rekrutaci komplexu, který je zodpovědný za odstranění 5' čepičky a následnou degradaci mRNA. Tímto je navozena posttranskripční kontrola genové exprese [6].

Jak již samotný mechanizmus napovídá, miRNA jsou výkonnou molekulární mašinérií umožňující vysokou míru kontroly nad expresí jednotlivých genů, jedna molekula miRNA je schopna regulovat expresi desítek až stovek různých genů. V případě narušení biogeneze miRNA tak může dojít k dysregulaci exprese specifických genů, které mohou hrát signifikantní roli v rámci určitého onemocnění [17]. Taková dysregulace miRNA, která hraje významnou roli v rámci daného onemocnění, již byla popsána u řady neurologických onemocnění, např. u Alzheimerovy nemoci, epilepsie, či neuroonkologických nemocí. V případě bulbospinální muskulární atrofie je dysregulace miR-196a považována za pravděpodobně kauzální [7,18]. V rámci patologie SMA doposud taková miRNA identifikována nebyla, ale bylo popsáno již několik molekul, jejichž dysregulace může mít zásadní vliv na průběh a vývoj onemocnění. Kaifer et al [9] identifikovali 16 signifikantně dysregulovaných miRNA s více než dvojnásobně sníženou expresí, nicméně i tato malá kohorta je schopna signifikantně ovlivnit vlastnosti motoneuronů a navodit projevy SMA. Jednou z takovým miRNA je miR-23a zodpovědná za ochranu neuronů a prevenci atrofie svalových vláken. Znovunavození exprese miR-23a brání před degenerativním poškozením motoneuronů *in vitro* u motoneuronů odvozených z pacientských indukovaných kmenových buněk (induced pluripotent stem cells; iPSC). Právě dysregulace miR-23a je pravděpodobně způsobena narušením fungování SMN a následným poškozením biogeneze miRNA [9].

Rovněž miR-9, jejíž funkce v rámci nervové soustavy jsou značně pleiotropní, byla popsána jako signifikantně dysregulovaná u řady neurodegenerativních onemocnění. U motoneuronů s mutací *SMN1* dochází ke snížení exprese miR-9, která je zodpovědná za jejich regeneraci. Zároveň je také pozorována její pozměněná hladina v séru modelových SMA myší, a to již v prvních fázích onemocnění. Zároveň byly pozměněné hladiny miR-9 i miR-132, detekovány i v séru pacientů trpících SMA [19]. Rovněž snížená exprese miR-335-3p, zodpovědné za sebeobnovu neuronů, byla potvrzena na lidském buněčném modelu SMA [20]. Snížení exprese miR-375 dále vede k vyšší expresi proteinu p53, který je zodpovědný za navození apoptózy u neuronů. Ty jsou obecně náchylnější na indukci apoptózy vyvolanou stresem. Právě zvýšená exprese p53 je poměrně častým znakem řady neurodegenerativních onemocnění. Naopak zvýšením exprese miR-375 dochází ke snížení exprese p53, a tím k větší ochraně motoneuronů před aberantním působením tohoto proteinu [21].

Mezi SMA podporující miRNA lze zařadit miR-146a, která je exprimovaná v SMA buněčných kulturách, je produkována astrocyty a exozomálně sekretována. Její exogenní aplikace poté vede k depleci motoneuronů v purifikované kultuře. Při vyšší expresi miR-146a dochází k umlčení exprese cílových genů, mezi které patří i *NOTCH* zodpovědný za neurogenezi. Je usuzováno, že zvýšená exprese miR-146a výrazně ovlivňuje závažnost a progresi onemocnění [22].

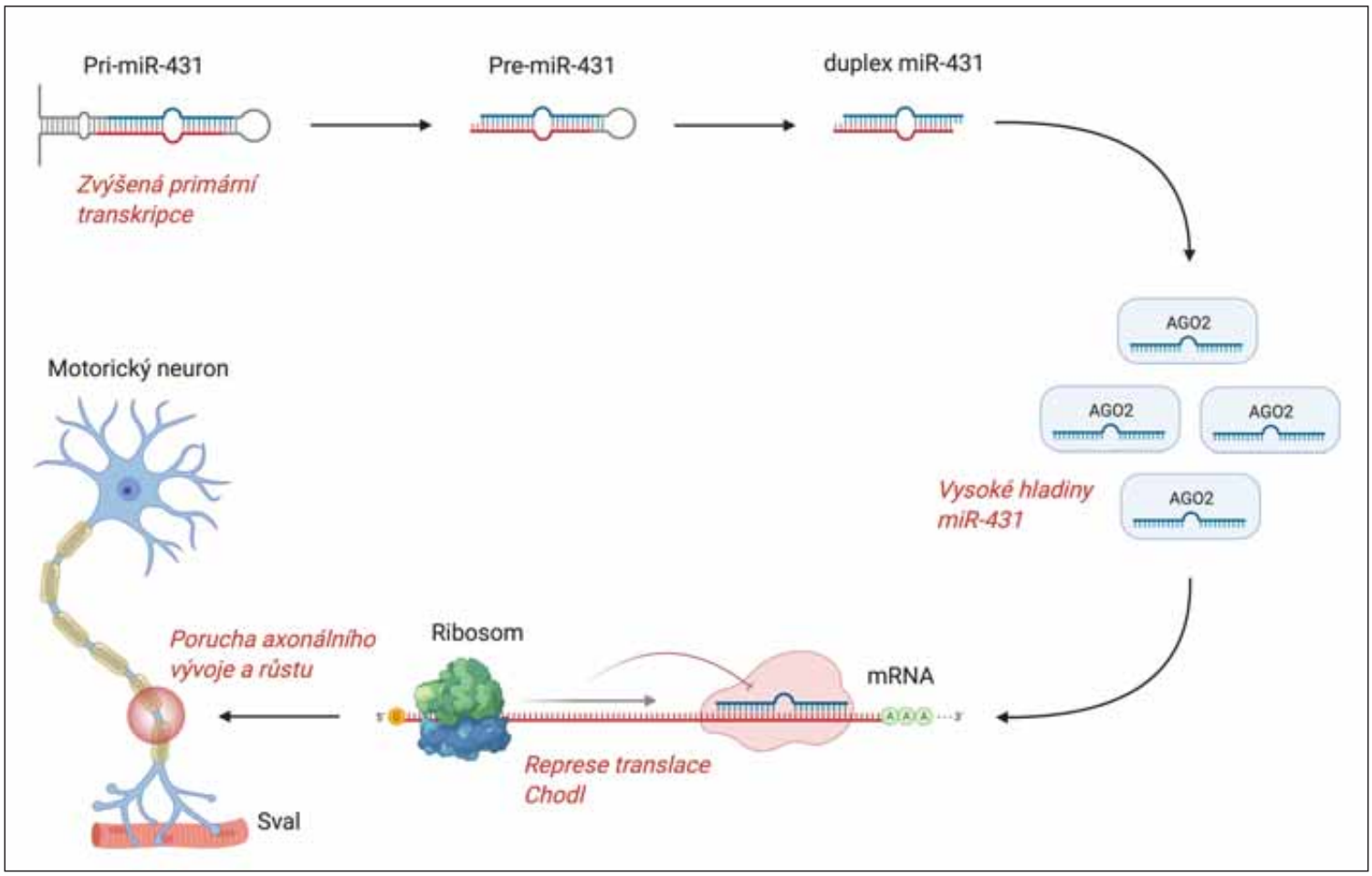
V případě miR-461 nedochází ke snížení její exprese v důsledku deficience *SMN1*. Inhibice této miRNA vede u SMN1 deficientních buněk k záchraně neurálního fenotypu skrze vyšší aktivitu mTOR dráhy, která je touto mikroRNA inhibována. Vyšší aktivita mTOR dráhy poté vede k vyšší proteosyntéze u mutantů *SMN1*, a snižuje tak dopad této mutace [23]. Další miRNA podporující rozvoj SMA je miR-431 (obr. 1), jejíž inhibice vede ke zvýšenému růstu neuritů a motoneuronů u *in vitro* modelu ztráty SMN1, délky těchto neuritů a velikost motoneuronů poté dosahují podobných velikostí jako v případě wild-type. Dysregulace této miRNA byla také popsána u pacientů se SMA typu I [24].

Z výše uvedených studií vyplývá, že role mikroRNA v rámci patogeneze SMA je výrazná a doposud ne zcela prozkoumaná. Rovněž atraktivní je využití těchto mikroRNA pro sledování průběhu a stanovení prognózy onemocnění. V současné době jedinými molekulárními markery používanými u SMA jsou kvantifikace proteinů SMN, to ovšem nezbytně nemusí korelovat se závažností a progresí onemocnění. Dále těžké řetězce fosforylovaných neurofilament pNF-H, jehož problémem je specifita pro neurony a nevypovídá tak nic o stavu nervosvalových plotének či svalů. Navíc v případě SMA typu 2 a 3 není příliš spolehlivým biomarkerem, jelikož jeho exprese není v korelaci se stavem motoneuronů. Sérový kreatinin je dalším možným biomarkerem, nicméně poměrně nespecifickým – jeho hodnoty se mohou výrazně lišit mezi jednotlivci, což je značnou komplikací pro stanovení prognózy [7].

Vzhledem k absenci spolehlivých biomarkerů jsou zvláště atraktivní cirkulující mikroRNA vyznačující se vysokou stabilitou v tělních tekutinách. Jejich detekce v séru/plazmě, či mozkomíšním moku (cerebrospinal fluid; CSF) by poté mohla umožňovat méně invazivní a přesnější stanovení diagnózy a prognózy onemocnění. Mezi nejslibnější biomarkery v kontextu SMA patří výše zmíněné molekuly miR-9, miR-132 či miR-375. Nicméně stále je třeba přesně určit jejich roli v rámci patogeneze SMA [7,25].

Pro roli mikroRNA jako vhodných biomarkerů hovoří i jejich využití v rámci jiných patologií, vč. neurodegenerativních onemocnění [26–29]. Nicméně stále zbývá adresovat řadu problémů, které je třeba před zavedením jakýchkoliv biomarkerů do standardní terapie SMA vyřešit. Zejména jde tedy o nízké výtěžnosti RNA z CSF. Jelikož neexistují žádné dedikované kity pro izolaci z tohoto materiálu, jako nejlepší se jeví kity pro izolaci cirkulujících miRNA z plazmy/séra [30].

proLékaře.cz | 8.11.2026



Obr. 1. Regulace transkripce u SMA prostřednictvím miRNA. Příklad miR-431 a genu *CHODL*.

Příklad zapojení jedné z miRNA, miR-431, do patogeneze SMA. Zvýšená transkripce pri-miR-431 vede k vysokým hladinám maturované miR-431. Některé z genů, které jsou utlumené v důsledku ztráty SMN, jsou současně negativně regulovány také cestou miR-431, která tak může potencovat patogenní efekt ztráty SMN. Mezi klíčové geny regulované jak cestou SMN tak pomocí miR-431 patří chondrolektin (*CHODL*). Vazba miR-431 na 3'UTR vazebné místo v mRNA chondrolektinu způsobuje inhibici jeho translace a degradaci [3]. Chondrolektin reguluje růst motoneuronů a jeho ztráta vede k poruchám axonálního vývoje a růstu.

miRNA – mikroRNA; SMA – spinální muskulární atrofie; SMN – survival motor neuron

Fig. 1. MicroRNA regulation of transcription in SMA. The example of miR-431 and *CHODL* gene.

The example of the involvement of one of the miRNAs, miR-431, in the pathogenesis of SMA. Increased primary transcription of pri-miR-431, leads to high lmiR-431 levels. Some of the genes that are attenuated due to SMN loss are also negatively regulated by the miR-431 pathway, which may potentiate the pathogenic effect of SMN loss. Key genes regulated by both SMN and miR-431 include chondrolectin (*CHODL*). Binding of miR-431 to the 3'UTR binding site in chondrolectin mRNA causes inhibition of its translation and degradation [3]. Chondrolectin regulates the growth of motoneurons and its loss leads to disorders of axonal development and growth.

miRNA – microRNA; SMA – spinal muscular atrophy; SMN – survival motor neuron

Dalším problémem je nejasnost ohledně výskytu daných miRNA v tělních tekutinách. V případě, že jejich přítomnost zde je regulována, mohou i jiné, jak fyziologické, tak patologické změny vést k její alteraci. Největším problémem je však nesourodost studií, která je ve velké míře daná variabilitou preanalytické fáze, rozdílnými způsoby izolace a také samotnou metodou stanovení [31]. Metody pro analýzu mikroRNA profilů lze rozdělit do dvou kategorií, na metody založené na polymerázové řetězové reakci (polymerase chain reaction; PCR) a metody založené na sekvenování nové generace (new generation sequencing; NGS). Zejména PCR metodika je značně limitována nízkým množstvím vstupního materiálu, kdy je často nutné provést preamplifikační krok, který zanáší další chybu. Dalším problémem je absence vhodné referenční molekuly. Pro tělní tekutiny jsou již popsány některé vhodné endogenní kontroly, nicméně jejich využitelnost pro analýzu CSF je otázkou [30,32,33]. Jako vhodnější se proto jeví metodika NGS, které neklade takové nároky na koncentraci vzorku a zároveň je schopné detekovat i jiné molekuly nekódujících RNA potenciálně zapojených do patologie SMA a také jejich izoformy [34]. Naopak výrazným problémem může být kvalita vstupního materiálu, která může být u vzorků o nízké koncentraci problematická [33].

miRNA jsou slibnými biomarkery, nicméně v případě jejich použití v rámci diagnostiky SMA vyvstává několik problémů, které jsou ve velké míře shodné s problémy využití cirkulujících miRNA u ostatních onemocnění, jako jsou biologická variabilita, nízké koncentrace a z nich plynoucí technologické limi-

proLékaře.cz | 8.11.2026

tace. Technologie NGS nicméně umožňuje část těchto problémů vyřešit, a skýtá tak skutečný potenciál pro využití těchto cirkulujících RNA jako schopných nástrojů pro časné stanovení diagnózy a prognózy u SMA, sledování průběhu onemocnění či terapie. Pravděpodobnost využití jednotlivých miRNA je však poměrně nízká, jak naznačují případy jiných onemocnění. Bude to pravděpodobně panel diagnostických miRNA, možná doplněný i o jiné sncRNA a případně i další molekuly, který by mohl přinést kýženou rozlišovací schopnost mezi jednotlivými podtypy SMA, stejně jako by mohl být univerzálním nástrojem pro sledování onemocnění či účinků terapie [35–37].

Závěr

Spinální muskulární atrofie je onemocněním motoneuronů předních rohů míšních. Přežití motoneuronů je mimo jiné závislé také na specifických miRNA, které regulují jejích normální vývoj, diferenciaci, růst axonů, tvorbu synapsí a regulují jejích apoptózu [5]. S rozvojem nových terapeutických možností v léčbě SMA (nusinersen, genová terapie) je cílem výzkumu identifikace diagnostických a prognostických biomarkerů, ale také biomarkerů, které umožní predikovat individuální odpověď pacienta na léčbu. Dysregulace v expresi miRNA je významná v patogenezi onemocnění motoneuronů. Selektivní vulnerabilita motoneuronů předních rohů míšních je způsobená alterací exprese motoneuron specifických miRNA. Detekce těchto motoneuron specifických miRNA v mozkomíšním moku a/anebo krevní plazmě by mohla vést k objevení biomarkerů k časné diagnostice SMA, predikci závažnosti a rychlosti progrese onemocnění a monitoraci efektu léčby.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem práce nemají žádný konflikt zájmů.

Grantová podpora

Podpořeno projektem MZČR-RVO (FN Brno, 65269705).

Literatura

1. Haberlová J, Slabá A, Hedvičáková P et al. Spinální svalová atrofie – diagnostika, léčba, výzkum. Neurol Praxi 2016; 17(6): 349–353. doi: 10.36290/neu.2016.073.
2. Butchbach ME. Copy number variations in the survival motor neuron genes: implications for spinal muscular atrophy and other neurodegenerative diseases. Front Mol Biosci 2016; 3: 7. doi: 10.3389/fmolb.2016.00007.
3. Magri F, Vanoli F, Corti S. MiRNA in spinal muscular atrophy pathogenesis and therapy. J Cell Mol Med 2018; 22(2): 755–767. doi: 10.1111/jcmm.13450.
4. Kye MJ, Goncalves Ido C. The role of miRNA in motor neuron disease. Front Cell Neurosci 2014; 8: 15. doi: 10.3389/fncel.2014.00015.
5. SMA News Today. Spinal muscular atrophy and the role of microRNA. [online]. Available from URL: https://hcp.smanewstoday.com/spinal-muscular-atrophy-and-the-role-of-microrna.
6. Hawley ZCE, Campos-Melo D, Droppelmann CA et al. MotomiRs: miRNAs in motor neuron function and disease. Front Mol Neurosci 2017; 10: 127. doi: 10.3389/fnmol.2017.00127.
7. Chen T-H. Circulating microRNAs as potential biomarkers and therapeutic targets in spinal muscular atrophy. Ther Adv Neurol Disord 2020; 13: 175628642097995. doi: 10.1177/1756286420979954.
8. Chen T-H, Chen J-A. Multifaceted roles of microRNAs: from motor neuron generation in embryos to degeneration in spinal muscular atrophy. Elife 2019; 8: e50848. doi: 10.7554/eLife.50848.
9. Kaifer KA, Villalón E, O'Brien BS et al. AAV9-mediated delivery of miR-23a reduces disease severity in Smn2B/– SMA model mice. Hum Mol Genet 2019; 28(19): 3199–3210. doi: 10.1093/hmg/ddz142.
10. Viswambharan V, Thanseem I, Vasu MM et al. miRNAs as biomarkers of neurodegenerative disorders. Biomark Med 2017; 11(2): 151–167. doi: 10.2217/bmm-2016-0242.
11. Lee Y, Kim M, Han J et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. EMBO J 2004; 23(20): 4051–4060. doi: 10.1038/sj.emboj.7600385.
12. Lee Y, Ahn C, Han J et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. Nature 2003; 425(6956): 415–419. doi: 10.1038/nature01957.
13. Han J. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing. Genes Dev 2004; 18(24): 3016–3027. doi: 10.1101/gad.1262504.
14. Bohnsack MT. Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs. RNA 2004; 10(2): 185–191. doi: 10.1261/rna.5167604.
15. Chendrimada TP, Gregory RI, Kumaraswamy E et al. TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing. Nature 2005; 436(7051): 740–744. doi: 10.1038/nature03868.
16. Kobayashi H, Tomari Y. RISC assembly: coordination between small RNAs and Argonaute proteins. Biochim Biophys Acta 2016; 1859(1): 71–81. doi: 10.1016/j.bbagrm.2015.08.007.
17. Haramati S, Chapnik E, Sztainberg Y et al. miRNA malfunction causes spinal motor neuron disease. Proc Natl Acad Sci 2010; 107(29): 13111–13116. doi: 10.1073/pnas.1006151107.
18. Miyazaki Y, Adachi H, Katsuno M et al. Viral delivery of miR-196a ameliorates the SBMA phenotype via the silencing of CELF2. Nat Med 2012; 18(7): 1136–1141. doi: 10.1038/nm.2791.
19. Catapano F, Zaharieva I, Scoto M et al. Altered levels of microRNA-9, -206, and -132 in spinal muscular atrophy and their response to antisense oligonucleotide therapy. Mol Ther Nucleic Acids 2016; 5(7): e331. doi: 10.1038/mtna.2016.47.
20. Murdocca M, Ciafrè S, Spitalieri P et al. SMA human iPSC-derived motor neurons show perturbed differentiation and reduced miR-335-5p expression. Int J Mol Sci 2016; 17(8): 1231. doi: 10.3390/ijms17081231.
21. Bhinge A, Namboori SC, Bithell A et al. MiR-375 is essential for human spinal motor neuron development and may be involved in motor neuron degeneration. Stem Cells 2016; 34(1): 124–134. doi: 10.1002/stem.2233.
22. Sison SL, Patitucci TN, Seminary ER et al. Astrocyte-produced miR-146a as a mediator of motor neuron loss in spinal muscular atrophy. Hum Mol Genet 2017; 26(17): 3409–3420. doi: 10.1093/hmg/ddx230.
23. Kye MJ, Niederst ED, Wertz MH et al. SMN regulates axonal local translation via miR-183/mTOR pathway. Hum Mol Genet 2014; 23(23): 6318–6331. doi: 10.1093/hmg/ddu350.
24. Wertz MH, Winden K, Neveu P et al. Cell-type-specific miR-431 dysregulation in a motor neuron model of spinal muscular atrophy. Hum Mol Genet 2016; 25(11): 2168–2181. doi: 10.1093/hmg/ddw084.
25. Magri F, Vanoli F, Corti S. miRNA in spinal muscular atrophy pathogenesis and therapy. J Cell Mol Med 2017; 22(2): 755–767. doi: 10.1111/jcmm.13450.
26. Carter JV, Galbraith NJ, Yang D et al. Blood-based microRNAs as biomarkers for the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Br J Cancer 2017; 116(6): 762–774. doi: 10.1038/bjc.2017.12.
27. Toivonen JM, Manzano R, Oliván S et al. MicroRNA-206: a potential circulating biomarker candidate for amyotrophic lateral sclerosis. PLoS One 2014; 9(2): e89065. doi: 10.1371/journal.pone.0089065.
28. Perry MM, Muntoni F. Noncoding RNAs and Duchenne muscular dystrophy. Epigenomics 2016; 8(11): 1527–1537. doi: 10.2217/epi-2016-0088.
29. Israeli D, Poupiot J, Amor F et al. Circulating miRNAs are generic and versatile therapeutic monitoring biomarkers in muscular dystrophies. Sci Rep 2016; 6(1): 28097. doi: 10.1038/srep28097.
30. Kopkova A, Sana J, Fadrus P et al. MicroRNA isolation and quantification in cerebrospinal fluid: a comparative methodical study. PLoS One 2018; 13(12): e0208580. doi: 10.1371/journal.pone.0208580.
31. Wojcicka A, Swierniak M, Kornasiewicz O et al. Next generation sequencing reveals microRNA isoforms in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Int J Biochem Cell Biol 2014; 53: 208–217. doi: 10.1016/j.biocel.2014.05.020.
32. Iwuchukwu I, Nguyen D, Sulaiman W. MicroRNA profile in cerebrospinal fluid and plasma of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. CNS Neurosci Ther 2016; 22(12): 1015–1018. doi: 10.1111/cns.12656.
33. Shalaby T, Achini F, Grotzer MA. Targeting cerebrospinal fluid for discovery of brain cancer biomarkers. J Cancer Metastasis Treat 2016; 2: 176–187. doi: 10.20517/2394-4722.2016.12.
34. Sørensen SS, Nygaard A-B, Christensen T. MiRNA expression profiles in cerebrospinal fluid and blood of patients with Alzheimer's disease and other types of dementia – an exploratory study. Transl Neurodegener 2016; 5: 6. doi: 10.1186/s40035-016-0053-5.
35. Usuba W, Urabe F, Yamamoto Y et al. Circulating miRNA panels for specific and early detection in bladder cancer. Cancer Sci 2019; 110(1): 408–419. doi: 10.1111/cas.13856.
36. Zhu X-L, Ren L-F, Wang H-P et al. Plasma microRNAs as potential new biomarkers for early detection of early gastric cancer. World J Gastroenterol 2019; 25(13): 1580–1591. doi: 10.3748/wjg.v25.i13.1580.
37. Wang L, Liu Y, Du L et al. Identification and validation of reference genes for the detection of serum microRNAs by reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction in patients with bladder cancer. Mol Med Rep 2015; 12(1): 615–622. doi: 10.3892/mmr.2015.3428.