

RNA Editing and Its Application in Medicine

Nahumi A¹, Peymani M¹, Ghanimi H², Asadi A³, Abdolmaleki A^{*4}

1. Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

2. College of Nursing, University of Al-Ameed, Karbala, Iraq

3. Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

4. Department of Biophysics, Faculty of Advanced Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran.

* *Corresponding author.* Tel: +984531505187, Fax: +984531505187, E-mail: Abdolmalekiarash1364@gmail.com

Received: May 21, 2022

Accepted: Sep 5, 2022

ABSTRACT

Background & objectives: One of the functions of RNA editing is to change the RNA sequence without changing the genomic DNA sequence and changing the fate of cellular RNA. Therefore, studying the clinical application of RNA editing for targeted therapies is necessary.

Methods: All articles related to the subject of the study were searched in the Scopus, PubMed/Medline, ISI Web of Knowledge, and Google Scholar database.

Results: The changes that occur within the RNA editing are A to I base replacement by adenosine deaminase (ADAR) on RNA and C to U replacement by the apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide1 (APOBEC1). Recently, the role of RNA editing in human diseases has been reported.

Conclusion: RNA editing can be used as a new strategy to identify new disease biomarkers and more personalized treatments for various diseases.

Keywords: RNA Editing; ADAR Protein; Innate Immune Response; Cancer

ویرایش RNA و کاربرد آن در پزشکی

آیدا ناحومی^۱، مریم پیمانی^۱، حسین غنیمی^۲، اسداله اسدی^۳، آرش عبدالملکی^{۴*}

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

۲. دانشکده پرستاری، دانشگاه العمید، کربلا، عراق

۳. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

۴. گروه بیوفیزیک، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۱۵۰۵۱۸۷ فاکس: ۰۴۵۳۱۵۰۵۱۸۷ پست الکترونیک: Abdolmalekiarash1364@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: یکی از عملکرد ویرایش RNA تغییر توالی RNA بدون تغییر توالی DNA ژنومی و تغییر در سرنوشت RNA سلولی می‌باشد؛ بنابراین مطالعه در مورد کاربرد بالینی ویرایش RNA برای درمان‌های هدفمند ضروری می‌باشد. **روش کار:** مقالات مرتبط با موضوع مطالعه در پایگاه‌های اطلاعاتی ISI Web of Knowledge, PubMed/Medline, Scopus و Google Scholar مورد جستجو قرار گرفتند. **یافته‌ها:** تغییراتی که با ویرایش RNA صورت می‌گیرد جایگزینی باز A به I توسط آدنوزین دآمیناز (ADAR) بر روی RNA و جایگزینی C به U توسط آنزیم ویرایشی mRNA آپولیپروتئین B، پلی پتید کاتالیزوری ۱ (APOBEC1) است. اخیراً نقش ویرایش RNA در بیماری‌های انسانی گزارش شده است. **نتیجه‌گیری:** ویرایش RNA می‌تواند به‌عنوان روش نوین برای شناسایی نشانگرهای زیستی جدید بیماری و درمان بیماری‌های مختلف به کار گرفته شود. **واژه‌های کلیدی:** ویرایش RNA، پروتئین ADAR، پاسخ ایمنی ذاتی، سرطان

دریافت: ۱۴۰۱/۲/۳۱ پذیرش: ۱۴۰۱/۶/۱۴

مقدمه

طبق نظریه Central Dogma زیست‌شناسی مولکولی مسیر اصلی انتقال اطلاعات ژنتیکی از DNA ژنومی توسط RNA پیام‌رسان به پروتئین‌های سه بعدی را تعیین می‌کند. RNAهای رونویسی شده اکثر ژن‌های یوکاریوتی می‌توانند تحت انواع رویدادهای پردازش RNA پس از رونویسی (Capping, Splicing, پلی‌آدنیلاسیون) قرار بگیرند که برای تبدیل پیش‌سازهای RNA به گونه‌های بالغ RNA مورد نیاز است. اصطلاح ویرایش RNA در اواسط دهه ۱۹۸۰، در پدیده حذف و اضافه باقی‌مانده‌های یوریدین از

RNAهای میتوکندری تک‌یاخته‌های Kinetoplastid

مطرح شد [۱]. توالی DNA به‌تنهایی همیشه نشان‌دهنده رمزگذاری یک ژنوم نیست. به دلیل اینکه ویرایش RNA باعث تغییر برنامه‌ریزی شده رونوشت می‌شود و این منجر می‌شود که توالی RNA با الگوی ژنومی آن متفاوت باشد. mRNAها، RNAهای اینترون، RNAهای ساختاری و RNAهای تنظیمی با عمل ویرایشی خود می‌توانند انواع رونوشت‌ها را تحت تأثیر قرار دهند. ویرایش RNA نقش بسیار مهمی دارد و تغییرات در ویرایش RNA می‌تواند منجر به بیماری انسان

شود [۲]. ویرایش RNA یکی از فرایندهای RNA پس از رونویسی است و باعث ایجاد تنوع RNA و پروتئین در یوکاریوت‌ها می‌شود و همچنین منجر به جایگزینی‌های خاص اسیدهای آمینه، حذف و تغییر در میزان بیان ژن می‌شود. ویرایش RNA آدنوزین به اینوزین مهم‌ترین نوع ویرایش در انسان را نشان می‌دهد و عملکرد بسیاری از ژن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. مشخص شده است که ویرایش RNA با بسیاری از سرطان‌ها مرتبط است و هدف از این مطالعه نقش ویرایش RNA، در ارتباط با سرطان‌ها و سایر شرایط فیزیولوژیکی مانند بیماری‌های عفونی، التهابی / خود ایمنی است. تشخیص زودهنگام سرطان از اهمیت بالینی بالایی برخوردار است و به طور بالقوه درمان و میزان بقا را بهبود می‌بخشد. از تکنیک ویرایش RNA می‌توان به عنوان قیچی مولکولی دقیق و هدفمند برای برش و جایگزینی ژن‌های عامل بیماری با ژن‌های سالم استفاده کرد [۳]. در این مقاله، با بهره‌گیری از مطالعات اخیر، نگاه علمی مختصری به روش ویرایش RNA و ارتقای این روش و کاربرد آن در پزشکی و نقش آن در سرطان شده است.

روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه مروری است. ۳۶ مقاله از سال‌های ۱۹۶۲ تا ۲۰۲۱ با استفاده از کلیدواژه‌های ویرایش RNA، پروتئین ADAR، پاسخ ایمنی ذاتی، سرطان و ترکیب آن‌ها از پایگاه‌های اطلاعات شامل ISI Web of Knowledge, PubMed / Medline, Scopus و Google Scholar جستجو شد. سپس مقالات مرتبط با موضوع انتخاب شدند.

یافته‌ها

انواع ویرایش RNA

حذف و اضافه: این نوع ویرایش بیشتر رونوشت‌های میتوکندری در کینتوپلاستیدها را تحت تأثیر قرار می‌دهد و شامل حذف و اضافه بقایای Uridine با

رمزگذاری غیر ژنومی در رونوشت‌های pre-mRNA می‌شود. اطلاعات مورد نیاز برای انتخاب سایت و میزان ویرایش توسط gRNA ا ارائه می‌شود که مکمل mRNA کاملاً ویرایش شده هستند و بیشتر توسط کمپلکس‌های مولتی پروتئینی واسطه می‌شوند [۴].

جانشینی: این نوع از ویرایش در هر دو، pre-mRNA و tRNA رخ می‌دهد. به غیر از تغییرات آدنوزین به اینوزین، دآمیناسیون سیتوزین که نوعی ویرایش RNA است در ژن‌های هسته‌ای پستانداران نیز رخ می‌دهد، اگرچه تنها چند هدف فیزیولوژیکی از ویرایش سیتوزین به یوراسیل RNA شناخته شده است، یک هدف ویرایش C به U که به خوبی مشخص شده، آپولیپوپروتئین B انسان (APOB100) است که برای از بین بردن لیپوپروتئین‌های با چگالی کم ضروری است. دآمیناسیون APOB100 بافت خاص با ایجاد یک کدون توقف، یک پروتئین کوتاه شده (ApoB48) با عملکردهای فیزیولوژیکی تغییر یافته تولید می‌کند [۵].

ویرایش tRNA: دآمیناسیون آدنوزین در tRNAها در تمام موجودات از پروکاریوت تا پستانداران یافت می‌شود و شامل ایجاد باز لغزنده در آنتی کدون tRNA است و اصلاح آدنوزین به اینوزین توسط ADATs (آدنوزین دآمیناز که بر tRNAها اثر می‌گذارد) انجام می‌شود.

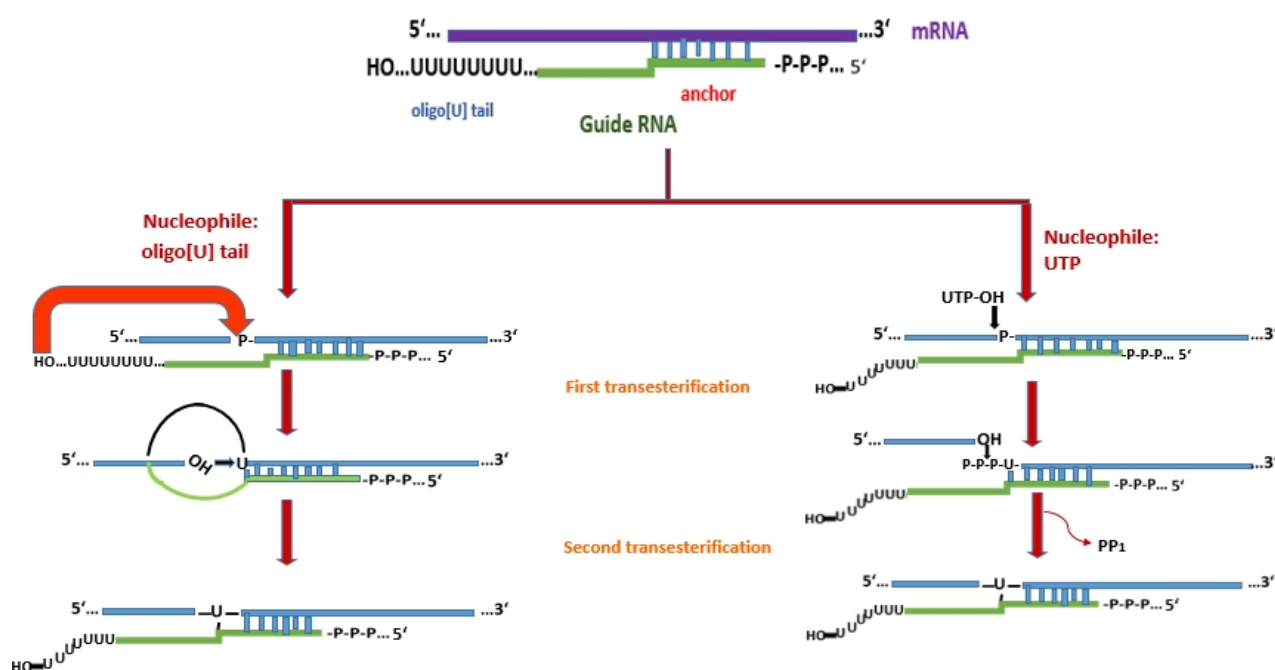
انواع دیگر جایگزینی: در مواردی تبدیل یوراسیل به سیتیدین، گوانوزین به آدنوزین و غیره گزارش می‌شود که این نوع تغییرات اغلب به شکافت و اتصال دوباره مولکول‌های RNA نیاز دارند و تاکنون مکانیسم‌های مولکولی و آنزیم‌های درگیر در آن‌ها شناخته نشده‌اند [۶].

مکانیسم ویرایش RNA حذف / اضافه U

در مدل ترانس استری فیکاسیون دوتایی، انتهای ۳' gRNA یا UTP آزاد به عنوان نوکلئوفیلی عمل می‌کند که به پیوند فسفودی‌استر بین آخرین

نسبی mRNA ویرایش شده می‌شود [۷، ۸] (شکل ۱). در سال‌های اخیر، شواهدی در حمایت از مدل شکافت- اتصال برای ویرایش RNA وجود دارد که در آن یک سری شکاف با واسطه پروتئین، درج‌های یوریدین و لیگاسیون‌ها منجر به تولید mRNA ویرایش شده می‌شود.

نوکلئوتید لنگر gRNA-mRNA و نوکلئوتید پیرو اولین جایگاه ویرایش بر روی mRNA حمله می‌کند. این حمله نوکلئوفیلی منجر به ترانس استری فیکاسیون گروه مهاجم بر روی mRNA و تولید یک قطعه ۵' mRNA آزاد می‌شود. انتهای ۳' قطعه ۵' mRNA حاصل شده به عنوان نوکلئوفیل در واکنش ترانس استری فیکاسیون دوم عمل کرده و منجر به بازسازی



شکل ۱. مدلی برای ویرایش RNA حذف/اضافه U [۹]

اینوزین در درجه اول یک رویداد هسته‌ای است و اعتقاد بر این است که به صورت هم‌زمان با رونویسی اتفاق می‌افتد؛ بنابراین، ویرایش A به I می‌تواند در مراحل بیان و تنظیم ژن بر چندین مرحله مانند Splicing، پایداری RNA، Localization، عملکرد miRNA و ترجمه تأثیر گذارد. جایگاه‌های ویرایش A به I بیشتر در قسمت‌های کدگذاری نشده^۲ از رونوشت انسانی مانند اینترون یا UTR ۳' وجود دارد، اما می‌تواند در مناطق کدگذاری نیز یافت شود. دو نوع اصلی ویرایش A به I تعریف شده است: اولین

ویرایش توسط آدیناسیون

دو نوع عمده ویرایش RNA در پستانداران وجود دارد: آدنوزین به اینوزین (A به I) و سیتیدین به یوراسیل (C به U).

۱) ویرایش A-I توسط کلاس آنزیم‌های ADAR^۱ متصل به RNA دو رشته‌ای (dsRNA) کاتالیز می‌شود. در طی این واکنش، یک آدنوزین به اینوزین تبدیل می‌شود که دارای خواص جفت سازی باز گوانوزین است و بنابراین توسط ماشین‌های سلولی به عنوان گوانوزین تفسیر می‌شود. ویرایش آدنوزین به

^۲ Noncoding

^۱ Adenosine Deaminases Acting on RNA

مورد ویرایش Site-selective است. این نوع ویرایش به دامیناسیون آدنوزین خاص در RNA اشاره دارد که می‌تواند به صورت مجزا و بدون ویرایش در آدنوزین‌های همسایه یا در ناحیه‌های خوشه‌ای کوتاه در یک رونوشت داده‌شده مشاهده شود [۱۰-۱۲]. نوع دوم، ویرایش A به I، ویرایش بیش از حد^۱ است که به پدیده‌ای مشابه ویرایش مناطق غنی شده (EER)^۲ اشاره دارد [۱۳-۱۶]. ویرایش بیش‌ازحد به ویرایش تعداد زیادی از آدنوزین در مجاورت یکدیگر در همان رونوشت نشان داده می‌شود [۱۷-۱۹]. در پستانداران، این کلاس ویرایش بیشتر مربوط به مناطقی از توالی تکراری است که در آن توالی زیادی از جفت باز تکرارهای معکوس وجود دارد. در نتیجه، ویرایش تعداد زیادی از باز آدنوزین در یک منطقه کوتاه چند صد جفت بازی رخ می‌دهد [۱۳].

۲) دومین ویرایش دامیناسیون در سیتیدین‌ها و تبدیل آن به یوراسیل می‌باشد (ویرایش C به U). ویرایش C به U توسط یک خانواده متنوع از ۱۰ دامیناز سیتیدین مختلف به نام APO BECs که می‌توانند RNA و DNA را هدف قرار دهند، کاتالیز می‌شود. برخلاف دامینازهای ADAR که منحصراً بر روی RNA عمل می‌کنند، بسیاری از اعضای APO BEC اساساً بر روی DNA منشأ ویروسی و اگزوزن عمل می‌کنند. اختلال در دامیناسیون DNA با ایجاد جهش می‌تواند منجر به سرطان شود [۲۰]. مثالی از دامیناسیون، آپولیپوپروتئین‌ها هستند. آپولیپوپروتئین B (apoB)^۳ یک گلیکوپروتئین بزرگ است که نقش مهمی در ترشح لیپیدها دارد؛ بنابراین طیف وسیعی از عملکردها، از جذب و فرآوری لیپیدهای رژیم غذایی گرفته تا تنظیم سطح

لیپوپروتئین در گردش خون را شامل می‌شود. آپولیپوپروتئین B (APOB) به دو شکل متمایز، APOB100 و APOB48 وجود دارد که هر کدام از آن‌ها توسط یک ژن APOB رمزگذاری می‌شود. کبد انسان apoB100 را ترشح می‌کند درحالی‌که از روده کوچک همه پستانداران apoB48 ترشح می‌شود که به دنبال دامیناسیون C به U از یک باز سیتیدین در رونوشت apoB هسته‌ای ایجاد می‌شود. این فرآیند که از آن به‌عنوان ویرایش RNA، apoB یاد می‌شود، از طریق یک کمپلکس آنزیمی چندجزیی با زیرواحد کاتالیزوری منفرد، apobec-1، عمل می‌کند [۲۱،۲۲] (شکل ۲).

پروتئین‌های ADAR

تعداد و حفاظت‌شدگی ADARها در گونه‌های مختلف، متفاوت است. پستانداران دارای سه پروتئین ADAR (ADAR1، ADAR2 (ADARB1) و ADAR3 (ADARB2) هستند درحالی‌که مگس سرکه^۴ دارای یک Adar منفرد (به‌طور فنوتیپی بیشتر شبیه ADAR2 پستانداران است) و کرم الگانس^۵ دارای دو ژن، adr-1 و adr-2 (به ترتیب از نظر فنوتیپی بیشترین شباهت را به ADAR3 و ADAR2 دارند) است [۲۴،۲۵]. ADAR1 و ADAR2 پستانداران فعالیت کاتالیزوری را نشان می‌دهند و در ویرایش A-I شرکت می‌کنند در صورتی‌که به نظر می‌رسد ADAR3 غیرفعال باشد زیرا هیچ‌گونه فعالیت ویرایشی در سوبستراهای شناخته‌شده شناسایی نشده است [۲۶،۲۷]. برخلاف ADAR1 و ADAR2، به نظر می‌رسد که ADAR3 همودیمر نیست و امکان دارد این یکی از عوامل مهم در عدم فعالیت آن باشد [۲۷،۲۸]. به همین ترتیب، در کرم الگانس adr-2 قادر به ویرایش A به I است

^۴ Drosophila Melanogaster

^۵ Caenorhabditis Elegans

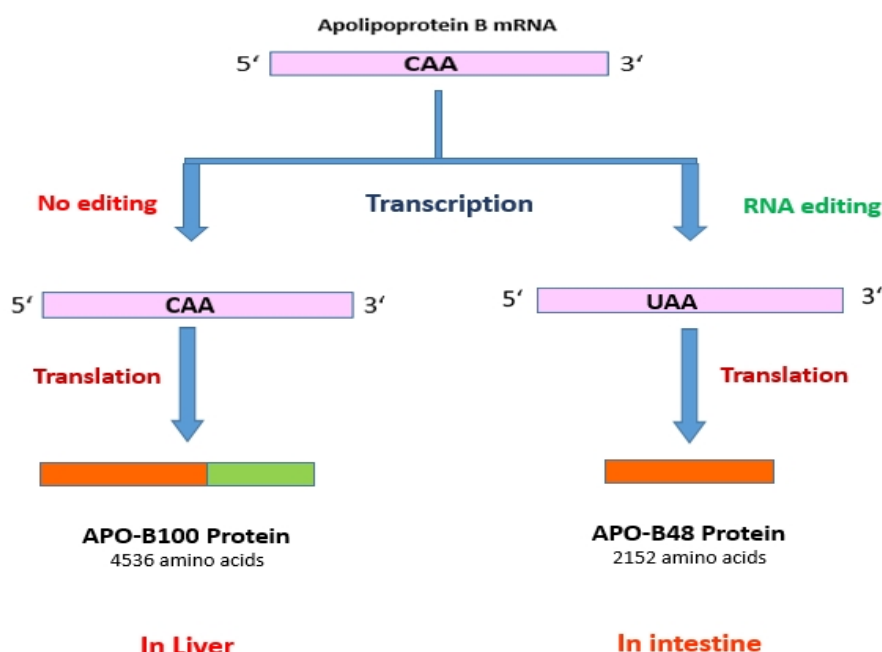
^۱ Hyper-editing

^۲ Editing Enriched Regions

^۳ Apolipoprotein B

درحالی که adr-1 مانند ADAR3 پستانداران فعالیت ویرایش را نشان نمی‌دهد [۲۴]. بیان هر یک از ADARها در بافت‌ها و همچنین طی رشد پستانداران متفاوت است [۲۹]. ADAR1 به‌طور گسترده در سراسر بدن بیان می‌شود و بیشترین بیان آن در خارج از سیستم عصبی مرکزی (CNS)^۱ است. یک ویژگی منحصر به فرد ADAR1 این است که می‌تواند به‌عنوان دو ایزوفرم مجزا بیان شود و شواهد نشان می‌دهد که ممکن است هم عملکردهای متداخل (مشترک) و هم متمایز داشته

باشند [۳۰-۳۳] که شامل ADAR1 (p110) (ADAR1 p150) ایزوفرم ADAR1 القایی است [۳۴]. ایزوفرم بزرگ‌تر می‌تواند با فعال‌شدن اینترفرون، در سیتوپلاسم قرار بگیرد. ADAR2 و ADAR3 بیشترین بیان را در مغز و CNS دارند و بیان آن در سایر بافت‌ها محدودتر است. ADAR2 به‌طور قابل‌توجهی به ویرایش در بیضه موش کمک می‌کند [۳۵].



شکل ۲. ویرایش RNA در آپولیپوپروتئین B انسانی [۲۳]

است و همچنین می‌تواند dsRNA ویروسی را ویرایش کرده و به عنوان یک ژن مستقیم تحریک‌شده با اینترفرون (ایزوفرم ADAR1p150) در پاسخ ایمنی ذاتی شرکت کند. عدم وجود ADAR1 یا عدم ویرایش با واسطه ADAR1 منجر به فعال‌سازی نامناسب محور MDA5-MAVS می‌شود. ADAR2 برای ویرایش Site-selective بسیار ضروری است و در مغز و سیستم عصبی مرکزی بسیار زیاد بیان

نقش‌های ADAR1، ADAR2 و ADAR3
ADAR1 در هسته (ADAR1 p110) و سیتوپلاسم (ADAR1 p150) وجود دارد و می‌تواند RNA درون‌زا را ویرایش کند. ADAR1 برای جلوگیری از فعال‌شدن گیرنده شناسایی الگوی سیتوزولی MAD5 در سیتوزول که منجر به القای پاسخ ایمنی ذاتی/ اینترفرون می‌شود، برای ویرایش RNA درون‌زا لازم

^۱ Central Nervous System

تعدیل می‌کنند. در *Drosophila*، پروتئین X شکننده^۱ FMR1 از نظر بیوشیمیایی و ژنتیکی با ADAR تعامل می‌کند تا بر سطوح ویرایش تأثیر بگذارد [۳۶]. RNA هلیکاز Maleless ویرایش یک رونوشت را از طریق تنظیم Splicing آن کنترل می‌کند [۳۷]. در پستانداران، دو پروتئین برای تنظیم فعالیت ADAR2 از طریق تغییرات پس از ترجمه شناخته شده است. Pin1^۲ با اتصال ADAR2 به روشی وابسته به فسفوریلاسیون، ویرایش را افزایش می‌دهد، درحالی که WWP2^۳ با هدف قرار دادن ADAR2 برای یوبی کوئیتینه شدن، ویرایش را کاهش می‌دهد [۳۸]. اخیراً AIMP2^۴ به عنوان تنظیم‌کننده منفی جدید ویرایش RNA شناسایی شده است زیرا بیان آن با سطح ویرایش نمونه‌های زیادی ارتباط معکوسی دارد؛ و همچنین نشان داده شده است که AIMP2 از طریق کاهش سطح پروتئین ADARها مانع ویرایش RNA می‌شود [۳۹].

^۱ Fragile X Protein FMR1

^۲ Peptidyl-prolyl Cis-trans Isomerase NIMA-Interacting 1

^۳ WW Domain-containing Protein 2

^۴ Aminoacyl tRNA Synthase Complex-interacting Multifunctional Protein 2

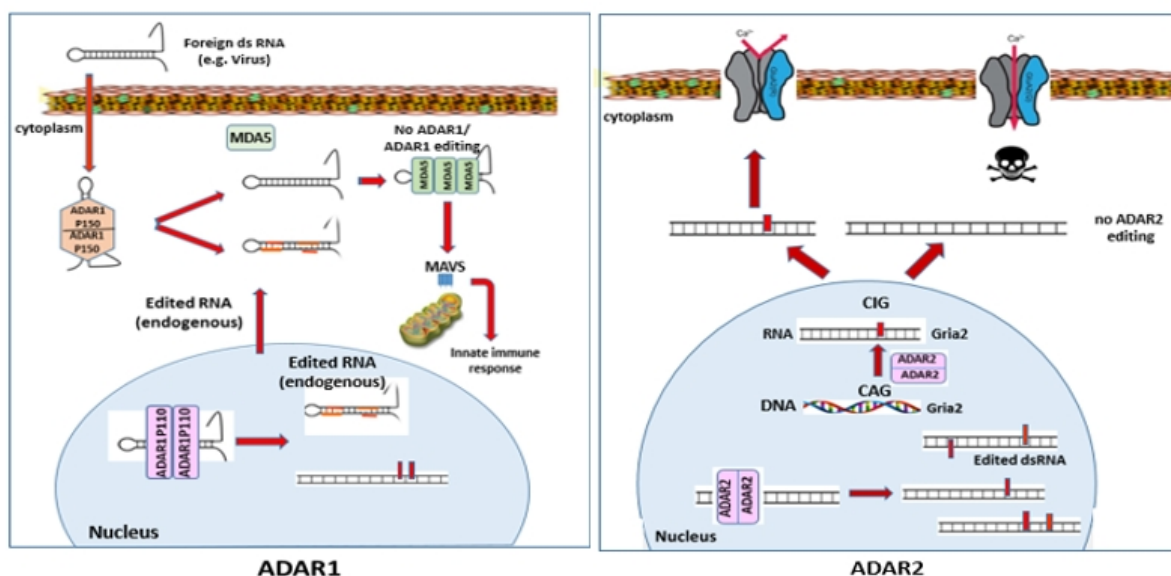
می‌شود. ویرایش Gria2at در سایت Q/R مخصوص ADAR2 است و برای کدگذاری مجدد (Recode) رونوشت برای تشکیل پروتئین عملکردی GluA2 و برای بقا لازم است. ADAR3 برای اتصال به سوبستراهای dsRNA با ADAR1 یا ADAR2 رقابت می‌کند که به دلیل نداشتن فعالیت دآمیناسیون از ویرایش محافظت می‌شود [۲۵] (شکل ۳).

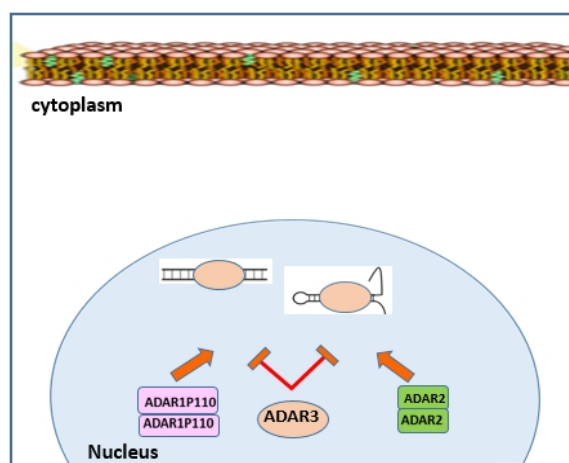
تنظیم CIS ویرایش RNA، A به I

هر دو اثر سیس و ترانس، به تنظیم ویرایش RNA کمک می‌کنند. تنظیم CIS با توالی RNA اولیه و ساختار dsRNA ثانویه به عنوان سوبسترا، از عوامل مهم در کارایی ویرایش هستند. در کل ساختار سوبسترا RNA، محتوای توالی پیرامون آدنوزین و اتصال پروتئین ADAR، به کارایی ویرایش در آدنوزین معین کمک می‌کند. تنظیم ترانس نشان می‌دهد که فاکتورهای Trans-acting، مانند ADARها و تنظیم‌کننده‌های دیگر، کارایی ویرایش در یک لوکوس ویژه را تغییر می‌دهند (شکل ۴).

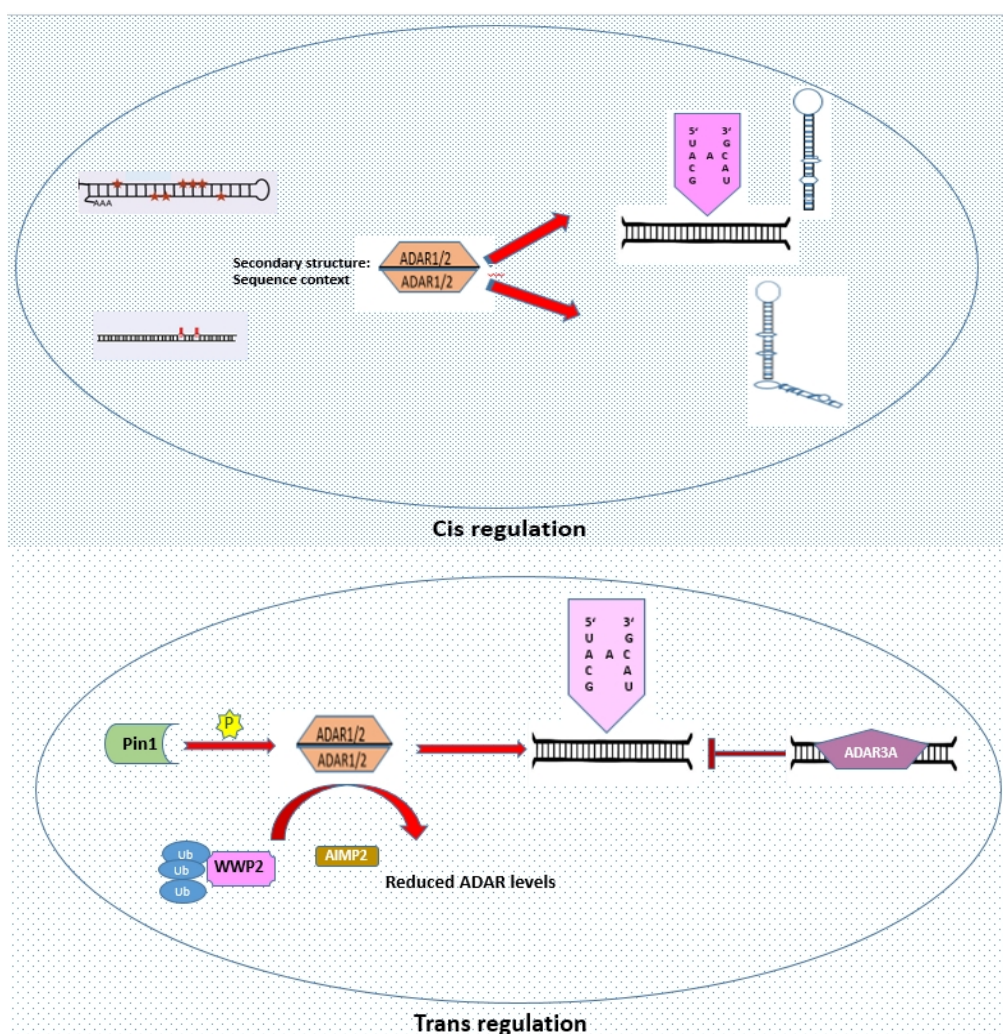
تنظیم‌کننده‌های Trans

علی‌رغم وجود تنظیم‌کننده‌های ترانس درگیر در ماشین ویرایش RNA، تعداد انگشت‌شماری از پروتئین‌ها شناسایی شده‌اند که ویرایش RNA را





ADAR3
شکل ۳. نقش‌های ADAR1، ADAR2، و ADAR3 [۲۵]



شکل ۴. تنظیم ویرایش آدنوزین به اینوزین در CIS مقابل trans. تنظیم CIS به‌طور قابل‌توجهی به کارایی ویرایش توسط ADAR کمک می‌کند. محتوای توالی و ساختار ثانویه اطراف آدنوزین در تعیین کارایی ویرایش مهم است. نوکلئوتیدهای ۵' و ۳' مجاور آدنوزین از عوامل مهم در کارایی ویرایش هستند. تنظیم ترانس به‌طور قابل‌توجهی به ویرایش کلی کمک کمتری می‌کند؛ مانند فسفوریلاسیون ADAR با Pin1 که می‌تواند ویرایش را افزایش دهد و یا می‌تواند با WWP2 (یوبی کوئیتینه شدن ADAR) یا AIMP2 (سطح کلی ADAR1 را کاهش می‌دهد) ویرایش کلی را کاهش دهد [۲۵].

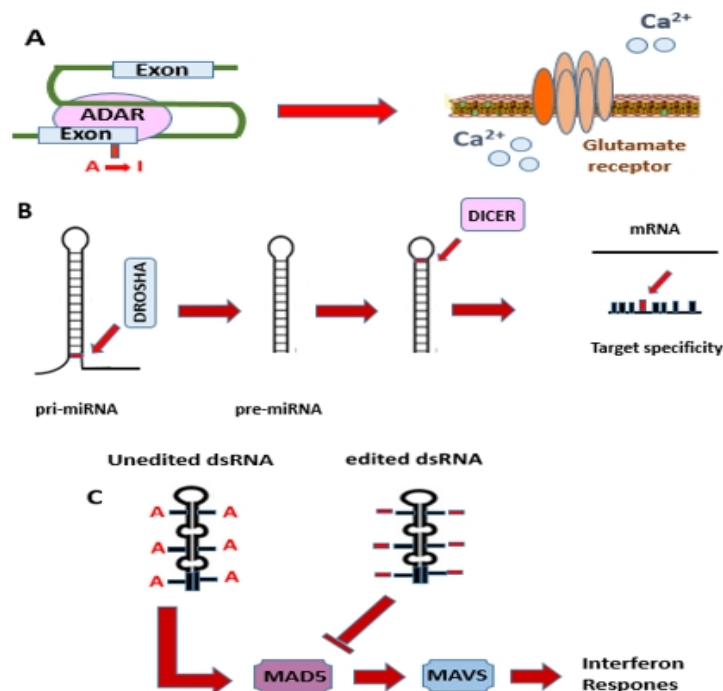
پویایی ویرایش A به I در طی پاسخ ایمنی ذاتی

یکی از تازه‌ترین و شگفت‌انگیزترین یافته‌ها در زمینه ویرایش A به I، تنظیم پاسخ ایمنی ذاتی توسط ADAR1 است. پاسخ ایمنی ذاتی از گیرنده‌های به اصطلاح تشخیص الگو (PRR) استفاده می‌کند که الگوهای مولکولی خاصی را برای بقا از پاتوژن تشخیص می‌دهد [۳۹]. یک کلاس خاصی از PRRها می‌توانند اسیدهای نوکلئیک مشتق شده از پاتوژن را در سیتوزول تشخیص دهند. پروتئین‌هایی که این اسیدهای نوکلئیک را حس می‌کنند و سیگنال را منتقل می‌کنند، شامل ژن I- القایی اسید ریبونوئیک (RIG-I)، ژن ۵ مربوط به تمایز ملانوما (MDA5) و پروتئین سیگنالینگ ضد ویروسی میتوکندری هستند [۳۹، ۴۰]. با این حال، یکی از جالب‌ترین سؤال‌ها این است که چگونه PRRها بین اسیدهای نوکلئیک مشتق شده از عوامل بیماری‌زا و درون‌زا تفاوت قائل می‌شوند تا خودی را از غیرخودی تشخیص دهد در اینجا ویرایش A به I نقش اساسی را ایفا می‌کند. شواهد اساسی از آزمایش‌هایی که بر روی موش‌ها انجام گرفته، نشان داده است که ویرایش A به I و ADAR1، سیگنالینگ التهاب ناشی از اسیدنوکلئیک را سرکوب می‌کند و dsRNA غیرخودی را از خودی تشخیص می‌دهد.

به‌طور کلی، ویرایش می‌تواند پاسخ اینترفرون را به صورت پویا کنترل کند [۴۱، ۴۲].

سطح ویرایش A به I تحت تأثیر محرک‌های خارجی قرار می‌گیرد

پیامد ویرایش A به I برای رونوشت‌های کد کننده پروتئین فقط برای تعداد اندکی از اهداف مشخص شده است. یکی از اولین رویدادهای کدگذاری مجدد (Recoding) مورد تجزیه و تحلیل، سایت ویرایش Q به R در کدگذاری رونوشت (GluR-B) Gria2 برای زیر واحد B گیرنده گلوتمات است. ویرایش، منجر به تغییر کدون CAG به CIG (به عنوان CGG خوانده می‌شود) و از نظر ژنتیکی تغییر از گلوتامین کد شده به آرژنین در رونوشت ویرایش شده می‌شود (شکل ۵) [۴۳]. ویرایش در این سایت، به اصطلاح Q/R از نظر فیزیولوژیکی خاص است، زیرا موش‌های ناک‌اوت ADAR2 با حملات صرعی ناشی از افزایش ورود Ca^{2+} می‌میرند [۱۲]. ویرایش در سایت Q/R باعث کاهش نفوذپذیری Ca^{2+} و اثر بر مونتاژ گیرنده گلوتمات می‌شود و قابلیت انعطاف‌پذیری را برای پاسخ سریع به ورودی‌های خاص و تنظیم بیان ژن بر اساس آن فراهم می‌کند [۴۴، ۴۵].



شکل ۵. پیامد ویرایش A به I متنوع است. (A) سایت‌های ویرایش در رونوشت‌های کد کننده پروتئین اغلب توسط ساختارهای دو رشته‌ای بین اگزون‌ها و اینترون‌ها تعریف می‌شوند. میزان ویرایش می‌تواند پیامدهای مختلفی داشته باشد. در مورد GRIA2 زیر واحد گیرنده گلوتامات، بر نفوذپذیری گیرنده برای یون‌های Ca^{2+} تأثیر می‌گذارد. (B) ویرایش A به I می‌تواند بر پیدایش miRNA تأثیر بگذارد و با برش DROSHA یا DICER مداخله کرده و همچنین ویژگی هدف miRNA را تغییر دهد. (C) dsRNA خارجی ویرایش نشده توسط MDA5 (بنفش) احساس شده و پاسخ اینترفرون را از طریق MAVS (آبی) افزایش می‌دهد. dsRNA ویرایش شده پاسخ اینترفرون را فعال نمی‌کند و به‌عنوان خودی برخورد می‌شود [۲۰].

ویرایش RNA در هنگام هیپوکسی و التهاب افزایش

می‌یابد

ویرایش C به U با واسطه APOBEC3A تحت شرایط کمبود اکسیژن و التهاب در مونوسیت‌ها یا ماکروفاژها ایجاد می‌شود [۴۶، ۴۷]. از آنجاکه مونوسیت‌ها بلافاصله پس از خروج از جریان خون غنی از اکسیژن و ورود به بافت ملتهب به طور معمول به یک محیط کم اکسیژن وارد می‌شوند، به نظر می‌رسد که به احتمال زیاد از این تغییر شرایط، برای برنامه‌ریزی مجدد رونویسی استفاده می‌شود [۴۸]. مشابه ویرایش C به U، ویرایش A به I نیز می‌تواند تحت شرایط کمبود اکسیژن القا شود [۴۹].

ویرایش RNA و کاربردهای بالینی

سرطان یکی از عوامل اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان است. در حال حاضر هیچ درمانی وجود ندارد و تشخیص زودهنگام سرطان فرصت را برای درمان بهتر ارائه می‌دهد. فناوری‌های نوآورانه جدیدی برای

کمک به تشخیص زودهنگام سرطان و درمان، در حال توسعه است [۵۰-۵۴]. انتظار می‌رود استفاده از فناوری ویرایش RNA برای پیش‌بینی، تشخیص و درمان سرطان، مراقبت بالینی دقیق‌تر و پیشگیرانه‌تری را امکان‌پذیر کند [۵۵-۵۷]. بستر ویرایش RNA امکان تمایز بین سلول‌های طبیعی و سرطانی را فراهم می‌کند (شکل ۶) [۵۵، ۵۸].

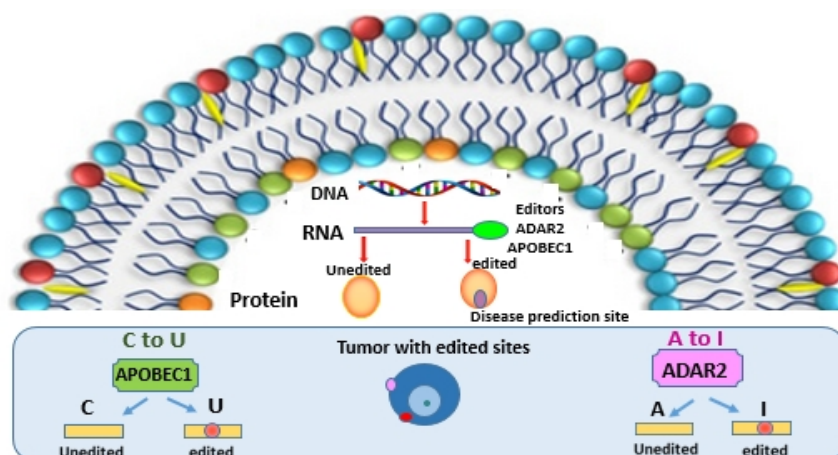
محققان بر توسعه سایت‌های ویرایش RNA تمرکز کرده‌اند که می‌تواند سرطان را در مراحل اولیه تشخیص دهد [۳، ۵۹]. مطالعات منتشرشده نقش ADAR2 (آدنوزین دآمیناز اثر بر روی 2 RNA) و APOBEC1^۱ را در تشخیص سرطان و استفاده از آن‌ها در پیش‌بینی بقای بیماران سرطانی را نشان داده است [۵۶، ۵۷]. ADAR1 و ADAR2 بخشی از Spliceosome هستند که انتظار می‌رود اثربخشی

^۱ Apolipoprotein B mRNA Editing Catalytic Subunit 1

تکنیک‌های ویرایش RNA و تصویربرداری به‌طور قابل‌توجهی در مداخلات اولیه برای سرطان، افزایش یافته است. بهبود فناوری ویرایش RNA امکان تشخیص زودهنگام سرطان را برای پیش‌بینی دقیق‌تر و درمان سرطان با ویژگی بیشتر فراهم می‌کند [۵۱،۵۵،۵۶].

فناوری ویرایش RNA به دلیل نقش محوری در اطلاعات بیولوژیکی، دریچه‌ای نو را برای حذف ژن‌های جهش‌یافته در سرطان و درمان سایر بیماری‌ها با حذف ژن‌های معیوب با کدگذاری مجدد^۲ توالی نوکلئوتیدی داشته است (شکل ۱) [۵۶،۶۴]. ویرایش RNA برگشت‌پذیر است و با برنامه‌ریزی مجدد سایت‌های ویرایش می‌توان اطلاعات ژن را بازنویسی کرد. برخلاف ویرایش DNA و فناوری CRISPR که برای ویرایش ژنوم پایدار است، اثرات ویرایش RNA برگشت‌پذیر و موقتی است [۵۹، ۶۴-۶۶]. این فناوری روزنه جدیدی برای درمان وضعیت موقتی درد، التهاب و حالت پایدار جهش‌ژنی و سایر بیماری‌ها می‌گشاید. دانشمندان، در حال توسعه درمان‌های جدید ویرایش RNA با طراحی ویرایشگرهای جدید RNA و مهندسی مولکول‌های جدیدی هستند که آنزیم‌های ویرایشگر را به مکان‌های ویژه ویرایش هدایت می‌کنند [۳].

ماشین‌های Splicing و ویرایش RNA را تنظیم کند [۶۰]. آنزیم‌های ADAR، میکرو RNAهای غیر کدکننده (miRNA) را هدف قرار می‌دهند، که می‌توانند نه تنها برای اصلاح جهش‌های خاص تومورها بلکه برای نشان‌دادن آنتی‌ژن‌های تومورها در سیستم ایمنی مورد استفاده قرار گیرند [۶۰]. ویرایش RNA با تنظیم نادرست^۱ می‌تواند پیشرفت و متاستاز سرطان‌ها را افزایش دهد [۶۱]. تنظیم صحیح سایت‌های ویرایش توسط ADAR2، سیستم ایمنی را فعال کرده و منجر به سرکوب تومورها می‌شود [۵۶]. سایت‌های ویرایش مرتبط با بیماری را می‌توان شناسایی کرد و از آن‌ها برای تشخیص زودهنگام سرطان استفاده کرد. به عنوان مثال، از سایت ویرایش I342M می‌توان برای تشخیص سرطان سینه و از سایت ویرایش S367G برای تشخیص سرطان کبد استفاده کرد. APOBEC ها به دلیل توانایی ویرایش پروتئین‌ها و miRNA در بیماری‌ها و سرطان‌های مختلف، شناخته شده هستند [۶۲،۶۳]. پروتئین APOBEC1 هایپرمتاسیون‌ها را در سرطان‌ها تنظیم می‌کند و ممکن است بر سطح بیان ژن‌های سرطانی تأثیر بگذارد [۶۴]. بیان APOBEC1 با سرطان مرتبط است و می‌تواند برای تشخیص زودهنگام سرطان استفاده شود. استفاده از فناوری‌های جدید مانند

^۲ Recoding^۱ Mis-regulated

شکل ۶. نمودار شماتیک فناوری ویرایش RNA در تشخیص زودهنگام سرطان و سایر بیماری‌ها [۳]

ویرایش در سرطان

با توجه به ارتباط بین سرطان، جهش‌های ژنومی و متیلاسیون DNA، علاقه‌مندی به بررسی این‌که آیا ویرایش RNA توسط ADARs با سرطان‌های خاص ارتباط دارد یا ویرایش نادرست رونویسی‌های مربوط به سرطان وجود دارد دیده می‌شود. در مطالعات اولیه کاهش ویرایش در گلیوما و در آستروسیتوم کودکان مشاهده شده است [۶۷، ۶۸]. با این حال در سایر سرطان‌ها عکس این مورد مشاهده شده است، به عنوان مثال، افزایش ویرایش در پیشرفت سرطان خون مزمن میلوئید رخ می‌دهد. مطالعات نشان می‌دهد که رویدادهای ویرایش RNA می‌تواند به عنوان بیومارکرهای زیستی جدید برای سرطان مورد استفاده قرار گیرد و ویرایش RNA توسط ADARها ممکن است بر پاسخ به برخی عوامل درمانی تأثیر بگذارد. ظاهراً هیچ پاسخ ساده‌ای برای این سؤال وجود ندارد که آیا ویرایش RNA توسط ADARs محرک یا پیش برنده در پیشرفت سرطان است، زیرا این بستگی به نوع سرطان دارد. در حالی که افزایش ویرایش در رونوشت AZIN1 با کارسینوم کبدی همراه است و ADAR1 را به عنوان محرک نشان می‌دهد، باید در نظر داشت که ADAR1 توسط IFN α القا می‌شود و بنابراین اغلب بر التهاب در ارتباط با تومور تنظیم می‌شود [۶۹]؛ بنابراین بیان مرتبط با تومور نیز می‌تواند ADAR1 را در موقعیت محرک قرار دهد. از آنجا که ویرایش RNA توسط ADARs می‌تواند اثرات پلئوتروپیک^۱ زیادی داشته باشد، بنابراین تنظیم سطوح ویرایش به عنوان درمان سرطان ممکن است عواقب پیش‌بینی نشده‌ای داشته باشد.

فناوری نوظهور ویرایش RNA

RNA یک نسخه فعال از DNA است که به عنوان پیام‌رسان برای انتقال اطلاعات بین DNA و ماشین‌های

سلولی برای ساخت پروتئین عمل می‌کند (شکل ۱) [۵۰، ۷۰، ۷۱]. بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی ناشی از جهش در RNA هستند، بنابراین دانشمندان اخیراً سیستم ویرایش RNA برای برنامه‌نویسی جایگزینی A به I (REPAIR)^۲ را توسعه داده‌اند تا بیازمایند که آیا از فناوری ویرایش می‌توان برای رفع چنین جهش‌هایی استفاده کرد. سیستم REPAIR توانایی تشخیص، برش و ویرایش سایت‌های RNA را دارد [۷۱]. این می‌تواند گزینه‌های درمانی جدیدی را برای تشخیص زودهنگام سرطان و سایر بیماری‌ها با کدگذاری مجدد RNA و سپس بازنویسی پروتئین برای اصلاح نقاط معیوب ایجاد کند. توانایی اصلاح جهش‌های بیماری‌زا با کدگذاری مجدد کارآمد و دقیق، یکی از اهداف اولیه ویرایش RNA است. مطالعات اخیر، ویرایش RNA را با پیشرفت سرطان مرتبط می‌دانند که می‌تواند برای تشخیص و درمان سرطان استفاده شود [۷۰، ۷۱]. این فناوری جدید فرصت‌های جدیدی را برای بازیابی عملکرد و درمان بسیاری از بیماری‌ها ایجاد می‌کند. تکنیک ویرایش RNA می‌تواند جایگزین درمانی مناسب برای سرطان مقاوم به شیمی‌درمانی باشد و امکان طراحی مجدد داروهای جدید را فراهم کند [۷۱]. ویرایش RNA می‌تواند در بهبود تشخیص اولیه سرطان و توسعه بیومارکرهای پیش‌بینی کننده در بیماران سرطانی مفید باشد و همچنین می‌تواند برای رفع جهش ژنتیکی در سرطان استفاده شود با این وجود هیچ یک از ویرایشگران RNA هنوز کامل نیستند [۳]. همچنین مشخص نیست که آیا تنظیم نادرست ویرایش RNA در یک بیماری خاص علت است یا پیامد. با این حال، طراحی داروهای جدید بر اساس فناوری ویرایش RNA، تنها در صورتی به درمان بیماری کمک می‌کند که تنظیم نادرست، علت باشد [۷۲]. درک نقش دقیق ویرایش RNA یک چالش

^۲ RNA Editing for Programmable A to I Replacement

^۱ Pleiotropic

است و برای بررسی نقش آن در بیماری‌های مختلف نیاز به مطالعه بیشتری دارد.

نتیجه‌گیری

استفاده از ماشین‌های ویرایش برای مهندسی RNA، برنامه‌ریزی مجدد محتوای رونویسی را با تفکیک‌پذیری زمانی و مکانی، با کاربردهای بیولوژیکی و بالینی امکان‌پذیر می‌کند. فن‌آوری ویرایش RNA همچنین نقش مهمی در سایر شرایط فیزیولوژیکی مانند بیماری‌های عفونی، التهابی/ خود ایمنی و تخریب عصبی ایفا می‌کند. در برخی موارد ضروری است که روابط بین نقش‌های ویرایش RNA در این بیماری‌ها با سرطان‌ها و اختلالات متابولیک بررسی شود. ویرایش RNA می‌تواند برای سلول‌های بنیادی سرطانی نهفته که اغلب مقاوم به درمان هستند، استفاده شود [۵۹،۶۴]. به این ترتیب ویرایش RNA می‌تواند برای هدف قرار دادن مقاومت درمانی و عود تومور استفاده شود. با استفاده از سایت‌های ویرایش RNA به‌عنوان یک ابزار، بسیاری از رویدادهای اولیه در پیشرفت سرطان قابل‌شناسایی است. درک نقش دقیق ویرایش RNA یک چالش است و برای بررسی بیشتر نقش آن نیاز به مطالعه بیشتر دارد. باین‌حال، بسیاری از سؤالات باز باقی‌مانده است. به‌عنوان مثال، آیا ADARها مستقل از ویرایش RNA به بیماری‌های انسانی کمک می‌کنند؟ آیا می‌توان سایت‌های مختل‌کننده RNA را هدف قرارداد و تصحیح کرد؟ چند سایت ویرایش RNA به نسل بعدی منتقل می‌شود؟ اگرچه موانع قابل‌توجهی برای غلبه بر آن‌ها وجود دارد، اما به احتمال زیاد در

آینده به عنوان یک رویکرد درمانی جدید، فناوری ویرایش RNA را در آزمایش‌های بالینی مشاهده خواهیم کرد.

مسیرها و چالش‌های آینده

ویرایش RNA در حال حاضر مرزهای پزشکی را تغییر می‌دهد و مزایایی را نسبت به ویرایش ژن Germline و ژنوم ارائه می‌دهد که ژنوم را در مراحل اولیه تغییر می‌دهد و ممکن است بر همه سلول‌های ارگانسم تأثیر بگذارد. تغییر در ویرایش RNA با پیشرفت تومور و بسیاری از بیماری‌های مهم دیگر انسان ارتباط دارد. انتظار می‌رود تجزیه‌وتحلیل بسیاری از سایت‌های ویرایش در انواع مختلف سرطان نشانگرهای تشخیصی و پیش‌آگهی جدیدی را ارائه دهد و ممکن است به تشخیص زودهنگام سرطان، نظارت بر پاسخ به درمان کمک کند. ویرایش RNA یک استراتژی بسیار قدرتمند برای دست‌کاری دقیق سلول‌ها است، اما برای غلبه بر چالش‌های فنی دشوار ویرایش سایت‌ها و آنزیم‌های ویرایشگر به مطالعه بیشتری نیاز دارد و مطمئناً مزایا، خطرات و آسیب‌های احتمالی مرتبط با این فناوری وجود دارد. حسگر زیستی^۱ و مهندسی زیستی^۲ روش‌های جدیدی هستند که می‌توانند با طراحی آنزیم‌های ویرایشگر جدید که RNA را هدف قرار می‌دهند، این فناوری را بیشتر بهبود بخشند و می‌توانند برای اصلاح پروتئین‌های معیوب در بیماری‌های مختلف، شرایط ژنتیکی و غیرژنتیکی استفاده شوند [۵۹،۷۱].

^۱ Biosensing

^۲ Bioengineering

References

- 1- Grewe F, Herres S, Viehöver P, Polsakiewicz M, Weisshaar B, Knoop V. A unique transcriptome: 1782 positions of RNA editing alter 1406 codon identities in mitochondrial mRNAs of the lycophyte *Isoetes engelmannii*. *Nucleic Acids Res.* 2011 Apr; 39(7):2890-902.
- 2- Maas S, Kawahara Y, Tamburro KM, Nishikura K. A-to-I RNA editing and human disease. *RNA Biol.* 2006 Jan-Mar; 3(1):1-9.

- 3- Ullah M., Akbar S, Yannarelli G. Clinical applications of RNA editing technology for the early detection of cancer and future directions. *Technol Cancer Res Treat*. 2020 Jan-Dec; 19: 1-4.
- 4- Hecht J, Grewe F, Knoop V. Extreme RNA editing in coding islands and abundant microsatellites in repeat sequences of *Selaginella moellendorffii* mitochondria: the root of frequent plant mtDNA recombination in early tracheophytes. *Genome Biol Evol*. 2011 Mar; 3:344-58.
- 5- Basilio C, Wahba AJ, Lengyel P, Speyer JF, Ochoa S. Synthetic polynucleotides and the amino acid code. V. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1962 Apr; 48(4): 613–616.
- 6- Nishikura K. Functions and regulation of RNA editing by ADAR deaminases. *Annu Rev Biochem*. 2010; 79:321-49.
- 7- Blum B, Sturm NR, Simpson AM, Simpson L. Chimeric gRNA-mRNA molecules with oligo(U) tails covalently linked at sites of RNA editing suggest that U addition occurs by transesterification. *Cell*. 1991 May; 65(4):543-50.
- 8- Cech TR. RNA editing: world's smallest introns? *Cell*. 1991 Feb; 64(4):667-9.
- 9- Godwill EA. Changing Paradigms in Cell Biology: Their Implication and Possible Applications. *Bioch Physiol*. 2015 Oct; 4:184.
- 10- Bazak L, Haviv A, Barak M, Jacob-Hirsch J, Deng P, Zhang R, et al. A-to-I RNA editing occurs at over a hundred million genomic sites, located in a majority of human genes. *Genome Res*. 2014 Mar; 24(3):365-76.
- 11- Ramaswami G, Lin W, Piskol R, Tan MH, Davis C, Li JB. Accurate identification of human Alu and non-Alu RNA editing sites. *Nat Methods*. 2012 Jun; 9(6):579-81.
- 12- Sommer B, Köhler M, Sprengel R, Seeburg PH. RNA editing in brain controls a determinant of ion flow in glutamate-gated channels. *Cell*. 1991 Oct; 67(1):11-9.
- 13- Porath HT, Carmi S, Levanon EY. A genome-wide map of hyper-edited RNA reveals numerous new sites. *Nat Commun*. 2014 Aug; 5:4726.
- 14- Carmi S, Borukhov I, Levanon EY. Identification of widespread ultra-edited human RNAs. *PLoS Genet*. 2011 Oct; 7(10):e1002317.
- 15- Blango MG, BL Bass. Identification of the long, edited dsRNAome of LPS-stimulated immune cells. *Genome Res*. 2016 Jun; 26(6):852-62.
- 16- Whipple JM, Youssef OA, Aruscavage PJ, Nix DA, Hong C, Johnson WE, et al. Genome-wide profiling of the *C. elegans* dsRNAome. *RNA*. 2015 May; 21(5):786-800.
- 17- Liddicoat BJ, Hartner JC, Piskol R, Ramaswami G, Chalk AM, Kingsley PD, et al. Adenosine-to-inosine RNA editing by ADAR1 is essential for normal murine erythropoiesis. *Exp Hematol*. 2016 Oct; 44(10):947-63.
- 18- Liddicoat BJ, Piskol R, Chalk AM, Ramaswami G, Higuchi M, Hartner JC, et al. RNA editing by ADAR1 prevents MDA5 sensing of endogenous dsRNA as nonself. *Science*. 2015 Sep; 349(6252):1115-20.
- 19- Porath HT, Knisbacher BA, Eisenberg E, Levanon EY. Massive A-to-I RNA editing is common across the Metazoa and correlates with dsRNA abundance. *Genome Biol*. 2017 Oct; 18:185.
- 20- Licht K, Jantsch MF. Rapid and dynamic transcriptome regulation by RNA editing and RNA modifications. *J Cell Biol*. 2016 Apr; 213(1):15-22.
- 21- Young SG. Recent progress in understanding apolipoprotein B. *Circulation*. 1990 Nov; 82(5):1574-94.
- 22- Davidson NO, Shelness GS. Apolipoprotein B: mRNA editing, lipoprotein assembly, and presecretory degradation. *Annu Rev Nutr*. 2000 Jul; 20:169-93.
- 23- Kazemi B. Genomic organization of *Leishmania* species. *Iranian J parasitol*. 2011 Aug; 6(3):1-18.
- 24- Washburn MC, Kakaradov B, Sundararaman B, Wheeler E, Hoon S, Yeo GW, et al. The dsRBP and inactive editor ADR-1 utilizes dsRNA binding to regulate A-to-I RNA editing across the *C. elegans* transcriptome. *Cell Rep*. 2014 Feb; 27:6(4):599-607.
- 25- Walkley CR, Li JB. Rewriting the transcriptome: adenosine-to-inosine RNA editing by ADARs. *Genome Biol*. 2017 Oct; 18:205.

- 26- Chen CX, Cho DS, Wang Q, Lai F, Carter KC, Nishikura K. A third member of the RNA-specific adenosine deaminase gene family, ADAR3, contains both single- and double-stranded RNA binding domains. *RNA*. 2000 May;6(5):755-67.
- 27- Oakes E, Anderson A, Cohen-Gadol A, Hundley HA. Adenosine Deaminase That Acts on RNA 3 (ADAR3) Binding to Glutamate Receptor Subunit B Pre-mRNA Inhibits RNA Editing in Glioblastoma. *J Biol Chem*. 2017 Mar;292(10):4326-4335.
- 28- Melcher T, Maas S, Herb A, Sprengel R, Higuchi M, Seeburg PH. RED2, a brain-specific member of the RNA-specific adenosine deaminase family. *J Biol Chem*. 1996 Dec;271(50):31795-8.
- 29- Tan MH, Li Q, Shanmugam R, Piskol R, Kohler J, Young AN, et al. Dynamic landscape and regulation of RNA editing in mammals. *Nature*. 2017 Oct;550(7675):249-254.
- 30- Patterson JB, Samuel CE. Expression and regulation by interferon of a double-stranded-RNA-specific adenosine deaminase from human cells: evidence for two forms of the deaminase. *Mol Cell Biol*. 1995 Oct;15(10):5376-88.
- 31- Hartner JC, Schmittwolf C, Kispert A, Müller AM, Higuchi M, Seeburg PH. Liver disintegration in the mouse embryo caused by deficiency in the RNA-editing enzyme ADAR1. *J Biol Chem*. 2004 Feb; 6;279(6):4894-902.
- 32- Ward SV, George CX, Welch MJ, Liou LY, Hahm B, Lewicki H, et al. RNA editing enzyme adenosine deaminase is a restriction factor for controlling measles virus replication that also is required for embryogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Dec; **108**(1): p. 331-6.
- 33- Pestal K, Funk CC, Snyder JM, Price ND, Treuting PM, Stetson DB. Isoforms of RNA-Editing Enzyme ADAR1 Independently Control Nucleic Acid Sensor MDA5-Driven Autoimmunity and Multi-organ Development. *Immunity*. 2015 Nov;43(5):933-44.
- 34- George CX, Samuel CE. Human RNA-specific adenosine deaminase ADAR1 transcripts possess alternative exon 1 structures that initiate from different promoters, one constitutively active and the other interferon inducible. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Apr;96(8):4621-6.
- 35- Snyder EM, Licht K, Braun RE. Testicular adenosine to inosine RNA editing in the mouse is mediated by ADAR1. *Biol Reprod*. 2017 Jan;96(1):244-253.
- 36- Bhogal B, Jepson JE, Savva YA, Pepper AS, Reenan RA, Jongens TA, Modulation of dADAR-dependent RNA editing by the Drosophila fragile X mental retardation protein. *Nat Neurosci*. 2011 Oct;14(12):1517-24.
- 37- Reenan RA, Hanrahan CJ, Ganetzky B. The mle(napts) RNA helicase mutation in drosophila results in a splicing catastrophe of the para Na⁺ channel transcript in a region of RNA editing. *Neuron*. 2000 Jan;25(1):139-49.
- 38- Marcucci R., Brindle J, Paro S, Casadio A, Hempel S, Morrice N, et al. Pin1 and WWP2 regulate GluR2 Q/R site RNA editing by ADAR2 with opposing effects. *Embo j*. 2011 Oct;30(20):4211-22.
- 39- Wu J, Chen ZJ. Innate immune sensing and signaling of cytosolic nucleic acids. *Annu Rev Immunol*. 2014 Mar; **32**:461-88.
- 40- Nahumi A, Pirdel L, Asadi A, Abdolmaleki A. Evaluation of NLR family CARD domain containing 3 and NLR family CARD domain containing 5 gene expression in interferon gamma-treated mesenchymal stem cells from wharton's jelly of human umbilical cord. *Gene Cell Tissue*. 2021 Nov;9(2):e118882. .
- 41- Samuel CE. Adenosine deaminases acting on RNA (ADARs) are both antiviral and proviral. *Virology*. 2011 Mar;411(2):180-93.
- 42- Mannion NM, Greenwood SM, Young R, Cox S, Brindle J, Read D et al. The RNA-editing enzyme ADAR1 controls innate immune responses to RNA. *Cell Rep*. 2014 Nov;9(4):1482-94.
- 43- Higuchi M, Single FN, Köhler M, Sommer B, Sprengel R, Seeburg PH. RNA editing of AMPA receptor subunit GluR-B: a base-paired intron-exon structure determines position and efficiency. *Cell*. 1993 Dec;75(7):1361-70.
- 44- Hume RI, Dingledine R, Heinemann SF. Identification of a site in glutamate receptor subunits that controls calcium permeability. *Science*. 1991 Aug;253(5023):1028-31.
- 45- Greger IH, Khatri L, Kong X, Ziff EB. AMPA receptor tetramerization is mediated by Q/R editing. *Neuron*. 2003 Nov;40(4):763-74.

- 46- Baysal BE, De Jong K, Liu B, Wang J, Patnaik SK, Wallace PK, et al. Hypoxia-inducible C-to-U coding RNA editing downregulates SDHB in monocytes. *PeerJ*. 2013 Sep;1:e152.
- 47- Sharma S, Patnaik SK, Taggart RT, Kannisto ED, Enriquez SM, Gollnick P, et al. APOBEC3A cytidine deaminase induces RNA editing in monocytes and macrophages. *Nat Commun*. 2015 Apr;6:6881.
- 48- Strehl C, Fangradt M, Fearon U, Gaber T, Buttgerit F, Veale DJ. Hypoxia: how does the monocyte-macrophage system respond to changes in oxygen availability? *J Leukoc Biol*. 2014 Feb;95(2):233-41.
- 49- Nevo-Caspi Y, Amariglio N, Rechavi G, Paret G. A-to-I RNA editing is induced upon hypoxia. *Shock*. 2011 Jun;35(6):585-9.
- 50- Ullah M, Akbar A, Ng NN, Concepcion W, Thakor AS. Mesenchymal stem cells confer chemoresistance in breast cancer via a CD9 dependent mechanism. *Oncotarget*. 2019 May;10(37):3435-3450.
- 51- Ullah M, Akbar A, Thakor AS. An emerging role of CD9 in stemness and chemoresistance. *Oncotarget*. 2019 Jun; 10(40):4000-4001.
- 52- Ullah M. Need for Specialized Therapeutic Stem Cells Banks Equipped with Tumor Regression Enzymes and Anti-Tumor Genes. *J Biomed Allied Res*. 2020 Jun;2(1):013.
- 53- Fekri R., Abdolmaleki A, Asadi A, Salehi M, Karimian A, Taghizadehmomen L, et al. Anticancer Effects of Copper (II) Complexes Hydrazone– Based Schiff Base: A review. *Basic Clin Cancer Res*. 2021 Feb; 13(2):143-155.
- 54- Abdolmaleki A, Asadi A, Gurushankar K, Karimi Shayan T, Abedi Sarvestani F. Importance of nano medicine and new drug therapies for cancer. *Adv Pharm Bull*. 2021 May;11(3):450-457.
- 55- Ullah, M, Akbar A. Clinical Relevance of RNA Editing to Early Detection of Cancer in Human. *Int J Stem Cell Res Ther*. 2020 Mar;7(1):066.
- 56- Goncharov AO, Kliuchnikova AA, Nasaev SS, Moshkovskii SA. RNA Editing by ADAR Adenosine Deaminases: From Molecular Plasticity of Neural Proteins to the Mechanisms of Human Cancer. *Biochemistry (Mosc)*. 2019 Aug;84(8):896-904.
- 57- Kiran A, Baranov PV. DARNED: a DAtabase of RNa EDiting in humans. *Bioinformatics*. 2010 Jul;26(14):1772-6.
- 58- Ramaswami G, Li JB. RADAR: a rigorously annotated database of A-to-I RNA editing. *Nucleic Acids Res*. 2014 Jan;42(Database issue):D109-13.
- 59- Qian M, Spada C, Wang X. Detection and Application of RNA Editing in Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2018 Jan; 1068:159-170.
- 60- Jain M, Jantsch MF, Licht K. The Editor's I on Disease Development. *Trends Genet*. 2019 Dec;35(12):903-913.
- 61- Asaoka M, Ishikawa T, Takabe K, Patnaik SK. APOBEC3-mediated RNA editing in breast cancer is associated with heightened immune activity and improved survival. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov;20(22):5621.
- 62- Saraconi G, Severi F, Sala C, Mattiuz G, Conticello SG. The RNA editing enzyme APOBEC1 induces somatic mutations and a compatible mutational signature is present in esophageal adenocarcinomas. *Genome Biol*. 2014 Jul;15(7):417.
- 63- Rayon-Estrada V, Harjanto D, Hamilton CE, Berchiche YA, Gantman EC, Sakmar TP, et al. Epitranscriptomic profiling across cell types reveals associations between APOBEC1-mediated RNA editing, gene expression outcomes, and cellular function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Dec;114(50):13296-13301.
- 64- Kung CP, Maggi LB Jr, Weber JD. The Role of RNA Editing in Cancer Development and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Dec;9:762.
- 65- Vogel P, Stafforst T. Critical review on engineering deaminases for site-directed RNA editing. *Curr Opin Biotechnol*. 2019 Feb;55:74-80.
- 66- Abdolmaleki A, Karimian A, Asadi A, Ghanimi HA, Akram M. Application of molecular biology in cancer therapy. *Basic Clin Cancer Res*. 2021 Nov;13(2) :92-104.

- 67- Cenci C, Barzotti R, Galeano F, Corbelli S, Rota R, Massimi L, et al. Down-regulation of RNA editing in pediatric astrocytomas: ADAR2 editing activity inhibits cell migration and proliferation. *J Biol Chem*. 2008 Mar;283(11):7251-60.
- 68- Maas S, Patt S, Schrey M, Rich A. Underediting of glutamate receptor GluR-B mRNA in malignant gliomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Dec;98(25):14687-92.
- 69- Fumagalli D, Gacquer D, Rothé F, Lefort A, Libert F, Brown D, et al. Principles governing A-to-I RNA editing in the breast cancer transcriptome. *Cell Rep*. 2015 Oct;13(2):277-89.
- 70- Song C, Sakurai M, Shiromoto Y, Nishikura K. Functions of the RNA editing enzyme ADAR1 and their relevance to human diseases. *Genes (Basel)*. 2016 Dec;7(12):129.
- 71- Li H, Yang Y, Hong W, Huang M, Wu M, Zhao X. Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Jan;5:1.
- 72- Niu G, Zou D, Li M, Zhang Y, Sang J, Xia L, et al. Editome Disease Knowledgebase (EDK): a curated knowledgebase of editome-disease associations in human. *Nucleic Acids Res*. 2019 Jan; 47(D1):D78-D83.