

FİBROMİYALJİ SENDROMU OLAN HASTALARDA miRNA PROFİLLERİNİN ROLÜ VE ÖNEMİ

THE ROLE AND IMPORTANCE OF miRNA PROFILES IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA SYNDROME

Khayala RASULOVA¹, Melek PEHLİVAN², Banu DİLEK³, Sefa KIZILDAĞ⁴

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, İZMİR

² İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Programı, İZMİR

³ Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD, İZMİR

⁴ Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji ABD, İZMİR

Cite this article as: Rasulova K, Pehlivan M, Dilek B, Kızıldağ S. The Role and Importance of miRNA Profiles in Patients with Fibromyalgia Syndrome. Med J SDU 2021; 28(3): 529-533.

Öz

Fibromiyalji sendromu (FMS), diğer semptomlarla ilişkili kronik kas-iskelet sistemi ağrı bozukluğudur. Esas olarak ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluğu ile karakterizedir. Fibromiyaljinin etiolojisinde genetik, immünolojik ve hormonal birçok faktör önemli rol oynamaktadır. Bu patolojik durum popülasyonun yaklaşık %3-10'unu etkilemektedir. Görülme sıklığı açısından, kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. Kadınlar erkeklerden daha şiddetli belirtiler ve daha düşük ağrı eşiği göstermektedir. Bu yüzden araştırmaların çoğu kadın deneklere odaklanmıştır.

MikroRNA'lar (miRNA), insan genlerinin en az %30'unu düzenlemektedirler. Son yıllarda miRNA'lar hastalık süreçlerinde ve fizyolojik yollarda gen ekspresyonunun önemli modülatörleri olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte her miRNA yüzlerce genin regülasyonundan sorumlu olabilir. miRNA'lar transkripsiyonun engellenmesi veya hedef haberci RNA'nın yıkımı yoluyla transkripsiyon sonrası gen ekspresyonunu inhibe ederler.

Bu derlemenin amacı miRNA'ların FMS hastalığındaki rolünü tartışmaktır. Yapılan çalışmalara göre, FMS hastalarında bazı miRNA ekspresyon düzeylerinin

değiştirdiği saptanmıştır. Farklı hücresel bölmelerdeki miRNA'ların varlığı ve hücre dışı ortamdaki kararlılıkları, FMS gibi karmaşık hastalıkların etiolojisini daha iyi anlamak için onları ilgi çekici aday biyobelirteçler yapmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, miRNA, biyobelirteç.

Abstract

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a chronic musculoskeletal pain disorder associated with other symptoms. It is mainly characterized by pain, fatigue, and sleep disturbance. Many other genetic, immunological, and hormonal factors play an important role in the etiology of fibromyalgia. This pathological condition affects approximately 3-10% of the population. The incidence of the disease is more often in women. Women show more severe symptoms and lower pain threshold than men. Therefore, most of the research has focused on female subjects.

MicroRNAs (miRNAs) regulate at least 30% of human genes. In recent years, miRNAs have been identified as important modulators of gene expression

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: pehlivanmlk@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 14.09.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 19.11.2020

ORCID IDs of the authors: K.R: 0000-0001-9773-3240; M.P: 0000-0001-8755-4812;

B.D: 0000-0002-5451-0757; S.K: 0000-0001-7939-5153

in disease processes and physiological pathways. However, each microRNA may be responsible for regulation of hundreds of genes. miRNAs inhibit the gene expression after transcription through inhibition of translation or degradation of target messenger RNA.

The purpose of this review is to discuss the role of miRNAs in FMS disease. According to the studies,

some miRNA expression levels were changed in FMS patients. The presence of microRNAs in different cellular compartments and their extracellular stability make them interesting candidate biomarkers for better understanding the etiology of complex diseases such as FMS.

Keywords: Fibromyalgia, miRNA, biomarkers.

Giriş

Fibromiyalji

Fibromiyalji Sendromu (FMS), eklem sertliği, yorgunluk, uyku bozukluğu, bilişsel işlev bozukluğu ve depresyon gibi ek semptomları olan, yaygın ağrı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Fibromiyalji tanısı 2016 ACR (American College of Rheumatology) kriterlerine göre kapsamlı bir klinik değerlendirmeye dayanmaktadır. Ancak FMS ile ilişkili doğrulanmış biyolojik belirteçler henüz tanımlanmamıştır (1). FMS, birçok semptomla ilişkili kronik kas iskelet sistemi hastalığıdır ve tanımlanması oldukça zor olan bu hastalık dünya popülasyonunun yaklaşık %3-10'unu etkilemektedir. Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla rastlandığı bilinmektedir (2,3).

Oldukça yaygın olan FMS'nin patogenezi henüz net olarak açıklanamamaktadır. Etiyolojisi belirsiz kalmasına rağmen sendromun nedeninin, uyku düzeyindeki karakteristik değişiklikler, serotonin, büyüme hormonu, kortizol gibi nöro-endokrin vericilerindeki değişiklikler ile otonomik ve nöro-endokrin sistemin düzenlenmesi olabileceği öne sürülmektedir (4). Genom çapında yapılan çalışmalar, FMS patogenezinde potansiyel olarak yer alan genleri araştırarak, genetik faktörlerin hastalığın duyarlılığının %50'sinden sorumlu olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte FMS'ye genetik yatkınlığın yanı sıra, çevresel faktörlerinde hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Özellikle, hem fiziksel travma hem de psikososyal stres faktörleri gibi etkenlerin gen ekspresyon düzeylerini etkilediği ve dolayısıyla FMS oluşumuna katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (1).

MikroRNA (miRNA)

MikroRNA'lar (miRNA), 22 nükleotit uzunluğunda, kısa ve tek zincirli RNA'lardır. miRNA'ları kodlayan genlerin birçok farklı tür arasında korunmuş olduğu tespit edilmiştir. Bu özellikleri, bu küçük moleküllerin fizyolojik süreçlerdeki rollerinin önemini vurgulamaktadır. "miRBase: the microRNA database" veri bankasına göre günümüzde insanlarda keşfedilen 1917

miRNA vardır (5). miRNA'ların, post transkripsiyonel, transkripsiyonel ve epigenetik süreçlerde önemli role sahip oldukları bilinmektedir (6,7). Bu düzenleyici moleküller, hedef genin mRNA'sının 3'UTR bölgesine bağlandığında, translasyonel baskılama veya RNA yıkımı yoluyla genin susturulmasına neden olurlar. Tek bir miRNA'nın birden çok hedef geni olabildiği gibi tek bir gen de birden çok miRNA tarafından aynı anda düzenlenebilmektedir. Olgunlaşmış miRNA'lar, hücre döngüsü, hücre farklılaşması, büyüme ve apoptoz gibi önemli fizyolojik süreçlerin kontrolünde rol oynamaktadırlar (6).

MikroRNA'lar serum ve plazma gibi biyolojik numunelerde genellikle yüksek stabiliteye sahiptir. Kan dolaşımındaki hücre dışı miRNA'lar sirküle miRNA'lar olarak belirtilir. miRNA'lar, eksozom adı verilen hücre dışı mikro-tanecikler içindeki biyolojik sıvılara salınabilir veya argonaute proteinlerle ilişkili komplekslerde paketlenirler (8).

Biyolojik araştırmaların hızla gelişmesiyle birlikte, miRNA'lar ilgi çekici bir konu haline gelmiştir. Özellikle birçok deneysel çalışma miRNA'lar ve hastalıklar arasındaki önemli ilişkileri ortaya çıkarmıştır. İlk miRNA'nın biyolojik süreçler üzerindeki güçlü etkisinin keşfedilmesinden bu yana miRNA'lar çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlere dahil edilmiştir. Anormal hücre davranışının ana nedeninin miRNA'ların düzensizliği olduğunu kanıtlayan birçok çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte miRNA fonksiyonunu etkileyen mutasyonların insan hastalıklarının patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (9,10).

Fibromiyalji ve miRNA

Yapılan çalışmalarda, FMS'li hastalarda sitoplazmik miRNA profilleri incelenmiştir. Genel olarak, FMS hastalarında düzensiz bulunan miRNA'ların fiziksel aktivite, ağrı, stres, duygu durum bozuklukları ve depresif belirtilerde rol oynadığı öne sürülmüştür. Örneğin, Jan L. Bjersing ve arkadaşları, kadın FMS'li hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) miRNA profillerini incelemişlerdir. 10 kadın hasta, 8 kontrol üzerinde yapılan bu çalışmada, 742 adet insan miRNA'larından

dokuzunun (miR-21-5p, miR-145-5p, miR-29a-3p, miR-99b-5p, miR-125b-5p, miR-23a-3p, 23b-3p, miR-195-5p, miR-223-3p) kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda anlamlı derecede değişiklik gösterdiği saptanmıştır. Bu miRNA'ların ağrı ve yorgunlukla ilişkisi incelendiğinde sadece miR-145-5p'nin FMS hastalarında anlamlı korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (11).

Başka bir çalışmada ise, serumda sirküle miRNA'lar incelenmiş ve FMS'li hastaların BOS miRNA'larında farklı ekspresyon paternleri saptanmıştır. Burada 374 miRNA'dan sekizinin farklı düzeyde ifade edildiği belirtilmiştir. Sadece miR320-a'nın ekspresyonunun FMS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu, geriye kalan diğer yedi miRNA'nın (miR-103a-103p, miR-107, let7a-5p, miR-30b-5p, miR151a-5p, miR-142-3p ve miR-374b-5p) ekspresyon seviyesinin kontrollere kıyasla hasta grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır (8).

Ayrıca, immün sisteme bağlı genleri düzenleyen miRNA'ların FMS başlangıcında potansiyel olarak rol oynadığı varsayılarak, periferik kan mononükleer hücrelerinde 1212 prob ile miRNA ekspresyonları incelenmiştir. Özellikle beş miRNA; miR-451a, miR-338-3p, miR-143-3p, miR145-5p ve miR-223-3p'in FMS hastalarında kontrollere kıyasla 6-13 kat inhibisyon gösterdiği vurgulanmaktadır. Ayrıca klinik kriterler ile korelasyon bulunmasa bile, miR-223-3p ve miR145-5p FMS hastalarının BOS'unda inhibe edildiğinden, bu miRNA'ların hastalığın biyobelirteçleri olarak önerilebileceği bildirilmektedir (12). Yakın zamanda Masotti A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ilaç kullanmayan FMS hastalarının miRNA profilleri incelendiğinde altı miRNA'nın (miR-23a-3p, miR-1, miR133a, miR-346, miR-139-5p, and miR-320b) kontrol grubuna kıyasla aşağı regüle edildiği gösterilmiştir (13).

Yapılan diğer araştırmalarda FMS hastalarından alınan BOS, serum, tükürük, periferik kan mononükleer hücrelerinde bazı miRNA'ların (miR-145-5p, miR-21-5p, miR-195-5p, miR-223-3p, miR-23a-3p, miR-23b, miR-320a, miR107, miR-151a-5p miR-142-3p miR-30b-5p, miR-374b-5p, miR-103a-3p, let-7a-5p, miR-451a, miR-338-3p, miR-143-3p, miR-145-5p, miR-223-3p, miR-23a-3p, miR-1, miR-133a, miR-346, miR-139-5p, miR-320b) ifade düzeylerinde farklılıklar saptanmıştır (1). Bu miRNA'lardan miR23a'nın ifadesinin FMS hastalarının hem serumunda hem de BOS'unda azalma gösterdiği halde, FMS semptomları ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı öne sürülmektedir (11). miR23a, kas atrofisi için spesifik ubiquitin ligazları kodlayan iki genden (MURF1 ve MAFbx) sorumlu olan miR27a/ 24-2 ile aynı kümeye dahil edildiği için, miR23a'nın iskelet kası bütünlüğü-

nün korunmasında potansiyel bir rol oynadığı vurgulanmaktadır (14,15).

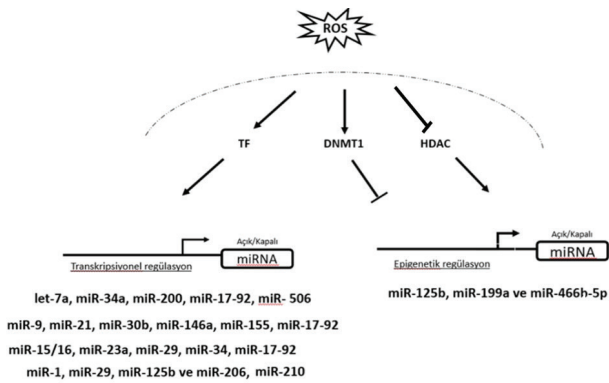
Enerji Metabolizmasında FMS ve miRNA İlişkisi

FMS etiolojisinin mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve özellikle oksidatif stres ile (aralarındaki ilişki net olmasa bile) ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (16). Son yıllarda oksidatif stres FMS patofizyolojisinde lider bir rol üstlenmiştir. Yapılan çalışmalarda Hidrojen Peroksit'in (H₂O₂) FMS'li hastalarda arttığı, total antioksidan kapasitesi veya süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca FMS'li hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde mitokondriyal kökenli yüksek süperoksit seviyeleri gözlenmiştir. ROS (Reactive Oxygen Species)'un, fibromiyaljinin en önemli semptomlarından biri olan ağrı semptomunun etiolojisinde yer aldığı bilinmektedir. Süperoksit radikali, periferik ve merkezi sinir sistemi duyarlılığı ile ağrının gelişmesinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle nosisepsiyon değişikliğini tetiklemektedir ve diğer taraftan birkaç sitokin aktivasyonu ile buna katkıda bulunmaktadır. Dolayısıyla süperoksit radikalının ağrının gelişiminde önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir. Her ne kadar oksidatif stresin kas hassasiyetini değiştirebildiği mekanizmalar hala bilinmese de, oksidatif hasarın, ağrı eşliğinde bir azalmaya neden olan lokal nosiseptörleri azaltarak kaslara müdahale ettiği bilinmektedir. Ayrıca FMS'li hastaların plazmasında ROS'un neden olduğu zar hasarlarının son ürünleri olan lipid peroksidasyonunun (LP) ve karbonlanmış proteinlerin arttığı kanıtlanmıştır. Öte yandan yapılan çalışmalarda yüksek lipid peroksidasyonunun FMS'nin tipik semptomlarından olan kronik yorgunluk ve depresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. FMS'de oksidatif stres kabul edilmiş bir gerçektir. Fakat fizyolojik açıdan hastalığıdaki rolü henüz net değildir ve yüksek serbest radikallerin, düşük antioksidan seviyelerinin veya her ikisinin aynı anda semptomların kötüleşmesine nasıl etki ettiği bilinmemektedir ve incelenmeye açıktır (17).

Yapılan çalışmalar, mitokondriyal bozukluk, oksidatif stres ve inflamasyonun FMS patolojisinde rol oynayabileceğini kanıtlamıştır. Örneğin, Naik ve Dixit, iki FMS hastasının deri biyopsisinde mitokondrinin disfonksiyonunu ve CoQ10 eksikliğini göstermiştir (18). Diğer bir çalışmada, Cordero ve arkadaşları tarafından kan mononükleer hücrelerinde (BMC'ler) CoQ10 eksikliğini, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres ve mitofaji ile ilgili süreçlerde rol alabileceği böylece FMS'de değişen nosisepsiyona neden olabileceği ileri sürülmüştür (19). Bununla birlikte Benito Sanchez-Dominguez ve arkadaşları, hastalardan aldıkları deri biyopsilerinde doğrudan CoQ'a bağlı olan mitokondriyal solunum enzim aktivitesinin faaliyetin-

de önemli bir azalma olduğunu, özellikle kompleks I, II, IV'de anlamlı derecede azalma saptandığını belirtmişlerdir (18).

Son zamanlarda oksidatif stres ile ilişkili olan miRNA'lar üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Örneğin; Yang-Hsiang Lin tarafından yapılan çalışmalarda let-7, miR-1, miR-15/16, miR-21, miR-23a, miR-29, miR-33a/b, miR-34, miR-17-92, miR-92-a, miR-125b, miR-181, miR-199a, miR200, miR-210, miR-217, miR-466b-5p, miR-506, miR-509 miRNA'larının ROS ile ilişkili olduğu, transkripsiyonel ve epigenetik düzenlenme ile bu süreçte rol aldıkları belirtilmiştir (Şekil 1) (20). Daha önce yapılmış çalışmalarla kıyaslandığında bu miRNA'lardan bazılarının (let-7, miR-1, miR-21, miR-23a, miR-125b) FMS'li hastalarda kontrol gruplarına göre ifade düzeylerinde farklılık olduğu gözlenmiştir (1). Yapılan diğer bir çalışmada ise, miR-21, miR-210, miR-34, miR-146, let-7 ailesi (let-7b, let-7c, let-7d) ve miR-210 miRNA'larının oksidatif stresle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu miRNA'lardan miR-21'in FMS'li hastalarda aşağı regüle olduğu gözlenmiştir (21). Zhi Whang ve arkadaşları tarafından yapılan mikroarray çalışmalarında tanımlanmış oldukları oksidatif stres ile ilişkili sitoplazmik miRNA'lardan miR-133a, miR320, let7, miR-107 ve miR-346'nın ifade düzeylerinin daha önce FMS'li hastaların kontrol gruplarına kıyasla farklılık gösterdiği saptanmıştır (1,22).



Şekil 1

ROS'un miRNA'ların biyogenezini ve transkripsiyonunu düzenlediğini gösteren şematik model. TF; Transkripsiyon Faktörü. DNMT1; DNA metiltansferaz 1. HDAC; Histon Deasetilaz (20).

Enerji metabolizması, mitokondride oksidatif fosforilasyon dahil olmak üzere çeşitli yollarla enerji kaynağı olan ATP'yi üretir. FMS hastalığının önemli semptomlarından biri de, kronik yorgunluktur. Yapılan çalışmalarda, FMS'li hastalarda ATP sentez düzeyinin düştüğü gözlenmiştir (15). Jan L. Bjersing ve arkadaşları FMS'li kadınlarda miR-195-5p'nin aşağı regüle oldu-

ğunu ve bu miRNA'nın enerji metabolizması ile ilişkili olduğunu vurgulamaktadırlar (11).

Düşük ROS seviyeleri, hücre farklılaşması, çoğalması ve göçünün fizyolojik düzenleyicileridir. Fakat yüksek ROS seviyeleri birçok genin ekspresyonunu modüle ederek hücre apoptozisine ve ölümüne neden olabilir. miRNA'ların biyogenezini, transkripsiyonu, translokasyonu ve fonksiyonunun ROS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. miRNA'ların, redoks sensörlerinin ve diğer ROS modülatörlerinin ekspresyonunu düzenleyebileceği de vurgulanmaktadır (20). ROS, transkripsiyonel, posttranskripsiyonel ve epigenetik düzenleme yoluyla miRNA ekspresyonunu modüle etmektedir. Örneğin, miRNA'lar kromatin remodeling faktörlerinin (DNMT1 ve HDAC'ler) modülasyonu yoluyla ROS tarafından düzenlenir (Şekil 1) (20, 23). Dahası, ROS, miRNA ifadelerini düzenlemek için transkripsiyonel faktörlerini (p53, NFKB, HIF1, c-Myc ve NRF2) uyarır veya baskılar. Ayrıca, ROS / TF / miRNA eksenini hücre göçünü, istilasını, metastazı, kendini yenileme kapasitesini kontrol eder (Şekil 1) (20). ROS ve miRNA arasındaki ilişkiyi göz önünde bulundurduğumuzda FMS hastalığına etkileri kaçınılmazdır. Bu nedenle FMS hastalığında ROS ve miRNA'ların daha kapsamlı araştırılması ile önemli bilgiler edinilebilir.

Sonuç

ROS ve miRNA arasındaki fonksiyonel ilişki, yeni antikanser stratejilerinin geliştirilmesi için fırsatlar sağladığı gibi FMS gibi hastalıklarda da önemli terapötik hedefler olabilir. miRNA-hedef terapisini kullanmanın avantajları arasında, miRNA'nın bilinen sekanslara sahip çoklu türler arasında korunması ve tanımlanmış yollar içinde çoklu genleri hedefleme yeteneği bulunmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarla miRNA'ların FMS hastalığının patolojisinde de rolü olduğu kanıtlanmış ve FMS hastalığında miRNA'ların önemli biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür. Ancak FMS hastalığı multifaktöriyel nedenlere dayandığından, çalışmaların bu miRNA'ların hedef genlerine ve ilişkili sinyal ileti yollarına odaklanmasını gerektirmektedir.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. D'Agneili S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain* 2019;15:1744806918819944.
2. Clauw DJ. Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA* 2014;311(15):1547-1555.

3. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain* 2019;20(6):611-628.
4. Jahan F, Nanji K, Qidwai W, Qasim R. Fibromyalgia syndrome: an overview of pathophysiology, diagnosis and management. *Oman Med J* 2012;27(3):192-195.
5. Homo sapiens miRNAs [Internet]. 18.11.2020. Available from: <http://www.mirbase.org/>
6. Gu W, Xu Y, Xie X, Wang T, Ko JH, Zhou T. The role of RNA structure at 5' untranslated region in microRNA-mediated gene regulation. *RNA* 2014;20(9):1369-1375.
7. Yao Q, Chen, Y, Zhou X. The roles of microRNAs in epigenetic regulation. *Curr Opin Chem Biol* 2019;51,11-17.
8. Bjersing JL, Bokarewa MI, Mannerkorpi K. Profile of circulating microRNAs in fibromyalgia and their relation to symptom severity: an exploratory study. *Rheumatol Int* 2015;35,635-642.
9. He BS, Qu J, Zhao Q. Identifying and Exploiting Potential miRNA-Disease Associations With Neighborhood Regularized Logistic Matrix Factorization. *Front Genet* 2018;9:303.
10. Tüfekci KU, Oner MG, Johan Meuwissen RL, Genç S. The Role of MicroRNAs in Human Diseases. *Methods Mol Biol* 2014;1107:15-31.
11. Bjersing JL, Lundborg C, Bokarewa MI, Mannerkorpi K. Profile of cerebrospinal microRNAs in fibromyalgia. *PLoS One* 2013;8(10):e78762.
12. Cerdá-Olmedo G, Mena-Durán AV, Monsalve V, Oltra E. Identification of a microRNA signature for the diagnosis of fibromyalgia. *PLoS One* 2015;10(3):e0121903.
13. Masotti A, Baldassarre A, Guzzo MP, Iannuccelli C, Barbato C, Di Franco M. Circulating microRNA Profiles as Liquid Biopsies for the Characterization and Diagnosis of Fibromyalgia Syndrome. *Mol Neurobiol* 2017;54(9):7129-7136.
14. Chhabra R, Dubey R, Saini N. Cooperative and individualistic functions of the microRNAs in the miR-23a~27a~24-2 cluster and its implication in human diseases. *Mol Cancer* 2010;9:232.
15. Wada S, Kato Y, Sawada S, Aizawa K, Park JH, Russell AP et al. MicroRNA-23a has minimal effect on endurance exercise-induced adaptation of mouse skeletal muscle. *Pflugers Arch* 2015;467(2):389-98.
16. Alcocer-Gómez E, Culic O, Navarro-Pando JM, Sánchez-Alcázar JA, Bullón P. Effect of Coenzyme Q10 on Psychopathological Symptoms in Fibromyalgia Patients. *CNS Neurosci Ther* 2017;23(2):188-189.
17. Cordero MD. Oxidative Stress in Fibromyalgia : Pathophysiology and Clinical Implications. *Reumatol Clin* 2011;7(5):281-283.
18. Sánchez-Domínguez B, Bullón P, Román-Malo L, Marín-Aguilar F, Alcocer-Gómez E, Carrión AM et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and, inflammation common events in skin of patients with Fibromyalgia. *Mitochondrion* 2015;21:69-75.
19. Cordero MD, De Miguel M, Moreno Fernández AM, Carmona López IM, Garrido Maraver J, Cotán D et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease. *Arthritis Res Ther* 2010;12(1):R17.
20. Lin YH. MicroRNA Networks Modulate Oxidative Stress in Cancer. *Int J Mol Sci* 2019;20(18):4497.
21. Dando I, Cordani M, Pozza ED, Biondani G, Donadelli M, Palmieri M. Antioxidant Mechanisms and ROS-Related MicroRNAs in Cancer Stem Cells. *Oxi Med Cell Longev* 2015;(10):1-13.
22. Wang Z, Liu Y, Han N, Chen X, Yu W, Zhang W et al. Profiles of oxidative stress-related microRNA and mRNA expression in auditory cells. *Brain Res* 2010;1346:14-25.
23. Cosentino G, Plantamura I, Cataldo A, Iorio MV. MicroRNA and Oxidative Stress Interplay in the Context of Breast Cancer Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2019;20(20):5143.