

Alzheimer's Disease and MicroRNAs: Challenges and Future Perspectives in Diagnosis and Treatment

Seyedeh Zahra Bakhti¹, Arash Abdolmaleki², Asadollah Asadi^{*3}, Hussein A. Ghanimi⁴, Narges Yazdan Nasab³¹Department of Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran²Department of Bioinformatics, Faculty of Advanced Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran³Department of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran⁴Department of Clinical Laboratories, University of Kerbala, Karbala, Iraq

Article Info:

Received: 17 Aug 2025

Revised: 24 May 2026

Accepted: 22 July 2026

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder affecting millions worldwide. Growing evidence suggests that microRNAs (miRNAs) play critical roles in the regulation of neuronal function and the pathogenesis of AD. Therefore, this review aims to summarize current evidence regarding the involvement of miRNAs in AD and to discuss their potential roles as diagnostic biomarkers and therapeutic targets. **Conclusion:** This review explores the intricate relationship between miRNAs and AD, highlighting their role as potential biomarkers for early diagnosis and disease progression prediction, and discussing emerging therapeutic approaches based on miRNA modulation. However, the practical application of miRNAs faces challenges and limitations, including the complexity of miRNA regulation, variability in biological procedures, and the need for targeted delivery systems. Overcoming these hurdles could pave the way for the development of innovative diagnostic and therapeutic strategies in the fight against this debilitating disease.

Keywords:

1. Biomarkers
2. Disease Progression
3. Neurons
4. Gene Expression Regulation

***Corresponding Author:** Asadollah Asadi**Email:** asadyasad@yahoo.com

بیماری آلزایمر و ریز RNAها (microRNAs): چالش‌ها و چشم‌اندازهای آینده در تشخیص و درمان

سیده زهرا بختی^۱، آرش عبدالملکی^۲، اسداله اسدی^{۳*}، حسین آغ‌نیمی^۴، نرگس یزدان نسب^۳

^۱گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
^۲گروه بیوانفورماتیک، دانشکده فناوری‌های پیشرفته، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران
^۳گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
^۴گروه آزمایشگاه‌های بالینی، دانشگاه کربلا، کربلا، عراق

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۳۱ تیر ۱۴۰۵

اصلاحیه: ۳ خرداد ۱۴۰۵

دریافت: ۲۶ مرداد ۱۴۰۴

چکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر (AD) یک اختلال تخریب عصبی پیشرونده است که میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار داده است. شواهد روزافزون نشان می‌دهد که ریز RNAها (miRNAs) نقش‌های اساسی در تنظیم عملکرد نورون‌ها و پاتوژنز بیماری آلزایمر ایفا می‌کنند. از این رو، این مقاله مروری با هدف جمع‌بندی شواهد موجود درباره نقش miRNAها در بیماری آلزایمر و بررسی ظرفیت بالقوه آن‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی و اهداف درمانی تدوین شده است. **نتیجه‌گیری:** این مقاله مروری به بررسی رابطه پیچیده میان miRNAها و بیماری آلزایمر می‌پردازد و نقش آن‌ها را به عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه برای تشخیص زودهنگام بیماری و پیش‌بینی روند پیشرفت آن برجسته می‌کند. همچنین، رویکردهای درمانی نوظهور مبتنی بر تعدیل miRNAها را مورد بحث قرار می‌دهد. با این حال، کاربرد عملی miRNAها با چالش‌ها و محدودیت‌هایی از جمله پیچیدگی تنظیم miRNAها، تنوع در روش‌ها و فرآیندهای زیستی، و نیاز به سامانه‌های انتقال هدفمند مواجه است. غلبه بر این موانع می‌تواند راه را برای توسعه راهبردهای نوین تشخیصی و درمانی در مقابله با این بیماری ناتوان‌کننده هموار سازد.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- نشانگرهای زیستی
- ۲- پیشرفت بیماری
- ۳- نورون‌ها
- ۴- تنظیم بیان ژن

*نویسنده مسئول: اسداله اسدی

پست الکترونیک: asadyasad@yahoo.com

مقدمه

بیماری آلزایمر به عنوان یکی از شایع ترین اختلالات نورودژنراتیو، مشخصه های بارزی از جمله از دست دادن حافظه و اختلالات شناختی دارد. این بیماری ناتوان کننده به دلیل افزایش سن جمعیت و افزایش امید به زندگی، به شیوع جهانی نگران کننده ای رسیده است. در مرحله تشخیصی، پلاک های آمیلوئید بتا ($A\beta$) به صورت خارج سلولی یافت می شوند و گره های نوروفیبریلاری (NFTs) به صورت داخل سلولی در مغز بیمار، به ویژه در نئوکورتکس و هیپوکامپ، تجمع می یابند. پلاک های آمیلوئیدی رسوبات خارج سلولی پپتیدهای $A\beta$ با تاخوردگی نادرست هستند که ارتباط عصبی و عملکرد شناختی را مختل می کنند (۱).

مطالعات اخیر نشان داده اند که علاوه بر عوامل ژنتیکی و محیطی، تنظیم کننده های اپی ژنتیکی و پسا رونویسی نیز در پاتوژنز بیماری آلزایمر نقش مهمی ایفا می کنند (۲). در این میان، microRNA ها (miRNAs) به عنوان گروهی از RNA های کوچک غیر کد کننده، با تنظیم بیان ژن های متعدد در مسیرهای مرتبط با التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو، عملکرد سیناپسی و متابولیسم پروتئین های آمیلوئید و تائو، توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرده اند. از این رو، بررسی نقش miRNA ها می تواند در درک بهتر مکانیسم های مولکولی بیماری آلزایمر و توسعه راهکارهای تشخیصی و درمانی جدید مؤثر باشد (۳، ۴). microRNA ها، مولکول های کوچک و غیر کد کننده ای از RNA هستند که در تنظیم بیان ژن ها در سطح پس از رونویسی دخیل هستند و عمدتاً بر فرآیندهای سلولی متنوعی از جمله رشد، تمایز و آپوپتوز تأثیر می گذارند (۵) که در زمینه بیماری های نورودژنراتیو مانند بیماری آلزایمر حیاتی هستند (۶). مطالعات نشان داده است که اختلال در بیان microRNA ها می تواند تأثیر عمیق تری بر پاتوفیزیولوژی اختلالات نورودژنراتیو، به ویژه بیماری آلزایمر داشته باشد، جایی که آن ها در مکانیسم های مختلف تخریب عصبی، از جمله سمیت تجمع پلاک های آمیلوئید - بتا ($A\beta$)، هایپرفسفریلاسیون پروتئین تائو (τ)، و اختلال عملکرد سیناپسی نقش دارند (تصویر ۱) (۷). مطالعات متعدد نشان داده اند که miRNA های مختلف از طریق تنظیم مسیرهای مرتبط با تجمع آمیلوئید بتا، فسفریلاسیون تائو، التهاب عصبی و اختلال عملکرد سیناپسی در پاتوژنز بیماری آلزایمر نقش دارند. در میان آنها، چندین miRNA به دلیل تأثیر قابل توجه بر این فرآیندها بیشتر مورد توجه قرار گرفته اند. به عنوان مثال، miR-132، یکی از microRNA هایی که در بیماری آلزایمر به شدت کاهش یافته است، بررسی ها نشان داده است

که کاهش این microRNA می تواند الگوهای پاتولوژیکی متعدد را در مغز تشدید کند (۸). miR-132 و miR-212 با متابولیسم آمیلوئید و پاتولوژی تائو مرتبط هستند، و کمبود آن ها شرایط پاتولوژیکی را در مدل های بالینی تشدید می کند (۹، ۸). علاوه بر این، miR-125b و miR-338-5p اثراتی را بر پردازش پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP) و فسفریلاسیون تائو دارند، که نشان می دهد که آن ها در فرآیندهای کلیدی که در پاتولوژی بیماری آلزایمر نقش دارند، درگیر هستند (۱۰).

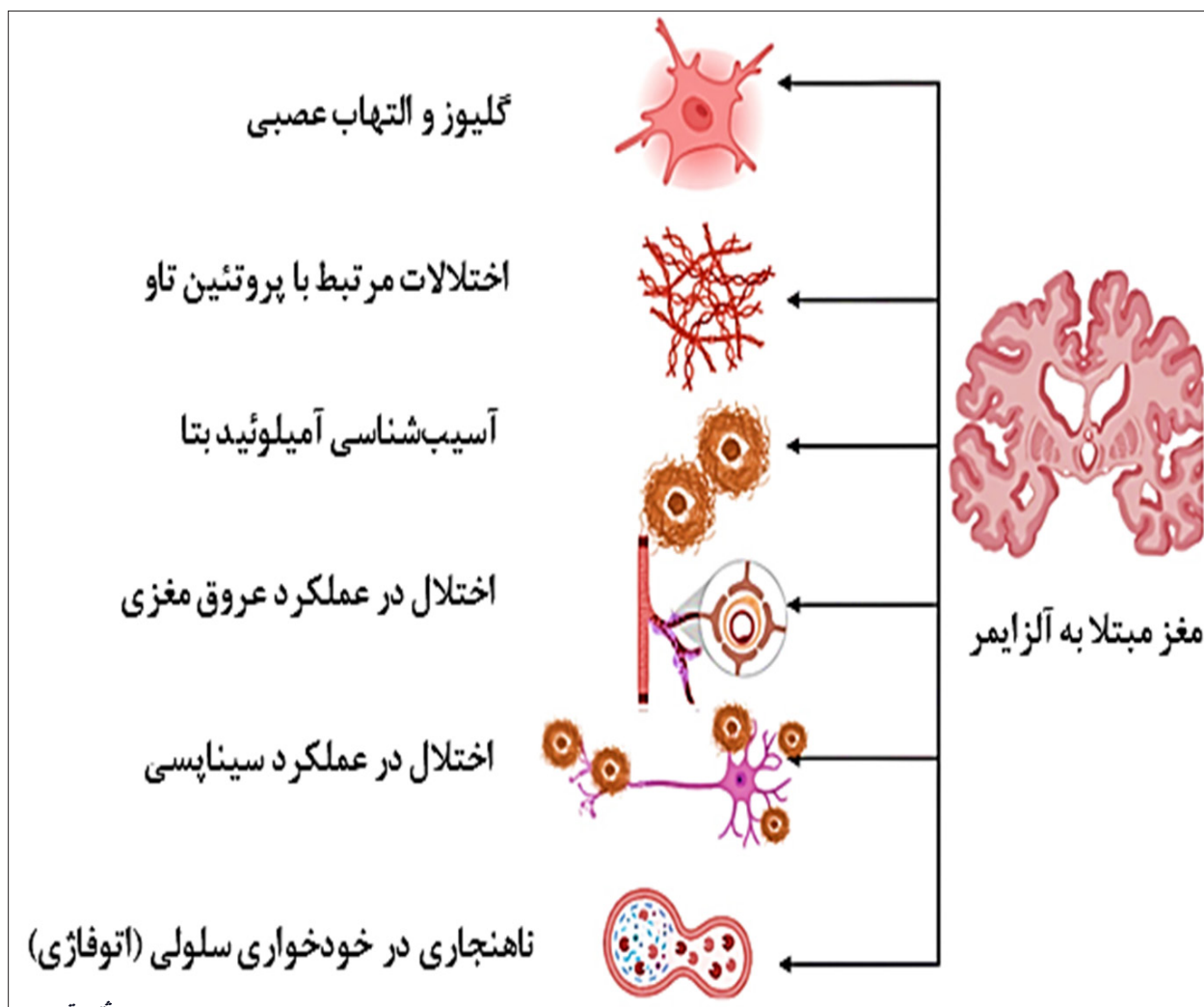
علاوه بر این، تعامل بین miRNA ها و التهاب عصبی در ابتلا به بیماری آلزایمر نقش اساسی دارد. نشان داده شده است که miRNA هایی مانند miR-101 مسیرهای سیگنالینگ التهابی را که به آسیب عصبی کمک می کنند، تنظیم می کنند (۱۱). به طور مشابه، miR-146a در مغز افراد مبتلا به بیماری آلزایمر تنظیم مثبت شده و سطح بیان آن افزایش می یابد و با پاسخ های التهابی مرتبط است (۱۲). تحقیقات همچنین نشان داده است که اختلال در تنظیم miRNA ها و کاهش سطح بیان آن ها در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر، بر بقای نورون ها و شکل پذیری سیناپسی تأثیر می گذارد. بیان تغییر یافته miRNA ها می تواند تنظیم پروتئین سیناپسی را مختل کند و در نهایت منجر به کاهش شناختی (Cognitive) مرتبط شده با تخریب عصبی شود (۱۳).

در سال های اخیر، توجه ویژه ای به رابطه بین پاتوژنز آلزایمر و استرس اکسیداتیو نیز شده است (۱۴). اختلال در بیان microRNA ها می تواند به افزایش آسیب های اکسیداتیو منجر شود که خود می تواند به نورون ها آسیب وارد کند و به پیشرفت بیماری کمک کند. مطالعات نشان داده است که microRNA ها می توانند به عنوان عوامل حفاظتی از آسیب های اکسیداتیو عمل کنند. علاوه بر آن، افراد مبتلا به آلزایمر ممکن است به دلیل تغییر در سیستم ایمنی مغزی، دچار التهاب نورونی شوند که به عنوان یکی از علل اصلی در پیشرفت بیماری به شمار می رود. تغییرات در بیان microRNA ها می تواند به تنظیم فرآیندهای التهابی در مغز منجر شود و لذا مطالعه بر روی آن ها برای درک بهتر این فرآیندها از اهمیت ویژه ای برخوردار است (۱۵، ۱۶). در مجموع، با توجه به اینکه microRNA ها با تأثیر گذاری بر فرآیندهای پاتولوژیک و پاسخ های التهابی عصبی، نقش چند وجهی در بیماری آلزایمر دارند. تحقیقات مستمر در مورد مکانیسم ها و تعاملات اختصاصی آن ها با شبکه های عصبی برای توسعه استراتژی های تشخیصی و درمانی مبتنی بر microRNA برای بیماری آلزایمر بسیار با اهمیت خواهد بود. پتانسیل microRNA ها به عنوان نشانگرهای زیستی و اهداف درمانی،

microRNAها و پاتوفیزیولوژی آلزایمر تأثیر microRNAها بر تجمع پروتئین‌های آمیلوئید بتا و تائو

تظاهرات پاتولوژیک آلزایمر ارتباط نزدیکی با عدم تعادل متابولیسم APP و هایپرفسفریلاسیون پروتئین تائو دارد، فرایندهایی که ذاتاً توسط miRNAهای خاص تنظیم می‌شوند. یکی از جنبه‌های مهم که در

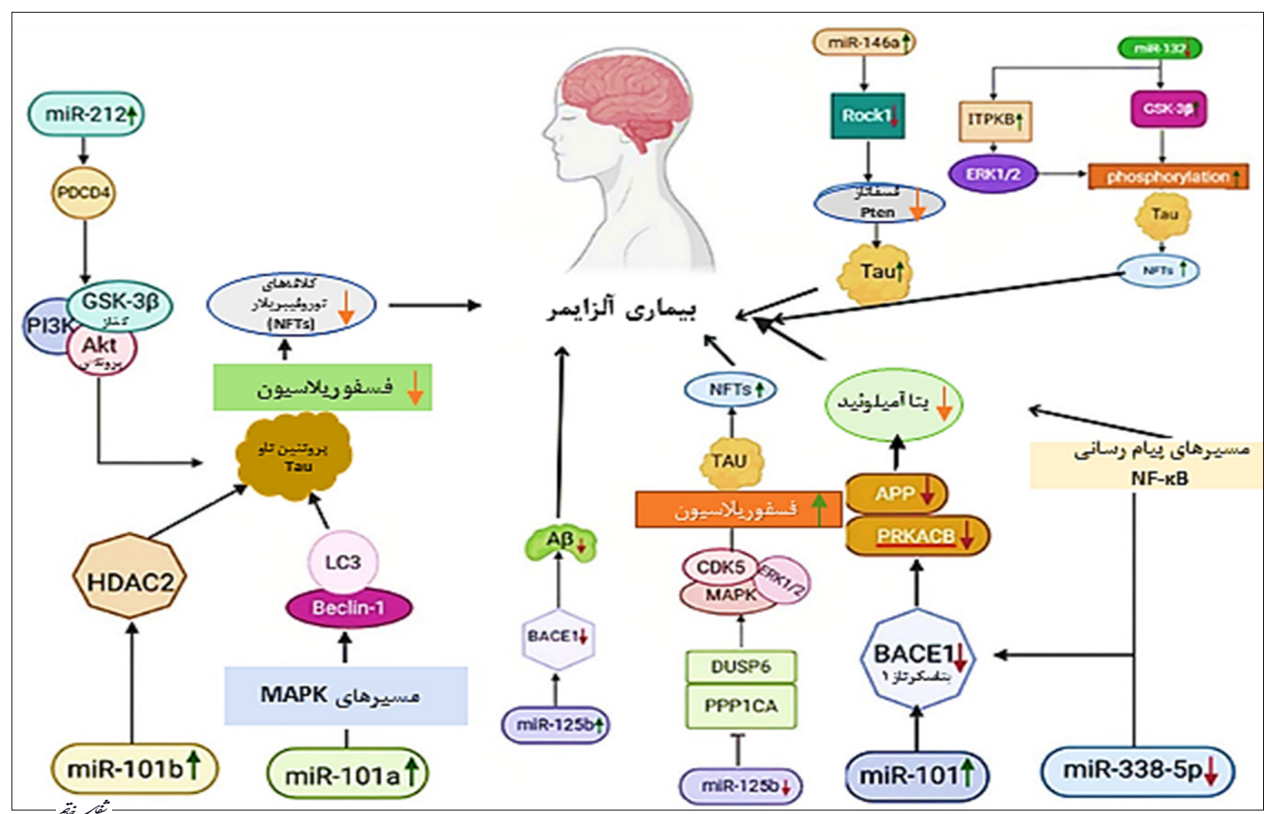
آنها را می‌تواند به بازیگران حیاتی در تحقیقات بیماری آلزایمر تبدیل کند و راه را برای روش‌های تشخیصی و درمانی ابتکاری هموار کند، که ممکن است منجر به مدیریت مؤثرتر این اختلال ناتوان کننده شود. با این حال، کشف پیچیدگی‌های تعاملات microRNA- هدف، در زمینه آلزایمر به تحقیقات بیشتر برای بهره‌برداری کامل از پتانسیل درمانی آنها نیاز دارد.



تصویر ۱- سازوکارهای پاتولوژیک اصلی در بیماری آلزایمر با پتانسیل تأثیرپذیری از اختلال در بیان microRNAها.

کاهش فسفریله شدن غیرطبیعی این پروتئین افزایش دهد (۱۲). افزایش سطح miR-146a در بیماران مبتلا به آلزایمر منجر به تضعیف سیگنالینگ ROCK1-PEN می‌شود که اثرات مخربی بر روی ساختار سیتوپلاسمی و توازن پروتئین‌ها دارد (۱۲). در مقابل، تغییرات در سطوح microRNAهایی مانند miR-132 و miR-212 با اختلال در متابولیسم و تجمع پاتولوژیک پروتئین تائو ارتباط دارند که مورد تأکید قرار گرفته است (۱۸، ۹). نفوذ آمیلوئید بتا به ساختار پروتئین تائو به ویژه به عنوان یک عامل هسته‌زا در تجمع آن شناخته شده است. در واقع، مطالعه‌ای نشان داده که آمیلوئید بتا می‌تواند "پتانسیل تشکیل هسته" برای تائو ایجاد کند که به نوبه خود منجر به ناپایداری و تسهیل در تجمع آن می‌شود (۱۹). علاوه بر این، miR-125b و miR-338-5p اثراتی را بر پردازش پروتئین APP و فسفریلاسیون تائو دارند، که نشان می‌دهد آن‌ها در فرایندهای کلیدی که در پاتولوژی بیماری آلزایمر نقش دارند، درگیر هستند (۱۰). علاوه بر این، microRNAها به نوبه خود می‌توانند با تأثیر بر روی فرایندهای متابولیک و حرکت پروتئین‌ها در داخل سلول، به ایجاد ساختارهای تجمع یافته تائو کمک کنند (۲۰).

مطالعات اخیر مورد بررسی قرار گرفته است، تأثیر microRNAها بر تجمع پروتئین‌های آمیلوئید بتا و تائو است. خود این تجمعات، منجر به پیشرفت و شدت و عوارض بیماری‌های نورودژنراتیو می‌شوند (تصویر ۲). به عنوان مثال، در نورون‌های هیپوکامپال، دستکاری بیان miR-101 بر پردازش پروتئین APP و ایجاد پلاک‌های Aβ تأثیر دارد. مطالعه نشان داده است که miR-101 نقش مهمی در تنظیم بیان ژن پروتئین APP دارد و تأثیر بر روی تجمع آمیلوئید بتا را در نورون‌های هیپوکامپ نشان داده است (۱۱). این فعل و انفعالات و تداخل بین miRNAها و متابولیسم آمیلوئید نقش کمک کننده (همکاری) miRNAها را در توسعه و پیشرفت بیماری آلزایمر را مشخص می‌کند. به علاوه، microRNAها نه تنها با پروتئین‌های مسیر آمیلوئید، بلکه با تشکیل فیزیکی و تجمع پروتئین‌های تائو نیز تعامل دارند. به عنوان مثال، حضور RNA باعث تحریک تجمع تائو و تشکیل موادی مانند اولیگومرها می‌شود که می‌تواند ویژگی‌های سمی داشته باشد (۱۷). مطالعات متعدد نشان داده است که miR-146a می‌تواند تجمع پروتئین تائو را از طریق مهار کردن پروتئین کیناز Rho مرتبط با سیگنالینگ (ROCK1) و

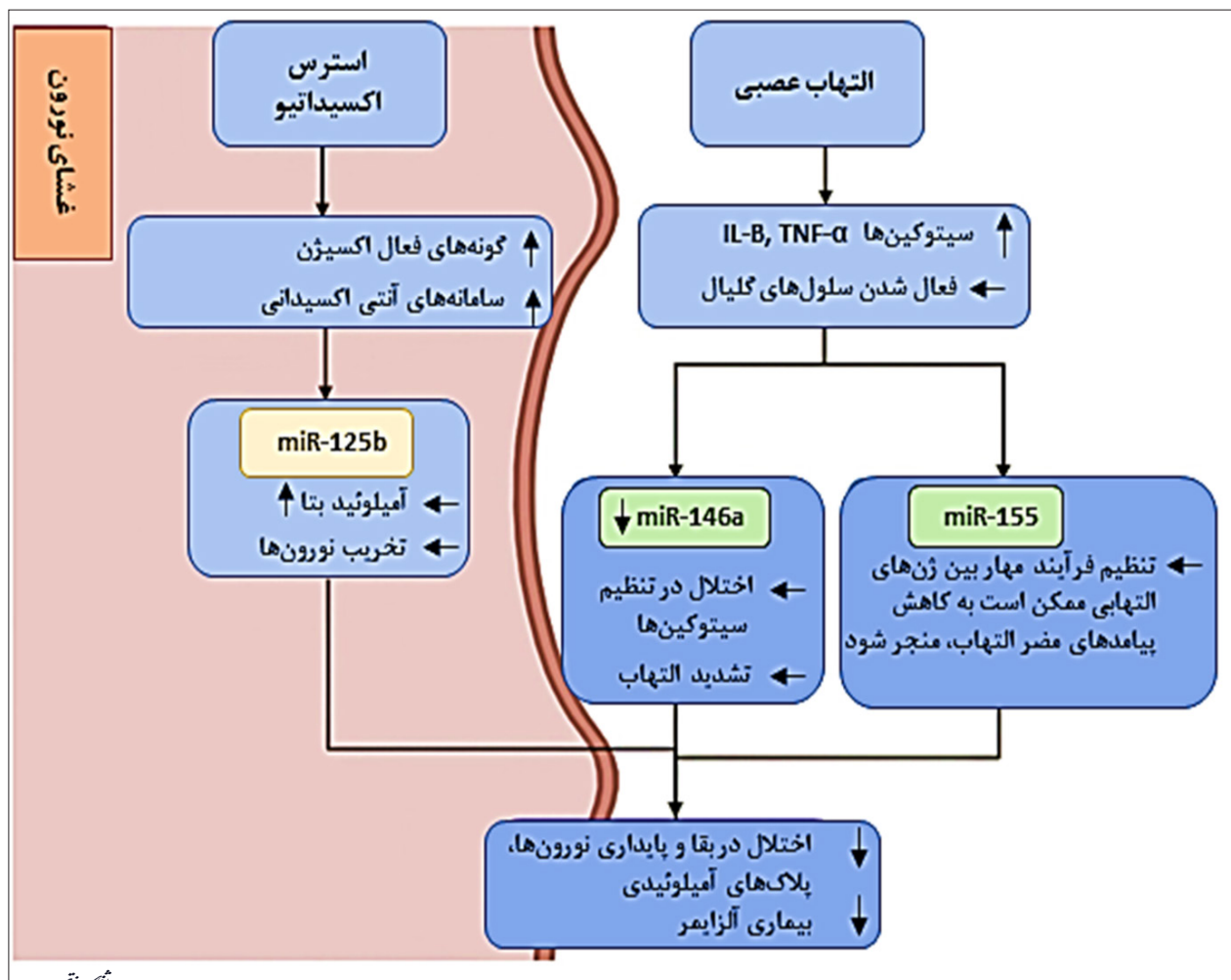


تصویر ۲- تغییر در بیان microRNAها و نقش آن‌ها در تجمع پروتئین‌های آمیلوئید بتا و تائو در بیماری آلزایمر.

نقش microRNAها در التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو

التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو دو فرآیند به شدت مرتبط با یکدیگر هستند که از عوامل کلیدی در پیشرفت بیماری آلزایمر محسوب می‌شوند. شواهد فزاینده نشان می‌دهد که microRNAها از طریق تنظیم همزمان مسیرهای التهابی و اکسیداتیو، نقش مهمی در ایجاد یا مهار آسیب‌های عصبی ایفا می‌کنند (۲۱). microRNAها به شکل قابل توجهی در تنظیم فرآیندهای التهابی و استرس اکسیداتیو که دو عامل کلیدی در پاتوژنز بیماری آلزایمر هستند، نقش دارند. نقش microRNAها در این فرایندها به دلیل تأثیر آنها بر بیان ژن‌ها و تنظیم پروتئین‌ها، به ویژه در بافت مغز، اهمیت ویژه‌ای دارند. پژوهش‌ها نشان داده است که تغییر در سطح بیان microRNAهای خاص می‌تواند به آسیب‌های نورون و پیشرفت بیماری آلزایمر منجر شود. مشخص شده است که microRNAها به‌طور خاص بر پروتئین‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو نیز تأثیر می‌گذارند (۲۲، ۲۳). رادیکال‌های آزاد و نقص در سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌توانند به آسیب‌های جدی به ساختارهای سلولی مغز منجر شوند. استرس اکسیداتیو ناشی از عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و توانایی سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی در خنثی‌سازی آنها، به‌عنوان یکی از عوامل اصلی در بروز آسیب‌های نورونی شناخته می‌شود. درک چگونگی تعامل استرس اکسیداتیو با تنظیم microRNA، بینش آسیب‌پذیری سلولی در بیماری آلزایمر را عمیق‌تر می‌کند. پژوهش‌ها نشان داده است که استرس اکسیداتیو می‌تواند منجر به تغییر در بیان سایر microRNAها شود (تصویر ۳). به‌ویژه، کاهش بیان miR-125b در شرایط استرس اکسیداتیو می‌تواند منجر به افزایش تولید پروتئین‌های سمی مانند آمیلوئید بتا شود که یکی از علائم اصلی بیماری آلزایمر است (۱۰). بعلاوه نشان داده شده است که در شرایط اکسیداتیو، microRNAها می‌توانند به کاهش آسیب‌های سلولی کمک کنند و به این ترتیب از پیشرفت علائم بیماری آلزایمر جلوگیری نمایند. استرس اکسیداتیو در بی‌نظمی مسیرهای متابولیک متعدد نقش دارد، با microRNAهای خاصی که با تعدیل پاسخ‌های استرس به‌عنوان عوامل محافظتی عمل می‌کنند (۲۴).

همچنین نشان داده شده است که miRNAها با تنظیم بیان ژن‌هایی که به استرس اکسیداتیو مربوط هستند، می‌توانند به کنترل اثرات مضر ناشی از آن کمک کنند (۲۵). برای مثال، miR-34b/c به‌عنوان یک مولکول کلیدی در پاسخ به استرس اکسیداتیو، در مغز بیماران آلزایمری شناسایی شده و کاهش سطح آن منجر به بهبود برخی از نشانه‌های شناختی در این بیماران شده است (۲۶). علاوه بر این، microRNAها با اثرگذاری بر سطوح آنتی‌اکسیدان‌ها و تنظیم تولید آنها نیز به کنترل استرس اکسیداتیو در مغز کمک می‌کنند. مطالعات پیشین نشان داده است که microRNAها ممکن است با مانع شدن از فعالیت‌های مضر رادیکال‌های آزاد و تنظیم عناصری که در پاسخ‌های آنتی‌اکسیدانی نقش دارند، به حفظ سلامت سلول‌های مغزی کمک کنند (۲۴). microRNAها همچنین در پاسخ‌های هورمونی و التهابی مرتبط با بیماری آلزایمر نقش دارند (تصویر ۳). آنها ژن‌های هدف مربوط به التهاب، بقای نورون‌ها و پاسخ‌های استرس را تنظیم می‌کنند و نقش حیاتی در سلامت نورون دارند. تحقیقات نشان داده است که microRNAها نقش مهمی در تنظیم التهاب عصبی دارند. به‌عنوان مثال، miR-146a و miR-155 به‌عنوان دو microRNA کلیدی در تقویت یا مهار واکنش‌های التهابی شناسایی شده‌اند. miR-146a به‌عنوان یک تنظیم‌کننده اصلی التهاب شناخته شده و با کاهش سطوح آن در بیماران مبتلا به آلزایمر ارتباط مستقیمی وجود دارد. افزایش التهاب در مغز ناشی از بیماری آلزایمر، معمولاً با افزایش سطح اینترلوکین‌ها و پروتئین‌هایی که پاسخ التهابی را تحریک می‌کنند، همراه است. بنابراین، miR-146a با تنظیم این مسیرها، می‌تواند در کنترل التهاب در بیماری آلزایمر نقش مهمی ایفا کند. در واقع، miR-146a با تنظیم سطوح سایتوکین‌ها، به‌ویژه در پاسخ به التهاب در مغز، تأثیر مستقیمی در پیشرفت آلزایمر دارد (۲۷). نشان داده شده است که microRNAهایی مانند miR-101 مسیرهای سیگنالینگ التهابی را که به آسیب عصبی کمک می‌کنند، تنظیم می‌کنند (۱۱). به‌علاوه، miR-155 نیز در التهاب مرتبط با بیماری‌های عصبی نقش ایفا می‌کند و با مهار ژن‌های خاصی که در پاسخ التهابی شرکت دارند، ممکن است بتواند آثار نامطلوب التهاب را کاهش دهد (۲۷).



تصویر ۳- نقش microRNA با بیماری آلزایمر در شرایط التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو.

تأثیر microRNAها بر عملکرد سیناپس‌ها و نورون‌ها

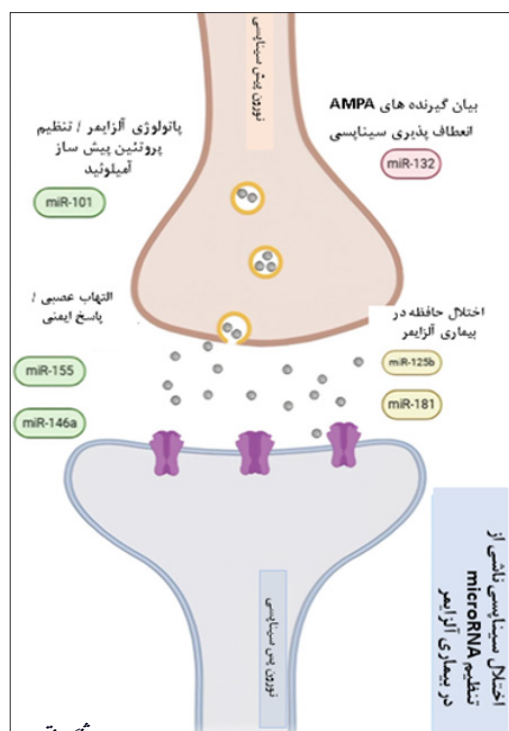
microRNAها نقش حیاتی در تنظیم عملکرد نورون‌ها و سیناپس‌ها ایفا می‌کنند. شواهد نشان داده است که تغییرات در بیان miRNA می‌تواند به دگرگونی‌های قابل توجهی در پلاستیسیته سیناپسی و عملکرد نورون‌ها منجر شود. این تغییرات ممکن است با اختلالات شناختی و حافظه مرتبط با بیماری آلزایمر، مرتبط باشند (تصویر ۴). microRNAها به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های مهم بیان ژن در سلول‌های عصبی عمل می‌کنند. بر اساس شواهد، فعالیت سیناپسی می‌تواند بیان miRNAها را در نورون‌ها تغییر دهد، که این فرآیند خود ممکن است بر نتیجه نهایی عملکرد سیناپسی تأثیر بگذارد (۲۸). این تأثیرات به‌خصوص در شرایطی که نورون‌ها تحت تأثیر اختلالات عصبی

مانند بیماری آلزایمر هستند، اهمیت بیشتری پیدا می‌کنند. برای مثال، در بیماری آلزایمر، تغییرات قابل توجهی در بیان miRNAها در نواحی مختلف مغز مشاهده می‌شود که می‌تواند به کاهش عملکرد سیناپسی و حافظه منجر شود (۲۹). مطالعات نشان داده است که miR-132 به‌عنوان یک تنظیم‌کننده مثبت عملکرد سیناپسی در نورون‌های هیپوکامپ، از طریق افزایش تعداد و فعالیت AMPA-رستپورها عمل می‌کند (۳۰). این عمل باعث تقویت پلاستیسیته سیناپسی و بهبود فرآیندهای یادگیری و حافظه می‌شود. همچنین، تحقیقات نشان داده‌است که miR-181 می‌تواند به‌طور منفی بر پلاستیسیته سیناپسی تأثیر بگذارد و حذف آن ممکن است باعث بهبود اختلالات حافظه در مدل‌های موشی بیماری آلزایمر شود (۲۹). تحقیقات همچنین نشان داده است که microRNA

تأثیر microRNAها بر اتوفازی در بیماری آلزایمر

microRNAها نقشی کلیدی در تنظیم اتوفازی، که یکی از فرآیندهای مهم برای پاکسازی پروتئین‌های آمیلوئیدی و اجزای سلولی آسیب‌دیده از سلول‌ها است، ایفا می‌کنند. اتوفازی در بیماری آلزایمر تحت تأثیر تغییرات در بیان microRNAها، قرار دارد (۳۴). miR-155 و miR-101، دو microRNA شناخته‌شده در انطباق با اتوفازی هستند که نشان داده شده است که می‌توانند اتوفازی را با هدف قرار دادن پروتئین‌های مختلفی که در چرخه اتوفازی نقش دارند، تنظیم کنند (۳۵، ۳۶). تحقیقات نشان داده است که افزایش سطح miR-155 می‌تواند منجر به فعال شدن اتوفازی با هدف قرار دادن مسیر Rheb/mTOR شود که در آن پروتئین Beclin-1 به‌عنوان یک نشانگر کلیدی برای آغاز اتوفازی شناخته شده است (۳۷). از طرفی، miR-101 به‌عنوان

ممکن است نقش کلیدی در تنظیم چرخه‌های فیدبک پیچیده، داشته باشند که منجر به تنظیم متقابل mRNAها و microRNAها می‌شود. این چرخه‌ها می‌توانند به حفظ هموستازی در نورون‌ها و پلاستیسیته سیناپسی کمک کنند (۳۱). به‌ویژه در هیپوکامپ، که مرکز اصلی یادگیری و حافظه است، این مکانیسم‌ها می‌توانند تأثیر بسزایی بر عملکرد سیناپسی داشته باشند (۲۹، ۱۳). متغیرهای مختلفی از جمله نوروفاکتورهای مختلف نیز می‌توانند بر بیان و فعالیت microRNAها تأثیر بگذارند. برای مثال، BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) به‌عنوان یک نوروفاکتور مهم می‌تواند منجر به تجزیه microRNAها شود و از این طریق به‌طور غیرمستقیم بر بیان پروتئین‌های مرتبط با پلاستیسیته سیناپسی تأثیر بگذارد (۳۲-۳۳). تداخل در این مسیرها به ویژه در بیماری‌های نورودژنراتیو می‌تواند مشکلات قابل توجهی در سیستم عصبی ایجاد کند.



تصویر ۴-۱- نقش microRNAها در تنظیم عملکرد نورون‌ها و سیناپس‌ها.



تصویر ۴-۲- نقش microRNAها در تنظیم عملکرد نورون‌ها و سیناپس‌ها. (منظور از *انعطاف‌پذیری* در این تصویر، *پلاستیسیته* است).

روش‌های تشخیصی دقیق‌تر فراهم کند. اخیراً microRNAها به طور فزاینده‌ای در بررسی آسیب‌شناسی‌های عصبی و به ویژه در تشخیص زود هنگام بیماری آلزایمر و پیش‌بینی پیشرفت آن، جلب توجه کرده‌اند. تحقیقات اخیر نشان داده است که تحولات و ناهنجاری‌های بیان RNAهای غیر کد کننده مانند microRNAها، RNAهای غیر کد کننده طویل و RNAهای حلقوی می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی (Biomarkers) قابل اعتماد در تشخیص و پیش‌بینی مسیر بیماری از بیماری‌ها از جمله سرطان، بیماری آلزایمر و ... عمل کنند (۴۳-۴۱، ۵). در این راستا، مطالعات زیادی به بررسی دقیق چگونگی تأثیر miRNAها بر روی مکانیسم‌های بیولوژیکی مربوط به بیماری آلزایمر پرداخته‌اند (۴۴). مطالعات نشان داده است که مسیرهای سیگنال دهی مرتبط با التهاب، که از طریق miRNAها تنظیم می‌شوند، می‌توانند روند پیشرفت بیماری آلزایمر را تحت تأثیر قرار دهند. برای مثال، miRNA-146a به عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه در آلزایمر شناخته شده است و افزایش بیان آن، در مدل‌های موش بیماری آلزایمر تأیید شده است و نشان‌دهنده ارتباط آن با مکانیسم‌های التهابی است (۱۲). miRNAهای خاصی مانند hsa-miR-26a-5p، hsa-miR-107 و hsa-miR-26b-5p در فرایندهای وابسته به التهاب عصبی دخالت دارند و به عنوان نشانگرهای زیستی مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۴۵). علاوه بر این، miRNAها در مایعات بیولوژیکی مانند خون، بزاق و مایع مغزی- نخاعی قابل شناسایی هستند، که این ویژگی آن‌ها را به عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه برای تشخیص زود هنگام آلزایمر جذاب می‌سازد (۴۶). از آنجا که این نشانگرها نه تنها می‌توانند در تشخیص اولیه بیماری کمک کنند بلکه همچنین می‌توانند شدت و پیشرفت بیماری را پیش‌بینی کنند، لذا اهمیت آن‌ها در تحقیقات بالینی قابل توجه است. تأثیرات miRNAها در پیش‌بینی فرایندهای بیماری بر اساس تغییرات در رسوبات آمیلوئید بتا و پروتئین‌های تائو به خوبی مستند شده است. چنین ناهنجاری‌هایی می‌توانند به عنوان سیگنال‌های اولیه برای شناسایی بیماری و بهبود روش‌های درمانی نوین مورد استفاده قرار گیرند (۴۷). روندهای اختلال در مقدار و فعالیت miRNAها به شکل معنی‌داری در بیماران مبتلا به آلزایمر و سایر بیماری‌های عصبی تحلیل برانگیز بوده و این امکان را فراهم می‌آورد که بتوان علائم بالینی را با مشخصات مولکولی مرتبط نمود. تحقیقات اخیر نشان داده است که miRNAهایی همچون miR-7 می‌توانند فرایندهای متابولیکی مرتبط با بیماری آلزایمر را تحت تأثیر قرار دهند. این miRNA با تغییرات در

یک مهارکننده قوی اتوفاجی عمل می‌کند و با هدف قرار دادن پروتئین‌های مانند Stathmin و RAB5A موجب مهار این فرآیند می‌شود (۳۵). این دو microRNA نشان می‌دهند که چطور تعادل بین اتوفاجی و مهار آن ممکن است بر روند بیماری آلزایمر تأثیر بگذارد. علاوه بر این، microRNAهایی مانند miR-30a و miR-188-5p نیز به عنوان مؤلفه‌های کلیدی در تنظیم اتوفاجی از طریق تأثیر بر بیان پروتئین‌های مرتبط با این فرآیند شناخته شده‌اند. miR-30a می‌تواند اتوفاجی را بهبود بخشد (۳۸). مطالعه‌ای نشان داده است که افزایش سطح miR-188-5p در مدل موشی مبتلا به آلزایمر می‌تواند نواقص سیناپسی و شناختی را بهبود بخشد و این امر نشان‌دهنده تأثیر مثبت اتوفاجی بر جنبه‌های شناختی بیماری آلزایمر است (۳۹). به علاوه، microRNAها همچنین می‌توانند با هدف قرار دادن پروتئین‌های کلیدی در اتوفاجی مانند ULK1 و Beclin1، اتوفاجی را تنظیم کنند. این موضوع نشان می‌دهد که microRNAها می‌توانند به عنوان یک روش مؤثر برای مداخله در مسیرهای اتوفاجی و بهبود نتایج در بیماری‌های نورودژنراتیو، به ویژه آلزایمر، مورد استفاده قرار گیرند. در واقع، تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که کاهش بیان برخی از microRNAها با تسریع پروسه‌های تخریب سلولی در ارتباط است که می‌تواند به ایجاد و پیشرفت بیماری‌هایی مانند آلزایمر بيفزاید. از سوی دیگر، مطالعات نشان داده است که اختلال در مسیرهای اتوفاجی می‌تواند منجر به تجمع پروتئین‌های سمی، نظیر پروتئین آمیلوئید بتا و پروتئین‌های هیپرفسفریله تائو در مغز شود که از ویژگی‌های بارز بیماری آلزایمر است. به عبارت دیگر، اتوفاجی در پاکسازی این پروتئین‌ها و حفظ تعادل میان آن‌ها نقش حیاتی دارد (۳۴). بنابراین، فهم بهتر نقش microRNAها و اتوفاجی در پیشرفت بیماری‌های نورودژنراتیو می‌تواند به عنوان یک رویکرد جدید و امیدوارکننده در درمان بیماری‌های نظیر آلزایمر مطرح شود (۴۰).

microRNAها به عنوان نشانگرهای زیستی

اهمیت microRNAها به عنوان نشانگرهای زیستی در تشخیص زود هنگام و پیش‌بینی پیشرفت بیماری آلزایمر

اگرچه miRNAهای متعددی در مطالعات مختلف به عنوان بیومارکرهای بالقوه معرفی شده‌اند، اما وجه مشترک تمامی آن‌ها ارتباط مستقیم با مسیرهای پاتولوژیک بیماری آلزایمر، از جمله التهاب عصبی، متابولیسم آمیلوئید و اختلال عملکرد نورونی است. از این رو، شناسایی این مولکول‌ها می‌تواند مبنایی برای توسعه

بررسی microRNAهای موجود در مایع مغزی نخاعی و خون به عنوان نشانگرهای تشخیصی

در مطالعات اخیر، ناهنجاری‌های بیان miRNA، به ویژه در بافت مغزی و مایعات بیولوژیکی نظیر مایع مغزی-نخاعی و خون، به عنوان مسیرهای احتمالی در تشخیص زودهنگام بیماری مطرح شده‌اند (۴۴). بررسی miRNAها در مایع مغزی نخاعی و خون به عنوان شیوه‌ای غیرتهاجمی برای تشخیص زودهنگام آلزایمر از اهمیت بالایی برخوردار است. مطالعات اخیر نشان داده است که این بیومارکرها می‌توانند در تشخیص، پیش و حتی پیشگیری از پیشرفت بیماری نقش داشته باشند. با توجه به اینکه microRNAها به طور خاصی در بافت مغز و مایع مغزی نخاعی بیان می‌شوند، بررسی تغییرات آنها در این محیط‌ها می‌تواند اطلاعات ارزشمندی درباره‌ی پاتولوژی بیماری آلزایمر ارائه دهد. برای مثال، مطالعاتی که microRNAها را در مایع مغزی-نخاعی بیماران مبتلا به آلزایمر بررسی کرده‌اند، به تغییرات خاصی در بیان miRNAها اشاره دارند که می‌توانند به عنوان نشانگرهای تشخیصی استفاده شوند (۵۲). این یافته‌ها تأکید می‌کند که microRNAها می‌توانند به عنوان ابزارهای تشخیصی دقیق و غیرتهاجمی در تشخیص بیماری آلزایمر و ارزیابی پیشرفت آن به کار گرفته شوند. به عنوان مثال، مطالعات نشان داده‌اند که سطوح miRNA-146a و miRNA-155 در مایع مغزی-نخاعی بیماران مبتلا به آلزایمر در مقایسه با افراد سالم به طور معنی‌داری افزایش یافته است و این به ایجاد فضای ارتباطی بین سیگنال‌های ایمنی و خطرات مرتبط با آلزایمر اشاره دارد.

همچنین، تغییرات بیان miRNAها در خون می‌تواند به عنوان نشانگرهایی برای شناسایی بیماری آلزایمر ارائه شود. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد miRNAهای خاصی در خون به طور قابل توجهی در افراد مبتلا به آلزایمر تغییر می‌کنند و این تغییرات می‌تواند به بهبود دقت تشخیص کمک کنند (۵۳). به عنوان مثال، یکی از مطالعات نشان داده است که miRNA-27b در مایع مغزی نخاعی و خون بهترین عملکرد را به عنوان نشانگرهای زیستی بیماری آلزایمر دارد و می‌تواند در شناسایی بیماری در مراحل اولیه مؤثر باشد. همچنین، microRNA-137 در پلاسمای بیماران مبتلا به آلزایمر قابلیت تشخیصی دارد، به طوری که تغییر در سطح بیان این microRNA می‌تواند نشانه‌هایی از پیشرفت بیماری باشد (۵۴).

علاوه بر این، تحقیقات نشان می‌دهند که الگوهای خاصی از بیان microRNAها می‌توانند به شدت بیماری و وضعیت شناختی بیماران ارتباط داشته باشند. این الگوها به پزشکان کمک می‌کنند تا فن‌آوری‌های تشخیصی موجود را به نحو بهتری به کار گیرند و به

سیگنال‌دهی انسولینی و سطح آمیلوئید β ، که به عنوان یک علامت بارز از بیماری آلزایمر شناخته می‌شود، مرتبط است (۴۸). مبنای شناسایی این microRNA می‌تواند به عنوان بیومارکرها برای شناسایی مراحل اولیه بیماری مورد استفاده قرار گیرد (۴۹). سطح بالای miRNA-432 در بیماران که در مراحل اولیه‌ی آلزایمر قرار دارند، به عنوان یک نشانگر زیستی مفید شناخته شده است. این الگوها تنها به وضعیت بالینی بیماران مرتبط نیستند، بلکه به پیش‌بینی روندهای آینده بیماری نیز کمک می‌کنند.

از جمله تکنولوژی‌های نوین مانند توالی‌یابی RNA و میکروآرایه‌ها می‌توانند برای بررسی دقیق‌تر الگوهای بیانی miRNAها استفاده گردند و به شناسایی نشانگرهای قابل اعتماد و ممکن برای تشخیص زودهنگام آلزایمر کمک کنند. تغییرات بیان miRNAها در بیماران مبتلا به آلزایمر در مقایسه با افراد سالم، داده‌های مهمی را برای تشخیص و پیش‌بینی مسیر بیماری فراهم می‌آورد و همچنین می‌تواند راه را برای استراتژی‌های درمانی جدید هموار سازد. در نهایت، پیشرفت‌ها در زمینه فنون نوین مانند نانو بیوسنسورها به دنبال شناسایی microRNAها هستند. به عنوان مثال، مطالعات اخیر به بررسی سنجش‌های الکتروشیمیایی برای تشخیص microRNAها توجه ویژه‌ای داده‌اند که می‌تواند راه را برای تشخیص سریع‌تر و دقیق‌تر آلزایمر هموار سازد (۵۰). در نتیجه، این پیشرفت‌ها نشان می‌دهد که microRNAها نه تنها در درک پاتوژنز بیماری اهمیت دارند، بلکه می‌توانند در شناسایی، تشخیص زودهنگام و پیش‌بینی پیشرفت بیماری، و در کشف راه‌کارهای درمانی جدید نیز مورد استفاده قرار گیرند. به طور خاص، miR-34 و miR-149 به عنوان miRNAهای کلیدی شناسایی شده‌اند که در پاتوژنز آلزایمر درگیرند و تغییرات سطح آن‌ها می‌تواند به بهبود متابولیسم عصبی کمک کند رویکردهای آینده برای توسعه روش‌های جدید شناسایی و تعدیل microRNAها در بیماری آلزایمر و همچنین ادغام داده‌های microRNA با سایر داده‌های ژنتیکی و بالینی به منظور بهبود تشخیص و درمان از اهمیت بالایی برخوردار است (۲۶، ۵۱). ادغام داده‌های microRNAها و داده‌های دیگر عرصه‌های "اومیکس" می‌تواند ابعاد جدیدی در تشخیص و درمان بیماری آلزایمر ایجاد کند. به عنوان مثال، کاربرد هوش مصنوعی، فناوری‌های نوین و یادگیری عمیق در تحلیل داده‌های ترنسکریپتومی و دیگر اطلاعات مولکولی، توانسته است پروفایل‌های خاصی از بیان ژن‌ها را شناسایی کند که با شدت بالینی بیماری ارتباط دارد؛ و این روند می‌تواند منجر به بهبود گزینه‌های تشخیصی و درمانی شود. علاوه بر این، ترکیب داده‌های microRNAها با اطلاعات بالینی می‌تواند به درک دقیق‌تر از رابطه بین بیان ژن‌ها و نشانه‌های بالینی بیماری کمک کند

دیگر، استفاده از (miRNA mimics) miRNA که برای کاهش سطح بیان پروتئین‌های هدف طراحی شده‌اند، می‌تواند یک استراتژی درمانی مؤثر در آلزایمر باشد. این رویکرد بر این اساس استوار است که کاهش سطح خاصی از پروتئین‌ها، می‌تواند تأثیرات حفاظتی در برابر پیشرفت بیماری داشته باشد (۵۷). استفاده از (miRNA mimics) برای فعال‌سازی معکوس مسیرهای بیوشیمیایی مخرب در بیماری، به ویژه آن‌هایی که به تجمع آمیلوئید-بتا ارتباط دارند، می‌تواند به‌عنوان یک استراتژی درمانی پیشرفته در نظر گرفته شود (۵۸).

علاوه بر این، توجه به اثرات سیستمیک miRNAها بر روی مولکول‌ها و مسیرهای سیگنالینگ در نوروها نیز ضروری است. به عنوان مثال، مطالعه بر روی پروتئین‌های GPI متصل به نوروها و چگونگی تأثیر miRNAها بر آن‌ها می‌تواند به شناسایی اهداف جدید برای درمان بیماری آلزایمر منجر شود (۵۹). در حقیقت، ارتباط پیچیده بین miRNAها و پروتئین‌های کلیدی در پاتوژنز بیماری، فرصت‌های مناسبی برای طراحی داروهای جدید فراهم می‌آورد.

همچنین، با توجه به اینکه microRNAها می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی برای تشخیص و پیش‌بینی پیشرفت بیماری عمل کنند، امکان استفاده از آن‌ها در داروهای هدفمند نیز وجود دارد. نظارت بر الگوهای بیانی miRNAها می‌تواند به درک بهتر مکانیزم‌های مرتبط با پیشرفت بیماری کمک کرده و منجر به شناسایی داروهای جدید گردد.

تعدیل بیان microRNAها به‌عنوان استراتژی درمانی

با توجه به نقش چندجانبه miRNAها در فرآیندهای پاتولوژیک بیماری آلزایمر، تعدیل سطح بیان آن‌ها به‌عنوان یکی از امیدوارکننده‌ترین راهبردهای درمانی مطرح شده است. هدف اصلی این رویکرد، بازگرداندن تعادل تنظیمی شبکه‌های مولکولی و کاهش فرآیندهای آسیب‌رسان عصبی است که در ادامه با نمونه‌هایی از miRNAهای هدف توضیح داده می‌شود. تعدیل بیان microRNAها به‌عنوان یک استراتژی درمانی برای بیماری آلزایمر شناخته شده است. بیماری آلزایمر به طور فزاینده‌ای به‌عنوان یک چالش بهداشت جهانی مطرح می‌شود. شواهد نشان داده است که miRNAها نقش مهمی در فرآیندهایی چون پلاستیسیته سیناپسی و پاسخ‌دهی به استرس دارند، که این ویژگی‌ها در بیمارانی که با آلزایمر مواجه هستند، به شدت تحت تأثیر قرار می‌گیرد. الگوهای بیان miRNAها در مغز بیماران آلزایمر به طور معنی‌داری تغییر می‌کند، و این تغییرات می‌تواند نشانه‌ای از پیشرفت بیماری باشد. برای مثال، miR-155 و miR-125b به‌عنوان دو

بیماران در مراحل مختلف بیماری، مشاوره‌های بهتری ارائه کنند. به‌ویژه پروفایل‌های miRNA در مایع مغزی-نخاعی و خون می‌توانند نشانه‌های پیشرفت دیستروفی عصبی و فعالیت‌های پاتولوژیک مرتبط با بیماری آلزایمر را نمایان سازند (۵۵، ۵۳). مزیت دیگر استفاده از miRNAها به‌عنوان نشانگرهای تشخیصی، غیرتهاجمی بودن آن‌ها در مقایسه با آزمون‌های مایع مغزی-نخاعی و آزمایش‌های تصویربرداری پیچیده مثل PET است. استفاده از خون به‌عنوان منبع بیومارکر به بیماران اجازه می‌دهد تا بی‌دردتر و بدون نیاز به مراقبت‌های پزشکی پیچیده، تحت آزمایش قرار بگیرند. این امر به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه که دسترسی به آزمایشات پیشرفته پزشکی محدود است، اهمیت ویژه‌ای دارد. پیشرفت‌های اخیر در تحقیقات مرتبط با بیومارکرهای خونی و مایع مغزی نخاعی، زمینه‌ساز توسعه روش‌های جدید و استاندارد‌های بهینه‌ای برای تشخیص بیماری آلزایمر شده‌اند. با توجه به پیشرفت‌های فناوری و کشف miRNAهای جدید، می‌توان انتظار داشت که در آینده نزدیک، این رویکرد به‌عنوان یکی از رایج‌ترین و موثرترین راه‌های تشخیصی در مدیریت بیماری آلزایمر مطرح شود.

microRNAها به‌عنوان اهداف درمانی

استفاده از microRNAها برای طراحی داروهای جدید

RNAهای غیر کد کننده مانند microRNAها، RNAهای غیر کد کننده طویل و RNAهای حلقوی به‌عنوان ابزارهای جدید در طراحی داروهای بسیاری از بیماری‌ها به طور فزاینده‌ای مورد توجه قرار گرفته‌اند (۴۳، ۴۲، ۵۰). در بیماری آلزایمر، miRNAها به دلیل توانایی‌شان در تنظیم فرآیندهای التهابی و متابولیک، به‌عنوان اهداف درمانی نوین به شمار می‌آیند. طراحی داروهای مبتنی بر miRNA بر این اصل استوار است که این مولکول‌ها قادرند همزمان چندین مسیر مولکولی دخیل در بیماری آلزایمر را تنظیم کنند (۵۶). بنابراین، برخلاف داروهای متداول که معمولاً یک هدف مشخص را دنبال می‌کنند، درمان‌های مبتنی بر miRNA می‌توانند اثرات گسترده‌تری بر فرآیندهای بیماری‌زا داشته باشند. بر اساس پژوهش‌هایی که بر روی نقشه‌های مولکولی مرتبط با این بیماری صورت گرفته است، miRNAهای خاصی مانند hsa-miR-107، hsa-miR-26a-5p و hsa-miR-26b-5p مورد بررسی قرار گرفتند و مشخص شد که در فرآیندهای وابسته به التهاب عصبی دخالت دارند (۴۵). این miRNAها می‌توانند از طریق تنظیم پروتئین‌هایی که به پاتوژنز آلزایمر کمک می‌کنند، اثرات درمانی قابل توجهی داشته باشند و این به معنی امکان استفاده از آن‌ها در توسعه داروهای جدید خواهد بود. در رویکردی

مضر و در نتیجه محافظت از نورون‌ها شود (۶۷). علاوه بر این، miRNA می‌تواند به طور مستقیم بر روی مسیرهای بیوشیمیایی تأثیر بگذارد که در روند تجمع پروتئین‌ها دخیل هستند. به طور مثال، miR-125b و miR-146a به‌عنوان مولکول‌های تنظیم‌کننده التهاب عصبی شناخته می‌شوند و تغییرات آن‌ها در پاسخ به آسیب‌ها و استرس‌های اکسیداتیو می‌تواند به کاهش التهابات و در نتیجه بهبود شرایط نورون‌ها کمک کند (۶۸). به‌علاوه، در تحقیقات اخیر، افزایش بیان این miRNAها منجر به بهبود عملکرد نورونی و محافظت از عملکرد سیناپسی شده است (۶۹). درمان‌های مبتنی بر miRNA همچنین می‌تواند به‌عنوان رویکردهای ضد آمیلوئید و ضد تائو مورد استفاده قرار گیرند. برای مثال، در پژوهش‌هایی که با استفاده از تکنیک‌های RNA و فناوری‌های اصلاح ژنی انجام شده‌اند، نشان داده شده که تعدیل بیان ژن‌های ابداعی که در تجمع پاتوژنیک پروتئین‌ها نقش دارند، می‌تواند باعث بهبود عملکرد میتوکندری و فعالیت سیناپسی شود (۶۹). لذا، هدف قرار دادن miRNAها به‌عنوان رویکرد درمانی نه تنها می‌تواند کاهش تجمع پروتئین‌های مضر را به همراه داشته باشد بلکه به بهبود عملکرد نورونی نیز کمک خواهد کرد (۶۷). تحقیقات بیشتری نیز نشان داده است که تنوع در مسیرهای بیوشیمیایی که miRNAها در آن‌ها دخالت دارند، به توسعه درمان‌های شخصی‌سازی شده کمک می‌کند. برای مثال، بررسی تأثیرات آنتاگومیرها و فرآیندهایی که از طریق آن‌ها می‌توان به تعدیل miRNAها پرداخت، نشان دهنده پتانسیل بالای این تشخیص‌ها و درمان‌ها برای ایجاد استراتژی‌های ترکیبی در مدیریت بیماری آلزایمر است (۷۰). اگرچه تحقیقات درباره miRNAها در زمینه بیماری‌های نورودژنراتیو هنوز در مراحل اولیه خود قرار دارد، اما شواهد نشان می‌دهند که این رویکردهای نوین می‌تواند به عنوان هدف‌هایی کارآمد در کاهش تجمع پروتئین‌های مضر و محافظت از نورون‌ها در بیماری آلزایمر محسوب شوند (۶۹).

درمان‌های مبتنی بر microRNAها برای تنظیم اتوفازی

یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌هایی که از طریق تعدیل miRNAها قابل کنترل است، فرآیند اتوفازی است. از آنجا که اختلال در اتوفازی با تجمع پروتئین‌های سمی در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر ارتباط دارد، تنظیم miRNAهای دخیل در این مسیر می‌تواند به عنوان یک راهبرد درمانی مؤثر مورد توجه قرار گیرد. MicroRNAها به‌عنوان عوامل تنظیمی در اتوفازی، می‌توانند به عنوان اهداف درمانی در استراتژی‌های جدید برای مدیریت بیماری‌های نورودژنراتیو، از جمله بیماری آلزایمر، مورد استفاده قرار گیرند. به ویژه،

NA کلیدی در زمینه التهاب عصبی هستند که کاهش و افزایش این miRNAها می‌تواند به ترتیب منجر به تشدید و یا بهبود علائم بیماری شود (۶۰). به طور خاص، رویکردهای نوین درمان مبتنی بر miRNAها می‌تواند شامل تجویز آنتاگومیرها (antagomirs) و ادغام آن‌ها با فرایندهای درمانی موجود باشد که منجر به تعدیل علائم بیماری می‌شود (۶۱). از جمله استراتژی‌های درمانی مبتنی بر microRNAها، می‌توان به استفاده از آنتاگومیرها، RNAهای کوچک مداخله‌گر (siRNAs)، و اولیگونوکلوئیدهای آنتی سنس (ASOs) اشاره کرد. این ابزارها قادرند به طور خاص و هدفمند بر علیه RNAهای غیرطبیعی عمل کنند و منجر به اصلاح فرآیندهای ژنتیکی شوند که در بیماری آلزایمر تحت تأثیر قرار گرفته‌اند (۶۲). به عنوان مثال، استفاده از siRNAها که توانایی هدف قرار دادن چندین ژن در سیستم عصبی مرکزی را دارند، می‌تواند منجر به ایجاد تغییرات مثبت در روند بیماری شود (۶۳). آنالیزها نشان داده است که miRNA-125b می‌تواند سیناپس سلول‌های عصبی در مغز را مختل کند و به توانایی یادآوری و یادگیری آسیب بزند و در نتیجه در ایجاد اختلالات شناختی نقش داشته باشد (۶۴). به همین ترتیب، miRNA-138 نیز با مهار گیرنده‌های خاص می‌تواند موجب افزایش فسفوریلاسیون پروتئین‌های تائو شود، که یک عامل کلیدی در پیشرفت آلزایمر است (۶۵). در نتیجه، رویکرد درمانی مبتنی بر تعدیل بیان این miRNAها ممکن است به تغییر در پیشرفت بیماری آلزایمر کمک کند. علاوه بر این، miRNAها نه تنها به‌عنوان ابزارهای تشخیصی، بلکه به‌عنوان اهداف بالقوه درمانی مطرح هستند. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد تعدیل این RNAها می‌تواند به حفظ سلامت عصبی و کاهش تنش‌های اکسیداتیو منجر شود (۶۶).

درمان‌های مبتنی بر microRNAها برای کاهش تجمع پروتئین‌های مضر و محافظت از نورون‌ها

درمان‌های مبتنی بر microRNAها رویکردی نوین برای کاهش تجمع پروتئین‌های مضر (مانند آمیلوئید بتا و تائو) و محافظت از نورون‌ها در بیماری آلزایمر در نظر گرفته می‌شوند. پژوهش‌ها نشان داده است که miR-132، به‌عنوان یکی از miRNAهای مهم، در تنظیم هومئوستاز پروتئین تائو نقش دارند. این miR-NA در بیماران مبتلا به آلزایمر به صورت چشمگیری کاهش می‌یابد و معکوس‌سازی آن می‌تواند به بهبود اثرات نورودژنراتیو کمک کند (۶۷). همچنین، توانایی microRNAها در کاهش میزان پروتئین‌های مضر و افزایش بقاء نورون‌ها به طور قابل توجهی مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات بر روی مدل‌های جانوری نشان داده است که افزایش بیان miR-132 می‌تواند منجر به کاهش تجمع پروتئین‌های

درمان بیماری‌های نورودژنراتیو، بویژه آلزایمر طراحی کرد. جهت دستیابی به این هدف، باید به بررسی اثرات و مکانیسم‌های دقیق دخیل در تنظیم اتوفازی و نقش microRNAها در این پروسه پرداخته شود.

چالش‌ها و محدودیت‌ها در استفاده از microRNAها برای درمان آلزایمر

در درمان بیماری آلزایمر در سال‌های اخیر، microRNAها به عنوان ابزارهای نویدبخش برای این بیماری مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند. با این حال، چالش‌های عمده‌ای در انتقال مؤثر این مولکول‌های بیولوژیکی به مغز وجود دارد. یکی از بزرگ‌ترین موانع، سد خونی-مغزی (BBB) است که انتقال بسیاری از داروها و مواد مفید را به مغز محدود می‌کند. این سد ساختاری تعبیه شده در عروق خونی مغز، تا حد زیادی به حفظ هومئوستاز مغزی و حفاظت از بافت مغز در برابر سموم و پاتوژن‌ها کمک می‌کند، اما همچنین ورود درمان‌های مورد نیاز به سیستم عصبی مرکزی جلوگیری می‌کند. بنابراین، راهاندازی استراتژی‌های مؤثر برای انتقال microRNAها به مغز ضروری است. یکی از روش‌های جدید برای عبور از سد خونی مغزی، استفاده از نانوساختارها و سیستم‌های حامل می‌باشد. تحقیقات نشان داده است که نانوذرات می‌توانند به عنوان حامل‌های مؤثری برای تحویل miRNAها عمل کنند و به این ترتیب قابلیت عبور این مولکول‌ها را از BBB بهبود بخشند (۷۵). این سیستم‌ها می‌توانند شامل لیپیدها، پلیمرها و سایر ترکیبات شیمیایی به منظور محافظت و بهبود پایداری microRNAها باشند (۷۵). با این حال، هنوز نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه وجود دارد تا به درک بهتر مکانیسم‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک این سیستم‌ها دست یابیم.

یکی دیگر از چالش‌های موجود در انتقال miRNAها، پیچیدگی ناپایداری آن‌ها در محیط‌های خارج سلولی است. miRNAها به دلیل ویژگی‌های ساختاری و شیمیایی خاص خود به سرعت در معرض تخریب قرار می‌گیرند، به خصوص زمانی که در محیط‌های آبی قرار می‌گیرند (۷۶). این تخریب می‌تواند منجر به کاهش اثربخشی درمان‌های مبتنی بر miRNA شود. به همین دلیل، استراتژی‌های طراحی شده برای حفاظت از miRNAها، از جمله اصلاحات شیمیایی و بسته‌بندی آن‌ها در نانوذرات، در حال بررسی و توسعه هستند (۷۵).

از دیگر محدودیت‌های بالقوه، رفتارهای غیرقابل پیش‌بینی microRNAها و circRNAها در سیستم‌های بیولوژیکی است. آن‌ها می‌توانند به طور همزمان بر روی چندین هدف تأثیر بگذارند و نتایج آن‌ها ممکن است متغیر باشد. این پیچیدگی می‌تواند باعث ایجاد عوارض جانبی مربوط به تنظیم برخی از ژن‌ها شود، که این مسئله می‌تواند بر فرایند درمان تأثیر منفی بگذارد (۴۳).

عدم تعادل در عملکرد microRNAها می‌تواند منجر به اختلال در اتوفازی و تجمع پروتئین‌های سمی مانند آمیلوئید بتا شود که از علائم شناخته‌شده بیماری آلزایمر است. برخی از محققان پیشنهاد کرده‌اند که هدف‌گیری و تنظیم microRNAهای خاص می‌تواند منجر به بهبود اتوفازی و در نتیجه کاهش جمع‌آوری پروتئین‌های سمی در مغز شود و به این ترتیب، توانایی درمانی بالقوه‌ای را برای این بیماری‌ها فراهم آورد (۷۱). در این راستا، شرايطی که منجر به افزایش بیان mi-microRNAهایی مانند miR-30a می‌شود، می‌تواند اتوفازی را تحت تأثیر قرار دهد و تجزیه سلولی را تسهیل نماید (۷۲). شواهد زیادی نشان می‌دهد که microRNAهای خاص در تنظیم ژن‌های وابسته به اتوفازی و همچنین در ایجاد و پیشرفت بیماری آلزایمر نقش دارند. برای مثال، microRNA-155 به عنوان یک تنظیم‌کننده مثبت اتوفازی در سلول‌های اندوتلیالی شناخته شده است و می‌تواند مسیر mTOR/Rheb را مهار کند، که این خود به طور غیرمستقیم بر روی اتوفازی تأثیر می‌گذارد (۷۳). از طرفی، مطالعات اخیر نشان داده است که کاهش بیان ژن‌های کلیدی مربوط به اتوفازی، مانند Beclin1 و Atg5، می‌تواند منجر به اختلال و نقص در روند اتوفازی شود که در نهایت به مرگ سلولی و بیماری‌های نورودژنراتیو منجر می‌شود. به عنوان مثال، در مطالعاتی که بر روی مدل‌های حیوانی صورت گرفته، کاهش بیان Beclin1 منجر به کاهش اتوفازی و افزایش پاتوژنزی در بیماری آلزایمر شده است (۷۴).

علاوه بر این، مطالعات نشان داده است که هدف‌گذاری بر روی microRNAهایی که توانایی مهار اتوفازی را دارند، می‌تواند راهکارهای جدیدی را برای کاهش آتروفی عصبی و بهبود توانایی‌های شناختی در بیماران ایجاد کند (۴۰). به عنوان مثال، microRNA-299-5p به عنوان یک مهارکننده اتوفازی با سرکوب به کارگیری Atg5، از بروز آپوپتوز جلوگیری می‌کند و می‌تواند بهبود کارایی شناختی در مدل‌های موش‌های مبتلا به بیماری آلزایمر را تسهیل کند (۳۷). بنابراین با به کارگیری microRNAهایی که باعث کاهش بیان ژن‌های مرتبط با اتوفازی می‌شوند می‌توان اتوفازی را مهار و در نتیجه باعث کاهش اثرات منفی بیماری آلزایمر شد.

چنین یافته‌هایی بر اهمیت بیشتر مطالعات در زمینه mi-microRNAها و اتوفازی تأکید دارد، به خصوص با توجه به اهمیتی که آن‌ها در توسعه استراتژی‌های درمانی برای بیماری آلزایمر دارند. به کارگیری استراتژی‌های درمانی مبتنی بر microRNA برای بهبود اتوفازی و کاهش آثار منفی بیماری‌های نورودژنراتیو می‌تواند مبنای جدیدی در درک و کنترل این اختلالات باشد (۴۰، ۷۴). بنابراین، با تمرکز بر عوامل افزایش‌دهنده و کاهش‌دهنده اتوفازی به کمک microRNAها، می‌توان رویکردهای جدیدی برای

بالینی، نقش مهمی در پیشرفت و نوآوری در زمینه درمان‌های مبتنی بر microRNA ایفا می‌کند.

نتیجه‌گیری

microRNAها به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های مهم بیان ژن، نقش بارزی در روندهای پاتولوژیک آلزایمر ایفا می‌کنند. بررسی‌های متعدد نشان داده است که تغییرات در بیان miRNAها می‌توانند به‌عنوان بیومارکرهای بالقوه برای تشخیص زودهنگام این بیماری مورد استفاده قرار گیرند. پیشرفت‌های اخیر در زمینه تحقیقات miRNA ضرورت دارد تا از طریق درک بهتر از الگوهای بیان و تعاملات بیولوژیکی آن‌ها، درمان‌های جدیدی برای آلزایمر توسعه یابد. در نهایت، نتایج اخیر در شناسایی شبکه‌های تنظیمی پیچیده microRNAها و دیگر عوامل ژنتیکی در آلزایمر، نیاز به توسعه رویکردهای جدید و پیشرفته برای تعدیل تنظیمات بیولوژیکی در سطح مولکولی را بیش از پیش نمایان می‌سازد. این رویکردها می‌توانند به‌عنوان بخشی از استراتژی‌های جامع برای تولید درمان‌هایی موثر و پایدار در برابر بیماری آلزایمر به کار گرفته شوند.

۵. به همین دلیل، ما نیازمند تحقیق در مورد دقت و تطابق microRNAها با اهداف خاص خود هستیم تا از عوارض جانبی ناشی از تعارض میان عملکردهای بیولوژیکی آن‌ها جلوگیری کنیم (۴۱). علاوه بر این، عدم درک کامل از مکانیسم‌های فرآیند بیماری آلزایمر و مشکلات مربوط به تغییرات بیوشیمیایی آن، فهم ما از نقش‌های miRNAها را محدود می‌کند. در حال حاضر تعدادی از miRNAها به‌عنوان عوامل مؤثر در پیشرفت بیماری آلزایمر شناسایی شده‌اند، اما نیاز به تحقیقات بیشتر برای مشخص کردن مسیرهای بیولوژیکی و تعاملات میان miRNAها و دیگر مولکول‌ها برای طراحی درمان‌های مؤثر وجود دارد (۴). به‌عنوان مثال، شناخت دقیق‌تر از انواع خاص miRNAهایی که در مراحل مختلف بیماری درگیر هستند می‌تواند به طراحی استراتژی‌های درمانی مبتنی بر این مولکول‌ها کمک کند. در نهایت، مسئله هزینه و تأمین منابع برای تحقیقات و توسعه‌های بالینی نیز چالشی جدی است. این روندها نیاز به سرمایه‌گذاری قابل توجهی دارند و تأمین مالی برای آزمایش‌های بالینی و توسعه درمان‌ها ممکن است برای بسیاری از مؤسسات تحقیقاتی دشوار باشد (۴۱). از این رو، ایجاد برابری میان نتایج تحقیق و نیازهای

منابع

1. Smail SW, Kheder AH, Mustafa HK, Abdulqadir SZ, Jalal KF, Yashooa RK, et al. Kenpaullone attenuates amyloid-beta deposition and neuroinflammation, improving memory in a 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Neurological Research*. 2025; 1–14.
2. Tahereh Foroutan AA, Mitra Norouzi. The Relationship Between High-Fat Diet and Alzheimer's-Like Disorders and Cognitive Dysfunction. *The Neuroscience Journal of Shafaye Khatam*. 2025.
3. Mohammadi K, Safaralizadeh R, Asadi A. An Exploratory Bioinformatics Investigation of microRNA Signatures in Cisplatin-Resistant Gastric Cancer Cell Lines. *Journal of Advanced Biomedical Sciences*. 2025; 15(4): 348–60.
4. Abdolmaleki A, Ferdowsi S, Asadi A, Panahi Y. Long non-coding RNAs associated with brain disorders: a literature review. *Gene, Cell and Tissue*. 2021;8(3).
5. Bakhti SZ, Latifi-Navid S. Non-coding RNA-encoded peptides/proteins in human cancer: the future for cancer therapy. *Current Medicinal Chemistry*. 2022; 29(22): 3819–35.
6. Li D, Chen Y, Zhang T, Lv Z, Zhang L, Li X, et al. Profiling microRNA from peripheral blood mononuclear cells in early-onset familial Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 2023; 34(3): 178–83.
7. Wang M, Qin L, Tang B. MicroRNAs in Alzheimer's disease. *Frontiers in genetics*. 2019; 10: 153.
8. Salta E, De Strooper B. microRNA-132: A key noncoding RNA operating in the cellular phase of Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*. 2017; 31(2): 424–33.
9. Smith PY, Hernandez-Rapp J, Jolivet F, Lecours C, Bisht K, Goupil C, et al. miR-132/212 deficiency impairs tau metabolism and promotes pathological aggregation in vivo. *Human molecular genetics*. 2015; 24(23): 6721–35.
10. Qian Q, Zhang J, He F-P, Bao W-X, Zheng T-T, Zhou D-M, et al. Down-regulated expression of microRNA-338-5p contributes to neuropathology in Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*. 2018; 33(3): 4404.
11. Barbato C, Pezzola S, Caggiano C, Antonelli M, Frisone P, Ciotti MT, et al. A lentiviral sponge for miR-101 regulates RanBP9 expression and amyloid precursor protein metabolism in hippocampal neurons. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014; 8: 37.
12. Wang G, Huang Y, Wang L-L, Zhang Y-F, Xu J, Zhou Y, et al. MicroRNA-146a suppresses ROCK1 allowing hyperphosphorylation of tau in Alzheimer's disease. *Scientific reports*. 2016; 25: 6: 26697.
13. Reza-Zaldivar EE, Hernández-Sápiens MA, Minjarez B, Gómez-Pinedo U, Sánchez-González VJ, Márquez-

- Aguirre AL, et al. Dendritic spine and synaptic plasticity in Alzheimer's disease: a focus on microRNA. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020; 8: 255.
14. Abdolmaleki A, Asadi A, Gurushankar K, Shayan TK, Sarvestani FA. Importance of nano medicine and new drug therapies for cancer. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 2020; 11(3): 450.
15. Dehghani R, Rahmani F, Rezaei N. MicroRNA in Alzheimer's disease revisited: implications for major neuropathological mechanisms. *Reviews in the Neurosciences*. 2018; 29(2): 161–82.
16. Siahkoushian M, Yazdan nasab N, Parandak SZ, hormati Oughoulbaig z, Hormati Oughoulbaig AH. A Review of the Impact of Genetic and Epigenetic Interactions on Metabolic Regulation and Nutritional Requirements of Elite Athletes: Molecular Mechanisms and Functional Implications. *Journal of Applied Exercise Physiology*. 2025; 20(40).
17. McMillan PJ, Strovas TJ, Baum M, Mitchell BK, Eck RJ, Hendricks N, et al. Pathological tau drives ectopic nuclear speckle scaffold protein SRRM2 accumulation in neuron cytoplasm in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications*. 2021; 9(1): 117.
18. Barati z, Yaghoubi A, shakeri f, rezaeian n, tavakoli m. The Effect of Interval Training on Cdk5/P25/Tau Gene Expression in the Hippocampus of Streptozotocin-Induced Alzheimer's Disease Rat. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2026; 14(2): 57–66.
19. Eschmann NA, Georgieva ER, Ganguly P, Borbat PP, Rappaport MD, Akdogan Y, et al. Signature of an aggregation-prone conformation of tau. *Scientific Reports*. 2017; 7(1): 44739.
20. Lester E, Van Alstyne M, McCann KL, Reddy S, Cheng LY, Kuo J, et al. Cytosolic condensates rich in polyserine define subcellular sites of tau aggregation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2023; 120(3): e2217759120.
21. Asadi A, Yazdan Nasab N, Parandak SZ, Hormati Oughoulbaig AH. Role of Antioxidants in Regulating Exercise-Induced Oxidative Stress: A Review of Molecular Mechanisms and Functional Impacts. *SSU_Journals*. 2025; 33(9): 9369–85.
22. Asadi A, Ghahremani R, Abdolmaleki A, Rajaei F. Role of sperm apoptosis and oxidative stress in male infertility: A narrative review. *International journal of reproductive biomedicine*. 2021; 19(6): 493.
23. Malekzadeh D, Asadi A, Abdolmaleki A, Dehghan G. Neuroprotection of fullerene in improving cognitive-behavioral disruptions and neurobiochemical enzymes activities. *Nanomedicine (London, England)*. 2023; 18(6): 525–39.
24. Konovalova J, Gerasymchuk D, Parkkinen I, Chmielarz P, Domanskyi A. Interplay between MicroRNAs and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(23): 6055.
25. Soluki M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A, Asadi A, Sabahi Namini A. Cerium oxide nanoparticles as a new neuroprotective agent to promote functional recovery in a rat model of sciatic nerve crush injury. *British Journal of Neurosurgery*. 2024; 38(2): 301–6.
26. PaskehMDA, SalehiZ, GhayeghranAR, BalighiyehH. Investigation of the Relationship Between Polymorphism in miR-34b/c and Risk of Alzheimer's Disease. *Journal of Human Genetics and Genomics*. 2022; 4(2).
27. Slota JA, Booth SA. MicroRNAs in neuroinflammation: implications in disease pathogenesis, biomarker discovery and therapeutic applications. *Non-coding RNA*. 2019; 5(2): 35.
28. Van Spronsen M, van Battum EY, Kuijpers M, Vangoor VR, Rietman ML, Pothof J, et al. Developmental and activity-dependent miRNA expression profiling in primary hippocampal neuron cultures. *PloS one*. 2013; 8(10): e74907.
29. Rodriguez-Ortiz CJ, Prieto GA, Martini AC, Forner S, Trujillo-Estrada L, LaFerla FM, et al. miR-181a negatively modulates synaptic plasticity in hippocampal cultures and its inhibition rescues memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Aging cell*. 2020; 19(3): e13118.
30. Park I, Kim HJ, Shin J, Jung YJ, Lee D, Lim Js, et al. AFM Imaging Reveals MicroRNA-132 to be a Positive Regulator of Synaptic Functions (*Adv. Sci.* 17/2024). *Advanced Science*. 2024; 11(17): e2306630.
31. Tapocik JD, Solomon M, Flanigan M, Meinhardt M, Barbier E, Schank J, et al. Coordinated dysregulation of mRNAs and microRNAs in the rat medial prefrontal cortex following a history of alcohol dependence. *The pharmacogenomics journal*. 2013; 13(3): 286–96.
32. Ataei S, Hosseini F, Seyyedi S, Ranjbaran M, Zarrindast

- M, Ashabi G. Transgenerational Effects of Parental Morphine Withdrawal on Learning and Spatial Memory Processes and Hippocampal BDNF Protein Levels across Two Generations of Male Rats. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2026; 14(2): 1–10.
33. Chern Y, Chien T, Fu X, Shah AP, Abel T, Baraban JM. Trax: a versatile signaling protein plays key roles in synaptic plasticity and DNA repair. *Neurobiology of learning and memory*. 2019; 159: 46–51.
34. Zhang H, Liang J, Chen N. The potential role of miRNA-regulated autophagy in Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*. 2022; 23(14): 7789.
35. Frankel LB, Wen J, Lees M, Høyer-Hansen M, Farkas T, Krogh A, et al. microRNA-101 is a potent inhibitor of autophagy. *The EMBO journal*. 2011; 30(22): 4628–41.
36. Wang J, Yang K, Zhou L, Minhao Wu n, Wu Y, Zhu M, et al. MicroRNA-155 promotes autophagy to eliminate intracellular mycobacteria by targeting Rheb. *PLoS pathogens*. 2013; 9(10): e1003697.
37. Lv J, Yang L, Guo R, Shi Y, Zhang Z, Ye J. Ox-LDL-induced microRNA-155 promotes autophagy in human endothelial cells via repressing the Rheb/mTOR pathway. *Cellular physiology and biochemistry*. 2017; 43(4): 1436–48.
38. Yu Y, Yang L, Zhao M, Zhu S, Kang R, Vernon P, et al. Targeting microRNA-30a-mediated autophagy enhances imatinib activity against human chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia*. 2012; 26(8): 1752–60.
39. Lee K, Kim H, An K, Kwon O-B, Park S, Cha JH, et al. Replenishment of microRNA-188-5p restores the synaptic and cognitive deficits in 5XFAD Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Scientific reports*. 2016; 6(1): 34433.
40. Talebi Taheri A, Golshadi Z, Zare H, Alinaghipour A, Faghihi Z, Dadgostar E, et al. The Potential of Targeting Autophagy-Related Non-coding RNAs in the Treatment of Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2024; 44(1): 28.
41. Olufunmilayo EO, Holsinger RD. Roles of non-coding RNA in Alzheimer's disease pathophysiology. *International journal of molecular sciences*. 2023; 24(15): 12498.
42. Bakhti SZ, Dadashi S, Pahlevan AD, Kafshresan F. Functional roles and biological mechanisms of circular rnas and their encoded peptides in glioma: a narrative review. *International Clinical Neuroscience Journal*. 2021; 8(4): 157.
43. Bakhti SZ, Latifi-Navid S, Pahlevan AD, Sarabi L, Safaralizadeh R. The role of circular RNAs in gastric Cancer: Focusing on autophagy, EMT, and their crosstalk. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2025; 43: 1021–69.
44. Maniati MS, Maniati M, Yousefi T, Ahmadi-Ahangar A, Tehrani SS. New insights into the role of microRNAs and long noncoding RNAs in most common neurodegenerative diseases. *Journal of cellular biochemistry*. 2019; 120(6): 8908–18.
45. El Idrissi F, Gressier B, Devos D, Belarbi K. A computational exploration of the molecular network associated to neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Frontiers in pharmacology*. 2021; 12: 630003.
46. Moradi HR, Abdollahinezhad S, Heydarian S. The Role of Exosomes in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2024; 12(2): 87–101.
47. Hosaka T, Yamashita T, Tamaoka A, Kwak S. Extracellular RNAs as biomarkers of sporadic amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(13): 3148.
48. Fernández-de Frutos M, Galán-Chilet I, Goedeke L, Kim B, Pardo-Marqués V, Pérez-García A, et al. MicroRNA 7 impairs insulin signaling and regulates A β Levels through posttranscriptional regulation of the insulin receptor substrate 2, insulin receptor, insulin-degrading enzyme, and liver X receptor pathway. *Molecular and Cellular Biology*. 2019; 39(22): e00170–19.
49. Higemizu D, Mori T, Akiyama S, Higaki S, Watanabe H, Sakurai T, et al. Identification of potential blood biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease through RNA sequencing analysis. *Alzheimer's research & therapy*. 2020; 12: 1–12.
50. Zhang J, Chen Z, Chen H, Deng Y, Li S, Jin L. Recent advances in the roles of microRNA and microRNA-based diagnosis in neurodegenerative diseases. *Biosensors*. 2022; 12(12): 1074.
51. Du W, Lei C, Dong Y. MicroRNA-149 is downregulated in Alzheimer's disease and inhibits β-amyloid accumulation and ameliorates neuronal viability through targeting BACE1. *Genetics and Molecular Biology*. 2021; 44(1): e20200064.
52. Leuzy A, Mattsson-Carlgrén N, Palmqvist S,

- Janelidze S, Dage JL, Hansson O. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *EMBO molecular medicine*. 2022; 14(1): e14408.
53. Chohan P, Dashwood M, Theodoulou G, Reed H, Kuruvilla T. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Progress in Neurology and Psychiatry*. 2022; 26(4): 10–4.
54. Guévremont D, Tsui H, Knight R, Fowler CJ, Masters CL, Martins RN, et al. Plasma microRNA vary in association with the progression of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: diagnosis, assessment & disease monitoring*. 2022; 14(1): e12251.
55. McGrowder DA, Miller F, Vaz K, Nwokocha C, Wilson-Clarke C, Anderson-Cross M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease: current evidence and future perspectives. *Brain sciences*. 2021; 11(2): 215.
56. Khaksar Z, Moradi HR. Niacin (Vitamin B3) in Neurodegenerative Disorders: A Comprehensive Review of its Effects on Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's Diseases. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2026; 14(2): 67–81.
57. Zotarelli-Filho IJ, Mogharbel BF, Irioda AC, Stricker PEF, de Oliveira NB, Sacaki CS, et al. State of the art of microRNAs signatures as biomarkers and therapeutic targets in Parkinson's and Alzheimer's diseases: a systematic review and meta-analysis. *Biomedicines*. 2023; 11(4): 1113.
58. Madadi S, Schwarzenbach H, Saidijam M, Mahjub R, Soleimani M. Potential microRNA-related targets in clearance pathways of amyloid- β : novel therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease. *Cell & bioscience*. 2019; 9: 1–19.
59. Pang X, Zhao Y, Wang J, Zhou Q, Xu L, Kang D, et al. The bioinformatic analysis of the dysregulated genes and microRNAs in entorhinal cortex, hippocampus, and blood for Alzheimer's disease. *BioMed research international*. 2017; 2017(1): 9084507.
60. Zingale VD, Gugliandolo A, Mazzon E. MiR-155: an important regulator of neuroinflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 23(1): 90.
61. Wen MM. Getting miRNA therapeutics into the target cells for neurodegenerative diseases: a mini-review. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2016; 9: 129.
62. Holm A, Hansen SN, Klitgaard H, Kauppinen S. Clinical advances of RNA therapeutics for treatment of neurological and neuromuscular diseases. *RNA biology*. 2022; 19(1): 594–608.
63. Belgrad J, Tang Q, Hildebrand S, Summers A, Sapp E, Echeverria D, et al. A programmable dual-targeting siRNA scaffold supports potent two-gene modulation in the central nervous system. *Nucleic acids research*. 2024; 52(11): 6099–113.
64. Banzhaf-Strathmann J, Benito E, May S, Arzberger T, Tahirovic S, Kretzschmar H, et al. Micro RNA-125b induces tau hyperphosphorylation and cognitive deficits in Alzheimer's disease. *The EMBO journal*. 2014; 33(15): 1667–80.
65. Wang X, Tan L, Lu Y, Peng J, Zhu Y, Zhang Y, et al. MicroRNA-138 promotes tau phosphorylation by targeting retinoic acid receptor alpha. *FEBS letters*. 2015; 589(6): 726–9.
66. Nunomura A, Perry G. RNA and oxidative stress in Alzheimer's disease: focus on microRNAs. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020; 2020(1): 2638130.
67. Nguyen LD, Wei Z, Silva MC, Barberán-Soler S, Rabinovsky R, Muratore CR, et al. Small Molecule Inducers of Neuroprotective miR-132 Identified by HTS-HTS in Human iPSC-derived Neurons. *bioRxiv*. 2022: 2022.11. 01. 514550.
68. Pogue AI, Percy ME, Cui J-G, Li YY, Bhattacharjee S, Hill JM, et al. Up-regulation of NF- κ B-sensitive miRNA-125b and miRNA-146a in metal sulfate-stressed human astroglial (HAG) primary cell cultures. *Journal of inorganic biochemistry*. 2011; 105(11): 1434–7.
69. Manczak M, Reddy PH. RNA silencing of genes involved in Alzheimer's disease enhances mitochondrial function and synaptic activity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2013; 1832(12): 2368–78.
70. Ash PE, Vanderweyde TE, Youmans KL, Apicco DJ, Wolozin B. Pathological stress granules in Alzheimer's disease. *Brain research*. 2014; 1584: 52–8.
71. Zhao Y, Wang Z, Zhang W, Zhang L. MicroRNAs play an essential role in autophagy regulation in various disease phenotypes. *Biofactors*. 2019; 45(6): 844–56.
72. Chen Z, Wang T, Liu Z, Zhang G, Wang J, Feng S, et al. Inhibition of autophagy by MiR-30A induced by mycobacteria tuberculosis as a possible mechanism of immune escape in human macrophages. *Japanese journal of infectious diseases*. 2015; 68(5): 420–4.

73. Ułamek-Kozioł M, Furmaga-Jabłońska W, Januszewski S, Brzozowska J, Ściślewska M, Jabłoński M, et al. Neuronal autophagy: self-eating or self-cannibalism in Alzheimer's disease. *Neurochemical research*. 2013; 38: 1769–73.
74. Akbari S, Akrami H, Mostafaei A, Kiani S. Bowman-Birk inhibitor modifies transcription of autophagy and apoptosis genes in an in vitro model of Alzheimer's disorder. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019; 120(7): 11150–7.
75. Dong Y, Siegwart DJ, Anderson DG. Strategies, design, and chemistry in siRNA delivery systems. *Advanced drug delivery reviews*. 2019; 144: 133–47.
76. Lukiw WJ, Alexandrov PN, Zhao Y, Hill JM, Bhattacharjee S. Spreading of Alzheimer's disease inflammatory signaling through soluble micro-RNA. *Neuroreport*. 2012; 23(10): 621–6.