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

Seyedeh Zahra Bakhti [1], Arash Abdolmaleki[2], Asadollah Asadi[*3], Hussein A. Ghanimi[4], Narges Yazdan Nasab[3]

[1]Department of Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran
[2]Department of Bioinformatics, Faculty of Advanced Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran
[3]Department of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran
[4]Department 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*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]

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

سیده زهرا بختی[۱]، آرش عبدالملکی[۲]، اسداله اسدی[۳*]، حسین آ.غنیمی[۴]، نرگس یزدان نسب[۳]

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

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۲۶ مرداد ۱۴۰۴ **اصلاحیه:** ۳ خرداد ۱۴۰۵ **پذیرش:** ۳۱ تیر ۱۴۰۵

چـــــکیده

مقدمـــه: بیمـاری آلزایمـر (AD) یـک اخـتلال تخریـب عصـبی پیشـرونده اسـت کـه میلیون‌هـا نفـر را در سراسـر جهـان تحـت تأثیـر قـرار داده اسـت. شـواهد روزافـزون نشـان می‌دهـد کـه ریزRNAهـا (miRNAs) نقش‌هـای اسـاسی در تنظیـم عملکـرد نورون‌هـا و پاتوژنـز بیمـاری آلزایمـر ایفـا می‌کننـد. ازایـن‌رو، ایـن مقالـه مـروری بـا هـدف جمع‌بنـدی شـواهد موجـود دربـاره نقـشmiRNA ها در بیمـاری آلزایمـر و بـررسی ظرفیـت بالقـوه آن‌هـا به‌عنوان نشـانگرهای زیسـتی تشـخیصی و اهداف درمـانی تدوین شـده اسـت. **نتیجه‌گیـری:** ایـن مقالـه مـروری بـه بـررسی رابطـه پیچیـده میـان miRNAهـا و بیمـاری آلزایمـر می‌پـردازد و نقـش آن‌هـا را به‌عنـوان نشـانگرهای زیسـتی بالقـوه بـرای تشـخیص زودهنـگام بیمـاری و پیش‌بیـنی رونـد پیشـرفت آن برجسـته می‌کنـد. همچنیـن، رویکردهـای درمـانی نوظهـور مبتنـی بـر تعدیـل miRNAهـا را مـورد بحـث قـرار می‌دهـد. بـا ایـن حـال، کاربـرد عملـی miRNAهـا بـا چالش‌هـا و محدودیت‌هـایی از جملـه پیچیـدگی تنظیـم miRNAهـا، تنـوع در روش‌هـا و فرآیندهـای زیسـتی، و نیـاز بـه سـامانه‌های انتقـال هدفمنـد مواجـه اسـت. غلبـه بـر ایـن موانـع می‌توانـد راه را بـرای توسـعه راهبردهـای نویـن تشـخیصی و درمـانی در مقابلـه بـا ایـن بیمـاری ناتوان‌کننـده هموار سـازد.

واژه‌های کلیدی:

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

***نویسنده مسئول:** اسداله اسدی

پست الکترونیک: *asadyasad@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]

مقدمه

بیماری آلزایمر به‌عنوان یکی از شایع‌ترین اختلالات نورودژنراتیو، مشخصه‌های بارزی از جمله از دست دادن حافظه و اختلالات شناختی دارد. این بیماری ناتوان‌کننده به دلیل افزایش سن جمعیت و افزایش امید به زندگی، به شیوع جهانی نگران‌کننده‌ای رسیده است. در مرحله تشخیصی، پلاک‌های آمیلوئید بتا (Aβ) به صورت خارج سلولی یافت می‌شوند و گره‌های نوروفیبریلاری (NFTs) به صورت داخل سلولی در مغز بیمار، به ویژه در نئوکورتکس و هیپوکامپ، تجمع می‌یابند. پلاک‌های آمیلوئیدی رسوبات خارج سلولی پپتیدهای Aβ با تاخوردگی نادرست هستند که ارتباط عصبی و عملکرد شناختی را مختل می‌کنند (۱).

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که علاوه بر عوامل ژنتیکی و محیطی، تنظیم‌کننده‌های اپی‌ژنتیکی و پساترونویسی نیز در پاتوژنز بیماری آلزایمر نقش مهمی ایفا می‌کنند (۲). در این میان، microRNAها (miRNAs) به‌عنوان گروهی از RNAهای کوچک غیرکدکننده، با تنظیم بیان ژن‌های متعدد در مسیرهای مرتبط با التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو، عملکرد سیناپسی و متابولیسم پروتئین‌های آمیلوئید و تائو، توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرده‌اند. از این رو، بررسی نقش miRNAها می‌تواند در درک بهتر مکانیسم‌های مولکولی بیماری آلزایمر و توسعه راهکارهای تشخیصی و درمانی جدید مؤثر باشد (۳، ۴). microRNAها، مولکول‌های کوچک و غیرکدکننده‌ای از RNA هستند که در تنظیم بیان ژن‌ها در سطح پس از رونویسی دخیل هستند و عمدتاً بر فرآیندهای سلولی متنوعی از جمله رشد، تمایز و آپوپتوز تأثیر می‌گذارند (۵) که در زمینه بیماری‌های نورودژنراتیو مانند بیماری آلزایمر حیاتی هستند (۶). مطالعات نشان داده است که اختلال در بیان microRNA ها می‌تواند تأثیر عمیق‌تری بر پاتوفیزیولوژی اختلالات نورودژنراتیو، به ویژه بیماری آلزایمر داشته باشد، جایی که آن‌ها در مکانیسم‌های مختلف تخریب عصبی، از جمله سمیت تجمع پلاک‌های آمیلوئید- بتا (Aβ)، هایپرفسفوریلاسیون پروتئین تائو (τ)، و اختلال عملکرد سیناپسی نقش دارند (تصویر ۱) (۷). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که miRNAهای مختلف از طریق تنظیم مسیرهای مرتبط با تجمع آمیلوئید بتا، فسفوریلاسیون 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 گرفته‌اند. به عنوان مثال، miR-132، یکی از microRNAهایی که در بیماری آلزایمر به شدت کاهش یافته است، بررسی‌ها نشان داده است که کاهش این microRNA می‌تواند الگوهای پاتولوژیکی متعدد را در مغز تشدید کند (۸). miR-132 و miR-212 با متابولیسم آمیلوئید و پاتولوژی تائو مرتبط هستند، و کمبود آن‌ها شرایط پاتولوژیکی را در مدل های بالینی تشدید می‌کند (۸، ۹). علاوه بر این، miR-125b و miR-338-5p اثراتی را بر پردازش پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP) و فسفوریلاسیون تائو دارند، که نشان می‌دهد که آن‌ها در فرآیندهای کلیدی که در پاتولوژی بیماری آلزایمر نقش دارند، درگیر هستند (۱۰).

علاوه بر این، تعامل بین miRNAها و التهاب عصبی در ابتلا به بیماری آلزایمر نقش اساسی دارد. نشان داده شده است که miRNAهایی مانند miR-101 مسیرهای سیگنالینگ التهابی را که به آسیب عصبی کمک می‌کنند، تنظیم می‌کنند (۱۱). به طور مشابه، miR-146a در مغز افراد مبتلا به بیماری آلزایمر تنظیم مثبت شده و سطح بیان آن افزایش می‌یابد و با پاسخ‌های التهابی مرتبط است (۱۲). تحقیقات همچنین نشان داده است که اختلال در تنظیم miRNAها و کاهش سطح بیان آن‌ها در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر، بر بقای نورون‌ها و شکل پذیری سیناپسی تأثیر می‌گذارد. بیان تغییر یافته miRNAها می‌تواند تنظیم پروتئین سیناپسی را مختل کند و در نهایت منجر به کاهش شناختی (Cognitive) مرتبط شده با تخریب عصبی شود (۱۳).

در سال‌های اخیر، توجه ویژه‌ای به رابطه بین پاتوژنز آلزایمر و استرس اکسیداتیو نیز شده است (۱۴). اختلال در بیان microRNAها می‌تواند به افزایش آسیب‌های اکسیداتیو منجر شود که خود می‌تواند به نورون‌ها آسیب وارد کند و به پیشرفت بیماری کمک کند. مطالعات نشان داده است که microRNAها می‌توانند به‌عنوان عوامل حفاظتی از آسیب‌های اکسیداتیو عمل کنند. علاوه بر آن، افراد مبتلا به آلزایمر ممکن است به دلیل تغییر در سیستم ایمنی مغزی، دچار التهاب نورونی شوند که به‌عنوان یکی از علل اصلی در پیشرفت بیماری به شمار می‌رود. تغییرات در بیان microRNA ها می‌تواند به تنظیم فرآیندهای التهابی در مغز منجر شود و لذا مطالعه بر روی آن‌ها برای درک بهتر این فرآیندها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۱۵، ۱۶). در مجموع، با توجه به اینکه microRNAها با تأثیرگذاری بر فرآیندهای پاتولوژیک و پاسخ‌های التهابی عصبی، نقش چندوجهی در بیماری آلزایمر دارند. تحقیقات مستمر در مورد مکانیسم‌ها و تعاملات اختصاصی آن‌ها با شبکه‌های عصبی برای توسعه استراتژی‌های تشخیصی و درمانی مبتنی بر microRNA برای بیماری آلزایمر بسیار با اهمیت خواهد بود. پتانسیل microRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی و اهداف درمانی،

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

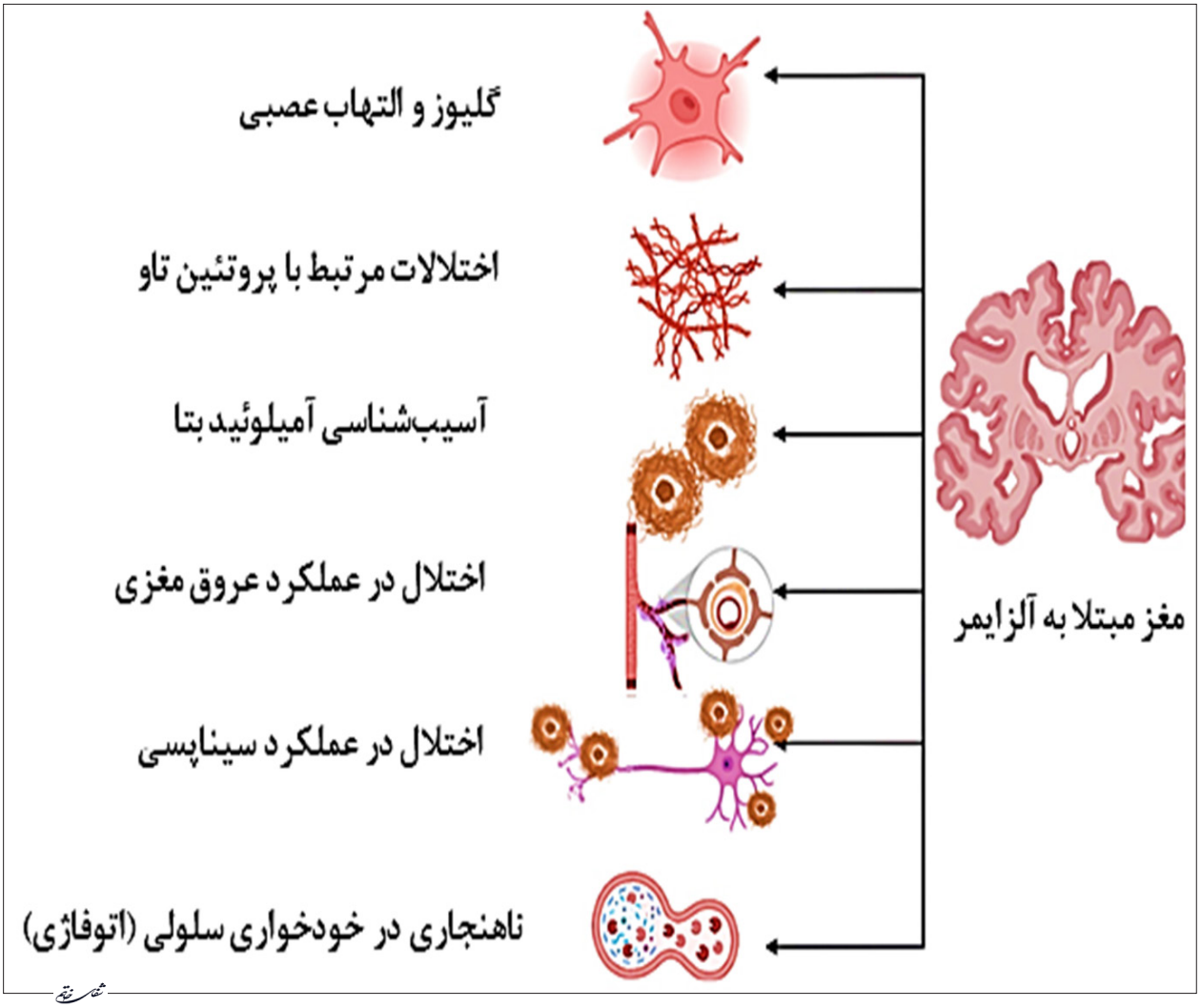
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]

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–های هدف، در زمینه آلزایمر به تحقیقات بیشتر برای بهره‌برداری کامل از پتانسیل درمانی آن‌ها نیاز دارد.

microRNAها و پاتوفیزیولوژی آلزایمر

تأثیر microRNAها بر تجمع پروتئین‌های آمیلوئید بتا و تائو

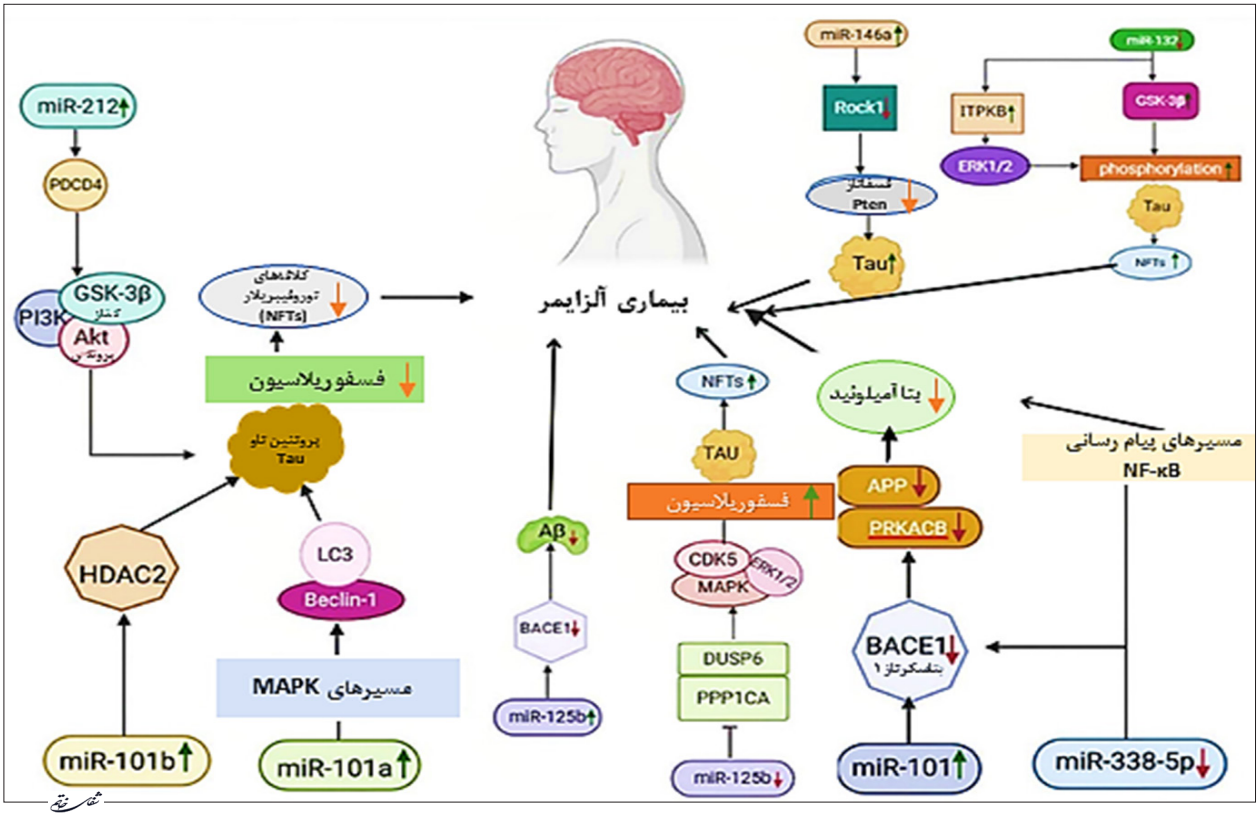
تظاهرات پاتولوژیک آلزایمر ارتباط نزدیکی با عدم تعادل متابولیسم APP و هایپرفسفوریلاسیون پروتئین تائو دارد، فرآیندهایی که ذاتاً توسط miRNAهای خاص تنظیم می‌شوند. یکی از جنبه‌های مهم که در



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

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]

مطالعات اخیر مورد بررسی قرار گرفته است، تاثیر microRNAها بر تجمع پروتئین‌های آمیلوئید بتا و تائو است. خود این تجمعات، منجر به پیشرفت و شدت و عوارض بیماری‌های نورودژنراتیو می‌شوند (تصویر ۲). به‌عنوان مثال، در نورون‌های hippocam-pal ، 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 انفعال و تداخل بین miRNA ها و متابولیسم آمیلوئید نقش کمک کننده)همکاری) miRNA ها 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. به‌عنوان مثال، حضور RNA باعث تحریک تجمع تائو و تشکیل موادی مانند اولیگومرها می‌شود که می‌توانند 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 کاهش فسفریله شدن غیرطبیعی این پروتئین افزایش دهد (۱۲). افزایش سطح miR-146a در بیماران مبتلا به آلزایمر منجر به تضعیف سیگنالینگ ROCK1-PTEN 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 به‌عنوان 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 فسفوریلاسیون تائو دارند، که نشان می‌دهد آن‌ها در فرآیندهای کلیدی که در پاتولوژی بیماری آلزایمر نقش دارند، درگیر هستند (۱۰). علاوه بر این، microRNA ها به نوبه خود می‌توانند با تأثیر بر روی فرآیندهای متابولیک و حرکت پروتئین‌ها در داخل سلول، به ایجاد ساختارهای تجمع یافتهٔ تائو کمک کنند (۲۰).



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

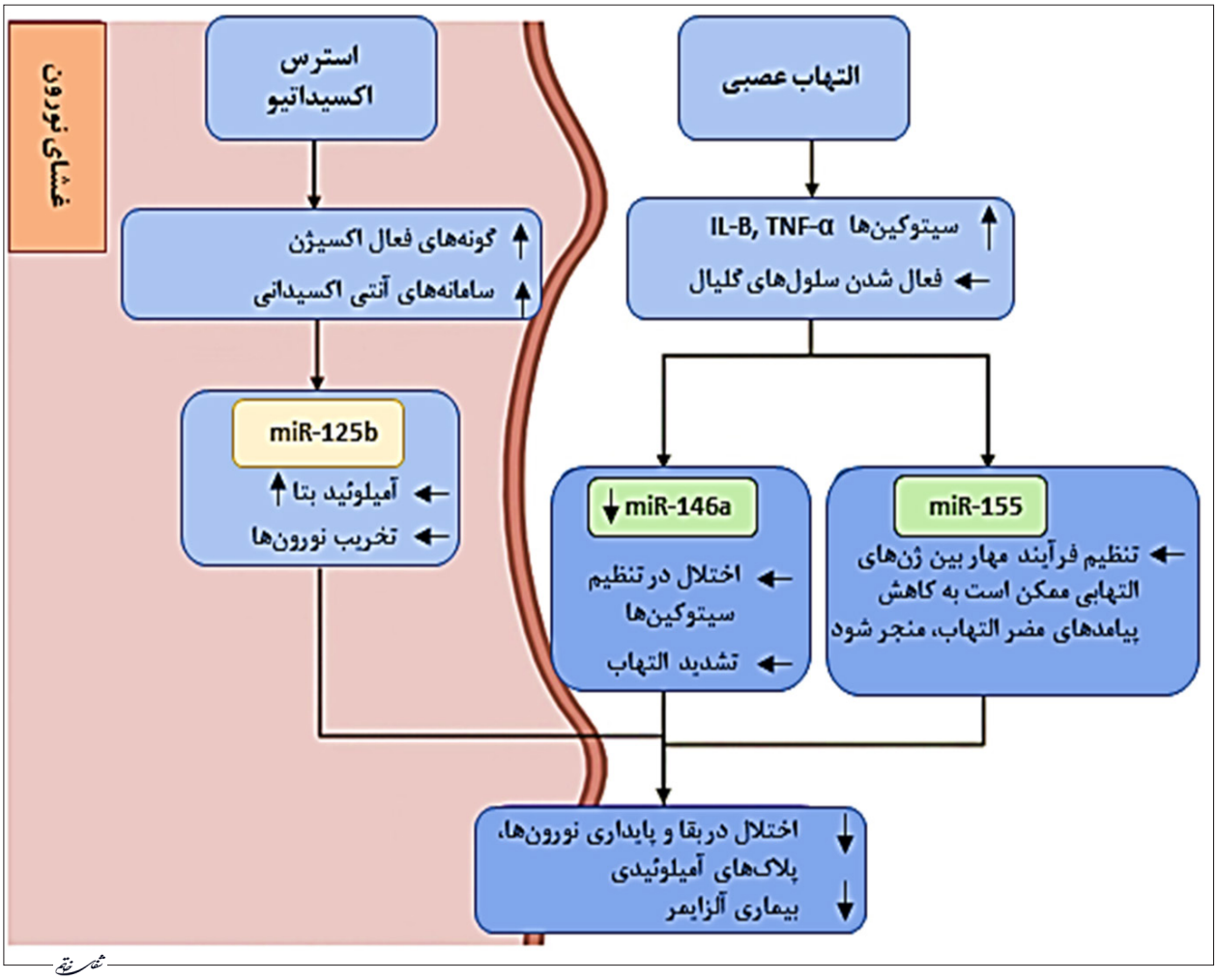
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]

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 (۲۳، ۲۲). 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 miRNA، بینش آسیب پذیری 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، miRNAها می‌توانند به کاهش آسیب‌های سلولی کمک کنند و به این ترتیب از پیشرفت علائم بیماری آلزایمر جلوگیری نمایند. استرس اکسیداتیو در بی نظمی مسیرهای متابولیک متعدد نقش دارد، با miRNAهای خاصی که با تعدیل پاسخ های 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، miRNAها با اثرگذاری بر سطوح آنتی‌اکسیدان‌ها و تنظیم تولید آن‌ها نیز به کنترل استرس اکسیداتیو در مغز کمک می‌کنند. مطالعات پیشین نشان داده است که miRNAها 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). miRNAها 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 miRNA 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 miRNA هایی 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).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]



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

تأثیر microRNAها بر عملکرد سیناپس‌ها و نورون‌ها

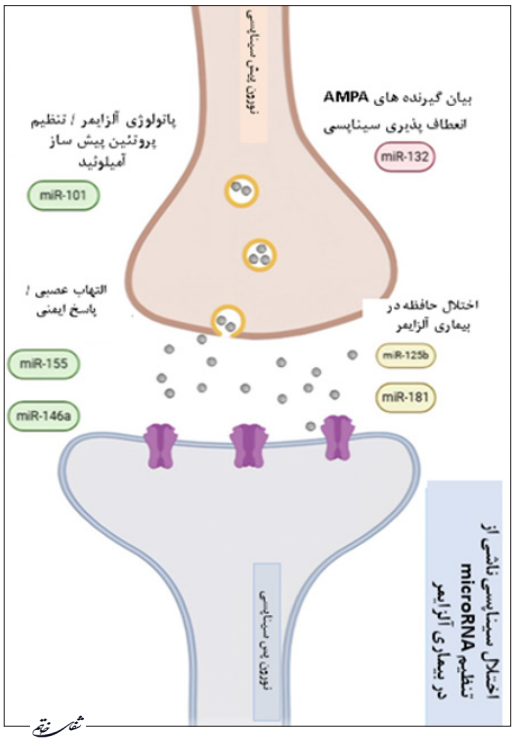
microRNAها نقش حیاتی در تنظیم عملکرد نورون‌ها و سیناپس‌ها ایفا می‌کنند. شواهد نشان داده است که تغییرات در بیان miRNAها می‌توانند به دگرگونی‌های قابل توجهی در پلاستیسیتی سیناپسی و عملکرد نورون‌ها منجر شود. این تغییرات ممکن است با اختلالات شناختی و حافظه مرتبط با بیماری آلزایمر، مرتبط باشند (تصویر ۴). 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-رسپتورها عمل می‌کند (۳۰). این عمل باعث تقویت پلاستیسیتی سیناپسی و بهبود فرآیندهای یادگیری و حافظه می‌شود. همچنین، تحقیقات نشان داده‌است که miR-181 می‌تواند به‌طور منفی بر پلاستیسیتی 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 microRNAها

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]

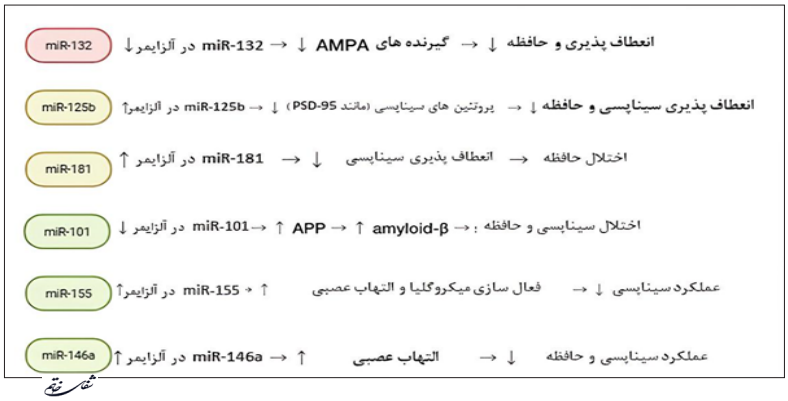
ممکن است نقش کلیدی در تنظیم چرخه‌های فیدبک پیچیده، داشته باشند که منجر به تنظیم متقابل mRNA ها و microRNAها می‌شود. این چرخه‌ها می‌توانند به حفظ هموستازی در نورون‌ها و پلاستیسیتی سیناپسی کمک کنند (۳۱). به‌ویژه در هیپوکامپ، که مرکز اصلی یادگیری و حافظه است، این مکانیسم‌ها می‌توانند تأثیر بسزایی بر عملکرد 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 Neuro-trophic Factor) به‌عنوان یک نوروفاکتور مهم می‌تواند منجر به تجزیه microRNAها شود و از این طریق به‌طور غیرمستقیم بر بیان پروتئین‌های مرتبط با پلاستیسیتی سیناپسی تأثیر بگذارد (۳۳-۳۲). تداخل در این مسیرها به ویژه در بیماری‌های نورودژنراتیو می‌تواند مشکلات قابل توجهی در سیستم عصبی ایجاد کند.

تاثیر microRNAها بر اتوفاژی در بیماری آلزایمر

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



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



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

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]

یک مهارکننده قوی اتوفاژی عمل می‌کند و با هدف قرار دادن پروتئین‌هایی مانند Stathmin و RAB5A موجب مهار این فرآیند می‌شود (۳۵). این دو microRNA نشان می‌دهند که چطور تعادل بین اتوفاژی و مهار آن ممکن است بر روند بیماری آلزایمر تأثیر بگذارد. علاوه بر این، microRNAهایی مانند miR-30a و miR-188-5p نیز به‌عنوان مؤلفه‌های کلیدی در تنظیم اتوفاژی از طریق تأثیر بر بیان پروتئین‌های مرتبط با این فرآیند شناخته شده‌اند. miR-30a می‌تواند اتوفاژی 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 اتوفاژی بر جنبه‌های شناختی بیماری آلزایمر است (۳۹). به‌علاوه، microRNAها همچنین می‌توانند با هدف قرار دادن پروتئین‌های کلیدی در اتوفاژی مانند ULK1 و Beclin1، اتوفاژی را تنظیم کنند. این موضوع نشان می‌دهد که microRNAها می‌توانند به‌عنوان یک روش مؤثر برای مداخله در مسیرهای اتوفاژی 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 بیافزاید. از سوی دیگر، مطالعات نشان داده است که اختلال در مسیرهای اتوفاژی می‌تواند منجر به تجمع پروتئین‌های سمی، نظیر پروتئین آمیلوئید بتا و پروتئین‌های هیپرفسفریله تائو در مغز شود که از ویژگی‌های بارز بیماری آلزایمر است. به‌عبارت دیگر، اتوفاژی در پاکسازی این پروتئین‌ها و حفظ تعادل میان آن‌ها نقش حیاتی دارد (۳۴). بنابراین، فهم بهتر نقش microRNA و اتوفاژی در پیشرفت بیماری‌های نورودژنراتیو می‌تواند به‌عنوان یک رویکرد جدید و امیدوارکننده در درمان بیماری‌های نظیر آلزایمر مطرح شود (۴۰).

microRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی

اهمیت microRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی در تشخیص زودهنگام و پیش‌بینی پیشرفت بیماری آلزایمر

اگرچه miRNAهای متعددی در مطالعات مختلف به‌عنوان 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 روش‌های تشخیصی دقیق‌تر فراهم کند. اخیرا microRNAها به طور فزاینده‌ای در بررسی آسیب‌شناسی‌های عصبی و به ویژه در تشخیص زودهنگام 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 به‌عنوان نشانگرهای زیستی (Biomarkers) قابل اعتماد در تشخیص و پیش‌بینی مسیر بسیاری 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 سیگنال‌دهی مرتبط با التهاب، که از طریق miRNAها تنظیم می‌شوند، می‌توانند روند پیشرفت بیماری آلزایمر را تحت تأثیر قرار دهند. برای مثال، miRNA-146a به‌عنوان 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 به‌عنوان 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 به‌عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه برای تشخیص زودهنگام 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. تاثیرات miRNAها در پیش‌بینی فرآیندهای بیماری بر اساس تغییرات در رسوبات آمیلوئید بتا و پروتئین‌های تائو به خوبی مستند شده است. چنین ناهنجاری‌هایی می‌توانند به‌عنوان 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

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]

سیگنال‌دهی انسولینی و سطح آمیلوئید β، که به‌عنوان یک علامت بارز از بیماری آلزایمر شناخته می‌شود، مرتبط است (۴۸). مبنای شناسایی این microRNAها می‌توانند به‌عنوان بیومارکرهای بالینی برای شناسایی مراحل اولیه بیماری مورد استفاده قرار گیرد (۴۹). سطح بالای miRNA-432 در بیمارانی که در مراحل اولیه‌ی آلزایمر قرار دارند، به‌عنوان 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 می‌توانند راه را برای استراتژی‌های درمانی جدید هموار سازد. در نهایت، پیشرفت‌ها در زمینه فنون نوین مانند نانوبیوسنسورها به دنبال شناسایی microRNAها هستند. به‌عنوان مثال، مطالعات اخیر به بررسی سنجش‌های الکتروشیمیایی برای تشخیص microRNAها توجه ویژه‌ای داده‌اند که می‌توانند 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 پیش بینی پیشرفت بیماری، و در کشف راه‌کارهای درمانی جدید نیز مورد استفاده قرار گیرند. به‌طور خاص، miR-34 و miR-149 به‌عنوان 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 (۵۱، ۲۶). ادغام داده‌های microRNA ها و داده‌های دیگر عرصه‌های "اومیکس" می‌تواند ابعاد جدیدی در تشخیص و درمان بیماری آلزایمر ایجاد کند. به‌عنوان 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 microRNA ها با اطلاعات بالینی می‌تواند به درک دقیق‌تر از رابطه بین بیان ژن‌ها و نشانه‌های بالینی بیماری کمک کند

بررسی microRNAهای موجود در مایع مغزی نخاعی و خون به‌عنوان نشانگرهای تشخیصی

در مطالعات اخیر، ناهنجاری‌های بیان miRNA، به ویژه در بافت مغزی و مایعات بیولوژیکی نظیر مایع مغزی- نخاعی و خون، به‌عنوان مسیرهای احتمالی در تشخیص زودهنگام بیماری مطرح شده‌اند (۴۴). بررسی miRNAها در مایع مغزی نخاعی و خون به‌عنوان شیوه‌ای غیر تهاجمی برای تشخیص زودهنگام آلزایمر از اهمیت بالایی برخوردار است. مطالعات اخیر نشان داده است که این بیومارکرها می‌توانند در تشخیص، پایش و حتی پیشگیری از پیشرفت بیماری نقش داشته باشند. با توجه به اینکه microRNAها به‌طور 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 به‌عنوان نشانگرهای تشخیصی استفاده شوند (۵۲). این یافته‌ها تأکید می‌کند که microRNAها می‌توانند به‌عنوان ابزارهای تشخیصی دقیق و غیر تهاجمی 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 به‌عنوان نشانگرهایی برای شناسایی بیماری آلزایمر ارائه شود. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد miRNAهای خاصی در خون به‌طور قابل توجهی در افراد مبتلا به آلزایمر تغییر می‌کنند و این تغییرات می‌توانند به بهبود دقت تشخیص کمک کنند (۵۳). به‌عنوان مثال، یکی از مطالعات نشان داده است که miR-27b در مایع مغزی نخاعی و خون بهترین عملکرد را به‌عنوان 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

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]

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، غیر تهاجمی 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 بی‌دردسر تر 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، ۵). 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-26a-5p، hsa-miR-107، و hsa-miR-26b-5p مورد بررسی قرار گرفتند و مشخص شد که در فرایندهای 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 دیگر، استفاده از miRNA (miRNA mimics) 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 (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 نورون‌ها نیز ضروری است. به عنوان مثال، مطالعه بر روی پروتئین‌های GPI- متصل به نورون‌ها 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 پلاستیسیتی 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 به عنوان دو miR-

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]

NA کلیدی در زمینه التهاب عصبی هستند که کاهش و افزایش این miRNAها می‌توانند به ترتیب منجر به تشدید و یا بهبود علائم بیماری شود (۶۰). به طور خاص، رویکردهای نوین درمان مبتنی بر miRNA ها می‌توانند 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 اولیگونوکلئوتیدهای 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 سلول های 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 مضر و در نتیجه محافظت از نورون‌ها شود (۶۷).

علاوه بر این، miRNAها می‌توانند به طور مستقیم بر روی مسیرهای بیوشیمیایی تأثیر بگذارند که در روند تجمع پروتئین‌ها دخیل هستند. به طور مثال، microRNAهای miR-125b و miR-146a به‌عنوان مولکول‌های تنظیم‌کننده التهاب عصبی شناخته می‌شوند و تغییرات آن‌ها در پاسخ به آسیب‌ها و استرس‌های اکسیداتیو می‌توانند به کاهش التهابات و در نتیجه بهبود شرایط نورون‌ها کمک کند (۶۸). بعلاوه، 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 می‌توانند 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 miRNA ها در زمینه بیماری‌های نورودژنراتیو هنوز در مراحل اولیه خود قرار دارد، اما شواهد نشان می‌دهند که این رویکردهای نوین می‌توانند 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 اتوفاژی

یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌هایی که از طریق تعدیل miRNAها قابل کنترل است، فرآیند اتوفاژی است. از آنجا که اختلال در اتوفاژی 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 اتوفاژی، می‌توانند به عنوان اهداف درمانی در استراتژی‌های جدید برای مدیریت بیماری‌های نورودژنراتیو، از جمله بیماری آلزایمر، مورد استفاده قرار گیرند. به ویژه،

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]

عدم تعادل در عملکرد microRNAها می‌تواند منجر به اختلال در اتوفاژی 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 اتوفاژی 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، شرایطی که منجر به افزایش بیان microRNAهایی مانند miR-30a می‌شود، می‌تواند اتوفاژی را تحت تأثیر قرار دهد و تجزیه سلولی را تسهیل نماید (۷۲). شواهد زیادی نشان می‌دهد که microRNAهای خاص در تنظیم ژن‌های وابسته به اتوفاژی و همچنین در ایجاد و پیشرفت بیماری آلزایمر نقش دارند. برای مثال، microRNA-155 به عنوان یک تنظیم‌کننده مثبت اتوفاژی در سلول‌های اندوتلیالی شناخته شده است و می‌تواند مسیر mTOR/Rheb را مهار کند، که این خود به طور غیرمستقیم بر روی اتوفاژی تأثیر می‌گذارد (۷۳). از طرفی، مطالعات اخیر نشان داده است که کاهش بیان ژن‌های کلیدی مربوط به اتوفاژی، مانند Beclin1 و Atg5، می‌تواند منجر به اختلال و نقص در روند اتوفاژی شود که در نهایت به مرگ سلولی و بیماری‌های نورودژنراتیو منجر می‌شود. به‌عنوان مثال، در مطالعاتی که بر روی مدل‌های حیوانی صورت گرفته، کاهش بیان Beclin1 منجر به کاهش اتوفاژی و افزایش پاتوژنزی در بیماری آلزایمر شده است (۷۴).

علاوه بر این، مطالعات نشان داده است که هدف‌گذاری بر روی microRNAهایی که توانایی مهار اتوفاژی را دارند، می‌تواند راهکارهای جدیدی را برای کاهش آتروفی عصبی و بهبود توانایی‌های شناختی در بیماران ایجاد کند (۴۰). به‌عنوان مثال، microRNA-299-5p به‌عنوان یک مهارکننده اتوفاژی با سرکوب به‌کارگیری 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 ژن های مرتبط با اتوفاژی می‌شوند می‌توان اتوفاژی را مهار و در نتیجه باعث کاهش اثرات منفی بیماری آلزایمر شد.

چنین یافته‌هایی بر اهمیت بیشتر مطالعات در زمینه microRNA-mi و اتوفاژی تأکید دارد، به‌خصوص با توجه به اهمیتی که آن‌ها در توسعه استراتژی‌های درمانی برای بیماری آلزایمر دارند. به کارگیری استراتژی‌های درمانی مبتنی بر microRNA برای بهبود اتوفاژی و کاهش آثار منفی بیماری‌های نورودژنراتیو می‌تواند مبنای جدیدی در درک و کنترل این اختلالات باشد (۷۴، ۴۰). بنابراین، با تمرکز بر عوامل افزایش‌دهنده و کاهش‌دهنده اتوفاژی به کمک microRNAها، می‌توان رویکردهای جدیدی برای درمان بیماری‌های نورودژنراتیو، بویژه آلزایمر طراحی کرد. جهت دستیابی به این هدف، باید به بررسی اثرات و مکانیسم‌های دقیق دخیل در تنظیم اتوفاژی و نقش microRNAها در این پروسه پرداخته شود.

چالش‌ها و محدودیت‌ها در استفاده از microRNA ها برای درمان آلزایمر

در درمان بیماری آلزایمر در سال‌های اخیر، microRNA ها به‌عنوان 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 از ورود درمان‌ها ی 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 به‌عنوان حامل‌های موثری 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 متغیّر 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

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]

،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 بالینی، نقش مهمی در پیشرفت و نوآوری در زمینه درمان‌ها ی مبتنی بر microRNAها 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 microRNA ها 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.

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 Shefaye 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, Jolivette 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-

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]

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. Siahkouhian 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. Paskeh MDA, Salehi Z, Ghayeghran AR, Balighiyeh H. 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

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]

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, MinhaoWu 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 and 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-Carlgren N, Palmqvist S,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]

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 and 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-kB-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.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]

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.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.66224/shefa.14.3.113]