if available

THE FIRST INTERNATIONAL CONGRESS ON HEALTH SERVICES TRANSFORMATION

اولین کنگره بین المللی تحول خدمات سلامت

۲۷ و ۲۸ مهر ماه

Code: 1457



میکروRNAهای درمانیِ منتقل‌شده توسط اگزوزوم‌ها در بیماری آلزایمر: از مکانیسم‌های مولکولی تا پتانسیل تشخیصی و درمانی

شبنم کرمانی *

۱. استادیار، گروه زیست شناسی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

shabnamkermani@iau.ac.ir

مقدمه

از دست رفتن نورون‌ها، تجمع پروتئین‌های نامطلوب و کاهش شدید شناختی از نشانه های بیماری آلزایمر می باشد. با توجه به چالش های مهم در استفاده از سلولهای بنیادی، راهکار درمانی نوین و بدون سلول، استفاده از اگزوزوم‌های حامل میکرو RNAست؛ که دلیل آن، پایداری، قابلیت انتقال بین‌سلولی، افزایش نفوذپذیری به سد خونی مغزی وتحریک کم سیستم ایمنی می باشد. هدف این مطالعه مروری، بررسی مکانیسم‌های عمل، پتانسیل تشخیصی و کاربردهای بالقوه بالینی اگزوزوم‌های حاوی میکروRNAهای درمانیِ آلزایمرمی باشد.

روش ها

این مطالعه مروری با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر مانند PubMedو Google Scholarبا کلیدواژه‌های Alzheimer's disease، microRNA، Exosomes، Molecularly targeted therapy، Drug delivery systemsصورت گرفت. تمامی مقالات انتخاب‌شده در بازه زمانی ۲۰۱۶ تا ۲۰۲۶ و به زبان انگلیسی منتشر شده بودند. چارچوب مورد نظر شامل مقالاتی با موضوع miRNAهای اگزوزومی، سیستم های انتقال دارویی و راه های نوین درمان آلزایمر پایه گذاری شده بود. پس از حذف مقالات تکراری یا نامرتبط مقالاتی که بیشترین انطباق را با چارچوب پژوهش داشتند، انتخاب شدند. سپس متن کامل مقالات منتخب، بررسی، تجزیه و تحلیل و سازماندهی گردید.

یافته ها

miRNAها RNAهای کوتاه و غیرکدکننده ۱۸تا ۲۵ نوکلئوتیدی هستند که با اتصال به mRNA، می توانند باعث تخریب یا مهار ترجمه شده، بیان ژن هایی که در تکامل نورونی، عملکرد سیناپسی و هموستاز مغز نقش دارند را تنظیم کنند. اختلال در آنها موجب تغییر بیان ژن شده و در پاتوفیزیولوژی آلزایمر مؤثرند. miRNAها از طریق اگزوزوم‌ها و سایر وزیکول‌های خارج‌سلولی به مایعات بدن منتقل شده و در ارتباط بین‌سلولی نقش دارند. در عملکرد داخل سلولی، miRNAها به‌عنوان واسطه‌های ارتباط بین سلولی عمل می‌کنند و از طریق اگزوزوم‌ها وارد مایعات خارج سلولی و گردش خون می شوند، در حالی که miRNAهای خارج سلولی توسط سلول‌های گیرنده جذب شده و می‌توانند عملکرد و بیان ژن آن‌ها را تغییر دهند. ازاین‌رو، miRNAهای اگزوزومی می‌توانند به‌عنوان بیومارکرهای بالقوه و ابزارهای ارتباط سلولی در آلزایمر مورد استفاده قرار گیرند.

miRNAهای اگزوزومی به‌دلیل محافظت توسط غشای دولایه اگزوزومی، پایداری بالا در مایعات زیستی و قابلیت انتقال بین سلولی و عبور از سد خونی–مغزی، نشانگرهای زیستی بالقوه‌ای برای تشخیص و پایش زودهنگام آلزایمر محسوب می‌شوند، مایع مغزی–نخاعی CSF و خون از منابع اصلی بررسی این miRNAها هستند؛ CSFاطلاعات اختصاصی‌تری از سیستم عصبی ارائه می‌دهد، اما نمونه‌گیری آن دشوار و تهاجمی است، درحالی‌که خون دسترسی آسان‌تری دارد ولی به‌دلیل ناهمگونی اگزوزوم‌ها، اختصاصیت کمتری دارد. در این میان، اگزوزوم‌های مشتق از نورون‌ها و سلول‌های گلیال با استفاده از نشانگرهای اختصاصی، امکان شناسایی دقیق‌تر miRNAهای مرتبط با آلزایمر را فراهم می‌کنند miRNAشایع با بیان افتراقی در بیماری آلزایمر شامل miR-125b، miR-146a، miR-193b، miR-185-5p، miR-29b/c و miR-21-5pمی باشند. مطالعات نشان می‌دهند که miRNAهای اگزوزومی، به‌ویژه miR-125bو miR-146a، پتانسیل بالایی برای تشخیص زودهنگام و غیرتهاجمی بیماری آلزایمر دارند.

اثر بر پاتولوژی آلزایمر	هدف/مسیر مولکولی	miRNA اگزوزومی	مسیر پاتولوژیک
کاهش بیان APP و در نتیجه کاهش تولید و تجمع Aβ	هدف‌گیری mRNA مربوط به APP	miR-20a-5p, miR-193b, miR-16, miR-185-5p	تولید و تجمع Aβ
کاهش تولید پپتید Aβ	مهار BACE1 از طریق اتصال به ناحیه 3'UTR mRNA	miR-29a/b/c, miR-342-5p, miR-15b, miR-328, miR-338-5p	
کاهش miR-193b اگزوزومی با افزایش Aβ42 همراه است	هدف‌گیری APP	miR-193b	
کاهش miR-16 با شروع زودهنگام آلزایمر مرتبط گزارش شده است	هدف‌گیری APP	miR-16	
افزایش فسفوریلاسیون تائو و آسیب نورونی	فعال‌سازی GSK-3β و CDK/2, ERK1/2 و مهار PP1CA و DUSP6	miR-125b	پاتولوژی تائو و تشکیل NFT
کاهش فسفوریلاسیون تائو و اثر محافظتی احتمالی	مهار GSK-3β	miR-137-3p, miR-23b-3p	
کاهش آن‌ها با تشدید پاتولوژی تائو و اختلال سیناپسی همراه است	تنظیم مسیرهای مرتبط با تائو و عملکرد سیناپسی	miR-132/212	
افزایش فسفوریلاسیون تائو؛ مهار آن با کاهش تائوی فسفریله و بهبود عملکرد حافظه همراه گزارش شده است	مسیر ROCK1/PTEN/GSK-3β	miR-146a	
تقویت التهاب عصبی؛ مهار آن می‌تواند پاسخ التهابی را کاهش دهد	تنظیم مسیرهای التهابی و افزایش IL-6 و IL-1β، TNF-α	miR-125b	التهاب عصبی
تعدیل فعالیت میکروگلیا، افزایش پاکسازی Aβ و اثر ضدالتهابی و محافظتی احتمالی	تنظیم NF-κB و فعالیت میکروگلیا	miR-146a	
تقویت عملکرد BBB؛ کاهش miR-132 اگزوزومی ممکن است با کاهش VE-cadherin و اختلال BBB همراه باشد	انتقال از طریق اگزوزوم‌های نورونی به سلول‌های اندوتلیال و افزایش VE-cadherin	miR-132	سد خونی–مغزی (BBB)

در میان miRNAهای اگزوزومی، miR-185-5p، miR-193bو miR-29b/cتولید پپتیدهای آمیلوئید-بتا Aβ را کاهش می‌دهد، که افزایش آنها در مغز بیماران آلزایمری مشاهده می‌شود miR-125bو miR-146aبا فرایندهایی مانند التهاب عصبی، اختلال عملکرد سیناپسی، مرگ نورونی و فسفوریلاسیون بیش‌ازحد پروتئین Tau ارتباط دارند. miR-223، miR-124-3pو miR-132-3pاز طریق تنظیم مسیرهای PTEN/PI3K/Akt، ApoE/Aβو Ras/Akt/GSK-3βبه‌ترتیب می توانند باعث تقویت بقای نورونی، کاهش آسیب آمیلوئیدی و بهبود عملکرد سیناپسی شوند.

نتیجه گیری

اگزوزوم‌ها و miRNAهای اگزوزومی با تنظیم مسیرهای مرتبط با APP/BACE1، متابولیسم آمیلوئید بتا، فسفوریلاسیون تائو، التهاب عصبی، یکپارچگی سد خونی–مغزی BBBو عملکرد سیناپسی در پاتوفیزیولوژی آلزایمر نقش دارند. تغییرات miRNAهای اگزوزومی در خون و CSFو قابلیت انتقال بالقوه برخی اگزوزوم‌ها از BBB، ظرفیت آن‌ها را به‌عنوان بیومارکرهای تشخیصی و ناقل‌هایی با پتانسیل درمانی مطرح می‌کند. تغییر بیان miRNAها ممکن است در اختلال سیناپسی و کاهش یادگیری و حافظه در آلزایمر نقش داشته باشد. بااین‌حال، استانداردسازی جداسازی و ارزیابی miRNAهای اگزوزومی و اعتبارسنجی بالینی در مطالعات بزرگ‌مقیاس برای توسعه کاربردهای تشخیصی و پتانسیل درمانی ضروری است.

رفرنس ها

1. Basavaraju M, de Lencastre A. Alzheimer's disease: presence and role of microRNAs. Biomol Concepts. 2016;7(4):241-252.
2. Alhenaky A, Alhazmi S, Alamri SH, Alkhatabi HA, Alharthi A, Alsaleem MA, et al. Exosomal microRNAs in Alzheimer's disease: unveiling their role and pioneering tools for diagnosis and treatment. Clin Med (Basel). 2024;13:6960.
3. Zhou H, Liu Y, Li K, Mou S, Cao X, Chen Q. The role of exosome-miRNA as biomarkers of Alzheimer's disease: a systematic review of case-control and longitudinal studies. Actas Esp Psiquiatr. 2026;54(2):556-567.