

Investigation of miRNAs and mRNAs in mesenchymal stem cells for cardiovascular diseases

Fatemeh Mansouri^{1,2*}

1 Department of Genetics and Immunology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

2 Cellular and Molecular Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

* Corresponding Author:
mansouri1600@hotmail.com
_mansouri_f@umsu.ac.ir

Abstract

Introduction: The prevalence of cardiovascular disease (CVD) is rising with increasing age and global population growth. Cellular, molecular, and physiological changes in the heart and blood vessels contribute to the progression of CVD. Understanding the precise molecular pathways underlying heart disease can facilitate early diagnosis and the development of effective treatments. Accurate diagnostic biomarkers, such as microRNAs (miRNAs), are valuable for clinical applications. This study aimed to identify miRNAs and their target genes associated with cardiovascular disease.

Methods: Differentially expressed miRNAs and their gene targets were identified using the GEO and miRDB databases, applying statistical thresholds of $p < 0.01$ and $\log_2FC \geq 1$. MiRNAs showing the most significant expression changes related to angiogenesis were selected for further analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed using XLSTAT version 2016 to evaluate the sensitivity and specificity of selected miRNAs. The study was approved by the Ethics Committee of Iran (IR.UMSU.REC.1398.327).

Results: Statistical analysis revealed 370 miRNAs with altered expression: 180 were upregulated, 120 were downregulated, and the remainder showed no significant change. Pathway analysis indicated that several miRNAs are involved in key processes, including angiogenesis, hypoxia, and apoptosis. Specifically, miR-665, miR-216a-5p, and miR-34a were identified as critical regulators of angiogenesis. ROC analysis for these miRNAs yielded an area under the curve (AUC) of 0.86, with a specificity of 0.89 and a sensitivity of 0.87.

Conclusion: Identifying altered miRNAs and their target genes provides insights into the molecular mechanisms of cardiovascular disease and may enhance the therapeutic potential of stem cell-based treatments. These miRNAs could serve as promising biomarkers and targets for novel therapeutic strategies in CVD.

Keywords: Cardiovascular Diseases, MicroRNAs, Angiogenesis, Biomarkers, Diagnostic, Apoptosis

How to cite this article: Mansouri F. Investigation of miRNAs and mRNAs in mesenchymal stem cells for cardiovascular diseases. Alborz University Medical Journal 2026; 15 (7) : 94-102

بررسی miRNA و mRNA در سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بیماری‌های قلبی - عروقی

چکیده

مقدمه: شیوع بیماری قلبی عروقی با افزایش سن و افزایش جمعیت جهان در حال گسترش است. تغییرات سلولی، مولکولی و فیزیولوژیکی در قلب و عروق منجر به بیماری‌های قلبی می‌شود. بررسی مسیرهای پاتوژنز دقیق مولکولی بیماری قلب، تشخیص زودهنگام و درمان مؤثر برای بیماری را فراهم می‌کند. شناسایی بیومارکرهای حساس تشخیصی برای کاربردهای بالینی بسیار ارزشمند و مؤثر است. مطالعه حاضر با هدف یافتن miRNAها و اهداف آنها انجام شد.

فاطمه منصوری^{۱*}

روش کار: مجموعه miRNA و اهداف ژنی آنها در بیماری از پایگاه اطلاعاتی GEO و miRDB با بررسی آماری $p < 0.01$ و $\log FC \#1$ مشخص شدند. miRNAهای دارای بیشترین تغییر بیان در آنژیوژنز انتخاب شدند. آنالیز منحنی ROC برای حساسیت و ویژگی miRNAها در نرم‌افزار XLSTAT نسخه ۲۰۱۶ انجام شد.

یافته‌ها: نتایج آنالیز آماری نشان داد که ۳۷۰ miRNA دارای بیان متفاوت هستند. از این تعداد ۱۸۰ miRNA افزایش بیان و ۱۲۰ miRNA کاهش بیان معنی‌دار و بقیه بدون تغییر معنی‌دار بوده‌اند. تجزیه و تحلیل مسیرهای مولکولی نشان داد که تعدادی از این miRNAها در فرایندهای مختلف مانند آنژیوژنز، هیپوکسی، آپوپتوز نقش دارند. همچنین مشخص شد که miR-665، miR-216a-5p و miR-34a در آنژیوژنز اهمیت دارند. برای این miRNAها آنالیز ROC سطح زیر منحنی ۰/۸۶ با ویژگی ۰/۸۹ و حساسیت ۰/۸۷ تعیین شد.

نتیجه‌گیری: شناسایی تغییرات miRNA و اهداف ژن‌های درگیر آنها می‌تواند اثرات درمانی سلول‌های بنیادی را افزایش دهد و به‌عنوان روش مؤثر در درمان بیماری‌های قلبی - عروقی در نظر گرفته شوند.
واژه‌های کلیدی: بیماری قلبی - عروقی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، mRNA، miRNA

۱ گروه ژنتیک و ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران
۲ مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

* نویسنده مسئول:

mansouri1600@hotmail.com

mansouri_f@umsu.ac.ir

مقدمه

بیماری‌های قلبی-عروقی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های همه کشورهای جهان است و علیرغم پیشرفت‌های اخیر میزان بستری و مرگ و میر ناشی از این بیماری‌ها در حال افزایش است (۱). شیوع و بروز بیماری‌های قلبی با افزایش سن، وضعیت خواب و تغذیه، وزن و برخی بیماری‌ها مانند دیابت افزایش می‌یابد (۲، ۳). این مسئله برای سلامت عمومی نگران‌کننده است و شیوع بیماری در مردان بیشتر از زنان است. تغییرات مولکولی و فیزیولوژیکی درون سلولی منجر به آسیب به قلب و عروق، اریتمی‌کشنده، مرگ ناگهانی، انوریسم، نارسایی و سکته قلبی می‌شود (۴). مداخلات بالینی در پاسخ به کاهش عوارض ایجاد شده فقط تا حدودی از روند پیشروی بیماری جلوگیری می‌کند. روش‌های درمانی مختلف شامل استفاده از انواع داروها، جراحی و تزریق سلول بنیادی در دسترس هستند. اساس درمان‌ها کاهش درد و علائم بیماری، بهبودی ظرفیت عملکردی قلب و کیفیت زندگی می‌باشند (۵). بررسی مکانیسم و عوامل مولکولی در این بیماری از اهمیت بالایی برخوردار است. از طرفی شناخت ژنها و مولکول‌های کوچک مانند miRNA ها مکانیسم‌های اهداف آنها در سطح ژنی را در تنظیم همه فرایندهای سلولی، رشد و تکثیر سلولی را نشان داده است و امروزه به عنوان مارکرهای قدرتمند از آنها استفاده می‌شود (۶). انواع بسیار زیادی از miRNA ها در سلول‌ها و بافت‌های مختلف بدن وجود دارد (۷). آنها توسط سلول‌ها در سطح خون آزاد می‌شوند و با پاتوژن‌های بیماری ارتباط داشته و نقش بسیار مهمی را در بسیاری از فرایندهای بیولوژیک و تمایز سلول‌ها همچون چرخه سلولی، آپوپتوز، تکامل و متابولیسم سلولی در بیماری‌های قلبی دارند (۸، ۹). مصرف بیش از حد کالری و اختلالاتی که در عملکرد انرژی قلب به وجود می‌آید، سبب آسیب به DNA می‌شود و این تغییرات در متابولیسم قلبی سبب کاهش عملکرد آن می‌گردد (۱۰). یکی از مشکلات قلبی متعاقب سکته قلبی عدم ترمیم و بازسازی سلول‌های نواحی درگیر و کمبود سلول‌های سالم است. جایگزینی و ترمیم سلول‌های قلبی آسیب دیده با استفاده از سلول‌های بنیادی منجر به کاهش نارسایی قلبی می‌شود (۱۱). مزایای استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان بیماران سکته‌های قلبی به گونه‌ای توسعه یافته که نتایج امیدوارکننده و تحولات جدیدی در درمان بیماری‌های قلبی رخ خواهد داد (۱۲). در مطالعات مختلف استفاده از سلول‌های بنیادی، درمان‌های پرو انژیوژنیک و داروهای بر اساس miRNA ها موجب کاهش اندازه منطقه

آسیب دیده، بازسازی عملکرد قلب و سبب رگزایی در منطقه ایسکمی قلب شده است (۱۳).

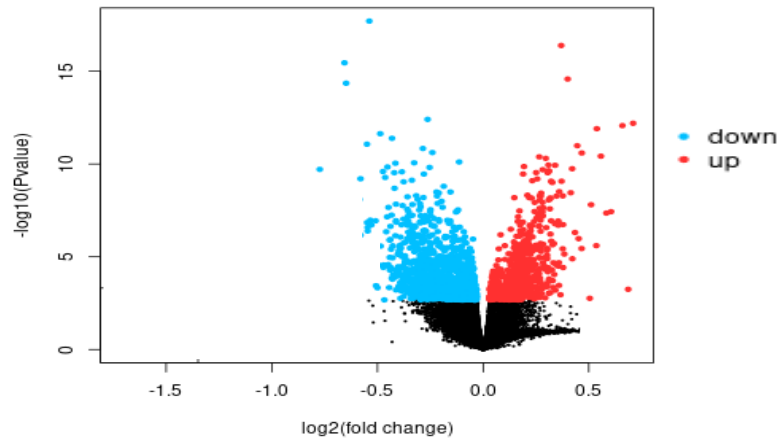
در این تحقیق هدف اصلی شناسایی miRNA ها و پیش‌بینی اهداف بالقوه آن‌ها در روی mRNA ها در بیماری قلبی است، تا امکان شناخت بهتر طیف وسیعی از miRNA ها و اهداف آنها بر روی مناطق خاص ژنومی در سلول‌ها فراهم آید. بنابراین miRNA ها و شناسایی تغییرات آنها می‌تواند اثرات درمانی سلول‌های بنیادی را افزایش دهد و روش موثری در درمان بیماری‌های قلبی-عروقی باشد (۱۴، ۱۵). در این مطالعه با استفاده از آنالیزهای بیوانفورماتیکی تغییرات احتمالی پروفایل بیان ژنها و miRNA مرتبط با بیماری قلبی-عروقی بررسی شد. این یافته‌ها در تعیین ویژگی بیماری دارای اهمیت است و معرفی آنها به عنوان ژن‌های موثر در درمان بیماری قلبی-عروقی با کمک سلول‌های بنیادی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

روش کار

مجموعه داده‌های ژن‌های دارای تفاوت بیان با بررسی پارامترهای آماری در پایگاه GEO (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>) و داده‌های miRNA های مرتبط از پایگاه miRDB (<http://mirdb.org>) و نحوه توزیع بیان متفاوت برای داده‌ها با نمودار آتشفشانی نشان داده شد. آنالیز بیوانفورماتیکی تغییرات احتمالی پروفایل miRNA و اهداف آنها بررسی شدند. miRNA های دارای تفاوت بیان با بررسی پارامترهای آماری $\log_{FC}\#1$ و $p < 0.01$ مشخص شدند. چند miRNA کاندید و اهداف فرایندهای بیولوژیکی آنها تعیین شد. miRNA های کاندید با کمک پایگاه‌های اطلاعاتی مانند پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed, Scopus برای بررسی‌های بیشتر انتخاب شدند. در این راستا از مطالعات مختلف و مقالاتی که دارای اطلاعات و متن کامل بودند استفاده شده است. آنالیز آماری با کمک نرم افزار SPSS نسخه ۲۰۱۶ و برای ترسیم منحنی ROC در نرم افزار XLSTAT نسخه ۲۰۱۶ جهت بررسی حساسیت و اختصاصیت استفاده شد و نمودار آن رسم شد.

یافته‌ها

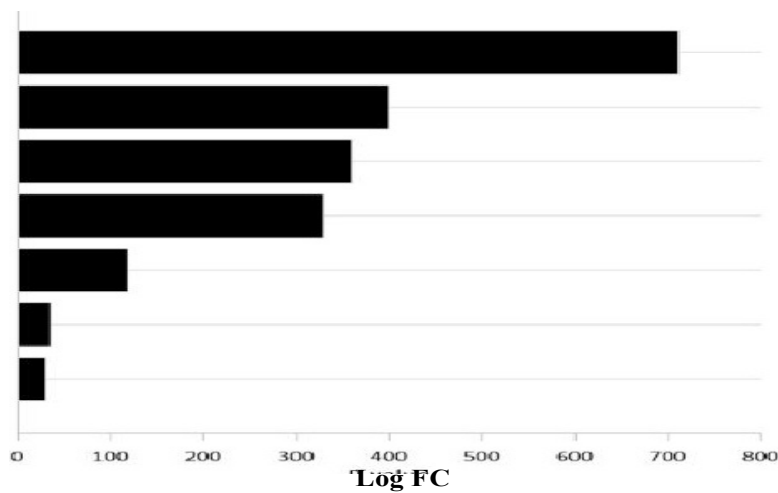
بررسی miRNA دارای بیشترین تغییر بیان نشان داد که ۳۷۰ miRNA بیان متفاوت دارند که از این تعداد ۱۸۰ miRNA افزایش بیان و ۱۲۰ miRNA کاهش بیان معنی دار و بقیه بدون تغییر معنی دار را نشان داده‌اند. نحوه توزیع بیان متفاوت برای داده‌ها در نمودار آتشفشانی نشان داده شد (شکل ۱).



شکل ۱- نمودار آتشفشانی miRNA های درگیر در بیماری قلبی_عروقی. miRNA های دارای افزایش بیان با رنگ قرمز، بدون تغییر با رنگ سیاه و دارای کاهش با رنگ آبی مشخص شده است.

شد. این miRNA در تنظیم فرایندهای بیولوژیکی مانند تقسیم سلولی و تمایز، آپوپتوز، آنژیوژنز، هیپوکسی، تنظیم کانالهای کلسیم، سیگنالینگ رسپتورهای سلول T,B و متابولیسم سلولی نقش دارند (شکل ۲).

در این مطالعه با استفاده از آنالیزهای بیوانفورماتیکی تغییرات احتمالی پروفایل بیان miRNA و اهداف ژنی آنها در رابطه با بیماری قلبی_عروقی بررسی شد و به معرفی آنها به عنوان ژنهای مؤثر در این بیماری پرداخته



شکل ۲- اهداف miRNA در تنظیم فرایندهای بیولوژیکی سلولهای قلبی_عروقی. miRNA درگیر در اندوتلیال عروق و آنژیوژنز نقش زیادی هستند

miR-216a-5p و miR-221-3p و اهداف ژنی آنها مشخص شدند (جدول ۱).

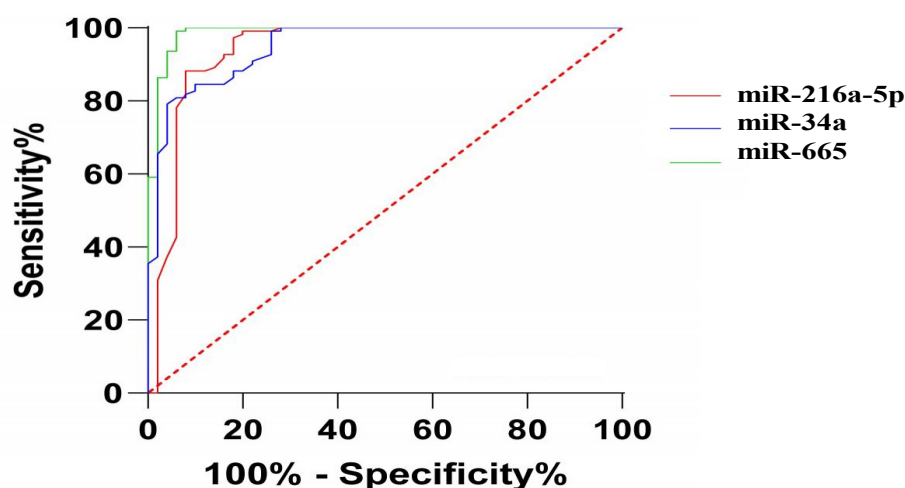
با بررسی انجام شده بر روی miRNA های دارای تغییر در این تحقیق، چند miRNA مؤثر در آنژیوژنز به نام miR-34a، miR-204، miR-665

جدول ۱- عملکرد و اهداف ژنی چند miRNA

Function	Gene Target	MiRNAs
Mediate capillary rarefaction	HIF1A/VEGF	MiR-34a
Improve EC proliferation and angiogenesis	CD34	MiR-665
Maintaining angiogenesis	PTEN	MiR-216a-5p
Modulation of angiogenesis	HIF1A	MiR-221
Contribute to endothelial dysfunction and anti-angiogenic	SIRT1	MiR-204

miRNA یک شکل رسم کرد. سطح زیر منحنی ۰/۸۶ با ویژگی ۰/۸۹ و حساسیت ۰/۸۷ با ضریب اطمینان ۰/۹۵ تعیین شد (شکل ۳).

برای سه miRNA شامل miR-665، miR-34a، miR-216a-5p آنالیز ROC در نرم افزار XLSTAT نسخه ۲۰۱۶ جهت بررسی حساسیت و ویژگی استفاده شد و نمودار آن رسم شد. این نرم افزار برای هر سه



شکل ۳- نمودار منحنی راک برای سه miRNA شامل miR-665-miR-34a-miR-216a-5p

بحث

شیوع بیماری قلبی-عروقی با افزایش سن و افزایش تعداد افراد مسن در جمعیت کشورها در میان زنان و مردان در حال گسترش است. بیماری باعث کاهش کیفیت زندگی و تحمیل هزینه‌های سنگین به سیستم بهداشت و درمان و افزایش بار مالی جهت مراقبت‌های بهداشتی به جامعه می‌شود (۳). شناختن عوامل مولکولی و تغییرات آنها در سلول‌ها، پاتوژنز دقیق این بیماری، تشخیص بررسی مکانیسم‌های زود هنگام و درمان موثر

برای این بیماری از اهمیت بالایی برخوردار است (۱۵). شناسایی ژن‌ها و اهداف آنها و بدست آوردن بیومارکرهای کلیدی در این بیماری برای کاربردهای بالینی بسیار ارزشمند و موثر است. miRNAها در نواحی دچار مشکل قلبی اثر می‌گذارند و برخی از آنها باعث کاهش آپوپتوز سلول‌های قلبی و بازسازی بافت قلب و کاهش رگ‌زایی می‌گردند. سکنه منجر به تخریب بافت قلب شده و در طی این تخریب نازک شدن و گشادی دیواره بطن، آپوپتوز و فیبروز بافت قلبی ایجاد می‌شود (۱۶). با بررسی

ایجاد رگ‌زایی از طریق تنظیم هدفمند فاکتور القای هیپوکسی (HIF1A) می‌گردد. بنابراین بیان miR-221-3p نقش مهمی در تعدیل رگ‌زایی در مشکلات قلبی دارد (۲۳).

بیان miR-216a-5p به عنوان یک پروانژیوتیک نقش مهمی در رگ‌زایی دارد (۲۴). به عبارتی حذف توالی ژنتیکی miR-216a-5p با اختلال در عملکرد میکروواسکولار قلب مرتبط است. در یک مدل آزمایشگاهی نشان داده شده که حذف miR-216a-5p منجر به کاهش اکسیژن رسانی میوکارد و شروع زودرس بیماری قلبی می‌شود. این اختلال عملکرد در آنژیوتیک سلول‌ها با هدف قرار دادن مستقیم beclin-1 (BECN1) و phosphatase and tensin homolog (PTEN) انجام می‌شود. اگرچه نقش PTEN در سلول‌های اندوتلیال‌ها به اندازه کافی مشخص نشده است (۲۵). اما خاموش کردن miR-216a-5p منجر به کاهش بیان PTEN و کاهش تراکم مویرگی و افزایش اتوفاژی می‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که miR-216a-5p برای حفظ رگ‌زایی ضروری است (۲۴).

همچنین نشان داده شد که miR-34a با هدف قرار دادن HIF1A/VEGF مسیر مویرگی شدن را کنترل می‌کند. بیان افزایش یافته miR-34a در بیماران مبتلا به اختلال تحمل گلوکز، پیش‌دیابت و سندروم متابولیک مبین نقش اساسی آنها در ایجاد رگ‌زایی است (۲۶). Yu و همکاران نشان دادند که miR-665 نقش مهمی در تنظیم التهاب و استرس اکسیداتیو دارد miR-665. به ناحیه 3' UTR فیبرونکتین نوع III متصل می‌شود و سبب کاهش AMP-activated protein kinase alpha (AMPKα) شده و بدین ترتیب سبب تنظیم التهاب و استرس اکسیداتیو می‌شود (۲۷، ۲۸).

miR-204 در سلول‌های اندوتلیال‌ها با سرکوب SIRT1 و کاهش پروتیین Caveolin-1 از طریق افزایش استرس شبکه آندو پلاسمی و اختلال در شل شدن عروق به اختلال عملکرد اندوتلیال کمک می‌کند. در پاسخ به استرس قلبی در یک مدل موشی miR-204 با تعدیل سیگنال دهی مانع از هیپرتروفی قلب و سبب محافظت از قلب می‌شود. این بدین معنی است که در زمان استرس همودینامیک، miR-204 یک پتانسیل ضد رگ‌زایی در بیماری قلبی برای محافظت از قلب دارد (۲۹، ۲۲). این یافته‌ها نقش‌های مختلف miRNA‌های موثر در رگ‌زایی را نشان می‌دهند. برخی از آنها به اختلال عملکرد اندوتلیال کمک می‌کنند در حالی که برخی دیگر اثرات محافظتی در شرایط استرس دارند.

فرآیندهای مولکولی و سلولی سیستم قلبی-عروقی می‌توان به اهمیت تغییرات miRNA‌ها به عنوان عوامل تنظیم کننده در فرایندهای سلول پی برد و اختلال در تنظیم آنها باعث ایجاد تغییرات در سلول‌ها و بافت‌ها و انواع بیماری‌های قلبی-عروقی می‌گردد (۱۷).

تغییر سطح برخی miRNA‌ها در مطالعات گذشته توسط محققین نشان داده شده است و مشخص شده که که میزان بیان miR-21, miR-16, miR-19, miR-92a, miR-195, miR-1 در سکتة قلبی افزایش می‌یابد (۱۸، ۱۶، ۱۰).

به همین جهت هدف این پژوهش بررسی ژنهای درگیر در بیماران قلبی به منظور درک بهتر مکانیسم‌های مولکولی ایجاد شده و معرفی بیومارکرهای احتمالی برای این بیماری است. در این پژوهش با استفاده از آنالیز بیوانفورماتیک ژنهای درگیر در سکتة قلبی بدست آمد و مشخص شد که این ژنها بیشتر در مسیرهای آنژیوتنز، القا هیپوکسی، نکروز، آپوپتوز، مسیر کانال کلسیم، مسیر سیگنالینگ گیرنده سلول B و T و سایر مسیرها نقش دارند. از سوی دیگر مسیر آنژیوتنز در بیماری قلبی حائز اهمیت است، لذا در این مطالعه miRNA‌های موثر در آنژیوتنز بررسی شدند. miR-216a-5p, miR-221-3p, miR-34a که دارای اهمیت بالاتری بودند انتخاب شدند و نمودار حساسیت و اختصاصیت برای آنها رسم شد. آنژیوتنز عروق کرونر نقش مهمی در حفظ عروق و پرفیوژن قلب در پاسخ به شرایط پاتولوژیک و فیزیولوژیک دارد. اختلال در عروق کرونر به ویژه کاهش مویرگ، با هیپرتروفی پاتولوژیک قلب و اختلال عملکرد بطن‌ها همراه است (۱۹). اختلال عملکرد میکروواسکولار در بیماران منجر به پرفیوژن ناکافی میوکارد، هیپوکسی، تشدید اختلال در قلب و نارسایی قلبی می‌شود (۱۹). سلول‌های اندوتلیال (ECs) در داخلی‌ترین لایه همه رگ‌های خونی و لنفاوی قرار دارند (۲۰). آنها واسطه‌های کلیدی رگ‌زایی از طریق تنظیم مهاجرت و تکثیر سلول‌های اندوتلیال هستند. اختلال عملکرد اندوتلیال توسط عوامل متعددی کنترل میشود (۲۰، ۱۳). مثلاً تولید نا منظم اکسید نیتریک (NO) به عنوان گشاد کننده عروق، در بقا، تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال نقش دارد. علاوه بر این، افزایش فاکتورهای استرس شبکه آندوپلاسمی، افزایش سطح اسیدهای چرب آزاد در گردش و فعال شدن مسیرهای پیش التهابی، استرس اندوتلیال را تشدید می‌کند و در نهایت باعث اختلال عملکرد عروقی می‌شود (۲۲، ۲۱).

میزان بیان miR-221-3p با عملکرد قلب در بیماران مبتلا به مشکلات قلبی ارتباط دارد، در حالی که خنثی سازی miR-221-3p در موش سبب

نتیجه‌گیری

miRNAها و اهداف مولکولی آنها در بیماری‌ها مورد توجه هستند. این miRNAها در تنظیم فرایندهای بیولوژیکی سلول و متابولیسم آن نقش دارند. تعداد آنها و اهداف مولکولی آنها بسیار زیاد است. مسیر درمان‌های مبتنی بر پزشکی فرد محور به‌ویژه در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی که به طور انتخابی این miRNAها را هدف قرار می‌دهند، به بازیابی عروق، تأخیر در پیشرفت بیماری و هموستاز کمک می‌کند. تحقیقات بیشتر در مورد عملکرد و فعالیت این miRNAها در اهداف درمانی بسیار کاربردی و مفید خواهد بود و این تحقیقات برای توسعه مداخلات هدفمندی که رگ‌زایی را تقویت می‌کند ضروری هستند.

اعلان‌ها

تشکر و قدردانی: از نظرات ارزشمند داوران قدردانی می‌گردد.

تعارض منافع: در این مطالعه هیچ‌گونه تعارض منافی وجود ندارد. از

هوش مصنوعی در این مقاله استفاده نشده است.

ملاحظات اخلاقی: این تحقیق از طرح تحقیقاتی با دریافت کد اخلاق

IR.UMSU.REC.۱۳۹۸.۳۲۷. در دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام

شده است.

استفاده از هوش مصنوعی: در نوشتن و گردآوری مطالب این پژوهش

از هوش مصنوعی استفاده نشده است.

مشارکت نویسندگان: تمام مقاله توسط نویسنده تدوین، مطالعه و نوشته

شده است.

References

- Hua CC, Liu XM, Liang LR, Wang LF, Zhong JC. Targeting the microRNA-34a as a Novel Therapeutic Strategy for Cardiovascular Diseases. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:784044.
- Chhotaray S, Jal S. Identifying Biomarkers for Atherosclerosis via Gene Expression and Biological Networking. *Current cardiology reviews*. 2025.
- Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(8):e347-e913.
- Mansouri F, Seyed Mohammadzad MH. Decreased Expression of Cytotoxic T Lymphocyte-associated Protein 4: A Risk Factor of Myocardial Infarction. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*. 2022;21(1):86-91.
- Yaghoobi A, Rezaee M, Behnush AH, Khalaji A, Mafi A, Houjaghan AK, et al. Role of long noncoding RNAs in pathological cardiac remodeling after myocardial infarction: An emerging insight into molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024;172:116248.
- Nappi F. Non-Coding RNA-Targeted Therapy: A State-of-the-Art Review. *International journal of molecular sciences*. 2024;25(7).
- Gholikhani-Darbroud R, Khaki-Khatibi F, Mansouri F, Hajahmadipoorrafsanjani M, Ghojzadeh M. Decreased circulatory microRNA-4478 as a specific biomarker for diagnosing non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and its association with soluble leptin receptor. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(11):684-90.
- Rotllan N, Price N, Pati P, Goedeke L, Fernández-Hernando C. microRNAs in lipoprotein metabolism and cardiometabolic disorders. *Atherosclerosis*. 2016;246:352-60.
- Small EM, Olson EN. Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. *Nature*. 2011;469(7330):336-42.
- Tesauro M, Schinzari F, Rovella V, Melina D, Mores N, Barini A, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonism improves vasodilation during hyperinsulinemia in metabolic syndrome. *Diabetes care*. 2008;31(7):1439-41.
- Mansouri F. Use of Stem Cell-derived Exosomes as a Therapeutic Approach in Cardiovascular Disease in Personalized Medicine. *Alborz University Medical Journal*. 2021;10(3):337-43.
- Mansouri F. A Review of Stem Cell Technology. *Alborz University Medical Journal*. 2018;7(3):181-9.
- Luxán G, Dimmeler S. The vasculature: a therapeutic target in heart failure? *Cardiovascular research*. 2022;118(1):53-64.
- Ilieva M, Panella R, Uchida S. MicroRNAs in Cancer and Cardiovascular Disease. *Cells*. 2022;11(22).
- Mansouri F, Seyed Mohammadzad MH. Molecular miR-19a in Acute Myocardial Infarction: Novel Potential Indicators of Prognosis and Early Diagnosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(4):975-82.
- Xiao Y, Zhao J, Tuazon JP, Borlongan CV, Yu G. MicroRNA-133a and Myocardial Infarction. *Cell transplantation*. 2019;28(7):831-8.
- Mansouri F, Seyed Mohammadzad Mh. Bioinformatics analyses of potential microRNAs and their target genes in myocardial infarction patients with diabetes. *Diabetes & Vascular Disease Research*. 2025;22(3):14791641251335925.
- Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucleic acids research*. 2011;39(Database issue):D152-7.
- Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131(6):550-9.
- Yang X, Cheng K, Wang LY, Jiang JG. The role of endothelial cell in cardiac hypertrophy: Focusing

- on angiogenesis and intercellular crosstalk. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2023;163:114799.
21. Cooke JP. NO and angiogenesis. *Atherosclerosis Supplements*. 2003;4(4):53-60.
 22. Kassan M, Vikram A, Kim YR, Li Q, Kassan A, Patel HH, et al. Sirtuin1 protects endothelial Caveolin-1 expression and preserves endothelial function via suppressing miR-204 and endoplasmic reticulum stress. *Scientific reports*. 2017;7:42265.
 23. Li Y, Yan C, Fan J, Hou Z, Han Y. MiR-221-3p targets Hif-1 α to inhibit angiogenesis in heart failure. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2021;101(1):104-15.
 24. Juni RP, Kocken JMM, Abreu RC, Ottaviani L, Davalan T, Duygu B, et al. MicroRNA-216a is essential for cardiac angiogenesis. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2023;31(6):1807-28.
 25. Vonhögen IGC, Mohseni Z, Winkens B, Xiao K, Thum T, Calore M, et al. Circulating miR-216a as a biomarker of metabolic alterations and obesity in women. *Non-coding RNA research*. 2020;5(3):144-52.
 26. Reddy S, Hu DQ, Zhao M, Ichimura S, Barnes EA, Cornfield DN, et al. MicroRNA-34a-Dependent Attenuation of Angiogenesis in Right Ventricular Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2024;13(3):e029427.
 27. Yu Y, Tian T, Tan S, Wu P, Guo Y, Li M, et al. MicroRNA-665-3p exacerbates nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Bioengineered*. 2022;13(2):2927-42.
 28. Fan J, Li H, Nie X, Yin Z, Zhao Y, Zhang X, et al. MiR-665 aggravates heart failure via suppressing CD34-mediated coronary microvessel angiogenesis. *Aging*. 2018;10(9):2459-79.
 29. Gaddam RR, Kim YR, Jacobs JS, Yoon JY, Li Q, Cai A, et al. The microRNA-204-5p inhibits APJ signalling and confers resistance to cardiac hypertrophy and dysfunction. *Clinical and translational medicine*. 2022;12(1):e693.