

# PAPEL DOS MicroRNAs NA REGULAÇÃO DE GENES ASSOCIADOS A DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: IMPLICAÇÕES E MECANISMOS MOLECULARES

*Data de submissão: 12/02/2025*

*Data de aceite: 05/03/2025*

### **Fernanda Paloma Duarte Trierweiler**

Discente do curso de Biomedicina e ligante da Liga Acadêmica de Análises Clínicas (LAAC) do Centro Universitário UNIME em Lauro de Freitas.

### **Samuel Everson Alves Moraes**

Discente do curso de Biomedicina e ligante da Liga Acadêmica de Análises Clínicas (LAAC) do Centro Universitário UNIME em Lauro de Freitas.

### **Letícia Santana De Jesus**

Discente do curso de Biomedicina e ligante da Liga Acadêmica de Análises Clínicas (LAAC) do Centro Universitário UNIME em Lauro de Freitas.

### **Rafael de Carvalho Sacramento**

Discente do curso de Biomedicina e ligante da Liga Acadêmica de Análises Clínicas (LAAC) do Centro Universitário UNIME em Lauro de Freitas.

### **Amanda Carol Costa de Melo**

Discente do curso de Biomedicina e ligante da Liga Acadêmica de Análises Clínicas (LAAC) do Centro Universitário UNIME em Lauro de Freitas.

### **Brunna Pâmella Dos Anjos Nascimento**

Discente do curso de Biomedicina e ligante da Liga Acadêmica de Análises Clínicas (LAAC) do Centro Universitário UNIME em Lauro de Freitas.

### **José Isac Guedes da Silva**

Discente do curso de Biomedicina e ligante da Liga Acadêmica de Análises Clínicas (LAAC) do Centro Universitário UNIME em Lauro de Freitas.

### **Carol Reis de Souza**

### **Yuri Leite Da Silva**

Discente do curso de Biomedicina e ligante da Liga Acadêmica de Análises Clínicas (LAAC) do Centro Universitário UNIME em Lauro de Freitas.

### **João Matheus Pereira Falcão Nunes**

Biomédico docente do curso de Biomedicina e orientador da Liga Acadêmica de Análises Clínicas (LAAC) do Centro Universitário UNIME em Lauro de Freitas.

### **Bruno Miranda Santos de Oliveira**

Biomédico pela Universidade de Salvador (UNIFACS), Mestre em Imunologia (PPGIM-UFBA).

**RESUMO:** Os microRNAs (miRNAs) são pequenos RNAs não codificantes que desempenham papel essencial na regulação pós-transcricional de genes. Eles estão envolvidos em diversos processos celulares e têm impacto significativo em doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica. A expressão alterada de miRNAs pode modificar a atividade de genes críticos relacionados à neuroinflamação, morte celular, autofagia e outras vias moleculares relevantes para essas patologias. Essas características tornam os miRNAs promissores tanto como biomarcadores para diagnóstico precoce quanto como alvos terapêuticos potenciais, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes contra doenças neurodegenerativas.

**PALAVRAS-CHAVE:** MicroRNAs, regulação gênica, doenças neurodegenerativas, biomarcadores.

**ABSTRACT:** MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs that play a critical role in post-transcriptional gene regulation. They are involved in various cellular processes and have a significant impact on neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. Altered miRNA expression can influence the activity of key genes associated with neuroinflammation, cell death, autophagy, and other pathways relevant to these conditions. These features highlight miRNAs as promising biomarkers for early diagnosis and potential therapeutic targets, contributing to the development of more effective strategies against neurodegenerative diseases.

**KEYWORDS:** microRNAs, gene regulation, neurodegenerative diseases, biomarkers.

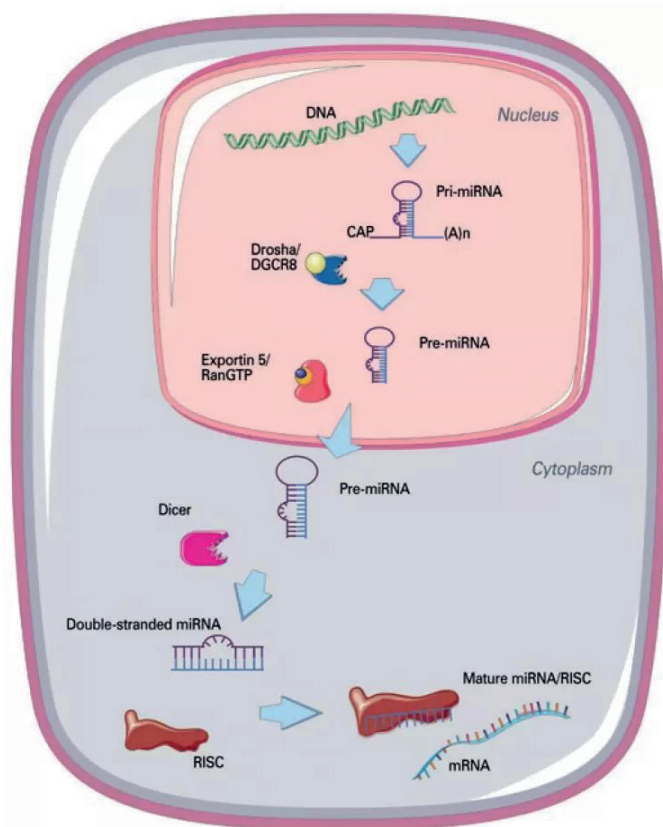
## INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e Ataxia Espinocerebelar (SCA), representam um grupo de distúrbios caracterizados pela morte progressiva e irreversível de neurônios, resultando em disfunção cognitiva, motora e, frequentemente, emocional (Llera *et al.*, 2024). A neurodegeneração é geralmente desencadeada pela acumulação de proteínas mal "dobradas" (anormais), estresse oxidativo, inflamação crônica e disfunções na comunicação neuronal (Qiu *et al.*, 2015). Apesar dos avanços no entendimento das bases genéticas e celulares dessas doenças, ainda não existem tratamentos eficazes que possam reverter ou retardar substancialmente a progressão dos sintomas (Ammal *et al.*, 2021). Isso tem levado a uma intensificação da pesquisa focada nos mecanismos moleculares subjacentes à neurodegeneração, com destaque para o papel dos microRNAs (miRNAs), que têm emergido como reguladores chave de processos celulares críticos (Kauret *et al.*, 2024).

Os miRNAs são moléculas pequenas, com cerca de 22 nucleotídeos, que se deslocam em direção ao citoplasma e desempenham um papel essencial na regulação pós-transcricional da expressão gênica, conforme demonstrado na (Bnat, 2025).

Eles funcionam se ligando a sequências específicas de mRNA, geralmente em regiões não traduzidas, resultando na degradação do mRNA ou na inibição da tradução,

conforme **Figura 1** (Jorge *et al.*, 2021). Alterações na expressão dos miRNAs, os quais possuem função específica e dinâmica variável a depender do estímulo, têm sido associadas a diversas doenças, incluindo às neurodegenerativas, evidenciando sua importância na manutenção da homeostase celular e principalmente na funcionalidade do sistema nervoso central (Roshan *et al.*, 2009). Assim, a capacidade dos miRNAs de modular a expressão de múltiplos genes simultaneamente permite uma regulação eficiente e precisa de processos celulares complexos, como o desenvolvimento neuronal, a resposta ao estresse e a apoptose (Sivalingamal *et al.*, 2025).



DNA: deoxyribonucleic acid; pri-miRNA: primary microRNA; miRNA: microRNA; RISC: RNA-induced silencing complex; CAP: capped; Dicer: enzyme.

**Legenda:** A biogênese canônica dos microRNAs inicia-se no núcleo, onde são transcritos a partir do DNA como pri-microRNAs. Essas moléculas precursoras são processadas pela enzima nuclear Drosha, originando os pré-microRNAs. Em seguida, os pré-microRNAs são transportados para o citoplasma com o auxílio da exportina-5, onde sofrem novo processamento pela enzima Dicer. Esse processamento gera microRNAs de fita dupla, que se associam ao complexo proteico silenciador induzido por RNA. Nesse complexo, as fitas do microRNA são separadas, resultando em microRNAs maduros, que se ligam aos RNAs mensageiros e inibem sua tradução. **Fonte:** Jorge (2021).

Figura 1 – Ciclo de Biogênese dos microRNAs: Da Transcrição à Regulação da Tradução

Conforme revisto por Kwon *et al.*, 2020, em condições normais, os microRNAs (miRNAs) desempenham um papel fundamental na manutenção do equilíbrio celular, regulando a expressão de genes que controlam a proliferação celular, a diferenciação neuronal e a sobrevivência celular. Por exemplo, miRNAs como o miR-9 e o miR-124a são essenciais para a diferenciação neuronal, influenciando a formação de neurônios e astrócitos durante o desenvolvimento embrionário (He *et al.*, 20007). No entanto, em muitas doenças neurodegenerativas, essa regulação é alterada, contribuindo para o desenvolvimento e progressão de patologias (Teixeira *et al.*, 2024). De modo que alterações na expressão de miRNAs têm sido associadas a diversas condições, incluindo a esclerose múltipla, onde processos epigenéticos, como a ação dos miRNAs, desempenham um papel significativo na fisiopatologia da doença. (Kozomara *et al.*, 2019). Os estudos demonstram que esses miRNAs específicos podem promover a neurogênese e a sobrevivência neuronal, enquanto outros podem induzir apoptose ou inflamação, dependendo das condições celulares e dos genes que regulam, o que demonstra um aspecto dicotômico que precisa ser melhor explorado (Saleem *et al.*, 2024).

A Doença de Alzheimer, por exemplo, é caracterizada pelo acúmulo de placas de proteína  $\beta$ -amiloide e emaranhados de proteína tau, cujas interações com a maquinaria celular estão associadas à disfunção dos miRNAs (Lai *et al.*, 2015). Estudos recentes identificaram miRNAs que regulam a expressão de genes relacionados ao metabolismo de proteínas, estresse celular e resposta inflamatória, processos que são cruciais no Alzheimer (Thouhajem *et al.*, 2013). Conforme visto por Lamptey *et al.*, 2022 alguns miRNAs, como o miR-29, estão envolvidos na regulação de genes que promovem a acumulação de  $\beta$ -amiloide, um dos principais marcadores da Doença de Alzheimer. Alternativamente, a diminuição da expressão de miRNAs como miR-124 e miR-132 foi associada a déficits cognitivos e à progressão de doenças neurodegenerativas, sugerindo que a regulação inadequada desses miRNAs pode promover a neurodegeneração (Sulek *et al.*, 2024).

No contexto da Doença de Parkinson, miRNAs como o miR-133b desempenham um papel importante na regulação de genes envolvidos na função dopaminérgica (Jadhav *et al.*, 2024). A perda de dopamina nas regiões cerebrais afetadas pela Doença de Parkinson está intimamente associada à expressão desregulada de miRNAs, o que pode interferir na função sináptica e na comunicação neuronal (Silvestro *et al.*, 2024). Ademais, estudos têm mostrado que miRNAs específicos, como o miR-146a e o miR-155, também estão envolvidos na modulação da resposta inflamatória no cérebro, um fator importante na progressão de doenças neurodegenerativas como o Parkinson e a Esclerose Lateral Amiotrófica (Murphy *et al.*, 2010).

## METODOLOGIA

O presente trabalho é uma revisão bibliográfica que analisou a relação entre microRNAs e a regulação de genes associados a doenças neurodegenerativas. Os dados foram coletados a partir de artigos científicos encontrados nas bases de dados Scientific Electronic e PubMed, utilizando os descritores: microRNAs, regulação gênica, doenças neurodegenerativas e biomarcadores. Foram incluídos estudos publicados entre 2008 e 2025 que abordassem mecanismos fisiopatológicos relacionados a essas condições e o papel dos microRNAs como moduladores moleculares. Após a triagem inicial, os artigos considerados relevantes foram selecionados e organizados para análise detalhada. A metodologia envolveu leitura criteriosa dos títulos e resumos, seguida da criação de fichamentos para maior compreensão e consolidação das informações, possibilitando a produção de uma síntese científica.

## DISCUSSÃO

Os miRNAs podem regular a neurodegeneração em diferentes doenças por meio de vários mecanismos, incluindo a regulação da proliferação (Oliveira *et al.*, 2012) e diferenciação celular, onde o miR-9, altamente expresso no cérebro, é essencial para a proliferação e diferenciação de células-tronco neurais (Bodai *et al.*, 2024). A supressão do miR-9 leva à diminuição da proliferação de células progenitoras neurais; regulação da apoptose, onde a família miR-34 está envolvida na regulação da morte celular programada (Saliminejad *et al.*, 2018). Esse processo é extensivamente envolvido em doenças neurodegenerativas e regulação da resposta imune, no qual a família miR-29 mantém a sobrevivência das células B (Lawrence *et al.*, 2023). O miR-15 também está relacionado à resposta imune, ajudando na regulação do estresse oxidativo ao reduzir a expressão de BCL2, podendo promover a apoptose de células danificadas ou estressadas, o que mantém a homeostase celular e a eliminação de células potencialmente prejudiciais (Weiss *et al.*, 2017)

Vários miRNAs foram encontrados desregulados no cérebro da Doença de Alzheimer (DA), atribuindo-se que os miRNAs contribuem para vários aspectos da neuropatologia da DA, incluindo inflamação, estresse oxidativo e apoptose (Kisucká *et al.*, 2021). Por exemplo, o miRNA-125b é regulado positivamente no cérebro na DA e tem como alvo o inibidor da quinase dependente de ciclina 2A (CDKN2A) (Millan *et al.*, 2017), um regulador negativo do crescimento de células da glia (Su *et al.*, 2023). A regulação negativa de CDKN2A está associada à proliferação de células da glia e astrogliose, que são características proeminentes da DA (Li, 2018). Nessa doença, as pesquisas indicam que miRNAs específicos, como miR-15b, miR-107, miR-388-5p, miR-200a-3p, miR-31 e miR-29c, podem ter um efeito protetor. (Wang *et al.*, 2013). Eles atuam diretamente na enzima BACE112, responsável pela produção de placas amiloides, um dos principais marcadores da

doença (Murphy, 2010). Ao regular negativamente a BACE1, esses miRNAs podem reduzir o acúmulo de A $\beta$  e, conseqüentemente, retardar a progressão da DA (Blais *et al.*, 2009). O miR-132 e o miR-212 podem inibir a fosforilação da proteína tau, um processo associado à degeneração neuronal na DP (Zamora *et al.*, 2022). Além disso, atuam regulando o equilíbrio da S-nitrosilação 2, uma modificação pós-traducional mediada por redox, é um resultado da ligação covalente de espécies relacionadas ao óxido nítrico (NO) a resíduos de cisteína de proteínas alvo com a formação de nitrosotióis (SNOs) (Abdelmaksoud *et al.*, 2024). O miR-101a/b também demonstrou influenciar a fosforilação da tau através de duas vias distintas: a histona deacetilase 2 (Bouter *et al.*, 2020) e as proteínas quinases (Snkoly *et al.*, 2009).

Os miRNAs têm demonstrado capacidade de modular a resposta inflamatória no cérebro (Sharma, 2024). Além disso, os miRNAs pró-inflamatórios, como miR-155, miR-27b e miR-326, promovem a neuroinflamação (Campos *et al.*, 2011), enquanto miRNAs anti-inflamatórios, como miR-21, miR-124, miR-146a e miR-223, têm o efeito oposto (Yashoo *et al.*, 2025). A família let-7 de miRNAs exibe uma natureza dupla, com membros tanto pró-inflamatórios quanto anti-inflamatórios (Di *et al.*, 2016). A regulação negativa dessas moléculas pode contribuir para o declínio cognitivo observado na DA (Ridolfi *et al.*, 2017). Por outro lado, como efeitos prejudiciais, alguns miRNAs se mostraram pró-inflamatórios, promovendo neuroinflamação e danos neuronais (Zeng *et al.*, 2024). Assim, esses miRNAs desregulados representam alvos potenciais para intervenção terapêutica na DA (Heneka *et al.*, 2015). Eles podem participar de processos regulatórios, potencialmente atravessando a barreira hematoencefálica em doenças neurodegenerativas (Han *et al.*, 2024).

A fosforilação da proteína tau, evento central na patogênese da DA e da Doença de Parkinson (DP), também é modulada por miRNAs, como o miR-132 e o miR-212, que inibem uma modificação pós-traducional ao regular negativamente a enzima GSK-3 $\beta$ , um dos principais moduladores da hiperfosforilação da tau (Kapplingattu *et al.*, 2025). O miR-101a/b também influencia essa via por meio da regulação da histona deacetilase 2 (HDAC2) e da via das proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPKs), responsáveis pela regulação da transdução de sinais celulares em resposta a estímulos externos (Takahashi *et al.*, 2010).

A neuroinflamação crônica é um fator determinante na progressão de doenças neurodegenerativas devido à ativação persistente da microglia e liberação de citocinas pró-inflamatórias (Junh *et al.*, 2012). O miR-155, miR-27b e miR-326, por exemplo, promovem a neuroinflamação ao ativar a via do NF- $\kappa$ B, levando à produção excessiva de TNF- $\alpha$  e IL-6 (Tripathi *et al.*, 2024). Em contrapartida, miRNAs anti-inflamatórios como miR-21, miR-124 e miR-146a reduzem essa resposta ao inibir a expressão de proteínas adaptadoras da via do NF- $\kappa$ B, como TRAF6 e IRAK1 (Naderi *et al.*, 2025).

A pesquisa sobre miRNAs oferece potencial para o desenvolvimento de novos biomarcadores e alvos terapêuticos para doenças neurodegenerativas (Abed *et al.*, 2024).

Eles podem ser utilizados como biomarcadores em alguns tipos de líquidos corporais, como sangue, plasma e líquido cerebrospinal (Ghosh *et al.*, 2021). Essa metodologia permite o diagnóstico precoce, onde há a identificação de padrões específicos de expressão de miRNAs, como o aumento do miR-34a em casos de Alzheimer ou a redução do miR-128 no Parkinson (Liao *et al.*, 2014). O monitoramento da progressão nos níveis de miRNAs específicos podem acompanhar a evolução da doença, facilitando o ajuste de intervenções terapêuticas (Jorge, 2021). É importante considerar que miméticos de miRNAs, como o miR-132, têm mostrado potencial para proteger neurônios contra danos oxidativos e apoptose, contribuindo para desacelerar a progressão de doenças como o Alzheimer (Chunhui *et al.*, 2025).

## RESULTADOS

Estudos sobre a análise da expressão de miRNAs identificaram esses elementos como reguladores chave da expressão gênica em diversas doenças neurodegenerativas (Sandhanam *et al.*, 2024). Os miR-29, miR-124 e miR-146 mostraram significativas alterações na doença Alzheimer, tendo sua implicação na neurodegeneração e na resposta inflamatória (Ahmad *et al.*, 2019). Pesquisas sobre esses miRNAs destacam papéis cruciais nas respostas celulares mediadas pelo miR-29, que demonstra um efeito protetor contra o estresse oxidativo, sendo um mecanismo patológico central em Alzheimer (Liao *et al.*, 2014). Esse miRNA regula a expressão gênica envolvida na resposta ao estresse oxidativo, indicando que a manipulação de seus níveis pode ser uma estratégia para proteção neural, reduzindo a taxa de morte celular e promovendo a sobrevivência das células nervosas e regulando negativamente os genes pró-apoptóticos que promovem a morte celular e regulam positivamente os genes antioxidantes (Sandhanam *et al.*, 2024). Através desses mecanismos, os miRNAs desempenham uma notável contribuição para sinalização, regulação e supressão da morte neural (Jiménez *et al.*, 2025). Outras respostas regulatórias estão presentes no miR-146A, uma vez que os estudos mostram que a regulação de sua expressão pode atenuar a neuroinflamação, através de um mecanismo de feedback negativo, sendo um fator crítico na patologia de doenças neurodegenerativas (Long *et al.*, 2024). Esse miRNA também atua como um regulador negativo da via de sinalização NF- $\kappa$ B, que é uma via central na resposta inflamatória, podendo direcionar e regular genes como IRAK1 e TRAF6, que são componentes importantes dessa via de sinalização, o que reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias e, assim, atenua a resposta inflamatória no sistema nervoso (Chong *et al.*, 2024). Sendo um miRNA envolvido no controle de vias inflamatórias, quando desregulado, são associados a progressão de doenças como Alzheimer e Parkinson (Hussain *et al.*, 2024).

Por outro lado, o miR-124 é expresso em neurônios no sistema nervoso adulto e em desenvolvimento sugerindo-se que sua expressão pode ser detectada primeiro em



neurônios em diferenciação e persiste em neurônios maduros, com papéis importantes durante o desenvolvimento neural (Schrempel *et al.*, 2024). O miR-124 regula a expressão de genes através de um RNA de interferência (RNAi), onde ele se liga ao mRNA alvo e inibe sua tradução ou causa sua degradação, o que ajuda a controlar a expressão de genes específicos necessários para a diferenciação neuronal (Alexandu *et al.*, 2011). Notavelmente, a diferenciação neuronal é um processo complexo que envolve a regulação precisa da expressão gênica por meio de moléculas de RNA (Arezoumandan *et al.*, 2024). O miRNA-124 desempenha papel crucial nessa regulação, ligando-se ao mRNA alvo e inibindo sua tradução ou promovendo a degradação, o que ajuda a controlar a expressão de genes específica necessária para diferenciação neural (Tosun *et al.*, 2024). Algumas das moléculas reguladas pelo miR-124 incluem, BAF53a, IRAK1, TRAF6, e BAX, através de uma regulação que corrobora com a promoção de diferenciação dessas células. (Jiménez *et al.*, 2025). Os miRNA (miR)-124 são, assim, reguladores importantes da neurogênese (Tripathi *et al.*, 2024), mas sua regulação positiva em neurônios motores demonstrou estar associada à neurodegeneração e ativação da microglia, o que pode, alternativamente, contribuir para a progressão das doenças neurodegenerativas (Naderi *et al.*, 2025).

## CONCLUSÕES FINAIS

Portanto, os microRNAs desempenham um papel fundamental na regulação celular, uma vez que sua desregulação afeta processos críticos, como inflamação e estresse oxidativo, que contribui para a progressão das doenças. Por outro lado, a identificação de miRNAs específicos abre oportunidades para o desenvolvimento de terapias direcionadas, oferecendo promissoras intervenções para mitigar a degeneração neuronal. Esses pequenos RNAs reguladores são um assunto relativamente novo e têm sido amplamente explorados nos últimos anos, com avanços atualizados na ciência devido ao seu potencial. O mecanismo de ação dos microRNAs consiste principalmente na identificação de erros em células mutadas. Eles atuam promovendo o silenciamento de genes específicos, bloqueando a regulamentação celular ou induzindo a apoptose, quando necessário. Conclui-se, assim, que esse papel regulador é especialmente relevante em doenças neurodegenerativas, nas quais os microRNAs podem retardar a progressão dos sintomas. No contexto dessa investigação, a regulação da expressão gênica por alguns microRNAs ganham destaque, como o miR-29, miR-124 e miR-146, os quais apresentam alterações significativas na doença de Alzheimer, reforçando a relevância dos microRNAs em patologias neurodegenerativas. Sendo assim, esse estudo evidencia o potencial dos microRNAs como ferramentas terapêuticas e reguladoras precisas da expressão gênica, abrindo novas perspectivas para o tratamento e necessitando de avaliações mais precisas e detalhadas.



## REFERÊNCIAS

Abdelmaksoud NM, Sallam AM, Abulsoud AI, El-Dakrouy WA, Abdel Mageed SS, Al-Noshokaty TM, Elrebehy MA, Elshaer SS, Mahmoud NA, Fathi D, Rizk NI, Elballal MS, Mohammed OA, Abdel-Reheim MA, Zaki MB, Saber S, Doghish AS. Unraveling the role of miRNAs in the diagnosis, progression, and therapeutic intervention of Alzheimer's disease. *Pathol Res Pract.* 2024 Jan;253:155007. doi: 10.1016/j.prp.2023.155007. Epub 2023 Dec 4. PMID: 38061270.

Abed S, Ebrahimi A, Fattahi F, Kouchakali G, Shekari-Khaniani M, Mansoori-Derakhshan S. The Role of Non-Coding RNAs in Mitochondrial Dysfunction of Alzheimer's Disease. *J Mol Neurosci.* 2024 Oct 28;74(4):100. doi: 10.1007/s12031-024-02262-y. PMID: 39466447.

Ahmad MH, Fatima M, Mondal AC. Influence of microglia and astrocyte activation in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease: Rational insights for the therapeutic approaches. *J Clin Neurosci.* 2019 Jan;59:6-11. doi: 10.1016/j.jocn.2018.10.034. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30385170.

Alexandru A, Jagla W, Graubner S, Becker A, Bäuscher C, Kohlmann S, Sedlmeier R, Raber KA, Cynis H, Rönicke R, Reymann KG, Petrasch-Parwez E, Hartlage-Rübsamen M, Waniek A, Rossner S, Schilling S, Osmand AP, Demuth HU, von Hörsten S. Selective hippocampal neurodegeneration in transgenic mice expressing small amounts of truncated A $\beta$  is induced by pyroglutamate-A $\beta$  formation. *J Neurosci.* 2011 Sep 7;31(36):12790-801. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1794-11.2011. PMID: 21900558; PMCID: PMC6623394.

Ammal Kaidery N, Ahuja M, Sharma SM, Thomas B. An Emerging Role of miRNAs in Neurodegenerative Diseases: Mechanisms and Perspectives on *miR146a*. *Antioxid Redox Signal.* 2021 Sep 1;35(7):580-594. doi: 10.1089/ars.2020.8256. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33403895; PMCID: PMC8388248.

Arezoumandan S, Cousins KAQ, Ohm DT, Lowe M, Chen M, Gee J, Phillips JS, McMillan CT, Luk KC, Deik A, Spindler MA, Tropea TF, Weintraub D, Wolk DA, Grossman M, Lee V, Chen-Plotkin AS, Lee EB, Irwin DJ. Tau maturation in the clinicopathological spectrum of Lewy body and Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024 Mar;11(3):673-685. doi: 10.1002/acn3.51988. Epub 2024 Jan 23. PMID: 38263854; PMCID: PMC10963284.

Bhat GS, Shaik Mohammad AF. Mechanistic Modeling the Role of MicroRNAs and Transcription Factors in Disease Progression. *Methods Mol Biol.* 2025;2883:195-230. doi: 10.1007/978-1-0716-4290-0\_9. PMID: 39702710.

Blais L, Kettani FZ, Perreault S, Leroux JC, Forget A, Kergoat MJ. Adherence to cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Feb;57(2):366-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02075.x. PMID:19207161.

Bodai L, Borosta R, Ferencz Á, Kovács M, Zsindely N. The Role of miR-137 in Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci.* 2024 Jun 30;25(13):7229. doi: 10.3390/ijms25137229. PMID: 39000336; PMCID: PMC11241563.

Bouter Y, Kacprowski T, Röblier F, Jensen LR, Kuss AW, Bayer TA. miRNA Alterations Elicit Pathways Involved in Memory Decline and Synaptic Function in the Hippocampus of Aged Tg4-42 Mice. *Front Neurosci.* 2020 Sep 10;14:580524. doi: 10.3389/fnins.2020.580524. PMID: 33013313; PMCID: PMC7511553.

Campos, V. F., Urtiaga, G., Gonçalves, B., Deschamps, J. C., & Collares, T.. (2011). MicroRNAs e seu papel no desenvolvimento embrionário. *Ciência Rural*, 41(1), 85–93. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782011000100014>.

Chong ZX, Ho WY, Yeap SK. Deciphering the roles of non-coding RNAs in liposarcoma development: Challenges and opportunities for translational therapeutic advances. *Noncoding RNA Res.* 2024 Nov 15;11:73-90. doi: 10.1016/j.ncrna.2024.11.005. PMID: 39736850; PMCID: PMC11683247.

Chunhui G, Yanqiu Y, Jibing C, Ning L, Fujun L. Exosomes and non-coding RNAs: bridging the gap in Alzheimer's pathogenesis and therapeutics. *Metab Brain Dis.* 2025 Jan 4;40(1):84. doi: 10.1007/s11011-024-01520-7. PMID: 39754674; PMCID: PMC11700052.

Di Meco A, Praticò D. MicroRNAs as Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2016 May 7;53(2):367-72. doi: 10.3233/JAD-160203. PMID: 27163828.

Fontaine SN, Sabbagh JJ, Baker J, Martinez-Licha CR, Darling A, Dickey CA. Cellular factors modulating the mechanism of tau protein aggregation. *Cell Mol Life Sci.* 2015 May;72(10):1863-79. doi: 10.1007/s00018-015-1839-9. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25666877; PMCID: PMC4406819.

Ghosh P, Singh R, Ganeshpurkar A, Pokle AV, Singh RB, Singh SK, Kumar A. Cellular and molecular influencers of neuroinflammation in Alzheimer's disease: Recent concepts & roles. *Neurochem Int.* 2021 Dec;151:105212. doi: 10.1016/j.neuint.2021.105212. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34656693.

Han Z, Zhang L, Ma M, Keshavarzi M. Effects of MicroRNAs and Long Non-coding RNAs on Beneficial Action of Exercise on Cognition in Degenerative Diseases: A Review. *Mol Neurobiol.* 2025 Jan;62(1):485-500. doi: 10.1007/s12035-024-04292-4. Epub 2024 Jun 13. PMID: 38869810.

He L, He X, Lim LP, de Stanchina E, Xuan Z, Liang Y, Xue W, Zender L, Magnus J, Ridzon D, Jackson AL, Linsley PS, Chen C, Lowe SW, Cleary MA, Hannon GJ. A microRNA component of the p53 tumour suppressor network. *Nature.* 2007 Jun 28;447(7148):1130-4. doi: 10.1038/nature05939. Epub 2007 Jun 6. PMID: 17554337; PMCID: PMC4590999.

Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, Jacobs AH, Wyss-Coray T, Vitorica J, Ransohoff RM, Herrup K, Frautschy SA, Finsen B, Brown GC, Verkhratsky A, Yamanaka K, Koistinaho J, Latz E, Halle A, Petzold GC, Town T, Morgan D, Shinohara ML, Perry VH, Holmes C, Bazan NG, Brooks DJ, Hunot S, Joseph B, Deigendesch N, Garaschuk O, Boddeke E, Dinarello CA, Breitner JC, Cole GM, Golenbock DT, Kummer MP. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015 Apr;14(4):388-405. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5. PMID: 25792098; PMCID: PMC5909703.

Hussain MS, Sharma S, Kumari A, Kamran A, Bahl G, Bisht AS, Sultana A, Ashique S, Ramalingam PS, Arumugam S. Role of long non-coding RNAs in neurofibromatosis and Schwannomatosis: pathogenesis and therapeutic potential. *Epigenomics.* 2024 Dec-Dec;16(23-24):1453-1464. doi: 10.1080/17501911.2024.2430170. Epub 2024 Nov 27. PMID: 39601046; PMCID: PMC11622780.

Jadhav SP. MicroRNAs in microglia: deciphering their role in neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci.* 2024 May 15;18:1391537. doi: 10.3389/fncel.2024.1391537. PMID: 38812793; PMCID: PMC11133688.

Jiménez-Ramírez IA, Castaño E. Non-coding RNAs in the pathogenesis of Alzheimer's disease:  $\beta$ -amyloid aggregation, Tau phosphorylation and neuroinflammation. *Mol Biol Rep.* 2025 Jan 31;52(1):183. doi: 10.1007/s11033-025-10284-x. PMID: 39890684.

Jorge, Ariany Lima ; Pereira, Erik Ribeiro ; Oliveira, Christian Sousa de ; Ferreira, Eduardo dos Santos ; Menon, Edmara Toledo Ninzoli ; Diniz, Susana Nogueira ; PEZUK, Julia Alejandra . MicroRNAs: compreendendo seu papel na expressão gênica e no câncer. *Einstein (São Paulo)*. , v. 19, eRB5996, jul. 2021. [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2021RB5996](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021RB5996)

- Junn E, Mouradian MM. MicroRNAs in neurodegenerative diseases and their therapeutic potential. *Pharmacol Ther.* 2012 Feb;133(2):142-50. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.10.002. Epub 2011 Oct 8. PMID: 22008259; PMCID: PMC3268953.
- Kapplingattu SV, Bhattacharya S, Adlakha YK. MiRNAs as major players in brain health and disease: current knowledge and future perspectives. *Cell Death Discov.* 2025 Jan 13;11(1):7. doi: 10.1038/s41420-024-02283-x. PMID: 39805813; PMCID: PMC11729916.
- Kaur S, Verma H, Kaur S, Gangwar P, Yadav A, Yadav B, Rao R, Dhiman M, Mantha AK. Understanding the multifaceted role of miRNAs in Alzheimer's disease pathology. *Metab Brain Dis.* 2024 Jan;39(1):217-237. doi: 10.1007/s11011-023-01265-9. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37505443.
- Kisucká A, Bimbová K, Bačová M, Gálik J, Lukáčová N. Activation of Neuroprotective Microglia and Astrocytes at the Lesion Site and in the Adjacent Segments Is Crucial for Spontaneous Locomotor Recovery after Spinal Cord Injury. *Cells.* 2021 Jul 30;10(8):1943. doi: 10.3390/cells10081943. PMID: 34440711; PMCID: PMC8394075.
- Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jan 8;47(D1):D155-D162. doi: 10.1093/nar/gky1141. PMID: 30423142; PMCID: PMC6323917.
- Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl Neurodegener.* 2020 Nov 26;9(1):42. doi: 10.1186/s40035-020-00221-2. PMID: 33239064; PMCID: PMC7689983.
- Lai M, Du G, Shi R, Yao J, Yang G, Wei Y, Zhang D, Xu Z, Zhang R, Li Y, Li Z, Wang L. MiR-34a inhibits migration and invasion by regulating the SIRT1/p53 pathway in human SW480 cells. *Mol Med Rep.* 2015 May;11(5):3301-7. doi: 10.3892/mmr.2015.3182. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25585539; PMCID: PMC4368136.
- Lamprey RNL, Chaulagain B, Trivedi R, Gothwal A, Layek B, Singh J. A Review of the Common Neurodegenerative Disorders: Current Therapeutic Approaches and the Potential Role of Nanotherapeutics. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 6;23(3):1851. doi: 10.3390/ijms23031851. PMID: 35163773; PMCID: PMC8837071.
- Lawrence JM, Schardien K, Wigdahl B, Nonnemacher MR. Roles of neuropathology-associated reactive astrocytes: a systematic review. *Acta Neuropathol Commun.* 2023 Mar 13;11(1):42. doi: 10.1186/s40478-023-01526-9. PMID: 36915214; PMCID: PMC10009953.
- Li K, Wei Q, Liu FF, Hu F, Xie AJ, Zhu LQ, Liu D. Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease: A $\beta$ , Tau, and Epigenetic Alterations. *Mol Neurobiol.* 2018 Apr;55(4):3021-3032. doi: 10.1007/s12035-017-0533-3. Epub 2017 Apr 29. PMID: 28456942.
- Liao D, Miller EC, Teravskis PJ. Tau acts as a mediator for Alzheimer's disease-related synaptic deficits. *Eur J Neurosci.* 2014 Apr;39(7):1202-13. doi: 10.1111/ejn.12504. PMID: 24712999; PMCID: PMC3983570.
- Llera-Oyola J, Carceller H, Andreu Z, Hidalgo MR, Soler-Sáez I, Gordillo F, Gómez-Cabañes B, Roson B, de la Iglesia-Vayá M, Mancuso R, Guerini FR, Mizokami A, García-García F. The role of microRNAs in understanding sex-based differences in Alzheimer's disease. *Biol Sex Differ.* 2024 Jan 31;15(1):13. doi: 10.1186/s13293-024-00588-1. PMID: 38297404; PMCID: PMC10832236.

- Long Y, Liu J, Wang Y, Guo H, Cui G. The complex effects of miR-146a in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*. 2025 May 1;20(5):1309-1323. doi: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01566. Epub 2024 Jun 3. PMID: 39075895; PMCID: PMC11624861.
- Millan MJ. Linking deregulation of non-coding RNA to the core pathophysiology of Alzheimer's disease: An integrative review. *Prog Neurobiol*. 2017 Sep;156:1-68. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.03.004. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28322921.
- Murphy MP, LeVine H 3rd. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(1):311-23. doi: 10.3233/JAD-2010-1221. PMID: 20061647; PMCID: PMC2813509.
- Naderi R, Salimi R, Jafari A, Mehranfard N. Age-dependent increase in apoptosis is associated with dysregulation of miR-92a/Akt/mTOR and NF- $\kappa$ B signaling pathways in male rats. *Neurosci Lett*. 2025 Feb 6;848:138115. doi: 10.1016/j.neulet.2025.138115. Epub 2025 Jan 10. PMID: 39800254.
- Oliveira-Carvalho V, Carvalho VO, Silva MM, Guimarães GV, Bocchi EA. MicroRNAs: um novo paradigma no tratamento e diagnóstico da insuficiência cardíaca?. *Arq Bras Cardiol [Internet]*. 2012Apr;98(4):362-70. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2012000400011>
- Qiu L, Tan EK, Zeng L. microRNAs and Neurodegenerative Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2015;888:85-105. doi: 10.1007/978-3-319-22671-2\_6. PMID: 26663180.
- Ridolfi B, Abdel-Haq H. Neurodegenerative Disorders Treatment: The MicroRNA Role. *Curr Gene Ther*. 2017;17(5):327-363. doi: 10.2174/1566523218666180119120726. PMID: 29357791.
- Roshan R, Ghosh T, Scaria V, Pillai B. MicroRNAs: novel therapeutic targets in neurodegenerative diseases. *Drug Discov Today*. 2009 Dec;14(23-24):1123-9. doi: 10.1016/j.drudis.2009.09.009. Epub 2009 Oct 12. PMID: 19822222.
- Roush S, Slack FJ. The let-7 family of microRNAs. *Trends Cell Biol*. 2008 Oct;18(10):505-16. doi: 10.1016/j.tcb.2008.07.007. Epub 2008 Sep 4. PMID: 18774294.
- Saleem A, Javed M, Akhtar MF, Sharif A, Akhtar B, Naveed M, Saleem U, Baig MMFA, Zubair HM, Bin Emran T, Saleem M, Ashraf GM. Current Updates on the Role of MicroRNA in the Diagnosis and Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Curr Gene Ther*. 2024;24(2):122-134. doi: 10.2174/0115665232261931231006103234. PMID: 37861022.
- Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, Ghaffari SH. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J Cell Physiol*. 2019 May;234(5):5451-5465. doi: 10.1002/jcp.27486. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30471116. Schonrock N, Götz J. Decoding the non-coding RNAs in Alzheimer's disease. *Cell Mol Life Sci*, 2012; Silva V B. Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. 23 Abr 2009. *Quím. Nova* 32(2) 2009.
- Sandhanam K, Tamilanban T. Unraveling the noncoding RNA landscape in glioblastoma: from pathogenesis to precision therapeutics. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024 Dec;397(12):9475-9502. doi: 10.1007/s00210-024-03265-7. Epub 2024 Jul 15. PMID: 39007929.
- Schrepel S, Kottwitz AK, Piechotta A, Gnoth K, Büschgens L, Hartlage-Rübsamen M, Morawski M, Schenk M, Kleinschmidt M, Serrano GE, Beach TG, Rostagno A, Ghiso J, Heneka MT, Walter J, Wirths O, Schilling S, Roßner S. Identification of isoAsp7-A $\beta$  as a major A $\beta$  variant in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and vascular dementia. *Acta Neuropathol*. 2024 Dec 3;148(1):78. doi: 10.1007/s00401-024-02824-9. PMID: 39625512; PMCID: PMC11615120.

Shadfar S, Hwang CJ, Lim MS, Choi DY, Hong JT. Involvement of inflammation in Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic potential of anti-inflammatory agents. *Arch Pharm Res.* 2015 Dec;38(12):2106-19. doi: 10.1007/s12272-015-0648-x. Epub 2015 Aug 21. PMID: 26289122.

Sharma M, Pal P, Gupta SK. Deciphering the role of miRNAs in Alzheimer's disease: Predictive targeting and pathway modulation - A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2024 Nov;101:102483. doi: 10.1016/j.arr.2024.102483. Epub 2024 Sep 3. PMID: 39236856.

Silvestro S, Bramanti P, Mazzon E. Role of miRNAs in Alzheimer's Disease and Possible Fields of Application. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 15;20(16):3979. doi: 10.3390/ijms20163979. PMID: 31443326; PMCID: PMC6720959.

Sivalingam AM, Sureshkumar DD. Exosomes in Regulating miRNAs for Biomarkers of Neurodegenerative Disorders. *Mol Neurobiol.* 2025 Feb 7. doi: 10.1007/s12035-025-04733-8. Epub ahead of print. PMID: 39918711.

Sonkoly E, Pivarcsi A. microRNAs in inflammation. *Int Rev Immunol.* 2009;28(6):535-61. doi: 10.3109/08830180903208303. PMID: 19954362.

Su D, Swearson S, Krongbaram T, Sun H, Hong L, Amendt BA. Exploring microRNAs in craniofacial regenerative medicine. *Biochem Soc Trans.* 2023 Apr 26;51(2):841-854. doi: 10.1042/BST20221448. PMID: 37073783; PMCID: PMC11244734.

Sulek A. Secretome - the role of extracellular vesicles in the pathogenesis and therapy of neurodegenerative diseases. *Postep Psychiatr Neurol.* 2024 Sep;33(3):147-162. doi: 10.5114/ppn.2024.144686. Epub 2024 Nov 12. PMID: 39678458; PMCID: PMC11635433.

Takahashi RH, Capetillo-Zarate E, Lin MT, Milner TA, Gouras GK. Co-occurrence of Alzheimer's disease  $\beta$ -amyloid and  $\tau$  pathologies at synapses. *Neurobiol Aging.* 2010 Jul;31(7):1145-52. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.07.021. Epub 2008 Sep 3. PMID: 18771816; PMCID: PMC2909664.

Teixeira LCR, Mamede I, Luizon MR, Gomes KB. Role of long non-coding RNAs in the pathophysiology of Alzheimer's disease and other dementias. *Mol Biol Rep.* 2024 Feb 1;51(1):270. doi: 10.1007/s11033-023-09178-7. PMID: 38302810.

Thounaojam MC, Kaushik DK, Basu A. MicroRNAs in the brain: it's regulatory role in neuroinflammation. *Mol Neurobiol.* 2013 Jun;47(3):1034-44. doi: 10.1007/s12035-013-8400-3. Epub 2013 Jan 12. PMID: 23315269.

Tosun D, Hausle Z, Iwaki H, Thropp P, Lamoureux J, Lee EB, MacLeod K, McEvoy S, Nalls M, Perrin RJ, Saykin AJ, Shaw LM, Singleton AB, Lebovitz R, Weiner MW, Blauwendraat C; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A cross-sectional study of  $\alpha$ -synuclein seed amplification assay in Alzheimer's disease neuroimaging initiative: Prevalence and associations with Alzheimer's disease biomarkers and cognitive function. *Alzheimers Dement.* 2024 Aug;20(8):5114-5131. doi: 10.1002/alz.13858. Epub 2024 May 21. PMID: 38770829; PMCID: PMC11350010.

Tripathi S, Sharma Y, Kumar D. Exploring the Therapeutic Potential of Noncoding RNAs in Alzheimer's Disease. *Protein Pept Lett.* 2024;31(11):862-883. doi: 10.2174/0109298665335550241011080252. PMID:39558496.

Wang DT, Ma ZL, Li YL, Wang YQ, Zhao BT, Wei JL, Qi X, Zhao XT, Jin YX. miR-150, p53 protein and relevant miRNAs consist of a regulatory network in NSCLC tumorigenesis. *Oncol Rep.* 2013 Jul;30(1):492-8. doi: 10.3892/or.2013.2453. Epub 2013 May 13. PMID: 23670238.

Weiss CN, Ito K. A Macro View of MicroRNAs: The Discovery of MicroRNAs and Their Role in Hematopoiesis and Hematologic Disease. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2017;334:99-175. doi: 10.1016/bs.ircmb.2017.03.007. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28838543; PMCID: PMC5663456.

Yashooa RK, Duranti E, Conconi D, Lavitrano M, Mustafa SA, Villa C. Mitochondrial microRNAs: Key Drivers in Unraveling Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2025 Jan 13;26(2):626. doi: 10.3390/ijms26020626. PMID: 39859339; PMCID: PMC11766038.

Zamora-Obando, H. R., Godoy, A. T., Amaral, A. G., Mesquita, A. de S., Simões, B. E. S., Reis, H. O., Rocha, I., Dallaqua, M., Baptista, M., Fernandes, M. C. V., Lima, M. F., & Simionato, A. V. C.. (2022). BIOMARCADORES MOLECULARES DE DOENÇAS HUMANAS: CONCEITOS FUNDAMENTAIS, MODELOS DE ESTUDO E APLICAÇÕES CLÍNICAS. *Química Nova*, 45(9), 1098–1113. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170905>

Zeng HX, Qin SJ, Andersson J, Li SP, Zeng QG, Li JH, Wu QZ, Meng WJ, Oudin A, Kanninen KM, Jalava P, Dong GH, Zeng XW. The emerging roles of particulate matter-changed non-coding RNAs in the pathogenesis of Alzheimer's disease: A comprehensive in silico analysis and review. *Environ Pollut.* 2025 Feb 1;366:125440. doi: 10.1016/j.envpol.2024.125440. Epub 2024 Dec 2. PMID: 39631655.