

BÖLÜM 1

NÖRODEJENERASYONDA YENİ BİR OYUNCU: SİRKÜLER RNA'LARIN ALZHEİMER PATOGENEZİNDEKİ İŞLEVİ

Lütfiye ÖZPAK¹

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), nörodejeneratif süreçlerin ve demansın en yaygın, yıkıcı ve geriye dönüşümsüz formlarından biri olup, bilişsel işlevlerin kademeli kaybı ve yaşam kalitesinde ciddi bozulmalarla karakterizedir. Mevcut biyomarkerler ve tedavi stratejileri hastalığın erken tanısı ve etkin tedavisinde sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle son yıllarda, epigenetik perspektiften doğan, gen ifadesini düzenleme kapasitesi, stabilite ve dokuya/hastalık progresyon aşamasına spesifik özellikleri ile dikkat çeken sirküler RNA'lar (circRNA'lar), Alzheimer patogenezinde yeni bir moleküler oyuncu olarak öne çıkmıştır.

2. ALZHEİMER HASTALIĞININ TEMEL ÖZELLİKLERİ VE MEVCUT BİYOBELİRTEÇLERİN SINIRLILIKLARI

Alzheimer hastalığı, yaşlı bireylerde görülen nörodejeneratif bozukluktur. Alzheimer derneği 2024 raporuna göre, yaklaşık 65 yaş ve üzeri 6,9 milyon Amerikalı bugün Alzheimer tipi demansla yaşıyor. AH'ı önlemek veya tedavi etmek için tıbbi atılımların geliştirilmesi söz konusu olmazsa, bu sayının, 2060 yılına kadar 13,8 milyona çıkabileceği öngörülmüyor (1). İnsanlarda yaşam süresi uzadıkça, bu hastalığın sağlık sistemine getirdiği ekonomik yükte yakın gelecekte büyük ölçüde artacaktır. Kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalıkların, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde sık rastlanan demans riskini, önemli derecede arttıracığı beklenmektedir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.,
lutfiyeozpak@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4939-9270

çıkılmaktadır. Alzheimer'da hücre tipine özgü circRNA profillerinin belirlenmesi, bu gen terapisi stratejilerinin geliştirilmesinde kritik önem taşımaktadır. Özellikle tek hücreli RNA-seq teknolojilerinin sağladığı transkriptomik analizler, hangi hücre tiplerinde hangi circRNA'ların kritik rol oynadığını anlamada yol gösterici olmaktadır. Tüm bu bulgular, circRNA'ların Alzheimer için yeni bir biyomarker ve terapötik hedef olarak umut vadettiğini ortaya koymaktadır (20).

SONUÇ

Derlenen veriler, circRNA'ların Alzheimer hastalığının moleküler mekanizmalarında kritik düzenleyiciler olduğunu ve tanısal biyomarker veya terapötik hedef olarak potansiyel taşıdıklarını göstermektedir. Gelecekte circRNA biyogenezi, fonksiyonları ve etkileşim ağlarına odaklanacak çalışmalar, hastalığın erken tanısına katkı sağlarken yenilikçi tedavi stratejilerinin de önünü açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Better MA. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2023;19(4):1598–1695. doi:10.1002/alz.13098
2. Prince M, Albanese E, Guerchet M, et al. World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction, An Analysis of Protective and Modifiable Factors. *Alzheimer's Disease International*, 2014.
3. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 2018;25(1):59–70. doi:10.1111/ene.13439
4. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*, 2020;25(24):5789. doi:10.3390/molecules25245789
5. Armstrong RA. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol*, 2019;57(2):87–105. doi:10.5114/fn.2019.85929
6. Andrade-Guerrero J, Santiago-Balmaseda A, Jeronimo-Aguilar P, et al. Alzheimer's disease: an updated overview of its genetics. *Int J Mol Sci*, 2023;24(4):3754. doi:10.3390/ijms24043754
7. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med*, 2018;284(6):643–663. doi:10.1111/joim.12816
8. Humpel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends Biotechnol*, 2011;29(1):26–32. doi:10.1016/j.tibtech.2010.09.007
9. Conn SJ, Pillman KA, Toubia J, et al. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs. *Cell*, 2015;160(6):1125–1134. doi:10.1016/j.cell.2015.02.014
10. Liang Y, Liu N, Yang L, et al. A brief review of circRNA biogenesis, detection, and function. *Curr Genomics*, 2021;22(7):485–495. doi:10.2174/1389202922666211004115718
11. Malviya A, Bhuyan R. The recent advancements in circRNA research: from biogenesis to therapeutic interventions. *Pathol Res Pract*, 2023;248:154697. doi:10.1016/j.prp.2023.154697
12. Chen RX, Chen X, Xia LP, et al. N6-methyladenosine modification of circNSUN2 facilitates cytoplasmic export and stabilizes HMGA2 to promote colorectal liver metastasis. *Nat Commun*, 2019;10:4695. doi:10.1038/s41467-019-12651-2
13. Talhouarne GJS, Gall JG. Lariat intronic RNAs in the cytoplasm of vertebrate cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018;115(34): E7970–E7977. doi:10.1073/pnas.1808816115
14. Panda AC. Circular RNAs act as miRNA sponges. *Adv Exp Med Biol*, 2018;1087:67–79. doi:10.1007/978-981-13-1426-1_6
15. Ivanov A, Memczak S, Wyler E, et al. Analysis of intron sequences reveals hallmarks of circular

- RNA biogenesis in animals. *Cell Rep*, 2015;10(2):170–177. doi:10.1016/j.celrep.2014.12.019
16. Misir S, Wu N, Yang BB. Specific expression and functions of circular RNAs. *Cell Death Differ*, 2022;29(3):481–491. doi:10.1038/s41418-022-00948-7
 17. Chen LL. The expanding regulatory mechanisms and cellular functions of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020;21(8):475–490. doi:10.1038/s41580-020-0243-y
 18. Mahmoudi E, Fitzsimmons C, Geaghan MP, et al. Circular RNA biogenesis is reduced in post-mortem cortical grey matter of schizophrenia and may alter associated microRNA biogenesis. *Neuropsychopharmacology*, 2019;44(6):1043–1054. doi:10.1038/s41386-019-0348-1
 19. Zhang R, Gao Y, Li Y, et al. Nrf2 improves hippocampal synaptic plasticity, learning and memory through the circ-Vps41/miR-26a-5p/CaMKIV regulatory network. *Exp Neurol*, 2022;351:113998. doi:10.1016/j.expneurol.2022.113998
 20. Mehta SL, Dempsey RJ, Vemuganti R. Role of circular RNAs in brain development and CNS diseases. *Prog Neurobiol*, 2020;186:101746. doi:10.1016/j.pneurobio.2020.101746
 21. Rybak-Wolf A, Stottmeister C, Glazar P, et al. Circular RNAs in the mammalian brain are highly abundant, conserved, and dynamically expressed. *Mol Cell*, 2015;58(5):870–885. doi:10.1016/j.molcel.2015.03.027
 22. Hansen TB, Wiklund ED, Bramsen JB, et al. miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA. *EMBO J*, 2011;30(21):4414–4422. doi:10.1038/emboj.2011.359
 23. Wen X, Huang C, Xie H, et al. The applications of circRNA in the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2024;61(9):6501–6510. doi:10.1007/s12035-024-03783-2
 24. Welden JR, Margvelani G, Arizaca Maquera KA, et al. RNA editing of microtubule-associated protein tau circular RNAs promotes their translation and tau tangle formation. *Nucleic Acids Res*, 2022;50(22):12979–12996. doi:10.1093/nar/gkac1137
 25. Li Y, Fan H, Sun J, et al. Circular RNA expression profile of Alzheimer's disease and its clinical significance as biomarkers for the disease risk and progression. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020;123:105747. doi:10.1016/j.biocel.2020.105747
 26. Zhang Y, Qian L, Liu Y, et al. CircRNA-ceRNA network revealing the potential regulatory roles of circRNA in Alzheimer's disease involved the cGMP-PKG signal pathway. *Front Mol Neurosci*, 2021;14:665788. doi:10.3389/fnmol.2021.665788
 27. Chen X, Lin B, Luo M, et al. Identifying circRNA- and lncRNA-associated-ceRNA networks in the hippocampi of rats exposed to PM2.5 using RNA-seq analysis. *Genomics*, 2021;113(1):193–204. doi:10.1016/j.ygeno.2020.10.012
 28. Zeng HX, Qin SJ, Andersson J, et al. 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;366:125440. doi:10.1016/j.envpol.2024.125440
 29. Abuduwaili Z, Fan Y, Tao W, et al. The role of circRNAs in the pathological mechanisms of Alzheimer's disease: potential biomarkers for diagnosis. *Curr Neuropsychol*, 2024;23(6):635. doi:10.2174/1570159X23666240411121215
 30. Cogswell JP, Ward J, Taylor IA, et al. Identification of miRNA changes in Alzheimer's disease brain and CSF yields putative biomarkers and insights into disease pathways. *J Alzheimers Dis*, 2008;14(1):27–41. doi:10.3233/JAD-2008-14103
 31. Li Y, Han X, Fan H, et al. Circular RNA AXL increases neuron injury and inflammation through targeting microRNA-328 mediated BACE1 in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2022;776:136531. doi:10.1016/j.neulet.2022.136531
 32. Gao Y, Zhang N, Lv C, et al. lncRNA SNHG1 knockdown alleviates amyloid- β -induced neuronal injury by regulating ZNF217 via sponging miR-361-3p in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2020;77(1):85–98. doi:10.3233/JAD-191303
 33. Yang H, Wang H, Shu Y, et al. miR-103 promotes neurite outgrowth and suppresses cell apoptosis by targeting prostaglandin-endoperoxide synthase 2 in cellular models of Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci*, 2018;12:91. doi:10.3389/fncel.2018.00091
 34. Li N, Zhang D, Guo H, et al. Inhibition of circ_0004381 improves cognitive function via

- miR-647/PSEN1 axis in an Alzheimer disease mouse model. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2022;82(1):84–92. doi:10.1093/jnen/nlac098
35. Zhang Q, Chen B, Yang P, et al. Bioinformatics-based study reveals that AP2M1 is regulated by the circRNA-miRNA-mRNA interaction network and affects Alzheimer's disease. *Front Genet*, 2022;13:1049786. doi:10.3389/fgene.2022.1049786
 36. Wang R, Zhang J. Clinical significance of miR-433 in the diagnosis of Alzheimer's disease and its effect on A β -induced neurotoxicity by regulating JAK2. *Exp Gerontol*, 2020;141:111080. doi:10.1016/j.exger.2020.111080
 37. Wang X, Xie J, Tan L, et al. N6-methyladenosine-modified circRIMS2 mediates synaptic and memory impairments by activating GluN2B ubiquitination in Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener*, 2023;12:53. doi:10.1186/s40035-023-00377-0
 38. Urdanoz-Casado A, Sanchez-Ruiz de Gordo J, Robles M, et al. Gender-dependent deregulation of linear and circular RNA variants of HOMER1 in the entorhinal cortex of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2021;22(17):9205. doi:10.3390/ijms22179205
 39. Xu K, Zhang Y, Xiong W, et al. CircGRIA1 shows an age-related increase in male macaque brain and regulates synaptic plasticity and synaptogenesis. *Nat Commun*, 2020;11:3594. doi:10.1038/s41467-020-17435-7
 40. Duan X, Liu D, Wang Y, et al. Circular RNA hsa_circ_0074362 promotes glioma cell proliferation, migration, and invasion by attenuating the inhibition of miR-1236–3p on HOXB7 expression. *DNA Cell Biol*, 2018;37(10):917–924. doi:10.1089/dna.2018.4311
 41. Piwecka M, Glazar P, Hernandez-Miranda LR, et al. Loss of a mammalian circular RNA locus causes miRNA deregulation and affects brain function. *Science*, 2017;357(6357):eaam8526. doi:10.1126/science.aam8526