E-ISSN : 2774-4655
FORTE JOURNAL
Universitas Haji Sumatera Utara
FJ | https://www.ojs.unhaj.ac.id/index.php/fj | Volume 05 | Nomor 02 | Juli| 2025 | Halaman 330-339

NON-CODING RNA (ncRNA) IN DIABETIC NEPHROPATHY: A REVIEW

Hannie Fitriani[1,*], Uzulul Hikmah[1], Larysa Fernenda[2], Arba Pramundita Ramadani[1]

[1]Jurusan Farmasi, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia
[2]Program Studi Sarjana Farmasi, Universitas Abdurrab, Pekanbaru, Indonesia
Email: [1,*]hanniefitriani@uii.ac.id, [1]uzululhikmah@uii.ac.id, [2]larysafernenda@univrab.ac.id, [1]arba.pramundita@uii.ac.id
*** corresponding author**

Abstrak

Diabetes Nefropati (DN) merupakan penyebab utama terjadinya *end-stage kidney disease*. Studi molekuler menunjukkan ncRNA berperan penting dalam mengatur peradangan ginjal, apoptosis, autofagi, proliferasi sel, dan fibrosis ginjal di DN. Pada penelitian ini dilakukan tinjauan artikel mengenai ncRNA sebagai prospek baru dalam pengembangan diagnosis, prognosis, dan pengobatan untuk DN. Metode penelitian dilaksanakan dengan pendekatan studi literatur yang diperoleh dari penelusuran pada *database* elektronik pubmed dan google scholar dengan kata kunci "*ncRNA and diabetes nephropathy*" yang mencakup terkait etiologi, patofisiologi, biomarker. ncRNA yang meliputi miRNA, lncRNA, circRNA berperan dalam progresifitas penyakit DN. Studi mengenai ncRNA sebagai terapi masih dalam tahap pengembangan. Miravirsen dan RG-101 adalah beberapa obat miRNA yang telah diuji klinis, tetapi belum ditemukan obat miRNA yang spesifik untuk DN. Salah satu inovasi terapi yang dikembangkan adalah nanopartikel-miRNA-146a-5p (nano-miR-146a-5p) yang menunjukkan aktivitas penekanan ekspresi inflamasi sitokin yang memiliki efek perlindungan yang terjadi melalui regulasi respon inflamasi dan apoptosis. Pengembangan terapi ncRNA pada DN membutuhkan penelitian dan kajian lebih lanjut, sehingga mampu menjadi pilihan pengobatan DN di masa medatang.

Kata kunci : Diabetes Nefropati; Biomarker; ncRNA.

Abstract

Diabetic nephropathy (DN) is the main cause of end-stage kidney disease. Molecular. Studies suggest ncRNA plays an important role in regulating renal inflammation, apoptosis, autophagy,cell proliferation, and renal fibrosis in DN. Aim of this study to review of articles on ncRNA as a new prospect in the development of diagnosis, prognosis, and treatment for diabetic nephropathy. The methods of this research were conducted with a literature study approach obtained from searching the pubmed electronic database and google scholar with the keywords "ncRNA and diabetes nephropathy" which includes related etiology, pathophysiology, biomarkers. Results from this research, ncRNAs which include miRNA, lncRNA, circRNA play a role in the progression of DN disease. The study of ncRNA as a therapy is still in the development stage. Miravirsen and RG-101 are some of the miRNA drugs that have been clinically tested, but no specific miRNA drugs have been found for diabetic nephropathy. One of the therapeutic innovations developed is nanoparticle-miRNA-146a-5p (nano-miR-146a-5p) which shows activity in suppressing the expression of inflammatory cytokines which has a protective effect that occurs through regulation of inflammatory and apoptosis responses.Conclusion of this study were the development of ncRNA therapy in DN requires further research and studies so that it can become a treatment option for DN in the future.

***Keywords**: Diabetic nephropathy, Biomarker, ncRNA*

Submitted : 19/02/25	**Reviewed :** 21/07/25	**Accepted :** 29/7/25

PENDAHULUAN

Diabetes nefropati (DN) merupakan salah satu komplikasi berat pada pasien dengan diabetes melitus tipe 1 dan 2 (T1D dan T2D). Penyebab utama DN yaitu gangguan metabolisme glukosa, stress oksidatif, dan perubahan hemodinamik ginjal (Lv et al., 2020). DN merupakan penyebab utama terjadinya *end-stage kidney disease* (ESKD). Studi diagnosa kejadian DN awalnya berdasarkan eksresi albumin dalam urin dan nilai *glomerular filtration rate* (GFR). Namun, biomarker tersebut biasanya muncul pada kondisi DN *stage* 3. Sehingga, pengembangan biomarker lain pada kondisi DN banyak dikembangkan (Papadopoulou-Marketou et al., 2017).

Biomarker adalah definisi objektif, karakteristik terukur dari proses biologis (Strimbu & Tavel, 2010). *Biomarker* pada DN berfungsi untuk mendiagnosa, memprediksi dan memungkinkan untuk pemilihan terapi secara individual, dan mendeteksi terapi sedini mungkin dan efek samping terhadap obat-obatan (Cao et al., 2019). Studi *biomarker* pada sistem molekuler banyak dikembangkan dan menunjukkan bahwa *non coding* RNA (ncRNA) banyak bertanggung jawab dalam perkembangan penyakit DN (Lv et al., 2020).

ncRNA merupakan RNA yang tidak dapat diterjemahkan menjadi protein dan merupakan hasil transkripsi genom, mewakili 98% dari genom manusia. Urutan ncRNA merupakan urutan biologis yang aktif dan fungsional, memiliki peran penting dalam proses regulasi gen, seperti replikasi DNA, transkripsi DNA, menerjemahkan dan *splicing* RNA (He et al., 2021a; Wang et al., 2017a). ncRNA berdasarkan fungsi utamanya terdiri dari *micro*RNA (miRNA), RNA *noncoding* panjang (lncRNA), dan RNA sirkular (circRNA). Berkembangnya ilmu pengetahuan mengantarkan penemuan ncRNA sebagai prospek baru dalam pengembangan diagnosis, prognosis, dan pengobatan untuk DN (Lv et al., 2020).

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan pendekatan studi literatur yang diperoleh dari penelusuran pada database elektronik pubmed dan google scholar dengan kata kunci *"ncRNA and diabetic nephropathy"* yang mencakup terkait etiologi, patofisiologi, biomarker, hingga terapi berbasis ncRNA pada DN dan disusun dalam review narasi. Hasil penelusuran, didapatkan 87 *open access* artikel pada rentang tahun 2021-2025.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Etiologi dan patofisiologi DN

Penyebab terjadinya DN belum diketahui pasti. Namun resistensi insulin, genetik, hiperglikemia, dan autoimun dicurigai sebagai penyebab terjadinya DN (Rout & Jialal, 2025). Kondisi ginjal pada diabetes melitus mengalami perubahan struktur, diantaranya skelorosis glomerulus, hiperplasia mesangial, penebalan glomerulus dan tubulus membran dasar. Hal ini dikarenakan pada kondisi DN terjadi perubahan hemodinamik renal, hipoksia, peningkatan aktivitas renin-angiotensinaldosterone system (RAAS), stres oksidatif, inflamasi, kerusakan mitokondria, autofagi podosit, genetik, dan regulasi epigenetik (Samsu, 2021).

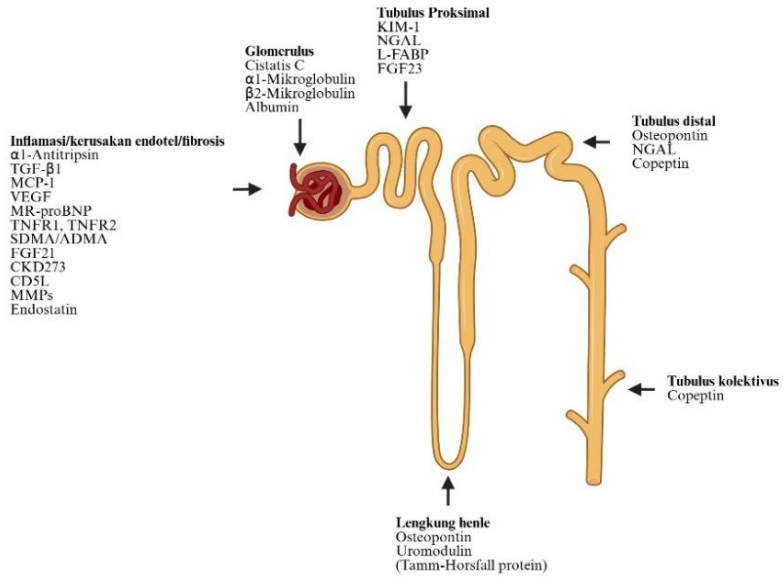
Peningkatan aktivitas *renin-angiotensinaldosterone system* (RAAS) akan menstimulus produksi *reactive oxygen species* (ROS), sehingga dapat memperburuk kerusakan podosit dan tubulus ginjal. Aktivasi Sitokin inflamasi dan *transforming growth factor*-β (TGFB) dapat mengaktifkan tumor *necrosis factor*-α (TNFA) sehingga menyebabkan *remodeling* dan pebaikan sel yang mempeparah kerusakan ginjal dan terjadi fibrosis (Lv et al., 2020). Studi pada ncRNA menunjukkan bahwa ncRNA memainkan peran

penting dalam mengatur peradangan ginjal, apoptosis, autofagi, proliferasi sel, dan fibrosis ginjal di DN (Z. Liu et al., 2022).

Biomarker Pada DN

Biomarker merupakan subkategori dari tanda tanda medis yaitu indikasi objektif dari keadaan medis yang diamati dari luar pasien yang dapat diukur secara akurat dan dapat direproduksi. Menurut *World Health Organization* (WHO), definisi *biomarker* meliputi sebagian besar pengukuran apa pun yang menggambarkan interaksi antara sistem biologis dan potensi bahaya, yang mungkin bersifat kimia, fisijk, atau biologis. Sehingga dapat disimpulkan bahwa *biomarker* yaitu definisi objektif, karakteristik terukur dari proses biologis (Strimbu & Tavel, 2010).

Biomarker pada DN berfungsi untuk mendiagnosa, memprediksi dan memungkinkan untuk pemilihan terapi secara individual, mendeteksi terapi sedini mungkin dan efek samping terhadap obat-obatan (A/L B Vasanth Rao et al., 2019). Pemeriksaan *biomarker* biasanya menggunakan sampel pada urin, serum plasma dan urin eksosom (Papadopoulou-Marketou et al., 2017). Hasil pemeriksaan *biomarker* pada kasus DN mampu menggambarkan bagian ginjal yang mengalami kerusakan (Huang et al., 2024)(Gambar 1). Pengembangan studi mengenai pemeriksaan *biomarker* juga banyak dilakukan pada studi molekuler diantaranya pada ncRNA dan miRNA (Maiti, 2021).

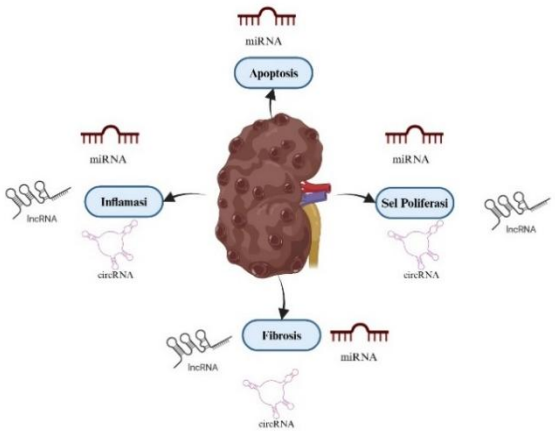


Gambar 1. Bagian renal dengan biomarker yang dihasilkan pada kondisi DN

ncRNA sebagai *biomarker* pada DN

ncRNAs merupakan kelas RNA yang dihasilkan oleh transkripsi genom tetapi tidak dapat diterjemahkan menjadi protein. ncRNA awalnya dianggap sebagai transkrip yang tidak berguna. Namun, perkembangan teknologi menunjukkan penemuan bahwa ncRNA memainkan peran penting dalam proses regulasi gen seperti replikasi DNA, transkripsi DNA, translasi RNA, dan penyambungan RNA (Lv et al., 2020).

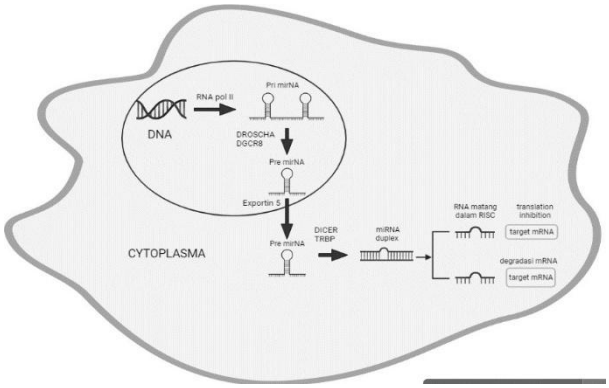
Pada kondisi DN, ncRNA berperan penting dalam berbagai proses biologi diantaranya dalam proses biologis, ekspresi gen, kontrol siklus sel, diferensiasi, dan respons imun, ncRNA, termasuk didalamnya miRNA, lncRNA, dan circRNA, memainkan peran penting dalam mengatur peradangan ginjal, apoptosis, autofagi, proliferasi sel, dan fibrosis ginjal di DN (Gambar 2).



Gambar 2. Peran ncRNA pada kondisi DN

miRNA sebagai Biomarker pada DN

miRNA adalah bagian ncRNA untai tunggal pendek (ukuran panjang : 19–28 nukleotida) yang mengatur berbagai proses seluler seperti kematian sel, diferensiasi, proliferasi, metabolisme, dan patofisiologi penyakit melalui regulasi ekspresi gen. miRNA sebagai pengatur ekspresi gen mampu memblokir translasi protein dan dapat menginduksi degradasi *messenger RNA* (mRNA) (Cao et al., 2019; Loganathan et al., 2020; Papadopoulou-Marketou et al., 2017).



Gambar 3. Peran miRNA dalam degradasi *messenger* RNA

DNA dirubah oleh RNA polymerase II menjadi primary-miRNAs (Pri-miRNAs). Pri- miRNAs selanjutnya diikat oleh DGCR8 dan Drosha pada bagian *hairpin* menjadi precursor miRNA (Pre-miRNA). Pre-miRNA selanjutnya ditransfer menuju sitoplasma dengan bantuan Exportin 5. Selanjutnya Pre-miRNA yang berada di sitoplasma diproses oleh enzim RNase II yaitu *dicer* yang bekerjasama dengan *transactivating response RNA-binding protein* (TRBP) untuk mehasilkan dupleks miRNA matang. Satu untai dupleks masuk ke *RNA-induced silencing complex (RISC)* dan lainnya mengalami degradasi. Di RISC,

miRNA matang berikatan dengan target mRNA sehingga terjadi degradasi mRNA, penghambatan translasi dan penghambatan sintesis protein (Cao et al., 2019) (Gambar 3).

lncRNA sebagai *Biomarker* pada DN

Long non coding RNA (lncRNA) merupakan kelompok dari ncRNA yang memiliki Panjang >200 nukleotida. lncRNA tidak memliki kemampuan translasi protein. Proses produksi lncRNA terjadi dari proses transkripsi RNA polimerase II dan banyak ditemukan di nukleus. Salah satu contoh lncRNA yaitu GM5524 meningkatkan aktivitas apoptosis dan autofagi pada kondisi DN dengan cara enghambat ekspresi BCL2 anti-apoptosis dan meningkatkan autogafi dengan mengaktifkan jalur pensinyalan LC3/ATG (Loganathan et al., 2020).

circRNA sebagai Biomarker pada DiN

circRNAs merupakan ncRNA yang diidentifikasi tanpa ekor poliadenilasi 3′ dan 5’ yang dihasilkan dari proses trasnkripsi RNA. Struktur circRNA berupa *loop* tertutup secara kovalen, dan terlindungi dari eksonuklease RNA. Salah satu studi menunjukan ekspresi circRNA_15698. pada kondisi DN mengalami peningkatan. Ekspresi *knockdown* pada circRNA_15698 pada sel mesangial mengakibatkan ekspresi gen fibrosis menurun. circRNA_15698 bekerja seperti spon pada miR-185 yang mengakibatkan peningkatan regulasi ekspresi TGFB1 dan produksi protein ECM sehingga terjadi proses nekrosis (Loganathan et al., 2020; Lv et al., 2020).

ncRNA untuk Terapi DN

noncoding RNA (ncRNA) merupakan RNA yang tidak dapat diterjemahkan menjadi protein dan merupakan hasil transkripsi genom, mewakili 98% dari genom manusia. Urutan ncRNA merupakan urutan biologis yang aktif dan fungsional, memiliki peran penting dalam proses regulasi gen, seperti replikasi DNA, transkripsi DNA, menerjemahkan dan *splicing* RNA (He et al., 2021b; Wang et al., 2017b). ncRNA berdasarkan fungsi utamanya terdiri dari *micro*RNA (miRNA), RNA *noncoding* panjang (lncRNA), dan RNA sirkular (circRNA). Berkembangnya ilmu pengetahuan mengantarkan penemuan ncRNA sebagai prospek baru dalam pengembangan diagnosis, prognosis, dan pengobatan untuk DN (Lv et al., 2020).

Tabel 1. Karakteristik dan mekanisme aksi jenis ncRNA

Jenis ncRNA	Panjang	Struktur	Mekanisme Kerja	Stabilitas
miRNA	~22 nt	Linear pendek	Menghambat translasi mRNA target dengan pengikatan 3'UTR	Moderat
lncRNA	>200 nt	Linear panjang	Interaksi epigenetik, transkripsi, translasi dan acting sebagai *miRNA sponge*	Rendah hingga sedang
circRNA	variatif	Siklik (loop tertutup, tanpa ujung 5' dan 3')	miRNA sponge, regulator transkripsi/protein	Tinggi

miRNA adalah bagian dari ncRNA yang memiliki ciri-ciri sebagai RNA dengan untai tunggal yang kecil, terdiri dari 22 nukleotida, dihasilkan oleh RNA polimerasi II. miRNA memiliki kemampuan untuk menghambat ekspresi protein dengan mengganggu inisiasi dan elongasi dengan ikatan atau interaksinya terhadap *untranslated region* (UTR) dari mRNA target. Sebaliknya, miRNA juga memiliki kemampuan mengaktifkan ekspresi gen pada kondisi tertentu. miRNA pada terapi DN memiliki tujuan utama sebagai terapi alternatif untuk mencegah fibrosis pada renal (Szostak et al., 2023). Pengaplikasian dari miRNA adalah dengan rekayasa kimia oligonukleotida sebagai mimik miRNA, serta *silence* miRNA atau antagomiR (Alvarez & DiStefano, 2013) .

Locked nucleic acid (LNA) merupakan inhibitor molekuler untuk menekan ekspresi atau aktivitas dari miRNA, salah satunya adalah LNA-miR-192 yang mampu menurunkan ekspresi miR-192 dan ekspresi dari progresi gen kritis fibrosis pada mencit (Kato & Natarajan, 2015). AntagomiR-miR-21 juga mencegah fibrosis renal pada penyakit ginjal kronis pada mencit dengan mencegah kerusakan sel glomerular sekaligus sel tubular (Gomez et al., 2016; Kumar et al., 2024).

Tabel 2. Keunggulan dan Tantangan Pengaplikasian ncRNA pada DN

Jenis ncRNA	Keunggulan	Tantangan
miRNA	1. Telah banyak dikarakterisasi 2. Target langsung pada miRNA 3. Potensi untuk terapi antagomiR/miRNA mimik	1. Spesifisitas target rendah (1 miRNA bisa menarget banyak gen) 2. Risiko efek samping sistemik
lncRNA	1. Regulasi ekspresi gen kompleks 2. Dapat berperan sebagai biomarker	1. Struktur besar dan heterogenik 2. Mekanisme aksi belum sepenuhnya dipahami 3. Efisiensi transfer rendah
circRNA	1. Stabil secara intrinsik karena struktur sirkular 2. Tahan degradasi RNase 3. Cocok sebagai *miRNA sponge*	1. Deteksi dan anotasi masih terbatas 2. Kurangnya pemahaman mekanisme biologis mendalam 3. Tantangan dalam desain terapi berbasis circRNA

Miravirsen dan RG-101 adalah beberapa obat miRNA yang telah diuji klinis, tetapi belum ditemukan obat miRNA yang spesifik untuk diabetes nefropati. Miravirsen diberikan secara subkutan, merupakan miR-122 inhibitor atau LNA antisense oligonukleotida yang telah diuji secara klinis fase 2, digunakan untuk terapi infeksi virus hepatitis C dengan menurunkan RNA virus hepatitis C tanpa menimbulkan resistensi (Janssen et al., 2013; Ree et al., 2017).

miRNA meregulasi banyak gen target pada satu waktu, sehingga mampu menimbulkan efek yang tidak diinginkan melalui jalur-jalur yang lain (Chen et al., 2023). Tetapi hal ini bisa diatasi dengan menggunakan vektor yang merupakan bagian partikel virus atau partikel lipid untuk menentukan rute yang spesifik dari target dan menimbulkan efek lokal pada jaringan (Simpson et al., 2016). Ukuran partikel dari agen terapi tersebut harus dipastikan mampu untuk melewati endhotelium menuju organ agar tidak tersaring oleh ginjal, tetapi adanya partikel agen terapi yang tersaring, akan di reabsorb oleh sel epitel tubular (Loganathan et al., 2020).

lncRNA yang merupakan bagian dari ncRNA yang Sebagian besar terletak di dalam nukleus dan juga merupakan target pengobatan dalam DN dengan manfaat yang lebih besar dibandingkan dengan miRNA. Hal ini berhubungan erat kaitannya dengan tugas fungsionalnya dalam proses regulasi transkripsi, ekspresi jaringan, disregulari ekspresi sel dan penyakit yang lebih spesifik (Su et al., 2023). Tetapi, ada beberapa hambatan atau tantangan seperti halnya pengobatan yang menargetkan miRNA yaitu terkait dengan sistem penghantaran dan keefektifan dari terapi itu sendiri. Biaya yang mahal dalam pengembangan dan uji, sifat heterogen dari susunan lncRNA juga menjadi hambatan yang sering ditemui (B. Liu et al., 2022). Susunan lncRNA yang heterogen tersebut membutuhkan *modified antisense oligonukleotides* (ASOs) yang disusun dan ditargetkan pada satu lncRNA, sehingga mampu mendegradasinya (Zhu et al., 2022).

Nanopartikel MicroRNA Pada Diabetes Nefropati

Nanopartikel dapat didefinisikan sebagai rekayasa makromolekul dalam kisaran ukuran 1 hingga 100 nm (Choudhury et al., 2021). *Nanomedicine* telah menjadi subjek yang sangat menarik untuk pengobatan, diagnosis, dan penelitian penyakit namun hanya sedikit yang secara khusus menangani gangguan ginjal. Nanoteknologi dapat memberikan manfaat yang signifikan untuk obat-obatan, seperti pengiriman obat yang ditargetkan ke jaringan tertentu. Pengobatan nano terbukti mampu meningkatkan kelarutan obat, mengurangi efek samping yang tidak tepat sasaran, dan menyediakan alat diagnostik baru (Singh et al., 2024). Ginjal merupakan lokalisasi nanopartikel yang kurang umum dibandingkan hati dan limfa. Ukuran sediaan nanopartikel dengan target glomerulus melewati *endothelial fenestra* tanpa melewati membran adalah 10-80 nm. Kemampuan reabsorbsi pada tubular ginjal adalah pada ukuran >10 nm partikel (Paul et al., 2023). Nanopartikel mencapai area spesifik ginjal berdasarkan ukuran, muatan, atau molekul dari penargetan. Nanopartikel dengan ukuran <10 nm dapat dengan mudah melalui daerah tubulus proksimal. sedangkan nanopartikel bertarget 10-50 nm mampu mencapai sel podosit. Selain itu, partikel 50-100 nm ditargetkan untuk deposisi nanopartikel pada glomerulus dan partikel berukuran 70-130 nm ditargetkan pada sel mesangial di ginjal. Nanopartikel berukuran lebih besar (350-500 nm) dapat tetap berada dalam sirkulasi darah dan mencapai tubulus proksimal melalui kapiler peritubulus. *Nanomedicine* menjadi salah satu solusi untuk meningkatkan penargetan dan efek klinis pada DN (Desai et al., 2021). Beberapa sediaan *nanomedicine* diantaranya adalah nano-liposom, nanopartikel, *microbubbles*, dan *prodrugs* yang terdiri dari nanopartikel dan eksosom yang memiliki kemampuan ditribusi terapi dengan target peptida dan gen untuk pengobatan DN. Salah satu sediaan nano yang dikembangkan untuk terapi pada DN adalah Nanopleks mampu melindungi enzim RNase, mengatur tingkat ekspresi miRNA-30a dan menekan pensinyalan Notch-1 yang berhubungan dengan patofisiologi dari DN (Raval et al., 2021).

Hasil studi invivo menunjukkan adanya penekananpersinyalan Notch-1 pada tikus diabetes C57BL/6 yang diinduksi streptozotocin (STZ) sehingga mampu mengurangi fibrosis di glomerulus. Nanopleks yang dikembangkan meningkatkan efisiensi pengiriman miRNA eksogen yang ditargetkan ke podosit (Raval et al., 2021). nanopartikel-miRNA-146a-5p (nano-miR-146a-5p) menunjukkan aktivitas penekanan ekspresi inflamasi sitokin yang memiliki efek perlindungan yang terjadi melalui regulasi respon inflamasi dan apoptosis (Luo et al., 2019). Studi sebelumnya telah mengkonfirmasi bahwa miR-146a-5p terlibat dalam respon inflamasi dengan pengikatan langsung pada interleukin-1 receptor-associated kinase 1 (IRAK1) dan TNF reseptor terkait faktor 6 (TRAF6) (Magilnick et al., 2017).

KESIMPULAN

ncRNA yang meliputi miRNA, lncRNA, circRNA, berhubungan erat dengan progresifitas dari penyakit DN, sehingga banyak peneliti yang telah mempublikasikan pengembangan ncRNA sebagai biomarker dan terapi spesifik pada DN yang potensial. Tetapi hambatan juga ditemui oleh para peneliti, diantaranya adalah biaya yang dibutuhkan dan juga uji klinis yang panjang. Pengembangan terapi ncRNA pada DN membutuhkan penelitian dan kajian lebih lanjut, sehingga mampu menjadi pilihan pengobatan DN di masa medatang.

REFERENSI

A/L B Vasanth Rao, V. R., Tan, S. H., Candasamy, M., & Bhattamisra, S. K. (2019). Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *13*(1), 754–762. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.054

Alvarez, M. L., & DiStefano, J. K. (2013). Towards microRNA-based therapeutics for diabetic nephropathy. *Diabetologia*, *56*(3), 444–456. https://doi.org/10.1007/s00125-012-2768-x

Cao, Q., Chen, X.-M., Huang, C., & Pollock, C. A. (2019). MicroRNA as novel biomarkers and therapeutic targets in diabetic kidney disease: An update. *FASEB BioAdvances*, *1*(6), 375–388. https://doi.org/10.1096/fba.2018-00064

Chen, X., Zhao, L., Xing, Y., & Lin, B. (2023). Retraction notice to "Down-regulation of microRNA-21 reduces inflammation and podocyte apoptosis in diabetic nephropathy by relieving the repression of TIMP3 expression" [Biomed. Pharmacother. 108 (2018) 7–14]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *164*, 114725. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114725

Choudhury, A., Laskar, R. E., Deka, D., Sonowal, K., Saha, S., & Dey, B. K. (2021). A Review on Nanoparticle: Types, Preparation and its Characterization. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, *14*(3), 1815-1822. https://doi.org/10.5958/0974-360X.2021.00322.X

Desai, N., Koppisetti, H., Pande, S., Shukla, H., Sirsat, B., Ditani, A. S., Mallick, P. P., Kathar, U., Kalia, K., & Tekade, R. K. (2021). Nanomedicine in the Treatment of Diabetic Nephropathy. *Future Medicinal Chemistry*, *13*(7), 663–686. https://doi.org/10.4155/fmc-2020-0335

Gomez, I. G., Nakagawa, N., & Duffield, J. S. (2016). MicroRNAs as novel therapeutic targets to treat kidney injury and fibrosis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, *310*(10), F931–F944. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00523.2015

He, X., Kuang, G., Zuo, Y., Li, S., Zhou, S., & Ou, C. (2021a). The Role of Non-coding RNAs in Diabetic Nephropathy-Related Oxidative Stress. *Frontiers in Medicine*, *8*. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.626423

He, X., Kuang, G., Zuo, Y., Li, S., Zhou, S., & Ou, C. (2021b). The Role of Non-coding RNAs in Diabetic Nephropathy-Related Oxidative Stress. *Frontiers in Medicine*, *8*. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.626423

Huang, X., Zhang, H., Liu, J., Yang, X., & Liu, Z. (2024). Screening candidate diagnostic biomarkers for diabetic kidney disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, *38*(3), e25000. https://doi.org/10.1002/jcla.25000

Janssen, H. L. A., Reesink, H. W., Lawitz, E. J., Zeuzem, S., Rodriguez-Torres, M., Patel, K., Meer, A. J. van der, Patick, A. K., Chen, A., Zhou, Y., Persson, R., King, B. D., Kauppinen, S., Levin, A. A., & Hodges, M. R. (2013). Treatment of HCV Infection by Targeting MicroRNA. *New England Journal of Medicine*, *368*(18), 1685–1694. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209026

Kato, M., & Natarajan, R. (2015). MicroRNAs in diabetic nephropathy: Functions, biomarkers, and therapeutic targets. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1353*(1), 72–88. https://doi.org/10.1111/nyas.12758

Kumar, P., Mangla, B., Akthar Imam, S., & Aggarwal, G. (2024). Oral *in vivo* biodistribution of fluorescent labelled nano lipid carrier system of erlotinib using real time optical imaging technique. *International Journal of Pharmaceutics*, *664*, 124588. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124588

Liu, B., Cong, C., Ma, Y., Ma, X., Zhang, H., & Wang, J. (2022). Potential value of lncRNAs as a biomarker for proliferative diabetic retinopathy. *Eye*, *36*(3), 575–584. https://doi.org/10.1038/s41433-021-01507-z

Liu, Z., Liu, D., Yang, Y., & Liu, Z. (2022). Noncoding RNAs in diabetic nephropathy. *Diabetic Nephropathy*, *2*(2), 39–51. https://doi.org/10.2478/dine-2022-0016

Loganathan, T. S., Sulaiman, S. A., Abdul Murad, N. A., Shah, S. A., Abdul Gafor, A. H., Jamal, R., & Abdullah, N. (2020). Interactions Among Non-Coding RNAs in Diabetic Nephropathy. *Frontiers in Pharmacology*, *11*. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00191

Luo, Q., Feng, Y., Xie, Y., Shao, Y., Wu, M., Deng, X., Yuan, W.-E., Chen, Y., & Shi, X. (2019). Nanoparticle–microRNA-146a-5p polyplexes ameliorate diabetic peripheral neuropathy by modulating inflammation and apoptosis. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, *17*, 188–197. https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.01.007

Lv, J., Wu, Y., Mai, Y., & Bu, S. (2020). Noncoding RNAs in Diabetic Nephropathy: Pathogenesis, Biomarkers, and Therapy. *Journal of Diabetes Research*, *2020*, 3960857. https://doi.org/10.1155/2020/3960857

Magilnick, N., Reyes, E. Y., Wang, W.-L., Vonderfecht, S. L., Gohda, J., Inoue, J., & Boldin, M. P. (2017). miR-146a–Traf6 regulatory axis controls autoimmunity and myelopoiesis, but is dispensable for hematopoietic stem cell homeostasis and tumor suppression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *114*(34), E7140–E7149. https://doi.org/10.1073/pnas.1706833114

Maiti, A. K. (2021). Development of Biomarkers and Molecular Therapy Based on Inflammatory Genes in Diabetic Nephropathy. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(18), Article 18. https://doi.org/10.3390/ijms22189985

Papadopoulou-Marketou, N., Kanaka-Gantenbein, C., Marketos, N., Chrousos, G. P., & Papassotiriou, I. (2017). Biomarkers of diabetic nephropathy: A 2017 update. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, *54*(5), 326–342. https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1377682

Paul, P., Chacko, L., Dua, T. K., Chakraborty, P., Paul, U., Phulchand, V. V., Jha, N. K., Jha, S. K., Kandimalla, R., & Dewanjee, S. (2023). Nanomedicines for the management of diabetic nephropathy: Present progress and prospects. *Frontiers in Endocrinology*, *14*. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1236686

Raval, N., Gondaliya, P., Tambe, V., Kalia, K., & Tekade, R. K. (2021). Engineered nanoplex mediated targeted miRNA delivery to rescue dying podocytes in diabetic nephropathy. *International Journal of Pharmaceutics*, *605*, 120842. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120842

Ree, M. H. van der, Vree, J. M. de, Stelma, F., Willemse, S., Valk, M. van der, Rietdijk, S., Molenkamp, R., Schinkel, J., Nuenen, A. C. van, Beuers, U., Hadi, S., Harbers, M., Veer, E. van der, Liu, K., Grundy, J., Patick, A. K., Pavlicek, A., Blem, J., Huang, M., … Reesink, H. W. (2017). Safety, tolerability, and antiviral effect of RG-101 in patients with chronic hepatitis C: A phase 1B, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, *389*(10070), 709–717. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31715-9

Rout, P., & Jialal, I. (2025). Diabetic Nephropathy. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534200/

Samsu, N. (2021). Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Research International*, *2021*(1), 1497449. https://doi.org/10.1155/2021/1497449

Simpson, K., Wonnacott, A., Fraser, D. J., & Bowen, T. (2016). MicroRNAs in Diabetic Nephropathy: From Biomarkers to Therapy. *Current Diabetes Reports*, *16*(3), 35. https://doi.org/10.1007/s11892-016-0724-8

Singh, K., Singhal, S., Pahwa, S., Sethi, V. A., Sharma, S., Singh, P., Kale, R. D., Ali, S. W., & Sagadevan, S. (2024). Nanomedicine and drug delivery: A comprehensive review of applications and challenges. *Nano-Structures & Nano-Objects*, *40*, 101403. https://doi.org/10.1016/j.nanoso.2024.101403

Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*, *5*(6), 463. https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177

Su, X., Huang, H., Lai, J., Lin, S., & Huang, Y. (2023). Long noncoding RNAs as potential diagnostic biomarkers for diabetes mellitus and complications: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes*, *16*(2), e13510. https://doi.org/10.1111/1753-0407.13510

Szostak, J., Gorący, A., Durys, D., Dec, P., Modrzejewski, A., & Pawlik, A. (2023). The Role of MicroRNA in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(7), Article 7. https://doi.org/10.3390/ijms24076214

Wang, J., Samuels, D. C., Zhao, S., Xiang, Y., Zhao, Y.-Y., & Guo, Y. (2017a). Current Research on Non-Coding Ribonucleic Acid (RNA). *Genes*, *8*(12), Article 12. https://doi.org/10.3390/genes8120366

Wang, J., Samuels, D. C., Zhao, S., Xiang, Y., Zhao, Y.-Y., & Guo, Y. (2017b). Current Research on Non-Coding Ribonucleic Acid (RNA). *Genes*, *8*(12), Article 12. https://doi.org/10.3390/genes8120366

Zhu, Y., Dai, L., Yu, X., Chen, X., Li, Z., Sun, Y., Liang, Y., Wu, B., Wang, Q., & Wang, X. (2022). Circulating expression and clinical significance of LncRNA ANRIL in diabetic kidney disease. *Molecular Biology Reports*, *49*(11), 10521–10529. https://doi.org/10.1007/s11033-022-07843-x