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 359-368

PERAN *Small Interfering* RNA DALAM PENARGETAN MOLEKULER UNTUK TERAPI ALZHEIMER

Vivi Sofia[1*], Sulis Indah Sari Nasution [2]

[1,2]Fakultas Farmasi dan Kesehatan Universitas Tjut Nyak Dhien, Medan, Indonesia
Email: sofiavivi396@gmail.com[1*], [2]sulisnasution20@gmail.com
Corresponding author: sofiavivi396@gmail.com

Abstrak

Penyakit Alzheimer (AD) merupakan gangguan neurodegeneratif yang ditandai dengan penurunan fungsi kognitif, kehilangan memori, dan akumulasi plak amiloid beta di otak. *Small Interfering* RNA (siRNA), molekul RNA untai ganda *non coding* yang terdiri dari 21-22 pasangan basa, telah menjadi fokus penelitian terapi gen karena kemampuannya menekan ekspresi gen spesifik melalui interferensi RNA. Dalam konteks AD, siRNA menargetkan gen beta-sekretase 1 (BACE1), enzim kunci dalam produksi amiloid-beta. Tujuan penelitian ini adalah mengeksplorasi peran siRNA dalam terapi AD, khususnya dalam mengurangi ekspresi BACE1, plak amiloid, dan meningkatkan neurogenesis, serta mengevaluasi sistem penyampaian siRNA yang efektif. Kajian ini dilakukan melalui tinjauan literatur sistematis terhadap studi-studi terkait penggunaan siRNA dalam terapi AD. Fokus utama diberikan pada kompleks hibrida ANNP/siRNA dan CQ/siRNA, yang dirancang untuk meningkatkan pengiriman siRNA ke otak dan melindunginya dari degradasi enzim. Data dikumpulkan dari studi preklinis pada model tikus AD, yang mengevaluasi efektivitas, biokompatibilitas, dan dampak terapeutik dari sistem penyampaian tersebut. *Small Interfering* RNA (siRNA) berpotensi sebagai terapi gen untuk penyakit Alzheimer (AD) dengan menekan ekspresi gen BACE1, mengurangi plak amiloid-beta, dan meningkatkan neurogenesis. Sistem penyampaian siRNA seperti kompleks hibrida ANNP/siRNA dan CQ/siRNA terbukti efektif dalam pengiriman siRNA ke otak dan melindunginya dari degradasi. Studi preklinis pada model tikus AD menunjukkan efektivitas, biokompatibilitas, dan dampak terapeutik yang menjanjikan, membuka peluang untuk pengembangan terapi AD berbasis siRNA.

Kata kunci : Alzheimer's Disease, *Small Interfering* RNA, Alzheimer, Terapi

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by decreased cognitive function, memory loss, and accumulation of amyloid-beta plaques in the brain. Small interfering RNA (siRNA), a non-coding double-stranded RNA molecule consisting of 21-22 base pairs, has been the focus of gene therapy research due to its ability to suppress specific gene expression through RNA interference. In the context of AD, siRNA targets the beta-secretase 1 (BACE1) gene, a key enzyme in amyloid-beta production. The aim of this study was to explore the role of siRNA in AD therapy, specifically in reducing BACE1 expression, amyloid plaques, and promoting neurogenesis, and to evaluate effective siRNA delivery systems. This review was conducted through a systematic literature review of studies related to the use of siRNA in AD therapy. Particular focus was given to ANNP/siRNA and CQ/siRNA hybrid complexes, designed to enhance siRNA delivery to the brain and protect it from enzyme degradation. Data were collected from preclinical studies in AD mouse models, which evaluated the effectiveness, biocompatibility and therapeutic impact of such delivery systems. Small interfering RNA (siRNA) has potential as a gene therapy for Alzheimer's disease (AD) by suppressing BACE1 gene expression, reducing amyloid-beta plaques, and promoting neurogenesis. SiRNA delivery systems such as ANNP/siRNA and CQ/siRNA hybrid complexes have proven effective in delivering siRNA to the brain and protecting it from degradation. Preclinical studies in AD mouse models showed promising effectiveness, biocompatibility, and therapeutic impact, opening up opportunities for the development of siRNA-based AD therapies.

Keywords: Alzheimer's Disease, Small Interfering RNA, Alzheimer, Therapy

Submitted : 07/03/25	**Reviewed :** 21/05/25	**Accepted :** 19/7/25

PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer (AD) adalah salah satu penyakit neurodegeneratif yang paling umum dan mempengaruhi kualitas hidup pasien. Lebih dari 55 juta orang di seluruh dunia mengalami demensia, dan Alzheimer menyumbang sekitar 60 hingga 70 persen dari kasus (WHO, 2021). Akumulasi plak amiloid-beta dan neurofibrillary tangles di otak, penurunan kognitif progresif, dan kehilangan memori adalah semua tanda AD (Selkoe & Hardy, 2016). Terapi yang efektif untuk menghentikan atau memperlambat progresivitas Alzheimer masih sangat terbatas, terlepas dari dekade penelitian yang telah dilakukan. Penghambatan enzim asetilkolinesterase adalah contoh pendekatan terapi konvensional yang tidak mengatasi masalah patologis penyakit dan hanya mengobati gejala (Kim et.al., 2020). Oleh karena itu, diperlukan strategi terapeutik baru yang dapat menargetkan mekanisme molekuler dasar AD secara lebih spesifik dan efektif.

Salah satu pendekatan yang menjanjikan dalam terapi AD adalah penggunaan Small Interfering RNA (siRNA). siRNA adalah molekul RNA untai ganda non-coding yang terdiri dari 21-22 pasangan basa, berfungsi untuk menghambat ekspresi gen spesifik melalui mekanisme interferensi RNA (Kim et al., 2020). Biasanya siRNA (20-24 bp) menginduksi pembungkaman gen dengan membentuk kompleks pembungkaman yang diinduksi RNA (RISC)dan membelah molekul mRNA yang ditargetkan (Jun, et.al., 2020). Kemampuan siRNA dalam menargetkan gen tertentu telah membuka peluang baru untuk mengatasi penyakit kompleks seperti AD. Mekanisme kerja siRNA didasarkan pada mikroRNA yang diproduksi secara alami dalam tubuh serta memainkan peran penting dalam mengatur ekspresi gen (Sajid et.al., 2021).Studi pendahuluan menunjukkan bahwa penargetan gen beta-sekretase 1 (BACE1), enzim kunci dalam produksi amiloid-beta, dapat mengurangi pembentukan plak amiloid dan memperbaiki gejala neurodegeneratif (Zhang et.al., 2021). Namun, tantangan utama dalam penggunaan siRNA adalah ketidakstabilannya dalam lingkungan biologis dan kesulitan dalam pengiriman ke otak karena adanya sawar darah-otak (blood-brain barrier/BBB) (Wang et.al., 2019).

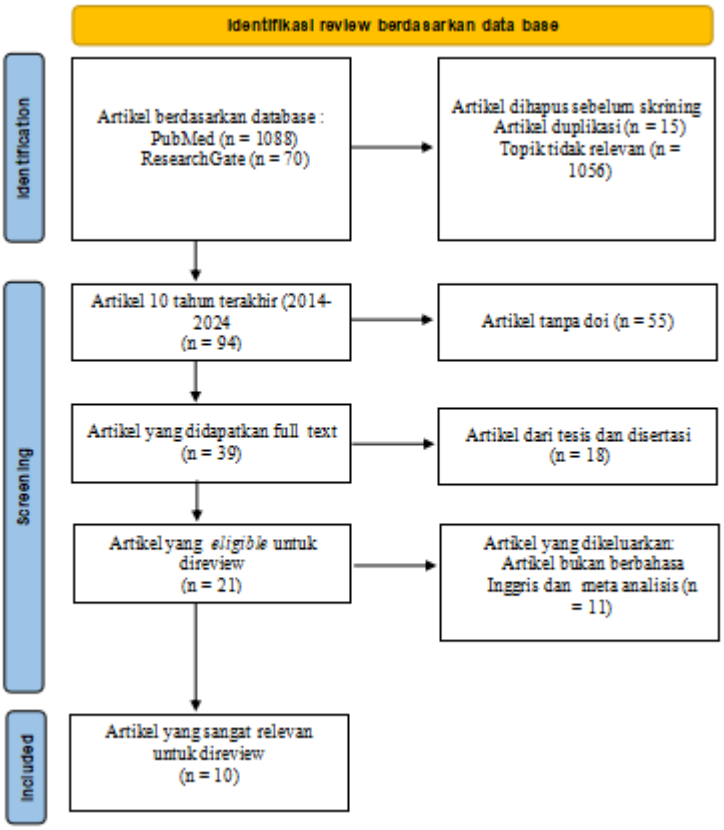
Permasalahan penelitian ini mencakup beberapa aspek kritis. Pertama, meskipun siRNA menunjukkan potensi besar dalam menekan ekspresi gen BACE1, stabilitas dan pengirimannya ke otak masih menjadi tantangan utama (Wang et.al., 2019). Kedua, efek jangka panjang dan keamanan penggunaan siRNA dalam terapi AD belum sepenuhnya dipahami (Kim et.al., 2020). Kajian literatur terbaru menunjukkan bahwa perkembangan sistem penyampaian (delivery system) siRNA telah membawa kemajuan signifikan dalam mengatasi tantangan ini. Kompleks hibrida seperti ANNP/siRNA dan CQ/siRNA telah dikembangkan untuk meningkatkan stabilitas siRNA, melindunginya dari degradasi enzimatik, dan memastikan pengiriman yang tepat ke otak (Zhang et.al., 2021). ANNP/siRNA, misalnya, telah terbukti menurunkan kadar mRNA BACE1 secara signifikan dengan biokompatibilitas yang baik (Wang et.al., 2019). Sementara itu, CQ/siRNA tidak hanya melindungi siRNA dari degradasi tetapi juga meningkatkan neurogenesis dan mengurangi plak amiloid pada model tikus AD (Kim et.al., 2020). Temuan ini menunjukkan bahwa sistem penyampaian berbasis nanoteknologi dapat menjadi solusi inovatif untuk meningkatkan efektivitas terapi siRNA dalam konteks AD.

Kebaruan ilmiah dari kajian ini terletak pada integrasi analisis terkini mengenai mekanisme kerja siRNA, sistem penyampaiannya, serta dampak terapeutiknya pada model AD. Sejauh ini, sebagian besar penelitian terfokus pada pengembangan sistem penyampaian siRNA secara terpisah, sementara tinjauan komprehensif yang menghubungkan mekanisme molekuler, efektivitas terapeutik, dan tantangan klinis masih terbatas (Zhang et.al., 2021). Kajian ini bertujuan untuk mengisi celah tersebut dengan menyajikan analisis mendalam tentang bagaimana siRNA dapat dimanfaatkan sebagai terapi gen yang spesifik dan efisien untuk AD, serta mengeksplorasi potensi sistem penyampaian terbaru dalam mengatasi keterbatasan yang ada.

Tujuan dari kajian ini adalah untuk memberikan tinjauan komprehensif mengenai peran siRNA dalam terapi Alzheimer, dengan fokus pada mekanisme penghambatan ekspresi BACE1, perkembangan sistem penyampaian siRNA, serta dampak terapeutiknya pada model AD. Selain itu, kajian ini juga bertujuan untuk mengidentifikasi tantangan dan peluang dalam pengembangan terapi berbasis siRNA, sehingga dapat memberikan landasan bagi penelitian lebih lanjut dan aplikasi klinis yang lebih efektif.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode tinjauan literatur sistematis (systematic literature review) untuk menganalisis peran Small Interfering RNA (siRNA) dalam terapi penyakit Alzheimer (AD). Desain penelitian ini bersifat kualitatif dengan pendekatan deskriptif-analitis, yang bertujuan untuk mengumpulkan, mengevaluasi, dan mensintesis temuan dari studi-studi terdahulu terkait penggunaan siRNA dalam konteks AD. Sumber data utama penelitian ini adalah artikel-artikel ilmiah yang dipublikasikan dalam jurnal bereputasi, yang diperoleh melalui pencarian di database seperti PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian meliputi "siRNA Alzheimer therapy," "BACE1 inhibition," "siRNA delivery systems," dan "nanoparticle-mediated siRNA delivery." Kriteria inklusi yang diterapkan adalah artikel yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir (2014-2024), menggunakan bahasa Inggris, dan fokus pada aplikasi siRNA dalam model Alzheimer baik in vitro maupun in vivo.



Gambar 1. Bagan alir tahapan penelitian

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan telaah dari 10 artikel yang memenuhi kriteria diperoleh hasil sebagai berikut :

No.	Judul artikel (Author, tahun)	Metode	Hasil
1.	Systemic delivery of BACE1 siRNA through neuron-targeted nanocomplexes for treatment of Alzheimer's disease (Wang et.al., 2018)	Merancang dan menyiapkan pembawa nano siRNA berdasarkan PEGylated poli (2-(N, N-dimetilamino) etil metakrilat) dimodifikasi dengan peptida CGN untuk penetrasi sawar darah-otak (BBB) dan peptida Tet1 untuk pengikatan spesifik neuron. Nanokompleks CT/siRNA, yang terdiri dari CGN-PEG-PDMAEMA dan Tet1-PEG-PDMAEMA dengan rasio berat 1:1	Pemberian nanokompleks mengembalikan kinerja kognitif tikus transgenik AD tanpa efek samping yang signifikan pada mielinasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kompleks nano CT/siRNA yang mampu secara khusus mengarahkan BACE1 siRNA ke neuron otak dengan potensi besar untuk terapi AD
2.	In vivo evaluation and Alzheimer's disease treatment outcome of siRNA loaded dual targeting drug delivery system (Zhang, et.al., 2019)	Formulasi nanopartikel termodifikasi ganda Apo A-I dan NL4 (ANNP) untuk membuat siRNA beta-amyloid converting enzyme 1 (BACE1) dan melakukan evaluasi efek neuroprotektif secara in vivo dan toksisitas ANNP/siRNA	Setelah perlakuan, level RNA BACE1 kelompok ANNP/siRNA sangat berkurang, yang berkontribusi pada hasil pengobatan AD yang baik. Selanjutnya, setelah pemberian berulang, ANNP/siRNA tidak menyebabkan perubahan yang signifikan seperti yang diamati pada pewarnaan HE pada organ utama, menunjukkan biokompatibilitas yang baik dari ANNP/siRNA. Hasil ini menunjukkan bahwa ANNP adalah kandidat yang baik untuk pengiriman siRNA yang menargetkan AD.
3.	A hybrid siRNA delivery complex for enhanced brain penetration and precise amyloid plaque targeting in alzheimer's disease mice (Zheng et.al., 2017)	Optimalisasi kompleks hibrida CQ/siRNA diformulasi untuk meningkatkan penetrasi siRNA melewati sawar darah otak. Kapasitas yang ditargetkan diperiksa secara langsung maupun tidak langsung dengan pencitraan secara in vivo pada tikus model AD transgenic 5XFAD	Kompleks hibrida CQ/siRNA mampu melindungi siRNA dari degradasi enzim dan mengirimkannya ke otak dengan tepat. Setelah injeksi iv pada tikus model AD kompleks ini efektif menurunkan mRNA BACE1, mengurangi produk yng dicerna oleh enzim sAPPβ, serta memberikan perlindungan neuron yang lebih baik dibandingkan dengan komponen tunggal

4.	Liposomal formulation of anti-alzheimer drugs ang siRNA for nose-to-brain delivery : Design, safety and efficacy in vitro (Lee et.al., 2024)	Analisis qPCR menggunakan CT komparatif digunakan untuk mengukur ekspresi mRNA BACE-1, TNF-a dan IL-1β pada sel SH-SY5Y yang berdiferensiasi yang diobati dengan DL, ML, BACEL dan terapi triple (DL+ML+BACEL)	Analisis qPCR menunjukkan bahwa terapi liposom triple (DL+ML+BACEL) secara signifikan mengurangi ekspresi mRNA BACE-1, TNF-a dan IL-1β pada sel SH-SY5Y yang berdifiriensi. Terapi ini menunjukkan efek sinergis dalam menurunkan ekspresi TNF-a dan IL-1β, namun tidak menunjukkan efek adiktif pada penurunan mRNA BACE-1
5.	Blood-brain barrier-penetrating siRNA nanomedicine for alzheimer's disease therapy (Zhou et. al, 2020)	Dilakukan karakterisasi nanocarrier, uji retardasi gel, formulasi nanomedicine siRNA, uji sitometri aliran, uji sitoktisotas in vitro, uji pembungkaman gen dengan PCR kuantitatif, uji farmakokinetik, uji biodistribusi, uji pencitraan in vivo dan ex vivo, western blot, pencitraan mikroskopi, biokimia darah dan pemeriksaan rutin darah.	Hasil menunjukkan Gal-NP-siRNA dapat menembus sawar otak darah (BBB) dan menurunkan ekspresi BACE1 sehingga memulihkan penurunan kapasitas kognitif pada tikus AD
6.	Rejuveneting aged microglia by $p16^{ink4a}$-siRNA-loadednanoparticles increase amyloid-β clearance in animal models of alzheimer's disease (Shin et.al., 2024)	Analisis ontology gen mikroglia dari tikus muda dan tua untuk mengidentifikasi ekspresi diferensial pengghambat kinase siklin-tergantung 2A ($p16^{ink4a}$)	Pengiriman siRNA $p16^{ink4a}$ berbasis nanopartikel mengurangi pembentukan plak amyloid dan jumlah mikroglia tua disekitar plak dan menurunkan defisit memori spasial
7.	Enhanced Blood-Brain Barrier penetrability of BACE1 siRNA-loaded Prussian Blue Nanocomplexes for Alzheimer's disease synergy therapy (Ding et. al., 2024)	BACE1 interfering RNA, mellathionein (MT) dan kompleks ruthenium ([RU(bpy)2dppz]2+) dimuat dalam partikel biru Prusia (PRM-siRNA) dan dibawah penyinaran infrared dekat (NIR)	PRM-siRNA dapat secara efektif mengobati Alzheimer dengan menghambat agrerasi Aβ, neurotoksisitas dan apoptosis. PRM-siRNA juga dapat meningkatkan pembelajaran dan memori pada tikus APP/PS1 dengan mengurangi kehilangan saraf dan aktivasi astrosit dan sel mikroglia. Nanokompleks biru Prusia yang dimuat siRNA BACE1 menunjukkan penetrasi BBB dan terapi sinergi AD
8.	Systemic Treatment with siRNA Targeting Gamma-Secretase	Dimerisasi Lep9R3LC (diLep9R3LC) kompleks peptida-kecil yang mengganggu	Dipeptida diLep9R3LC yang dikombinasikan dengan siRNA mengirimkan siRNA dengan efektif ke otak

	Activating Protein Inhibits Amyloid-β Accumulation in Alzheimer's Disease (Kim et.al., 2024)	RNA (siRNA), ukuran partikel, dan muatan permukaan dianalisis menggunakan uji pergeseran mobilitas elektroforesis, dan hamburan cahaya dinamis. Dalam model tikus 3xTg penyakit Alzheimer, kompleks diLep9R3LC: siRNA diberikan secara intravena dua kali seminggu selama 8 minggu.	tikus, khususnya ke hipokampus akan mengurangi akumulasi Aβ, mengurangi GSK-3β yang terkait dengan hiperfosforilasi tau, dan meningkatkan perilaku Alzheimer. Lep9R3LC dapat berfungsi sebagai pembawa siRNA untuk penyakit Alzheimer.
9.	Silencing of ApoE with Divalent siRNAs drives activation of immune clearance pathways and improves amyloid pathology in mouse models of alzheimer's disease (Ferguson et.al., 2022)	Optimalisasi divalen kecil mengganggu RNA (di-siRNA) untuk secara selektif dan berpotensi menekan ApoE di otak.Penekanan ekspresi ApoE otak pada tikus AD secara signifikan mengurangi plak amiloid	Optimalisasi di-siRNA dapat menghambat ekspresi ApoE di otak tesecara signifikan dapat mengurangi pembentukan plak amyloid penyebab Alzheimer's Disease tanpa mempengaruhi tingkat koleterol sistemik
10.	Carboxymethylcellulose encapsulated fingolimod, siRNA@ZnO hybrid nanocomposite as new anti-Alzheimer's material (Aljohani et.al., 2024)	Dalam penelitian ini, struktur nanokomposit hibrida dengan singkatan umum CMC-Fi-siRNA@ZnO telah berhasil difabrikasi menggunakan biopolimer CMC sebagai matriks dan dienkapsulasi dengan fingolimod, siRNA, serta dengan adanya variabel pemuatan ZnO menggunakan teknik casting. Produk akhir sepenuhnya dikarakterisasi dengan alat karakterisasi yang paling umum. Komposit yang baru dikembangkan ini dikategorikan sebagai sistem penghantaran obat untuk kemajuan pendekatan terapeutik dalam pengobatan penyakit Alzheimer (AD).	Nano komposit hibrida (CMC-Fi-siRNA@ZnO) tidak sitotoksik, sangat biokompatibel, dan secara signifikan dapat mengurangi sitotoksisitas yang diinduksi oleh beta amiloid

PEMBAHASAN

Nanokompleks siRNA BACE1

Nanokompleks CT/siRNA yang dirancang dengan modifikasi peptide CGN dan Tet1 memiliki kemampuan untuk mengarahkan siRNA BACE1 secara spesifik ke neuron otak, mengurangi ekspresi BACE1 dan mengatasi efek yang terkait dengan penyakit Alzheimer (Wang

et.al., 2018). Protein Prekursor Amiloid (APP) menjaga plastisitas sinaptik dan meningkatkan memori dan perkembangan otak. Kebanyakan orang dengan sindrom Down mengembangkan DA karena ekspresi berlebih dari APP (Checler et.al., 2021). Pada otak yang sehat, bentuk Amiloid-β (Aβ) yang larut juga terdapat, namun dalam otak pasien AD, agregat Aβ terdapat di daerah neokortikal otak karena metabolisme APP sebagian besar oleh β dan γ-sekretase (Cheighnon et.al., 2018). Pada otak pasien DA, kadar ion kalsium terganggu, hal ini berperan penting dalam patogenesis oleh agregasi Aβ dan akumulasi protein tahu yang abnormal. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ion kalsium berlebihan diproduksi oleh mitokondria dan retikulum endoplasma dapat menyebabkan kematian neuron (Bahar et.al., 2016). Selain rangkaian pengkode protein, ada juga rangkaian pengkode non-protein seperti microRNA dan RNA sirkular juga dianggap memainkan peran berbeda dalam perkembangan AD, misalnya, dua mikroRNA yang disebut sebagai miR-20b-5p dan miR-148a-3p telah ditemukan sampai saat ini yang memainkan peran spesifik dalam menginduksi dan melemahkan apoptosis neuron dengan melakukan pembungkaman gen pasca transkripsional terhadap keluarga gen homolog Ras, anggota C (RhoC) dan gen Protein Kinase 1 (rok 1) (Zhang et.al., 2021; Tian et.al., 2021).

Nanokompleks CT/siRNA yang terdiri dari CGN-PEG-PDMAEMA dan Tet1-PEG-PDMAEMA pada rasio berat 1:1 menunjukkan stabilitas yang baik dalam darah dan tidak menyebabkan hemolysis pada N/P=10. Internalisasi nanokompleks dalam sel neuron bergantung pada endositosis yang dimediasi clathrin dan mikropinositosis. Sementara endositosis yang dimediasi cavaeolae sebagai peran utama dalam masuknya CT/siRNA kedalam sel endotel kapiler selebral bEnd 3. Nanokompleks berhasil lolos dari lisosom dan masuk kedalam sitoplasma sel neuron yang menginduksi gen silence yang efektif (sekitar 50% penurunan kadar mRNA BACE1) dan membalikkan cedera sinaptik yang diinduksi oleh oligomer Aβ 25-35. Setelah injeksi vena kaudal pada tikus, CT/siRNA menampilkan akumulasi otak yang lebih tinggi daripada nanokompleks yang tidak dimodifikasi (indeks penargetan obat otak=2,63), dan kolokalisasi dengan neuron atau berlokasi didekatnya. Pada tikus transgenic APP/PS1, nanokompleks secara signifikan menurunkan mRNA BACE1 dan plak amyloid, menekan kadar protein tahu terfosforilasi, serta meningkatkan neurogenesis hipokampus. Terlihat jelas, pemberian nanokompleks mengembalikan kinerja kognitif tikus transgenic AD ke tingkat control tipe liar tanpa efek samping yang signifikan pada mielinisasi. Hasil tersebut menunjukkan bahwa nanokompleks CT/siRNA mampu secara spesifik mengarahkan siRNA BACE1 ke neuron otak dan berpotensi besar pada terapi AD (Wang et.al., 2018).

Target ganda siRNA

Pengembangan sistem pengiriman obat dengan target ganda siRNA modifikasi peptida NL4 dan apolipoprotein AI (ApoA-I) menjadi partikel dendrimer yang secara efisien dapat mengirimkan siRNA ke dalam sel neuron untuk menurunkan regulasi BACE1 dan menghambat pembentukan Aβ. ANNP/siRNA yang dibangun berukuran sekitar 79,26 nm dengan struktur bola dan potensi zeta 3,53 mV. Pada rasio N/P 10, siRNA dapat dikemas seluruhnya menjadi partikel untuk menghindari degradasi oleh RNAase. Secara in vitro, modifikasi dengan ApoA-I secara signifikan meningkatkan serapan sel bEnd.3 dan NL-4 secara signifikan meningkatkan serapan sel PC12. Hasilnya, ANNP/siRNA menunjukkan serapan yang lebih tinggi di kedua sel. Selain itu, ANNP/siRNA dapat secara efisien menembus monolayer bEnd.3, yang 2,4 kali lipat lebih tinggi daripada kompleks yang

tidak dimodifikasi. Dalam sel PC12, ANNP/siRNA dapat keluar dari endosom dan diangkut ke sitoplasma setelah inkubasi 8 jam, menghasilkan kapasitas knockdown gen BACE1 sebesar 87,5%, yang lebih baik daripada PEI. Selain itu, partikel tersebut menunjukkan sitotoksisitas yang rendah terhadap sel bEnd.3 dan PC12 (Zhang et.al., 2019).

Kompleks siRNA hibrida

Sistem pengiriman gen yang mencapai penetrasi otak tinggi dan akumulasi daerah lesi pertama kali diterapkan untuk mengobati AD, dan sediaan tersebut menunjukkan efek neuroprotektif yang jauh lebih baik daripada yang dimodifikasi dengan satu ligan. Proses intraseluler yang melibatkan pelepasan kompleks dari lisosom dan pelepasan siRNA dalam sitoplasma terungkap. Kemampuan penargetan otak dan pengikatan plak amiloid dari kompleks tersebut dievaluasi secara sistemik, dan percobaan kolokasi in vivo memberikan bukti langsung tentang pengiriman siRNA yang tepat ke plak amiloid. Salah satu ligan penargetan, CGN, yang merupakan peptida yang dimodifikasi secara retro-inverso untuk mencapai afinitas yang lebih baik terhadap BBB, pertama kali diterapkan pada sistem penargetan otak (Aljohani et.al., 2024).

Sistem hibrida yang akan mengirimkan siRNA untuk ditargetkan pada plak amyloid dibentuk oleh PEGylated Poly(2-(N,N-dimethylamino)ethyl methacrylate) (PEG-PDMAEMA) yang dikonjugasikan dengan 2-d-peptida, CGN untuk penetrasi otak dan QSH untuk pengikatan β-amiloid. Kompleks hibrida CQ/siRNA, yang terdiri dari 25% MPEG-PDMAEMA, 50% CGN-PEG-PDMAEMA dan 25% QSH-PEG-PDMAEMA, menunjukkan sitotoksisitas yang dapat diabaikan dan dapat melindungi siRNA dari degradasi enzim. Diambil oleh sel neuron, kompleks tersebut dapat lolos dari lisosom, melepaskan siRNA dalam sitoplasma dan dengan demikian menghasilkan gen silence yang efektif (tingkat protein yang diatur turun menjadi 18,5%). Setelah injeksi intravena, CQ/siRNA menembus ke dalam otak dalam bentuk utuh dan terletak di sekitar plak pada tikus AD transgenik. Penghantaran plak amiloid secara tepat menghasilkan peningkatan aktivitas terapeutik, yang ditunjukkan oleh penurunan mRNA (36,4%) yang kuat dari BACE1 (target terapeutik AD), hasil produk yang dicerna oleh enzim sAPPβ yang lebih sedikit (-42,6%), serta perlindungan neuron yang lebih baik daripada kompleks komponen tunggal. Sebagai kesimpulan, kompleks hibrida dapat secara efisien dan tepat mengirimkan siRNA ke lesi AD dan mungkin menjadi kandidat potensial untuk terapi gen untuk AD (Zheng et.al., 2017).

KESIMPULAN

Terapi gen berbasis siRNA yang menargetkan BACE1 menunjukkan potensi besar dalam pengobatan Alzheimer. Berbagai sistem penghantaran nanopartikel seperti CT/siRNA, ANNP/siRNA, dan kompleks hibrida CQ/siRNA telah berhasil menurunkan ekspresi BACE1, mengurangi pembentukan plak amiloid, serta memperbaiki fungsi kognitif pada model tikus Alzheimer. Modifikasi peptida seperti CGN, Tet1, NL4, ApoA-I, dan QSH meningkatkan spesifisitas penghantaran ke neuron serta efisiensi penetrasi sawar darah otak. Selain menunjukkan efektivitas *knockdown* gen yang tinggi, semua sistem tersebut juga memiliki profil toksisitas yang rendah, menjadikannya kandidat kuat untuk terapi Alzheimer yang presisi dan aman.

DAFTAR PUSTAKA

Aljohani, N. B., Qusti, S. Y., Alsiny, M., Aljoud, F., Aljohani, N. B., Alsolami, E. S., & Hussein, M. A. (2024). Carboxymethylcellulose encapsulated fingolimod, siRNA@ ZnO hybrid nanocomposite as a new anti-Alzheimer's material. *RSC advances*, *14*(30), 22044-22055.

Bahar, E., Kim, H., & Yoon, H. (2016). ER stress-mediated signaling: action potential and Ca2+ as key players. International journal of molecular sciences, 17(9), 1558.

Checler, F., Afram, E., Pardossi-Piquard, R., & Lauritzen, I. (2021). Is γ-secretase a beneficial inactivating enzyme of the toxic APP C-terminal fragment C99. Journal of Biological Chemistry, 296, 100489.

Cheignon, C., Tomas, M., Bonnefont-Rousselot, D., Faller, P., Hureau, C., & Collin, F. (2018). Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. Redox biology, 14, 450-464.

Ding, X., Hu, Y., Wang, Z., Feng, X., Song, Q., Dai, C., & Fan, C. D. (2024). Enhanced Blood-Brain Barrier Penetrability of BACE1 SiRNA-Loaded Prussian Blue Nanocomplexes for Alzheimer's Disease Synergy Therapy. ESS Open Archive eprints, 79, 07919917.

Ferguson, C. M., Hildebrand, S., Godinho, B. M., Buchwald, J., Echeverria, D., Coles, A., & Khvorova, A. (2022). Silencing of ApoE with divalent siRNAs drives activation of immune clearance pathways and improves amyloid pathology in mouse models of Alzheimer's Disease. bioRxiv, 2022-06.

Jun O Jin, Gyurin Kim, Juyoung Hwang, Kyung Ho Han, Minseok Kwok, Peter C.W. Lee, Nucleic acid nanotechnology for cancer treatment, Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 1874 (2020) 18837.

Kim, H. Y., et al. (2020). siRNA-based therapeutic strategies for Alzheimer's disease. Advanced Drug Delivery Reviews, 154-155, 1-15.

Kim, S., Ullah, I., Beloor, J., Chung, K., Kim, J., Yi, Y/,& Lee, S. K. (2024). Systemic Treatment with siRNA Targeting Gamma-Secretase Activating Protein Inhibits Amyloid-β Accumulation in Alzheimer's Disease. Biomaterials Research, 28, 0027.

Lee, D., Shen, A. M., Garbuzenko, O. B., & Minko, T. (2024). Liposomal Formulations of Anti-Alzheimer Drugs and siRNA for Nose-to-Brain Delivery: Design, Safety and Efficacy In Vitro. The AAPS Journal, 26(5), 99.

Sajid, M. I., Sheikh, F. S., Anis, F., Nasim, N., Sumbria, R. K., Nauli, S. M., & Tiwari, R. K. (2023). siRNA drug delivery across the blood–brain barrier in Alzheimer's disease. Advanced drug delivery reviews, 199, 114968.

Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Molecular Medicine, 8(6), 595-608.

Shin, H. J., Kim, I. S., Choi, S. G., Lee, K., Park, H., Shin, J.,& Kim, D. W. (2024). Rejuvenating aged microglia by p16ink4a-siRNA-loaded nanoparticles increases amyloid-β clearance in animal models of Alzheimer's disease. Molecular neurodegeneration, 19(1), 25.

Tian, Z., Dong, Q., Wu, T., & Guo, J. (2021). MicroRNA-20b-5p aggravates neuronal apoptosis induced by β-Amyloid via down-regulation of Ras homolog family member C in Alzheimer's disease. Neuroscience Letters, 742, 135542.

Wang, P., Zheng, X., Guo, Q., Yang, P., Pang, X., Qian, & Jiang, X. (2018). Systemic delivery of BACE1 siRNA through neuron-targeted nanocomplexes for treatment of Alzheimer's disease. Journal of Controlled Release, 279, 220-233.

Wang, X., et al. (2019). Chitosan-based nanoparticles for siRNA delivery in Alzheimer's disease therapy. Biomaterials Science, 7(3), 1177-1190.
World Health Organization (WHO). (2021). Dementia: A public health priority.
Zhang, C., Gu, Z., Shen, L., Liu, X., & Lin, H. (2019). In vivo evaluation and Alzheimer's disease treatment outcome of siRNA loaded dual targeting drug delivery system. Current pharmaceutical biotechnology, 20(1), 56-62.
Zhang, C., Gu, Z., Shen, L., Liu, X., & Lin, H. (2019). In vivo evaluation and Alzheimer's disease treatment outcome of siRNA loaded dual targeting drug delivery system. Current pharmaceutical biotechnology, 20(1), 56-62.
Zhang, H., Liu, W., Ge, H., & Li, K. (2021). Aberrant expression of miR-148a-3p in Alzheimer's disease and its protective role against amyloid-β induced neurotoxicity. Neuroscience Letters, 756, 135953.
Zhang, Y., et al. (2021). Nanoparticle-mediated delivery of siRNA for the treatment of Alzheimer's disease. Journal of Controlled Release, 330, 1004-1017.
Zheng, X., Pang, X., Yang, P., Wan, X., Wei, Y., Guo, Q., & Jiang, X. (2017). A hybrid siRNA delivery complex for enhanced brain penetration and precise amyloid plaque targeting in Alzheimer's disease mice. Acta Biomaterialia, 49, 388-401.
Zhou, Y., Zhu, F., Liu, Y., Zheng, M., Wang, Y., Zhang, D., & Shi, B. (2020). Blood-brain barrier–penetrating siRNA nanomedicine for Alzheimer's disease therapy. Science advances, 6(41), eabc7031.