

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ПАТЕРНІВ ЕПІГЕНЕТИЧНИХ ЗМІН У НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ (огляд літератури)

Трофимова І.М. <https://orcid.org/0000-0001-9811-9445>
Михайловська В.В. <https://orcid.org/0009-0000-7218-4222>
Зяблицев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

v28mail@gmail.com

Актуальність. Нейродегенеративні захворювання, такі як хвороби Альцгеймера, Паркінсона та Гентінгтона є одними з основних причин інвалідності в людей літнього віку, що становить значне соціально-економічне навантаження і вимагає нових підходів до діагностики та терапії через складний патогенез, відсутність ефективного лікування. Епігенетичні зміни, зокрема метилювання ДНК, модифікація гістонів та регуляція мікроРНК відіграють ключову роль у розвитку цих захворювань.

Ціль: провести аналіз літературних джерел з метою визначення ключових епігенетичних змін, що пов'язані з нейродегенеративними захворюваннями та їх перспектив терапії.

Матеріали та методи. Проаналізовано фахову науково-дослідницьку літературу з чотирьох баз даних: «PubMed», «Web of Science», «Scopus» та сервісу «Google Scholar». Пошукові терміни включали «neurodegenerative diseases», «Alzheimer's disease», «Parkinson's disease», «Huntington's disease», «epigenetics», «HDAC inhibitors», «CRISPR/Cas9». Використана література була обмежена англomовними публікаціями, аналітичними оглядами та оригінальними дослідницькими статтями з акцентом на актуальну літературу за останні 20 років.

Результати. В огляді наведено специфічні патерни епігенетичних змін. Перспективні терапевтичні стратегії, такі як використання інгібіторів гістондеацетилаз та технології редагування генів CRISPR/Cas9 демонструють високий потенціал для корекції епігенетичних порушень.

Висновки. Проведений аналіз наукових досліджень підтверджує, що епігенетичні зміни – специфічні патерни метилювання ДНК, модифікації гістонів та дисрегуляція некодуючих РНК є перспективними для ранньої діагностики нейродегенеративних захворювань. Подальші дослідження мають бути спрямовані на вдосконалення та розробку ефективних терапевтичних стратегій.

Ключові слова: нейродегенеративні захворювання, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Гентінгтона, епігенетика.

Актуальність. Нейродегенеративні захворювання (далі – НДЗ), такі як хвороби Альцгеймера (далі – ХА), Паркінсона (далі – ХП) та Гентінгтона (далі – ХГ), є однією з основних причин когнітивних і моторних порушень у людей літнього віку. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), НДЗ є провідною причиною інвалідизації та смертності серед осіб похилого віку [1]. У 2023 році понад 6,7 мільйона людей у США мали діагноз

ХА, що становить приблизно 10% населення віком від 65 років [2]. Прогнозується, що до 2050 року кількість людей із деменцією зросте до 153 мільйонів у всьому світі, що створить значний соціально-економічний тягар на системи охорони здоров'я та економіку [3].

Незважаючи на активні дослідження, рання діагностика та ефективне лікування НДЗ залишаються важливими завданнями. Більшість НДЗ мають спільні патофізіологічні механізми,

а саме: нейрозапалення, окислювальний стрес та патологічне накопичення білків (наприклад, амілоїду- β при ХА та α -синуклеїну при ХП) [4, 5]. Ці процеси призводять до структурних і функціональних порушень у нейронних мережах, що спричиняє прогресуючу втрату когнітивних та рухових функцій.

Одним із перспективних напрямів сучасних досліджень є вивчення епігенетичних механізмів, які регулюють експресію генів без змін у послідовності ДНК. Метилування ДНК, модифікації гістонів та некодуючі РНК (зокрема, мікроРНК) відіграють головну роль у патогенезі НДЗ. Наприклад, зміни в рівнях метилування генів, що кодують білки амілоїдного каскаду (APP, BACE1), сприяють накопиченню амілоїду- β [6, 7].

Використання сучасних алгоритмів значно розширює можливості аналізу великих обсягів біомедичних даних, дозволяючи виявляти складні патерни епігенетичних змін. Методи машинного навчання, такі як Random Forest, XGBoost та глибокі нейронні мережі, демонструють високу точність у прогнозуванні ризику НДЗ та ідентифікації біомаркерів [8, 9]. Зокрема, застосування мультиомного аналізу на основі штучного інтелекту відкриває перспективи для розробки персоналізованих терапевтичних підходів, включаючи редагування генома (CRISPR/Cas9), інгібітори гістон-деацетилаз (HDAC) [10].

Ціль: провести аналіз літературних джерел з метою визначення ключових епігенетичних змін, що пов'язані з нейродегенеративними захворюваннями та їх перспектив терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано фахову науково-дослідницьку літературу з чотирьох баз даних: «PubMed», «Web of Science», «Scopus» та сервісу «Google Scholar». Пошукові терміни включали «neurodegenerative diseases», «Alzheimer's disease», «Parkinson's disease», «Huntington's disease», «epigenetics», «HDAC inhibitors», «CRISPR/Cas9». Стратегія пошуку була розроблена відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 (2021) для забезпечення комплексного та

прозорого підходу. Використана література була обмежена англomовними публікаціями, аналітичними оглядами та оригінальними дослідницькими статтями з акцентом на актуальну літературу за останні 20 років.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Огляд епігенетичних змін при нейродегенеративних захворюваннях.

Хвороба Альцгеймера

Епігенетичні механізми відіграють ключову роль у патогенезі нейродегенеративних захворювань, зокрема ХА [11]. Основними патоморфологічними особливостями ХА є накопичення екстрацелюлярних амілоїдних бляшок і нейрофібрилярних клубків, що спричиняє масову загибель нейронів у корі головного мозку та гіпокампі [12].

Генетичні фактори відіграють важливу роль у розвитку захворювання, зокрема, наявність алеля APOE4 асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ХА, однак останні дослідження свідчать, що епігенетичні зміни можуть бути не менш важливими регуляторами патогенезу, що відкриває перспективи для ранньої діагностики та терапії [13, 14]. У пацієнтів із ХА спостерігаються значні зміни рівнів метилування ДНК, що впливає на експресію генів, пов'язаних із запаленням, амілоїдним каскадом і клітинним метаболізмом [11]. Дослідження показали гіпометилування промоторів генів, залучених до запальної відповіді, що веде до підвищеної активності мікроглії та посилення нейрозапального процесу, який сприяє нейродегенерації [5]. Гіперметилування регуляторних ділянок генів, що контролюють амілоїдний каскад, зокрема білка-попередника амілоїду (APP) і β -секретази (BACE1), сприяє підвищеній експресії APP та BACE1, що веде до надмірного утворення амілоїд- β (A β) і формування токсичних позаклітинних бляшок [15].

Посмертні дослідження тканин мозку пацієнтів із ХА показали, що метилування промоторної області гена APP значно знижується з віком, що може пояснювати віковий характер захворювання [15]. Дослідження також показали зміни в рівнях 5-гідроксиметилцитозину

(5hmC), важливого проміжного продукту у процесі деметилювання ДНК, що корелюють зі зниженням когнітивних функцій [14].

МікроРНК (miR) у контексті ХА виявляють дисрегуляцію, що сприяє патологічним процесам, таким як амілоїдогенез, накопичення тау-протеїну та нейрозапалення [6]. Дослідження показали, що мікроРНК регулюють експресію APP та ферментів, які забезпечують його процесинг. Наприклад, BACE1, що відповідає за утворення токсичного А β , перебуває під контролем таких мікроРНК, як miR-15b, miR-29c, miR-124, miR-195 і miR-339-5p. Порушення їхньої регуляції призводить до підвищеної експресії BACE1, що сприяє надмірному утворенню амілоїдних бляшок, характерних для ХА [16].

Крім амілоїдогенезу, мікроРНК відіграють важливу роль у регуляції тау-протеїну. Підвищення рівня miR-125b корелює з гіперфосфорилуванням тау, що сприяє нейротоксичності та прогресуванню нейродегенеративних процесів [7]. МікроРНК також беруть участь у регуляції синаптичної пластичності. Встановлено, що фактор нейротрофічного походження мозку (BDNF), який відіграє ключову роль у синаптичній пластичності, регулюється через мікроРНК miR-132, його зниження на ранніх стадіях ХА сприяє когнітивному дефіциту та прогресуючій нейродегенерації [17].

Окрім діагностичної значущості, мікроРНК є перспективними терапевтичними мішенями. Наприклад, штучні антагоністи мікроРНК можуть зменшувати патологічні ефекти дисрегульованих мікроРНК, тоді як синтетичні аналоги можуть компенсувати їхнє зниження. Випробування на експериментальних моделях ХА продемонстрували, що введення miR-132 покращує когнітивні функції шляхом відновлення рівня BDNF [18].

Ацетилювання гістонів є ключовим епігенетичним механізмом регуляції експресії генів через зміну структури хроматину. Гістон-ацетильтрансферази (HATs) додають ацетильні групи до лізинових залишків у гістонах, що послаблює зв'язок між ДНК і білками, роблячи гени більш доступними для транскрипції [19]. Дисбаланс у цих процесах асоціюється з

патогенезом ХА. Зокрема, підвищена активність HDAC2 була пов'язана зі зниженням синаптичної пластичності та погіршенням когнітивних функцій [19]. Дослідження на мишачих моделях ХА показали, що інгібування HDAC2 сприяє покращенню навчання та пам'яті, зменшенню фосфорилування тау-протеїну та загальному когнітивному відновленню, що вказує на перспективність HDAC-інгібіторів як потенційних терапевтичних засобів для лікування ХА [19, 20].

Сиртуїн 1 (SIRT1), який належить до сімейства HDAC, виконує нейропротекторну роль. SIRT1 сприяє зниженню накопичення А β шляхом активації генів, відповідальних за його деградацію, таких як ADAM10 та IDE [21]. Крім того, SIRT1 відіграє важливу роль у нейропротекції через зменшення запалення та захист від оксидативного стресу, що особливо помітно при калорійному обмеженні [22, 23].

Хвороба Паркінсона

У пацієнтів із ХП було виявлено гіпометилювання SNCA, що призводить до підвищеної експресії α -синуклеїну (α -SYN), основного компонента тілець Леві [24]. Одним із факторів цього процесу є зниження активності ДНК-метилтрансферази 1 (DNMT1) у чорній субстанції пацієнтів із ХП, що сприяє порушенню контролю експресії SNCA та посиленню нейротоксичності α -SYN [25]. Окрім внутрішніх молекулярних механізмів, фактори довкілля також можуть змінювати рівень метилювання SNCA. Зокрема, пестициди (ротенон, паракват) і важкі метали (марганець, свинець) здатні знижувати рівень метилювання SNCA, що спричиняє підвищену експресію α -SYN та порушення функції дофамінергічних нейронів [26].

Ротенон, який використовується як інсектицид, сприяє гіпометилюванню SNCA та підвищенню рівня α -SYN у дофамінергічних нейронах [27]. Паракват, поширений гербіцид, індукує окислювальний стрес та порушення епігенетичних механізмів, зокрема зниження метилювання SNCA. Важкі метали (марганець, свинець) також впливають на епігенетичну регуляцію SNCA, що зумовлює дегенерацію нейронів.

У пацієнтів із ХП виявлено гіпоацетилювання гістонів H3 та H4, що пригнічує експресію протизапальних генів у мікроглії, викликаючи запалення та загибель дофамінергічних нейронів. Зважаючи на це, інгібітори HDAC розглядаються як потенційні нейропротекторні засоби при ХП.

Триходостатин А (TSA) і натрієвий бутират продемонстрували здатність зменшувати експресію α -SYN та пригнічувати нейрозапалення. Субероїланілідогідроксамова кислота (SAHA) сприяє відновленню рівня ацетилювання H3 та захищає нейрони від α -SYN-індукованої токсичності [28].

МікроРНК відіграють важливу роль у патогенезі ХП, впливаючи на експресію α -SYN, запальні процеси та виживання нейронів. MiR-7 та miR-153 пригнічують експресію SNCA, що знижує рівень α -SYN і перешкоджає утворенню тілець Леві. Втрата miR-7 у дофамінергічних нейронах сприяє накопиченню α -SYN, що є ранньою ознакою ХП [29]. MiR-124 виконує нейропротекторну роль, знижуючи запалення через інгібування активації мікроглії. Введення miR-124 в експериментальних моделях ХП покращує виживаність нейронів [30]. MiR-155 бере участь у регуляції запальних процесів, спричинених α -SYN, а його підвищений рівень сприяє нейрозапаленню. Блокування miR-155 призводить до зменшення нейротоксичності [31]. MiR-29c, miR-221 та miR-214 також залучені до регуляції виживання дофамінергічних нейронів та контролю рівня α -SYN, їхня експресія змінюється в пацієнтів із ХП, що може впливати на прогресування захворювання [32].

Довгі некодуючі РНК (lncRNA) виконують регуляторні функції в процесах транскрипції, ремоделювання хроматину та стабільності мРНК. lncRNA NEAT1 значно підвищена в чорній субстанції пацієнтів із ХП, що може сприяти нейрозапаленню. Її експресія асоціюється з активацією мікроглії та зниженням рівня нейротрофічних факторів, що може сприяти нейродегенерації [33]. В експериментальних моделях ХП блокування SNGH1 або надмірна експресія miR-15b-5p призводили до зниження рівня α -SYN та запобігання апопто-

зу нейронів, що свідчить про потенційну роль SNGH1 у патогенезі ХП.

Хвороба Гентінгтона

ХГ є аутосомно-домінантним нейродегенеративним розладом, спричиненим розширенням повторів CAG у гені HTT, що призводить до утворення патологічного хантингіна з подовженим поліглутаміновим трактом [34]. Цей мутантний білок схильний до агрегації, що запускає патологічні процеси в мозку, включаючи нейродегенерацію.

Метилювання ДНК відіграє ключову роль у контролі експресії генів. Дослідження показали значні зміни в метилюванні HTT, що корелюють із рівнем експресії мутантного білка. Гіперметилювання певних промоторних ділянок може призводити до пригнічення експресії генів, необхідних для нормального функціонування нейронів [35].

Посттрансляційні модифікації гістонів, такі як ацетилювання та метилювання, впливають на активацію або репресію генів, залучених у підтримку нейрональної життєздатності. Зниження рівня ацетилювання гістонів H3 та H4 сприяє пригніченню експресії генів, відповідальних за виживання нейронів, що може призводити до їхньої підвищеної вразливості до стресових факторів.

Некодуючі РНК, зокрема мікроРНК, беруть участь у регуляції експресії генів та процесів репарації ДНК. Дисрегуляція мікроРНК при ХГ може сприяти нейродегенеративним процесам. Наприклад, miR-214 модулює експресію генів, пов'язаних із запальними процесами, тоді як miR-132 регулює нейротрофічні сигнали, які сприяють виживанню нейронів.

Окислювальний стрес, структурні зміни хроматину та вплив довкілля також відіграють значну роль у прогресуванні ХГ. Мітохондріальна дисфункція є ще одним важливим аспектом патогенезу ХГ. Метаболіти, такі як ацетил-КоА, α -кетоглутарат та S-аденозилметіонін, беруть участь у синтезі кофакторів, необхідних для метилювання ДНК та модифікацій гістонів, що безпосередньо регулює експресію генів, пов'язаних із виживанням нейронів [36]. Зниження рівня ацетил-КоА

спричиняє гіпоацетилювання гістонів та пригнічення експресії мітохондріальних генів, що призводить до енергетичного дефіциту в нейронах.

Взаємодія mHTT з хроматин-ремоделюючими комплексами, зокрема SWI/SNF, змінює структуру хроматину й порушує регуляцію транскрипції. Дисбаланс у роботі цих комплексів спричиняє транскрипційну дисрегуляцію, що впливає на функціонування генів, важливих для нейропротекції та клітинної стійкості.

Перспективи терапії. Використання HDAC-інгібіторів

Інгібітори деацетилаз гістонів (HDAC) привертають значну увагу як перспективні терапевтичні засоби для лікування ХА. HDAC відповідають за деацетилювання гістонів, що призводить до конденсації хроматину та зниження експресії генів. У випадку ХА, підвищення активності HDAC, особливо HDAC2, може сприяти патологічним процесам, таким як накопичення β -амілоїду й гіперфосфорильованого тау-протеїну, що веде до нейродегенерації та когнітивних порушень.

Дослідження на тваринних моделях ХА показали, що застосування інгібіторів HDAC може мати позитивний вплив на когнітивні функції. Наприклад, використання натрію бутирату, інгібітора HDAC класу I та II, призвело до покращення навчання й пам'яті в мишей із моделлю ХА, а також до зниження рівня фосфорильованого тау-протеїну та відновлення щільності дендритних шипиків у гіпокампі [37]. Трихостатин А, ще один інгібітор HDAC класу I та II, продемонстрував здатність відновлювати навчання страху в мишей з ХА до рівня дикого типу шляхом підвищення ацетилювання гістонів H4 [38]. Вориностат, інгібітор HDAC класу I та II, ефективно інгібує HDAC2 та відновлює функції пам'яті в моделях дефіциту навчання [19]. В одному з досліджень вориностат відновив контекстуальні порушення пам'яті в трансгенних мишей з ХА [38].

Важливо зазначити, що селективність інгібіторів HDAC є критичним аспектом, оскільки неспецифічна дія може впливати не лише на гістонові білки, але й на інші молекулярні мі-

шені. Інгібітори HDAC6, такі як тубастатин А, не лише знижують запалення, а й мають нейропротекторний ефект, що є перспективним напрямком у лікуванні ХА [39]. В одному з досліджень було показано, що інгібітори HDAC6 здатні зменшувати агрегацію тау-протеїну та покращувати когнітивні функції в мишей із моделлю ХА.

Незважаючи на обнадійливі результати доклінічних досліджень, клінічне застосування інгібіторів HDAC у пацієнтів з ХА потребує подальших досліджень для оцінки їхньої ефективності й безпеки. Необхідно також враховувати можливі побічні ефекти та розробляти стратегії для підвищення селективності цих препаратів до конкретних ізоформ HDAC, щоб мінімізувати небажані впливи на організм [40].

CRISPR/Cas9 для корекції генетичних ризиків

Механізм дії CRISPR/Cas9 уперше описаний, заснований на програмованому розрізанні ДНК, що дозволяє точно редагувати гени, пов'язані із захворюваннями [41]. Розробка CRISPR/Cas9 як інструменту для геномного редагування відкрила нові можливості для корекції генетичних дефектів, пов'язаних із ХА [42]. Зокрема, таргетування генів, таких як APOE, а також регуляція некодуючих РНК (ncRNA), можуть сприяти індивідуалізованому підходу до лікування ХА. Ген APOE є важливим фактором ризику розвитку ХА, особливо його алель APOE4. Використання CRISPR/Cas9 для редагування цього гена може зменшити накопичення амілоїдних бляшок у мозку, що є характерною ознакою ХА. Дослідження на моделях мишей показали, що редагування APOE4 до APOE3 за допомогою CRISPR/Cas9 знижує рівень амілоїду та покращує когнітивні функції [43]. Це підкреслює потенціал CRISPR/Cas9 для корекції генетичних ризиків, пов'язаних із ХА.

Крім того, CRISPR/Cas9 може бути використана для регуляції експресії ncRNA, які відіграють ключову роль у патогенезі ХА. Наприклад, мікроРНК можуть впливати на експресію генів, пов'язаних із запаленням та апоптозом нейронів. Редагування мікроРНК

за допомогою CRISPR/Cas9 може модулювати ці процеси та сповільнити прогресування захворювання [44]. Це відкриває нові можливості для розробки терапій, спрямованих на регуляцію експресії генів через некодуючі РНК.

Інтеграція CRISPR/Cas9 із сучасними методами штучного інтелекту дозволяє покращити ідентифікацію генів-мішеней та оптимізувати процес редагування ДНК, підвищуючи ефективність і безпеку терапії; аналізувати великі обсяги геномних даних, виявляючи нові мішені для терапевтичного втручання та прогнозуючи можливі побічні ефекти редагування [45]. Це робить CRISPR/Cas9 більш точним інструментом для персоналізованої медицини.

CRISPR/Cas9 має потенціал для регуляції експресії генів через редагування епігенетичних міток, таких як метилювання ДНК або ацетилювання гістонів, – відновити нормальну експресію генів, порушену при ХА, та зупинити прогресування нейродегенеративного процесу. Епігенетичне редагування є потенційно важливим інструментом для корекції генетичних ризиків, пов'язаних із ХА.

Сучасні CRISPR-технології дозволяють маніпулювати еукаріотичними геномами з високою точністю, що є ключовим для терапії нейродегенеративних захворювань.

ВИСНОВКИ

Епігенетичні механізми відіграють ключову роль у патогенезі нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера (ХА), хвороби Паркінсона (ХП) та хореї Гентінгтона (ХГ). Особливу увагу приділено впливу метилювання ДНК, модифікацій гістонів та некодуючих РНК на експресію генів, що залучені в розвиток нейродегенерації. Серед перспективних терапевтичних стратегій – інгібітори гістондеацетилаз (HDAC) та технології CRISPR/Cas9 для корекції епігенетичних порушень. Представлені результати підкреслюють важливість епігенетичних змін для ранньої діагностики, моніторингу й лікування нейродегенеративних захворювань. Подальші дослідження мають бути спрямовані на вдосконалення та розробку ефективних терапевтичних стратегій.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерела фінансування: дане дослідження виконано за ініціатики кафедри патофізіології НМУ імені О.О.Богомольця (Київ, Україна) та фінансується за бюджетною програмою МОЗ України, державний реєстраційний номер 0122U001308.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Available on: <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-the-public-health-response-to-dementia-2017-2025>
2. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* Apr 2023;19(4):1598–1695. DOI: 10.1002/alz.13016.
3. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia. *Alzheimer's Disease International*; 2015. Available on: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2015/>
4. Nichols E, Szeoke CE, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 56–87. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30403-4.
5. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: Driving force, bystander, or beneficial response? *Nat Med.* 2006 Sep;12(9):1005-15. DOI: 10.1038/nm1484.
6. Santana DA, de Arruda Cardoso Smith M, Chen ES. Histone modifications in Alzheimer's disease. *Genes (Basel).* 2023 Jan 29;14(2):347. DOI:10.3390/genes14020347.
7. 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.
8. Hohmann E. Editorial commentary: Big data and machine learning in medicine. *Arthroscopy.* 2022 Mar;38(3):848-849. DOI: 10.1016/j.arthro.2021.10.008.

9. Lu L, Yu X, Cai Y, Sun M, Yang H. Application of CRISPR/Cas9 in Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2021 Dec 21;15:803894. DOI: 10.3389/fnins.2021.803894. eCollection 2021.
10. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules.* 2020 Dec, 25(24), 5789. DOI: 10.3390/molecules25245789.
11. Nikolac Perkovic M, Videtic Paska A, Konjevod M, Kouter K, Strac DS, Erjavec GN, Pivac N. Epigenetics of Alzheimer's Disease. *Biomolecules.* 2021 Jan 30;11(2):195.
12. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011 Sep;1(1):a006189. DOI:10.1101/cshperspect.a006189.
13. Lee EG, Tulloch J, Chen S, et al. Redefining transcriptional regulation of the APOE gene and its association with Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2020 Jan 24;15(1):e0227667. DOI: 10.1371/journal.pone.0227667. eCollection 2020.
14. Bernstein AI, Lin Y, Street RC, Lin L, Dai Q, Yu L, Bao H, Gearing M, Lah JJ, Nelson PT, et al. 5-hydroxymethylation-associated epigenetic modifiers of Alzheimer's disease modulate tau-induced neurotoxicity. *Hum Mol Genet.* 2016 Jun 15;25(12):2437-2450. DOI: 10.1093/hmg/ddw109.
15. Milicic L, Porter T, Vacher M, Laws SM. Utility of DNA methylation as a biomarker in aging and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis Rep.* 2023 May 31;7(1):475-503. DOI: 10.3233/ADR-220109.
16. Hébert SS, Horré K, Nicolai L, Bergmans B, Papadopoulou AS, Delacourte A, De Strooper B. MicroRNA regulation of Alzheimer's amyloid precursor protein expression. *Neurobiol Dis.* 2009 Mar;33(3):422-428. DOI: 10.1016/j.nbd.2008.11.009.
17. Hansen KE, Sakamoto K, et al. MicroRNA-132 regulates dendritic growth of newborn neurons in the adult hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Nov 23;107(47):20382-7. DOI: 10.1073/pnas.1015691107.
18. Salta E, De Strooper B. microRNA-132: a key noncoding RNA operating in the cellular phase of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2017 Feb;31(6):2353-2366. DOI: 10.1096/fj.201601308.
19. Gräff J, Rei D, Guan JS, et al. An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain. *Nature.* 2012 Feb 29;483(7388):222-226. DOI: 10.1038/nature10849.
20. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: An update. *Pharmacol Rep.* 2015 Apr;67(2):195-203. DOI: 10.1016/j.pharep.2014.09.004.
21. Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, et al. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J.* 2007 Jul 11;26(13):3169-3179. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601758.
22. Qin W, Yang T, Ho L, et al. Neuronal SIRT1 activation as a novel mechanism underlying the prevention of Alzheimer disease amyloid neuropathology by calorie restriction. *J Biol Chem.* 2006 Aug 4;281(31):21745-21754. DOI: 10.1074/jbc.M602909200.
23. Thapa R, Moglad E, Afzal M, Gupta G, Bhat AA, Almalki WH, Kazmi I, Alzarea SI, Pant K, Singh TG, Singh SK, Ali H. The role of sirtuin 1 in ageing and neurodegenerative disease: A molecular perspective. *Ageing Res Rev.* 2024 Dec;102:102545. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102545.
24. Song H, Chen J, Huang J, et al. Epigenetic modification in Parkinson's disease. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Jun 7;11:1123621. DOI: 10.3389/fcell.2023.1123621. eCollection 2023.
25. Jowaed A, Schmitt I, Kaut O, Wüllner U. Methylation regulates alpha-synuclein expression and is decreased in Parkinson's disease patients' brains. *J Neurosci.* 2010 May 5;30(18):6355-9. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6119-09.2010.
26. Miranda-Morales E, Meier K, Sandoval-Carrillo A, Salas-Pacheco J, Vázquez-Cárdenas P, Arias-Carrión O. Implications of DNA methylation in Parkinson's disease. *Front Mol Neurosci.* 2017 Jul 18;10:225. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00225.
27. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, Hoppin JA, Goldman SM, Korell M, et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environ Health Perspect.* 2011 Jun;119(6):866-72. DOI: 10.1289/ehp.1002839.
28. Kontopoulos E, Parvin JD, Feany MB. Alpha-synuclein acts in the nucleus to inhibit histone acetylation and promote neurotoxicity. *Hum Mol Genet.* 2006 Oct 15;15(20):3012-23. DOI: 10.1093/hmg/ddl243. Epub 2006 Sep 7.
29. Junn E, Lee KW, Jeong BS, et al. Repression of α -synuclein expression and toxicity by microRNA-7. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Aug 4;106(31):13052-7. DOI: 10.1073/pnas.0906277106. Epub 2009 Jul 23.
30. Liu W, Zhang Q, Zhang J, et al. Long non-coding RNA MALAT1 contributes to cell apoptosis by sponging miR-124 in Parkinson disease. *Cell Biosci.* 2017 Apr 21;7:19. DOI:10.1186/s13578-017-0147-5.
31. Thome AD, Harms AS, Volpicelli-Daley LA, Standaert DG. microRNA-155 regulates α -synuclein-induced

- inflammatory responses in models of Parkinson disease. *J Neurosci*. 2016 Feb 24;36(8):2383–2390. DOI:10.1523/JNEUROSCI.3905-15.2016
32. Yao Y, Zhao Z, Zhang F, et al. microRNA-221 rescues the loss of dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2023 Mar;13(3):e2921. DOI: 10.1002/brb3.2921. Epub 2023 Feb 16.
33. Simchovitz A, Hanan M, Niederhoffer N, et al. NEAT1 is overexpressed in Parkinson's disease substantia nigra and confers drug-inducible neuroprotection from oxidative stress. *FASEB J*. 2019 Oct;33(10):11223-11234. DOI: 10.1096/fj.201900830R. Epub 2019 Jul 17.
34. Hyeon JW, Kim AH, Yano H. Epigenetic regulation in Huntington's disease. *Neurochem Int*. 2021 Sep;148:105074. DOI: 10.1016/j.neuint.2021.105074. Epub 2021 May 24.
35. Ng CW, Yildirim F, Yap YS, Dalin S, Matthews BJ, Velez PJ, Labadorf A, Housman DE, Fraenkel E. Extensive changes in DNA methylation are associated with expression of mutant huntingtin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Feb 5;110(6):2354–9. DOI:10.1073/pnas.1221292110. Epub 2013 Jan 22.
36. Steffan JS, Agrawal N, Pallos J, et al. SUMO modification of Huntingtin and Huntington's disease pathology. *Science*. 2004 Apr 2;304(5667):100–104. DOI:10.1126/science.1092194.
37. Ricobaraza A, Cuadrado-Tejedor M, Marco-Contelles J, et al. Phenylbutyrate ameliorates cognitive deficit and reduces tau pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Jun;34(7):1721–32. DOI: 10.1038/npp.2008.229. Epub 2009 Jan 14.
38. Kilgore M, Miller CA, Fass DM, et al. Inhibitors of Class 1 Histone Deacetylases Reverse Contextual Memory Deficits in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Mar;35(4):870–80. DOI: 10.1038/npp.2009.197. Epub 2009 Dec 9.
39. Cook C, Gendron TF, Scheffel K, Carlomagno Y, Dunmore J, DeTure M, et al. Loss of HDAC6, a novel CHIP substrate, alleviates abnormal tau accumulation. *Hum Mol Genet*. 2012 Jul 1;21(13):2936–45. DOI: 10.1093/hmg/dds125.
40. Fischer A. Targeting histone-modifications in Alzheimer's disease. What is the evidence that this is a promising therapeutic avenue? *Neuropharmacology*. 2014 May;80:95–102. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.038. Epub 2014 Jan 31.
41. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012 Aug 17;337(6096):816–21. DOI: 10.1126/science.1225829. Epub 2012 Jun 28.
42. Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell*. 2014 Jun 5;157(6):1262–1278. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.010.
43. Bhardwaj S, Kesari KK, Rachamalla M, Mani S, Ashraf GM, Jha SK, Kumar P, Ambasta RK, Dureja H, Devkota HP, Gupta G, Chellappan DK, Singh SK, Dua K, Ruokolainen J, Kamal MA, Ojha S, Jha NK. CRISPR/Cas9 gene editing: New hope for Alzheimer's disease therapeutics. *J Adv Res*. 2021 Jul 6;40:207–221. DOI:10.1016/j.jare.2021.07.001.
44. Jing W, Zhang X, Sun W, Hou X, Yao Zh, Zhu Yuelan. CRISPR/CAS9-Mediated Genome Editing of miRNA-155 Inhibits Proinflammatory Cytokine Production by RAW264.7 Cells. *Biomed Res Int*. 2015;2015:326042. DOI: 10.1155/2015/326042. Epub 2015 Nov 30.
45. Lu L, Yu X, Cai Y, Sun M, Yang H. Application of CRISPR/Cas9 in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2021 Dec 21;15:803894. DOI: 10.3389/fnins.2021.803894. eCollection 2021.

Article history:

Received: 25.11.2024

Revision requested: 28.11.2024

Revision received: 14.12.2024

Accepted: 25.03.2025

Published: 30.03.2025

**IDENTIFICATION OF EPIGENETIC CHANGE PATTERNS
IN NEURODEGENERATIVE DISEASES
(literature review)**

Trofimova I. M., Mikhajlovska V. V., Ziablitsev S. V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

v28mail@gmail.com

Background. Neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Huntington's disease, are among the leading causes of disability in the elderly. These conditions pose a significant socio-economic burden and necessitate novel approaches to diagnosis and therapy due to their complex pathogenesis and the lack of effective treatments. Epigenetic changes, particularly DNA methylation, histone modifications, and microRNA regulation, play a pivotal role in the development of these diseases.

Aim: to conduct a literature review aimed at identifying key epigenetic changes associated with neurodegenerative diseases and their therapeutic prospects.

Materials and methods. Specialized scientific literature from four databases—PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar—was analyzed. Search terms included "neurodegenerative diseases," "Alzheimer's disease," "Parkinson's disease," "Huntington's disease," "epigenetics," "HDAC inhibitors," and "CRISPR/Cas9." The selected literature was limited to English-language publications, analytical reviews, and original research articles, with an emphasis on recent works published over the past 20 years.

Results. The review outlines specific patterns of epigenetic changes. Promising therapeutic strategies, such as histone deacetylase (HDAC) inhibitors and CRISPR/Cas9 gene-editing technology, demonstrate significant potential for correcting epigenetic abnormalities.

Conclusion. The analysis of scientific studies confirms that epigenetic changes—specifically DNA methylation patterns, histone modifications, and dysregulation of non-coding RNAs—hold promise for the early diagnosis of neurodegenerative diseases. Further research should focus on refining and developing effective therapeutic strategies.

Key words: neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, epigenetics.