

Pengaruh Disregulasi Epigenetik Terhadap Patologi Penyakit Alzheimer dan Target Terapi Melalui Jalur Epigenetik

The Effect of Epigenetic Dysregulation on Alzheimer's Disease Pathology and Targeted Therapy Through Epigenetic Pathway

Iradatul Ikhtiari¹, Marlyn Dian Laksitorini², Nunung Yuniarti^{3*}

¹ Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

³ Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah

Corresponding author: Nunung Yuniarti | Email: nunung@mail.ugm.ac.id

Submitted: 14-03-2026

Revised: 27-07-2026

Accepted: 29-07-2026

ABSTRAK

Peningkatan angka harapan hidup berbanding lurus dengan peningkatan prevalensi penyakit Alzheimer. Pada tahun 2050, diperkirakan akan terdapat 152 juta jiwa hidup dengan penyakit Alzheimer. Penyakit Alzheimer merupakan penyakit neurodegenerative yang ditandai dengan keberadaan plak beta-amiloid (A β) dan *Neurofibrillary Tangles* (NFTs) protein tau. Selain faktor genetik dan penuaan, patogenesis penyakit ini semakin dikaitkan dengan disregulasi epigenetik seperti modifikasi histon melalui peningkatan enzim *Histone Deacetylase* (HDAC). Disregulasi epigenetik ini memfasilitasi pemotongan *Amyloid Precursor Protein* (APP) menuju jalur amiloidogenik. Terapi konvensional penyakit Alzheimer umumnya bersifat simptomatik dan mempunyai keterbatasan dalam penghambatan progresivitas penyakit Alzheimer, karena kompleksitas jalur molekuler yang terlibat. Di sisi lain, sejumlah penelitian menunjukkan bahwa mekanisme epigenetik tidak hanya berperan dalam patologi, tetapi juga berpotensi sebagai target terapeutik yang potensial. Sejumlah penelitian menemukan kemampuannya dalam penurunan kadar beta amiloid, protein tau serta perbaikan pada fungsi kognitif. Namun, karena pendekatan target terapi epigenetik pada penyakit Alzheimer masih tergolong baru dan berkembang secara terfragmentasi, hingga saat ini belum terdapat artikel ulasan (*review*) yang secara komprehensif mengintegrasikan temuan-temuan mengenai mekanisme disregulasi epigenetik dan potensinya sebagai target terapi. Tinjauan ini bertujuan merangkum bukti terkini mengenai peran disregulasi epigenetik dalam patologi Alzheimer serta memetakan arah pengembangan terapi berbasis jalur epigenetik.

Kata kunci: Penyakit Alzheimer; Mekanisme Epigenetik; Beta-amiloid; Neurofibrillary Tangles, Fungsi Kognitif

ABSTRACT

The increase in life expectancy is directly proportional to the increasing prevalence of Alzheimer's disease. By 2050, an estimated 152 million people will be living with Alzheimer's disease. Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease characterized by the presence of beta-amyloid (A β) plaques and tau protein neurofibrillary tangles (NFTs). In addition to genetic factors and aging, the pathogenesis of this disease is increasingly linked to epigenetic dysregulation, such as histone modifications through increased *Histone Deacetylase* (HDAC) enzymes. This epigenetic dysregulation facilitates the cleavage of *Amyloid Precursor Protein* (APP) leading to the amyloidogenic pathway. Conventional Alzheimer's therapies are generally symptomatic and have limitations in inhibiting the progression of Alzheimer's disease due to the complexity of the molecular pathways involved. However, several studies have shown that epigenetic mechanisms not only play a role in the pathology but also serve as potential therapeutic targets. Several studies have found their ability to reduce beta-amyloid and tau protein levels, as well as improve cognitive function. However, because targeted epigenetic therapy approaches to Alzheimer's are still relatively new and developing fragmentedly, there has been no comprehensive review article integrating

findings on the mechanisms of epigenetic dysregulation and their potential as therapeutic targets. This review aims to summarize the current evidence regarding the role of epigenetic dysregulation in Alzheimer's pathology and to map out the direction of development of epigenetic pathway-based therapies.

Keywords: Alzheimer's Disease; Epigenetic Mechanisms; Beta-Amyloid; Neurofibrillary Tangles; Cognitive Function

PENDAHULUAN

Diperkirakan prevalensi penyakit Alzheimer akan mencapai 152 juta pada tahun 2050. Peningkatan prevalensi penyakit Alzheimer berbanding lurus dengan peningkatan angka harapan hidup, namun gejala yang ditimbulkan penyakit ini menyebabkan penurunan kualitas hidup penderitanya (Alzheimer's Association, 2025; Breijyeh & Karaman, 2024; Su *et al.*, 2024). Penurunan kualitas hidup disebabkan karena penderita penyakit Alzheimer dapat mengalami penurunan kemampuan dalam melakukan aktivitas sehari-hari seperti mengingat lokasi baru, berkonsentrasi dan membuat keputusan sederhana (Kumar *et al.*, 2025; Scheltens *et al.*, 2021). Kondisi ini menyebabkan penderita penyakit Alzheimer rentan mengalami gangguan mental seperti apatis, stres hingga depresi, karena kesadaran akan rasa ketidakberdayaan (Kumar *et al.*, 2025; Zheng & Wang, 2025).

Secara molekuler perkembangan penyakit Alzheimer disebabkan karena neurodegenerasi progresif pada region hipokampus dan korteks prefrontal. Dua region ini bertanggungjawab dalam mempertahankan kemampuan memori, pengambilan keputusan dan proses berpikir. Penyakit Alzheimer ditandai dengan keberadaan plak beta-amiloid (A β) dan *Neurofibrillary Tangles* (NFTs) protein tau. Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa 20 tahun sebelum gejala awal muncul, telah terjadi perubahan molekuler yang mendasari pembentukan penyakit Alzheimer (Abdulkhaliq *et al.*, 2026; Breijyeh & Karaman, 2024; Shea *et al.*, 2016; Sun & Alkon, 2024). A β dideteksi sejak 22 tahun sebelum gejala awal muncul dalam cairan serebrospinal, sementara perubahan struktural pada otak mulai teramati 10 tahun sebelum gejala awal muncul (Frisén, 2016; Kania *et al.*, 2017). Persebaran NFTs protein tau yang telah banyak disepakati kontribusinya dalam penurunan fungsi kognitif dan mulai terjadi 20 tahun setelah awal terdeteksinya A β (Cody *et al.*, 2024).

Hingga saat ini, terapi penyakit Alzheimer yang digunakan secara luas adalah Donepezil Hidroklorida (HCl) yang bekerja dengan menghambat asetilkolinesterase (AChE), yaitu enzim yang bekerja memecah Asetilkolin (ACh) setelah dilepas dari pre-sinaps. ACh merupakan neurotransmitter utama yang bertanggungjawab pada fungsi kognitif seperti memori, pembelajaran, dan perhatian. Penurunan jumlah ACh pada otak, akan berpengaruh pada penurunan fungsi kognitif. Donepezil HCl bekerja dengan memastikan jumlah asetilkolin pada otak cukup untuk menjalankan fungsi kognitif dengan optimal. Meskipun demikian, Donepezil HCl hanya bekerja sebagai terapi simptomatik, karena kemampuannya yang terbatas pada perbaikan gejala klinis, namun tidak menunjukkan kemampuan pencegahan laju progresivitas penyakit (Marucci *et al.*, 2020; Reeve E *et al.*, 2018).

Penekanan progresivitas penyakit Alzheimer dilakukan dengan mengendalikan penanda penyakit Alzheimer seperti A β dan NFTs protein tau. Namun, pembentukan patologi penyakit Alzheimer difasilitasi oleh banyak faktor seperti perubahan mekanisme epigenetik (Gao *et al.*, 2022; Perkovic *et al.*, 2021; Qin *et al.*, 2023; Tecalco-Cruz *et al.*, 2020). Mekanisme epigenetik merupakan perubahan ekspresi gen yang tidak disebabkan oleh perubahan urutan DNA. Perubahan epigenetik yang tidak terkontrol selanjutnya akan didefinisikan sebagai disregulasi epigenetik. Mekanisme ini memberikan dampak negatif dan mendukung perkembangan patologi karena peran krusialnya untuk menyesuaikan kapan dan tingkat aktivasi gen pada kondisi tertentu (Lacal & Ventura, 2018; Peña, 2026). Studi pada hewan uji menjelaskan bahwa mekanisme epigenetik secara langsung dapat memberikan pengaruh pada aktivitas gen terkait patologi penyakit Alzheimer seperti *App*, *Bace1*, *Psen1/2*, *Mapt* (Do Carmo *et al.*, 2016; Griñán-Ferré *et al.*, 2016; Hurley *et al.*, 2023). Peningkatan ekspresi gen tersebut berkontribusi dalam mempercepat akumulasi A β dan memfasilitasi terjadinya NFTs protein tau. Lebih lanjut, keberadaan patologi penyakit Alzheimer mengganggu komunikasi antar neuron dan berdampak pada neurodegenerasi (Hurley *et al.*, 2023; Rosa & Fahnstock, 2014; Strang *et al.*, 2019).

Peran mekanisme epigenetik dalam penyakit Alzheimer telah banyak dieksplorasi, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa upaya reprogramming epigenetik dengan pemberian kandidat inhibitor HDAC2 menunjukkan adanya penurunan kadar beta amiloid dan protein tau, serta peningkatan neurogenesis, gliogenesis dan peningkatan kapasitas memori (Anas *et al.*, 2024; Do Carmo *et al.*, 2016; Yuniarti *et al.*, 2025). Pada dasarnya, keterlibatan mekanisme epigenetik pada penyakit Alzheimer telah dibuktikan banyak penelitian. Namun temuan-temuan tersebut masih tersebar dalam literatur yang terfragmentasi pada mekanisme tertentu. Artikel yang mengintegrasikan temuan-temuan tersebut masih sangat terbatas, dampaknya adalah pemahaman mengenai keterlibatan disregulasi epigenetik pada pembentukan patologi penyakit Alzheimer masih belum utuh. Oleh karena itu, review ini akan membahas secara mendalam dan mengintegrasikan temuan-temuan mengenai keterlibatan disregulasi epigenetik terhadap perkembangan patologi penyakit Alzheimer sekaligus mengeksplorasi potensi *reprogramming epigenetic* sebagai strategi terapeutik yang menjanjikan.

PATOLOGI PENYAKIT ALZHEIMER

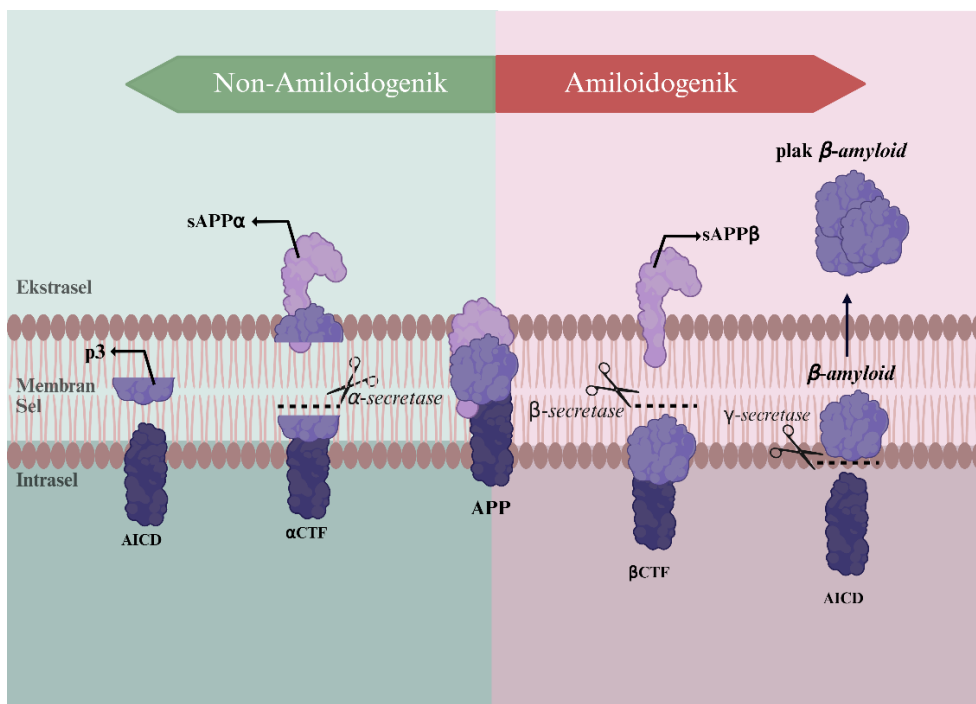
Keberadaan penyakit Alzheimer ditandai dengan plak A β dan NFTs protein tau pada parenkim otak. A β merupakan protein yang dihasilkan secara alami pada otak dan berfungsi mengatur plastisitas neuron, *export* besi dan pembentukan sinapsis. A β merupakan protein hasil pemotongan *Amyloid Protein Precursor* (APP), yaitu glikoprotein *transmembrane single-pass* dengan ukuran besar yang banyak diekspresikan dalam jaringan tubuh. Terdapat dua jalur utama pemotongan APP, yaitu jalur non-amiloidogenik dan amiloidogenik (Gambar 1). Secara fisiologis, pemotongan APP akan melalui jalur non-amiloidogenik oleh aktivitas α -sekretease. Namun dalam kondisi patologis, terjadi pergeseran jalur menuju jalur amiloidogenik yang melibatkan β -sekretease yang dikendalikan oleh β -APP-cleaving enzyme 1 (*Bace1*) (Hampel *et al.*, 2021; Hida *et al.*, 2025).

Perubahan jalur menuju amiloidogenik memfasilitasi pembentukan akumulasi A β yang lebih cepat (Abdulkhaliq *et al.*, 2026; Hampel *et al.*, 2021; Hida *et al.*, 2025). Umumnya A β akan dibersihkan oleh sel glia yaitu mikroglia dengan pembersihan 8% perjam (Hampel *et al.*, 2021). Namun, terdapat beberapa kondisi yang menyebabkan pembersihan A β ini tidak optimal, seperti peningkatan jumlah A β yang berlebihan serta penurunan aktivitas pada mikroglia. Peningkatan produksi A β terjadi karena pemotongan APP cenderung melalui jalur amiloidogenik. Telah diidentifikasi bahwa hasil pemotongan ini akan menghasilkan beberapa jenis A β seperti A β 40 dan A β 42. A β 40 mempunyai konsentrasi yang lebih tinggi pada cairan serebrospinal dibandingkan dengan A β 42. Namun, A β 42 merupakan komponen utama plak A β pada penderita penyakit Alzheimer. A β 42 disebut sebagai A β yang toksik, karena mempunyai sifat yang mudah teragregasi satu sama lain, membentuk agregat A β yang sulit untuk dibersihkan (Gu & Guo, 2013; Hida *et al.*, 2025).

Selain peningkatan jumlah A β , peningkatan APP juga mengganggu pembersihan A β melalui penurunan aktivitas mikroglia. Mikroglia merupakan salah satu jenis sel glia yang bertugas melindungi neuron dari gangguan. Mikroglia sering disebut sebagai sel imun pada otak, karena perannya yang mirip dengan sel imun pada jaringan lain. Adanya penurunan aktivitas mikroglia dapat memberikan pengaruh yang signifikan pada otak. Produksi APP yang berlebih dapat menghasilkan jumlah A β 42 yang lebih banyak. Mikroglia akan bekerja lebih keras untuk membersihkan A β toksik yang terbentuk. Jika A β toksik terbentuk semakin banyak dan tidak diimbangi dengan peningkatan kapasitas mikroglia, maka mikroglia dapat mengalami *senescence* dan resiko disfungsi. Akibatnya pembersihan menjadi tidak optimal dan akumulasi A β terbentuk lebih cepat. Produksi APP yang berlebih dan penurunan aktivitas mikroglia menjadi siklus berkepanjangan yang meningkatkan progresivitas penyakit Alzheimer (Bai *et al.*, 2025).

Keberadaan A β sebagai penanda penyakit Alzheimer juga dikaitkan dengan kondisi hiperfosforilasi protein tau. Meski demikian, pendapat ini masih menjadi perdebatan. Terdapat penelitian yang menjelaskan bahwa hiperfosforilasi protein tau disebabkan oleh gangguan homeostasis pada otak akibat keberadaan A β . Namun, penelitian lain menemukan bahwa hiperfosforilasi protein tau yang kemudian berkembang menjadi NFTs dapat muncul walau tanpa adanya A β (Lacosta *et al.*, 2017; Mattsson-Carlgren *et al.*, 2020).

Secara umum, protein tau merupakan protein yang berfungsi untuk menjaga stabilitas sitoskeleton dengan mendorong pembentukan mikrotubulus dari dimer tubulin. Protein ini sebagian



Gambar 1. Jalur pemotongan APP melalui mekanisme non-amiloidogenik dan amiloidogenik. Pada jalur non-amiloidogenik (kiri), APP dipotong oleh α -secretase menghasilkan sAPP α dan α CTF, yang selanjutnya dipotong oleh γ -secretase menghasilkan fragmen p3 dan AICD yang tidak bersifat patologis. Pada jalur amiloidogenik (kanan), APP dipotong oleh β -secretase menghasilkan sAPP β dan β CTF, yang kemudian dipotong oleh γ -secretase menghasilkan fragmen A β dan AICD. Akumulasi fragmen A β di ruang ekstraseluler berkontribusi pada pembentukan plak A β yang merupakan salah satu *hallmark* patologi penyakit Alzheimer (Hida *et al.*, 2025).

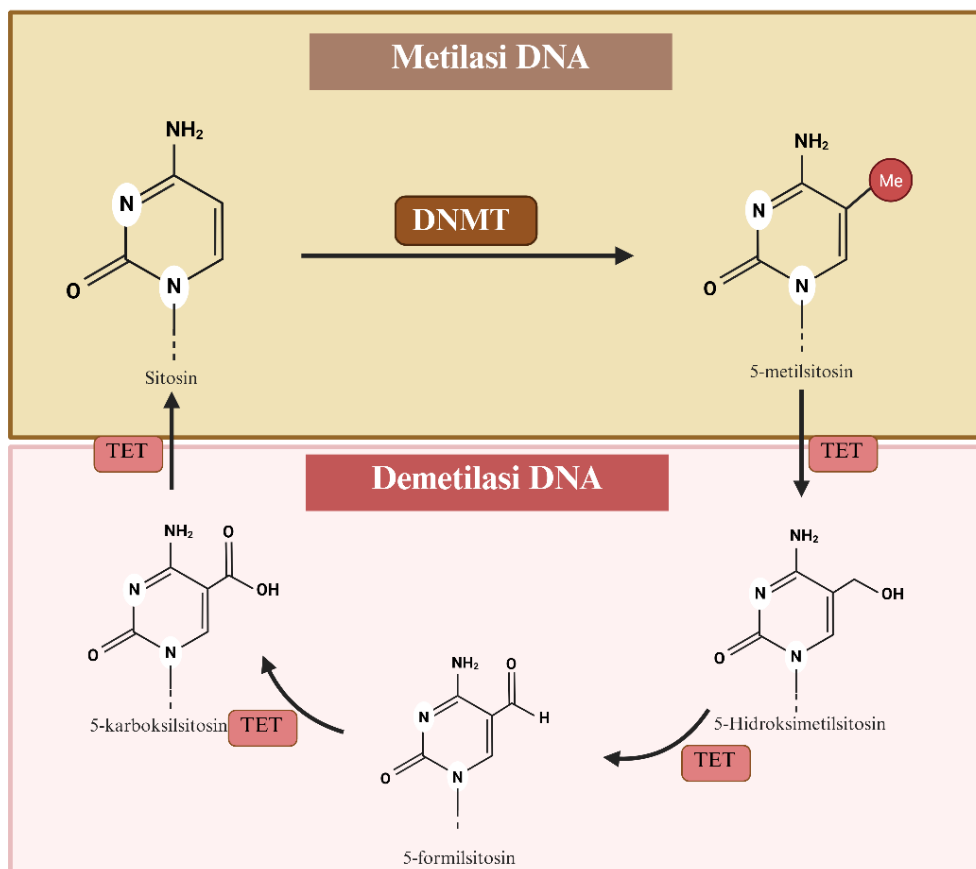
besar diekspresikan di neuron khususnya dalam akson. Dalam kondisi fisiologis, aktivitas kinase dan fosfatase yang mengatur fosforilasi protein tau seimbang. Menyebabkan protein tau tetap melekat pada sitoskeleton dan mendorong perakitan mikrotubulus. Sehingga transportasi aksonal neuron dapat terjadi secara normal. Namun pada kondisi patologis, terjadi ketidakseimbangan kinase dan fosfatase, menyebabkan terjadinya hiperfosforilasi tau. Protein tau akan terlepas dari sitoskeleton dan memicu kerusakan sitoskeleton neuron (Abdulkhaliq *et al.*, 2026; Cody *et al.*, 2024).

Kerusakan sitoskeleton akan berpengaruh pada komunikasi sinaptik pada sistem saraf pusat. Memungkinkan neurotransmitter tidak dapat diteruskan ke neuron lain, dengan kata lain kondisi ini memicu disfungsi sinaptik. Terjadinya disfungsi sinaptik telah dikaitkan dengan gangguan pada fungsi kognitif. Oleh karena itu, sejumlah penelitian mengaitkan hubungan antara keberadaan *NFTs* dengan munculnya gejala awal penyakit Alzheimer (Cody *et al.*, 2024).

MEKANISME EPIGENETIK

Metilasi DNA

Metilasi DNA merupakan mekanisme epigenetik yang berkaitan langsung dengan DNA melalui perubahan struktur kromatin, konformasi DNA, stabilitas DNA dan interaksi DNA dengan protein. Pada dasarnya metilasi DNA adalah reaksi penambahan gugus metil ke basa sitosin (C) dalam DNA, khususnya pada situs Sitosin-fosfodiester-Guanin (CpG), untuk membentuk 5-metilsitosin (5mC). Aktivitas yang terjadi pada metilasi DNA adalah aktivasi dan represi gen. Penambahan gugus metil dimediasi oleh keberadaan enzim DNA metiltransferase (DNMT) (Gambar 2). Penambahan gugus metil pada situs CpG dapat mengganggu pengikatan faktor transkripsi dan dengan merekrut protein



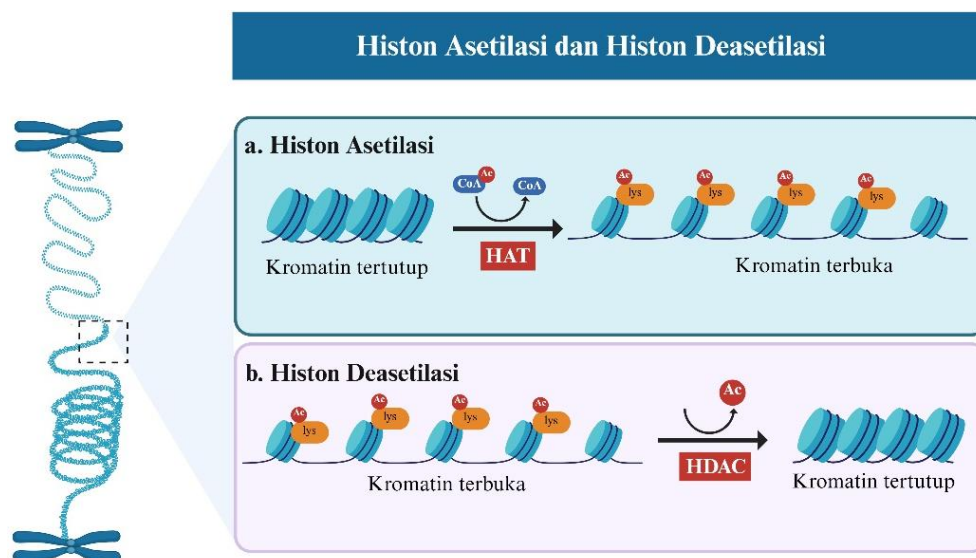
Gambar 2. Reaksi Metilasi DNA dan Demetilasi DNA. Reaksi metilasi dikatalisis oleh enzim *DNA methyltransferase* (DNMT) yang menambahkan gugus metil (Me) pada sitosin membentuk 5-metilsitosin (5mC). Selanjutnya, reaksi demetilasi aktif dikatalisis secara bertahap oleh enzim *ten-eleven translocation* (TET) melalui oksidasi 5mC menjadi 5-hidroksimetilsitosin (5hmC), 5-formilsitosin, dan 5-karboksilsitosin, hingga akhirnya kembali diregenerasi menjadi sitosin netral.

pengikat metil-CpG yang mendorong keadaan kromatin represif, sehingga mengurangi aksesibilitas transkripsi (Dai *et al.*, 2024; Gao *et al.*, 2022; Iroegbu *et al.*, 2021; Qin *et al.*, 2023).

Selain ada Metilasi DNA, terdapat reaksi Demetilasi DNA. Demetilasi DNA adalah proses penghapusan gugus metil dari sitosin, umumnya melalui oksidasi dengan penambahan gugus hidroksil (OH). Proses ini dikatalisis oleh enzim Ten-eleven translocation (TET) (TET1, TET2, dan TET3), yang mengoksidasi 5-metilsitosin untuk menghasilkan 5-hidroksimetilsitosin (5hmC), penghilangan gugus metil ini terjadi secara bertahap. Penghilangan gugus metil memfasilitasi struktur kromatin menjadi lebih terbuka, memungkinkan faktor transkripsi akan lebih mudah mengakses DNA. Sehingga ekspresi gen akan mengalami peningkatan (Armstrong *et al.*, 2023; Ross & Bogdanovic, 2019).

Modifikasi Histon

Mekanisme penting dalam epigenetika adalah modifikasi *post-translation* pada protein histon. Histon adalah protein utama yang bertanggung jawab untuk membungkus untai DNA. DNA akan melilit pada kompleks histon yang terdiri dari H2A, H2B, H3 dan H4. Satu lilitan DNA dan histon disebut sebagai nukleosom. Kemudian, nukleosom akan tersusun membentuk struktur yang lebih rapat yang disebut dengan kromatin. Kromatin ini dapat mengalami modifikasi sesuai dengan reaksi yang terjadi (Pardal *et al.*, 2019).



Gambar 3. Mekanisme Asetilasi dan Deasetilasi Histon dalam Regulasi Ekspresi Gen. (a) Asetilasi Histon: Enzim *histone acetyltransferase* (HAT) mentransfer gugus asetil (Ac) dari asetil-KoA ke residu lisin pada ekor histon. Penambahan gugus asetil ini menetralkan muatan positif histon sehingga ikatan dengan DNA melonggar, memungkinkan terjadinya transkripsi gen. (b) Deasetilasi Histon: Enzim *histone deacetylase* (HDAC) memotong gugus asetil dari residu lisin, mengembalikan muatan positif histon untuk berikatan kuat dengan ikatan fosfodiester DNA yang bermuatan negatif. Hal ini menyebabkan DNA menggulung rapat dan memicu pembungkaman gen (*gene silencing*).

Modifikasi histon memungkinkan struktur kromatin menjadi lebih terbuka (eukromatin) atau lebih tertutup (heterokromatin), modifikasi ini akan berkaitan dengan aksesibilitas faktor transkripsi terhadap DNA. Eukromatin menyebabkan peningkatan ekspresi gen karena faktor transkripsi lebih mudah mengakses DNA. Sebaliknya, heterokromatin menyebabkan penurunan ekspresi gen karena faktor transkripsi kesulitan mengakses kromatin (Liu *et al.*, 2023; MacKay *et al.*, 2019). Pada dasarnya, modifikasi histon dapat diwariskan melalui penguapan sel dan dipengaruhi oleh faktor lingkungan. Lebih lanjut, kondisi ini akan memberikan perbedaan respon pada perkembangan dan kondisi penyakit individu (Liu *et al.*, 2023).

Salah satu reaksi kimia yang terjadi pada modifikasi histon adalah asetilasi. Asetilasi dikendalikan oleh dua enzim utama dengan fungsi berlawanan: Asetiltransferase (HAT) dan Histon Deasetilase (HDAC) (Gambar 3). HAT umumnya mendorong ekspresi gen yang lebih aktif, sedangkan HDAC menekan ekspresi gen selama transkripsi. DNA bermuatan negatif karena tersusun dari gugus fosfat (PO_4^{3-}), sedangkan histon bermuatan positif karena mengandung lisin dan arginin. DNA dan protein histon saling menarik karena muatannya yang berlawanan. Enzim HAT menyebabkan penambahan asetil pada ekor histon, membuat muatan histon lebih netral. Protein histon yang lebih netral melemahkan ikatan antara histon dan DNA, menyebabkan kromatin terbuka (Griñán-Ferré *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2023; Xu *et al.*, 2024). Sementara itu, HDAC menghilangkan gugus asetil dari lisin histon melalui mekanisme hidrolitik dua langkah. Penghilangan gugus asetil terjadi karena aktivasi molekul air menggunakan residu katalitik, yang kemudian menghasilkan kromatin yang lebih terkondensasi (Lai & Li, 2025).

Berbeda dengan asetilasi histon, metilasi histon tidak langsung mengubah pepadatan kromatin atau secara langsung menetralkan muatan histon. Sebaliknya, efek fungsionalnya bergantung pada status metilasi tertentu dan residu yang berubah, yang bertindak sebagai sinyal pengikat untuk protein pembaca yang menarik kompleks pengubah kromatin. Metilasi histon dimediasi oleh protein penulis seperti Histone Methyltransferase/ Lysine (K) Methyltransferase (HMT/KMT) untuk menambahkan gugus metil. Metilasi histon bertindak sebagai "penanda sinyal" atau "label" pada residu histon tertentu. Residu histon dan tingkat metilasi menentukan efek metilasi

pada aktivasi dan represi gen. Label ini dibaca oleh protein pembaca, yang kemudian merekrut ko-aktivator atau repressor (Dai *et al.*, 2024; Greer & Shi, 2012; Qin *et al.*, 2023; Unnikrishnan *et al.*, 2020).

DISREGULASI EPIGENETIK PADA A β

Disregulasi epigenetik pada gen-gen terkait patologi penyakit Alzheimer telah mulai dieksplorasi. Sejumlah penelitian berhasil membuktikan keterlibatan mekanisme epigenetik dalam penanda penyakit Alzheimer yaitu A β . Studi pada mencit 5XFAD usia 2 dan 8 bulan sebagai gambaran untuk *early stage* dan *late stage* penyakit Alzheimer, menunjukkan bahwa disregulasi metilasi DNA global, *histone deacetylation* dan *histone demethylation* berkontribusi dalam pembentukan A β . Disregulasi epigenetik mendorong pemotongan APP melalui jalur amiloidogenik, dibuktikan dengan adanya peningkatan ekspresi *App* dan *Bace1* yang signifikan. Hasil penelitian juga mengkonfirmasi pemotongan melalui jalur tersebut melalui pengukuran produk proteolitik seperti sAPPB yang mengalami peningkatan (Griñán-Ferré *et al.*, 2016).

Disregulasi metilasi DNA terjadi secara spesifik dan dapat dipengaruhi oleh faktor lain. Penelitian ini menunjukkan bahwa telah terjadi hipermetilasi DNA global melalui peningkatan ekspresi *Dnmt1*. Namun, ekspresi *App* dan *Bace1* mengalami peningkatan, kondisi ini dapat disebabkan karena adanya hipometilasi DNA pada lokus spesifik pada gen patologi penyakit Alzheimer. Adanya hipermetilasi DNA secara global tidak menutup kemungkinan terjadinya hipometilasi DNA pada lokus spesifik. Kondisi hipometilasi DNA ini dapat disebabkan oleh faktor lain seperti stres oksidatif (Griñán-Ferré *et al.*, 2016).

Studi *in vitro* spesifik terhadap promotor gen *Psen1* dan *Bace1* menemukan bahwa terjadi asetilasi histon yang ditandai dengan peningkatan p300 (HAT) signifikan pada sel APPswe, yaitu sel yang membawa APP mutan Swedia. Keberadaan p300 menyebabkan penambahan gugus asetil pada promotor *Psen1* dan *Bace1*, menyebabkan struktur kromatin lebih terbuka dan faktor transkripsi lebih mudah mengakses DNA (Lu *et al.*, 2014). Meskipun peran dari peningkatan PSEN1 telah banyak dikaitkan dengan kemunculan patologi penyakit Alzheimer. Namun penelitian *in vitro* pada sel APPswe menunjukkan bahwa, *double knockout* (dKO) PSEN1/PSEN2 berpotensi menyebabkan perubahan metilasi DNA besar pada hipokampus. Dampaknya akan terlihat melalui perubahan regulasi transkripsi, survival neuron dan penurunan berbagai jalur pensinyalan (Tang & Ruan, 2025). PSEN1/PSEN2 tidak hanya bekerja pada jalur amiloidogenik, namun juga berperan dalam pensinyalan *Notch* yang berfungsi dalam plastisitas sinaps, neural development dan formasi memori (Arber *et al.*, 2021).

Mekanisme epigenetik seperti metilasi DNA dan modifikasi histon sering kali tidak terjadi secara sendiri, melainkan saling mempengaruhi dan dapat terjadi dalam satu waktu. Terkait posisi dan mekanisme yang terjadi, adanya klaim perubahan epigenetik global tidak menutup kemungkinan akan adanya mekanisme epigenetik yang berlawanan. Perubahan epigenetik terjadi secara spesifik pada lokus-lokus tertentu. Kondisi ini yang melatarbelakangi beberapa penelitian mempunyai hasil yang berbeda-beda, karena target yang diamati mempunyai perbedaan.

DISREGULASI EPIGENETIK PADA PATOLOGI TAU

Disregulasi epigenetik tidak hanya berpengaruh pada satu patologi penyakit Alzheimer, melainkan juga berpengaruh pada fosforilasi protein tau. Penelitian sebelumnya mendeskripsikan bahwa hiperfosforilasi tau disebabkan karena keberadaan A β (Lacosta *et al.*, 2017; Mattsson-Carlgren *et al.*, 2020). Namun penelitian terbaru menjelaskan bahwa, hiperfosforilasi tau tidak hanya dipengaruhi oleh keberadaan A β , melainkan dipengaruhi juga oleh disregulasi epigenetik (Klein *et al.*, 2019). Pada beberapa penelitian menemukan bahwa hiperfosforilasi protein tau terjadi tanpa disertai dengan adanya A β namun disertai dengan disregulasi epigenetik (Puzzo *et al.*, 2020; Weigand *et al.*, 2020).

Patologi tau disebut sebagai penggerak terjadinya disregulasi epigenetik, karena kemampuannya dalam menyebabkan perubahan epigenetik yang lebih luas dibandingkan dengan A β . Patologi tau memberikan dampak yang signifikan terhadap regulasi transkripsi gen neuron secara global, menariknya perubahan ini terdeteksi bahkan sebelum NFTs terbentuk. Dengan demikian, tau terlarut saja sudah cukup untuk mengganggu regulasi gen neuron (Klein *et al.*, 2019).

Meskipun demikian, penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa disregulasi epigenetik tidak memberikan pengaruh yang signifikan pada p-Tau pada *early stage*, tetapi mulai terdampak pada *late-stage* (Griñán-Ferré *et al.*, 2016). Penelitian ini memberikan pandangan bahwa disregulasi epigenetik merupakan dampak dari keberadaan patologi penyakit Alzheimer. Selaras dengan penelitian tersebut, lain terhadap mencit transgenik P301S menunjukkan bahwa disregulasi metilasi DNA pada *late-stage-like* menunjukkan peningkatan p-Tau secara signifikan (Kundu *et al.*, 2021).

Pada hewan uji transgenik P301S Tau usia 5-7 bulan, peningkatan p-tau dikaitkan dengan disregulasi metilasi histon melalui peningkatan EHMT2 dan H3K9me. Kondisi ini menyebabkan gangguan transkripsi gen dan gangguan transmisi NMDA/AMPA, yang berdampak pada penurunan fungsi memori spasial dan rekognisi pada hewan uji. Dengan demikian, penelitian ini menjelaskan bahwa disregulasi epigenetik dapat menjadi pemicu terjadinya hiperfosforilasi (Wang *et al.*, 2021).

Secara keseluruhan, bukti-bukti yang ada menunjukkan hubungan antara patologi tau dan disregulasi epigenetik. Keberadaan protein tau mendorong perubahan epigenetik yang luas, sementara disregulasi epigenetik pada *late-stage* memperparah hiperfosforilasi protein tau. Hubungan yang kompleks ini menuntut pendekatan terapeutik yang mampu mengintervensi jalur epigenetik secara presisi dan tepat sasaran.

POTENSI TERAPI BERBASIS EPIGENETIK

Keterlibatan mekanisme epigenetik sebagai terapi terapeutik penyakit Alzheimer sudah banyak disetujui. Pemahaman akan sifat dari disregulasi epigenetik yang bersifat *reversible* membukakan jalan bagi para peneliti untuk mengeksplorasi lebih jauh. Berbagai upaya *reprogramming epigenetic* telah mulai dilakukan (Do Carmo *et al.*, 2016). Beberapa dari penelitian tersebut berhasil membalik kondisi epigenetik dan menghasilkan perubahan yang lebih baik. *Guadecitabine* merupakan salah satu contoh terapi yang menargetkan mekanisme epigenetik dan sudah mendapatkan *approval* dari FDA. Terapi ini bekerja sebagai inhibitor DNA metiltransferase yang dapat meningkatkan ekspresi gen pada lokus tertentu. Namun pengembangan obat ini diindikasikan untuk terapi kanker, belum spesifik untuk penyakit degeneratif seperti penyakit Alzheimer (Li *et al.*, 2025).

Terapi yang secara spesifik menarget penyakit Alzheimer banyak yang dalam proses pengembangan. Salah satunya adalah Pentagamavunon-0 (PGV-0) yang bekerja sebagai inhibitor HDAC. PGV-0 yang diformulasikan dalam bentuk *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) untuk meningkatkan bioavailabilitas dilaporkan berhasil menembus jaringan otak dan meningkatkan ekspresi gen terkait neurogenesis serta gliogenesis. PGV-0 bekerja dengan meningkatkan asetilasi pada DNA, mendorong struktur kromatin lebih longgar sehingga faktor transkripsi lebih mudah mengakses DNA. Peningkatan neurogenesis dan gliogenesis ini dikaitkan dengan perbaikan fungsi kognitif, yang dievaluasi melalui berbagai uji behavior (Anas *et al.*, 2024).

Sejalan dengan penelitian tersebut, penelitian lain mengungkap bahwa pemberian inhibitor HDAC berkontribusi pada neurogenesis bahkan pada fase prenatal. Pemberian Suberoylanilide Hydroxamic Acid (SAHA) sebagai agen HDAC inhibitor pada mencit prenatal membuktikan terjadinya peningkatan neurogenesis setelah pemberian SAHA. Peningkatan neurogenesis ditandai dengan peningkatan ekspresi faktor transkripsi proneuronal seperti Neurog1 dan peningkatan proliferasi progenitor cell Tbr2+. Temuan-temuan ini melandasi teori tentang pengaruh positif pemberian inhibitor HDAC pada neurogenesis (Yuniarti *et al.*, 2013).

Selain neurogenesis, terdapat penelitian yang berfokus pada gliogenesis. Penelitian dilakukan pada tikus transgenik 5xFAD yang diberikan treatment senyawa PB94. Senyawa ini merupakan turunan asam hidroksamat berbasis adamantana dan bertindak sebagai inhibitor HDAC11. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi perbaikan kondisi sel glia yang mengalami gangguan. Perbaikan ini dikaitkan dengan kemampuan PB94 yang meningkatkan fagositosis protein A β dan penekanan kadar sitokin neuroinflamasi. Kondisi ini menyebabkan aktivitas mikroglia pada pembersihan agregat amyloid menjadi normal. Mekanisme ini mendasari perbaikan fungsi normal sel glia dalam membersihkan agregat amyloid (Bai *et al.*, 2025).

Penelitian lain menggunakan UNC 0645 sebagai EHMT2 Inhibitor pada model tikus AD P301S Tau tidak hanya mampu memperbaiki deficit sinaptik dan perilaku hewan, melainkan mampu mengurangi hiperfosforilasi pada model tikus AD P301S Tau. Diketahui bahwa perbaikan defisit

Tabel 1. Berbagai Agen Terapeutik Epigenetik Menunjukkan Potensi dalam Memperbaiki Patologi dan Fungsi Kognitif pada Model Penyakit Alzheimer

Senyawa	Target	Model	Hasil Uji	Sumber
SNEDDS PGV-0	HDAC Inhibitor	Mencit Balb/C Induksi MSG dosis tinggi.	Meningkatkan neurogenesis dan gliogenesis serta memperbaiki memori spasial.	(Anas <i>et al.</i> , 2024)
Suberoylanilide Hydroxamic Acid (SAHA)	HDAC Inhibitor	Mencit Prenatal Model AD	Peningkatan neurogenesis dan proliferasi sel progenitor.	(Yuniarti <i>et al.</i> , 2013)
UNC0645	EHMT2 Inhibitor	Tikus model AD P301S Tau	Menormalkan hiperfosforilasi protein tau, menormalkan transmisi NMDA/AMPA, pemulihan gen plastisitas.	(Wang <i>et al.</i> , 2021)
S-adenosylmethionine (SAM)	Re-metilasi/DNMT aktivator	Model tikus transgenic APP	Menurunkan hipometilasi global, menurunkan patologiA β dan memulihkan fungsi kognitif.	(Do Carmo <i>et al.</i> , 2016)
RGFP-966	Inhibitor HDAC3	Tikus Transgenik 3xTg-AD	Penurunan akumulasi AB, meningkatkan BDNF, dan memperbaiki fungsi memori	(Janczura <i>et al.</i> , 2018)
PB94	Inhibitor HDAC11	Tikus transgenic 5xFAD	Penurunan akumulasi beta amyloid dan penekanan neuroinflamasi.	(Bai <i>et al.</i> , 2025)

sinaptik berkaitan dengan pemulihan transmisi NMDA/AMPA selaku jalur yang berperan untuk memperkuat koneksi neuron. Analisis transkriptomik menunjukkan bahwa sebagian besar gen plastisitas yang mengalami penurunan, mampu dipulihkan setelah diberikan inhibitor EHMT2. Studi ini menyoroti potensi terapeutik dari penargetan enzim epigenetik untuk menormalkan ekspresi gen pada penyakit Alzheimer (Wang *et al.*, 2021).

Temuan-temuan ini memberikan target pengembangan obat baru melalui jalur epigenetik. Perubahan secara molekuler ini diharapkan akan memberikan harapan akan penemuan obat yang semakin potent. Namun demikian, dalam reprogramming epigenetik yang tidak terkontrol memicu disregulasi epigenetik yang baru. Sehingga, dalam pengembangannya, Oleh karena itu, pengembangan terapi berbasis epigenetik memerlukan pendekatan yang presisi, dengan mempertimbangkan spesifisitas target, dosis terapeutik yang optimal, serta evaluasi keamanan jangka panjang melalui uji klinis yang komprehensif. Dengan pendekatan yang tepat, modulasi epigenetik berpotensi menjadi strategi terapi yang transformatif dalam tata laksana penyakit Alzheimer.

KESIMPULAN

Perubahan epigenetik seperti hipermetilasi DNA disebut merupakan mekanisme alami yang terjadi pada individu lanjut usia. Lambat laun, perubahan ini dapat memicu terjadinya disregulasi epigenetik yang memberikan dampak buruk seperti regulasi gen yang tidak normal. Gangguan regulasi terhadap gen-gen yang berpengaruh pada patologi penyakit Alzheimer seperti *App*, *Bace1*, dan *Psen1* mempercepat progresivitas penyakit Alzheimer, melalui kecenderungan untuk memotong APP melalui jalur amiloidogenik. Mekanisme epigenetik yang bersifat *reversible* membuka peluang target terapi baru dengan metode *reprogramming epigenetic*. Sejumlah penelitian menemukan bahwa *reprogramming epigenetic* berpotensi dalam menurunkan patologi penyakit Alzheimer, meningkatkan neurogenesis, gliogenesis dan memperbaiki berbagai jalur pensinyalan. Meskipun demikian, *reprogramming epigenetic* masih membutuhkan banyak eksplorasi terkait potensi yang lebih dalam dan kekurangannya. Khususnya eksplorasi mengenai jalur pensinyalan yang terlibat. Karena kontrol yang rendah dapat memicu permasalahan baru dan membentuk patologi penyakit lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulkhaliq, A. A., Kim, B., Almoghrabi, Y. M., Khan, J., Ajoalabady, A., Ren, J., Bahijri, S., Tuomilehto, J., Borai, A. & Pratico, D. (2026). Amyloid- β and Tau in Alzheimer's disease: pathogenesis, mechanisms, and interplay. In *Cell Death and Disease* (Vol. 17, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-08186-8>
- Alzheimer's Association. (2025). 2025 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 21, e70235. <https://doi.org/10.1002/alz.70235>
- Anas, Y., Susidarti, R. A., Martien, R. & Yuniarti, N. (2024). Effect of SNEDDS Loading Pentagamavunon-0 on Memory Impairment and Neurogenesis in Mice with Monosodium Glutamate-Induced Alzheimer's Disease-Like Symptoms. *BioRxiv*, 2024.05.17.594779. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.05.17.594779v1%0Ahttps://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.05.17.594779v1.abstract>
- Arber, C., Lovejoy, C., Harris, L., Willumsen, N., Alatz, A., Casey, J. M., *et al.* (2021). Familial Alzheimer's disease mutations in PSEN1 lead to premature human stem cell neurogenesis. *Cell Reports*, 34, 108615. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108615>
- Armstrong, M. J., Jin, Y., Vattathil, S. M., Huang, Y., Schroeder, J. P., Bennet, D. A., Qin, Z. S., Wingo, T. S. & Jin, P. (2023). Role of TET1-mediated epigenetic modulation in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 185, 106257. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106257>
- Bai, P., Mondal, P., Liu, Y., Gomm, A., Suen, C., Yang, L., *et al.* (2025). HDAC11 displays neuropathological alterations and offers a novel drug target for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 21. <https://doi.org/10.1002/alz.14616>
- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules*, 25(24), 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>

- Cody, K. A., Langhough, R. E., Zammit, M. D., Clark, L., Chin, N., Christian, B. T., Betthausen, T. J. & Johnson, S. C. (2024). Characterizing brain tau and cognitive decline along the amyloid timeline in Alzheimer's disease. *Brain*, 147(6), 2144–2157. <https://doi.org/10.1093/brain/awae116>
- Dai, W., Qiao, X., Fang, Y., Guo, R., Bai, P., Liu, S., et al. (2024). Epigenetics-targeted drugs: Current paradigms and future challenges. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02039-0>
- Do Carmo, S., Hanzel, C. E., Jacobs, M. L., MacHnes, Z., Iulita, M. F., Yang, J., et al. (2016). Rescue of early BACE-1 and global DNA demethylation by S-adenosylmethionine reduces amyloid pathology and improves cognition in an Alzheimer's model. *Scientific Reports*, 6, 34051. <https://doi.org/10.1038/srep34051>
- Frisén, J. (2016). Neurogenesis and gliogenesis in nervous system plasticity and repair. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 32, 127–141. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-111315-124953>
- Gao, X., Chen, Q., Yao, H., Tan, J., Liu, Z., Zhou, Y., et al. (2022). Epigenetics in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 911635. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.911635>
- Greer, E. L., & Shi, Y. (2012). Histone methylation: A dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nature Reviews Genetics*, 13, 343–357. <https://doi.org/10.1038/nrg3173>
- Griñán-Ferré, C., Corpas, R., Puigoriol-Illamola, D., Palomera-Ávalos, V., Sanfeliu, C., & Pallàs, M. (2018). Understanding epigenetics in the neurodegeneration of Alzheimer's disease: SAMP8 mouse model. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62, 943–963. <https://doi.org/10.3233/JAD-170664>
- Griñán-Ferré, C., Sarroca, S., Ivanova, A., Puigoriol-Illamola, D., Aguado, F., Camins, A., et al. (2016). Epigenetic mechanisms underlying cognitive impairment and Alzheimer disease hallmarks in 5XFAD mice. *Aging (Albany NY)*, 8, 664–684. <https://doi.org/10.18632/aging.100906>
- Gu, L., & Guo, Z. (2013). Alzheimer's A β 42 and A β 40 peptides form interlaced amyloid fibrils. *Journal of Neurochemistry*, 126, 305–311. <https://doi.org/10.1111/jnc.12202>
- Hampel, H., Hardy, J., Blennow, K., Chen, C., Perry, G., Kim, S. H., et al. (2021). The amyloid- β pathway in Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 26, 5481–5503. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01249-0>
- Hida, M., Yasuda, K., Toyokawa, M., Asada-Utsugi, M., Toda, S., Yanagida, N., et al. (2025). Amyloidogenic and non-amyloidogenic pathways of amyloid precursor protein processing in oligodendrocytes. *Brain Research*, 1855, 149601. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2025.149601>
- Hurley, E. M., Mozolewski, P., Dobrowolski, R., & Hsieh, J. (2023). Familial Alzheimer's disease-associated PSEN1 mutations affect neurodevelopment through increased Notch signaling. *Stem Cell Reports*, 18, 1516–1533. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2023.05.018>
- Iroegbu, J. D., Ijomone, O. K., Femi-Akinlosotu, O. M., & Ijomone, O. M. (2021). ERK/MAPK signalling in the developing brain: Perturbations and consequences. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 131, 792–805. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.009>
- Janczura, K. J., Volmar, C. H., Sartor, G. C., Rao, S. J., Ricciardi, N. R., Lambert, G., et al. (2018). Inhibition of HDAC3 reverses Alzheimer's disease-related pathologies in vitro and in the 3xTg-AD mouse model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115, E11148–E11157. <https://doi.org/10.1073/pnas.1805436115>
- Kachrimanis, K., Rontogianni, M., & Malamataris, S. (2010). Simultaneous quantitative analysis of mebendazole polymorphs A–C. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51(3), 512–520.
- Kania, B. F., Wrońska, D., & Zięba, D. (2017). Introduction to neural plasticity mechanism. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 7, 41–49. <https://doi.org/10.4236/jbbs.2017.72005>
- Klein, H. U., McCabe, C., Gjoneska, E., Sullivan, S. E., Kaskow, B. J., Tang, A., et al. (2019). Epigenome-wide study uncovers large-scale changes in histone acetylation driven by tau pathology in aging and Alzheimer's human brains. *Nature Neuroscience*, 22, 37–46. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0291-1>
- Kumar, A., Sidhu, J., Lui, F., & Tsao, J. W. (2025). Alzheimer disease. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

- Kundu, P., Torres, E. R. S., Stagaman, K., Kasschau, K., Okhovat, M., Holden, S., *et al.* (2021). Integrated analysis of behavioral, epigenetic, and gut microbiome analyses in AppNL-G-F, AppNL-F, and wild-type mice. *Scientific Reports*, 11, 467. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83851-4>
- Lacal, I., & Ventura, R. (2018). Epigenetic inheritance: Concepts, mechanisms and perspectives. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 292. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00292>
- Lai, R., & Li, H. (2025). Deacetylation mechanism of histone deacetylase 8: Insights from QM/MM MP2 calculations. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 27, 7120–7138. <https://doi.org/10.1039/d5cp00002e>
- Li, J. Z., Ramalingam, N., & Li, S. (2025). Targeting epigenetic mechanisms in amyloid- β -mediated Alzheimer's pathophysiology: Unveiling therapeutic potential. *Neural Regeneration Research*, 20, 54–66. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-23-01827>
- Liu, R., Wu, J., Guo, H., Yao, W., Li, S., Lu, Y., *et al.* (2023). Post-translational modifications of histones: Mechanisms, biological functions, and therapeutic targets. *MedComm*, 4, e292. <https://doi.org/10.1002/mco2.292>
- Lu, X., Deng, Y., Yu, D., Cao, H., Wang, L., Liu, L., *et al.* (2014). Histone acetyltransferase p300 mediates histone acetylation of PS1 and BACE1 in a cellular model of Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, 9, e103067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103067>
- MacKay, H., Scott, C. A., Duryea, J. D., Baker, M. S., Laritsky, E., Elson, A. E., *et al.* (2019). DNA methylation in AgRP neurons regulates voluntary exercise behavior in mice. *Nature Communications*, 10, 5514. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13339-3>
- Marucci, G., Moruzzi, M., & Amenta, F. (2020). Donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. In *Diagnosis and management in dementia* (pp. 495–510). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815854-8.00031-8>
- Mattsson-Carlgren, N., Andersson, E., Janelidze, S., Ossenkoppele, R., Insel, P., Strandberg, O., *et al.* (2020). A β deposition is associated with increases in soluble and phosphorylated tau. *Science Advances*, 6, eaaz2387. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz2387>
- Peña, C. J. (2026). Epigenetic regulation of brain development, plasticity, and response to early-life stress. *Neuropsychopharmacology*, 51, 5–15. <https://doi.org/10.1038/s41386-025-02179-z>
- Perkovic, M. N., Paska, A. V., Konjevod, M., Kouter, K., Strac, D. S., Erjavec, G. N., *et al.* (2021). Epigenetics of Alzheimer's disease. *Biomolecules*, 11, 195. <https://doi.org/10.3390/biom11020195>
- Puzzo, D., Argyrousi, E. K., Staniszewski, A., Zhang, H., Calcagno, E., Zuccarello, E., *et al.* (2020). Tau is not necessary for amyloid- β -induced synaptic and memory impairments. *Journal of Clinical Investigation*, 130, 4831–4844. <https://doi.org/10.1172/JCI137040>
- Qin, H. Y., Liu, J. Y., Fang, C. L., Deng, Y. P., & Zhang, Y. (2023). DNA methylation: The epigenetic mechanism of Alzheimer's disease. *Ibrain*, 9, 463–472. <https://doi.org/10.1002/ibra.12121>
- Reeve, E., Farrell, B., Thompson, W., Herrmann, N., Sketris, I., Magin, P., *et al.* (2018). Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine. *Canadian Family Physician*, 64, 17–27.
- Ross, S. E., & Bogdanovic, O. (2019). TET enzymes, DNA demethylation and pluripotency. *Biochemical Society Transactions*, 47, 875–885. <https://doi.org/10.1042/BST20180606>
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., *et al.* (2021). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 397, 1577–1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- Shea, Y. F., Chu, L. W., Chan, A. O. K., Ha, J., Li, Y., & Song, Y. Q. (2016). A systematic review of familial Alzheimer's disease. *Journal of the Formosan Medical Association*, 115, 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.08.004>
- Strang, K. H., Golde, T. E., & Giasson, B. I. (2019). MAPT mutations, tauopathy, and mechanisms of neurodegeneration. *Laboratory Investigation*, 99, 912–928. <https://doi.org/10.1038/s41374-019-0197-x>
- Su, M., Wang, T., Zou, C., Cao, K., & Liu, F. (2024). Global, regional, and national burdens of Alzheimer's disease. *Ibrain*, 10, 488–499. <https://doi.org/10.1002/ibra.12181>

- Sun, M. K., & Alkon, D. L. (2024). Alzheimer's therapeutic development: Shifting neurodegeneration to neuroregeneration. *Trends in Pharmacological Sciences*, 45, 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2024.01.012>
- Tang, M., & Ruan, S. (2025). DNA methylation alteration in early stage PSEN1/PSEN2 gene knockout mouse models. *Cell Biochemistry and Function*, 43. <https://doi.org/10.1002/cbf.70124>
- Tecalco-Cruz, A. C., Ramírez-Jarquín, J. O., Alvarez-Sánchez, M. E., & Zepeda-Cervantes, J. (2020). Epigenetic basis of Alzheimer disease. *World Journal of Biological Chemistry*, 11, 62–75. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v11.i2.62>
- Unnikrishnan, A., Freeman, W. M., Jackson, J., Jonathan, D., Porter, H., & Richardson, A. (2019). The role of DNA methylation in epigenetics of aging. *Pharmacology & Therapeutics*, 195, 172–185. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.11.001>
- Wang, W., Cao, Q., Tan, T., Yang, F., Williams, J. B., & Yan, Z. (2021). Epigenetic treatment of behavioral and physiological deficits in a tauopathy mouse model. *Aging Cell*, 20, e13456. <https://doi.org/10.1111/acer.13456>
- Weigand, A. J., Bangen, K. J., Thomas, K. R., Delano-Wood, L., Gilbert, P. E., Brickman, A. M., *et al.* (2020). Is tau in the absence of amyloid on the Alzheimer's continuum? *Brain Communications*, 2, fcz046. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcz046>
- Xu, D. C., Sas-Nowosielska, H., Donahue, G., Huang, H., Pourshafie, N., Good, C. R., *et al.* (2024). Histone acetylation in an Alzheimer's disease cell model promotes homeostatic amyloid-reducing pathways. *Acta Neuropathologica Communications*, 12, 1–14. <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01696-6>
- Yuniarti, N., Juliandi, B., MuhChyi, C., Noguchi, H., Sanosaka, T., & Nakashima, K. (2013). Prenatal exposure to suberoylanilide hydroxamic acid perturbs corticogenesis. *Neuroscience Research*, 77, 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2013.06.004>
- Yuniarti, N., Wulandari, F., Azizah, U. L., Anas, Y., & Murwanti, R. (2025). Exposure of histone deacetylase-2 inhibitor curcumin and its analogues in SNEDDS changes memory and cognitive behavior in mice. *Journal of Pharmaceutical Science and Community*, 21, 228–243. <https://doi.org/10.24071/jpsc.009660>
- Zheng, Q., & Wang, X. (2025). Alzheimer's disease: Insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein & Cell*, 16, 83–120. <https://doi.org/10.1093/procel/pwae026>