

Gián đoạn giấc ngủ như một yếu tố thúc đẩy tái lập trình chuyển hóa microglia và kiệt sức miễn dịch thần kinh

Sleep Disruption as a Driver of Microglial Metabolic Reprogramming and Neuroimmune Exhaustion

Nguyễn Minh Hùng^{a*}
Nguyen Minh Hung^{a*}

^aTrung tâm Công nghệ Sinh học Dược, Trường Y Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^aCenter for Pharmaceutical Biotechnology, School of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Viet Nam

(Ngày nhận bài: 04/4/2026, ngày phản biện xong: 03/8/2026, ngày chấp nhận đăng: 21/8/2026)

Tóm tắt

Bằng chứng tích lũy cho thấy amyloid- β sinh lý có thể hoạt động như một somnogen dạng cytokine, điều biến tính hưng phấn của synapse và thúc đẩy nội môi giấc ngủ. Khi vòng lặp này bị gián đoạn do mất ngủ mạn tính, hệ miễn dịch thần kinh chuyển sang trạng thái hoạt hóa quá mức. Dưới điều kiện này, tế bào microglia trải qua quá trình tái lập trình chuyển hóa đáng kể, dịch chuyển từ trạng thái phosphoryl hóa oxy hóa sang trạng thái phụ thuộc vào đường phân kém hiệu quả. Quá trình rối loạn chuyển hóa năng lượng này hình thành các quần thể microglia tích tụ giọt lipid, làm giảm đáng kể khả năng thực bào. Bằng việc tích hợp dữ liệu đa omics và trí tuệ nhân tạo có thể giải thích (XAI), chúng tôi phác thảo khuôn khổ bản sao kỹ thuật số nhằm hướng tới việc xác định điểm uốn của sự suy kiệt miễn dịch này. Việc phục hồi tính linh hoạt chuyển hóa của microglia thông qua y học chính xác có thể đại diện cho một hướng tiếp cận tiềm năng, giúp chủ động can thiệp sớm vào cơ chế bệnh sinh thay vì thụ động xử lý mảng bám ở giai đoạn muộn.

Từ khóa: Bệnh Alzheimer, somnogen amyloid- β , tái lập trình chuyển hóa, hệ thống glymphatic, chuyển pha lỏng-rắn, bản sao số thần kinh

Abstract

Accumulating evidence suggests that physiological amyloid- β (A β) may function as a cytokine-like somnogen, modulating synaptic excitability and promoting sleep homeostasis. When chronic sleep deprivation fractures this regulatory loop, the neuroimmune system enters a state of persistent immune vigilance. Under this stress, microglia undergo profound metabolic reprogramming, shifting from efficient oxidative phosphorylation (OXPHOS) to a maladaptive glycolytic state. This bioenergetic failure culminates in the emergence of lipid-droplet-accumulating microglia (LDAM) and a severe loss of phagocytic capacity. By integrating high-dimensional multi-omics data with explainable artificial intelligence (XAI), we outline a neurological digital twin framework to pinpoint the exact inflection points of this immunometabolic exhaustion. Ultimately, restoring microglial metabolic flexibility through precision medicine offers a powerful strategy for early, mechanism-based intervention, shifting the therapeutic paradigm from reactive late-stage plaque scavenging to proactive disease modification.

Keywords: Alzheimer's disease, somnogen amyloid- β , metabolic reprogramming, glymphatic system, liquid-to-solid phase transition, neurological digital twins

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Minh Hùng

Email: hungmolbio@gmail.com

1. Giới thiệu

Một số kháng thể đơn dòng (mAb) kháng amyloid- β (A β), điển hình như lecanemab và donanemab, được phê duyệt gần đây, đại diện cho một bước tiến quan trọng trong các liệu pháp điều trị bệnh Alzheimer (AD). Tuy nhiên, việc thanh thải mảng bám dưới tác dụng của mAb chỉ mang lại kết quả khiêm tốn đối với quá trình suy giảm nhận thức — gợi ý những hạn chế của các mô hình bệnh lý lấy protein làm đích điều trị trung tâm [1, 2]. Điều này đòi hỏi phải có một sự dịch chuyển căn bản từ quan niệm xem A β hoàn toàn là một phế phẩm gây độc thần kinh sang cách nhìn đa chiều về vai trò sinh lý động học của nó.

Các bằng chứng mới nổi từ sinh học thần kinh hệ thống (systems neurobiology) đặt ra giả thuyết rằng A β sinh lý hoạt động như một somnogen (chất thúc đẩy giấc ngủ) dạng cytokine (cytokine-like somnogen) — một chất trung gian có chức năng kết nối hoạt động thần kinh ở trạng thái thức với sự khởi phát nội môi của giấc ngủ phục hồi [3]. Dưới các điều kiện sinh lý bình thường, A β điều biến tính hưng phấn của synapse và thúc đẩy cân bằng nội môi của giấc ngủ. Khi vòng lặp phản hồi tinh vi này bị gián đoạn do rối loạn giấc ngủ mạn tính, sự tích tụ A β sẽ bị tách rời khỏi các tín hiệu thúc đẩy giấc ngủ. Tình trạng rối loạn nhịp sinh học (chronodisruption) này đóng vai trò như một tác nhân gây stress hệ thống mạnh mẽ, buộc các tế bào gác cổng miễn dịch bẩm sinh của não bộ, là microglia (vi bào đệm), chuyển sang trạng thái cảnh giác kéo dài [4, 5].

Trong lịch sử, việc phân tích động học không gian - thời gian trong quá trình kích hoạt microglia từng bị ảnh hưởng bởi các phương pháp phân tích trung bình hóa mô khối (bulk-tissue averaging), khiến các đợt chuyển đổi chuyển hóa thoáng qua bị che khuất. Ngày nay, sự ra đời của các công nghệ như transcriptomics không gian có độ phân giải cao, giải trình tự RNA nhân đơn (snRNA-seq) và trí tuệ nhân tạo

có thể giải thích (Explainable AI - XAI) đã cung cấp một bản đồ phân tử ở mức độ chi tiết cao về tính dị thể của tế bào microglia [6, 7]. Các nền tảng đa omics (multi-omics) này đã tiết lộ rằng, dưới áp lực của mất ngủ mạn tính và tích tụ A β , microglia trải qua quá trình tái lập trình chuyển hóa đáng kể. Chúng từ bỏ quá trình phosphoryl hóa oxy hóa (OXPHOS) hiệu quả sang con đường đường phân (glycolysis) thích nghi sai lệch, dẫn đến sự rối loạn chức năng ty thể và xuất hiện của các quần thể microglia tích tụ các giọt lipid (lipid droplet-accumulating microglia - LDAM) [8, 9].

Bất chấp những tiến bộ về mặt công nghệ, một khoảng trống tri thức quan trọng vẫn tồn tại: chuỗi cơ chế liên kết giữa quá trình mất tín hiệu somnogen sinh lý của A β và quá trình suy giảm chuyển hóa tiên triễn không thể đảo ngược của microglia vẫn chưa được định nghĩa rõ ràng. Mặc dù các mối tương quan dịch tễ học giữa chứng mất ngủ và AD đã được thiết lập vững chắc, nhưng các điểm chuyển tiếp phân tử chính xác (molecular inflection points) — nơi các tế bào microglia chuyển từ trạng thái giám sát miễn dịch bảo vệ sang trạng thái kiệt sức đường phân giai đoạn cuối — vẫn thiếu sự rõ ràng về không gian - thời gian [10, 11].

Bài tổng quan này phác họa "Chu trình somnogen - miễn dịch - chuyển hóa" (immunometabolic somnogen cycle), đánh giá cách giấc ngủ bị gián đoạn thúc đẩy tái kết nối chuyển hóa ở microglia. Bằng cách tích hợp dữ liệu transcriptomics đơn bào mới nhất với mô hình hóa chuyển hóa do AI dẫn dắt, chúng tôi xác định các ranh giới của hệ miễn dịch chuyển hóa ở microglia. Cuối cùng, việc làm sáng tỏ này nhằm xoay trục chiến lược điều trị từ việc dọn dẹp mảng bám giai đoạn cuối sang các can thiệp đích được thiết kế để phục hồi tính linh hoạt chuyển hóa của microglia và bảo tồn chức năng miễn dịch thần kinh trước khi sự sụp đổ cấu trúc không thể đảo ngược xảy ra.

2. Con đường somnogen của amyloid- β và tính nhạy cảm của nhịp sinh học

Trong lịch sử, việc khái niệm hóa A β như một phế phẩm gây độc thần kinh và trở về mặt sinh học trong quá trình chuyển hóa bất thường là sự đơn giản hóa quá mức. Điều này đã góp phần làm giảm thành công trong nghiên cứu chuyển giao lâm sàng (clinical translational success). Để xây dựng một khuôn khổ khả thi cho can thiệp sớm, việc chuyển hướng từ góc nhìn hoàn toàn lấy protein làm trung tâm điều trị sang một hệ hình nhịp sinh học ở cấp độ hệ thống (systems-level chronobiological paradigm) là cần thiết [3, 4]. Những tiến bộ gần đây trong nghiên cứu hệ phiên mã (transcriptomics) có độ phân giải thời gian cao và ghi tín hiệu thần kinh không dây *in vivo* (*in vivo* neural telemetry) [12, 13], tạo điều kiện thuận lợi để phân tích chức năng sinh lý của A β . Các bằng chứng mới nổi cho thấy cần phải tái phân loại A β sinh lý hoạt động như một somnogen (chất gây ngủ) dạng cytokine — một phân tử tín hiệu điều hòa đa chức năng, gắn chặt với đồng hồ sinh học và bộ điều chỉnh nội môi giấc ngủ của não bộ [3]. Tuy nhiên, khi cấu trúc thời gian sinh học này bị phá vỡ, chính peptide được thiết kế để kích thích giấc ngủ phục hồi lại khởi phát một chuỗi phản ứng bệnh lý dẫn đến kiệt sức miễn dịch thần kinh [4, 14].

2.1. A β như một somnogen dạng cytokine và sự rối loạn đồng hồ sinh học

Trong điều kiện sinh lý, A β được tiết vào dịch kẽ (ISF) theo một cơ chế phụ thuộc vào hoạt động và được điều hòa chặt chẽ trong lúc thức. Khi nồng độ đạt đỉnh, A β hoạt động nhằm làm giảm sự giải phóng chất dẫn truyền thần kinh, ức chế quá trình vận chuyển thụ thể kích thích, và cuối cùng thúc đẩy giấc ngủ sóng chậm không chuyển động mất nhanh (NREM) thông qua cơ chế giảm điều hòa nội môi (homeostatic downscaling). Đổi lại, pha giấc ngủ sinh lý này kích hoạt bộ máy thanh thải glymphatic [3, 15] để quét sạch peptide tích tụ, khép lại một vòng lặp phản hồi âm tính được bảo tồn cao qua tiến hóa.

Tuy nhiên, dưới áp lực của tình trạng mất ngủ mạn tính (SD) hoặc gián đoạn nhịp sinh học cấp tính (chronodisruption), vòng lặp nội môi này bị đứt gãy. Sự hiện diện liên tục của A β , khi mất đi khả năng hỗ trợ giấc ngủ, trở thành một yếu tố gây stress sinh học, làm rối loạn bộ máy đồng hồ phân tử của não bộ. Các mô hình thực nghiệm đã chứng minh rằng sự tích tụ bệnh lý của A β làm thay đổi trực tiếp biểu hiện nhịp nhàng trong 24 giờ của các yếu tố phiên mã nhịp sinh học cốt lõi, đáng chú ý là ức chế BMAL1 và ROR α , đồng thời làm lệch pha thời gian biểu hiện của yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ não (Bdnf) [16]. Ngoài ra, sự tích tụ này phá vỡ sự biểu hiện và hoạt động nhịp nhàng của các enzyme chống oxy hóa (như catalase và glutathione peroxidase) và điều hòa tăng enzyme nitric oxide synthase cảm ứng (iNOS), duy trì vi môi trường thần kinh trong trạng thái suy kiệt oxy hóa liên tục.

Việc rối loạn giấc ngủ bán cấp tính và mạn tính đã tái lập trình chuyển hóa protein tiền chất amyloid (amyloid precursor protein, APP). Trạng thái thức kéo dài làm tăng mạnh yếu tố ức chế nhịp sinh học PER2, đồng thời làm lệch quá trình cắt APP theo con đường tạo amyloid — được chứng minh bằng sự gia tăng rõ rệt của sAPP β và sự suy giảm nghiêm trọng tỷ lệ bảo vệ thần kinh sAPP α /sAPP β [5]. Quá trình dịch chuyển chuyển hóa này trùng hợp với sự suy giảm đáng kể của orexin-A, một neuropeptide thúc đẩy sự thức tỉnh, mà trong điều kiện khỏe mạnh, thể hiện ái lực liên kết cao với A β để ngăn chặn sự kết tụ của nó và giảm thiểu độc tính thần kinh. Do đó, việc mất tín hiệu orexin-A trong tình trạng phân mảnh giấc ngủ đã làm giảm một cơ chế điều hòa lý sinh quan trọng đối với quá trình chuyển pha lỏng-rắn (liquid-to-solid phase transitions) của các tập hợp amyloid [17].

Mặc dù sự phá hủy tương hỗ giữa cấu trúc giấc ngủ và khả năng thanh thải A β đã được ghi nhận, nhưng chuỗi cơ chế phân tử mà qua đó sự rối loạn đồng hồ sinh học trực tiếp đẩy các quần thể vi bào đệm (microglia) vào trạng thái cảnh

giác viêm thần kinh mạn tính và suy kiệt năng lượng sinh học vẫn chưa được định nghĩa đầy đủ [12]. Chúng ta hiện đang thiếu các bản đồ không gian - thời gian có độ phân giải cao để chứng minh cách thức nhiễu loạn các gene đồng hồ cụ thể — chẳng hạn như sự ức chế đích đối với BMAL1 bên trong microglia — quyết định sự chuyển dịch miễn dịch - chuyển hóa từ trạng thái thực bào sinh lý sang con đường đường phân thích nghi sai lệch và kiệt sức [8, 18]. Việc giải quyết khoảng trống này là điều kiện thiết yếu để xác định chính xác cửa sổ thời gian vàng, nơi các liệu pháp nhịp sinh học (chronotherapeutics) có khả năng giải cứu quá trình chuyển hóa của microglia trước khi sự mất đồng bộ mạng lưới không thể đảo ngược xảy ra [4].

2.2. Tốc độ tiến triển bệnh lý do mất ngủ mang tính đặc thù giới

Các liệu pháp điều trị thần kinh chính xác (precision neurotherapeutics) không còn tiếp cận AD như một thực thể đồng nhất, đặc biệt khi dữ liệu dịch tễ học cho thấy phụ nữ chiếm gần 2/3 số ca mắc trên toàn cầu. Tính khác biệt giới tính (sexual dimorphism) này thể hiện rõ tại giao điểm giữa sinh học thần kinh giấc ngủ và miễn dịch thần kinh, nhưng vẫn thường xuyên bị xem nhẹ một cách hệ thống trong cả thiết kế thử nghiệm tiền lâm sàng và trong việc kiểm chứng dấu ấn sinh học lâm sàng [19]. Các phân tích đa omics và theo dõi hành vi theo thời gian (longitudinal behavioral tracking) gần đây cho thấy những khác biệt giới tính rõ rệt trong đáp ứng với rối loạn giấc ngủ. Ở các mô hình động vật chuyển gene mang bệnh lý tau (ví dụ: chuột PS19), con cái biểu hiện sự gián đoạn chu kỳ thức – ngủ từ rất sớm, dưới dạng hưng phấn quá mức trong pha tối (dark-phase hyperarousal), ngay từ 3 tháng tuổi — sớm hơn đáng kể so với khoảng 6 tháng tuổi ở con đực [20]. Sự tích tụ tau bệnh lý tại các cấu trúc đầu vào của hệ thống nhịp sinh học ở thân não, chẳng hạn như nhân parabrachial bên (lateral parabrachial nucleus – LPB), có thể góp phần thúc đẩy các rối loạn giấc ngủ này và các hành vi

kiểu sundowning (hội chứng lú lẫn lúc chạng vạng/hội chứng hoàng hôn), qua đó tạo ra một giai đoạn dễ bị tổn thương với tốc độ tiến triển nhanh hơn ở nữ giới [21].

Hơn nữa, các phản ứng của microglia và quá trình tự thực (autophagy) đối với mất ngủ có sự khác biệt giới tính rõ rệt. Sau khi giấc ngủ bị gián đoạn, các mô hình AD ở chuột cái cho thấy sự suy giảm rõ rệt hơn trong việc phục hồi giấc ngủ chuyển động mắt nhanh (REM), cùng với sự suy giảm chức năng của hệ thống tự thực — lysosome trong các nhánh tế bào ở vùng hải mã, cao hơn so với chuột đực. Điều này cho thấy microglia ở chuột cái có thể dễ bị tổn thương chức năng tự thực hơn dưới stress sinh học do mất ngủ [14]. Đáng chú ý, các phân tích hồ sơ phiên mã (transcriptomic profiling) trên mô não và máu của bệnh nhân AD cũng củng cố xu hướng này, cho thấy một dấu ấn rối loạn điều hòa miễn dịch đặc trưng — liên quan đến các yếu tố phiên mã thuộc họ zinc finger và chịu ảnh hưởng mạnh bởi alen APOE $\epsilon 4$ — nổi trội ở nữ và ít được ghi nhận ở nam [22].

Đáng chú ý, mặc dù sự gián đoạn giấc ngủ mạn tính thúc đẩy quá trình sinh bệnh học của Alzheimer ở cả hai giới, nhưng mức độ thoái hóa thần kinh và suy giảm nhận thức ở giai đoạn muộn đôi khi lại tiến triển nhanh hơn ở nam giới, bất chấp việc nữ giới xuất hiện các rối loạn cấu trúc giấc ngủ sớm hơn. Nghịch lý này làm nổi bật một mô hình phân kỳ hai pha theo giới (biphasic sex divergence): mạng lưới thần kinh ở nữ giới có thể có khả năng chống chịu ban đầu cao hơn đối với độc tính của tau tại synapse, mặc dù microglia kiệt sức và giấc ngủ bị phân mảnh sớm hơn; trong khi đó, ở nam giới, suy giảm nhận thức có xu hướng diễn tiến nhanh hơn khi đạt đến điểm uốn bệnh lý của sự kết tụ protein [14, 20]. Sự khác biệt rõ rệt trong cách hệ miễn dịch thần kinh của hai giới phản ứng với mất ngủ cho thấy vẫn tồn tại một khoảng trống đáng kể trong nghiên cứu chuyển giao lâm sàng. Các quy trình phát triển thuốc hiện nay vẫn còn hạn chế

trong việc tích hợp các dấu ấn chuyển hóa đặc thù của microglia khi đánh giá các liệu pháp điều hòa miễn dịch hoặc phục hồi giấc ngủ. Việc ứng dụng XAI kết hợp với transcriptomics không gian (spatial transcriptomics) là cần thiết để lập bản đồ các con đường sinh học phụ thuộc vào giới tính [7, 23]. Chỉ khi làm rõ cơ chế suy giảm có chọn lọc của quá trình tự thực ở microglia nữ dưới stress giấc ngủ, chúng ta mới có thể chuyển hướng từ các can thiệp dọn dẹp A β không đặc hiệu sang các liệu pháp nhịp sinh học chính xác (precision chronotherapeutics), được cá thể hóa theo giới tính và mức độ nhạy cảm nhịp sinh học của từng bệnh nhân [4, 14].

3. Tái lập trình chuyển hóa microglia và sự mất cân bằng nội môi lipid

Trong nhiều thập kỷ, lĩnh vực miễn dịch thần kinh học (neuroimmunology) nhìn nhận sự kích hoạt của microglia như một trạng thái nhị phân tuyến tính từ trạng thái nghỉ sang trạng thái tiền viêm. Tuy nhiên, sự ra đời của công nghệ transcriptomics không gian và immunometabolomics đơn bào đã cách mạng hóa quan điểm này, tiết lộ rằng các trạng thái chức năng của microglia bị chi phối chặt chẽ bởi năng lượng sinh năng lượng (bioenergetic capacity) của chúng [4, 24]. Trong điều kiện sinh lý, nhịp điệu sinh học ngày đêm cung cấp một cửa sổ thời gian thiết yếu để thiết lập lại cân bằng miễn dịch - chuyển hóa của microglia. Khi nhịp điệu này bị đứt gãy do tình trạng mất ngủ mạn tính, sự phơi nhiễm liên tục với các somnogen A β làm mất đi các tín hiệu điều phối sinh lý, buộc các tế bào này duy trì trạng thái cảnh giác viêm thần kinh mạn tính (chronic neuroinflammatory vigilance) [8, 12]. Áp lực này đóng vai trò như một yếu tố gây stress hệ thống, làm suy giảm tính linh hoạt chuyển hóa (metabolic flexibility) và khóa chặt não bộ trong một "cái bẫy chuyển hóa" (metabolic trap) cứng nhắc, nơi các chức năng hỗ trợ nơ-ron bị gạt bỏ để ưu tiên cho các chương trình viêm thích nghi sai lệch [25]. Cuối cùng, chính sự rối loạn chuyển hóa này là tác nhân cốt

lỗi gây sụt giảm chức năng miễn dịch bẩm sinh của não bộ.

3.1. Sự chuyển dịch từ OXPHOS sang kiệt sức đường phân

Microglia là những tế bào có tính động lực cao, đòi hỏi nguồn tài nguyên năng lượng lớn và có khả năng huy động nhanh chóng để thực hiện các nhiệm vụ giám sát nhu mô liên tục, hóa ứng động (chemotaxis) và thực bào (phagocytosis). Trong một vi môi trường khỏe mạnh, microglia luân chuyển linh hoạt giữa quá trình phosphoryl hóa oxy hóa (OXPHOS) và con đường đường phân để đáp ứng các nhu cầu chức năng [26, 27]. Phản ứng với sự phơi nhiễm A β cấp tính hoặc tổn thương synapse cục bộ, microglia thực hiện một bước chuyển dịch chuyển hóa nhanh chóng sang đường phân, được gọi là hiệu ứng giả Warburg (Warburg-like effect), nhằm cung cấp năng lượng cho các phản ứng viêm và thực bào tức thời [8, 28]. Tuy nhiên, dưới áp lực mạn tính của AD và tình trạng mất ngủ kéo dài, sự chuyển dịch mang tính thích nghi tạm thời này lại biến thành một "cái bẫy chuyển hóa" (metabolic trap) vĩnh viễn, khiến não bộ mất khả năng điều chỉnh năng lượng linh hoạt để hỗ trợ nơ-ron [25, 27].

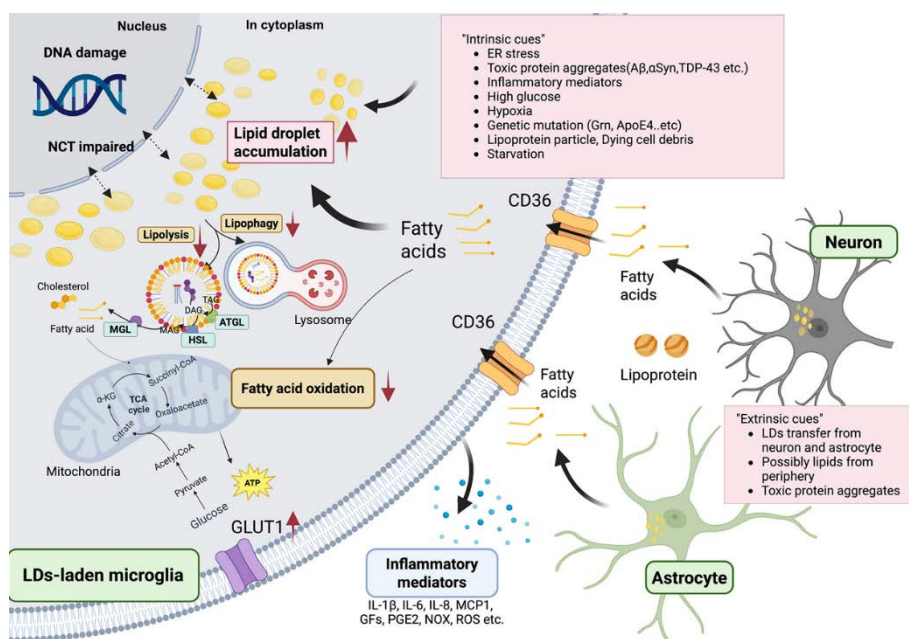
Sự thực thi phân tử của quá trình tái lập trình bệnh lý này được điều phối mạnh mẽ bởi các enzyme đường phân đặc hiệu. Phương pháp hóa mô miễn dịch đa kênh (multiplex immunohistochemistry) độ phân giải cao trên não bệnh nhân AD cho thấy các microglia biểu hiện enzyme pyruvate kinase M2 (PKM2) tích tụ dày đặc xung quanh các mảng bám A β và các đám rối tau phosphoryl hóa [28]. Mặc dù PKM2 ban đầu thúc đẩy kiểu hình microglia liên quan đến bệnh lý (DAM), sự điều hòa tăng (upregulation) mạn tính của enzyme này dẫn đến sự kiệt sức thực bào (phagocytic exhaustion) trầm trọng; những tế bào này bao vây các tổn thương bệnh lý nhưng lại hoàn toàn trơ lỳ, thiếu các gradient hóa ứng động cần thiết để dọn dẹp các khối kết tụ [28].

Đồng thời, sự suy kiệt năng lượng này càng trở nên trầm trọng hơn khi xảy ra sự tái định vị nội bào bất thường của hexokinase 2 (HK2). Trong vi môi trường AD, HK2 được tuyển mộ đến màng ngoài ty thể, qua đó làm lệch cân bằng chuyển hóa khỏi OXPHOS và duy trì microglia trong trạng thái phụ thuộc đường phân quá mức, dẫn đến suy giảm hiệu quả sinh năng lượng [26]. Đáng chú ý, các can thiệp thực nghiệm cho thấy rối loạn chuyển hóa này có thể được đảo ngược. Việc tách HK2 khỏi ty thể hoặc bất hoạt gen HK2 dẫn đến tăng điều hòa lipoprotein lipase (LPL). Cơ chế bù trừ này giúp vượt qua “nút thắt đường phân” (glycolytic bottleneck), cho phép microglia tăng sản xuất ATP thông qua chuyển hóa lipid thay thế, từ đó cải thiện đáng kể khả năng thực bào A β và làm giảm gánh nặng mảng bám trong mô hình chuột 5XFAD [26, 29]. Những phát hiện này nhấn mạnh một khái niệm mang tính chuyển dịch hệ hình: yếu tố cốt lõi dẫn đến suy giảm chức năng miễn dịch thần kinh trong AD không nằm ở bản thân sự gia tăng đường phân, mà ở sự mất đi tính linh hoạt chuyển hóa, khiến microglia không

thể quay trở lại trạng thái OXPHOS một cách hiệu quả [25, 27].

3.2. Microglia tích tụ giọt lipid (LDAM) và vai trò của APOE4

Sự phụ thuộc kéo dài vào con đường đường phân tất yếu làm rối loạn quá trình chuyển hóa lipid nội bào, qua đó liên kết tình trạng suy giảm sinh năng lượng với rối loạn nội môi lipid (lipid dyshomeostasis) nghiêm trọng. Khi microglia suy giảm khả năng oxy hóa lipid ở ty thể, chúng tích lũy lipid trong các giọt lipid ở bào tương (Hình 1). Quá trình này dẫn đến sự xuất hiện của các microglia tích tụ giọt lipid (LDAM) — một tiểu quần thể suy giảm chức năng nặng, đặc trưng bởi rối loạn chức năng lysosome, gia tăng stress oxy hóa và suy giảm nghiêm trọng khả năng thực bào A β [9]. Sự hình thành và ổn định của các giọt lipid này được điều hòa bởi perilipin-2 (Plin2). Đáng chú ý, việc bất hoạt (knockout) Plin2 bằng công nghệ CRISPR trong microglia làm giảm đáng kể sự tích tụ giọt lipid, đồng thời hạn chế quá trình tái lập trình chuyển hóa do A β gây ra và phục hồi một phần năng lực thực bào [30].



Hình 1. Cơ chế tích tụ lipid droplet (LD) và rối loạn chuyển hóa ở microglia

Microglia tích tụ quá mức LDs do các tín hiệu nội tại và ngoại lai. Stress lưới nội chất, tập hợp protein độc tính, viêm, stress chuyển hóa và các biến thể GRN/APOE4 làm rối loạn cân bằng nội môi lipid và thúc đẩy hình thành LDs, trong khi lipid/LDs từ neuron, astrocyte và có thể từ ngoại biên tiếp tục thúc đẩy sự tích tụ. Microglia giàu LDs đi kèm suy giảm vận chuyển nhân – bào tương, tổn thương DNA kéo dài và rối loạn chức năng ty thể, đặc trưng bởi giảm oxy hóa axit béo và sản xuất ATP. Biểu hiện GLUT1 có thể tăng như một đáp ứng bù trừ nhằm duy trì thu nhận glucose [9].

Quan trọng hơn, sự rối loạn chuyển hóa lipid này không chỉ do yếu tố môi trường mà còn chịu ảnh hưởng mạnh mẽ bởi tính nhạy cảm di truyền, nổi bật là alen $\epsilon 4$ của gen APOE (APOE $\epsilon 4$). Mặc dù APOE là yếu tố nguy cơ di truyền chính của AD khởi phát muộn, các tác động đáng kể của nó thể hiện rõ trong hệ lipid (lipidome) của microglia. Sự biểu hiện của APOE4 trong microglia thúc đẩy quá trình tái lập trình biểu hiện gen sâu rộng thông qua mạng lưới PU.1/NF- κ B và kích hoạt trực tiếp SREBP2 phụ thuộc vào stress của lưới nội chất. Quá trình này dẫn đến tích tụ cholesterol và các lipid khác ở mức cao, đồng thời làm suy yếu chức năng của hệ thống nội thể – lysosome (endo-lysosomal network) [31]. Hậu quả là các microglia mang APOE4 không thể khởi phát hiệu quả đáp ứng microglia liên quan đến thoái hóa thần kinh (MGnD), và thay vào đó chuyển sang trạng thái microglia viêm giai đoạn muộn (TIM) [32, 33].

Sự giao thoa giữa sinh học thần kinh giấc ngủ và rối loạn nội môi lipid gợi ý một cơ chế liên kết quan trọng trong sinh bệnh học của AD. Protein đồng hồ sinh học cốt lõi REV-ERB α , có chức năng điều hòa nhịp điệu giấc ngủ và chuyển hóa lipid trong các tế bào dòng tủy, đã được xác định là một điểm nút điều hòa dễ bị tổn thương. Việc xóa bỏ đặc hiệu REV-ERB α trong microglia dẫn đến rối loạn chuyển hóa lipid, thúc đẩy sự tích tụ bất thường các giọt lipid và làm suy giảm đáng kể khả năng thực bào tau, qua đó tái hiện một số đặc điểm kiểu hình giống AD quan sát ở người cao tuổi [34]. Hơn nữa, bên cạnh rối loạn giấc ngủ, các hệ quả của rối loạn chuyển hóa toàn thân (như béo phì hoặc kháng insulin) cũng làm trầm trọng thêm tình trạng này thông qua sự tích tụ các axit amin chuỗi nhánh (BCAAs) và axit keto chuỗi nhánh (BCKAs). Các BCKAs có khả năng cạnh tranh trực tiếp liên kết với A β tại thụ thể TREM2 [35].

Mặc dù các quỹ đạo riêng lẻ của sự kiệt sức đường phân, sự tích tụ giọt lipid do APOE4 thúc

đẩy và sự gián đoạn nhịp sinh học đã được ghi nhận rõ ràng, nhưng sự hội tụ không gian – thời gian của các trục cơ chế này vẫn là một khoảng trống tri thức quan trọng trong các liệu pháp điều trị thần kinh [36]. Hiện tại, chúng ta thiếu một khung hiểu biết tích hợp đa omics về cách thức ức chế các gen đồng hồ cốt lõi do mất ngủ (ví dụ: REV-ERB α) hiệp đồng với kiểu gene APOE4 để đẩy nhanh quá trình chuyển đổi của microglia bảo vệ sang kiểu hình LDAM suy giảm chức năng [31, 34]. Việc lập bản đồ chính xác “điểm không thể đảo ngược về miễn dịch chuyển hóa” (immunometabolic point of no return) *in vivo* là điều kiện tiên quyết. Cho đến khi khoảng trống này được lấp đầy, các chiến lược trị liệu chỉ tập trung dọn dẹp amyloid nhiều khả năng sẽ tiếp tục thất bại, bởi chúng phụ thuộc vào một hệ miễn dịch bẩm sinh đã bị suy giảm nguồn cung năng lượng chuyển hóa và mất tính linh hoạt lipid một cách hệ thống [25, 37].

4. Nhắm đích miễn dịch chuyển hóa và trị liệu chính xác định hướng bởi AI

Quá trình chuyển giao lâm sàng các liệu pháp điều trị thần kinh cho AD trong lịch sử có thể đã bị hạn chế bởi khả năng nắm bắt chưa đầy đủ tính dị thể phân tử đặc thù của từng bệnh nhân, đặc biệt là các trạng thái chuyển hóa đa dạng mà microglia biểu hiện dưới áp lực của stress nhịp sinh học mạn tính [4, 38]. Để vượt qua những hạn chế của các liệu pháp đơn trị liệu tập trung thanh thải protein kết tụ, lĩnh vực này đang trải qua một cuộc chuyển dịch hệ hình (paradigm shift) được thúc đẩy bởi sự hội tụ của sinh học hệ thống, các công nghệ đa omics và trí tuệ nhân tạo (AI) [36, 39]. Sự phát triển đột phá của khoa học tính toán mang lại một cơ hội chưa từng có để lập bản đồ chính xác các trạng thái phân tử liên quan đến sự kiệt quệ miễn dịch thần kinh, từ đó cho phép triển khai các can thiệp điều trị chính xác [40, 41].

4.1. Giải mã rối loạn điều hòa tiềm ẩn thông qua XAI

Tính đa chiều của dữ liệu trong tương tác chéo miễn dịch thần kinh đòi hỏi các phương pháp học máy tiên tiến để chuyển từ dữ liệu tương quan ở mức tổng thể (bulk data) sang việc giải mã các mạng lưới tín hiệu điều phối phức tạp. Các kiến trúc học sâu mới, chẳng hạn như các mô hình autoencoder tổ hợp (ensemble autoencoders), hiện cho phép phân rã dữ liệu đa omics có độ đa chiều cao thành các không gian tiềm ẩn có khả năng giải thích, qua đó tiết lộ các mô-đun tín hiệu riêng biệt chi phối quỹ đạo bệnh lý [42]. Vượt ra ngoài các dự đoán kiểu “hộp đen”, việc tích hợp XAI — đặc biệt thông qua SHapley Additive exPlanations (SHAP) — với sinh học hệ thống và khai phá dữ liệu hồ sơ sức khỏe điện tử (EHR) đã cách mạng hóa chiến lược ưu tiên các mục tiêu điều trị. Ví dụ, quy trình PRISM-ML gần đây đã xác định các gen nút cổ chai (bottleneck genes) có độ trung tâm cao trong mạng lưới [43], chi phối sự rối loạn miễn dịch – chuyển hóa, từ đó ưu tiên các tác nhân tái định vị thuốc như promethazine, vốn liên quan đến việc giảm đáng kể (57–62%) nguy cơ mắc AD trong các thuần tập bệnh nhân thực tế [43].

Việc áp dụng các phương pháp tiếp cận mạng lưới đa omics này trực tiếp vào thực tiễn lâm sàng – AD đã giúp xác định các mục tiêu nhân quả đáng tin cậy. Các phân tích ngẫu nhiên Mendel (Mendelian randomization) quy mô lớn, tích hợp với transcriptomics đơn bào, đã xác định các con đường điều hòa đặc hiệu theo từng loại tế bào, liên kết sự suy giảm nhận thức với rối loạn giấc ngủ [44], đồng thời làm nổi bật các mục tiêu phân tử như COX6B1, có tiềm năng phục hồi quá trình phosphoryl hóa oxy hóa ty thể (mitochondrial OXPHOS) [44].

4.2. Y học nano chính xác và tái lập trình *in situ*

Việc chuyển giao các phát hiện *in silico* này thành các liệu pháp điều trị chính xác đòi hỏi các

hệ dẫn truyền có khả năng xuyên qua hàng rào máu – não và điều biến chọn lọc các tiểu quần thể microglia. Những tiến bộ gần đây trong y học nano đã chứng minh tính khả thi của việc tái lập trình phiên mã – chuyển hóa của microglia *in situ*. Các hạt nano lipid mang mRNA tùy chỉnh (MERLINS), mã hóa thụ thể thực bào tế bào chết tổng hợp (synthetic efferocytic receptor – SER), đã được chứng minh là có khả năng tái định hướng chức năng của microglia bệnh lý. Qua đó, chúng tăng cường mạnh mẽ quá trình thực bào đặc hiệu A β , đồng thời giảm thiểu kích hoạt các đáp ứng viêm qua trung gian thụ thể Fc, vốn là hạn chế thường gặp của các liệu pháp kháng thể truyền thống [45]. Song song với các hướng tiếp cận này, các chiến lược sàng lọc ảo dựa trên cấu trúc (structure-based virtual screening), kết hợp với mô phỏng động lực học phân tử (molecular dynamics simulations) dưới sự hỗ trợ của AI, đã thúc đẩy việc phát hiện các chất đồng vận TREM2 phân tử nhỏ (ví dụ EN020). Các tác nhân này có khả năng tăng cường chức năng thực bào của microglia một cách an toàn, đồng thời vượt qua các hạn chế liên quan đến khả năng sản xuất quy mô lớn và khả năng xuyên qua hàng rào máu–não của kháng thể đơn dòng [46, 47].

Bất chấp những thành tựu trong dược lý và khoa học tính toán, một khoảng trống chuyên giao lâm sàng sâu sắc vẫn tồn tại: sự thiếu vắng các mô hình động học liên tục mô tả quỹ đạo tiến triển của bệnh theo thời gian. Các khung AI hiện tại phần lớn vẫn dựa trên các lát cắt tĩnh theo thời điểm của dữ liệu omics. Để đạt được y học chính xác thực sự, lĩnh vực này đòi hỏi sự phát triển của Neurological Digital Twins (bản sao số thần kinh), tích hợp các dấu ấn sinh học số theo thời gian thực của cấu trúc giấc ngủ với hồ sơ miễn dịch – chuyển hóa theo thời gian [48, 49]. Hiện nay, chúng ta vẫn chưa có đủ các khung thuật toán để xác định chính xác “điểm uốn” không gian – thời gian (inflection point), nơi microglia của từng cá thể chuyển từ trạng thái đường phân thích nghi sang kiểu hình tích tụ giọt lipid gai

đoạn cuối. Nếu không lập bản đồ được cửa sổ thời gian then chốt này, ngay cả các liệu pháp y học nano được thiết kế tinh vi nhất cũng có nguy cơ triển khai lệch pha thời điểm — hoặc quá sớm, hoặc khi sự sụp đổ cấu trúc mạng lưới đã trở nên không thể đảo ngược [50, 51]. Việc thu hẹp khoảng trống trong mô hình hóa động học này sẽ là bước ngoặt quyết định để chuyển hướng các liệu pháp AD, từ việc dọn dẹp các mảnh vỡ phản ứng sang bảo tồn chủ động mạng lưới dịch thể – proteostasis của não [2, 50].

5. Định hướng tương lai

Sự phát triển của các liệu pháp điều trị AD đang bước vào một giai đoạn chuyển dịch hệ hình mang tính bước ngoặt. Mặc dù các kháng thể đơn dòng kháng A β đã chứng minh khả năng làm thay đổi tiến trình bệnh ở giai đoạn sớm, nhưng hiệu quả hạn chế của chúng trong việc đảo ngược suy giảm nhận thức ở giai đoạn muộn cho thấy chiến lược chỉ tập trung vào việc thanh thải mảng bám là chưa đủ. Những bằng chứng tích lũy gần đây cho thấy rằng AD cần được nhìn nhận như một rối loạn hệ thống liên quan đến sự tương tác động học giữa nhịp sinh học, động lực học dịch não — đặc biệt là hệ thống glymphatic — và miễn dịch – chuyển hóa thần kinh.

Tuy nhiên, một khoảng trống chuyển giao lâm sàng đáng kể vẫn tồn tại giữa các mô hình tiền lâm sàng và bệnh lý ở người, đặc biệt trong bối cảnh mất ngủ mạn tính. Đồng thời, lĩnh vực này vẫn đang rơi vào sự phân cực quá mức khi quy kết đường phân là có hại và OXPHOS là có lợi; trong khi thực tế, sự dịch chuyển sang đường phân là một phản ứng thích nghi sinh lý cấp tính thiết yếu của microglia. Rối loạn bệnh lý không nằm ở bản thân con đường chuyển hóa này mà ở sự mất đi tính linh hoạt chuyển hóa, khiến microglia không thể quay trở lại trạng thái OXPHOS hiệu quả, từ đó rơi vào vòng xoắn cạn kiệt năng lượng và tích tụ lipid. Điều này hàm ý rằng các chiến lược ức chế không chọn lọc đường phân có thể gây tác dụng ngược bằng cách làm suy giảm đáp ứng miễn dịch bẩm sinh.

Trong bối cảnh đó, các hướng tiếp cận mới đang nổi lên, đặc biệt là việc ứng dụng bản sao kỹ thuật số thần kinh tích hợp dữ liệu đa omics, dấu ấn sinh học theo thời gian thực và XAI, cho phép mô hình hóa quỹ đạo bệnh theo từng cá thể và xác định chính xác “điểm uốn” không gian – thời gian của sự suy sụp miễn dịch–chuyển hóa. Cách tiếp cận này mở đường cho các thiết kế thử nghiệm lâm sàng thích ứng và can thiệp đúng “cửa sổ vàng”. Song song với đó, các chiến lược trị liệu đồng mục tiêu đang cho thấy tiềm năng vượt trội, kết hợp điều biến miễn dịch – chuyển hóa của microglia (như các nền tảng nano mRNA hoặc chất đồng vận TREM2) với các can thiệp nhịp sinh học nhằm phục hồi giấc ngủ sóng chậm và tăng cường dòng chảy glymphatic. Tổng thể, việc phục hồi tính linh hoạt, chuyển hóa và tái đồng bộ hóa hệ thống thời gian sinh học có thể đại diện cho hướng đi trung tâm trong điều trị AD thế hệ tiếp theo.

6. Kết luận

Giả thuyết somnogen A β tái định hình AD không chỉ là một rối loạn tích tụ protein cục bộ, mà còn là sự sụp đổ mang tính hệ thống của các trục nhịp sinh học, động lực học dịch não (bao gồm hệ thống glymphatic) và miễn dịch – chuyển hóa thần kinh. Trong bối cảnh này, mất ngủ và rối loạn nhịp sinh học nổi lên như những yếu tố thúc đẩy then chốt, làm suy giảm tính linh hoạt chuyển hóa của microglia và qua đó thúc đẩy tiến triển bệnh lý. Việc tích hợp các nền tảng trí tuệ nhân tạo — đặc biệt thông qua các bản sao số — với các chiến lược liệu pháp nano tái lập trình tế bào *in situ* mở ra khả năng chuyển dịch từ cách tiếp cận dựa trên thanh thải mảng bám ở giai đoạn muộn sang các can thiệp chủ động nhằm bảo tồn chức năng của mạng lưới dịch thể – cân bằng nội môi protein. Cách tiếp cận này có tiềm năng định hình một chiến lược trung tâm cho can thiệp sớm và làm chậm tiến triển của AD ở cấp độ hệ thống.

Danh mục từ viết tắt

A β	Amyloid-beta
AD	Alzheimer's Disease
AI	Artificial Intelligence
APOE4 (<i>APOE ϵ4</i>)	Apolipoprotein E4
APP	Amyloid Precursor Protein
ATP	Adenosine Triphosphate
BCAAs	Branched-Chain Amino Acids
BCKAs	Branched-Chain Keto Acids
Bdnf	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BMAL1	Brain and Muscle ARNT-Like 1
COX6B1	Cytochrome c Oxidase subunit 6B1
CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
DAM	Disease-Associated Microglia
EHR	Electronic Health Record
Fc	Fragment crystallizable
HK2	Hexokinase 2
iNOS	Inducible Nitric Oxide Synthase
ISF	Interstitial Fluid
LDAM	Lipid Droplet-Accumulating Microglia
LPB	Lateral Parabrachial Nucleus
LPL	Lipoprotein Lipase
mAb	Monoclonal Antibody
MERLINs	MicroGlia-editing mRNA Lipid Nanoparticles
MGnD	Microglial Response in Neurodegeneration
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
NF- κ B	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NREM	Non-Rapid Eye Movement
OXPHOS	Oxidative Phosphorylation
PER2	Period Circadian Protein Homolog 2
PKM2	Pyruvate Kinase M2
Plin2	Perilipin-2
PRISM-ML	Precision-medicine using Interpretable Systems and Multiomics with Machine Learning
PU.1	Purine-Rich Box-1
REM	Rapid Eye Movement
REV-ERB α	Nuclear Receptor Subfamily 1 Group D Member 1
ROR α	RAR-related Orphan Receptor alpha
SD	Sleep Deprivation
SER	Synthetic Efferocytic Receptor
SHAP	SHapley Additive exPlanations
snRNA-seq	Single-nucleus RNA Sequencing
SREBP2	Sterol Regulatory Element-Binding Protein 2
TIM	Terminally Inflammatory Microglia
TREM2	Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2
XAI	Explainable Artificial Intelligence

Tài liệu tham khảo

- [1] Francis, E., Paylor, S., Van, C., *et al.* (2025). "Review of anti-amyloid-beta ($A\beta$) monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease". *Expert Rev Clin Pharmacol* (18), 1063-1078. DOI:10.1080/17512433.2025.2556122
- [2] Zafar, I., Khan, M.S., Jamal, A., *et al.* (2026). "Precision therapeutic strategies for Alzheimer's disease: Amyloid β -targeted foundations and multimodal next-generation approaches". *Mol Cell Neurosci* (136), 104070. DOI:10.1016/j.mcn.2025.104070
- [3] Fernandez, F.X. and Grandner, M.A. (2026). "Amyloid- β as a cytokine-like somnogen: Rethinking its role in sleep homeostasis and Alzheimer's disease". *J Alzheimers Dis* (109), 70-83. DOI:10.1177/13872877251392186
- [4] Bach, D.H. and Nguyen, T.L. (2026). "Alzheimer's disease as a systems-level timing disorder: Circadian disruption of glial immunometabolism, brain clearance, and therapeutic responsiveness". *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms* (20), 100145. DOI:10.1016/j.nbscr.2026.100145
- [5] Niazi, N.U.K., Huang, C., Yang, Z., *et al.* (2024). "Comparison between sub-chronic and chronic sleep deprivation-induced behavioral and neuroimmunological abnormalities in mice: Focusing on glial cell phenotype polarization". *Behav Brain Res* (470), 115067. DOI:10.1016/j.bbr.2024.115067
- [6] Lin, S., Zhan, Y., Wang, R., *et al.* (2025). "Decoding neuroinflammation in Alzheimer's disease: a multi-omics and AI-driven perspective for precision medicine". *Front Immunol* (16), 1616899. DOI:10.3389/fimmu.2025.1616899
- [7] Trivedi, M.R., Joshi, A.M., Shah, J., *et al.* (2025). "Interpretable deep learning framework for understanding molecular changes in human brains with Alzheimer's disease: implications for microglia activation and sex differences". *NPJ Aging* (11), 66. DOI:10.1038/s41514-025-00258-5
- [8] Miao, J., Chen, L., Pan, X., *et al.* (2023). "Microglial Metabolic Reprogramming: Emerging Insights and Therapeutic Strategies in Neurodegenerative Diseases". *Cell Mol Neurobiol* (43), 3191-3210. DOI:10.1007/s10571-023-01376-y
- [9] Sung, S., Kim, H.J., Cha, S.J., *et al.* (2025). "Microglial lipid droplets as therapeutic targets in age-related neurodegenerative diseases". *NPJ Aging* (12), 2. DOI:10.1038/s41514-025-00295-0
- [10] Tian, Z.Y., Jiang, B., Jin, M., *et al.* (2025). "Alzheimer's disease and insomnia: a bibliometric study and visualization analysis". *Front Aging Neurosci* (17), 1542607. DOI:10.3389/fnagi.2025.1542607
- [11] Zhang, S., Yuan, J., Sun, Y., *et al.* (2024). "Machine learning on longitudinal multi-modal data enables the understanding and prognosis of Alzheimer's disease progression". *iScience* (27), 110263. DOI:10.1016/j.isci.2024.110263
- [12] Sheehan, P.W., Fass, S.B., Sapkota, D., *et al.* (2025). "A glial circadian gene expression atlas reveals cell-type and disease-specific reprogramming in response to amyloid pathology or aging". *Nat Neurosci* (28), 2366-2379. DOI:10.1038/s41593-025-02067-1
- [13] Zhao, Q., Maci, M., Miller, M.R., *et al.* (2023). "Sleep restoration by optogenetic targeting of GABAergic neurons reprograms microglia and ameliorates pathological phenotypes in an Alzheimer's disease model". *Mol Neurodegener* (18), 93. DOI:10.1186/s13024-023-00682-9
- [14] Morrone, C.D., Tsang, A.A. and Yu, W.H. (2025). "Autophagic impairment in sleep-wake circuitry is linked to sleep loss at the early stages of Alzheimer's disease". *Mol Neurodegener* (20), 99. DOI:10.1186/s13024-025-00877-2
- [15] Lyckenvik, T., Olsson, M., Forsberg, M., *et al.* (2025). "Sleep reduces CSF concentrations of beta-amyloid and tau: a randomized crossover study in healthy adults". *Fluids Barriers CNS* (22), 84. DOI:10.1186/s12987-025-00698-x
- [16] Coria-Lucero, C., Ledezma, C., Castro, A., *et al.* (2021). "Daily oscillation of cognitive factors is modified in the temporal cortex of an amyloid β (1-42)-induced rat model of Alzheimer's disease". *Brain Res Bull* (170), 106-114. DOI:10.1016/j.brainresbull.2021.01.014
- [17] Singh, R., Kaur, V., Ash, A., *et al.* (2025). "Orexin-A and Circadian Disruption in Alzheimer's Disease: Implications for Amyloid-Beta Pathology". *Mol Neurobiol* (63), 246. DOI:10.1007/s12035-025-05456-6
- [18] Ding, Z., Zhuang, Y., Jian, J., *et al.* (2025). "The role of BMAL1 in glial cells: Implications for cognitive function in neurodegenerative diseases". *Brain Res Bull* (229), 111463. DOI:10.1016/j.brainresbull.2025.111463
- [19] Miramontes, S., Pereda Serras, C., Woldemariam, S.R., *et al.* (2024). "Alzheimer's disease as a women's health challenge: a call for action on integrative precision medicine approaches". *NPJ Womens Health* (2), 17. DOI:10.1038/s44294-024-00021-3
- [20] Martin, S.C., Joyce, K.K., Harper, K.M., *et al.* (2023). "Sleep disruption precedes forebrain synaptic Tau burden and contributes to cognitive decline in a sex-dependent manner in the P301S Tau transgenic mouse model". *bioRxiv*. DOI:10.1101/2023.06.07.544101

- [21] Warfield, A.E., Gupta, P., Ruhmann, M.M., *et al.* (2023). "A brainstem to circadian system circuit links Tau pathology to sundowning-related disturbances in an Alzheimer's disease mouse model". *Nat Commun* (14), 5027. DOI:10.1038/s41467-023-40546-w
- [22] Paranjpe, M.D., Belonwu, S., Wang, J.K., *et al.* (2021). "Sex-Specific Cross Tissue Meta-Analysis Identifies Immune Dysregulation in Women With Alzheimer's Disease". *Front Aging Neurosci* (13), 735611. DOI:10.3389/fnagi.2021.735611
- [23] Zhou, Y. and Glass, C.K. (2025). "Microglia networks within the tapestry of alzheimer's disease through spatial transcriptomics". *Mol Neurodegener* (20), 102. DOI:10.1186/s13024-025-00897-y
- [24] Jung, E.S., Choi, H. and Mook-Jung, I. (2025). "Decoding microglial immunometabolism: a new frontier in Alzheimer's disease research". *Mol Neurodegener* (20), 37. DOI:10.1186/s13024-025-00825-0
- [25] Constantino, N.J., Ashley, C.C. and Macauley, S.L. (2025). "The Energetic Collapse of the Alzheimer's Brain: Metabolic Inflexibility Across Cells and Networks". *J Neurochem* (169), e70294. DOI:10.1111/jnc.70294
- [26] Fairley, L.H., Lai, K.O., Wong, J.H., *et al.* (2023). "Mitochondrial control of microglial phagocytosis by the translocator protein and hexokinase 2 in Alzheimer's disease". *Proc Natl Acad Sci U S A* (120), e2209177120. DOI:10.1073/pnas.2209177120
- [27] Wu, Q.L., Yang, X., Luo, J.X., *et al.* (2025). "Microglia energy metabolism: A new perspective on Alzheimer's disease treatment". *J Neurol Sci* (475), 123585. DOI:10.1016/j.jns.2025.123585
- [28] Lu, N., Jin, Z., Liu, N., *et al.* (2025). "Microglial glycolytic reprogramming in alzheimer's disease: association with impaired phagocytic function and altered vascular proximity". *J Neuroinflammation* (22), 223. DOI:10.1186/s12974-025-03546-9
- [29] Leng, L., Yuan, Z., Pan, R., *et al.* (2022). "Microglial hexokinase 2 deficiency increases ATP generation through lipid metabolism leading to β -amyloid clearance". *Nat Metab* (4), 1287-1305. DOI:10.1038/s42255-022-00643-4
- [30] Stephens, I.O. and Johnson, L.A. (2025). "Knockout of Perilipin-2 in Microglia Alters Lipid Droplet Accumulation and Response to Alzheimer's Disease Stimuli". *Cells* (14). DOI:10.3390/cells14221783
- [31] Chen, J., Zhao, S., Zhou, Y., *et al.* (2026). "APOE4 reprograms microglial lipid metabolism in Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic implications". *Biosci Trends* (19), 641-658. DOI:10.5582/bst.2025.01148
- [32] Yin, Z., Rosenzweig, N., Kleemann, K.L., *et al.* (2023). "APOE4 impairs the microglial response in Alzheimer's disease by inducing TGF β -mediated checkpoints". *Nat Immunol* (24), 1839-1853. DOI:10.1038/s41590-023-01627-6
- [33] Millet, A., Ledo, J.H. and Tavazoie, S.F. (2024). "An exhausted-like microglial population accumulates in aged and APOE4 genotype Alzheimer's brains". *Immunity* (57), 153-170.e156. DOI:10.1016/j.immuni.2023.12.001
- [34] Lee, J., Dimitry, J.M., Song, J.H., *et al.* (2023). "Microglial REV-ERB α regulates inflammation and lipid droplet formation to drive tauopathy in male mice". *Nat Commun* (14), 5197. DOI:10.1038/s41467-023-40927-1
- [35] Yang, Y., Shi, G., Ge, Y., *et al.* (2024). "Accumulated BCAAs and BCKAs contribute to the HFD-induced deterioration of Alzheimer's disease via a dysfunctional TREM2-related reduction in microglial β -amyloid clearance". *J Neuroinflammation* (21), 327. DOI:10.1186/s12974-024-03314-1
- [36] Hein, Z.M., Karikalan, B., Gopalakrishna, P.K., *et al.* (2025). "Toward a Unified Framework in Molecular Neurobiology of Alzheimer's Disease: Revisiting the Pathophysiological Hypotheses". *Mol Neurobiol* (63), 282. DOI:10.1007/s12035-025-05602-0
- [37] Suswidianoro, V., Tang, K.S., Rahman, K., *et al.* (2026). "Metabolic Drivers of Alzheimer's Disease: Integrating brain Hypometabolism, insulin Resistance, and systemic dysregulation". *Front Neuroendocrinol*, 101248. DOI:10.1016/j.yfrne.2026.101248
- [38] Mottaqi, M., Zhang, P. and Xie, L. (2025). "Integrating explainable AI with multiomics systems biology and EHR data mining for personalized drug repurposing in Alzheimer's disease". *bioRxiv*. DOI:10.1101/2025.03.24.644676
- [39] Ghosh, S., Bhaskar, R., Singh, K.K., *et al.* (2025). "Neuroimmune Dysregulation and AI-Driven Therapeutic Strategies in Alzheimer's Disease". *Cell Mol Neurobiol* (46), 17. DOI:10.1007/s10571-025-01651-0
- [40] Ren, F., Wei, J., Chen, Q., *et al.* (2025). "Artificial intelligence-driven multi-omics approaches in Alzheimer's disease: Progress, challenges, and future directions". *Acta Pharm Sin B* (15), 4327-4385. DOI:10.1016/j.apsb.2025.07.030
- [41] Aranda-Abreu, G.E., Rojas-Durán, F., Hernández-Aguilar, M.E., *et al.* (2026). "Alzheimer's Disease as a Disorder of Neuroimmune Dysregulation". *Neurol Int* (18). DOI:10.3390/neurolint18020037
- [42] Panizza, E. and Cerione, R.A. (2024). "An interpretable deep learning framework identifies proteomic drivers of Alzheimer's disease". *Front Cell Dev Biol* (12), 1379984. DOI:10.3389/fcell.2024.1379984

- [43] Mottaqi, M., Zhang, P. and Xie, L. (2025). "Integrating explainable artificial intelligence with multiomics systems biology and electronic health record data mining for personalized drug repurposing in Alzheimer's disease". *Brief Bioinform* (26). DOI:10.1093/bib/bbaf623
- [44] Du, Y., Xia, X.Y., Ni, Z., *et al.* (2025). "Genetic Evidence Prioritizes Neurocognitive Decline as a Causal Driver of Sleep Disturbances: A Multi-Omics Analysis Identifying Causal Genes and Therapeutic Targets". *Curr Issues Mol Biol* (47). DOI:10.3390/cimb47110967
- [45] Shao, L., Zhang, Y., Yang, Z., *et al.* (2025). "Synthetic efferocytic receptor microglia enhances anti-inflammatory clearance of amyloid- β for AD treatment in mice". *Sci Adv* (11), eads6613. DOI:10.1126/sciadv.ads6613
- [46] Cho, S., Kaur, B., Lam, K., *et al.* (2026). "Structure-Based Virtual Screening Identifies TREM2-Targeted Small Molecules that Enhance Microglial Phagocytosis". *ChemMedChem* (21), e202500718. DOI:10.1002/cmdc.202500718
- [47] Nada, H., Yuan, S., Gaamouch, F.E., *et al.* (2026). "Small Molecule Agonists of TREM2 Reprogram Microglia and Protect Synapses in Human Alzheimer's Models". *bioRxiv*. DOI:10.64898/2026.01.19.700278
- [48] Ren, Y., Pieper, A.A. and Cheng, F. (2025). "Utilization of precision medicine digital twins for drug discovery in Alzheimer's disease". *Neurotherapeutics* (22), e00553. DOI:10.1016/j.neurot.2025.e00553
- [49] Wang, J., Mao, Y., Liu, X., *et al.* (2025). "Learning Patient-Specific Spatial Biomarker Dynamics via Operator Learning for Alzheimer's Disease Progression". *ArXiv*.
- [50] Tataru, C.P., Dumitru, A.V., Dobrin, N., *et al.* (2025). "Designing Neural Dynamics: From Digital Twin Modeling to Regeneration". *Int J Mol Sci* (27). DOI:10.3390/ijms27010122
- [51] Bach, D.H. and Nguyen, T.L. (2026). "Immunometabolism Reframes Alzheimer's Disease: From Systemic Dysmetabolism to Glial Rewiring". *Cell Mol Neurobiol* (46). DOI:10.1007/s10571-026-01691-0