

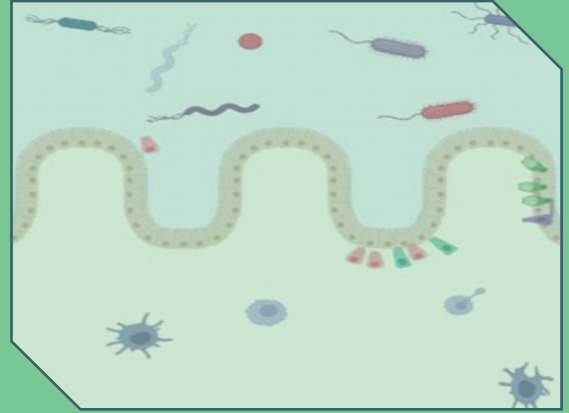
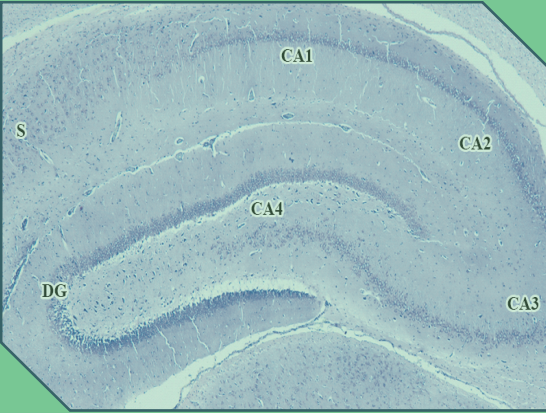
NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARA BİYOLOJİK YAKLAŞIM

EDİTÖRLER

Doç. Dr. H. Turan AKKOYUN

Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN

Öğr. Gör. Dr. Hamiyet ECİROĞLU



NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARA BİYOLOJİK YAKLAŞIM

EDİTÖRLER

Doç. Dr. H. Turan AKKOYUN

Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN

Öğr. Gör. Dr. Hamiyet ECİROĞLU

YAZARLAR

Dr. Öğr. Üyesi Sonay TEMURHAN

Öğr. Gör. Dr. Hamiyet ECİROĞLU

Dr. Öğr. Üyesi Özlem BOZKURT

Dr. Öğr. Üyesi Fatma YILDIZ

Arş. Gör. Dr. Muazzez Derya ANDEDEN

Dr. Öğr. Üyesi Enver Ersoy ANDEDEN

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ÖMERLİ

Dr. Öğr. Üyesi Meltem GÜNGÖR

Dr. Öğr. Üyesi Işımsu ALKAN

Arş. Gör. Dr. Nigar ABBAK

Dr. Öğr. Üyesi Pelin ÖZMEN

Dr. Pınar ALTIN-ÇELİK

Öğr. Gör. Zeynep AKİDAĞI

Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gonca KOÇANCI

Dr. Öğr. Üyesi Umut KÖKBAŞ



Copyright © 2024 by iksad publishing house

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by

any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social

Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: iksadyayinevi@gmail.com

www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2024©

ISBN: 978-625-367-777-0

Cover Design: İbrahim KAYA

July / 2024

Ankara / Türkiye

Size = 16 x 24 cm

Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluğu da yazarlara aittir.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

Doç. Dr. H. Turan AKKOYUN,
Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN,
Öğr. Gör. Dr. Hamiyet ECİROĞLU 1

BÖLÜM 1

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARA GENEL BAKIŞ

Dr. Öğr. Üyesi Sonay TEMURHAN3

BÖLÜM 2

ALZHEİMER HASTALIĞI'NIN NÖROPATOLOJİSİ VE GENETİĞİ

Öğr. Gör. Dr. Hamiyet ECİROĞLU.....11

BÖLÜM 3

ALZHEİMER HASTALIĞI VE CORTEKS CEREBRİ'DE BULUNAN ANATOMİK YAPILARLA İLİŞKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Özlem BOZKURT31

BÖLÜM 4

PARKİNSON HASTALIĞININ GENETİĞİ VE GEN TERAPİSİ YAKLAŞIMLARI

Dr. Öğr. Üyesi Fatma YILDIZ43

BÖLÜM 5

PARKİNSON HASTALIĞI'NDA MİTOKONDRIYEL İŞLEV BOZUKLUĞUNUN ROLÜ VE TERAPÖTİK YAKLAŞIMLAR

Arş. Gör. Dr. Muazzez Derya ANDEDEN,
Dr. Öğr. Üyesi Enver Ersoy ANDEDEN63

BÖLÜM 6

PARKİNSON HASTALIĞINDA DERİN BEYİN STİMÜLASYONUNDA KULLANILAN HEDEF NOKTALARIN ANATOMİSİ VE KOMŞULUKLARI

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ÖMERLİ77

BÖLÜM 7

PARKİNSON HASTALIĞI VE ALZHEİMER HASTALIĞINDA OKSİDATİF STRESİN ROLÜ

Dr. Öğr. Üyesi Meltem GÜNGÖR89

BÖLÜM 8

HİPOKAMPUS VE EPİLEPSİ

Dr. Öğr. Üyesi Işınsoy ALKAN107

BÖLÜM 9

PROTEİN HOMEOSTAZİ ve NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR ÜZERİNE GENEL ETKİSİ

Arş. Gör. Dr. Nigar ABBAK123

BÖLÜM 10

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE MİKROBİYOTA

Dr. Öğr. Üyesi Pelin ÖZMEN147

BÖLÜM 11

LİPOPEPTİT YAPIDAKİ BİYOSÜRFAKTANLARIN NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

Dr. Pınar ALTIN-ÇELİK165

BÖLÜM 12

NÖROİMMÜNOLOJİ VE NÖROİMMÜN HASTALIKLARIN İMMUNOPATOGENEZİ

Öğr. Gör. Zeynep AKİDAĞI179

BÖLÜM 13

İLERİ HÜCRE KÜLTÜR SİSTEMLERİ: 4 BOYUTLU (4B) SİSTEMLERİN GETİRDİĞİ YENİLİKLER VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDAKİ POTANSİYEL UYGULAMALARI

Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gonca KOÇANCI207

BÖLÜM 14

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN BİYOKİMYASAL ETKİ MEKANİZMALARI

Dr. Öğr. Üyesi Umut KÖKBAŞ227

ÖNSÖZ

Dünya çapında milyonlarca kişinin etkilendiği nörodejeneratif hastalıkların biyolojik mekanizmaları, tanı ve tedavi stratejileri konusunda önemli boşluklar vardır ve bu alandaki çalışmalar hızla devam etmektedir. Sağlık bilimleri temel alanında bu hatalıkların moleküler ve genetik altyapısının araştırılması; anatomik, histolojik, biyokimyasal, immünolojik ve patofizyolojik özelliklerinin aydınlatılması tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. "**Nörodejeneratif Hastalıklara Biyolojik Yaklaşım**" isimli kitabımız, Sağlık bilimleri temel alanlarında çalışan veya çalışmakta olan akademisyenler için farklı bir pencereden bakış sağlayacaktır. Kitapta yer alan bölüm yazılarıyla ilgili tüm akademik ve hukuki sorumluluğun yazarlara ait olduğunu ifade ederek, 14 adet bölümün yer aldığı "**Nörodejeneratif Hastalıklara Biyolojik Yaklaşım**" kitabımızın her bir bölümünün hazırlanmasında emeği geçen değerli yazarlarımıza ve kitabın basımında katkılarından dolayı IKSAD yayın evi ve ekibine teşekkür ederiz.

Temmuz 2024

EDİTÖRLER

Doç. Dr. H. TURAN AKKOYUN
Doç. Dr. Mahire BAYRAMOĞLU AKKOYUN
Öğr. Gör. Dr. Hamiyet ECİROĞLU

BÖLÜM 1

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARA GENEL BAKIŞ

Dr. Öğr. Üyesi Sonay TEMURHAN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13123233>

¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., İstanbul, Türkiye.
sonaytemurhan@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-9889-9330

GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıklar, merkezi sinir sisteminin belirli bölgelerindeki nöronların dejenerasyonu, işlev bozukluğu ve geri dönüşümsüz kaybı sonucu oluşur. Sinir sisteminde yer alan astrositler, mikroglialar ve oligodendrositler gibi glial hücreler, sinir bağlantılarının desteklenmesi ve bu bağlantıların düzgün çalışması için önemlidir (Tecalco-Cruz ve ark.,2020). Nörodejeneratif hastalıklara neden olan kesin faktörler hala bilinmemektedir. Ailede nörodejeneratif hastalık öyküsü, hastalığın gelişme riskini artırır ve bu da nörodejenerasyonun başlangıcında genetik bir bileşenin olduğunu gösterir. Ancak sporadik vakalar veya her ikisinin de görüldüğü durumlar görülebilir (Poovaiah ve ark., 2018). Nörodejeneratif hastalıkların çoğunda altta yatan mekanizma açıklanamamıştır. Şimdiye kadar açıklanan mekanizmaların çoğu hücre içi proteinlerin toplanmasıyla karakterize edilir, ancak bunun birincil bir mekanizma mı yoksa başka bir bozulmuş hücre fonksiyonunun sonucu mu olduğu açık değildir. Nörodejenerasyonun potansiyel mekanizmaları sayısızdır ve bunlar arasında gen ekspresyonu, transkripsiyonel düzenleme, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve protein yıkımının bozulması yer alabilir (Lovrecic ve ark., 2013). Nörodejeneratif hastalıklar sıklıkla nöron kaybı ve hücre ölümüyle ilişkilidir. Hayatta kalan nöronlar, diğer morfolojik değişikliklerin yanı sıra nükleer birleşme, boyut, şekil ve kromatin yoğunlaşmasında değişiklik gösterirler. Nörodejenerasyon, nöronlar apoptotik fazı sonlandıramadığında, dolayısıyla inflamasyonlu ve nekrotik hale geldiğinde meydana gelir (Poovaiah ve ark., 2018).

1. NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE KAN BEYİN BARIYERİ

Nörodejeneratif hastalıkların kan beyin bariyerindeki etkisi ise nöro-inflamasyon yoluylaadır. Kan beyin bariyerindeki değişimler; besin maddelerinin taşınması, sinyalleşme, bağışıklık hücresi girişinin artması ve homeostazi gibi normal işlevlerini yerine getirmesini engellemekle kalmaz, aynı zamanda nörodejenerasyonu yönetmek için ilaçların merkezi sinir sistemine taşınmasını da engeller. Kan beyin bariyeri, nörodejeneratif hastalıklardan muzdarip hastalarda başlangıçtaki dejeneratif sürece dahil olabilir (Poovaiah ve ark., 2018).

2. NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE YAŞLANMA

Yaşlanma, biyolojik değişikliklerin birikmesiyle organizmanın işlevselliğinin azalmasına yol açan bir süreçtir. Yaşlanma,

nörodejeneratif hastalıkların gelişimi için en önemli risk faktörüdür ve genellikle nörodejeneratif bozuklukların çoğu yaşlılarda ortaya çıkar. Yaşlanmaya bağlı nörodejeneratif patolojileri karakterize eden büyük çeşitlilik göz önüne alındığında, nörodejeneratif hastalıkta hücrel yaşlanmanın birincil rolü oldukça düşük bir ihtimaldir. Bununla birlikte, hücrel yaşlanma yine de nörodejeneratif hastalığın patogenezinde önemli ölçüde katkıda bulunabilir ve dolayısıyla hastalık duyarlılığını, hastalığın ortaya çıktığı yaşı ve ilerleme hızını belirleyebilir. Hücrel yaşlanma, normal yaşlanmanın altında yatan onarılamaz DNA hasarının tetiklediği bir süreçtir. Nörodejenerasyonda hücrel yaşlanmanın varsayılan rolünü üç mekanizma açıklayabilir. Bu mekanizmalar, kronik inflamasyonun teşviki, sinir sisteminin yenilenme kapasitesinin tükenmesi, fonksiyon kaybıdır. Yaşlanmayla kronik inflamasyonun teşviki, yaşlanma ilişkili salgı fenotipinin, yaşlanan hücreleri sürekli pro-inflamatuvar araçlar, reaktif oksijen türleri ve metaloproteinaz kaynaklarına dönüştürmesi ile gerçekleşir. Yaşlanma ile sinir sisteminin yenilenme kapasitesinin tükenmesi, yetişkin hipokampal nörojenezin önemli ölçüde azalması ile gösterilmiştir. Yetişkin progenitör hücrelerin hücrel yaşlanma ile hücre döngüsünün durdurulması, merkezi sinir sisteminin rejeneratif kapasitesini azaltabilir. Hücrel yaşlanma nedeniyle yetişkin progenitör hücrelerin yenilenmemesi, merkezi sinir sistemini nörodejenerasyona duyarlı hale getirebilir. Yaşlanan hücrelerin fonksiyon kaybı, gen ekspresyonundaki değişiklikler ve hücre döngüsünün durması hücrel yaşlanmanın fenotipik değişikliklerine yol açar. Normal yaşlanmayla birlikte beyin hücrelerinin kaybına yol açan süreçler belirsizdir. Hem apoptotik hem de yaşlanmış hücreler, bağışıklık sistemi tarafından yüksek düzeyde temizlenebilir. Yaşlanan hücrelerin immün aracılı temizlenmesi beyin hacmi kaybına yol açabilir. Yaşa bağlı hücre kaybına bağlı olarak, işlevsiz yaşlanan hücreler arttığında sinir dokusu fonksiyonunun tehlikeye girmesi de akla yatkındır. Yaşlanan hücre birikimi, belirli stres faktörlerine karşı daha duyarlı olan substantia nigra gibi bazı beyin bölgelerinde meydana gelebilir ve bu da ortaya çıkan fonksiyonel eksiklikleri açıklayabilir (Kritsilis ve ark., 2018).

3. NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE KLİNİĞİ

Nörodejeneratif bozukluklar, klinik görünümlerine göre geniş bir şekilde sınıflandırılabilir; ekstrapiramidal ve piramidal hareket bozuklukları ve bilişsel veya davranışsal bozukluklar en yaygın

olanlardır. Mevcut tanısal altın standart otopside nöropatolojik değerlendirmedir. Şu anda, hastalığa neden olan bir genetik mutasyonun neden olduğunun gösterilebildiği nadir durumlar dışında tanısal biyobelirteçler mevcut değildir. En yaygın nörodejeneratif bozukluklar amiloidozlar, tauopatiler, a-sinükleinopatiler ve transaktivasyon yanıtı DNA bağlayıcı protein 43 (TDP-43) proteinopatileridir. Nörodejeneratif hastalıklardan en sık görülenler arasında Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, Multipl Skleroz sayılabilir (Dugger ve Dickson, 2017).

Alzheimer hastalığı (AD), nöral sinapslarda önemli bozulmalar aşırı hafıza kaybı, kafa karışıklığı, dil güçlüğü, ruh hali değişimleri, davranış sorunları ve rutin aktiviteleri gerçekleştirme yeteneğinin kaybı ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Genellikle yavaş yavaş başlayan bir hastalıktır ve en yaygın belirti semptomu kısa süreli hafıza kaybıdır. AD giderek kötüleşir ve semptomlar zaman geçtikçe yoğunlaşır. Alzheimer hastalığı, nörodejeneratif demansın en yaygın şeklidir. Teşhis edilen AD yaklaşık 8-10 yıl içinde ilerler, ancak bu hastalığın ilk olayları 20 yıl öncesine kadar ortaya çıkabilir. Tüm AD vakalarının %95'inden fazlası, geç başlangıçlı AD olarak tanımlanan 65 yaş ve üzeri yetişkinlerde sporadik olarak ortaya çıkar. Çevresel, biyolojik ve genetik yatkınlık gibi birçok faktör AD'nin gelişimiyle ilişkilidir. Vakalarının %1'den azı genetik mutasyonlarla ilişkilidir; bu vakalar genellikle genç yetişkinlerde görülür. Hastalığın gelişimi ve ilerlemesi, genellikle hipokampus, frontal, temporal loblar ve limbik sistemden köken alır ve ilerledikçe neokorteks bölgelerine uzanan nöronların işlev bozukluğu ve ölümüyle bağlantılıdır. AD'da oluşan nörofibriler yumaklar ise fizyolojik koşullar altında nöronal büyümeyi destekleyen, ancak hiperfosforile edildiğinde sitotoksik hale gelen, mikrotübülle ilişkili tau proteininin sarmal filamanlarıdır (Tecalco-Cruz ve ark., 2020, Poovaiah ve ark., 2018).

Parkinson hastalığı, 65 yaş ve üzeri nüfusun %1'ini etkileyen önemli nörodejeneratif hastalıktır. Parkinson hastalığı semptomları, motor koordinasyondan sorumlu olan striatal dopaminerjik nöronların kaybından kaynaklanan titreme, hipokinezi, denge kaybı ve vücut sertliğini içerir. Parkinson hastalığı, nöropatolojik olarak intranöronal protein agregatları olan Lewy cisimciklerinin varlığıyla tanımlanan etiyolojik ve klinik olarak heterojen bir sendromdur. Parkinson hastalığıyla ilişkili merkezi sinir sistemindeki değişiklikler arasında protein birikmesi, nöroinflamasyon, oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve kan beyin bariyeri bütünlüğündeki hasarlar yer

alır. Parkin ve sinüklein genleri mutasyona uğradığında proteinlerin temizlenmesinden sorumlu olan ubikuitin-proteozom yolu değişime uğrar ve anormal proteinler birikerek nöron ölümüne neden olur. Hastalığın patofizyolojisinde yer alan mekanizmalar, moleküler düzeyde artan oksidatif stres, mitokondriyal bozulma, hücresel protein kalite kontrol mekanizmasının işlevsizliği ve ardından yanlış katlanmış proteinlerin birikmesinin dahil olduğu çeşitli temel mekanizmalardır. Substantia nigra pars kompakta'daki dopaminerjik nöronların ölümü ve işlev bozukluğu, klinik temel özellik olan ilerleyici bir hipokinetik sendromla sonuçlanır (Wülner ve ark., 2016, Poovaiyah ve ark., 2018).

Huntington hastalığı (HD), genellikle genç yetişkinlikte başlayan ve her zaman ölümcül olan otozomal dominant nörolojik bir hastalıktır. Huntington hastalığı, bilişsel ve motor yetenekleri etkileyen, dünya çapında 100.000'de 5 ila 10 vaka prevalansı ile otozomal dominant genetik nörodejeneratif bir hastalıktır. Diğer nörodejeneratif hastalıklara benzer şekilde Huntington hastalığı da bilişsel becerilerde azalmayla ilişkilidir. Hastalığın diğer yaygın belirtileri ise ruh halindeki değişimler, psikoz, empati kuramama, ilişkileri sürdürmemeye ve ben merkezci hale gelmedir. Huntington hastalığının en karakteristik fiziksel belirtileri kore adı verilen rastgele ve kontrol edilemeyen hareketlerdir. Hastalık, hastanın ölümüne kadar ortalama 15 yıl sürer. Huntington hastalığı, en yaygın poliglutamin (polyQ) bozukluğudur. Tüm durumlarda HD, Huntingtin (Htt) proteininin N-terminalinde yer alan bir polyQ uzantısını kodlayan polimorfik bir bölgede CAG trinükleotid dizisinin anormal bir genişlemesinden kaynaklanır. Bu mutasyon, endositoz ve kesecik trafiğinde rol oynayan normal Htt'nin etkisinin azalmasına neden olur ve onun prosurvival ve sinaptik fonksiyonlarını tehlikeye atabilir; yanlış katlanmış çoklu hücresel süreçlerin çeşitli bileşenlerinin aktivitelerini etkileyebilen yanlış katlanmış bir mutant Htt'nin (mHtt) oluşumu, çeşitli bileşenlerin aktivitelerini etkileyebilir. mHtt bölünür ve hücre çekirdeğinde, sitoplazmada, nöritlerde ve terminallerde hücre içi agregatlar oluşturur. Patolojik olarak HD serebral atrofi ile karakterizedir. HD, korteks, talamus ve subtalamik çekirdek gibi birçok beyin bölgesini etkilediği, striatum en ciddi şekilde etkilenen bölgedir. HD, Htt proteinini kodlayan, kromozom 4 üzerinde bulunan Huntingtin genindeki bir mutasyondan kaynaklanır. Bu mutasyon, Htt proteinindeki bir polyQ kısmına çevrilen ekzon 1 içindeki CAG trinükleotid tekrarının genişlemesidir. Normal bireylerde 7-34 CAG tekrarı bulunurken, 40'tan fazla glutamin tekrar uzunluğu HD'ye 100'den fazla glutamin tekrar

uzunluğu genç yaşta başlangıçlı hastalığa neden olur (Valor ve Guiretti, 2017, Glajch ve Sadri, 2015, Poovaiah ve ark., 2018).

Multipl skleroz (MS), beyin ve omuriliği kapsayan inflamatuvar demiyelinizasyon, astrogliosis, nöronal ve aksonal kayıpla karakterize, kronik, immün aracılı bir hastalıktır. MS'de genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişme olasılığını etkilediği düşünülüyor. MS'in altında yatan kesin patojenik mekanizmalar bilinmemekle birlikte, lenfositlerin merkezi sinir sistemindeki mikrobiyal bir taklitçinin çevre endotel hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak aktive olduğu öne sürülmüştür. MS hastalarının çoğunluğu, tekrarlayan-düzelen MS (RR-MS) olarak adlandırılan, bir dereceye kadar remisyonun izlediği, tekrarlamaların olduğu bir başlangıç seyrini takip eder. Bununla birlikte, değişken bir süreden sonra RR-MS yavaş yavaş, ilerleyici sakatlığın arttığı bir aşama olan ikincil ilerleyici MS'ye (SP-MS) dönüşür. MS'in sekonder ilerleyici evresinde (SP-MS), yeni fokal inflamatuvar demiyelinizan lezyon oluşumu nadirdir ve sekel patolojik ilişkisi, nörodejeneratif mekanizmalar tarafından yönlendirilen nöroaksonal kayıptır. Devam eden nöroaksonal kaybın patogenezi ve hastalığın nükseden sekonder ilerleyici fazına geçiş zamanı tam olarak anlaşılamamıştır. Epidemiyolojik kanıtlar, MS'in ilerleyici evresine geçişte yaşın en önemli belirleyici olduğunu göstermektedir. Oksidatif hasar ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu MS patolojisinin temel özellikleridir (Baranzini, 2011).

KAYNAKÇA

- Baranzini, S. E. (2011). Revealing the genetic basis of multiple sclerosis: are we there yet? *Curr Opin Genet Dev.* 21(3):s.317-24. doi: 10.1016/j.gde.2010.12.006. Epub 2011 Jan 17.
- Dugger, B. N., Dickson, D. W. (2017). Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 5;9(7):a028035. doi: 10.1101/cshperspect.a028035.
- Glajch, K. E., Sadri-Vakili, G. (2015). Epigenetic Mechanisms Involved in Huntington's Disease Pathogenesis. *Journal of Huntington's Disease*, 4, s. 1–15. doi:10.3233/JHD-140134
- Kritsilis, M., Rizou, S. V., Koutsoudaki, P. N., Evangelou, K., Gorgoulis, V. G., Papadopoulos, D. (2018). Ageing, Cellular Senescence and Neurodegenerative Disease. *Int. J. Mol.* 27;19(10):2937. doi: 10.3390/ijms19102937.
- Lovrecic, L., Maver, A., Zadel, M., Peterlin, B. (2013). The Role of Epigenetics in Neurodegenerative Diseases. Uday Kishore Editor, *Neurodegenerative Diseases* (s. 346-365) içinde. <https://www.intechopen.com/chapters/4456>
- Poovaiah, N., Davoudi, Z., Peng, H., Schlichtmann, B., Mallapragada, S., Narasimhan, B., Wang, Q. (2018). Treatment of Neurodegenerative Disorders through the Blood-brain Barrier using Nanocarriers. *Nanoscale*, 10(36):s.16962-83. doi: 10.1039/c8nr04073g
- Tecalco-Cruz, A. C., Ramírez-Jarquín, J. O., Alvarez-Sánchez, M. E., Zepeda-Cervantes, J. (2020). Epigenetic basis of Alzheimer disease. *World J Biol Chem*, 27, 11(2), s.62-75. doi: 10.4331/wjbc.v11.i2.62
- Valor, L. M., Guiretti, D. (2014). What's wrong with epigenetics in Huntington's disease. *Neuropharmacology*, 80, s.103-14. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.10.025
- Wülner, U., Kaunt, O., deBoni, L., Piston, D., Schmitt, I. (2016). DNA methylation in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139 (Suppl. 1), s.108–120. doi: 10.1111/jnc.13646

BÖLÜM 2

ALZHEİMER HASTALIĞI'NIN NÖROPATOLOJİSİ VE GENETİĞİ

Öğr. Gör. Dr. Hamiyet ECİROĞLU¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13123256>

¹ Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve teknikler Bölümü, Antalya, Türkiye. hamiyet.eciroglu@alanya.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-3555-3946

GİRİŞ

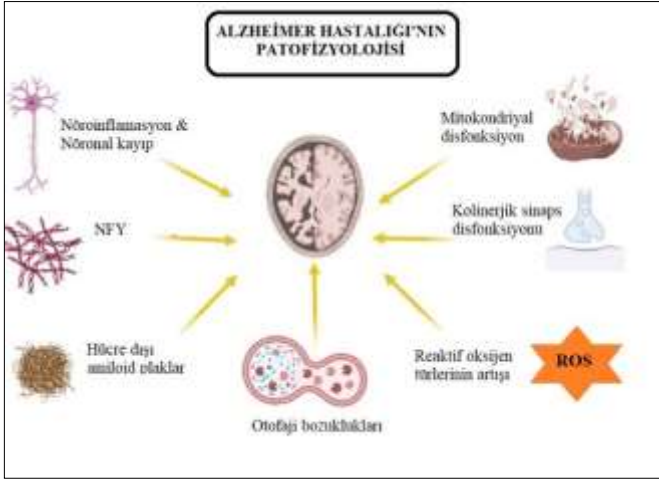
Adını ilk kez 1906 yılında tanımlayan Alman nörolog Alois Alzheimer'den alan Alzheimer Hastalığı (AH), geri dönüşümü olmayan kompleks bir nörodejeneratif hastalıktır (Hippius ve Neundörfer, 2003). AH sinsisi başlangıçlıdır ve zamanla bu hastalarda hafıza kaybı, günlük yaşamda belirgin işlevsel bozukluk, ilerleyici bilişsel bozulma, davranış değişikliği ve ciddi psikotik sendromların geliştiği görülmektedir. Semptomların çeşitliliği ve şiddeti hastalığın evresine bağlıdır ve AH demansın en sık nedeni olarak bilinmektedir (Kumar ve ark., 2020; Perkovic ve Pivac, 2019; Scheltens ve ark., 2021). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2023 yılı Alzheimer Raporuna göre dünya genelinde 2019 yılında 55 milyon olan demanslı hasta sayısının, 2050 yılında 139 milyona çıkacağı öngörülmektedir (Alzheimer's Disease International, 2023). Bunun yanı sıra AH tüm toplumlarda halk sağlığını tehdit eden ölümcül hastalıklardan biri haline gelmiştir (Scheltens ve ark., 2021). Hastalığın en önemli risk faktörü ileri yaş olsa da kafa travmaları, depresyon, kardiyovasküler hastalıklar, çeşitli enfeksiyon hastalıkları, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler AH riskleri arasında gösterilmektedir (Kumar ve ark., 2020; Perkovic ve Pivac, 2019). AH patogenezinin temeli normalde çözünebilir proteinlerin, anormal şekilde işlenmesi ve polimerizasyonuna bağlıdır. Hastalık özellikle insan beyninin kortikal ve limbik bölgelerinde hücre dışında beta-amiloid (A β) plaklarının, hücre içinde hiperfosforile tau proteinden oluşan nörofibriler yumakların (NFY) birikmesi ile karakterizedir (Tiwari ve ark., 2019). Bunun yanı sıra çeşitli hücresel disfonksiyonların AH'nın gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir (Santos ve ark., 2018).

AH'nın Erken Başlangıçlı AH (EBAH) ve Geç Başlangıçlı AH (GBAH) olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır. EBAH septomları 65 yaşından önce ortaya çıkar ve tüm vakaların ortalama %1-4'ünü oluşturur. GBAH ise sıklıkla 65 yaş ve üstü bireylerde görülür ve tüm vakaların ortalama %96'sını oluşturmaktadır. Yapılan aile ve ikiz çalışmalarında AH'nın genetik geçişli olduğu gösterilmiş, ancak özellikle multifaktöriyel hastalık olan GBAH'nın genetik modeli ve ilişkili genler henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (Ibanez ve ark., 2021; Perkovic ve Pivac, 2019). Bu bölümde AH'nın nöropatolojisi ve mevcut araştırmalar ışığında bilinen genetik temelleri aktarılmaya çalışılmıştır.

1.ALZHEİMER HASTALIĞI'NIN NÖROPATOLOJİSİ

AH'nın patofizyolojik süreçleri, hücre dışında A β proteini kaynaklı amiloid (senil) plakların ve hücre içinde nörofibriler yumakların birikimi, bunların yanı sıra sinaps dejenerasyonu, çeşitli nörotransmitterlerin sinyal yollarına müdahale eden nöroinflamasyon, mitokondriyal hasar, oksidatif stres, otofaji disfonksiyonları ve eksitotoksisiteyi içerir (Şekil 1.) (Breijyeh ve Karaman, 2020; Santos ve ark., 2018). Bu bulgular da zamanla beyinde hücresel atrofi ve buna bağlı olarak da AH semptomlarının gelişmesine neden olur (Breijyeh ve Karaman, 2020; Khan ve ark., 2020).

AH'da patolojik oluşumların tek başına değil, birbirleri üzerindeki etkisi de önemli ölçüde tartışılmaktadır. Özellikle tau ve A β moleküllerinin birikimi ve toksisitesi karşılıklı olarak birbirini etkilediği öne sürülmektedir. Bu görüş ile ilgili üç mekanizma önerilmiştir; bunlardan ilki A β , tau patolojisini yönlendirir; ikincisi tau, A β toksisitesini modüle eder ve son olarak A β ile tau arasında sinerjistik toksisite mevcuttur. Her üç görüşü de destekleyen çok sayıda araştırma bulunmaktadır (Guo ve ark., 2006; Luo ve ark., 2016; Pickett ve ark., 2019; Terwel ve ark., 2008).



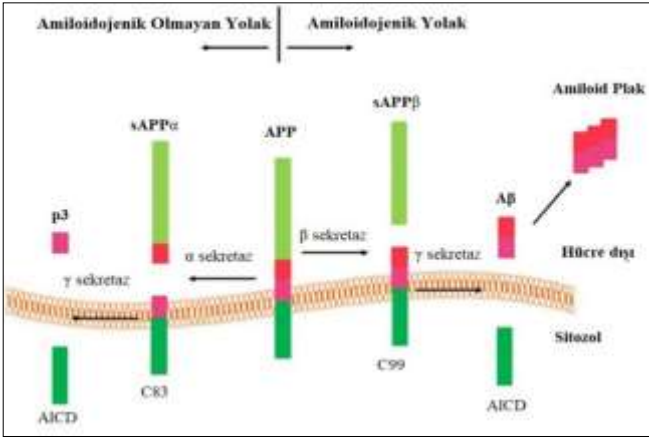
Şekil 1. Alzheimer Hastalığı'nın patofizyolojisi (Al-Kuraishy ve ark., 2022).

1.1.Amiloid Plaklar

AH patolojisindeki önemli bulgulardan biri olan hücre dışı amiloid plaklar, β -amiloid öncü proteininin (APP) ardışık proteolizi yoluyla türetilen farklı boyutlardaki küçük A β peptitlerinin birikimleri ile ortaya çıkar (Zhang ve ark., 2011).

APP insanlarda 21. Kromozomda bulunan ve APP geni tarafından kodlanan bir transmembran proteinidir. APP, vücutta farklı izoformlarda yaygın olarak ifade edilir ve proteinin APP695, APP751, APP770 varyantlarının hepsi amiloid beta üretme kapasitesine sahiptir. Özellikle APP695 ağırlıklı olarak nöronlarda bulunur ve en toksik form olduğu düşünülmektedir (Orobets ve Karamyshev, 2023). APP ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen, fizyolojik işlevi büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır. Ancak APP'nin sinaptogenez, nörit büyümesi, transmembran sinyal iletimi, hücre adhezyonu, kalsiyum metabolizması, embriyonal dönemde sinir sisteminin gelişimi gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri düzenlenmesinde rolü olduğu öne sürülmüştür (Coronel ve ark., 2019; Zhang ve ark., 2011).

APP amiloidojenik olmayan yolak (normal) ve amiloidojenik yolak (hastalık) olmak üzere iki farklı yolak ile proteolize uğrar (Şekil 2.). Amiloidojenik olmayan yolakta, APP proteini sırasıyla α -sekretaz ve γ -sekretaz tarafından kesilerek, çözülebilir APP alfa (sAPP α), p3 ve C-terminal domainini (AICD) parçaları oluşturulur. Amiloidojenik olmayan yolak fizyolojik koşullar altında baskındır ve bu yolakta salınan proteinler agregat oluşturmazlar. Öte yandan amiloidojenik yolakta APP proteini sırasıyla β -sekretaz ve γ -sekretaz tarafından kesilerek sAPP β , A β ve AICD parçaları oluşturulur. β -sekretaz'ın APP'yi A β bölgesinden kesmesinin ardından, γ -sekretaz APP'nin C terminal parçasını farklı bölgelerden keserek 34-43 aminoasit uzunluğunda farklı boyutlarda A β monomerleri meydana getirebilir. Her iki yolakta da, APP işlenmesi sonrasında hücre dışı ortama işlevsel olarak aktif parçalar (sAPP α , p3, sAPP β ve A β peptidi) bırakılır. Ancak amiloidojenik yolakta hücre dışına salınan A β monomerleri çözünemez ve sırasıyla oligomer ve fibriller forma dönüşür. Ardından hücre dışında A β plakları şeklinde birikmeye başlar (Coronel ve ark., 2019; Orobets ve Karamyshev, 2023; Zhao ve ark., 2016).



Şekil 2. APP proteini proteoliz yollarını (Zhao ve ark., 2016).

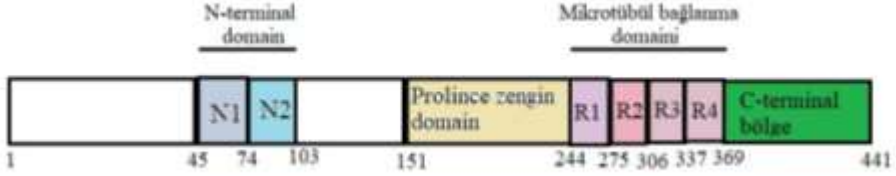
Postmortem nöropatoloji bulgularında A β birikiminin temporobazal ve frontomedial alanlardan başlayarak neokortekse, birincil duyuşal-motor kortekse ve son olarak striatuma yayılarak kademeli bir şekilde gerçekleştiğini ortaya koymaktadır (Karran ve Strooper, 2022). Bu bölgelerde APP işlenmesinin amiloidojenik yolundaki son ürünlerden biri olan A β 'nin A β ₄₀ ve A β ₄₂ olmak üzere iki ana toksik tür mevcuttur; A β ₄₂ daha hidrofobiktir ve fibril oluşumuna daha yatkındır. A β _{42/40} oranındaki artışlar AH patogenezi için kritik bir tablo ortaya çıkmaktadır (Orobets ve Karamyshev, 2023; Zhang ve ark., 2011). Bunun yanı sıra AH patolojisine A β fibrillerinden ya da plaklarından çok A β 'nin oligomer formunun toksik olduğu öne sürülmektedir.

Mevcut bulgular oligomerik A β 'nin varlığının dendritik dikenlerin kaybına ve diken morfolojisinin kaybı için yeterli olduğunu, A β ve tau'nun birleşik etkisi ile de nöronal ölüm gerçekleştiğini desteklemektedir. Ancak tüm bu görüşler ile ilgili de henüz kanıtlar netleşmemiştir (Bakota ve Brandt, 2016; Karran ve Strooper, 2022).

Son yıllarda A β için rekombinant monoklonal antikor çalışmaları (aducanumab gibi) AH ve hafif bilişsel bozukluğu tedavi etmek için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından hızlandırılmış onay almıştır. Ancak yüksek doz aducanumab uygulamalarında, PET görüntülemeye beyin A β seviyeleri düşmesine rağmen, hastalarda bilişsel işlevde belirgin bir iyileşme göstermemiş, hatta çeşitli yan etkilerin geliştiği kaydedilmiştir (Parums, 2024; Schneider, 2020; Sevigny ve ark., 2016). VandeVrede ve arkadaşlarının (2023) vaka çalışmalarında ise, aducanumab ile tedavi edilen hastalarda A β seviyesi düşse de tau yayılımının devam ettiği, üstelik tedavi kesildikten sonra A β 'nin yeniden birikmeye başladığı tespit edilmiştir (VandeVrede ve ark., 2023). Bu sonuçlar A β 'nin AH patogenezinde rolü ve buna yönelik tedavi stratejileri konusunda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu bir kez daha gün yüzüne çıkarmıştır.

1.2.Nörofibriler Yumaklar

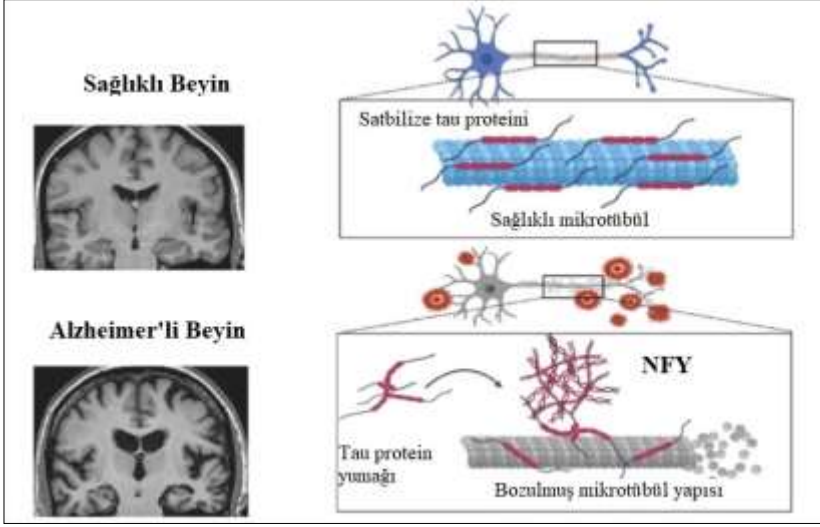
AH patolojisi mikrotübül ilişkili tau proteininin hiperfosforilasyonu sonucunda oluşan NFY ile de ilişkilidir (Bakota ve Brandt, 2016; Tiwari ve ark., 2019). Tau, merkezi sinir sistemi (MSS) yüksek oranda ifade edildiği bilinen, nöronal mikrotübülleri stabilize etme yeteneğine sahip olan ve genellikle hem sitozolde hem de nöronların aksonlarında bulunan önemli bir mikrotübül ilişkili proteindir (Muralidar ve ark., 2020). İnsan tau proteini, 17. kromozomun uzun kolunda 17q21 bant pozisyonunda yer alır ve 16 ekzondan oluşan MAPT geni ile kodlanır. Gendeki alternatif splicing mekanizması ile MSS'nde altı tau izoformu üretilir (Hoskin ve ark., 2019; Kent ve ark., 2020). Boyutları 352 ile 441 amino asit arasında değişen bu izoformlar ekson 2, 3 veya 10 tarafından kodlanan dizilerin varlığı veya yokluğu ile ilgilidir (Kolarova ve ark., 2012). Tau izoformları; 4 tekrarlı(4R) tau proteinleri (4R tau: 0N4R, 1N4R, 2N4R) ve 3 tekrarlı (3R) tau proteinleri (3R tau: 0N3R, 1N3R, 2N3R)'nden oluşur (Kolarova ve ark., 2012). Bu proteinler N-terminal domain, proline zengin domain, mikrotübül bağlanma domaini (MBD) ve C-terminal bölge olmak üzere dört ana alandan oluşur (Şekil 3.) (Naseri ve ark., 2019). Genel olarak 3R ve 4R izoformları yetişkin insan beyinde dengeli bir oranda (1:1) korunur. 3R tau birincil olarak gelişim sırasında üretilir ve 4R tau izoformları yetişkin dönemde üretilir. Yetişkin beyinde bulunan tau izoformlarının dengede kalması önemlidir, aksi halde taupatilere neden olmaktadır (Hoskin ve ark., 2019).



Şekil 3. Tau proteininin yapısı. Tau proteini, N-Terminal alanı (mavi), prolince zengin alan (sarı), Mikrotübül bağlanma alanı (pembe) ve C-Terminal alan (yeşil) olmak üzere dört ana alandan oluşur (Naseri ve ark., 2019).

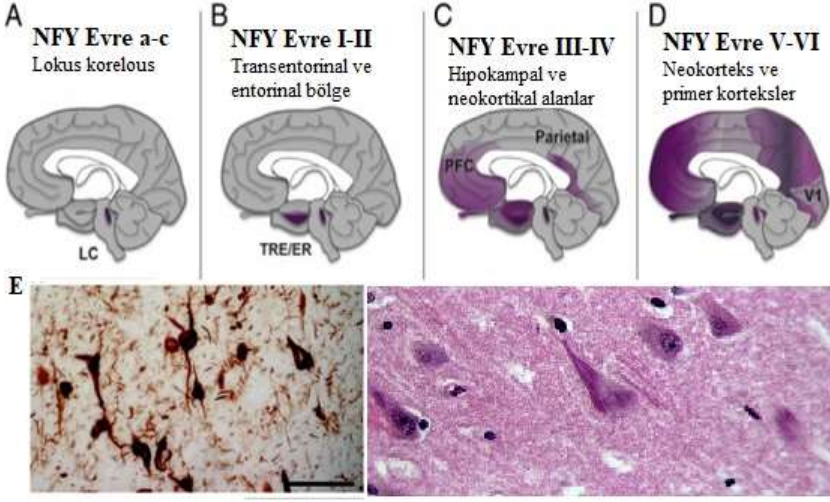
Mikrotübüllere MBD'den bağlanan tau proteinlerindeki mutasyonlar ya da post-translasyonel modifikasyonlar taunun agregasyonu tetikler ve NFY'ları oluşturur (Şekil 4.) (Naseri ve ark., 2019). Tau proteininin yapısında bulunan serin, treonin, tirozin, lizin, arginin, asparagin, histidin ve sistein aminoasitleri (proteinin yaklaşık %35'ini oluşturan kısımdır) translasyon öncesi ve sonrası modifikasyonlara eğilimlidirler (Rawat ve ark., 2022). Fosforilasyon, asetilasyon, sumolasyon, metilasyon, glikolizasyon, poliaminasyon, oksidasyon dahil olmak üzere çok çeşitli translasyon sonrası modifikasyonlar protein yapısında bir dizi değişikliğe ve filament yapısının gelişmesine neden olur (Kent ve ark., 2020). Tau proteininin serin/treonin kalıntıları başta olmak üzere 80'den fazla fosforilasyon bölgesi mevcuttur (Horie ve ark., 2021; Hoskin ve ark., 2019). Özellikle Ser262 ve Ser214, tau'nun AH'de fosforile edildiği ve sonuçta tau'nun mikrotübüllerden ayrılmasına neden olan iki bölgedir. Tau hiperfosforilasyonu mikrotübüle bağlanmayı azaltır, bu durum mikrotübül stabilizasyonu bozularak hücrelerin yapısını ve hücre iskeletini tahrip eder, bu da nöronal taşıma sistemini çökertir, böylece işlev bozukluğu ve nörodejenerasyona neden olur (Ashish ve ark., 2019; Muralidar ve ark., 2020; Rawat ve ark., 2022).

Tau'nun fosforilasyon süreci çoklu kinazlar ve fosfatazlar tarafından yürütülür, dolayısı ile bu enzimlerdeki dengesizlikler tau fosforilasyonunu doğrudan etkilemektedir (Rawat ve ark., 2022). Belirlenen fosforilasyon bölgeleri N-terminal bölgesinde (Ser46 16, Thr123 17, Ser198, Ser199, Ser202, Ser208, Ser210, Thr212, Ser214, Thr217, Thr231 ve Ser235), tekrar bölgesinde (Ser262 ve Ser356) ve C-terminal bölgesinde (Ser396, Ser400, Thr403, Ser404, Ser409, Ser412, Ser413 ve Ser422) yer almaktadır. Bu bölgeler A-kinaz, C-kinaz, siklin-bağımlı kinaz-5 (CDK-5), CaM kinaz II, glikojen sentaz kinaz-3β (GSK-3β) ve mikrotübül afinitesi düzenleyici kinaz (MARK)'lar dahil olmak üzere çeşitli enzimler tarafından fosforile edilir. Patolojik koşullar altında, bu kinazlar tau proteininin hiperfosforilasyonuna katkıda bulunur, bu da daha sonra tau proteininin mikrotübüllerden ayrışmasına ve NFY'ların oluşumuna yol açar (H. Zhang ve ark., 2021).



Şekil 4. AH'nda tau patofizyolojisi ve nörofibriler yumaklar (NFY) (Ashish ve ark., 2019).

Son olarak, anormal tau fosforilasyonunun muhtemelen beyin subkortikal bölgelerinde hastalığın klinik öncesi aşamalarında başladığı ve zamanla beyin çeşitli bölgelerine yayıldığı düşünülmektedir (Bakota ve Brandt, 2016; Liu ve ark., 2019). Çok sayıda insan beyni görüntüleme çalışmaları ve analizleri, tau patolojisinin A β plakların oluşumundan yaklaşık on yıl önce başladığını göstermektedir. Tau patolojisi oldukça erken yaşlarda locus korelous gibi beyin sapı çekirdeklerinde görülür, ancak bu alanda ilerlemez (Şekil 5.A). İlk olarak transentorhinal bölgede glutamaterjik nöronlarında ve daha sonra entorinal bölge kortekslerinde çok erken yaşlarda görülür ve hızla dejenerasyona neden olur (Şekil 5.B). Devam eden süreçte entorinal kortekste derinleşir, hipokampal bölge ve temporal neokortekste görülür (Şekil 5.C). Tau patolojisi son olarak ikincil ve daha sonra birincil görsel, işitsel, somatosensör ve somatomotor kortekslere yayılır (Şekil 5.D) (Arnsten ve ark., 2021; Braak ve ark., 2011).



Şekil 5. Nörofibriler yumaklar A-D) NFY'ların beyin bölgelerindeki yerleşimi ve yayılımı (Arnsten ve ark., 2021). E) NFY histolojisi (LaFerla ve Oddo, 2005; Papageorgiou, 2018)

1.3. Alzheimer Hastalığı ile İlgili Diğer Patolojik Bulgular

AH patofizyolojisinde ilk göze çarpan bulgular A β ve tau mekanizmalarındaki bozukluklar olsa da, kolinerjik sistem bozukluğu, mitokondriyel hasar, oksidatif stres gibi farklı mekanizmalar yine hastalığın gelişimine katkı sağlamaktadır (Breijyeh ve Karaman, 2020).

MSS'ndeki kolinerjik ve glutamat sinyallemedeki ilerleyici eksikliklerin neden olduğu hafıza kaybı gibi bilişsel işlev bozukluklarıyla AH ile ilişkilidir (Chen ve ark., 2022). Asetilkolin (ACh), korteks, bazal ganglionlar ve bazal ön beyin boyunca aktivite gösteren, öğrenme ve hafızada rolü olan beyindeki önemli bir nörotransmitterdir (Hampel ve ark., 2018). Kortikal ve hipokampal alanlardaki kolinerjik nöronlar ACh salınımı ve düzenlenmesinde rol alır. AH hastalarında her zaman derin ve erken bazal ön beyin kolinerjik nöronlarının dejenerasyonu mevcuttur ve bu da sinaptik kayıplar ve hafıza gerilemesinin ana nedeni olarak kabul edilir. Anormal merkezi kolinerjik değişiklikler A β birikimi, tau proteininin anormal fosforilasyonunu, sinir hücresi iltihabını, hücre apoptozunu, nörotransmitter ve nörohormon sistemi dengesizliğini ve diğer patolojik fenomenleri de tetikleyebilir. Yine de etki mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır (Chen ve ark., 2022). Günümüzde AH'na yönelik mevcut terapilerin önemli bir kısmı kolinerjik sistem üzerine odaklanmıştır, ancak bu terapiler hastalığı engellemese de ilerlemesini yavaşlatıcı etki gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle yeni etkili ilaçlar ve umut vadeden tedaviler bulmak dünya çapında sıcak bir konudur (Breijyeh ve Karaman, 2020).

Mitokondriyal disfonksiyon birçok nörodejeneratif bozuklukta tanımlandığı gibi, AH patolojik belirtileri arasında da yer almaktadır. APP'nin mitokondriyal hedefli bir sinyal dizisi ile mitokondriye taşındığı düşünülmektedir, bu nedenle de APP metabolizması ve AH ile ilişkilendirilmektedir (Orobets ve Karamyshev, 2023). Bunun yanı sıra Birçok çalışma, mitokondriyal A β birikimi ile oksidatif stres arasında bir ilişki bulmuştur. Ancak, A β birikiminin oksidatif stresin bir nedeni mi yoksa oksidatif strese bir yanıt mı olduğu henüz aydınlatılamamıştır. Öte yandan Tau'nun mitokondriyal işlevi düzenlediği ileri sürülmüş olup, yine tau ile ilişkili bozuklukların mitokondriyel hasar ile ilişkilendirilebileceği öne sürülmüştür (Kent ve ark., 2020).

Çalışmalar, inflamasyonun AH gelişimi ve alevlenmesine önemli oranda katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Beyindeki inflamasyona astrositler ve mikroglia aracılık eder. Mikroglia'nın birden fazla işlevi vardır, ancak belirlenen önemli bir rolü, nöronal hasar ve apoptoza karşı beynin temizleyici hücreleri olmaktır. TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinler, AH'lı bireylerin beyinlerinde artış gösterir ve bu da A β plaklarının birikmesine ve nöronal kayba yol açan tau hiperfosforilasyonuna neden olur. Amiloid plaklarından kaynaklanan nöronal hasar, sitokine ve inflamatuvar uyarılara yanıt olarak nörotoksik A β üretimiyle artar. Beyinde A β birikimi, AH'da pro-inflamatuar sitokinlerin ana kaynağı olduğu belirtilen mikroglia'yı tetikleyerek nöroinflamasyona neden olur. Mikroglia amiloidi fagosite ettikten sonra, amiloidin proteolize edilmesi zor olduğundan, zamanla amiloidin temizleme sürecini azaltırlar. Mikroglia daha sonra tehlikeye girer ve amiloid plaklarını parçalamada daha az etkili hale gelir. Daha fazla pro-inflamatuar sitokin salgırlar, bu da AH ilerlemesini daha da kötüleştirir (Sinyor ve ark., 2020)

AH patolojisi ile ilişkili birçok fizyolojik mekanizmaya değinmek mümkündür. Ancak son olarak, neokorteks ve limbik sistemdeki sinaptik hasar hafıza bozukluğuna neden olur ve genellikle AH'nin erken evrelerinde görülür. Sinaptik kayıp mekanizmaları aksonal taşımadaki kusurları, mitokondriyal hasarı, oksidatif stresi ve sinaptik bölgelerde A β ve tau birikimi gibi küçük fraksiyonlara katkıda bulunabilen diğer süreçleri içerir. Bu süreçler sonunda dendritik dikenlerin, pre-sinaptik terminallerin kaybına ve aksonal distrofiye yol açar (Breijyeh ve Karaman, 2020).

2.ALZHEİMER HASTALIĞI'NIN GENETİĞİ

AH etiolojisinde çeşitli genetik ve çevresel faktörler rol almaktadır. Yapılan çalışmalar doğrultusunda EBAH ve GBAH olmak üzere iki grup altında değerlendirilmektedir. EBAH otozomal dominant kalıtım modeline uygun olup; APP, presenilin1 (PSEN1) ve presenilin2 (PSEN2)'yi kodlayan genlerdeki yüksek penetrans mutasyonlardan kaynaklandığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda EBAH hastaları bu genlerdeki mutasyonlardan birini taşımasına rağmen tüm vakaların ortalama %1-4'ünü oluştururlar. Bu form

oldukça nadirdir, ancak hastalığın patolojisini ilk anlamamızda, hayvan modelleri geliştirmemizde ve ilk terapötik tedavilerin tasarlanmasında etkili olmuştur (Logue ve ark., 2023; Perkovic ve Pivac, 2019; Piaceri ve ark., 2013).

GBAH çok faktörlüdür ve birçok farklı genetik risk lokusuyla (>20) ilişkilidir; örneğin apolipoprotein E (APOE) ε4 aleli GBAH için önemli bir genetik risk faktörüdür (Logue ve ark., 2023; Perkovic ve Pivac, 2019; Piaceri ve ark., 2013b). Farklı aday gen çalışmaları ve Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ile tespit edilen, GBAH ile ilişkilendirilen genlerin çoğu kolesterol ve lipid metabolizmasında, bağışıklık sistemi ve inflamasyonda, majör histokompatibilite kompleksi sınıf II HLA genleri arasında yer almaktadır. Ancak, fonksiyonu çok iyi bilinmeyen ve tanımlanmamış bazı diğer genleri AH patolojisiyle ilişkilendiren çalışmalar da vardır (Perkovic ve Pivac, 2019). GWAS analizleri hastalıkla ilişkili varyantların minör alel frekansı (MAF) ve hastalık üzerindeki etkisini değerlendirmek için altın standart olmaya devam etmektedir (Logue ve ark., 2023).

Bazı EBAH hastalarında başlangıç yaşının daha erken olması ve klinik fenotiplerin şiddetlenmesine rağmen, klinik olarak GBAH'na benzerdir ve her ikisi de oldukça kalımsal olarak kabul edilir. EBAH için kalıtım tahminleri %90-100 kadar yüksekken, GBAH için kalıtım tahminleri biraz daha düşük olup %60-80 aralığındadır. Hastalığın her iki formu da sporadik veya ailesel formlar olarak daha ayrıntılı olarak sınıflandırılabilir. Sporadik vakaların çoğu geç başlangıçlı semptomlarla ortaya çıkar, ancak daha önce ailede hastalık öyküsü olmayan sporadik erken başlangıçlı vaka örnekleri de belgelenmiştir. Benzer şekilde, AH'nın ailesel kalıtımı genellikle hastalığın erken başlangıçlı formlarıyla ilişkilidir, ancak GBAH'ndan etkilenen birden fazla bireyin olduğu geniş aileler yaygındır (Neuner ve ark., 2020).

Uzun yıllar süren araştırmalara ve AH'nın moleküler patogenezinde ilişkin bilgilerdeki büyük ilerlemeye rağmen sporadik formun etiyojisine ilişkin tam bir anlayışa hala ulaşamamıştır. GWAS hastalığın genetik karmaşıklığın ortaya koymuş ve son çalışmalar epigenetik mekanizmaların hastalık gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür (Logue ve ark., 2023; Perkovic ve Pivac, 2019; Piaceri ve ark., 2013b). Şu anda hastalığı değiştiren bir tedavi olmadığından, hastalığın spektrumu ile ilişkili varyantların biyolojik işlevini anlamak, olası terapötik hedeflere ilişkin veri sağlayacaktır.

2.1.Monogenik Kalıtım

Ailesel AH'nda amiloidojenik yolak, APP'nin β- ve γ-sekretaz tarafından proteolizini içerir ve bunun sonucunda sAPPα, C-terminal parçaları ve toksik Aβ formları (Aβ₄₀ ve Aβ₄₂) oluşur. Amiloid plaklar daha toksik olan Aβ₄₂ formunu yoğun olarak içerir (Coronel ve ark., 2019; Perkovic ve Pivac, 2019). Bugüne kadar APP'de 50'den fazla yüksek penetran mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar tipik olarak sekretazların hedef bölgelerinde

veya A β peptidini kodlayan alanda yerleşmiştir. APP mutasyonlarının genel etkisi amiloid üretimi ve/veya agregasyonunun artması yönündedir, ancak kesin mekanizma mutasyon türüne ve lokalizasyona göre farklılık gösterir (Neuner ve ark., 2020). Bunun yanı sıra tüm genin/lokusun kopya sayısının artması, APP ve A β düzeylerinin yükselmesine ve A $\beta_{42/40}$ oranının artmasına neden olur (Perkovic ve Pivac, 2019). İlginç bir şekilde APP'nin A673T mutasyonunun β -sekretazın etkisini ve A β_{42} peptit agregasyonunu azalttığı, AH'na karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (Plotkin ve Cashman, 2020). Bu sonuçlar APP'nin AH patogenezinde doğrudan etkili olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

AH kalıtım modellerinde genel olarak α -sekretazı kodlayan ADAM10 gen mutasyonları/ekspresyonunun azalması, bunun yerine amiloidojenik yolda aktif olan β -sekretazı kodlayan BACE1 geninin seviyesinin artması ve γ -sekretaz ekspresyonunu düzenleyen PSEN1 ve PSEN2 genlerindeki mutasyonlar amiloid hipotezinin açık göstergeleridir (Breijyeh ve Karaman, 2020; Cole ve Vassar, 2008). PSEN1 ve PSEN2 iki homolog çoklu-transmembran proteindir ve γ -sekretaz kompleksinin katalitik çekirdeğini temsil ederler. Bu iki gendeki mutasyonlar genellikle γ -sekretaz aktivitesinde bozulmaya neden olur ve A β_{42} aşırı üretimi veya A $\beta_{42/40}$ oranda artışa yol açar (Dai ve ark., 2018; Perkovic ve Pivac, 2019). Bugüne kadar PSEN1'in 300'den fazla mutasyonu tanımlanmış olup, gendeki mutasyonlar ailesel AH'nın en erken ve en agresif formlarından bazılarının oluşmasına neden olur. Ayrıca PSEN1 mutasyonları otozomal dominant EBAH vakalarının %70 ila %80'ini oluşturur (Dai ve ark., 2018; Plotkin ve Cashman, 2020). PSEN2'nin AH ile ilişkili yaklaşık 38 mutasyonu tanımlanmıştır ve PSEN1'e göre AH'nda ikincil rol oynar (Plotkin ve Cashman, 2020). PSEN1 ve PSEN2 her ne kadar EBAH ile ilişkilendirilmiş olsalar da GBAH'nın da riskini artırabileceği rapor edilmiştir (Logue ve ark., 2023).

2.2.APOE- ϵ 4 Varyantı

Apolipoprotein E (APOE), vücuttaki yağ metabolizmasında rol oynayan bir proteindir ve beyindeki başlıca kolesterol taşıyıcısıdır. MSS'de APOE esas olarak astrositler ve mikroglialar tarafından ifade edilir, ancak daha az belirgin bir ölçüde, stres koşulları altındaki nöronlar tarafından da ifade edilebilir (Belloy ve ark., 2019). APOE'nin üç ana varyantı bulunur: bunlar ϵ 2, ϵ 3 ve ϵ 4 izoformlarıdır. ϵ 3 izoformu dünya çapında %78 alel frekansı ile en yaygın izoformdur. APOE- ϵ 4 alelinin iki kopyasının taşıyıcıları ortalama olarak AH geliştirme riskinin 20 katıdır. APOE'nin ϵ 4 varyantı şu anda geç başlangıçlı sporadik AH için bilinen en önemli genetik risk faktörüdür ve hastalığın başlangıç yaşını düşürür. Bunun yanı sıra EBAH için de risk faktörleri arasında yer almaktadır (Belloy ve ark., 2019; Plotkin ve Cashman, 2020).

APOE-ε4'ün AH mekanizması ile ilişkisi henüz tam olarak açıklanamamış olsa da, ilgili çeşitli görüşler; Aβ birikimi ve temizlenmesinde hata meydana getirdiği ya da doğrudan Aβ üretimi ve salgılanmasında doğrudan bir artışa neden olduğu yönündedir. Bunun yanı sıra senil plak yoğunluğu ile APOE -ε4 alelinin dozu arasında pozitif bir korelasyon buldu (Huynh ve ark., 2017).

2.2.AH ile ilişkisi tanımlanmış diğer genler

Geçtiğimiz yıllarda genetik bağlantı ve GWAS çalışmalarından ortaya çıkan çok sayıda aday gen ve bölge tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda aday genlerin özellikle immün sistem ile ilişkili genler olması oldukça ilgi çekicidir. Tespit edilen genetik varyantların çoğunun hastalık riskinin artmasına çok az katkıda bulunduğu ancak kombinasyon halinde hastalığa yatkınlık üzerinde önemli bir etkiye sahip oldukları anlaşılmıştır (Perkovic ve Pivac, 2019; Piaceri ve ark., 2013).

Mikroglia AH'nda iki ucu keskin bir bıçak gibidir. AH'nın erken evrelerindeki Aβ fagositozu, Aβ peptitlerini ve yaralı hücreleri ortadan kaldırarak nöroprotektif bir etki gösterir. Aksine AH ilerlemesiyle birlikte mikroglia sayısı ve proinflatuar sitokinlerin seviyesi artar. Bununla birlikte Aβ birikmeye devam eder ve mikroglia fagositozu zamanla azalır. Aβ ile uyarılan mikroglia, TNF-α, IL-1β, IFN-γ, IL-6 veya TGF-β gibi proinflatuar moleküller salgılayarak γ sekretrazı ve β sekretrazı uyarır, böylece Aβ üretimine yol açarak AH için nörotoksik bir etki gösterir. Bu nedenle AH patogeneğinde mikrogliaların rolünün aydınlatılması önemlidir (Qin ve ark., 2021).

Myeloid hücrelerde ifade edilen tetikleyici reseptör 2'nin (TREM2) mikroglia'daki en yüksek oranda ifade edilen reseptörlerden biridir. Bulgular, TREM2'nin AH beyin homeostazında mikroglial fonksiyonlarda önemli bir oyuncu olarak hareket ettiğini güçlü şekilde göstermiştir; TREM2'nin mikroglia aktivasyonunu, Aβ ve NFY kümelenmesini kolaylaştırdığı ve AH'nın erken evrelerinde plak oluşumunu artırdığı belirlenmiştir (Plotkin ve Cashman, 2020; Qin ve ark., 2021). TREM2 geninin bazı varyantlarının, ApoE-ε4'e benzer bir olasılık oranıyla geç başlangıçlı AH'na karşı artan duyarlılığa neden olduğu bulunmuştur. En güçlü AH ilişkisine sahip olan TREM2 mutasyonu R47H, vahşi tipe göre 3-4 kat daha fazla AH riskine sahip olduğu gösterilmiştir (Plotkin ve Cashman, 2020). Ek olarak, çeşitli çalışmalarda beyin amiloidozu, BOS fosforilasyonu ve toplam tau protein artışlarını takiben BOS'ta yükselmiş çözülebilir TREM2 düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir. Özetle, TREM2'nin amiloid patolojilerinde, tau patolojilerinde, inflammatuar yanıtlar ve metabolizmada mikroglial işlevlerde tek başına veya APOE ile iş birliği içinde önemli bir oyuncu olduğunu güçlü bir şekilde öne sürülmektedir (Qin ve ark., 2021).

CD33, hücre-hücre etkileşimini düzenleyen siyalik asit bağlayıcı reseptör ailesinin üyesi olan transmembran yüzey proteinlerinden biridir.

CD33, mikroglia yüzeyinde siyalik asit varlığında mikrogliaların A β alımını inhibe eder. GWAS çalışmalarında, rs3865444 ve rs12459419'un AH riskini veren iki ana CD33 varyantı olduğunu tespit edilmiştir. Mikroglial hücrelerde CD33 ekspresyonu, amiloid plak yükü ve bilişsel işlevlerdeki düşüş arasında pozitif bir korelasyon olduğuna dair kanıtlar vardır (Liang ve ark., 2021).

Clusterin (CLU), kompleman inhibisyonu, inflamasyon, apoptoz ve lipit taşınması dahil olmak üzere farklı süreçlerde rol oynayan yüksek oranda glikozile edilmiş bir moleküldür. Birkaç GWAS çalışması CLU'nun AH'nın potansiyel bir biyobelirteci olarak önermiştir. CLU genindeki tek bir nükleotid polimorfizminin (SNP), alternatif splising mekanizmasını etkileyerek AH patolojisiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Perkovic ve Pivac, 2019).

Yapılan genom ve GWAS çalışmalarında Fosfatidilinositol bağlayıcı klatrin birleştirme proteini (PICALM), Kompleman reseptörü 1 (CR1), Membran kapsayan 4-domain alt ailesi A (MS4A), Abelson (Abl) etkileşimli adaptör protein (Abi3), Fosfolipaz C gama 2 (PLCG2), nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı lösün açısından zengin tekrar ve pirin alanı içeren 3 (NLRP3) gibi çeşitli immün sistem genlerinde tanımlanmış SNP'lerin AH patogenezi ile ilişkisi tespit edilmiştir (Liang ve ark., 2021).

Her ne kadar AH riskine yönelik en iyi bilinen genler APOe4, TREM2, CLU gibi genler olsa da, lipit metabolizması, immün sistem, hücre iskelet yapısı, hücreler arası taşınma ve reseptör aracılı endositoz gibi çeşitli mekanizmalar ile ilgili bir dizi gen tanımlanmış olup, bu alanlardaki çalışmalar sürdürülmektedir.

KAYNAKÇA

- Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., Alsayegh, A. A., Hakami, Z. H., Khamjan, N. A., Saad, H. M., ... De Waard, M. (2023). A potential link between visceral obesity and risk of Alzheimer's disease. *Neurochemical research*, 48(3), 745-766.
- Alzheimer's Disease International. (2023). World Alzheimer Report 2023 Reducing dementia risk: never too early, never too late. Erişim adresi: <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2023.pdf>.
- Arnsten, A. F., Datta, D., Del Tredici, K., Braak, H. (2021). Hypothesis: Tau pathology is an initiating factor in sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 17(1), 115-124.
- Ashish, Singh, A., Yadav, A. K., Singh, R. (2019). Alzheimer: Influence of crucial risk factor to developing Alzheimer disease. *Research Reports*, 3.
- Bakota, L., & Brandt, R. (2016). Tau biology and tau-directed therapies for Alzheimer's disease. *Drugs*, 76(3), 301-313.
- Belloy, M. E., Napolioni, V., Greicius, M. D. (2019). A quarter century of APOE and Alzheimer's disease: progress to date and the path forward. *Neuron*, 101(5), 820-838.
- Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., & Del Tredici, K. (2011). Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 70(11), 960-969.
- Brejyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*, 25(24), 5789.
- Chen, Z. R., Huang, J. B., Yang, S. L., & Hong, F. F. (2022). Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease. *Molecules*, 27(6), 1816.
- Cole, S. L., & Vassar, R. (2008). The role of amyloid precursor protein processing by BACE1, the β -secretase, in Alzheimer disease pathophysiology. *Journal of Biological Chemistry*, 283(44), 29621-29625.
- Coronel, R., Palmer, C., Bernabeu-Zornoza, A., Monteagudo, M., Rosca, A., Zambrano, A., Liste, I. (2019). Physiological effects of amyloid precursor protein and its derivatives on neural stem cell biology and signaling pathways involved. *Neural regeneration research*, 14(10), 1661-1671.

- Dai, M. H., Zheng, H., Zeng, L. D., Zhang, Y. (2018). The genes associated with early-onset Alzheimer's disease. *Oncotarget*, 9(19), 15132.
- Guo, J. P., Arai, T., Miklossy, J., McGeer, P. L. (2006). A β and tau form soluble complexes that may promote self aggregation of both into the insoluble forms observed in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(6), 1953-1958.
- Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., Khachaturian, Z. S. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*, 141(7), 1917-1933.
- Hippius, H., & Neundörfer, G. (2003). The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 5(1), 101-108.
- Horie, K., Barthélemy, N. R., Sato, C., Bateman, R. J. (2021). CSF tau microtubule binding region identifies tau tangle and clinical stages of Alzheimer's disease. *Brain*, 144(2), 515-527.
- Hoskin, J. L., Sabbagh, M. N., Al-Hasan, Y., Decourt, B. (2019). Tau immunotherapies for Alzheimer's disease. *Expert opinion on investigational drugs*, 28(6), 545-554.
- Huynh, T. P. V., Davis, A. A., Ulrich, J. D., Holtzman, D. M. (2017). Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: the influence of apolipoprotein E on amyloid- β and other amyloidogenic proteins: Thematic Review Series: ApoE and Lipid Homeostasis in Alzheimer's Disease. *Journal of lipid research*, 58(5), 824-836.
- Ibanez, L., Cruchaga, C., Fernández, M. V. (2021). Advances in genetic and molecular understanding of Alzheimer's disease. *Genes*, 12(8), 1247.
- Karran, E., & De Strooper, B. (2022). The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(4), 306-318.
- Kent, S. A., Spires-Jones, T. L., Durrant, C. S. (2020). The physiological roles of tau and A β : implications for Alzheimer's disease pathology and therapeutics. *Acta neuropathologica*, 140(4), 417-447.
- Khan, S., Barve, K. H., Kumar, M. S. (2020). Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. *Current neuropharmacology*, 18(11), 1106-1125.

- Kolarova, M., García-Sierra, F., Bartos, A., Ricny, J., Ripova, D. (2012). Structure and pathology of tau protein in Alzheimer disease. *International journal of Alzheimer's disease*, 2012(1), 731526.
- Kumar, A., Sidhu, J., Goyal, A., Tsao Jack W. (2020). Alzheimer Disease. In In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 95-107.e4.
- LaFerla, F. M., & Oddo, S. (2005). Alzheimer's disease: A β , tau and synaptic dysfunction. *Trends in molecular medicine*, 11(4), 170-176.
- Liang, X., Wu, H., Colt, M., Guo, X., Pluimer, B., Zeng, J., ... Zhao, Z. (2021). Microglia and its genetics in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 18(9), 676.
- Liu, P. P., Xie, Y., Meng, X. Y., Kang, J. S. (2019). History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Signal transduction and targeted therapy*, 4(1), 29.
- Logue, M. W., Dasgupta, S., Farrer, L. A. (2023). Genetics of Alzheimer's disease in the African American population. *Journal of Clinical Medicine*, 12(16), 5189.
- Luo, J., Wärmländer, S. K., Gräslund, A., Abrahams, J. P. (2016). Cross-interactions between the Alzheimer disease amyloid- β peptide and other amyloid proteins: a further aspect of the amyloid cascade hypothesis. *Journal of Biological Chemistry*, 291(32), 16485-16493.
- Muralidar, S., Ambi, S. V., Sekaran, S., Thirumalai, D., Palaniappan, B. (2020). Role of tau protein in Alzheimer's disease: The prime pathological player. *International journal of biological macromolecules*, 163, 1599-1617.
- Naseri, N. N., Wang, H., Guo, J., Sharma, M., Luo, W. (2019). The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*, 705, 183-194.
- Neuner, S. M., Julia, T. C. W., Goate, A. M. (2020). Genetic architecture of Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*, 143, 104976.
- Nikolac Perkovic, M., Pivac, N. (2019). Genetic markers of Alzheimer's disease. *Frontiers in Psychiatry: Artificial Intelligence, Precision Medicine, and Other Paradigm Shifts*, 27-52.
- Orobets, K. S., & Karamyshev, A. L. (2023). Amyloid Precursor Protein and Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14794.

- Papageorgiou, N. (2018). Alzheimer's: Breaking the "code of Tau." EPFL. Erişim adresi: <https://actu.epfl.ch/news/alzheimer-s-breaking-the-code-of-tau/>
- Parums, D. V. (2024). A Review of the Current Status of Disease-Modifying Therapies and Prevention of Alzheimer's Disease. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 30, e945091-1.
- Piaceri, I., Nacmias, B., Sorbi, S. (2013). Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Front Biosci (Elite Ed)*, 5(1), 167-177.
- Pickett, E. K., Herrmann, A. G., McQueen, J., Abt, K., Dando, O., Tulloch, J., ... Spires-Jones, T. L. (2019). Amyloid beta and tau cooperate to cause reversible behavioral and transcriptional deficits in a model of Alzheimer's disease. *Cell reports*, 29(11), 3592-3604.
- Plotkin, S. S., & Cashman, N. R. (2020). Passive immunotherapies targeting A β and tau in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 144, 105010.
- Qin, Q., Teng, Z., Liu, C., Li, Q., Yin, Y., Tang, Y. (2021). TREM2, microglia, and Alzheimer's disease. *Mechanisms of ageing and development*, 195, 111438.
- Rawat, P., Sehar, U., Bisht, J., Selman, A., Culberson, J., Reddy, P. H. (2022). Phosphorylated tau in Alzheimer's disease and other tauopathies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 12841.
- Santos, T. C. D., Gomes, T. M., Pinto, B. A. S., Camara, A. L., Paes, A. M. D. A. (2018). Naturally occurring acetylcholinesterase inhibitors and their potential use for Alzheimer's disease therapy. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1192.
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., ... van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 397(10284), 1577-1590.
- Schneider, L. (2020). A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 19(2), 111-112.
- Sevigny, J., Chiao, P., Bussière, T., Weinreb, P. H., Williams, L., Maier, M., ... Sandrock, A. (2016). The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 537(7618), 50-56.

- Sinyor, B., Mineo, J., Ochner, C. (2020). Alzheimer's disease, inflammation, and the role of antioxidants. *Journal of Alzheimer's disease reports*, 4(1), 175-183.
- Terwel, D., Muylleert, D., Dewachter, I., Borghgraef, P., Croes, S., Devijver, H., Van Leuven, F. (2008). Amyloid activates GSK-3 β to aggravate neuronal tauopathy in bigenic mice. *The American journal of pathology*, 172(3), 786-798.
- Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., Nair, M. (2019). Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International journal of nanomedicine*, 5541-5554.
- VandeVrede, L., La Joie, R., Horiki, S., Mundada, N. S., Koestler, M., Hwang, J. H., ... Seeley, W. W. (2023). Co-pathology may impact outcomes of amyloid-targeting treatments: clinicopathological results from two patients treated with aducanumab. *Acta Neuropathologica*, 146(5), 777-781.
- Zhang, H., Wei, W., Zhao, M., Ma, L., Jiang, X., Pei, H., ... Li, H. (2021). Interaction between A β and tau in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *International journal of biological sciences*, 17(9), 2181.
- Zhang, Y. W., Thompson, R., Zhang, H., Xu, H. (2011). APP processing in Alzheimer's disease. *Molecular brain*, 4, 1-13.
- Zhao, J., Deng, Y., Jiang, Z., Qing, H. (2016). G protein-coupled receptors (GPCRs) in Alzheimer's disease: a focus on BACE1 related GPCRs. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 58.

BÖLÜM 3

ALZHEIMER HASTALIĞI VE CORTEKS CEREBRİ'DE BULUNAN ANATOMİK YAPILARLA İLİŞKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Özlem BOZKURT¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13123276>

¹ Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Nevşehir, Türkiye. ozlembozkurt@nevsehir.edu.tr, Orcid ID:orcid.org/ 0000-0002-8455-4275

GİRİŞ

Yaşın ilerlemesiyle birlikte meydana gelen nörodejeneratif hastalıklardan biri de Alzheimer Hastalığı (AH)'dir. 1906 yılında Alman psikiyatrist Alois Alzheimer tarafından tanımlanan hastalık, nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte beyin korteksinde plak oluşumu ile karakterize bir patogeneze sahiptir (İlkin, 2001). Alzheimer hastalığı, demansın başlıca nedeni olup, hızla bu yüzyılın en pahalı, ölümcül ve yük oluşturan hastalıklarından biri haline gelmektedir (Scheltens ve ark., 2021; Akdemir ve ark., 2007). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2023 yılı Alzheimer Raporuna göre, dünya genelinde demanslı hasta sayısının, 2019 yılında 55 milyon iken 2050 yılında 139 milyona çıkması beklenmektedir (Alzheimer's Disease International, 2023). Aynı zamanda demansla yaşayan tahmini 40-50 milyon kişinin yaklaşık üçte ikisini de Alzheimer hastaları oluşturmaktadır (GBD 2016 Dementia Collaborators, 2019). Bu artış, yaşlanan nüfus ve demans hastalıklarının daha yaygın hale gelmesi gibi faktörlere dayanmaktadır. Bu öngörüler hem sağlık hizmetleri planlamasında hem de toplumsal farkındalığın artırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Hastalığın seyrinde, nöropsikiyatrik ve davranışsal bozuklukların arttığı, bilişsel işlevlerin azaldığı gözlemlenir. Bu durum yaşam kalitesinin azalmasına ve hatta ölüme yol açabilmektedir (Demir Özkay ve ark., 2011). Epidemiyolojik kanıtlar, eğitim ve fiziksel egzersizin AH'na karşı koruyucu olabileceğini öne sürerken, orta yaşta hipertansiyon ve diyabetin, riski olumsuz etkilediğini göstermektedir. Obezite uzun süredir demans ve Alzheimer hastalığı için bir risk faktörü olarak kabul edilmekteydi, ancak bu son zamanlarda sorgulanmıştır. Vasküler risk faktörlerinin AH'yi nasıl etkilediği mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır, çünkü az sayıda epidemiyolojik çalışma tanının patolojik doğrulamasına sahiptir. Vasküler risk faktörleri, klinik AH riskini eklenen serebrovasküler hasarla 'çifte darbe' yoluyla artırabilir veya vasküler hasar doğrudan AH patolojisinin gelişimini etkileyebilir (Lane ve ark., 2018; Qizilbash ve ark.,2015).

Alzheimer hastalığı, beyin korteksi ile yakından ilişkilidir. Bu hastalık, özellikle beyin korteksinin belirli bölgelerinde amiloid plakları ve nörofibriler yumakların birikmesiyle karakterizedir. Beyin korteksinin bu bölgeleri, hafıza, dil, düşünme ve karar verme gibi bilişsel işlevlerden sorumludur. Alzheimer hastalığı ilerledikçe, bu bölgelerdeki nöronlar hasar görür ve ölür, bu da bilişsel yeteneklerde ciddi düşüslere neden olur (Busciglio ve ark., 1997).

1. CORTEX CEREBRİ (BEYİN KABUĞU) ANATOMİSİ

Beyin korteksi, hemispherium cerebri (beyin yarımküreleri)'nin yüzeyini kaplayan substantia grisea (gri madde) tabakasıdır ve beyin fonksiyonlarının merkezidir. Anatomik olarak *pallium* olarak da isimlendirilir. Bu kortikal tabaka, çeşitli işlevleri yerine getiren farklı bölgelerden oluşur. Beyin korteksi, sulcus (girinti) ve gyrus (çukıntı) isimli yapılarla karmaşık bir

anatomik yapıya sahiptir. Bu karmaşık yapı, beynin yüksek bilişsel işlevleri gerçekleştirmesi için temel oluşturur. Her bir beyin lobu farklı işlevler için özelleşmiştir. Sulcus ve gyruslar, korteksin yüzey alanını artırarak daha fazla nöronun yerleşmesine olanak sağlar. Yaklaşık 14 milyar nöron bulunmaktadır. Bu nöronlar histolojik olarak pyramidal hücreler, stellate hücreler ve fusiform hücreler olmak üzere 3 grupta incelenmektedir.

Pyramidal hücreler cortex'in esas efferent nöronlarıdır. Pyramidal hücrelerin aksonları diğer kortikal alanlara uzanarak assosiasyon lifleri, komissural lifler ve projeksiyon lifleri olarak isimlendirilir.

Stellate hücreler ise multipolar nöronlar olup, Golgi tip I ve Golgi tip II olmak üzere iki tipi bulunmaktadır.

Fusiform hücreler ise cortex'in en derin tabakalarına yerleşmiş daha küçük nöronlardır.

Cortex cerebri'de duyu ve motor alanlar, bunun yanı sıra insanda diğer canlılara oranla daha fazla işlevsellik kazanmış assosiasyon bölgeleri bulunmaktadır. Assosiasyon bölgeleri temel olarak edinilen deneyimler ışığında, uygun çağrışımlar yaparak kişiye spesifik davranışların ortaya konulmasını sağlayan bölgelerdir (Taner, 2010; Yıldırım, 2000).

1.1. Lobi Cerebri (Beyin Lobları)

Beyin hemisferi lobus occipitalis, lobus temporalis, lobus parietalis, lobus frontalis ve lobus limbicus olmak üzere beş ana loba ayrılır. Derinde bulunan lobus insularis denilen bir lob daha bulunmaktadır. Her birinin spesifik işlevleri bulunmaktadır.

1.1.1. Lobus frontalis: Beynin ön kısmında yer alır. Beynin her üç yüzünde de kısımları vardır. Motor lob olarak da adlandırılır. Bu lobda iki fonksiyonel merkez yer almaktadır. Birincisi motor kontrol, dil üretimi (Broca alanı), planlama, karar verme, problem çözme gibi istemli hareketleri kontrol eder. İkinci grup ise duyu düzenleme, moral, geleneksel davranışlar gibi emosyonel durumlarla ilgilidir.

1.1.2. Lobus parietalis: Frontal lobun arkasında, üst-orta bölgede yer alır. Duyusal bilgilerin işlenmesi, mekansal farkındalık, dokunma ve basınç algısı, vücut pozisyonu algısı, tat duyusunun değerlendirilmesi gibi genel ve özel duyu bilgilerin işlendiği merkezleri barındırır.

1.1.3. Lobus temporalis: Beynin yan kısımlarında, kulakların hemen üzerinde yer alır. İşitme, denge, dil anlama (Wernicke alanı), hafıza (hipokampus), ruhsal dünya, duygusal tepkiler ve davranışların merkezi olarak kabul edilir.

1.1.4. Lobus occipitalis: Beynin arka kısmında yer alır. Görsel bilgi işleme ve hafızalama merkezidir.

1.1.5. Lobus insularis (Insula): Frontal, parietal ve temporal lobların derininde yer alır. Bağlantıları net olarak bilinmemekle birlikte, visseral fonksiyonlarla ilgili olduğu düşünülmektedir (Arıncı ve Elhan,2020).

1.2. Sulcus ve Gyruslar

Beyin korteksi, sulcus ve gyruslar ile karmaşık bir yüzeye sahiptir. Bu yapı, kortikal yüzey alanını artırarak daha fazla nöronun yerleşmesine olanak tanır. Bu yapılar ayrıca beyin farklı lobları arasında sınırlar oluşturarak, çeşitli bilişsel işlevlerin belirli bölgelerde odaklanmasını sağlar. Cortex cerebri'nin kalınlığı gyrus'ların en çıkıntılı noktalarında daha fazla (4.5-5.0 mm), sulcus'ların derininde daha azdır (1.2-1.6 mm).

Sulcus, beyin yüzeyindeki derin yarıklık veya çukünlüğe verilen isimdir. Beyin korteksindeki farklı lobları ve işlevsel alanları birbirinden ayırmaya yardımcı olur. Frontal ve parietal lobları birbirinden ayıran sulcus centralis en büyük oluktur. Sulcus centralis (merkezi sulkus motor korteks (gyrus precentralis) ile somatosensory korteks (gyrus postcentralis) arasında yer alır. Frontal ve parietal lobları temporal lobdan ayıran sulcus'a sulcus lateralis (Sylvian fissürü) beyin en derin ve en belirgin sulcuslarından biridir. Parietal ve oksipital lobları ayırana ise sulcus parietooccipitalis denilir. Medial yüzeyde daha belirgindir.

Gyrus, beyin yüzeyindeki kabarıklık veya yükselmiş bölgelere verilen isimdir. Her bir gyrus, belirli bir işlevle ilişkilendirilen kortikal alanları içerir. Merkezi sulkusun önünde yer alan gyrus'a gyrus precentralis denir. Birincil motor korteks buradadır ve istemli kas hareketlerini kontrol eder. Merkezi sulkusun arkasında yer alan gyrus postcentralis'te ise birincil somatosensoryal korteks bulunur ve duyu bilgileri işler. Temporal lobun üst kısmında yer alan gyrus temporalis superior, işitsel bilgileri işler ve Wernicke alanı burada bulunur. Corpus callosum'un üstünde yer alan gyrus cinguli ise, limbik sistemin bir parçası olarak bulunur ve duygusal ve bilişsel işlemlerde rol oynar (Dere, 2012; Taner, 2010).

1.3. Cortex Cerebri'nin Fonksiyonel Alanları

Beyin korteksi, belirli işlevleri yerine getiren özel alanlara bölünmüştür. Bunlar duyu bölgeleri ve motor bölgeleri olarak gruplandırılmaktadır. Duyu bölgeleri, çeşitli yollarla kortekse ulaşan liflerin anlamlandırıldığı ve özle duyuların değerlendirildiği kortikal merkezlerdir. Bunlardan ilki olan primer somatik duyu merkezi (Brodmann 3,1,2) dokunma, basınç ve ağrı gibi duyu bilgileri işler; postcentral gyrus'ta yer alır. Primer tat merkezi (Brodmann 43) operculum parietale'de yerleşim gösterir ve tat duyusunun alınmasından sorumludur. Primer görme merkezi (Brodmann 17) bilgilerin işlenmesinden sorumludur, oksipital lobda yer alır. Primer işitme merkezi (Brodmann 41) işitsel bilgilerin işlenmesinden sorumludur, temporal lobda yer alır.

Cortex cerebri'nin motor bölgelerinden başlayan lifler istemli kas hareketlerinin kontrolünden sorumludur. Primer motor bölge (Brodmann4) vücut bölümlerinin motor kontrolünden sorumludur ve gyrus precentralis'te yer alır. Premotor bölge (Brodmann 6) beyin hemisferlerinin lateral yüzünde yer alır, işitme, görme ve somatik duyularla aktifleşir. Yani istemli motor hareketleri başlatan merkezdir. Frontal lobda yerleşim gösteren motor konuşma merkezi (Broca alanı) (Brodmann 44,45) dil hareketi ve konuşma kontrolüyle ilgilidir. Genellikle sol temporal lobda bulunan Wernicke alanı (Brodmann 22) işitilene ve okunan kelimeleri anlama, değerlendirme ile ilgilidir (Taner, 2010).

2.ALZHEİMER NEDİR?

AH, nöron hasarlanması ve beyindeki bağlantıların kaybolmasına neden olan bir hastalıktır. Bu durum sonucu zamanla beyin fonksiyonları bozulmaya başlar.

AH'nın kesin nedeni bilinmemektedir, ancak hastalığın gelişiminde genetik, yaş ve yaşam tarzı faktörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir. İleri yaş en büyük risk faktörüdür. Ailede AH öyküsü olan kişilerde de risk artar. Ciddi kafa travmaları, kalp hastalığı, yüksek tansiyon, diyabet ve obezite de Alzheimer riskini artırmaktadır. AH için en güçlü risk faktörleri ileri yaşa (65 yaş üstü) sahip olmaktır. Ayrıca kadınların, özellikle 80 yaşından sonra, Alzheimer hastalığı geliştirme olasılığı erkeklerden daha yüksektir. Bazen daha genç insanlarda da ortaya çıkması mümkündür (Scheltens ve ark., 2021). AH'nın belirtileri genellikle yavaş yavaş başlar ve zamanla kötüleşir. Erken dönem belirtilerinden en önce ortaya çıkan, hastanın son olayları hatırlamada zorluk yaşamasıdır. Yeni bilgileri öğrenmede zorluk, kısa süreli hafıza kaybı, sıkça eşyaları kaybetme veya yanlış yerlere koyma da beraberinde gelen hafıza problemleri arasındadır (Akdemir ve ark., 2007).

İlerleyen evrelerde ise konuşmada ve yazmada zorluk, kelimeleri bulmada güçlük çekme, konuşmaları takip etmekte zorluk gibi dil ve iletişim sorunları oluşmaktadır. Bunun yanı sıra yönelim bozukluğu, planlama ve problem çözme yeteneklerinde azalma, zaman ve mekanla ilgili karışıklık ya da koordinasyon sorunları, ruh hali değişikliği, motivasyon kaybı, günlük görevleri yerine getirmede zorluk, öz bakım yetersizliği ve davranış sorunları gelmektedir. Davranış değişiklikleri arasında depresyon, kaygı, sosyal geri çekilme, alışkanlıklarda ve kişilikte belirgin değişiklikler meydana gelmektedir. Hastalık, bedensel işlev kaybı ve ölümlle sonuçlanabilir. Yapılan çalışmalarda ortalama yaşam süresi altı yıldır (Rhodius-Meester ve ark., 2019).

AH'nın tanısı, genellikle kapsamlı bir tıbbi değerlendirme ve testler ile konur. Tanı sürecinde, hastanın tıbbi geçmişi, belirtileri ve yaşam tarzı gözden geçirilir. Nöropsikolojik testler, bilişsel ve hafıza testleri uygulanır. Bunlarla birlikte kan testleri ve beyin omurilik sıvısı analizi yapılabilir. MRI ve PET

taramaları gibi beyin görüntüleme yöntemleri kullanılarak beyin yapısı ve işlevi incelenir. Bu sayede beyin Alzheimer'dan etkilenmiş dokusunda mikroskobik ve mikroskobik olarak değerlendirilmeler yapılır. Buna göre dokuda atrofiye uğrayarak küçülme, sulkuslarda genişleme, gyruslarda daralma ve doku kaybına bağlı ventriküllerde genişleme olması makroskopik bulgular arasında yer alırken, mikroskobik incelemede elektron mikroskopu kullanılarak dışı merkezli senil plaklar (SP), hücre içinde bulunan nörofibriler yumaklar (NFY), nöron ve dolayısıyla sinaps kaybı, hücre granülovaküoler dejenerasyon ve amiloid anjiopatilere rastlanılmıştır (Öztürk ve Karan, 2009; Semba, 2020; Knopman ve ark., 2019). Buna ek olarak, nöropil iplikçikleri, distrofik nöritler, ilişkili astrogliaz ve mikroglial aktivasyon görülmektedir. Beraberinde sıklıkla serebral amiloid anjiyopati bulunmaktadır. Bu patolojik süreçlerin aşağı akış sonuçları arasında sinaptik ve nöronal kayıplarla birlikte nörodejenerasyon ve makroskopik atrofi yer almaktadır. Özellikle yaşlı bireylerde, vasküler hastalık ve Lewy cisimcikleri dahil olmak üzere, karma patoloji sıklıkla görülür. Aslında, ailesel AH vakalarında bile Lewy cisimcik patolojisi sıklıkla birlikte bulunur ve bunun mekanizması belirsizliğini korumaktadır (Lane ve ark., 2018; Serrano-Pozo ve ark., 2011; Schneider ve ark., 2009).

3. ALZHEİMER HASTALIĞI VE CORTEX CEREBRİ

AH'nın en belirgin patolojik özelliklerinden biri, beyin korteksinde ve diğer beyin bölgelerinde biriken beta-amiloid protein plaklarıdır. Bu plaklar, nöronlar arasındaki iletişimi bozarak beyin hücrelerinin ölümüne yol açar. Tau proteininin anormal birikimi sonucu oluşan nörofibriler yumaklar, nöronların iç yapısında bozulmalara neden olur. Bu yumaklar da özellikle beyin korteksinde yaygındır ve hücre ölümüne katkıda bulunur. Bu patolojik süreçlerin sonucunda, Amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar nedeniyle beyin korteksinde hücre ölümü ve doku kaybı (atrofi) meydana gelir. Bu da beyin küçülmesine ve bilişsel işlevlerin bozulmasına yol açar (Knopman ve ark., 2019; Semba, 2020).

Alzheimer hastaları genellikle erken evrelerde kısa süreli hafıza kaybı yaşarlar. Bu durum, temporal lobdaki hipokampus bölgesinin etkilenmesiyle ilişkilidir. Temporal lobun etkilenmesi hastalar genellikle dil problemleri, kısa süreli hafıza kaybı ve öğrenme zorluğu yaşamaktadırlar. Frontal lobun etkilenmesi, problem çözme, planlama ve organizasyon gibi yürütücü işlevlerde zorluklara yol açar. Temporal ve parietal lobların etkilenmesi, dil yeteneklerinde ve kelime bulmada zorluklara neden olabilir. Oksipital lob ve parietal lobun etkilenmesi, görsel ve mekansal farkındalıkta sorunlar, yüzleri ve nesnelere tanımda zorluklara neden olabilir. Alzheimer hastalığı ilerledikçe, bu lobların işlevlerinde meydana gelen bozulmalar hastaların günlük yaşamlarını ciddi şekilde etkiler ve bağımsız yaşam yeteneklerini azaltır (Buckner ve ark., 2008; Lane ve ark., 2018).

AH, beyin korteksinde ciddi yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olur. Amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar, nöronal iletişimi bozarak hücre ölümüne yol açar ve bu da bilişsel işlevlerde ciddi kayıplara neden olur. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte, beyin korteksinde atrofi artar ve hastanın yaşam kalitesi ciddi şekilde etkilenir (Knopman ve ark., 2019).

4. TEDAVİ VE YÖNETİM

Alzheimer hastalığı, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen ciddi bir sağlık sorunudur. Alzheimer hastalığının kesin bir tedavisi yoktur, ancak belirtileri hafifletmeye ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya yönelik çeşitli tedavi ve yönetim stratejileri mevcuttur. En uygun tedavi yönetimi, mevcut durumu hastaya ve onların özel bireysel koşullarına adepte etmeli ve hastalık ilerledikçe hasta durumuna uyum sağlamalıdır. Hastayla birlikte, ona bakım veren kişilerin tedavi planına ve karar verme sürecine dahil edilmesi elzemdir. Tıbbi profesyoneller, hemşireler, sosyal hizmetler ve yardım kuruluşlarını/kamu hizmetlerini içeren multidisipliner bir yaklaşım hayati öneme sahiptir (Lane ve ark., 2018).

Erken teşhis ve uygun tedavi ile hastalığın etkileri hafifletilebilir ve hastaların yaşam kalitesi artırılabilir. Araştırmalar, hastalığın mekanizmalarını daha iyi anlamak ve daha etkili tedaviler geliştirmek için devam etmektedir (Scheltens ve ark., 2021).

Bu gelişmeleri takiben, risk azaltma için nonfarmakolojik ve farmakolojik yaklaşımlar hakkında bilgiler elde edilmektedir. Eğer bu alandaki ilerlemeler bu hızla devam ederse, hastaların çok erken dönemde tanılanması ve çoklu tedavi yöntemleriyle tedavi edilmesi gerçekleştirilebilir.

Dikkate alınması gereken önemli konular arasında gelecek planlaması yer almaktadır. Alzheimer hastalığı teşhisi konulmuş kişinin, semptomları hafifse ve parietal fonksiyonlar nispeten korunmuşsa, özellikle birey halen karar verme kapasitesine sahipken gelecekle ilgili planlama yapılması oldukça önemlidir. Yaşam sonu planlamasını tartışmak için palyatif bakıma yönlendirme, özellikle demansın son aşamasından önce, oldukça değerli olabilir (Lane ve ark., 2018).

Hastalığın ilerleyen evrelerinde ajitasyon, agresyon ve psikoz gelişebilmektedir. Atipik antipsikotikler genellikle tipik ajanlara tercih edilse de ilaçlardan bağımsız olarak faydalar orta düzeydedir (Kales ve ark., 2015). Tedavide genellikle non-farmakolojik yaklaşımlar tercih edilmekte olup, iletişim becerileri eğitimi, fiziksel egzersiz, müzik terapisi ve birey merkezli bakım eğitimi gibi bazı yarar sağlayan yöntemler de bulunmaktadır (Livingston ve ark., 2014).

KAYNAKÇA

- Akdemir A, Cangöz B, Orsel S, Selekler K (2007). Hafif kognitif bozukluğu olan hastalarla Alzheimer tipi demans hastalarının örtük bellek performansı açısından karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 18(2), 118- 128.
- Alzheimer's Disease International. (2023). World Alzheimer Report 2023 Reducing dementia risk: never too early, never too late. Erişim adresi: <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2023.pdf>.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1–38.
- Busciglio, J., Hartmann, H., Lorenzo, A., Wong, C., Baumann, K., Sommer, B., Staufenbiel, M., & Yankner, B. A. (1997). Neuronal localization of presenilin-1 and association with amyloid plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(13), 5101–5107.
- Demir Özkay Ü, Öztürk Y, Can Ö. (2011). Yaşlanan Dünyanın Hastalığı: Alzheimer Hastalığı. *SDÜ Tıp Fak Derg.* 18(1):35-42.
- Dere F. (2012). Atlaslı Nöroanatomi Fonksiyonel Nöroloji. 4.baskı. Nobel Kitabevi. Adana.
- GBD 2016 Dementia Collaborators (2019). Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 18(1), 88–106.
- İlkin, İ. (2001). Demans ve komorbid durumlar, *Psikiyatr. Dünyası*, 5, 49–54.
- Kales, H. C., Gitlin, L. N., & Lyketsos, C. G. (2015). Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, h369.
- Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Jack, C. R., Jr. (2019). A brief history of "Alzheimer disease": Multiple meanings separated by a common name. *Neurology*, 92(22), 1053–1059.
- Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European journal of neurology*, 25(1), 59–70.

- Livingston, G., Kelly, L., Lewis-Holmes, E., Baio, G., Morris, S., Patel, N., Omar, R. Z., Katona, C., & Cooper, C. (2014). Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 205(6), 436–442.
- Öztürk, G.B., Karan, M.A. (2009). Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi. *Klinik Gelişim*. 22(3), 36-45.
- Qizilbash, N., Gregson, J., Johnson, M. E., Pearce, N., Douglas, I., Wing, K., Evans, S. J. W., & Pocock, S. J. (2015). BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 3(6), 431–436.
- Rhodijs-Meester, H. F. M., Tijms, B. M., Lemstra, A. W., Prins, N. D., Pijnenburg, Y. A. L., Bouwman, F., Scheltens, P., & van der Flier, W. M. (2019). Survival in memory clinic cohort is short, even in young-onset dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 90(6), 726–728.
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a006189.
- Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. (2021). Alzheimer's disease. *Lancet*. 397(10284):1577-1590.
- Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2009). The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Annals of neurology*, 66(2), 200–208.
- Semba R. D. (2020). Perspective: The Potential Role of Circulating Lysophosphatidylcholine in Neuroprotection against Alzheimer Disease. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 11(4), 760–772.
- Taner D. (2020). *Fonksiyonel Nöroanatomi*.8. baskı. ODTÜ Yayıncılık. Ankara.
- Toniolo, S., Serra, L., Olivito, G., et al. (2018). Patterns of Cerebellar Gray Matter Atrophy Across Alzheimer's Disease Progression. *Frontiers in cellular neuroscience*, 12, 430.
- Wegiel, J., Wisniewski, H. M., Dziwiakowski, J., et al. (1999). Cerebellar atrophy in Alzheimer's disease-clinicopathological correlations. *Brain research*, 818(1), 41–50.

Wu, Y., Gao, M., Lv, L., et al. (2024). Brain functional specialization and cooperation in Alzheimer's disease. *Brain and behavior*, 14(6), e3550.

Yıldırım M. (2000). *Temel Nöroanatomi*. 1.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul.

BÖLÜM 4

PARKİNSON HASTALIĞININ GENETİĞİ VE GEN TERAPİSİ YAKLAŞIMLARI

Dr. Öğr. Üyesi Fatma YILDIZ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13123288>

¹ Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Antalya, Türkiye. fatma.yildiz@alanya.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-9270-9062

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), klinik olarak hareket bozukluğu olarak tanımlanan ve Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen kronik ilerleyici nörodejeneratif hastalıklardan biridir (Zaman ve ark., 2021; Ascherio ve ark., 2016). PH'nin nedenleri bilinmemektedir ancak önemli kanıtlar çevresel ve genetik faktörleri içeren çok faktörlü bir etiyojoloji olduğunu düşündürmektedir. Moleküler genetik yaklaşım, PH'nin nadir görülen ailesel formlarında üç gen ve en az iki ek lokus tanımlamıştır. Bu genlerden ikisi ubikitin aracılı protein bozunma yolunda rol oynar ve üçüncüsü sinaptik terminalde yüksek oranda ifade edilen bir proteindir ve α -sinüklein olarak adlandırılır (Shastry, 2001).

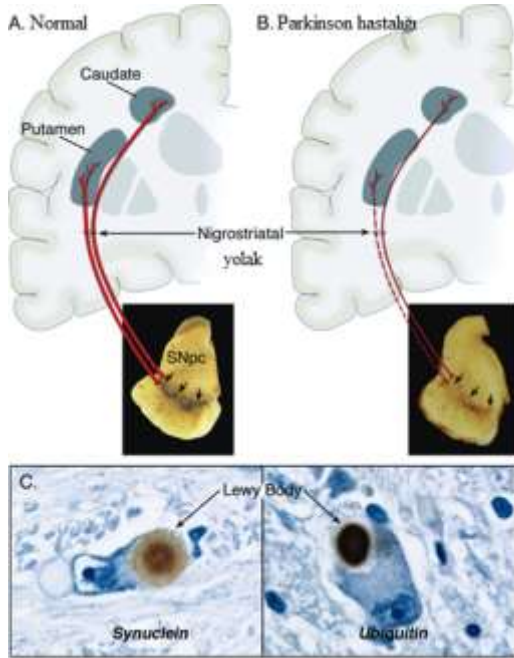
PH için uzun yıllardır uygulanan geleneksel tedaviler, hastalığın altında yatan nörodejeneratif süreci ele almadan asemptomatik bir rahatlama sağlamaktadır. Bu nedenle PH gerilemesinin semptomlarını hafifletmek veya hastalığın ilerlemesini durdurmak için yeni ve daha etkili tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır (Bougea, 2024). Son yıllarda, PH için yeni tedaviler olarak gen terapisi, hücre bazlı tedaviler, hedefe yönelik ilaç dağıtımı ve nöroprotektif ajanlar olmak üzere umut verici çok çeşitli tedavi yöntemleri yer almaktadır (Van Laar ve ark., 2021; Wang ve ark., 2023; Salaman ve ark., 2020). Bu yeni tedavilerin amacı PH semptomlarını hafifletmenin yanı sıra PH seyrini yavaşlatmaktır. Bu nedenle bu bölümde yaygın bir nörodejeneratif hastalık olan PH için insan gen terapisindeki güncel gelişmeleri ve bu gelişmelerden en umut verici gen tedavilerini sunarak bunların PH araştırmalarındaki zorluklarına, sınırlamalarına ve gelecekteki yönlerine odaklanıyoruz.

1. PARKİNSON HASTALIĞI VE PATOGENEZİ

PH, orta beyindeki substantia nigra pars kompaktasındaki (SNPc) dopaminerjik nöronların kaybı ve patolojik olarak anormal α -sinükleinden oluşan nöronal kalıntıların varlığı ile karakterize edilen, önemli derecede sosyoekonomik yüke sahip olan ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın ana patolojik özellikleri, Lewy cisimcikleri adı verilen beyin hücrelerinde nöronal α -sinüklein birikimi ve SNPc'deki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ve buna bağlı olarak striatal dopamin düzeylerinin azalması şeklindedir (Şekil 1) (Braak ve ark., 2003; Maiti ve ark., 2017; Loghen ve ark., 2023). PH 50 yaşından önce nadirdir ancak prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. 60 yaş üstü popülasyonun %1'inden fazlasını ve 80 yaş üzerindeki popülasyonun yaklaşık %4'ünü etkilemektedir (Bougea, 2024). Bu hastalık klinik olarak motor (titreme, rijidite, bradikinezi ve duruş bozukluğu) ve motor olmayan semptomların (bunama, uyku bozuklukları ve otonomik disfonksiyon) varlığıyla karakterize edilir (Chaudhuri ve Schapira, 2009; Wang ve ark., 2020).

PH'nin kesin sebebi hala bilinmemekle birlikte mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, protein agregasyonu, bozulmuş otofaji ve nöroinflamasyon gibi ortak bir dizi yolak üzerinde birleşen hem çevresel hem

de genetik faktörlerden oluşan patolojik süreçlerin rol oynadığı bilinmektedir (Tseng ve ark., 2016; Chang ve Fox, 2016; Dias ve ark., 2013). SNpc'deki dopaminerjik nöronlarda üretilen dopamin motor kontrolü düzenlemede kritik bir rol oynar ve dopamin seviyesindeki düzensizlikler, PH'de patofizyolojik mekanizmalarda önemli bir yer tutar. Dopaminin oksidasyonunun dopaminerjik nöronlarda α -sinüklein proteinin anormal bir şekilde birikmesine sebep olabileceği gösterilmiştir (Zhou, 2016). Bunun yanı sıra, PH'nin etiolojisinde dopaminerjik nöron kaybına ek olarak glial reaksiyon ve inflamasyon yollarının da etkili olduğu çeşitli insan örneklerinden ve hayvan modellerinden elde edilen kapsamlı veriler ile gösterilmiştir (Brodacki ve ark., 2008; Forloni ve ark., 2021; Pajares ve ark., 2020). Hem doku kültürü hem de PH'nin hayvan modellerinden elde edilen kanıtlar, mikroglial aktivasyonun ve buna bağlı olarak proinflamatuvar moleküllerde meydana gelen artışın PH'nin ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini ve başka bir potansiyel tedavi yolunu temsil ettiğini göstermektedir (Feng ve Maguire-Zeiss, 2010). Ayrıca PH için genetik yatkınlığa ek olarak çevresel toksinler, pestisitler, ağır metaller, travmatik lezyonlar ve bakteriyel veya viral enfeksiyonlar risk faktörleri olarak görülmektedir ve bunların tümü inflamasyonla yakından ilişkilidir (Pajares ve ark., 2020).



Şekil 1. Parkinson hastalığının nöropatolojisi (Dauer ve Przedborski, 2003).

2. PARKINSON HASTALIĞININ GENETİĞİ

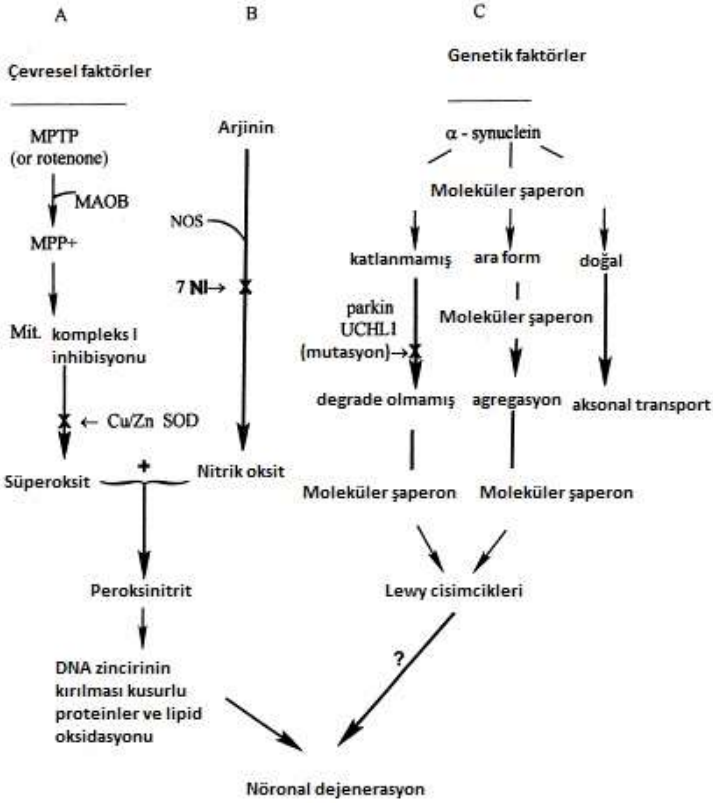
PH'nın nedenleri ve altta yatan mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir ancak önemli kanıtlar hem genetik yatkınlık hem de çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir (Ujike ve ark., 2001; Betarbet ve ark., 2000). PH'nin nadir görülen ailesel formlarında (otozomal dominant ve resesif) üç gen (α -sinüklein, ubikuitin karboksi terminal hidrolaz L1 (UCHL1) ve parkin) ve en az iki kromozomal lokus (2p ve 4p) tanımlanmıştır. Ayrıca diğer PH ile ilişkili genler arasında lösin açısından zengin tekrar kinaz 2 (LRRK2), fosfataz ve tensin homologu kaynaklı kinaz 1 (PINK1) ve DJ-1 (PARK7 – PH (otozomal resesif, erken başlangıçlı) 7) tanımlanmıştır (Bras ve Singleton, 2009; Hardy ve ark., 2006). Bu genlerden en sık görüleni LRRK2 mutasyonlarıdır ve hem geç başlangıçlı ailevi hem de sporadik PH ile ilişkilendirilmiştir (Moore, 2008).

PH ile ilişkili ilk keşfedilen gen olan α -sinüklein 4. kromozomda yer alır ve sinaptik terminalde yüksek oranda ifade edilen α -sinüklein proteinini kodlar. Bu gendeki mutasyonlar erken başlangıçlı bir ailevi PH formuyla ilişkilendirilmiştir (Nussbaum ve Polymeropoulos, 1997; Shastry, 2001). Bunun yanı sıra UCHL1 ve parkin genleri de ubikitin aracılı protein bozunma yolunda önemli rol oynar (Goldberg ve ark., 2001). Ubikitin sistemi, hücrenin çıkarmak istediği çeşitli proteinlere (genellikle katlanmayan veya hasar gören proteinler) kovalent olarak bir ubikitin molekülü zincirini (76 amino asitli bir protein) ekleyen son derece korunmuş bir çoklu enzim kompleksinden oluşur. İlk başta E1 (aktive eden) enzim ubikitini aktive eder ve onu E2 (konjuge eden) enzimine bağlar. Daha sonra E3 enzimi aktive edilmiş ubikitini E2'den parçalanacak proteine aktarır. Bu süreç, çoklu ubikitin zinciri oluşana kadar tekrarlanır ve daha sonra bu ubikitin-protein konjugatı, proteinleri küçük parçalara ve nihayetinde amino asitlere parçalayan 26S proteozom tarafından tanınır. Bu yol bozulduğunda hastalık ortaya çıkabilir. Bu nedenle, parkin ve UCHL1 genlerindeki mutasyonların ve hasarlı proteinlerin parçalanmaması mümkündür. Bunun yerine, bilinmeyen bir mekanizma ile hücre dejenerasyonuna yol açan kümeler oluştururlar (Shastry, 2001) (Şekil 2).

Bunun dışında, PH'de mitokondriyal kompleks I'in yanı sıra mitokondriyal t-RNA genlerinin mutasyonları da açıklanmıştır (Kosel ve ark., 1998; Grasbon-Frodl ve ark., 1999). Mitokondriyal DNA üzerinde yapılan monozygotik ikiz çalışmaları, PH patogenezinde bazı mutasyonların önemini sorgulamıştır (Kosel ve ark., 2000). İlginç bir şekilde, mikrotübülle ilişkili bir protein geni olan tau'nun, frontotemporal demansla da ilişkili olan parkinsonizm ailelerinde mutasyona uğradığı gösterilmiştir. Bu bozukluk 17. kromozomla bağlantılıdır ve ilerleyici demansın yanı sıra frontal ve temporal loblarda seçici nöron kaybı gösterir. (Spillantini ve ark., 2000).

PH'nin otozomal resesif vakalarında, çoğu 'idiyopatik' PH vakasından biraz farklı olabilen vakalarda Lewy cisimcikleri bulunmaz. Parkin geninde mutasyon olan hastalarda PH daha erken bir aşamada gelişir ve mutasyonların

çoğu geni inaktive eder. Parkin durumunda, henüz bilinmeyen proteinlerin birikmesi, Lewy cisimcikleri oluşmadan seçici nöronal ölümden sorumlu olabilir. Öte yandan UCHL1 durumunda mutasyon aktivitede kısmi bir kayba neden olur ve bu da bozunma yolunda defekte yol açabilir (Shastry 2001).



Şekil 2. PH'de çevresel ve genetik faktörlerden kaynaklanan nöronal dejenerasyonda gerçekleşen olaylar dizisi. Şekil A'da, MPTP, monoamin oksidaz B (MAOB) tarafından MPP⁺ya oksitlenir ve bu da mitokondriyal kompleks I'i inhibe eder. Bu, Cu/Zn süperoksit dismutaz (SOD) tarafından inhibe edilebilen bir süperoksit üretimine yol açar. Şekil B'de, nitrik oksit, 7-nitroindazol (7 NI) tarafından inhibe edilebilen nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından argininden üretilir. Süperoksit ve nitrik oksit arasındaki etkileşim, DNA zincirlerini kıran ve proteinleri ve lipidleri oksitleyen oldukça reaktif bir tür olan peroksinitrit üretir. Şekil C'de, α-sinüklein çeşitli moleküler şaperonlar tarafından ara, katlanmamış ve doğal formlara dönüştürülür. Ubiquitin aracılı protein bozunma yolu, katlanmamış ve doğal formları parçalar. Ancak parkin ve UCHL1'deki mutasyonlar ve ara bir formun varlığı, daha sonra moleküler şaperonlar tarafından Lewy cisimciklerine dönüştürülen agregatların oluşumunu destekler. Bu kusurların birikmesi nihayetinde nöronal dejenerasyona yol açar (Shastry, 2001).

Protein agregatları ile hücre dejenerasyonu arasındaki ilişki henüz net olmasa da, protein agregasyonu genel hücresel süreçlerin bir parçasıdır ve hücrede sürekli olarak yanlış katlanmış proteinler üretilir (Zhou ve Schekman, 1999; Schubert ve ark., 2000). Hücreler, yanlış katlanmış proteinleri ortadan kaldırmak için moleküler şaperonlara ve proteozomlara sahiptir. Ancak, oksidatif stres, gen veya RNA'daki mutasyonlar nedeniyle, proteinlerin doğal olmayan formları oluşur ve bunlar metabolik olarak kararlı protein agregatları oluşturur (yani, zayıf çözünür, doğal olmayan ikincil yapı ve anormal şekilde lokalize). Protein agregatları bir kez oluştuğunda, proteozomlar tarafından parçalanamazlar çünkü katlanamazlar ve dolayısıyla proteozomlar tarafından erişilemezler (Kopito, 2000). Bu tür agregatlar hücre için potansiyel olarak toksik hale gelir. Bu bağlamda α -sinükleinin Lewy cisimcikleri ve nöritlerinin önemli bir bileşeni olması ve sinaptik fonksiyonda rol oynayabilmesi ilginçtir. Aynı ubiquitin aracılı mekanizma ile parçalanır ve mutasyonu agregasyonunu destekleyebilir veya bozunma yoluna müdahale ederek (Goedert ve ark., 1998) anormal birikimine neden olabilir (Şekil 2). Ayrıca konformasyonel değişikliklere neden olduğu ve bunun diğer proteinlerle etkileşimine müdahale edebileceği bildirilmiştir (Kowall ve ark., 2000).

3. PARKİNSON HASTALIĞINDA GEN TERAPİSİ

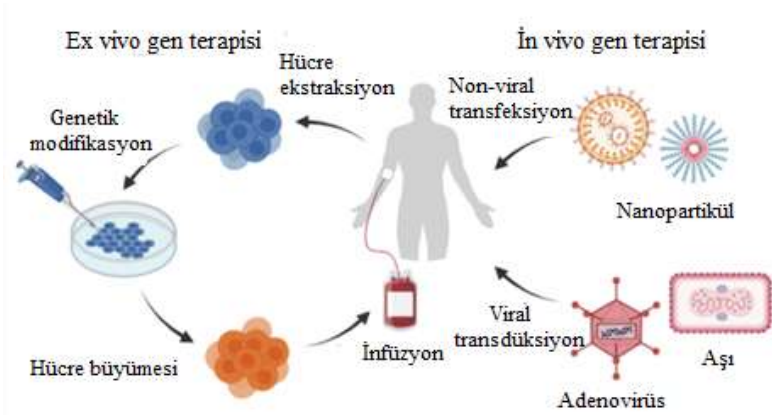
Nörodejeneratif hastalıklar, hastalığın yavaş ilerlemesi, klinik semptomlar öncesindeki derin nöron kaybı, erken tanısız biyobelirteçlerin ve onarıcı tedavilerin yetersizliği nedeniyle bir tedavi sorunu oluşturmaktadır. Tedavi seçenekleri, merkezi sinir sistemi (CNS) nöron hücrelerinin yenilenme yeteneklerinin kısıtlı olması ve kan-beyin bariyerinin beyne periferik erişimi engellemesi nedeniyle daha da kısıtlanmaktadır. Bu kısıtlamalardan dolayı etkili CNS ifadesi için tasarlanmış genlerin sağlanmasına dayalı terapötik tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tedavi seçeneklerinden biri olan gen terapötik yaklaşımları ilk olarak neredeyse 20 yıl önce test edilmiştir ve CNS nörodejeneratif bozuklukları için geçerli bir tedavi olarak gelişmeye devam etmektedir (Feng ve Maguire-Zeiss, 2010).

PH tedavisinde uygulanan mevcut farmakolojik müdahaleler semptomların iyileştirilmesine odaklanır ve hastalığı iyileştirmez. Çoğu farmasötik yaklaşım, büyük ölçüde dopamin nörotransmitterin metabolizmasının artan üretimi ve/veya inhibisyonu yoluyla dopamin seviyelerini arttırmayı amaçlar (Anden ve ark., 1970; Yu ve Neimat, 2008). PH için en yaygın ve başarılı tedavi, levodopa (bir dopamin öncüsü) kullanımı veya dopamin agonistlerinin kullanımınıdır. Hastalar levodopaya oldukça iyi yanıt verir ve neredeyse normal motor durumlarına geri dönerler; ancak levodopa oral ve aralıklı olarak alınır, bu da beyin nöronlarını uyarmanın fizyolojik olmayan bir yolu olabilir ve hiperkinetik hareketlere yol açabilen diskinezi gibi davranışsal fenomenlere yol açabilir. Bu nedenle bu klinik zorluğun üstesinden gelmek için, terapötik etkileri olan genleri ifade eden

viral vektörlerden dopaminerjik kök hücrelerin kullanımına kadar biyoteknolojik gelişmelere dayanan birçok deneysel yaklaşım geliştirilmiştir (Palfi, 2008). Yeni PH tedavileri şu anda klinik çalışmalardadır ve birçoğu, dopamin kaybını telafi etmek veya SNpc dopamin nöronlarını daha fazla dejenerasyondan korumak için gen tedavisi yaklaşımlarına odaklanmıştır (Björklund ve Kirik, 2009).

Gen terapisi kavramı, kusurlu bir geni düzeltmek veya değiştirmek için hedeflenen hücrelere genetik materyalin yerleştirilmesini, böylece normal hücre fonksiyonunun geri kazanılmasını ve terapötik fayda sağlanmasını içerir. PH bağlamında gen terapisi, dopaminerjik nöronları güvence altına almayı ve yeniden üretmeyi, sonuçta hastalığın gelişimini geciktirmeyi veya durdurmayı amaçlamaktadır (Bulaklak ve Gersbach, 2020). PH patolojisi mekansal olarak beynin küçük bir bölgesi, substantia nigra ve striatum ile sınırlı olduğundan ve tek bir nöral alt tip etkilendiğinden gen terapisi için uygundur. PH için gen terapisi umut verici bir yaklaşım olup bu alanda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. PH'nin gen terapisi için Tirozin hidroksilaz, AADC ve GTP-siklohidrolaz I dahil dopamin sentetik yollarındaki gibi birçok gen adaydır (Cress, 2008). Bu genlerin aktarımı için en çok çalışılan vektörler, adeno ilişkili virüs (AAV) ve lentivirüse dayalı viral vektörlerdir (Mandel ve ark., 2008).

Bugüne kadar, hayvan modelleri üzerinde bu vektör ve genlerin birçok kombinasyonu incelenmiş, ancak sadece birkaçı klinik olarak uygulanmıştır. Özellikle, AAV-AADC (Avigen), AAV-GAD (Neurologix) ve AAV-NTN (Ceregene) deneyleri de dahil olmak üzere Parkinson için gen terapisinin Faz 1 denemesi tamamlanmıştır. Ayrıca AAV-NTN'nin 2. aşama denemesi gerçekleştirilmiştir. Yapılan bu çalışmalar gen transferinin güvenli ve potansiyel olarak etkili olduğunu ortaya koymuştur (Cress, 2008). Genetik materyali ilgili organa aktarmak için *ex vivo* ve *in vivo* olarak isimlendirilen iki temel yaklaşım vardır. Bu yaklaşımlar genetik materyalin *in vivo* hücrelere doğrudan transferi ve hedefe transplantasyondan önce *in vitro* kültürlenmiş hücrelerin genetik manipülasyonudur (*ex vivo* yaklaşım) (Şekil 3). *Ex vivo* gen tedavisinde hücreler *in vitro* olarak tasarlanır ve bir genetik materyal (gen, plazmit veya retroviral vektörler aracılığıyla) ürün vermek için hedef organa aşılanır. Hücreler, aşılardan önce kültürde çoğaltıldığından genoma stabil transgen (genetik materyal) entegrasyonu gereklidir. Daha sonra transgen işlevi, transgen ürünlerinin biyokimyasal ölçümleri ve davranış testi yoluyla değerlendirilebilir (Lees ve ark., 2009).



Şekil 3. Ex vivo ve in vivo gen terapisi süreçlerinin genel görünümü. Ex vivo gen terapisi, genetik modifikasyon için hasta hücrelerinin çıkarılmasını ve ardından hastaya geri verilmesini gerektirir. In vivo gen terapisi, viral olmayan vektörlerin transfeksiyonu veya viral vektörlerin transdüksiyonu yoluyla terapötik genlerin doğrudan iletilmesini içerir. (<https://www.rapidnovor.com/adenovirus-associated-virus-vectors-for-gene-therapy-delivery/>).

İn vivo gen transferi ile yapılan deneysel çalışmaların büyük kısmında, RSV, CMV ve HSV IE3 promotörleri dahil olmak üzere yapısal olarak eksprese edilen viral promotörleri kullanılmıştır. Çoğu hücre türünde bu promotörlerin, transkripsiyonel güç ve aktivite açısından büyük bir avantaj göstermesinin yanında dezavantajları da vardır. Bu dezavantaj nöronlar dahil birçok hücre tipinde vektör DNA'sının kalıcılığına rağmen zamanla ekspresyon kaybına yol açmaktadır. PH gen terapisi için düşünülebilecek alternatif hızlandırıcılar arasında glial hızlandırıcılar (Miyelin bazik protein veya glial fibril asidik protein (GFAP) gibi) ile nörofilament veya nörona spesifik enolaz gibi nöronal spesifik hızlandırıcılar yer almaktadır (Raymon ve ark., 1997).

CERE-120 (AAV-NTN), ileri PH'nın yeni ve potansiyel olarak güçlü bir tedavisi olarak geliştirilmiştir. Görevi geri yükleme ve nöronları daha fazla dejenerasyondan koruma, bu sayede hastalığın motor semptomlarını iyileştirme, ilerlemesini yavaşlatma, durdurma veya muhtemelen geriye döndürme kapasitesine sahiptir. Parkinson hastalarında yapılan ön testler, CERE-120'nin güvenli bir şekilde iletilebileceğini ve gerçekten motor işlevi iyileştirebileceğini göstermektedir (During ve Leone, 1997).

3.1.Gen Dağıtım Vektörleri

3.1.1.Adeno-İlişkili Virüs Vektörleri

Adeno ile ilişkili virüsler (AAV), PH gen terapötikleri için en iyi vektör sistemlerinden birisi olup parvovirüs ailesinin bir üyesidir (Hastie ve Samulski, 2015). AAV vektörleri, beyindeki nöronları verimli bir şekilde

aktarma yeteneğine sahip olduğundan bu da onları PH'de etkilenen bölgelere terapötik genlerin iletilmesi için uygun hale getirir (Albert ve ark., 2017). Ondan fazla rekombinant AAV (rAAV) serotipi vektörlere dönüştürülmüştür; bunlardan rAAV2, gen terapisi denemeleri için en sık kullanılan serotiptir. Uzun vadeli ifade, nöronların etkili transdüksiyonu ve insanlarda azalmış proinflatuar ve bağışıklık tepkilerinin birleşimi, PH için rAAV2'yi gen terapisi klinik çalışmalarının ön saflarına taşımıştır (Feng ve Maguire- Zeiss, 2010).

AAV vektörü ile ilgili toplam 241 klinik çalışmadan, 400'den fazla PH'nin dahil olduğu 15 çalışma yürütülmüştür (Björklund ve Davidsson, 2021). Şu ana kadar ABD ve Avrupa'da yalnızca üç AAV bazlı tedaviye izin verilmiştir. Umut verici olmasına rağmen, birçok çalışma PH hayvan modellerinde ve klinik çalışmalarda klinik öncesi çalışmaların farklı aşamalarında bir kesme noktasına ulaşamamıştır. İlk sınırlama, hastaların belirli bir AAV bazlı tedaviyi almaya aday olarak uygun olmaması ve önemli bir hasta numunesinin yanlışlıkla reddedilmesidir. İkinci sınırlama, Parkinson hastalarının bağışıklık sisteminin AAV enfeksiyonuna tepki verebilmesi ve otoantikolar üreterek AAV kapside karşı güçlü bir bağışıklık kazanabilmesidir (Rosenblad ve ark., 2019; Marks ve ark., 2008; Mingozzi ve High, 2013).

3.1.2.Lentivirüs Vektörleri

Lentivirüsler, kromozomal entegrasyon ve uzun vadeli stabil ifade yeteneğine sahip RNA retrovirüsleridir. Sınırlı bir transgen boyutuna (~4,7 kb) sahip olan rAAV'nin aksine, lentivirüs vektörleri daha büyük bir transgen yükünü (~8 kb) barındırabilir ve şu anda çok genli PH tedavileri için tercih edilen vektördür (Jakobsson ve Lundberg, 2006). En iyi çalışılmış ve yaygın olarak tanınan vahşi tip lentivirüs, AIDS'in etken maddesi olan HIV'dir. HIV'in AIDS ile ilişkisi nedeniyle gen terapisi için kullanımı güvenlik endişelerine yol açmıştır (Connolly, 2002). Güvenliği artırmak için yüksek verimlilikle transdüksiyon yapan ve uzun vadeli genetik materyal ifadesi gösteren rekombinant, replike olmayan ve kendi kendini inaktive eden lentivirüsler tasarlanmıştır (Mandel ve ark., 2008; Schambach ve Baum, 2008). At enfeksiyöz anemi virüsüne (EIAV) dayalı, kendi kendini inaktivasyon özelliğine sahip bir primat lentiviral vektör sistemi geliştirilmiştir ve şu anda PH klinik çalışmalarında kullanılmaktadır.

Hedef genleri içeren adenovirüs, lentivirüs, lentivirüs dışı ve rAAV gibi çeşitli viral vektörler, hayvan beynine doğrudan stereotaksik uygulama ya da sistemik enjeksiyonlar yoluyla enjekte edilmektedir. Bu virüsler, belirli gen ekspresyonunu indükleyebilir, konakçı hücre ile entegre olabilir, dopamin (DA) hücrelerinin hayatta kalmasını teşvik edebilir ve de DA nöronlarının dejenerasyonunu önleyerek DA seviyelerini artırabilir (Billingsley ve ark., 2018).

3.2.Parkinson Hastalığı Gen Terapisi Klinik Çalışmaları

PH'da kullanılan gen terapileri PH gibi ilerleyici, yaşa bağlı bir bozuklukta önemli olan son evre hastalığın gelişimini geciktirmeyi amaçlamaktadır (Feng ve Maguire-Zeiss, 2010). Bu nedenle gen terapisi yaklaşımıyla alternatif çözümler üretilmeye başlanmıştır. PH için üzerinde çalışılan en geniş gen tedavileri arasında nörotrofik faktörler, glial kaynaklı nörotrofik faktörü (GDNF) ve GDNF ile ilişkili bir protein olan neurturini (NRTN) kodlayan genlerin sağlanması yer almaktadır (Manfredsson ve ark., 2020).

Nörotrofik faktörler, dopaminerjik nöronların işlev ve yaşayabilirliği için gereklidir; ancak bunların AAV vektörleri yoluyla iletimi klinik öncesi aşamalarıyla sınırlıydı. Örneğin, Marks ve arkadaşları PH'de yaptıkları çalışmada AAV-GDNF gen terapisinin zararsız olduğunu, motor fonksiyonunda ve dopamin metabolizmasında iyileşme olduğunu göstermişlerdir (Marks ve ark., 2010). Ancak bu çalışma klinik faydayı doğrulayamamıştır (Whone ve ark., 2019). Bunun nedeni GDNF'nin etkisinin açıklığa kavuşturulmamış terapötik mekanizması, dağıtım sistemlerinin zayıf difüzyonu, Nurr1'in down regülasyonu gibi uygun olmayan klinik öncesi modellerin seçiminden kaynaklı olabilir (Decressac ve ark., 2012). Mevcut PH gen terapisi klinik deneyleri Rekombinant adeno ilişkili virüs tip 2 (rAAV2) veya lentivirüs vektörleri kullanır ve aşağıdaki üç tedavi stratejisine odaklanır. Bunlar;

- **Artan nörotransmitter üretimi yoluyla dopamin seviyelerinin artırılması:** Burada nörotransmitter sentezinde yer alan genlerin (amino asit dekarboksilaz, tirozin hidroksilaz ve GTP [guanozin trifosfat] siklohidrolaz 1) doğrudan iletilmesi yoluyla dopamin üretiminin artırılması amaçlanmaktadır.
- **Nöronal fenotipin modülasyonu:** Bu yöntem aşırı aktif subtalamik çekirdeği susturmak için uyarıcı nöronları inhibitör bir fenotipe dönüştürerek nöronal fenotipi değiştirmek ve böylece dopamin ihtiyacını ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır. Subtalamik çekirdek nöronal fenotipini düzenleme girişiminde, bir grup glutamik asit dekarboksilazı (GAD) sıçanların subtalamik çekirdeğine iletmek için rAAV2 kullanmış ve glutamaterjik nöronları GABA üreten hücrelere dönüştürmüştür. Uyarıcı bir nöronun inhibitör nörotransmisyon yeteneğine sahip bir nörona dönüşümü nöronları nörotoksik madde kaynaklı dejenerasyondan korumuştur (Feng ve Maguire-Zeiss, 2010).
- **Nöroproteksiyon:** PH motor semptomları sadece SNpc dopamin nöronlarının önemli ölçüde kaybından sonra ortaya çıktığından, bu hücrelerin korunması temel bir terapötik hedefdir. PH hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda nörotrofik bir faktör olan GDNF ile tedaviyi takiben dopaminerjik nöron ölümünde nöroproteksiyon

elde edilmiştir (Choi-Lundberg ve ark., 1997). İlk klinik deneyler etkililik göstermiş olsa da GDNF'in insan striatumu içinde yeterince büyük bir hedef alana ulaşamaması ve daha da önemlisi güvenlik endişeleri nedeniyle durdurulmuştur (Barker, 2006). Bu endişeler nötralize edici anti-GDNF antikollarının bulunmasıyla ortaya çıkmış ve uzun süreli tedaviden sonra bir bağışıklık tepkisinin ortaya çıkabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle GDNF'nin bu hedef dışı etkileri ve tüm striatuma ulaşamaması, etkili ve düzenli ifadeyi destekleyen gen terapötik yaklaşımlara olan ihtiyacı vurgulamaktadır (Sherer ve ark., 2006).

Ek olarak, dopamin sentezinde anahtar bir enzim olan aromatik L-amino asit dekarboksilaz (AADC), hayvan modellerinde motor fonksiyonu iyileştirmiş ve parkinson semptomlarını azaltmıştır (Nutt ve ark., 2020). Ayrıca, subtalamik çekirdek veya globus pallidus gibi spesifik nöron devrelerini hedef alan gen terapisi yaklaşımları, PH'de düzensiz sinir devrelerini de modüle edebilir. Striatal D1 orta dikenli nöronları (MSN'ler) hedefleyerek Chen ve ark., PH'nin hem fare hem de primat modellerinde motor semptomları iyileştirdi; bu, PH tedavisi için seçilen devre düzenleme araçlarının kullanılabilirliğini ortaya koydu (Chen ve ark., 202

PH'de gen terapisine ilişkin klinik öncesi ve erken klinik veriler cesaret verici olsa da, bazı sorunların çözülmesi gerekmektedir. En önemli zorluklardan biri, terapötik genlerin substantia nigra ve striatum gibi etkilenen bölgelere hassas bir şekilde hedeflenmesi ve iletilmesidir (Löw ve ark., 2013). GDNF'nin substansiya nigraya antegrad transferi, geriye doğru transferle karşılaştırıldığında operatif onarım kadar güçlü değildir (Kirik ve ark., 2000; Löw ve ark., 2013). Ayrıca, PH'nin sıçan 6-hidroksidopamin (6-OHDA) modelinin striatal olarak verilmesinden sonra NRTN (Gasmi ve ark., 2007), ve CDNF ile nöronal iyileşmenin kanıtları da mevcuttur. Dahası, kan-beyin bariyeri ve PH patolojisinin heterojen doğası, etkili gen iletimi için önemli engeller oluşturmaktadır. Bu nedenle, özgüllüklerini ve verimliliklerini artırmak için AAV vektörlerinin ve gen dağıtım stratejilerinin daha da optimize edilmesi gerekmektedir. Olumlu ön verilere rağmen gen terapisinin hastalık gelişimi üzerindeki uzun süreli etkileri ve potansiyel hedef dışı etkiler dikkatle değerlendirilmelidir. Ayrıca, AAV vektörlerine karşı bağışıklık tepkisi ve eklemeli mutajenez potansiyeli çözülmesi gereken önemli güvenlik sorunlarıdır (Bougea, 2024).

3.3. CRISPR/Cas9 Gen Düzenleme Sistemi

Tüm zorluklara rağmen PH'ye yönelik gen tedavisi alanı, yenilikçi gen düzenleme teknolojileriyle hızla ilerlemektedir. Kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlar (CRISPR)-Cas9, PH ile ilişkili genetik mutasyonların kesin gen modifikasyonu ve hedeflenen düzeltilmesi için yeni fırsatlar sunmaktadır (Rahman ve ark., 2022). CRISPR/Cas-9 sistemi, PH ile ilgili gen tedavisi için uygulanabilen, belirli genlerin sırasını değiştirme,

ekleme veya bozma şeklinde olmak üzere güçlü bir gen düzenleme aracıdır. Basu ve arkadaşları, CRISPR/Cas9 aracılı genom düzenlemeyi kullanarak nano Luc lusiferaz reporterı ile işaretlenmiş SNCA'yı eksprese eden kararlı bir hücre hattı geliştirmişlerdir. Benzer şekilde Kantor ve ark., DNA-metiltransferaz 3A katalitik alanına (DNMT3A) bağlanan CRISPR-Cas9'u kullanarak, SNCA lokusunun üçlenmesiyle bir Parkinson hastasından alınan insan kaynaklı pluripotent kök hücre (hiPSC) kaynaklı DN'lerde SNCA mRNA'sını ve proteinini azalttığını göstermişlerdir (Kantor ve ark., 2018). Bu nedenle PH hastalarında güvenli gen terapisi uygulamalarının başlatılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Albert, K., Voutilainen, M. H., Domanskyi, A., Airavaara, M. (2017). AAV vector-mediated gene delivery to substantia nigra dopamine neurons: implications for gene therapy and disease models. *Genes*, 8(2), 63.
- Andén, N. E., Carlsson, A., Kerstell, J., Magnusson, T., Olsson, R., Roos, B. E., Werdinius, B. (1970). Oral L-dopa treatment of parkinsonism. *Acta Medica Scandinavica*, 187(1-6), 247-255.
- Ascherio, A., Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, 15(12), 1257-1272.
- Barker, R. A. (2006). Continuing trials of GDNF in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(4), 285-286.
- Betarbet, R., Sherer, T. B., MacKenzie, G., Garcia-Osuna, M., Panov, A. V., Greenamyre, J. T. (2000). Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature neuroscience*, 3(12), 1301-1306.
- Billingsley, K. J., Bandres-Ciga, S., Saez-Atienzar, S., Singleton, A. B. (2018). Genetic risk factors in Parkinson's disease. *Cell and tissue research*, 373, 9-20.
- Björklund, T., Kirik, D. (2009). Scientific rationale for the development of gene therapy strategies for Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1792(7), 703-713.
- Björklund, T., Davidsson, M. (2021). Next-generation gene therapy for parkinson's disease using engineered viral vectors. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(s2), S209-S217.
- Bougea, A. (2024). Some Novel Therapies in Parkinson's Disease: A Promising Path Forward or Not Yet? A Systematic Review of the Literature. *Biomedicines*, 12(3), 549.
- Braak, H., Rüb, U., Gai, W. P., Del Tredici, K. (2003). Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *Journal of neural transmission*, 110, 517-536.
- Bras, J. M., Singleton, A. (2009). Genetic susceptibility in Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1792(7), 597-603.

- Brodacki, B., Staszewski, J., Toczyłowska, B., Kozłowska, E., Drela, N., Chalimoniuk, M., Stepien, A. (2008). Serum interleukin (IL-2, IL-10, IL-6, IL-4), TNF α , and INF γ concentrations are elevated in patients with atypical and idiopathic parkinsonism. *Neuroscience letters*, 441(2), 158-162.
- Bulaklak, K., Gersbach, C. A. (2020). The once and future gene therapy. *Nature communications*, 11(1), 1-4.
- Chang, A., Fox, S. H. (2016). Psychosis in Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Drugs*, 76(11), 1093-1118.
- Chaudhuri, K. R., Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, 8(5), 464-474.
- Chen, Y., Hong, Z., Wang, J., Liu, K., Liu, J., Lin, J., Lu, Z. (2023). Circuit-specific gene therapy reverses core symptoms in a primate Parkinson's disease model. *Cell*, 186(24), 5394-5410.
- Choi-Lundberg, D. L., Lin, Q., Chang, Y. N., Chiang, Y. L., Hay, C. M., Mohajeri, H., & Bohn, M. C. (1997). Dopaminergic neurons protected from degeneration by GDNF gene therapy. *Science*, 275(5301), 838-841.
- Connolly, J. B. (2002). Lentiviruses in gene therapy clinical research. *Gene therapy*, 9(24), 1730-1734.
- Cress, D. E. (2008). The need for regulatable vectors for gene therapy for Parkinson's disease. *Experimental neurology*, 209(1), 30-33.
- Dauer, W., Przedborski, S. (2003). Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39(6), 889-909.
- Decressac, M., Kadkhodaei, B., Mattsson, B., Laguna, A., Perlmann, T., Björklund, A. (2012). α -Synuclein-induced down-regulation of Nurr1 disrupts GDNF signaling in nigral dopamine neurons. *Science translational medicine*, 4(163), 163ra156-163ra156.
- Dias, V., Junn, E., Mouradian, M. M. (2013). The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*, 3(4), 461-491.
- During, M. J., Leone, P. (1997). Targets for gene therapy of Parkinson's disease: growth factors, signal transduction, and promoters. *Experimental Neurology*, 144(1), 74-81.
- Feng, L. R., Maguire-Zeiss, K. A. (2010). Gene therapy in Parkinson's disease: rationale and current status. *CNS drugs*, 24, 177-192.

- Forloni, G., La Vitola, P., Cerovic, M., Balducci, C. (2021). Inflammation and Parkinson's disease pathogenesis: mechanisms and therapeutic insight. *Progress in molecular biology and translational science*, 177, 175-202.
- Gasmi, M., Herzog, C. D., Brandon, E. P., Cunningham, J. J., Ramirez, G. A., Ketchum, E. T., Bartus, R. T. (2007). Striatal delivery of neurturin by CERE-120, an AAV2 vector for the treatment of dopaminergic neuron degeneration in Parkinson's disease. *Molecular Therapy*, 15(1), 62-68.
- Goedert, N. (1998). α -synuclein and the Lewy body. *Neurosci. News*, 1, 47-52.
- Goldberg, A. L., Elledge, S. J., Harper, J. W. (2001). The cellular chamber of doom. *Scientific American*, 284(1), 68-73.
- Grasbon-Frodl, E. M., Kösel, S., Sprinzl, M., von Eitzen, U., Mehraein, P., Graeber, M. B. (1999). Two novel point mutations of mitochondrial tRNA genes in histologically confirmed Parkinson disease. *Neurogenetics*, 2, 121-127.
- Hardy, J., Cai, H., Cookson, M. R., Gwinn-Hardy, K., Singleton, A. (2006). Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism. *Annals of neurology*, 60(4), 389-398.
- Hastie, E., Samulski, R. J. (2015). Adeno-associated virus at 50: a golden anniversary of discovery, research, and gene therapy success—a personal perspective. *Human gene therapy*, 26(5), 257-265.
- <https://www.rapidnovor.com/adeno-associated-virus-vectors-for-gene-therapy-delivery/>
- Ioghen, O. C., Ceafalan, L. C., Popescu, B. O. (2023). SH-SY5Y cell line in vitro models for Parkinson disease research—old practice for new trends. *Journal of Integrative Neuroscience*, 22(1), 20.
- Jakobsson, J., Lundberg, C. (2006). Lentiviral vectors for use in the central nervous system. *Molecular Therapy*, 13(3), 484-493.
- Kantor, B., Tagliafierro, L., Gu, J., Zamora, M. E., Ilich, E., Grenier, C., Chiba-Falek, O. (2018). Downregulation of SNCA expression by targeted editing of DNA methylation: a potential strategy for precision therapy in PD. *Molecular therapy*, 26(11), 2638-2649.
- Kirik, D., Rosenblad, C., Björklund, A., Mandel, R. J. (2000). Long-term rAAV-mediated gene transfer of GDNF in the rat Parkinson's model: intrastriatal but not intranigral transduction promotes functional

- regeneration in the lesioned nigrostriatal system. *Journal of Neuroscience*, 20(12), 4686-4700.
- Kopito, R. R. (2000). Aggresomes, inclusion bodies and protein aggregation. *Trends in cell biology*, 10(12), 524-530.
- Kowall, N. W., Hantraye, P., Brouillet, E., Beal, M. F., McKee, A. C., Ferrante, R. J. (2000). MPTP induces alpha-synuclein aggregation in the substantia nigra of baboons. *Neuroreport*, 11(1), 211-213.
- Kösel, S., Grasbon-Frodol, E. M., Mautsch, U., Egensperger, R., von Eitzen, U., Frishman, D., Graeber, M. B. (1998). Novel mutations of mitochondrial complex I in pathologically proven Parkinson disease. *Neurogenetics*, 1, 197-204.
- Kösel, S., Grasbon-Frodol, E. M., Hagenah, J. M., Graeber, M. B., Vieregge, P. (2000). Parkinson disease: analysis of mitochondrial DNA in monozygotic twins. *Neurogenetics*, 2, 227-230.
- Lees, A. J., Hardy, J., Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *The Lancet*, 373(9680), 2055-2066.
- Löw, K., Aebischer, P., Schneider, B. L. (2013). Direct and retrograde transduction of nigral neurons with AAV6, 8, and 9 and intraneuronal persistence of viral particles. *Human gene therapy*, 24(6), 613-629.
- Maiti, P., Manna, J., Dunbar, G. L. (2017). Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. *Translational neurodegeneration*, 6, 1-35.
- Mandel, R. J., Burger, C., Snyder, R. O. (2008). Viral vectors for in vivo gene transfer in Parkinson's disease: properties and clinical grade production. *Experimental neurology*, 209(1), 58-71.
- Manfredsson, F. P., Polinski, N. K., Subramanian, T., Boulis, N., Wakeman, D. R., Mandel, R. J. (2020). The future of GDNF in Parkinson's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 593572.
- Marks, W. J., Ostrem, J. L., Verhagen, L., Starr, P. A., Larson, P. S., Bakay, R. A., Bartus, R. T. (2008). Safety and tolerability of intraputaminial delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial. *The Lancet Neurology*, 7(5), 400-408.
- Marks, W. J., Bartus, R. T., Siffert, J., Davis, C. S., Lozano, A., Boulis, N., Olanow, C. W. (2010). Gene delivery of AAV2-neurturin for

- Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet Neurology*, 9(12), 1164-1172.
- Mingozzi, F., High, K. A. (2013). Immune responses to AAV vectors: overcoming barriers to successful gene therapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 122(1), 23-36.
- Moore, D. J. (2008). The biology and pathobiology of LRRK2: implications for Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 14, S92-S98.
- Nussbaum, R. L., Polymeropoulos, M. H. (1997). Genetics of Parkinson's disease. *Human Molecular Genetics*, 6(10), 1687-1691.
- Nutt, J. G., Curtze, C., Hiller, A., Anderson, S., Larson, P. S., Van Laar, A. D., Christine, C. W. (2020). Aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy enhances levodopa response in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 35(5), 851-858.
- Palfi, S. (2008). Towards gene therapy for Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 7(5), 375-376.
- Pajares, M., I. Rojo, A., Manda, G., Boscá, L., Cuadrado, A. (2020). Inflammation in Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic implications. *Cells*, 9(7), 1687.
- Rahman, M. U., Bilal, M., Shah, J. A., Kaushik, A., Teissedre, P. L., Kujawska, M. (2022). CRISPR-Cas9-based technology and its relevance to gene editing in Parkinson's disease. *Pharmaceutics*, 14(6), 1252.
- Raymon, H. K., Thode, S., Gage, F. H. (1997). Application of ex Vivo Gene Therapy in the Treatment of Parkinson's Disease. *Experimental neurology*, 144(1), 82-91.
- Rosenblad, C., Li, Q., Pioli, E. Y., Dovero, S., Antunes, A. S., Agúndez, L., Björklund, T. (2019). Vector-mediated 1-3, 4-dihydroxyphenylalanine delivery reverses motor impairments in a primate model of Parkinson's disease. *Brain*, 142(8), 2402-2416.
- Salamon, A., Zádori, D., Szpisjak, L., Klivényi, P., Vécsei, L. (2020). Neuroprotection in Parkinson's disease: facts and hopes. *Journal of neural transmission*, 127, 821-829.
- Schambach, A., Baum, C. (2008). Clinical application of lentiviral vectors- concepts and practice. *Current gene therapy*, 8(6), 474-482.

- Schubert, U., Anton, L. C., Gibbs, J., Norbury, C. C., Yewdell, J. W., Bennink, J. R. (2000). Rapid degradation of a large fraction of newly synthesized proteins by proteasomes. *Nature*, 404(6779), 770-774.
- Shastri, B. S. (2001). Parkinson disease: etiology, pathogenesis and future of gene therapy. *Neuroscience research*, 41(1), 5-12.
- Sherer, T. B., Fiske, B. K., Svendsen, C. N., Lang, A. E., Langston, J. W. (2006). Crossroads in GDNF therapy for Parkinson's disease. *Movement disorders*, 21(2), 136-141.
- Spillantini, M. G., Van Swieten, J. C., Goedert, M. (2000). Tau gene mutations in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). *Neurogenetics*, 2, 193-205.
- Tseng, W. T., Hsu, Y. W., Pan, T. M. (2016). Dimerumic acid and Deferricoprogen activate Ak mouse strain Thymoma/Heme Oxygenase-1 pathways and prevent apoptotic cell death in 6-Hydroxydopamine-induced SH-SY5Y cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 64(30), 5995-6002.
- Ujike, H., Yamamoto, M., Kanzaki, A., Okumura, K., Takaki, M., Kuroda, S. (2001). Prevalence of homozygous deletions of the parkin gene in a cohort of patients with sporadic and familial Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 16(1), 111-113.
- Van Laar, A. D., Van Laar, V. S., San Sebastian, W., Merola, A., Elder, J. B., Lonser, R. R., Bankiewicz, K. S. (2021). An update on gene therapy approaches for Parkinson's disease: restoration of dopaminergic function. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(s2), S173-S182.
- Yu, H., Neimat, J. S. (2008). The treatment of movement disorders by deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*, 5(1), 26-36.
- Wang, T., Li, C., Han, B., Wang, Z., Meng, X., Zhang, L., Fu, F. (2020). Neuroprotective effects of Danshensu on rotenone-induced Parkinson's disease models in vitro and in vivo. *BMC complementary medicine and therapies*, 20, 1-10.
- Wang, F., Sun, Z., Peng, D., Gianchandani, S., Le, W., Boltze, J., Li, S. (2023). Cell-therapy for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), 601.
- Whone, A. L., Boca, M., Luz, M., Woolley, M., Mooney, L., Dharia, S., Gill, S. S. (2019). Extended treatment with glial cell line-derived

neurotrophic factor in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*, 9(2), 301-313.

Zaman, V., Shields, D. C., Shams, R., Drasites, K. P., Matzelle, D., Haque, A., Banik, N. L. (2021). Cellular and molecular pathophysiology in the progression of Parkinson's disease. *Metabolic brain disease*, 36, 815-827.

Zhou, M., Schekman, R. (1999). The engagement of Sec61p in the ER dislocation process. *Molecular cell*, 4(6), 925-934.

Zhou, Z., Thevapriya, S., Chao, Y. X., Lim, T. M., Tan, E. K. (2016). Dopamine (DA) dependent toxicity relevant to DA neuron degeneration in Parkinson's disease (PD). *Austin J Drug Abuse Addict*, 3, 1010-8.

BÖLÜM 5

PARKİNSON HASTALIĞI'NDA MİTOKONDRIYEL İŞLEV BOZUKLUĞUNUN ROLÜ VE TERAPÖTİK YAKLAŞIMLAR

Araş. Gör. Dr. Muazzez DERYA-ANDEDEN¹

Dr. Öğr. Üyesi Enver Ersoy ANDEDEN²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13123318>

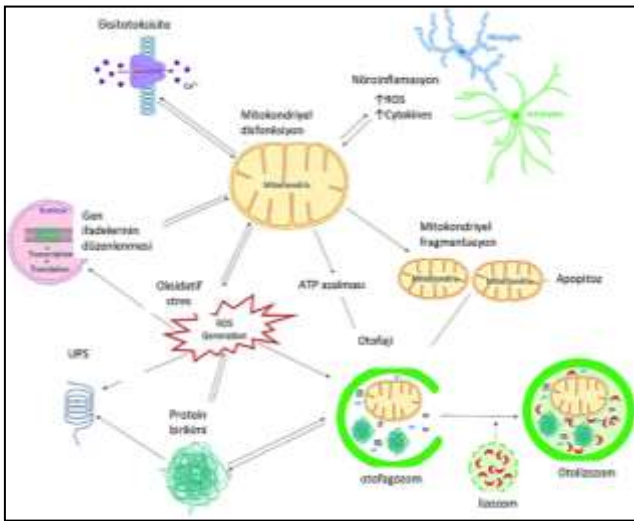
¹ Araş. Gör. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Bölümü, derya.muazzez@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4390-5769.

² Dr. Öğr. Üyesi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, enverandeden@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5774-8990.

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), beynin substantia nigra pars compacta (SNpc) bölgesindeki dopaminerjik nöronların kaybıyla karakterize edilen yaygın bir nörodejeneratif hastalıktır (Wang ve ark., 2014). Klinik olarak titreme, rijidite, istemli hareketlerin yavaşlığı ve zayıf denge gibi motor semptomlar ile sonuçlanır (Malpartida ve ark., 2021). 65 yaş üstü kişilerde %1-2, 80 yaş üstü kişilerde ise yaklaşık %4'lük küresel prevalansı ile Alzheimer'dan sonra en sık teşhis edilen ikinci nörolojik hastalıktır ve bu sayının 2040'a kadar 12,9 milyon kişiye ulaşması beklenmektedir (Dorsey ve Bloem, 2018).

PH'da nöronal hasarın altında yatan mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamış olsa da *in vitro* ve *in vivo* Parkinson modellerinden ve insan genetiğinin analizinden elde edilen ikna edici kanıtlar, genetik faktörlerin, enfeksiyonların, immünolojik anormalliklerin, yaşlanmanın, oksidatif stresin ve toksinlerin (endojen ve ekzojen) tümünün hastalığın gelişiminde rol oynayabileceğini göstermiştir. (Mandemakers, 2007; Chen ve ark., 2013a; Chen ve ark., 2013b). Lewy cisimciklerinde kümelenmiş α -sinüklein birikimi, SNpc'de PH'nin patolojik özelliğidir, ancak etkilenen diğer beyin bölgelerinde de gözlemlenebilir (Malpartida ve ark., 2021). Kompleks I'i inhibe eden toksinlerin dopaminerjik hücre kaybını ve parkinsonizmi indüklediği, kompleks I'in sPH'li hastalardan alınan dokularda işlevsiz olduğu ve ailesel otozomal resesif PH genleri PINK1 ve PRKN'nin mitokondriyal kalite kontrolünde anahtara bir role sahip olduğu göz önüne alındığında, mitokondriyal işlev bozukluğu, 30 yılı aşkın bir süredir dopaminerjik nöron kaybında önemli bir başlatıcı faktör olarak kabul edilmiştir (Beal, 2003; Malpartida ve ark., 2021).



Şekil 1: PH'de patogeneze katkı sağlayan mekanizmalar (Helley ve ark., 2017).

1.MİTOKONDRİNİN HÜCREDEKİ FONKSİYONU

Mitokondri, çoğu ökaryotik hücrede bulunan çift zara bağlı, hücresel enerji için oksidatif fosforilasyon yoluyla adenosin trifosfat (ATP) üreten ve hücrenin güç santrali olarak işlev gördüğü kabul edilen bir organeldir (Newmeyer ve Ferguson-Miller, 2003). ATP üretmeye ek olarak mitokondri hücre döngüsü ilerlemesi, hücre çoğalması, hücrelerin korunması ve farklılaşması, mitofaji ve otofaji, mitokondri aracılı intrinsik hücre ölümü yolu ve kalsiyum sinyal iletimi gibi çok sayıda hücresel aktivite ve düzenlemede yer alır. Mitokondri aynı zamanda reaktif oksijen türlerini (ROS) üretilen hücre redoks homeostazını ayarlamakla birlikte, oksidatif hasara karşı oldukça hassastır çünkü ROS mitokondriyel enzimlere doğrudan zarar verir, mitokondriyel DNA (mtDNA) mutasyonuna neden olur ve mitokondriyel membran geçirgenliğini değiştirir (Dodson ve Guo, 2007). Mitokondriyel aktivite sırasında, elektron taşıma sisteminin (ETS) I ve III komplekslerinden O₂'ye erken elektron transferi nedeniyle ATP sentezinin ana yan ürünü olarak süperoksit radikali üretilir (Drose ve Brandt, 2008). Bu nedenle düzensiz mitokondriyel homeostaz, yaşlanmaya ve Amyotrofik lateral skleroz (ALS), Alzheimer ve PH gibi nörodejeneratif hastalıklara neden olan faktörlerden biridir.

Mitokondriyel genom, oksidatif fosforilasyon işlemi için gerekli olan 2 rRNA, 22 tRNA ve 13 protein alt birimini kodlar. Bu belirli genlerin mitokondriyel genomda bulunmasının bir nedeni, kodlanmış proteinlerin yüksek oranda hidrofobik olmaları ve bu nedenle mitokondriye girmede sorun yaşamalarıdır (Björkholm ve ark., 2017). Ancak bu proteinlerin yanı sıra memeli hücrelerindeki mitokondriyel proteinlerin çoğu (%99) nükleer genler tarafından kodlanır, sitoplazmada sentezlenir ve mitokondriye aktarılır (El-Hattab ve ark., 2017). PTEN ile indüklenen varsayılan kinaz 1 (PINK1), DJ-1, α -sinüklein, lösin bakımından zengin tekrar kinaz 2 (LRRK2) ve parkin dahil olmak üzere PH ile ilişkili olduğu bildirilen proteinler ya mitokondriyel proteinlerdir veya mitokondri ile ilişkilidir (Dodson ve Guo, 2007).

2.MİTOKONDRİYEL İŞLEV BOZUKLUĞU

Mitokondriyel işlev bozukluğu 30 yılı aşkın süredir PH'de nörodejenerasyon ile ilişkilendirilmiştir ve hastalığının merkezinde yer alır. PH ile ilişkili mitokondriyel işlev bozukluğu, bozulmuş mitokondriyel biyogenez, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artan salınımı, kusurlu mitofaji ve kaçakçılığı, elektron taşıma zincirleri (ETC) disfonksiyonu, mitokondriyel dinamiklerdeki değişiklikler, kalsiyum (Ca²⁺) dengesizliği, nöroinflamasyon dahil olmak üzere çeşitli moleküler olaylar ve muhtemelen mitokondriyel homeostaz üzerindeki olası dolaylı etkiler ile kendini göstermektedir (Prasuhn et al. 2021).

Mitokondriyel hasarın SNPC'deki dopaminerjik nöronların dejeneratif süreçleri ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (Rocha ve ark. 2018). Hücresel enerji metabolizmasındaki önemli rolüne ek olarak, mitokondrinin

kaspaz kaskadlarının aktivasyonu ile apoptozu modüle ettiği uzun zamandır bilinmektedir (Hauser ve Hastings 2013). Mitokondriyal hasardan sonra sitokrom C'nin salınması kaspaz-3 aktivasyonunda rol oynamaktadır (Li et al. 1997).

PH ailesel genlerinden olan PTEN ile indüklendiği varsayılan kinaz 1 (PINK1) ve parkinin (PRKN) mitokondriyal bozulmaya (mitofajiye) aracılık etmedeki rolünün keşfi, bu sürecin PH etiyojisindeki önemini yeniden doğrulamıştır. Ayrıca SNCA, LRRK2 ve CHCHD2 gibi PH ile ilişkili genlerin mitokondriyal işlev bozukluğundaki rolü ile ilgili gelişmeler PH'da mitokondriyal terapötik olarak hedeflemek için fırsatlar açar (Malpartida ve ark., 2021).

MtDNA genetik varyasyonunun nörodejeneratif hastalık etiyojisinde rolü vardır. MtDNA onarım mekanizmaları daha ilkel olduğu için mtDNA, nükleer DNA'ya kıyasla mutasyonlara daha duyarlıdır. mtDNA mutasyonları hücreler içinde ve germ hattında birikebilir (Wei ve ark., 2017). Ayrıca, nörodejeneratif hastalıkları olan hastaların BOS'unda anormal miktarlarda mtDNA bulunmuştur (Gambardella ve ark., 2019).

3.MİTOKONDRIYEL İŞLEV BOZUKLUĞUNU HEDEFLEYEN TERAPÖTİKLER

Mitokondrinin PH'nın ilerlemesiyle nasıl bozulduğunu anlamak, hasarın ilerlemesini durdurmak hatta etkilenen organelleri değiştirmeye çalışmak yeni terapötik müdahaleler geliştirmenin anahtarıdır. Merkezi sinir sistemindeki (CNS) sağlıklı ve hasarlı hücreler arasındaki mitokondri değişimine ve yapay mitokondriyal transfer/transplantın (AMT) terapötik kullanımına ilişkin yeni ve heyecan verici kanıtlar, PH için yenilikçi terapötik prosedürler geliştirmek için bu organelin geri dönüşünü işaret etmiştir (Zambrano ve ark., 2022). Hücre içi mitokondrinin fonksiyon kaybı, mitofaji aracılığıyla değişen degradasyon ve diğer organeller/proteinler ile etkileşim PH ile ilişkilendirilmiştir (Chen ve ark., 2019).

Hüresiz dolaşan mtDNA (ccf-mtDNA) vücut sıvılarında saptanabilir ve bunların BOS'taki varlığı hem tam hücre dışı mitokondri hem de hücre dışı mitokondriyal fragmanlarla ilişkilendirilebilir (Caicedo ve ark., 2021a). PH CSF'de ccf-mtDNA seviyelerinde önemli bir azalmanın tedavinin başlangıcı, tipi ve hatta süresi ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (Lowes ve ark., 2020).

4.PARKINSON HASTALIĞINDA MİTOKONDRIYAL ETS KOMPLEKS BOZUKLUKLARINA KARŞI DOĞAL NÖROKORUYUCU BİLEŞİKLER

4.1. L-theanine (γ-glutamiletamid)

Protein olmayan bir aminoasittir ve çayda bol miktarda bulunur (Deb ve ark., 2019). L-theanine'in çeşitli mekanizmalar aracılığıyla mitokondriyal

kompleks II (süksinat dehidrojenaz) aktivitesini arttırdığı ve bu nedenle nöroprotektif aktiviteye sahip olduğunu bildirilmiştir (Li ve ark., 2017)

4.2. Isırgan otu (*Urtica dioica*)

Isırgan otu olarak da bilinen *Urtica dioica*, antioksidan, anti-inflamatuvar ve anti-kanser özelliklere sahip yaygın olarak kullanılan tıbbi bir bitkidir. (Akbay ve ark., 2003). Isırgan otunun nörokoruyucu etkisi, bir hayvan deneyinde 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin (MPTP)'e karşı araştırılmış ve yapılan çalışmada ısırgan otunun Minosiklin (30mg/kg) kombinasyonunun kompleksler I, II, III ve IV'deki fonksiyon bozukluğunu önemli ölçüde zayıflattığı rapor edilmiştir. (Bisht ve ark., 2017).

4.3. Kafein

Kafein en yaygın kullanılan psikostimulandır ve çay, kahve, kakao ve çeşitli enerji ve alkolsüz içeceklerde bulunur (Xu vd., 2015). Kafein; mitokondriyal koruma, oksidatif stres, inflamasyonun azaltılması ve apoptozun engellenmesi gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla PH için tedavi edici bir ajan olarak kabul edilebilir. Yapılan bir çalışmada, kafeinin mitokondriyal komplekslerin (I, II ve III) aktivitesini onarabildiği gösterilmiştir (Mishra ve Kumar, 2014).

4.4. Kuersetin

Kuersetin bitkilerdeki başlıca flavonoidlerden biridir ve meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunur. Kuersetin'in, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri ve kan-beyin bariyerini geçme yeteneğinden dolayı, nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için terapötik bir potansiyeli vardır (Ansari et al. 2009). Son yıllarda yapılan bir çalışmada rotenon indüklü kompleks I hasarını doza bağlı bir şekilde hafifletebileceği bildirilmiştir (Ay ve ark., 2017).

4.5. Silibinin

Silibinin, hepatoprotektif ve nöroprotektif olarak bilinir. Bu polifenolik flavonoidin etkisi MPTP'ye karşı araştırılmış ve silibinin belirli dozlarının mitokondriyal kompleksler II, IV ve V'nin aktivitesini arttırdığı ve bu nedenle mitokondriyal koruyucu etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir. (Geed ve ark., 2014).

4.6. Rosmarinik Asit

Rosmarinik asit, tıbbi bitkilerin çoğunda bulunan bir polifenolik bileşik olup birçok çalışmada koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu polifenolün, MPP+ aracılı mitokondriyal kompleks I inhibisyonunu tamamen bloke ettiği gösterilmiştir. (Du ve ark., 2010).

4.7. Kurkumin

Kurkumin, doğal bir polifenoldür ve *Curcuma longa* (zerdeçal) rizomlarının ana maddesidir (Bagheri ve ark., 2020). Fareler ile yapılan bir

çalışmada kompleks II aktivitesini düşüren rotenon maddesine karşı, kurkuminin farklı dozlarda mitokondriyal toksisite etkisini hafiflettiği ve kompleks II aktivitesini de arttırdığı gösterilmiştir (Khatrı ve Juvekar, 2016).

4.8. Ginseng

Ginseng, en tanınmış Çin tıbbi bitkilerinden biri olarak son yıllarda popülerlik kazanmıştır. Ginseng'in mtDNA içeriğini arttırdığı ve mitokondriyal solunum kompleksi I için koruyucu etki gösterdiği önceki çalışmalarda bildirilmiştir (Liu ve ark., 2020).

4.9. Baicalein

Baicalein, *Scutellaria baicalensis*'in köklerinden elde edilen ve inflamasyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan geleneksel bir Çin bitkisel ilacıdır. Yapılan in vivo çalışmalarda baicalein'in kompleks I aktivitesini onarabildiği rapor edilmiştir (Zhang ve ark., 2017).

4.10. Embelin

Embelin, benzokinon olarak bilinir ve *Embelia ribes*'de bulunan meyvelerin ana aktif maddesidir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada MPP+ indüklü PH'de olumlu etkiler gözlenmiştir. Bu etkide MPP+ uygulamasını takiben NAD/NADH oranında önemli bir düşüş olduğu bunun da mitokondriyal kompleks I tamirine işaret ettiği rapor edilmiştir (Rao ve ark., 2020).

5. PARKİNSON HASTALIĞINDA MITOKONDRIYAL ETS KOMPLEKS BOZUKLUKLARINA KARŞI DOĞAL NÖROKORUYUCU BİLEŞİKLER

Hem ailesel hem de sporadik PH'de mitokondriyal fonksiyonu iyileştirmeye yönelik çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Mitofajinin artırılması, PH'deki genel bozulmaya dair artan kanıtlar nedeniyle etkili bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır (Park ve ark., 2018).

Mitokondriyal biyogenezin artırılması, nöronları sağlıklı mitokondri ile yenilemek için başka bir stratejidir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma BG-12'nin farelerde ve insanlarda transkripsiyon faktörü nükleer faktör benzeri 2 (NRF2) yoluyla mitokondriyal biyogenezi artırarak faydalı etki gösterdiğini kanıtlamıştır (Hayashi ve ark., 2017). NRF2 yolunun bir başka aktivatörü olan sentetik triterpenoidler, MPTP'ye karşı dopaminerjik nöronların korunmasını göstermiştir (Kaidery ve ark., 2013).

Gen terapisi, doğrudan işlevsel olarak bozulmuş veya hastalık semptomlarını hafifletme yeteneğine sahip hücre popülasyonlarını genetik olarak değiştirerek bir hastalığı tedavi etmeyi amaçlayan, hızla gelişen bir genom düzenleme teknolojisidir. PH'de gen terapisi, mitokondriyal yoldaki nörodejenerasyonu önleyen anahtar unsurları hedeflemek için tasarlanmıştır. PGC-1 α , mitokondriyal biyogenez ve antioksidan yanıt için gerekli olan çeşitli genlerin ekspresyonunu pozitif olarak düzenleyen bir transkripsiyonel

aktivatördür. PH'de PGC-1 α düzeyi azaldığından PGC-1 α , PH müdahalelerinde nörokoruyucu için umut verici bir terapötik hedef haline gelmiştir (Jo ve ark., 2021).

Genom çapında yapılan bir çalışma, mitokondriyal biyogenezin ana kontrolörü olan PGC-1 α 'nın ekspresyonunun, kontrollere kıyasla PH modellerinde azaldığını göstermiş; bu, PH'nin patogenezinde mitokondriyal biyogenezin rolünü doğrulamıştır (Yazar ve ark., 2021). Mitokondriyal biyogenezin düzenlemek için başka yaklaşımlar hedeflenebilse de AMPK-SIRT1-PGC-1 α ekseninin hedeflenmesi mitokondriyal biyogenezin arttırmanın en önemli yolu olacaktır (Chandra ve ark., 2019).

Mitofaji, PH'nin patofizyolojisinde önemlidir. Ultrayapısal bir çalışma, Lewy cisimcikli demans (LBD) ve PH hastalarının nöronlarında mitofaji birikimini göstermiştir (Hou ve ark., 2018). Parkin ve PINK1 genleri, otozomal resesif PH ve ara mitofajinin temel nedenleridir (Gan ve ark., 2022). Çalışmalar, selastrolün bir PH hücre modelinde dopaminerjik nöron ölümünü azalttığını ve bir PH hayvan modelinde PINK1'in yukarı regülasyonu ve gelişmiş mitofaji yoluyla nörodejenerasyonu inhibe ettiğini göstermiştir (Lin ve ark., 2020). Mitofajiyi arttırmak PH'de anlamlı bir terapötik yaklaşımdır (Aman ve ark., 2020).

Mitokondriyal terapötiklerin şüphesiz PH'nin ilerlemesi üzerinde olumlu bir etkisi vardır. Ancak bu yaklaşımlar sadece semptomatik tedaviye izin vermekte ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan ciddi sakatlık ve yaşam kalitesinde belirgin azalmayı önlememektedir.

Mitokondrinin patofizyolojik ağındaki değişiklikler hastalığa yol açabileceğinden, çeşitli terapötik yaklaşımlar PH'nin olası mitokondriyal etiyojisine odaklanır; yine de bu ağlar arasındaki etkileşimlerin kesin mekanizması tam olarak anlaşılammıştır (Borsche ve ark., 2021). PH'ye yönelik klinik araştırmalar bugüne kadar sınırlı bir başarı elde etmiş ve PH'nin ilerlemesini baskılayacak veya yavaşlatacak etkili nöroprotektif tedaviler hala bulunamamıştır. Klinik araştırmalardaki başarı eksikliği, PH'deki moleküler yolakların ve hedeflerin tam olarak anlaşılmasına, hasta popülasyonlarının heterojenliğine, ilaç etkinliğini izlemek için yeterli biyobelirteçlerin bulunmamasına, bağlanabilir. Gonzalez-Rodriguez ve ark., tarafından 2021'de yayınlanan önemli bir çalışma, bir profaz PH modelini simüle eden ilk çalışma olmasının yanı sıra, mitokondriyal fonksiyona verilen basit hasarın hayvanlarda PH patogenezinin tam olarak simüle edebileceğini gösteren ilk çalışma olmuştur. Bu, mitokondriyal disfonksiyonun PH'nin başlangıcından önce meydana geldiğini ve bu nedenle mitokondriyi hedeflemenin, potansiyel olarak PH'nin ilerlemesini mümkün olan en erken aşamada yavaşlatma fırsatı sağlayabileceğini öne sürmüştür (Gonzalez-Rodriguez ve ark., 2021). Bu nedenle, en kritik zorluklardan biri, yeni terapötik stratejilerin daha erken başlatılmasına olanak sağlayacak olan PH'nin prodromal aşamalarına yönelik biyobelirteçlerin tanımlanmasıdır.

6. SONUÇ

PH, farklı bireysel katkılarla kalıtsal ve çevresel faktörlerin karışımından kaynaklanan karmaşık bir hastalıktır. Bu faktörlerden mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, PH'nin patofizyolojisi açısından kritik öneme sahiptir ve bunun hem ailesel hem de sporadik PH'de önemli bir rol oynadığına dair giderek artan kanıtlar vardır. PH'ye katkıda bulunan mitokondri ile ilişkili yeni genlerin tanımlanması, mitokondriyal disfonksiyonun ardındaki moleküler süreçlere ve bunun nörodejenerasyon üzerindeki etkisine dair bilgilerimizi geliştirmektedir. Bu alandaki hızlı ilerlemeler sayesinde, Parkinson tedavisinde mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu hedeflemek artık mümkündür. Her ne kadar bazı ilaç adayları son klinik çalışmalarda başarısız olsa da yeni keşfedilen molekülleri hedef alan diğer ilaçların ümit verici klinik öncesi sonuçları nedeniyle, gelecekte başarılı Parkinson tedavileri için umutlar artmaktadır. Ailesel ve sporadik PH'nin gelişiminde mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun patojenik rolü ve bunun altında yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır.

KAYNAKÇA

- Akbay, P., Basaran, A. A., Undeger, U., Basaran, N. (2003). In vitro immunomodulatory activity of flavonoid glycosides from *Urtica dioica* L. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 17(1), 34-37.
- Aman, Y., Ryan, B., Torsetnes, S. B., Knapskog, A. B., Watne, L. O., McEwan, W. A., Fang, E. F. (2020). Enhancing mitophagy as a therapeutic approach for neurodegenerative diseases. *International Review of Neurobiology*, 155, 169-202.
- Ansari, M. A., Abdul, H. M., Joshi, G., Opii, W. O., Butterfield, D. A. (2009). Protective effect of quercetin in primary neurons against A β (1–42): relevance to Alzheimer's disease. *The Journal of nutritional biochemistry*, 20(4), 269-275.
- Ay, M., Luo, J., Langley, M., Jin, H., Anantharam, V., Kanthasamy, A., Kanthasamy, A. G. (2017). Molecular mechanisms underlying protective effects of quercetin against mitochondrial dysfunction and progressive dopaminergic neurodegeneration in cell culture and MitoPark transgenic mouse models of Parkinson's Disease. *Journal of neurochemistry*, 141(5), 766-782.
- Bagheri, H., Ghasemi, F., Barreto, G. E., Rafiee, R., Sathyapalan, T., Sahebkar, A. (2020). Effects of curcumin on mitochondria in neurodegenerative diseases. *Biofactors*, 46(1), 5-20.
- Beal, M. F. (2003). Mitochondria, oxidative damage, and inflammation in Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 991(1), 120-131.
- Bisht, R., Joshi, B. C., Kalia, A. N., Prakash, A. (2017). Antioxidant-rich fraction of *urtica dioica* mediated rescue of striatal mito-oxidative damage in MPTP-induced behavioral, cellular, and neurochemical alterations in rats. *Molecular Neurobiology*, 54, 5632-5645.
- Borsche, M., Pereira, S. L., Klein, C., Grünewald, A. (2021). Mitochondria and Parkinson's disease: clinical, molecular, and translational aspects. *Journal of Parkinson's disease*, 11(1), 45-60.
- Björkholm, P., Ernst, A. M., Hagström, E., Andersson, S. G. (2017). Why mitochondria need a genome revisited. *FEBS letters*, 591(1), 65-75.
- Caicedo, A., Zambrano, K., Sanon, S., Gavilanes, A. W. (2021). Extracellular mitochondria in the cerebrospinal fluid (CSF): Potential types and key

- roles in central nervous system (CNS) physiology and pathogenesis. *Mitochondrion*, 58, 255-269.
- Chandra, G., Sheno, R. A., Anand, R., Rajamma, U., Mohanakumar, K. P. (2019). Reinforcing mitochondrial functions in aging brain: An insight into Parkinson's disease therapeutics. *Journal of chemical neuroanatomy*, 95, 29-42.
- Chen, T., Yang, Y. F., Luo, P., Liu, W., Dai, S. H., Zheng, X. R., ... Jiang, X. F. (2013). Homer1 knockdown protects dopamine neurons through regulating calcium homeostasis in an in vitro model of Parkinson's disease. *Cellular signalling*, 25(12), 2863-2870.
- Chen, T., Zhu, J., Zhang, C., Huo, K., Fei, Z., Jiang, X. F. (2013). Protective effects of SKF-96365, a non-specific inhibitor of SOCE, against MPP⁺-induced cytotoxicity in PC12 cells: potential role of Homer1. *PLoS One*, 8(1), e55601.
- Chen, C., Turnbull, D. M., Reeve, A. K. (2019). Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease—cause or consequence?. *Biology*, 8(2), 38.
- Deb, S., Dutta, A., Phukan, B. C., Manivasagam, T., Thenmozhi, A. J., Bhattacharya, P., ... Borah, A. (2019). Neuroprotective attributes of L-theanine, a bioactive amino acid of tea, and its potential role in Parkinson's disease therapeutics. *Neurochemistry international*, 129, 104478.
- Dodson, M. W., & Guo, M. (2007). Pink1, Parkin, DJ-1 and mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Current opinion in neurobiology*, 17(3), 331-337.
- Dorsey, E. R., & Bloem, B. R. (2018). The Parkinson pandemic—a call to action. *JAMA neurology*, 75(1), 9-10.
- Drose, S., & Brandt, U. (2008). The mechanism of mitochondrial superoxide production by the cytochrome bc1 complex. *Journal of Biological Chemistry*, 283(31), 21649-21654.
- Du, T., Li, L., Song, N., Xie, J., Jiang, H. (2010). Rosmarinic acid antagonized 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺)-induced neurotoxicity in MES23.5 dopaminergic cells. *International journal of toxicology*, 29(6), 625-633.
- El-Hattab, A. W., Craigen, W. J., Scaglia, F. (2017). Mitochondrial DNA maintenance defects. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1863(6), 1539-1555.

- Gambardella, S., Limanaqi, F., Ferese, R., Biagioni, F., Campopiano, R., Centonze, D., Fornai, F. (2019). ccf-mtDNA as a potential link between the brain and immune system in neuro-immunological disorders. *Frontiers in immunology*, 10, 1064.
- Gan, Z. Y., Callegari, S., Cobbold, S. A., Cotton, T. R., Mlodzianoski, M. J., Schubert, A. F., ... Komander, D. (2022). Activation mechanism of PINK1. *Nature*, 602(7896), 328-335.
- Geed, M., Garabadu, D., Ahmad, A., Krishnamurthy, S. (2014). Silibinin pretreatment attenuates biochemical and behavioral changes induced by intrastriatal MPP+ injection in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 117, 92-103.
- González-Rodríguez, P., Zampese, E., Stout, K. A., Guzman, J. N., Ilijic, E., Yang, B., ... Surmeier, D. J. (2021). Disruption of mitochondrial complex I induces progressive parkinsonism. *Nature*, 599(7886), 650-656.
- Hauser, D. N., & Hastings, T. G. (2013). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease and monogenic parkinsonism. *Neurobiology of disease*, 51, 35-42.
- Hayashi, G., Jasoliya, M., Sahdeo, S., Saccà, F., Pane, C., Filla, A., ... Cortopassi, G. (2017). Dimethyl fumarate mediates Nrf2-dependent mitochondrial biogenesis in mice and humans. *Human molecular genetics*, 26(15), 2864-2873.
- Helley, M. P., Pinnell, J., Sportelli, C., Tieu, K. (2017). Mitochondria: a common target for genetic mutations and environmental toxicants in Parkinson's disease. *Frontiers in genetics*, 8, 177.
- Hou, X., Fiesel, F. C., Truban, D., Castanedes Casey, M., Lin, W. L., Soto, A. I., ... Springer, W. (2018). Age-and disease-dependent increase of the mitophagy marker phospho-ubiquitin in normal aging and Lewy body disease. *Autophagy*, 14(8), 1404-1418.
- Jo, A., Lee, Y., Kam, T. I., Kang, S. U., Neifert, S., Karuppagounder, S. S., ... Shin, J. H. (2021). PARIS farnesylation prevents neurodegeneration in models of Parkinson's disease. *Science translational medicine*, 13(604), eaax8891.
- Kaidery, N. A., Banerjee, R., Yang, L., Smirnova, N. A., Hushpilian, D. M., Liby, K. T., ... Thomas, B. (2013). Targeting Nrf2-mediated gene transcription by extremely potent synthetic triterpenoids attenuate dopaminergic neurotoxicity in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Antioxidants & redox signaling*, 18(2), 139-157.

- Khatri, D. K., & Juvekar, A. R. (2016). Neuroprotective effect of curcumin as evinced by abrogation of rotenone-induced motor deficits, oxidative and mitochondrial dysfunctions in mouse model of Parkinson's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 150, 39-47.
- Li, P., Nijhawan, D., Budihardjo, I., Srinivasula, S. M., Ahmad, M., Alnemri, E. S., Wang, X. (1997). Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell*, 91(4), 479-489.
- Li, P. A., Hou, X., Hao, S. (2017). Mitochondrial biogenesis in neurodegeneration. *Journal of neuroscience research*, 95(10), 2025-2029.
- Lin, M. W., Lin, C. C., Chen, Y. H., Yang, H. B., Hung, S. Y. (2019). Celastrol inhibits dopaminergic neuronal death of Parkinson's disease through activating mitophagy. *Antioxidants*, 9(1), 37.
- Liu, M., Yu, S., Wang, J., Qiao, J., Liu, Y., Wang, S., Zhao, Y. (2020). Ginseng protein protects against mitochondrial dysfunction and neurodegeneration by inducing mitochondrial unfolded protein response in *Drosophila melanogaster* PINK1 model of Parkinson's disease. *Journal of ethnopharmacology*, 247, 112213.
- Lowes, H., Pyle, A., Santibanez-Koref, M., Hudson, G. (2020). Circulating cell-free mitochondrial DNA levels in Parkinson's disease are influenced by treatment. *Molecular neurodegeneration*, 15, 1-8.
- Malpartida, A. B., Williamson, M., Narendra, D. P., Wade-Martins, R., Ryan, B. J. (2021). Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's disease: from mechanism to therapy. *Trends in biochemical sciences*, 46(4), 329-343.
- Mandemakers, W., Morais, V. A., De Strooper, B. (2007). A cell biological perspective on mitochondrial dysfunction in Parkinson disease and other neurodegenerative diseases. *Journal of cell science*, 120(10), 1707-1716.
- Mishra, J., & Kumar, A. (2014). Improvement of mitochondrial NAD⁺/FAD⁺-linked state-3 respiration by caffeine attenuates quinolinic acid induced motor impairment in rats: implications in Huntington's disease. *Pharmacological Reports*, 66, 1148-1155.
- Newmeyer, D. D., & Ferguson-Miller, S. (2003). Mitochondria: releasing power for life and unleashing the machineries of death. *Cell*, 112(4), 481-490.

- Park, J. S., Davis, R. L., Sue, C. M. (2018). Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: new mechanistic insights and therapeutic perspectives. *Current neurology and neuroscience reports*, 18, 1-11.
- Prasuhn, J., Davis, R. L., Kumar, K. R. (2021). Targeting mitochondrial impairment in Parkinson's disease: challenges and opportunities. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 615461.
- Rao, S. P., Sharma, N., Kalivendi, S. V. (2020). Embelin averts MPTP-induced dysfunction in mitochondrial bioenergetics and biogenesis via activation of SIRT1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1861(3), 148157.
- Rocha, E. M., De Miranda, B., Sanders, L. H. (2018). Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*, 109, 249-257.
- Wang, E. S., Zhang, X. P., Yao, H. B., Wang, G., Chen, S. W., Gao, W. W., ... Ji, Y. D. (2014). Tetranectin knockout mice develop features of Parkinson disease. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 34(2), 277-287.
- Wei, W., Keogh, M. J., Wilson, I., Coxhead, J., Ryan, S., Rollinson, S., ... Chinnery, P. F. (2017). Mitochondrial DNA point mutations and relative copy number in 1363 disease and control human brains. *Acta neuropathologica communications*, 5, 1-8.
- Xu, F., Liu, P., Pekar, J. J., Lu, H. (2015). Does acute caffeine ingestion alter brain metabolism in young adults?. *Neuroimage*, 110, 39-47.
- Yazar, V., Kang, S. U., Ha, S., Dawson, V. L., Dawson, T. M. (2021). Integrative genome-wide analysis of dopaminergic neuron-specific PARIS expression in *Drosophila* dissects recognition of multiple PPAR- γ associated gene regulation. *Scientific reports*, 11(1), 21500.
- Zambrano, K., Barba, D., Castillo, K., Noboa, L., Argueta-Zamora, D., Robayo, P., ... Gavilanes, A. W. (2022). Fighting Parkinson's disease: The return of the mitochondria. *Mitochondrion*, 64, 34-44.
- Zhang, X., Du, L., Zhang, W., Yang, Y., Zhou, Q., Du, G. (2017). Therapeutic effects of baicalein on rotenone-induced Parkinson's disease through protecting mitochondrial function and biogenesis. *Scientific reports*, 7(1), 9968.

BÖLÜM 6

PARKİNSON HASTALIĞINDA DERİN BEYİN STİMÜLASYONUNDA KULLANILAN HEDEF NOKTALARIN ANATOMİSİ VE KOMŞULUKLARI

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ÖMERLİ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13123338>

¹ Nuh Naci Yazgan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi , Anatomi Bölümü, Kayseri, Türkiye.
aomerli@nny.edu.tr , Orcid ID: 0000-0003-3693-6997

GİRİŞ

Parkinson hastalığı, beyinde dopaminerjik nöron kaybıyla karakterize edilen bir nörodejeneratif hastalıktır. Motor semptomları arasında titreme, kas sertliği, hareketlerde yavaşlama ve dengesizlik yer alır. Derin beyin stimülasyonu (DBS), bu semptomları kontrol altına almayı amaçlar ve yaşam kalitesini artırabilir.

Parkinson hastalığında derin beyin stimülasyonu (DBS), multidisipliner bir ekip tarafından yönetilen bir tedavi seçeneğidir. Bu tedavi, ilaçların yetersiz kaldığı veya ciddi yan etkilere neden olduğu durumlarda düşünülmektedir. Subtalamik nukleus hedeflenen DBS, titreme, sertlik ve yavaş hareket gibi belirtileri iyileştirebilir ve ilaç dozlarını azaltma fırsatı sunabilir. Globus pallidus stimülasyonu, özellikle şiddetli yürüme bozukluğu olan hastalarda diğer bölgelere göre daha iyi sonuçlar verebilir. Araştırmalar, Parkinson hastalarında DBS'nin farklı beyin bölgelerine yönelik yeni hedeflerin potansiyelini de değerlendirmektedir.

1.PARKİNSON HASTALIĞI NEDİR?

Parkinson hastalığı (PH), motor ve motor dışı belirtilerle tanımlanan yaygın bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalık, substantia nigra'nın pars compacta bölgesinde dopaminerjik nöron kaybı ve bu nöronların corpus striatum'a (nucleus caudatus ve putamen) olan bağlantılarının bozulmasıyla ilerler. PH'nin başlıca motor semptomları arasında titreme, sertlik, hareketlerde yavaşlama (akinezi) ve postural dengesizlik yer alır. Bu motor belirtiler, hastalar arasında farklı şekillerde ortaya çıkabilir ve zamanla değişebilir. Fenotipik olarak, bir PH hastası herhangi bir zamanda titreme baskın, sertlik-akinetik (genellikle postural dengesizlik ve yürüme bozuklukları ile birlikte) veya ara tip olarak sınıflandırılabilir. PH'nin motor dışı belirtileri arasında kabızlık, depresyon, ağrı, uyku bozuklukları, koku kaybı ve hastalığın ileri evrelerinde bilişsel gerileme ve otonomik disfonksiyon yer alır (Hariz ve ark., 2022; Lees ve ark., 2009).

2.DERİN BEYİN STİMÜLASYONU NEDİR?

Günümüzde, hareket bozukluklarının cerrahi tedavisinde yaygın olarak kullanılan derin beyin stimülasyonu (DBS), stereotaktik yöntemlerle beyindeki belirli bölgelere yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla anormal elektriksel aktiviteleri baskılayarak ilaç tedavileriyle yeterince kontrol altına alınamayan semptomları hafifletmeyi hedefler. Özellikle Parkinson hastalığı, distoni ve esansiyel tremor gibi durumlarda etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Son yıllarda, DBS'nin epilepsi, depresyon ve obsesif-kompulsif bozukluk gibi nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda kullanımını artmaktadır ve bu tedavi yöntemi birçok hasta için tercih edilmektedir (Dere ve ark., 2020).

3.PARKİNSON HASTALIĞINDA DERİN BEYİN STİMÜLASYONU NEDİR?

Parkinson hastalığı için derin beyin stimülasyonu (DBS), hareket bozuklukları nörologları, fonksiyonel nöroşirürjistler, DBS uzmanı hemşireler ve nöropsikologları içeren çok disiplinli bir ekip tarafından yürütülen doğru hasta seçimi, cerrahi hassasiyet, ameliyat sonrası yönetim ve uzun vadeli takip ile hastaların sonuçlarını ve yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmayı amaçlar. İlaç tedavisinin yeterli olmadığı veya ciddi yan etkilere neden olduğu durumlarda, DBS uygun hastalar için etkili bir nöroşirürjik seçenek olabilir.

Subtalamik nukleus hedef olarak uygulanan DBS, Parkinson hastalığında dopaminerjik tedaviye duyarlı titreme, sertlik ve bradikinezi gibi belirtilerde iyileşmeye sebep olarak, cerrahi sonrası ilaç dozunu azaltma olanağı sağlar (Ünal ve ark., 2018). Subtalamik nukleus DBS'de düşük ses volümünde ve vokal tremor'da düzelme gözlemlenmiş fakat çoğu hastada kelimelerin anlaşılabilirliği bozulmuştur. DBS tedavisi alan Parkinson hastalarında konuşma ve ses bozuklukları, medikal tedavi alanlara göre anlamlı derecede daha kötüdür. DBS'nin yaygın yan etkilerinden biri, hedeflenen beyin alanına bağlı olarak konuşma güçlükleri (disartri) olabilir (Picillo ve ark., 2016). Bu konuşma bozuklukları, stimülasyonun komşu alanlara yayılması ve pallidofugal, serebellotalamik ve kortikobulber lifleri etkilemesi nedeniyle oluşabilir (Tsuboi ve ark., 2015).

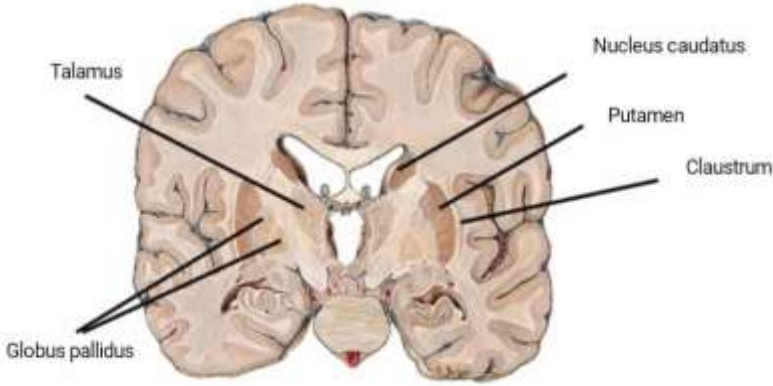
DBS, genellikle ekstremitelerde semptomlarında uzun süreli iyileşme sağlayabilmesine karşın hastalığın ileri evrelerinde gövde ve dengeyle ilgili olmayan semptomlarda etkisi azalabilir. Parkinson hastalığının başlangıcından yaklaşık 15 sene sonra yürüme ve denge bozuklukları ortaya çıkar (Fasano ve ark., 2012). Derin beyin stimülasyonunun yürüme ve donma gibi aksiyal semptomlara etkisi değişkenlik gösterir (Pötter-Nerger ve ark., 2013). Subtalamik nukleus ve globus pallidus medialis stimülasyonu ile yürümede düzelme olduğunu bildiren çalışmalar vardır (Deuschl ve ark., 2006). Bu iki çekirdek dışında pedinkülopontin nukleus (PPN), zona inserta ve substantia nigra pars retikülata Aksiyal semptomları hafifletmek için yeni DBS hedefleri olarak denenmektedir (Ünal ve ark., 2018).

Globus pallidus DBS yürüme fonksiyonunu diğer alanlara göre daha iyi koruduğu için şiddetli yürüme bozukluğu olan hastalarda stimülasyon için anatomik hedef olarak GP önerilir (Fasano ve ark., 2015).

4.DB S UYGULANAN ANATOMİK HEDEFLER NELERDİR?

Derin beyin stimülasyonunda (DBS) esas prensip, fonksiyonu ve bağlantılarına göre belli anatomik alanların aktivitesini düzenleyerek bu alan deformasyonlarının neden olduğu semptomların iyileşmesini sağlamaktır (Baydın, 2021). Bu yöntem, anatomik yapılar ile işlev arasındaki sıkı ilişkiyi vurgular. DBS'nin etkinliği, bazal ganglion-talamus

devresinde hedeflenen beyin bölgesine bağlıdır. Bazal ganglionlar, ön ve orta beyinde bulunan ve korteksten gelen bilgileri değerlendirip tekrar kortekse ileten bir grup çekirdektir. Bu süreç, öğrenilmiş hareket paternlerinin yürütülmesi ve sürdürülmesine olanak tanır. Basal çekirdekler telencephalonun derininde talamus ile beyaz cevher arasında bulunan gri cevher kitleleridir. Motor sistemin bir bileşeni olarak, hareketlerin düzenlenmesinde, istemli hareketlerin başlatılmasında ve bu hareketlerle ilişkili olarak duruş kontrolünde önemli bir rol oynarlar. Bazal çekirdekler; nucleus caudatus, nucleus lentiformis, claustrum, corpus amygdaloideum, nucleus subthalamicus ve substantia nigra'dır (Elhan ve ark., 2006; Arifoğlu, 2022). (Şekil 1)



Şekil 1: Beyin transvers kesitte basal ganglionların yerleşimi (Sobotta, 2006)

4.1.Nucleus Caudatus

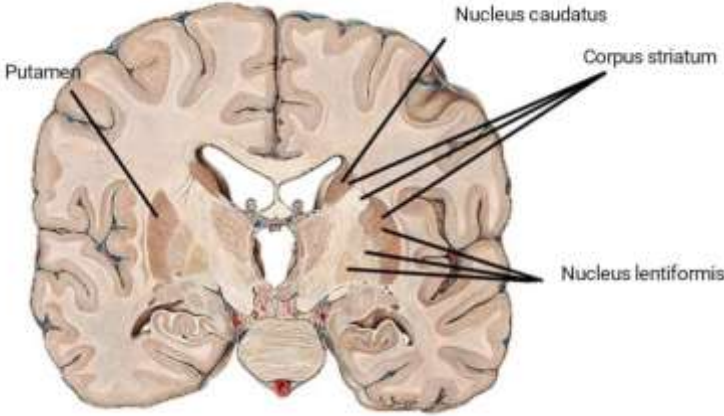
Lateral ventriküllerin pars centralisinin tabanında, thalamusun dış tarafında, lateral ventriküllerin cornu frontalesinin dış tarafında bulunur. Nucleus caudatus; caput, corpus ve cauda olmak üzere üç bölüme ayrılır. Caput, nuc. caudatus'un ön bölümündeki en kalın kısmıdır ve lateral ventriküllerin ön boynuzunun dış duvarını oluşturur. Aşağı tarafta nuc. lentiformisin bir bölümü olan putamen ile devam eder. Putamenle birleşme yerinin yukarı bölümünde gri cevher sütunları capsula interna içerisinden geçer. Bu yapıya çizgili görünümünden dolayı *striatum* denilir. Corpus nuc. caudatus for. interventriculare hizasından başlar ve thalamusun arka hizasına kadar arkaya ve dışa doğru incelererek uzanır. 3. ventrikülün pars centralisinin tabanının dış kısmında yer alır. Cauda; nuc. caudatus'un thalamusun arka ucu hizasında başlayan aşağı doğru uzanan ince uzun son bölümüdür. (Elhan ve Arıncı, 2006; Yıldırım, 2020)

Nuc. caudatusun ön alt tarafında ventral striatumu oluşturan nuc. accumbens ve tuberculum olfactorium adı verilen ve bağımlılık yapacak ödül mekanizması ile ilgili olduğu düşünülen yapılar yer alır.

4.2.Nucleus Lentiformis

Nucleus caudatus ve thalamusun ventralinde yerleşim gösterir. Beyin transvers kesitinde mercek şeklinde görünen nucleus lentiformis, ince bir beyaz cevher kitlesi ile iki bölüme ayrılır. Lateral tarafta bulunan, büyük olan koyu renkli bölümüne putamen, medialde bulunan daha açık renkli görünen ve iki parçadan oluşan bölümüne ise globus pallidus denir. (Şekil 2)

Nuc. Lentiformis ve Nuc. Caudatus'a birlikte 'Corpus striatum' ismi verilir. Ekstrapiramidal sistem içinde motor aktivite ile ilgilidir (Elhan ve Arıncı, 2006).



Şekil 2: Beyin transvers kesitte basal ganglionların yerleşimi ve komşulukları (Sobotta, 2006)

4.2.1.Putamen

Putamen; ön tarafında capsula interna'nın crus anterius parçası ile nuc. caudatus'dan ayrılmıştır. Çizgi şeklinde görünen gri cevher sütunları ön kısmında Putamen ile nuc. caudatusu birleştirir. Çizgili görünen bu iki yapıya 'striatum' denilir. Nucleus lentiformisin transvers kesitinde globus pallidustan daha koyu renkli görülen putamenin dış yüzü konvektir. Putamenden laterale doğrusırasıyla; capsula externa, claustrum, capsula extrema ve insula bulunur. Hareketin düzenlenmesi ve farklı öğrenme türlerinin kolaylaştırılmasında rol oynar (Arifoğlu, 2022).

4.2.2. Globus Pallidus

Nucleus lentiformisin iç tarafta bulunan, daha açık renkli bölümü olan globus pallidus; önde capsula interna crus anterior ile nuc. caudatus'dan, lateralde lamina medullaris lateralis vasitasıyla putamen'den ve capsula interna crus posterior ile thalamus'dan ayrılır.

Lamina medullaris medialis Globus pallidusu iki bölüme ayırır. Dıştaki bölümüne globus pallidus lateralis, içteki bölümüne ise globus pallidus medialis denilir.

Globus pallidus çok sayıda GABA-erjik nöronlar içerir ve basal çekirdeklerin efferent liflerinin büyük çoğunluğu buradan çıkar. Globus pallidustan thalamusa giden lifler ansa lenticularis, fasciculus lenticularis ve cerebellumdan gelen lifler ile birleşip thalamusa giden fasciculus thalamicusu oluşturur. Özellikle çekirdeğin medial parçası, thalamusu GABA-erjik inhibitör output'lar göndererek inhibe eder. Basal gangliyonların iki output çekirdeği vardır. Bunlardan biri Globus pallidus medialis, diğeri substansia nigranın pars compactasıdır.

Derin beyin stimilasyonu cerrahisinde hareket bozuklukları ve Parkinson hastalığı tedavisinde Nuc. subtalamicus ile globus pallidus medialis ana hedef noktasını oluştururlar (Elhan ve Arıncı, 2006; Arifoğlu, 2022; Yıldırım, 2020).

4.3. Claustrum

İnsulanın medialinde, putamenin lateral kısmında bulunan ince gri cevher tabakasıdır. Putamen ile claustrum arasında **capsula externa**, insula ile claustrum arasında **capsula extrema** yer alır. Claustrum'un dış yüzü konvektir ve bu konvekslikte yer alan çentikler insula ile uyumludur (Elhan ve Arıncı, 2006).

4.4. Corpus Amygdaloideum

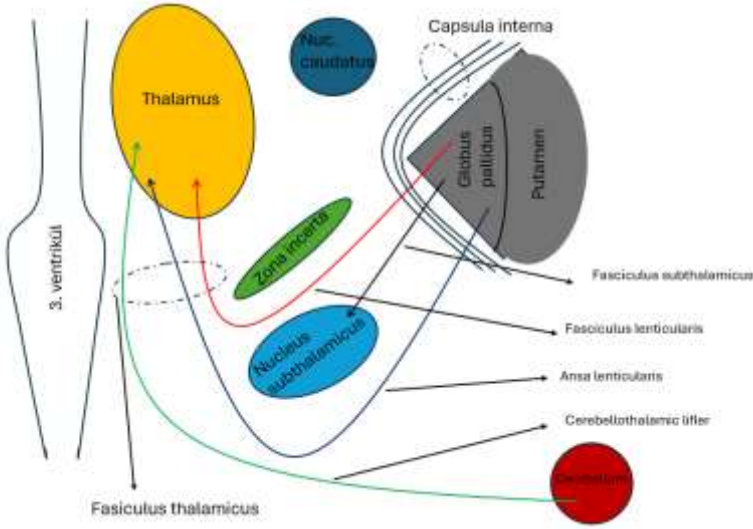
Corpus amygdaloideum, lateral ventriküllerin cornu temporale (inferius)'sinin ön ucunun üst-iç kısmında bulunan badem şekil ve büyüklüğündeki gri cevher kitlesidir. Nuc. caudatus'un kuyruk kısmı burada sonlanır, ayrıca putamen ve claustrum'un bir bölümü ile de temas eder. Corpus amygdaloideumun limbik sistem ile ilişkisi daha fazladır bu nedenle fonksiyonel olarak basal gangliyonlar içerisinde değerlendirilmez (Elhan ve Arıncı 2006; Yıldırım, 2020)

4.5. Nucleus Subthalamicus

Subtalamik çekirdek, 1865 yılında ilk defa Jules Bernard Luys tarafından tanımlanmıştır, bu nedenle 'corpus luysi' olarak da bilinir. Diencephalon ile mesencephalon arasında zona incerta ile beraber thalamus ile hypothalamus arasında, subthalamik bölgede, capsula interna ile pedunculus cerebri arasında dorsal tarafta yerleşim gösterir. Globus pallidus medialis ile motor yollarda ara istasyon olarak görev yapan

nucleus subthalamicus; parkinson hastalığının motor semptomlarını tedavi etmek için en sık kullanılan hedef noktalar. Nucleus subthalamicusun aşağı iç tarafında nucleus ruber, alt tarafında mediale doğru uzanan substantia nigra, dorsomedialinde zona incerta, lateralinde capsula interna ve globus pallidus interna yer alır (Şekil 3). Afferentleri globus pallidus, thalamus, motor, premotor, prefrontal korteksten gelirken, efferentleri globus pallidus ve substantia nigraya gider. Bu bağlantılar sayesinde kas aktivitelerini kontrol ederler (Baydın, 2021; Yıldırım, 2020).

4.5.1.Fasciculus subthalamicus: Nuc. subthalamicus ile globus pallidusu birbirine bağlayan liflerdir (Elhan ve Arıncı, 2006).



Şekil 3: Nuc. subthalamicusun komşulukları ve bağlantıları (Arifoğlu, 2022).

4.6.Zona İncerta

Subthalamus'ta formatio reticularis uzantısı 'zona incerta' olarak adlandırılır. Burada fasciculus lenticularis ve fasciculus thalamicus arasında uzanır. Bağlantıları ve fonksiyonu lateral hipotalamik sahanın aynıdır. Tegmentum mesencephalicum, nuc. ruber ve lamina tecti ile bağlantıları sayesinde vestibular ve optik impulsları değerlendirir, düzenler ve globus pallidus'a gönderir (Elhan ve Arıncı, 2006).

4.7.Substantia Nigra

Substantia nigra, mesencephalonda crus cerebri ile tegmentum arasında bulunur. Etrafında bulunan oluşumlara göre daha fazla melanin pigmenti içerdiği için daha koyu renklidir. Bu yapı, kolinerjik nöronlar ve dopamin sentezleyen dopaminerjik nöronlar içerir ve bu bölgeye pars

compacta adı verilir. Substantia nigranın ön kısmı ise daha açık renklidir ve GABA-erjik nöronlar içerir; bu bölgeye ise pars reticularis adı verilir. Substantia nigra, ekstrapiramidal sistemle ilgili bazal çekirdeklerden biridir. Afferent lifleri genellikle nucleus caudatus ve putamenden gelir. Substantia nigradan başlayan efferent lifler ise nucleus caudatus, putamen, talamus ve colliculus superiora gider (Baydın, 2021; Arifoğlu, 2022).

Basal çekirdeklere gelen bilgiler nuc. caudatus+putamen'e gelir, basal çekirdeklerden bilgi çıkışı globus pallidus ve substantia nigra'dan gerçekleşir. Özellikle bilgi çıkışındaki inhibitör impulslardaki değişimler (substantia nigra hasarı gibi) hastalık olarak karşımıza çıkar (Yıldırım 2020).

Basal çekirdeklerin medulla spinalisle doğrudan bağlantısı yoktur. Afferentleri serebral korteksten gelir, efferentleri ise talamus aracılığı ile prefrontal, premotor ve motor kortikal alanlara gönderir. Doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki şekilde bağlantısı vardır. Doğrudan bağlantıda; korteksten gelen uyarıcı veriler nuc. caudatus ve putamen'deki striatal nöronlara ulaşırlar. Striatumdaki aktive olmuş inhibitör nöronlar globus pallidus internada bulunan gaba nöronlarına projekte olur ve onları inhibe ederler. Globus pallidus internanın GABA aksonları talamusa projekte olur. Talamusa gelen bu girdiler disinhibite olduğunda, talamustan çıkan impulslar eksitator hale gelir ve motor korteksini uyarır. Bu basal çekirdeklerin doğrudan bağlantısıdır ve çıktısı kortikal uyarı düzeyinde bir artmadır. Dolaylı bağlantıda korteksten gelen uyarıcı veriler, nuc. caudatus ve putamendeki striatal nöronlara ulaşırlar, striatumdaki inhibitör nöronlar, globus pallidus externa'da bulunan GABAerjik nöronlara projekte olur ve onları inhibe eder. Globus pallidus externa'nın GABAerjik aksonları, nucleus subthalamicus'a projekte olur. Nucleus subthalamicus, disinhibisyon yoluyla, globus pallidus interna'da bulunan GABAerjik nöronları uyarır. Bunun sonucu olarak globus pallidus internadan thalamusu inhibe eden impulslar çıkar. Kortikal eksitasyonun seviyesi düşer, hareketler yavaşlar. Dolaylı yoldaki disinhibisyonun çıktısı kortikal uyarı düzeyinde düşme olarak sonuçlanır (Arifoğlu, 2022)

4.8. Nucleus Ventralis Intermedius

Thalamus, 3. ventrikülün lateralinde, capsula internanın medialinde lateral ventrikülün alt tarafında yer alan, birçok çekirdekten oluşan yumurta şeklinde bir gri cevher kitlesidir. Thalamus içinde lamina medullaris interna adı verilen Y harfi şeklinde beyaz bir şerit yer alır. Lamina medullaris internaya göre thalamus çekirdekleri gruplara ayrılır. Laminanın lateralinde kalan çekirdekler dorsal ve ventral grup olarak tanımlanır. Lateral grubun alt bölümü önden arkaya doğru sırasıyla nuc. ventralis anterior, nuc. ventralis intermedius, ve nuc. ventralis posterior olarak üç ana bölüme ayrılır. Nuc. ventralis intermedius modern derin beyin stimülasyonu cerrahisinin de özellikle

tremor baskın Parkinson hastalığında derin beyin stimülasyonunun ana hedefidir (Baydın, 2021; Elhan ve Arıncı, 2006)

4.9. Pedunculopontin Çekirdek (PPN)

Pedunculopontin çekirdek ponsun üst bölümünde, pontomesensefalik tegmentumda yer alır. Bu çekirdek ilk kez 1909 yılında Alman nöroanatomist Louis Jacobsohn-Lask tarafından tanımlanmıştır. Substantia nigranın arkasında ve kaudalinde bulunur ve locus coeruleus seviyesine kadar uzanır. PPN, pars compacta ve pars dissipata olmak üzere iki bölüme ayrılır. Substantia nigra pars compacta, globus pallidus medialis ve nucleus subthalamicus ile geniş bağlantıları olan PPN, yürüme ve bireysel hareketlerin başlatılması ve düzenlenmesinde rol alır. Bu nedenle, Parkinson hastalığına bağlı yürüme bozukluklarında önemli bir anatomik hedef olarak kabul edilir. Bununla birlikte, çok küçük bir alanda yer aldığı için anatomik olarak kesin bir şekilde belirlenmesi gerekmektedir ve derin beyin stimülasyonunda kullanılan elektrotların dikkatlice yerleştirilmesi önemlidir (Baydın, 2021).

KAYNAKÇA

- Arifoğlu, Y. (2022). Her Yönüyle Nöroanatomi. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
- Baydın, Ş. S., (2021). Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu: Nöroradyoloji ve Anatomik Hedefler. Türk Nöroşirürji Dergisi, vol.31, no.3, 267-270.
- Dere Ü, Kocacıçak E (2020). Travmatik Beyin Hasarında Derin Beyin Stimülasyonu. Türk Nöroşirürji Dergisi, 30(2), 300- 307.
- Deuschl, G., Herzog, J., Kleiner-Fisman, G., Kubu, C., Lozano, A. M., Lyons, K. E., Rodriguez-Oroz, M. C., Tamma, F., Tröster, A. I., Vitek, J. L., Volkmann, J., & Voon, V. (2006). Deep brain stimulation: postoperative issues. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21 Suppl 14, S219–S237. <https://doi.org/10.1002/mds.20957>
- Elhan A., Arıncı K., (2006). *Anatomi 2. Cilt*. Ankara: Güneş Kitabevi.
- Fasano A, Daniele A, Albanese A. (2012) Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol*, 11(5),429-442. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70049-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70049-2)
- Fasano, A., Aquino, C. C., Krauss, J. K., Honey, C. R., & Bloem, B. R. (2015). Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nature reviews. Neurology*, 11(2), 98–110.
- Hariz, M., & Blomstedt, P. (2022). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Journal of internal medicine*, 292(5), 764–778.
- Lees, A. J., Hardy, J., & Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *Lancet* (London, England), 373(9680), 2055–2066.
- Picillo, M., Lozano, A. M., Kou, N., Puppi Munhoz, R., & Fasano, A. (2016). Programming Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: The Toronto Western Hospital Algorithms. *Brain stimulation*, 9(3), 425–437.
- Pötter-Nerger, M. and Volkmann, J. (2013), Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 28: 1609-1615.

- Sobotta, J. (2006). Sobotta İnsan Anatomisi Atlası, Cilt 1 Baş, Boyun, Üst Ekstremité. Beta Basım Yayım Dağıtım.
- Tsuboi, T., Watanabe, H., Tanaka, Y., Ohdake, R., Yoneyama, N., Hara, K., Nakamura, R... Sobue, G. (2015). Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86(8), 856–864. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308043>
- Ünal Y, Savaş A, Akbostancı M. C. (2018). Derin Beyin Stimülasyonu: Uygulama, Takip, Zor Hastalar. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi* 21(1-2),12-21 doi: 10.5606/phhb.dergisi.2018.04
- Yıldırım, M. (2020). Klinik Yönleri ile Nöroanatomi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.

BÖLÜM 7

PARKINSON HASTALIĞI VE ALZHEİMER HASTALIĞINDA OKSİDATİF STRESİN ROLÜ

Dr. Öğr. Üyesi Meltem GÜNGÖR¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13123353>

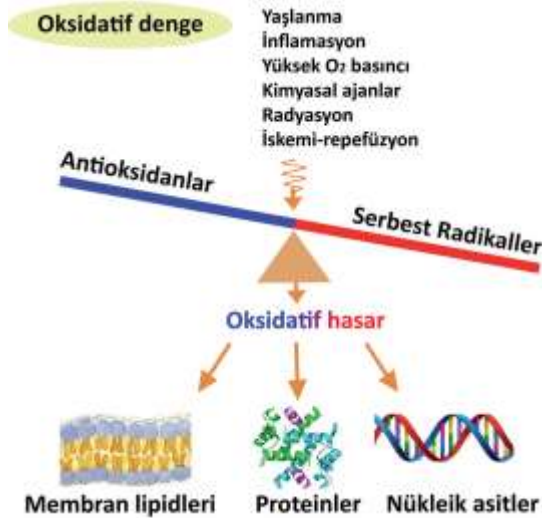
¹ Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye. meltem.gungor@sanko.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-8062-1610

GİRİŞ

Nörodejenerasyon; yapısal veya fonksiyonel olarak nöronların ilerleyici kaybı olarak tanımlanabilir. Bu durum doğum sırasında oluşan bir hasarlanmaya bağlı oluşabileceği gibi, genetik faktörlerin ve yaşlanmanın etkisiyle de ortaya çıkabilir. Alzheimer hastalığının ve Parkinson hastalığının 40 yaş altında nadir görülmesi yaşlanmanın bu hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Oksidatif stresin de yaşlanmayla doğru orantılı olması belirtilen hastalıklarla ilişkisi hakkında ipucu vermektedir. Bu ilişkinin net olarak aydınlatılması Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığının biyokimyasal mekanizmalarını da ortaya koyacaktır.

1.OKSİDATİF STRES

İnsan vücudu doğuştan kazanılmış bir dengeye sahiptir. Yaşam devam ederken, bu denge fizyolojik aktivitelerle oluşan serbest radikaller ile antioksidan arasında tutulmaya çalışılır (Bloomer & Goldfarb, 2004). Vücudun antioksidan savunma mekanizması tarafından, serbest radikaller olarak ifade edilen reaktif oksijen türlerini etkisiz hale getirir. Bahsedilen bu durum yeterli miktarda gerçekleşmezse yani yetersiz inaktivasyon kapasite oksidatif stres olarak adlandırılır (Aruoma, 1998). Oksidatif stres; organizmayı serbest radikallere karşı koruyan antioksidan savunma sistemindeki dengenin, serbest radikaller lehine bozulması olarak da tanımlanabilir. Oksidatif stresin oluşumunda karmaşık birçok faktör yer almaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Oksidatif denge (Özcan, Erdal, Çakırca, & Yönden, 2015)

2.SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller oldukça reaktif moleküllerdir, bunun sebebi yörüngelerinde eşlenmemiş bir elektron bulunmasıdır (Southorn & Powis, 1988). Fazla reaktif olan bu serbest radikaller başkalarıyla elektron alışverişinde bulunabilirler yani elektron alabilirler veya elektron verebilirler. Bu nedenle de indirgeyici ve oksidan görev yapabilirler. Yüksek reaktiviteleri sebebiyle de serbest radikallerin, biyolojik sistemlerdeki yarı ömürleri oldukça kısadır (Halliwell, 1991).

Organizmada serbest radikallerin oluşmasında eksojen ve endojen faktörler bulunmaktadır.

Eksojen faktörler: Hayvansal proteinden zengin ve çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin beslenme, obezite, alkol, sigara, hava kirliliği, aşırı demir ve bakır kullanımı, radyasyon, adriamisin, asetaminofen gibi bazı ilaçlar.

Endojen faktörler: Hareketsiz yaşam, stres, kanser, ateroskleroz gibi kronik hastalıklar, iştahsızlık, malabsorbsiyon, enzimatik reaksiyonlar (Halliwell, 1991).

3.REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ

Reaktif oksijen türleri temelde ikiye ayrılmaktadır. Bunlar radikal ve radikal olmayanlardır.

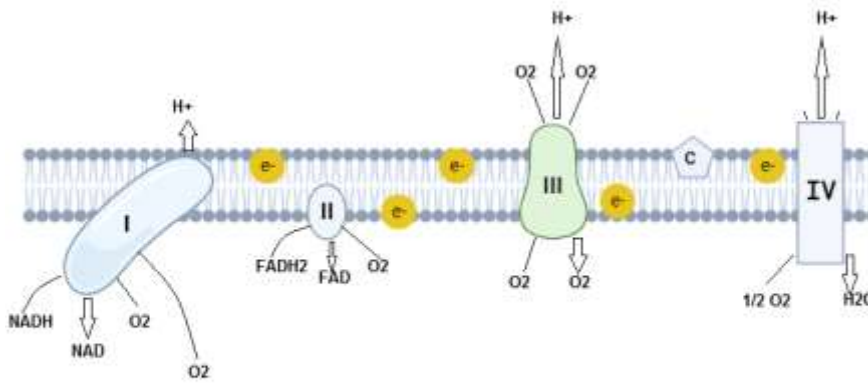
Radikaller: Süperoksit, hidroksil, alkolsil, tiyol, tiyol peroksit, sülfenil, nitrik oksit, peroksit, nitrojen dioksit.

Radikal olmayanlar: Hidrojen peroksit, singlet oksijen, lipit hidroperoksit, ozon hidroklorür, peroksinitrit (Fang, Yang, & Wu, 2002).

3.1. Hücrelerde Reaktif Oksijen Türlerinin Oluşumu

Organizmada yaşam devam ederken, hücrede normal metabolik yollarda gerçekleşen enzimatik reaksiyonlar sonucunda; ara ürün olarak enzimlerin aktif bölgelerinde serbest radikaller oluşur. Bazen de enzimlerin aktif bölgesinde oluşan serbest radikaller, bu bölgeden sızarlar ve oksijen molekülüyle etkileşim içerisinde olurlar. Bu etkileşim sonucunda serbest oksijen radikalleri oluştururlar.

Normal bir hücrede serbest oksijen radikallerin kaynaklarına genel olarak bakıldığında en büyük kaynağının başında mitokondriyal elektron taşıma zinciri oluşturmaktadır. Mitokondriyal iç zarında bulunan oksidatif fosforilasyon zincirini oluşturan bileşenlerin fazlasıyla azalması, mitokondriyal elektron taşıma zincirindeki sızıntıdan oluşan serbest oksijen radikallerinden mitokondriyal süperoksit radikali üretimini artırır (Tirichen et al., 2021) (Şekil 2).



Şekil 2. Oksidatif fosforilasyon zinciri bileşenleri (Tirichen et al., 2021).

Hücrede serbest oksijen radikallerin kaynaklarından mitokondriyal elektron taşıma zincirinin yanı sıra endoplazmik retikulum ve nükleer membran da büyük önem taşımaktadır. Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda gerçekleşen serbest radikallerin oluşumunda, membrana bağlı sitokromların oksidasyonu rol oynar.

Genel olarak birçok enzim katalitik döngüsü gerçekleşirken serbest radikaller de üretilir. Katalitik döngüsü sırasında serbest radikal oluşturan enzimlerden biri de ksantin oksidazdır (Kuppusamy & Zweier, 1989). Özellikle iskemiden reperfüzyona geçiş sırasında büyük miktarda oluşur. Bu oluşumda ksantin oksidazın etkisiyle çok miktarda hidrojen peroksit ve süperoksit üretilir. Tüm bunların etkisiyle iske mi reperfüzyon hasarı adı verilen tablo açığa çıkar.

Ksantin oksidaza yapısal olarak benzeyen aldehit oksidaz da süperoksit üretir. Ksantin oksidaz ve aldehit oksidazın substratlarının çoğu benzerdir. Flavoprotein dehidrojenaz gibi enzimler, dihidroorotat dehidrojenaz, amino asit oksidaz ve triptofan dioksijenaz da serbest radikal oluşumuna neden olur.

Peroksizomlar çok önemli bir hücre içi hidrojen peroksit kaynağıdır. Peroksizomlardaki oksidazlar, süperoksit üretmeden bol miktarda hidrojen peroksit üretimine neden olur. Bununla birlikte, ayrışmayı katalize eden katalaz enziminin aktivitesi nedeniyle hidrojen peroksit suya dönüşür, bu durum peroksizomlarda çok yüksektir. Peroksizomlardan sitozole ne kadar hidrojen peroksit geçtiği bilinmemektedir (Schrader & Fahimi, 2006).

Hayvan hücrelerindeki tiyoller, flavin, adrenalin ve askorbik asit gibi bazı bileşiklerin otoksidasyonu da başka bir süperoksit kaynağıdır.

Araşidonik asit metabolizması aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin önemli bir kaynağıdır. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve protein kinazın aktivasyonuna ve araşidonik asidin plazma zarından salınmasına yol açar. Araşidonik asitten enzimatik oksidasyonla çeşitli serbest radikal ara

ürünleri oluşturulur. Fosfolipazın aktivasyon ile prostaglandinler aktif oksijen türlerinin sentezini sağlar. Araşidonik asit metabolizmasının bir sonucu olarak da oluşan serbest radikallerin üretimi metabolizmasına "enzimatik lipit peroksidasyonu" denir (Trostchansky, Wood, & Rubbo, 2021).

Geçiş metalleri özellikle demir ve bakır, fizyolojik koşullar altında oksidoredüksiyon reaksiyonlarında rol oynayarak serbest radikal reaksiyonlarını hızlandıran katalizör görevi görür (Phaniendra, Jestadi, & Periyasamy, 2015). Serbest radikal reaksiyonlarında metal iyonlarının asıl önemi lipit peroksidasyon üzerindeki etkileriyle ilgilidir. Geçiş metalleri hidroperoksitler ve lipit peroksidasyonunun zincir reaksiyonlarını başlatmak yerine, sentezlenen lipitlerin ayrışmasını katalize eder. Böylece daha az zararlı radikalleri daha zararlı hale getirirler (Marnett, 1999).

Aktive edilmiş nötrofil, eozinofil ve makrofaj hücrelerindeki fagositik solunum patlaması sırasında çeşitli serbest radikaller de oluşur. Fagosite edilen bakteriler, bu ürünlerin etkisiyle öldürülür. Ancak bu ürünler hücrelerin antioksidan gücünü aştığında normal konakçı hücrelere zarar vererek çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynarlar. Heksoz monofosfat şantındaki glikozun oksidasyonu, fagositlerin uyarılmasıyla artar. NADPH elektron donörü olarak kullanılır ve moleküler oksijenin süperoksit radikaline indirgenmesi sonucunda NADP⁺'lar artar ve heksoz monofosfat yolu aktive olur. Bu yolu aktive eden diğer bir NADP⁺ kaynağı da hidrojen peroksidin detoksifikasyonundan sorumlu olan glutatyon peroksidaz glutatyon redüktaz sistemidir (Lubos, Loscalzo, & Handy, 2011).

Nötrofillerin ve monositlerin birincil lizozomal granülleri, Fe-heme içeren miyeloperoksidaz enzimini içerir. Miyeloperoksidaz, hidrojen peroksit varlığında klorür, iyodür ve bromürün oksidasyonunu katalize ederek hipokloröz asit, hipoiyodik asit ve hipobromik asit oluşturur. Bu oluşan bileşikler ve bunların tuzları güçlü oksidanlardır, biyolojik olarak önemli moleküllerle reaksiyona girerek mikroorganizmayı etkileyen toksik maddeler oluştururlar.

Bazı toksik maddeler hücrede serbest radikallerin üretimini artırır. Bu maddeler ya doğrudan serbest radikal üretirler ya da serbest radikalleri ortadan kaldıran antioksidan aktiviteyi azaltırlar (Phaniendra et al., 2015).

Bu tür maddeler şu şekilde sınıflandırılabilir:

Toksinin kendisi bir serbest radikaldir. Örneğin kirli havadaki nitrojen dioksit gazı, lipid peroksidasyonunun etkili bir başlatıcısıdır.

Toksin serbest radikale metabolize edilir. Örneğin toksik bir madde olan karbon tetraklorür kuru temizlemede kullanılır ve karaciğerde sitokrom p450 aracılığıyla triklorometil serbest radikale dönüştürülür. Triklorometil serbest radikali moleküler ile etkileşime girer oksijen peroksil serbest radikali oluşturur. Bu serbest radikaller lipid peroksidasyonunun güçlü başlatıcılarıdır.

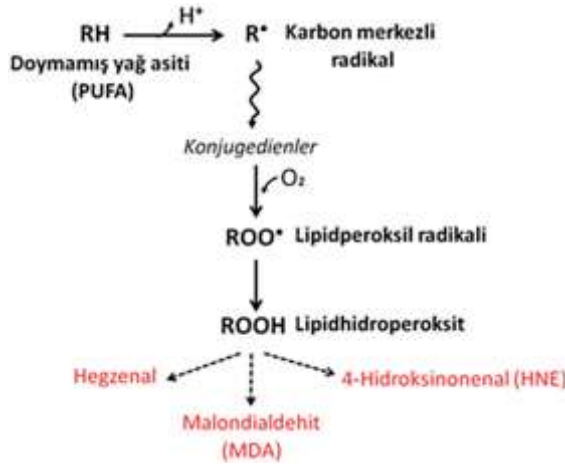
Toksinin metabolizması sonucunda serbest oksijen radikalleri oluşur. Örneğin, karaciğerde biriken parakuatin veya diyabetik bir ajan olan

alloksanın, endoplazmik retikulum zarında yer alan iki üniteli bir hem proteini olan sitokrom P₄₅₀'nin metabolizması sırasında süperoksit radikali büyük miktarlarda üretilir. Birçok endojen bileşiğin ve ksenobiyotiğin hidroksilasyonunu katalize eder. Bu reaksiyonlarda oksijen kaynağı olarak moleküler oksijen kullanılabilmesi gibi peroksitler de kullanılabilir. Ancak bazı durumlarda, alkol ve aseton ile indüksiyonda olduğu gibi sitokrom P₄₅₀, aşırı miktarda süperoksit radikali üreten bir izoenzime dönüştürülür.

Toksin antioksidan aktiviteyi azaltır. Örneğin parasetamolün karaciğerde sitokrom P₄₅₀ tarafından metabolizması, antioksidan aktivitede önemli bir yere sahip olan glutatyon ile reaksiyona giren ve sonuçta glutatyon miktarını azaltan bir ürün oluşturur.

3.2.Reaktif Oksijen Türlerinin Etkileri

Serbest radikaller; lipitler, proteinler, DNA, karbonhidratlar ve enzimler gibi hücrelerin tüm önemli bileşiklerini etkiler. Süperoksit radikali ve hidroksil radikali; sitoplazma, mitokondri, çekirdek ve endoplazmik retikulum membranlarında lipit peroksidasyonunu başlatarak membran geçirgenliğini artırır (Şekil 3). Hücre hasarının önemli bir nedeni hücrede reaktif oksijen türleri ve serbest radikallerin artmasıdır. İskemi sonrası reperfüzyonda reaktif oksijen türlerinin arttıkça doğru orantılı bir şekilde iskeminin neden olduğu hücre hasarı da artmaktadır.



Şekil 3. Reaktif oksijen türlerine bağlı oluşan lipit peroksidasyon ürünleri (Özcan et al., 2015).

Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının; diyabet, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Serbest radikallerin etkilerine en duyarlı biyomoleküller lipitlerdir (kolesterol ve çoklu doymamış yağ asitleri) ve peroksidasyon ürünleri

oluştururlar. Malondialdehit, üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşur. Biyolojik materyalde ölçülerek lipid peroksit seviyelerinin göstergesi olarak kullanılır.

Doymamış bağlara sahip proteinler ve kükürt içeren amino asitler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir ve bunun sonucunda özellikle kükürt radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur (Dean, FU, STOCKER, & DAVIES, 1997). İyonlaştırıcı radyasyonun oluşturduğu serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona sebep olabildiği gibi ölümüne de neden olur. Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girerek değişikliklere neden olur. Aktive edilmiş nötrofillerden gelen hidrojen peroksit; zarlardan kolayca geçip hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre fonksiyon bozukluğuna ve hatta hücre ölümüne neden olabilir.

4.NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

Nörodejeneratif hastalıklar, merkezi sinir sisteminin farklı nöronal popülasyonlarında kademeli ve geri dönüşü olmayan bir kayıpla ilişkili ilerleyici hastalıklardır (Gao & Hong, 2008). Nöron kaybı, bilişsel işleyişi etkileyen ciddi bir aşamaya ulaştığında, hastalarda davranış bozuklukları ve dil, hafıza, muhakeme ve karar verme gibi bilişsel yeteneklerde sorunlarla karakterize edilen demans gelişir (Josephs et al., 2009; M Metcalfe, Bickerton, & Fahmy, 2017). Nörodejeneratif hastalıkların altında yatan nedenleri aydınlatmak için çok sayıda çalışma; farklı mekanizmalarda bozulma veya serbest radikallere bağlı oksidatif hasar (Halliwell, 2001), nöroinflamasyon (Wyss-Coray & Mucke, 2002), mitokondriyal fonksiyon bozukluğu (Lin & Beal, 2006), endoplazmik retikulum stresi, hücre işleyişindeki anormallikler vb. gibi olası açıklamaları öne sürmüştür (Hetz & Mollereau, 2014).

Nörodejeneratif hastalıklardan en sık görülen Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığıdır (Perez, 2011).

4.1.Alzheimer Hastalığı

Alzheimer Hastalığı, demansın en yaygın aracısı olan, bilişsel bozukluklara ve motor fonksiyon bozukluklarına yol açan, geri dönüşü olmayan nörodejeneratif bir hastalıktır (Di Carlo, 2012).Hastalık, beynin kolinerjik ağı içinde hücre dışı amiloid beta plak birikimlerinin ve fosforile tau proteininden oluşan hücre içi nörofibriler yumakların birikmesiyle karakterize edilir (Butterfield & Boyd-Kimball, 2004). Kapsamlı araştırmalara rağmen Alzheimer hastalığının etiyojisi esas olarak bilinmemektedir (Mayeux & Stern, 2012). Ancak literatür hem genetik hem de çevresel faktörlerin hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğunu öne sürmektedir (Zhang et al., 2021).

Yoğun bilimsel çalışmalar yürütülerek Alzheimer hastalığının kökeni ve gelişimi için amiloid-beta kaskadı, tau kaskadı, oksidatif stres, inflamasyon ve bağırsak mikrobiyotası hipotezleri gibi birçok önemli hipotez ortaya atılmıştır (Butterfield & Boyd-Kimball, 2018). Bu çalışmalara ve büyük yatırımlara rağmen bu karmaşık hastalığın arkasındaki ana neden ve nörodejenerasyona yönelik moleküler mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (Dubois et al., 2016).

4.2.Parkinson Hastalığı

Substantia nigra, pars kompakta ve yaygın hücre içi protein alfa-sinüklein içindeki erken dopaminerjik nöron ölümü, uzun süreli nörodejeneratif bir hastalık olan Parkinson hastalığının özellikleridir. Bazal ganglionlardaki dopamin eksikliği, bradikinezi, titreme, sertlik ve ardından gelen postüral dengesizlik gibi klasik Parkinson motor semptomlarına yol açmaktadır (Radhakrishnan & Goyal, 2018). Parkinson hastalığı, primer parkinsonizmin en tipik formu olmasının yanı sıra ikinci en tipik ilerleyici nörodejeneratif hastalıktır. 50 yaş üstü kişilerin yaklaşık yüzde 1'i ve 70 yaş üstü kişilerin yüzde 2,5'i bu hastalıktan etkilenmektedir (Esmail, 2018). Kadınlarda yaşam boyu Parkinson hastalığı riski %1,3 iken erkeklerde bu oran %2,0'dır.

İstirahat tremoru, bradikinezi/akinezi ve genel sertlik dahil motor semptomlar, substantia nigra pars kompaktadaki dopaminerjik nöronların ölümünün neden olduğu bazal ganglionlardaki dopamin eksikliğiyle bağlantılıdır. Parkinson hastalığının patojenik özellikleri arasında beyin boyunca yanlış katlanmış Lewy vücut agregatlarının birikmesi ve substantia nigra pars kompaktadaki nöronların kaybı yer alır. Günümüzde Parkinson hastalığı yönetiminin temel taşı farmasötik tedavidir ancak bu semptomatik ilaçların ilerlemiş hastalıkta önemli sınırlamaları vardır.

5.ALZHEİMER HASTALIĞI, PARKİNSON HASTALIĞI VE OKSİDATİF STRES

Alzheimer hastalığı ve Parkinson Hastalığının etiyolojisi detaylı olarak hala bilinmemekle birlikte, oksidatif stresin sadece normal yaşlanmayla değil aynı zamanda Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı başta olmak üzere çeşitli Nörodejeneratif hastalıkların gelişimiyle de bağlantılı olduğu uzun zamandır bilinmektedir (Yeung et al., 2021).

Hüresel hasar, DNA onarım sisteminin bozulması ve mitokondriyal hasarın tümü, hızlandırılmış yaşlanma ve nörodejeneratif bozuklukların ve kümülatif oksidatif stresin ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmektedir (Kim, Kim, Rhie, & Yoon, 2015). Yaşlanma teorilerinin çoğu, kronik oksidatif stresin mitokondriyal mutasyonlara, işlev bozukluğuna ve oksidatif hasara neden olduğu fikrine atıfta bulunmaktadır. Ancak reaktif oksijen türlerinin yaşlanma ve yaşa bağlı bozukluklardaki önemi daha yaygın olarak kabul edildikçe, bu

konuda birtakım tartışmalar da ortaya çıkmıştır (Losada-Barreiro & Bravo-Diaz, 2017).

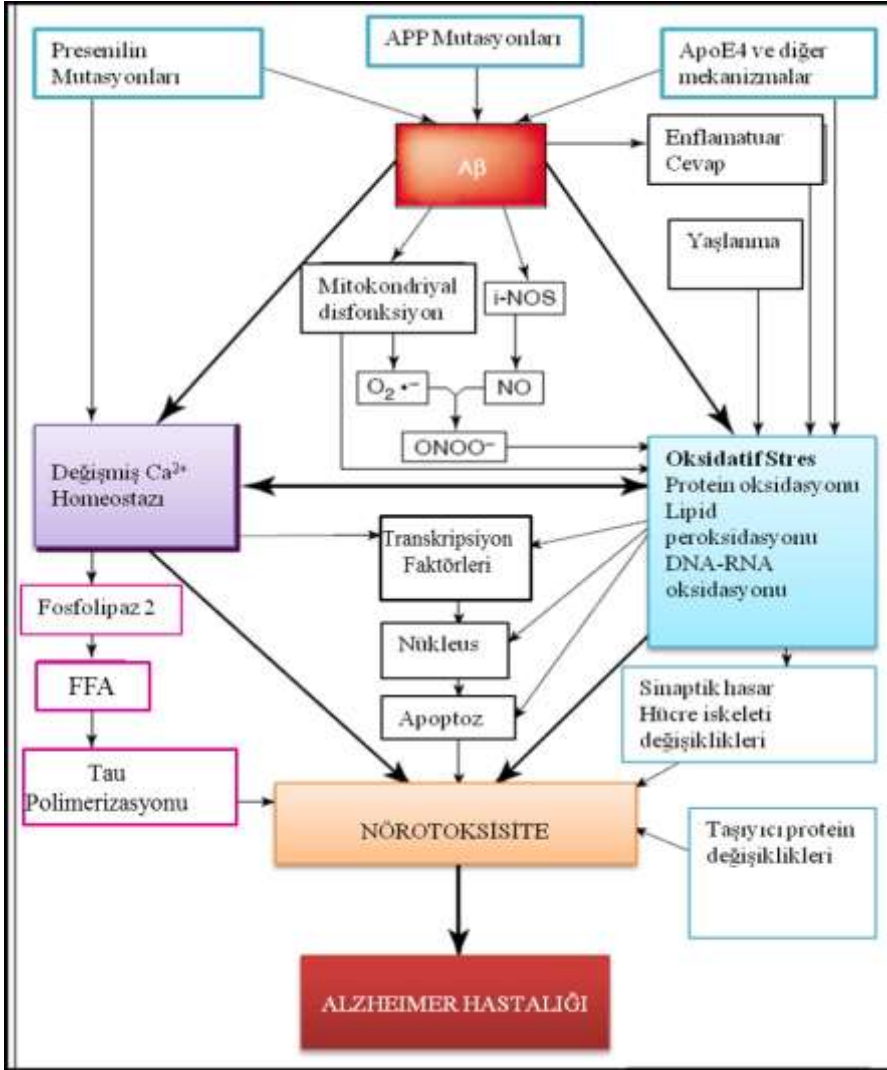
Beyin hücrelerinde patojenik süreçlerin aktivasyonunda mitokondriyal reaktif oksijen türleri ve kalsiyumun etkileri büyüktür. Beyin kısıtlı rejenerasyon kapasitesi nedeniyle; artan reaktif oksijen türleri üretiminde zayıflamış antioksidan savunma sistemiyle oksidatif strese karşı özellikle hassastır. Yaşlanmayla birlikte metabolizmada nasıl ki çok sayıda geri dönüşümsüz değişiklikler oluyorsa bu değişikliklerden de en fazla etkilenenlerin başında beyin gelmektedir. Bu değişikliklerin en önemlilerinden birisi artan reaktif oksijen türleridir. Doğal olarak da yaşlanma olduğunda oksidatif stres terazisi serbest radikaller tarafında ağırlık göstermeye başlamaktadır. Oksidatif stres arttığında protein yapısında değişiklikler geliştirerek hasar oluşturmaktadır.

Alzheimer hastalığının serbest radikal oluşumuna neden olduğu birçok araştırmada ileri sürülmüştür (Markesbery, 1997; Yüksel, Haklar, & Yalçın, 2002). Metabolizmanın akışında oluşan reaktif oksijen türleri, DNA'da çeşitli bozulmalara, özellikle kopmalara yol açar. Oksidatif stresin etkisiyle mitokondri DNA'sında, normal durumdakinden farklı olarak oksitlenmiş bazlar ortaya çıkar, bu farklı bazların sayısı çekirdek DNA'sındakilerden 16 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Mitokondri DNA'sında oluşan bu farklılıklar; reaktif oksijen türlerinin aynı zamanda mtDNA'da çok sayıda farklı hasar meydana getirebileceğini göstermektedir.

Serbest oksijen radikalleri aracılı oksidatif hasar Alzheimer hastalığındaki temel nörodejeneratif mekanizmalardan olduğu kabul edilmektedir. Tüm beynin oksidatif stresle karşı karşıya kalması durumunda özellikle nörofibriller yumaklar etkilenmektedir. Bu durum Alzheimer hastalığının patogenezinde yer almaktadır (González-Gross, Marcos, & Pietrzik, 2001; Solmaz & Tastan, 2012). Alzheimer hastalığında beyinde serbest radikal kaynakları +2 değerlikli demir, aktive mikroglialar, amiloid beta, ileri glikasyon ürünleri, mitokondrial anormallikler olarak yer almaktadır (González-Gross et al., 2001; Karaman, 2002). Alzheimer hastalığında kolinerjik nöronlarda, dopaminerjik nöronlarda ve noradrenerjik nöronlarda kayıplar bulunmaktadır. Bu patolojinin reaktif oksijen türlerinin birikimi ve lipid peroksidasyonu ile nöronal hasar ile gerçekleştiği bildirilmektedir (Tokçeer, 2003).

Genetik ve oksidatif stres oluşumu sonucu A β peptidlerinin; A β -ilişkili serbest radikal hasarının oluşumu gerçekleşmektedir. Oluşan oksidatif stres ile beyinde büyük hasarlara neden olmaktadır. Diğer taraftan A β 'nin indüklediği oksidatif stres, tau polimerizasyonuna neden olan serbest yağ asitlerinin salınımı, değişmiş Ca²⁺ homeostazı, mitokondriyal fonksiyon değişiklikleri, peroksinitrit oluşumu, apoptozis ve diğer hücresele olayların ortaya çıkmasına da neden olmaktadır. Tüm bunların sonucunda beyinde nöronların kaybı

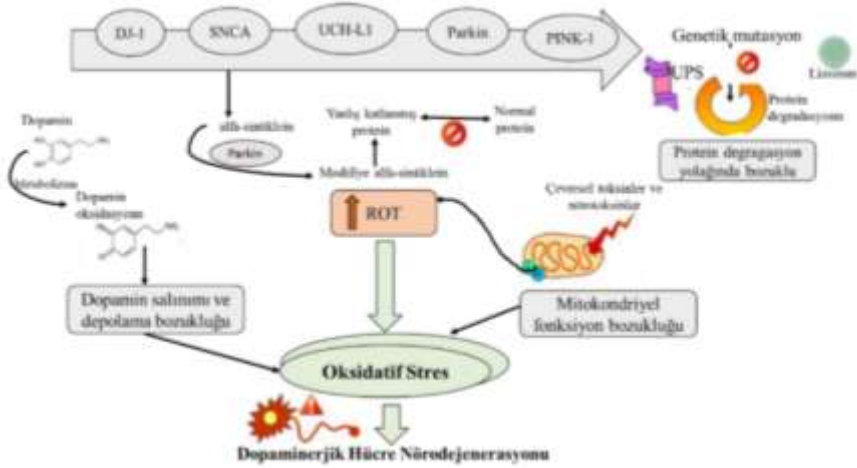
gerçekleşmektedir (Butterfield, Drake, Pocernich, & Castegna, 2001) (Şekil 4.).



Şekil 4: Alzheimer hastalarının beyinlerinde Aβ'nın indüklediği oksidatif stres (Butterfield ve ark., 2001)

Parkinson hastalığında α -sinüklein proteinlerinin (Lewy cisimcikleri) birikimi mevcuttur. İyi bir nörotransmitter olan dopamin bu özelliğinin yanında hem iyi bir metal şelatörü hem de elektron donörüdür. Bu nedenle in vivo şartlarda toksik serbest radikal üretir. Fenton tepkimeleri hidrojen peroksit üretimine neden olur. Aynı zamanda Fe^{3+} ve Cu^{2+} ile koordinasyon kurmaya yatkındır. Çeşitli araştırmalar sonucunda elde edilen kanıtlar α -

sinüklein proteinlerindeki mutasyonların dopamin aktivitesini etkilediğini ortaya koymaktadır. Bu etki negatif yönde olup, nöronal sitoplazmik birikim başlatmaktadır. Böylece demirle dopaminin etkileşim içerisinde bulunur ve reaktif oksijen türlerinin üretimini meydana gelmektedir. Ayrıca α -sinüklein proteinlerindeki mutasyon dopamin-metal etkileşimini destekler bunun yanısıra reaktif oksijen türlerinin üretimindeki disregüle olan intraselüler yollara katkıda bulunur. Örneğin nöromelanin koyu kahverenginde bir pigmenttir ve fonksiyonu bilinmemektedir. Ancak yaşlanmış beyindeki rodoks metallerini akümüle eder ve dopaminin redoks kimyasını desteklenmektedir (Uttara, Singh, Zamboni, & Mahajan, 2009)(Şekil 5).



Şekil 5. Parkinson hastalığının patajenezisi ile ilgili öne sürülen fizyolojik süreçler (Aslan & Karahalil, 2019).

DJ-1: Parkinson hastalığı protein 7 olarak bilinen, PARK7 geni tarafından kodlanan protein

SNCA; α - sinüklein yapımında görevli gen; sinüklein α geni

UCH-L1: Ubiquitin karboksi-terminal hidrolaz L1 enzimi

PINK-1: PTEN indükleyici putatif kinaz 1

UPS: Ubiquitin proteasom sistemi

Rotenon nörotoksik özellikleri bilinen bir pestisittir. MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro piridin) ise meperidin analogudur. Bu iki maddenin Kompleks 1'i inhibe ederek parkinsonizme neden olduğu bulunmuştur. Kompleks 1 mitokondrideki elektron transport sistemde solunum zincir proteinlerindedir ve oksidatif fosforilasyonda kilit rolü almaktadır. Parkinson

hastalığının ailesel öyküye sahip olan bazı vakalarında hastalığın oluşumunun PINK-1, DJ-1, Parkin ve LRRK2 mutasyonları gibi proteinlerdeki mutasyonlarla ilişkilendirilmektedir (Calabrese et al., 2005; Luo, Hoffer, Hoffer, & Qi, 2015). Parkinson hastalarının substantia nigradaki Kompleks 1 eksikliği, mitokondriyal fonksiyon bozukluğuyla Parkinson hastalığı arasındaki direkt ilişkiyi de ortaya koymaktadır (Kim et al., 2015).

Bilindiği gibi Parkinson hastalığı santral, otonomik ve periferik sinir sisteminde Lewy cisimciğinin varlığının yanında parkin ve ubiquitin karboksiterminal hidrosilazl genleri de Parkinson hastalığıyla doğrudan ilişkilidir. parkin ve ubiquitin karboksiterminal hidrosilazl genleri proteasomların fonksiyonu için önemli rol oynamaktadır. Bu genlerin mutasyonu mitokondriyal disfonksiyonunun, protein degradasyonunun ve nörodejeneratif hastalıkların oluşumuna destek verir. Protein agregasyonu nedeniyle kaybolan dopamin eksikliği Parkinson hastalığından muzdarip kişilerin öğrenme ve fiziksel kabiliyetlerini derinden etkileyebilir (Reed, 2011).

Beyni oksidatif stresin zararlı etkilerinden korumak için alabileceğiniz bir dizi önlem vardır. Bu önlemler, sağlıklı yaşam tarzı seçimlerinden beslenme alışkanlıklarına kadar çeşitlilik gösterir.

KAYNAKÇA

- Aruoma, O. I. (1998). Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *Journal of the American oil chemists' society*, 75(2), 199-212.
- Aslan, S., & KARAHALİL, B. (2019). Oxidative stress and Parkinson disease Oksidatif Stres ve Parkinson hastalığı. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 43(1).
- Bloomer, R. J., & Goldfarb, A. H. (2004). Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. *Canadian journal of applied physiology*, 29(3), 245-263.
- Butterfield, D. A., & Boyd-Kimball, D. (2018). Oxidative stress, amyloid- β peptide, and altered key molecular pathways in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(3), 1345-1367.
- Butterfield, D. A., & Boyd-Kimball, D. (2004). Amyloid β -Peptide (1-42) Contributes to the oxidative stress and neurodegeneration found in Alzheimer disease brain. *Brain Pathology*, 14(4), 426-432.
- Butterfield, D. A., Drake, J., Pocernich, C., & Castegna, A. (2001). Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid β -peptide. *Trends in molecular medicine*, 7(12), 548-554.
- Calabrese, V., Lodi, R., Tonon, C., D'Agata, V., Sapienza, M., Scapagnini, G., . . . Butterfield, D. A. (2005). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *Journal of the neurological sciences*, 233(1-2), 145-162.
- Dean, R. T., FU, S., STOCKER, R., & DAVIES, M. J. (1997). Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochemical Journal*, 324(1), 1-18.
- Di Carlo, M. (2012). Simple model systems: a challenge for Alzheimer's disease. *Immunity & Ageing*, 9, 1-8.
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., . . . Blennow, K. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*, 12(3), 292-323.
- Esmail, S. (2018). The diagnosis and management of Parkinson's disease. *Sch J Appl Sci Res*, 1(9), 13-19.

- Fang, Y.-Z., Yang, S., & Wu, G. (2002). Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*, 18(10), 872-879.
- Gao, H.-M., & Hong, J.-S. (2008). Why neurodegenerative diseases are progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression. *Trends in immunology*, 29(8), 357-365.
- González-Gross, M., Marcos, A., & Pietrzik, K. (2001). Nutrition and cognitive impairment in the elderly. *British Journal of Nutrition*, 86(3), 313-321.
- Halliwell, B. (1991). Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *The American journal of medicine*, 91(3), S14-S22.
- Halliwell, B. (2001). Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs & aging*, 18, 685-716.
- Hetz, C., & Mollereau, B. (2014). Disturbance of endoplasmic reticulum proteostasis in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(4), 233-249.
- Josephs, K. A., Ahlskog, J. E., Parisi, J. E., Boeve, B. F., Crum, B. A., Giannini, C., & Petersen, R. C. (2009). Rapidly progressive neurodegenerative dementias. *Archives of neurology*, 66(2), 201-207.
- Karaman, Y. (2002). Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. *Baskı. Ankara: Lebib Yalkın Matbaası.*
- Kim, G. H., Kim, J. E., Rhie, S. J., & Yoon, S. (2015). The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Experimental neurobiology*, 24(4), 325.
- Kuppusamy, P., & Zweier, J. L. (1989). Characterization of free radical generation by xanthine oxidase: Evidence for hydroxyl radical generation. *Journal of Biological Chemistry*, 264(17), 9880-9884.
- Lin, M. T., & Beal, M. F. (2006). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, 443(7113), 787-795.
- Losada-Barreiro, S., & Bravo-Diaz, C. (2017). Free radicals and polyphenols: The redox chemistry of neurodegenerative diseases. *European journal of medicinal chemistry*, 133, 379-402.

- Lubos, E., Loscalzo, J., & Handy, D. E. (2011). Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities.
- Luo, Y., Hoffer, A., Hoffer, B., & Qi, X. (2015). Mitochondria: a therapeutic target for Parkinson's disease? *International journal of molecular sciences*, *16*(9), 20704-20730.
- M Metcalfe, S., Bickerton, S., & Fahmy, T. (2017). Neurodegenerative disease: a perspective on cell-based therapy in the new era of cell-free nano-therapy. *Current pharmaceutical design*, *23*(5), 776-783.
- Markesbery, W. R. (1997). Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free radical biology and medicine*, *23*(1), 134-147.
- Marnett, L. J. (1999). Lipid peroxidation—DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *424*(1-2), 83-95.
- Mayeux, R., & Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *2*(8), a006239.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, *6*(3), 331-336.
- Perez, F. H. (2011). *Animal models for neurodegenerative disease* (Vol. 6): Royal Society of Chemistry.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*, *30*, 11-26.
- Radhakrishnan, D. M., & Goyal, V. (2018). Parkinson's disease: A review. *Neurology India*, *66*(Suppl 1), S26-S35.
- Reed, T. T. (2011). Lipid peroxidation and neurodegenerative disease. *Free radical biology and medicine*, *51*(7), 1302-1319.
- Schrader, M., & Fahimi, H. D. (2006). Peroxisomes and oxidative stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, *1763*(12), 1755-1766.
- Solmaz, Y., & Tastan, H. (2012). Molecular Basis of Alzheimer Disease. *Gazi University Journal of Science*, *25*(2), 289-299.

- Southorn, P. A., & Powis, G. (1988). *Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions*. Paper presented at the Mayo Clinic Proceedings.
- Tirichen, H., Yaigoub, H., Xu, W., Wu, C., Li, R., & Li, Y. (2021). Mitochondrial reactive oxygen species and their contribution in chronic kidney disease progression through oxidative stress. *Frontiers in physiology, 12*, 627837.
- Tokçaer, A. B. (2003). Alzheimer Hastalığı'nda Hormonlar ve Menopoz. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology, 1*(1), 49-53.
- Trostchansky, A., Wood, I., & Rubbo, H. (2021). Regulation of arachidonic acid oxidation and metabolism by lipid electrophiles. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators, 152*, 106482.
- Uttara, B., Singh, A. V., Zamboni, P., & Mahajan, R. (2009). Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Current neuropharmacology, 7*(1), 65-74.
- Wyss-Coray, T., & Mucke, L. (2002). Inflammation in neurodegenerative disease—a double-edged sword. *Neuron, 35*(3), 419-432.
- Yeung, A. W. K., Tzvetkov, N. T., Georgieva, M. G., Ognyanov, I. V., Kordos, K., Jóźwik, A., . . . Mazzon, E. (2021). Reactive oxygen species and their impact in neurodegenerative diseases: literature landscape analysis. *Antioxidants & Redox Signaling, 34*(5), 402-420.
- Yüksel, M., Haklar, G., & Yalçın, A. (2002). Deneysel alzheimer hastalığı modelinde reaktif oksijen türleri ve nitrik oksit düzeyleri. *Geriatry, 5*(2), 39-43.
- Zhang, X.-X., Tian, Y., Wang, Z.-T., Ma, Y.-H., Tan, L., & Yu, J.-T. (2021). The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *The journal of prevention of Alzheimer's disease, 8*, 313-321.

BÖLÜM 8

HİPOKAMPUS VE EPİLEPSİ

Dr. Öğr. Üyesi Işınsoy ALKAN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13123369>

¹ Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Nevşehir, Türkiye. isinsuaydin@gmail.com , Orcid ID: 0000-0002-9819-7766.

GİRİŞ

Epilepsi merkezi sinir sisteminde yer alan elemanları etkileyen ve hatalı iletim sonucu nöbet olarak adlandırılan atakların meydana gelmesidir. Dünyada oldukça yüksek bir prevalansa sahip epilepsi bireyin 24 saat içerisinde herhangi bir etken olmadan iki kere nöbet geçirmesi ile tanılanmaktadır. Her yaştan ve cinsiyetten bireyi etkileyen, sinirsel iletimin hatalı olması ile gözlenen epilepsi merkezi sinir sistemi elemanlarının hasarlanması ile karakterizedir. Beynin farklı alanları ve farklı loblarında izlenen epileptik nöbetlerde hipokampal alanlardaki hasarlanmalar dikkat çekmektedir. Hipokampal alanda yer alan nöronlar ve salgılarında meydana gelen farklılıkların epileptik nöbetleri tetiklediği literatürde geniş olarak yer almaktadır (Joëls 2009; Dam 1980).

Tüm bu çalışmalar dikkate alındığında hipokampus ve epilepsi arasında sıkı bir bağlantı olduğu aşikardır. Bu bağlantının birçok farklı yolak ve nöronal hasar üzerinden ilerlediği düşünülmektedir. Bu bölümde epilepsi ve hipokampus arasında ilişki irdelenecektir.

1.HİPOKAMPÜS

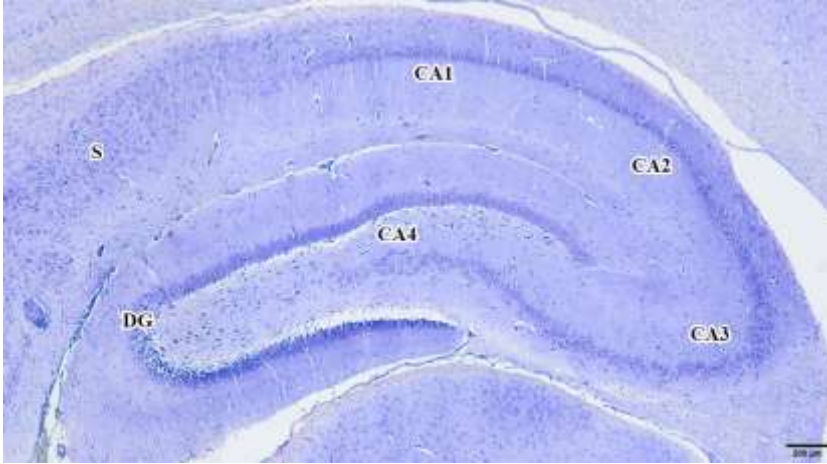
Hipokampus temporal lobta lateral ventrikülün tabanına ve medialine yerleşmiş olan limbik sistem parçasıdır. Öğrenme, hafıza gibi işlevlere sahip hipokampus ayrıca yetişkinlerde nöroenezin gözlemlendiği tek bölgedir. Hipokampal alan üç farklı yapı ve bunların farklı beyin alanları ile ilişkilerinden oluşur (Fogwe, ve ark, 2024; Amaral ve Lavenex, 2007; Martin, 2003) (Şekil 1). Cornu amonis histolojik kesitlerde hipokampal alanın rahatlıkla ayırt edilmesini sağlayan nöronlardan oluşan bir yay görünümüdür. Cornu amonisin bulunduğu alanda hipokampus beş tabakadan oluşmaktadır.

- **Stratum alveolus**; küçük boyutlu nöronları içermektedir.
- **Stratum oriens**; aksonların geçişlerinin yer aldığı bölgedir.
- **Stratum pyramidale**; piramidal nöronları içermektedir ve bu alan cornu amonisi barındıran alandır.
- **Stratum radiatum**; birkaç ara nöron ve ara liflerin yer aldığı bölgedir.
- **Stratum lacunosum-moleculare**; ayrımı zor olan iki tabakadan oluşur ve ara nöronlar, piramidal nöronların dentritleri ve sinaplar bu bölgede yer alır.

Farklı nöron tipleri ve görevleri üstlendiğinden dört farklı cornu amonis bölgesi tanımlanmıştır (Amaral ve Lavenex, 2006). CA1 4-6 sıra piramidal hücre katmanından oluşmaktadır. CA2'de CA1'de yer alan piramidal nöronlardan daha küçük boyutlara sahip 3-4 sıra piramidal hücre katmanından oluşmaktadır. CA3'te piramidal nöronlar daha büyük boyutlardadır ve 2-5 hücre katmanı halinde düzenlenmiştir. CA3'ün devamı olan CA4 dentat gyrusun içerisine dağınık piramidal hücre yerleşimine sahiptir (Mazher ve Hassan, 2021; Moser ve Moser 1998).

Hipokampal alanın bir diğer yapısı dentat gyrustur. Dentat gyrus granüler hücreleri barındıran alandır ve burada yer alan hücreler çok sayıda salgının oluşturulmasında görevlidir. Bunun yanında granüler hücreler entorhinal korteksten gelen kortikal duysal bilgiyi alarak cornu ammonislere iletimini gerçekleştirir (Amaral ve Lavenex, 2007). Dentat gyrus dış süperfacial polimorfik tabaka, orta granüler tabaka ve iç moleküler tabakadan oluşmaktadır.

Hipokampal alanın bir bileşeni ise subiculumdur. Subiculum nöronlar ve hücre liflerinden oluşan iki yapı şeklindedir. Presubiculum ve para subiculum olarak adlandırılan bu alanlar CA1 ile entorhinal kortikal korteks arasında bağlantı sağlar (Witter 2012; Burwell ve Agster, 2008). Bu bağlantı tekli atış ya da patlama modelinde gerçekleşir ve hipokampusun bilgiyi yönlendirmesi açısından önemli olduğu düşünülmektedir (Cooper ve ark., 2005). Subiculum bir moleküler katman, bir piramidal hücre katmanı ve bir polimorfik lif katmanından oluşur. Moleküler katman, CA1 bölgesine göre daha az yoğun olan büyük piramidal nöronlar ve GABA'yı serbest bırakan birkaç alt tip nöron içerir (Levesque ve Avoli, 2021).

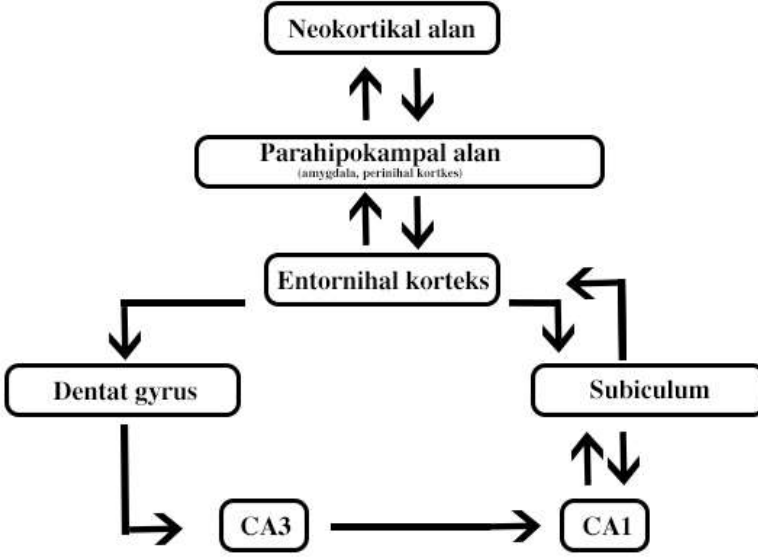


Şekil 1: Hipokampal alanların görüntüsü (Cyrsel Violet) (**CA1:** Cornu Ammonis 1; **CA2:** Cornu Ammonis 2; **CA3:** Cornu Ammonis 3; **CA4:** Cornu Ammonis 4; **DG:** Dentat Gyrus; **S:** Subiculum)

1.1.Hipokampal yollar

Hipokampus kısa süreli hafızada görevlidir ve belleğin uzun süreli çevrilmesi için bağlantı yaparlar. Hipokampusün farklı alanları farklı beyin bölgeleri ile ilişkilidir. Anıların kodlanması ve örüntü tanımlama görevleri entorhinal korteks ve dentat gyrus arasındaki ilişki ile sağlanmaktadır. CA1 ve CA3 de yer alan piramidal ve granüler nöronların aksonları entorhinal korteks ile bağlantılı perforan yol ile ilişkilidir (Kovács 2020; Eichenbaum ve Cohen,

1993; Squire, 1992). Bu alanda Shaffer's kolleteralleri adı verilen CA3'ten çıkan aksonlar CA1'deki nöronlarla ilişki kurar ve duyuşal yolak ve hafıza düzenlenmesinde rol oynar. Anın hatırlanması ve uzun süreli hafızda ise recurrent kolleteraller denen CA3'e girdi veren aksonlar tarafından sağlanmaktadır (Kovács 2020; Eichenbaum ve Cohen, 1993; Squire, 1992) (Şekil 2).



Şekil 2: Hipokampal yolak özetlerinin şematik görünümü

2.EPİLEPSİ

Epilepsi tekrarlayan ve tetiklenmemiş spontan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Epileptik aktiviteler, nöronal deşarj, aksiyon potansiyellerinin patlaması ve aynı zamanda bir kolektif aktivite ile nöronal senkronizasyona bağlıdır (Huberfeld ve ark., 2015). Epileptik aksiyon potansiyeli değişiklikleri birçok farklı nöronu, iyon kanallarını etkileyen, genetik ve çevresel etmenlere bağlı birçok faktörün içinde yer aldığı bir yolak izlemektedir. Sinir dokuda yer alan yapısal anormalliklerin nöbetlere sebep olmaktadır. Oluşan nöbetler öncelikle kortikal nöronlardaki anormal aktiviteden kaynaklanır, ancak ak maddedeki glial hücreler ve aksonlarda olaya dahil olurlar (Thijs ve ark., 2019). Yapısal anormalliklerin yanında epilepside gözlemlenen en sık neden beyin temporal bölgede sklerozis gözlenmesidir. Bunun dışında en sık rastlanan epileptik bulgular belirli alanlardaki uyarıcı ve inhibitör nöronların kaybı, aksonal filizlenme ve sinaptik değişikliklerdir. Sklerozis ile hipokampal hücre kayıpları meydana gelerek kollateral aksonal filizlenme ve sinaptik devrelerin yeniden düzenlenmesi gerçekleşir. Böylelikle limbik

sistemdeki inhibisyon ve uyarılma arasındaki denge bozulmaktadır (Thijs ve ark., 2019). Nöron ölümlerinin birçok farklı sebebi bulunmaktadır. Nöron ölümüne sebep olan nörodejeneratif proteinlerin birikimini, nörojenezin bozulması, proinflamatuvar süreçler ile nöron voltajındaki ve ligand kapılı iyondaki değişiklikleri içer ile sinyal iletimlerinin değişmesi bu sebeplerden bazılarını oluşturmaktadır (Thijs ve ark., 2019). Tüm bunlar çevresel etmenlere bağlı beyin hasarı ile gerçekleşse de epilepsinin genetik geçişli olduğu da bilinmektedir.

Epilepsi hastalarının birçoğunun aile öykülerinde de epileptik bulgular yer almaktadır. Bununla birlikte 30 farklı gen lokusu epileptik bulgular ile ilişkilendirilmiştir. Bu genler iyon kanalları, enzimler ve nöronal kanal ve yapıların işlevinde değişiklikler yaratmaktadır (Thijs ve ark., 2019).

3.EPILEPSİ VE HİPOKAMPÜS

Epilepside gözlenen nöbetler hippokampal alanda hasarlanmalara sebep olmaktadır. Nöbetlerin nörogenezi bozduğu söylenmektedir (Chauhan ve ark., 2022; Mazher ve Hassan, 2021; Anand ve Dhikav, 2012). Epileptik bireyler hipokampal sklerozis (HS) en sık gözlenen patolojik değişikliktir. Hipokampüs sklerozisi etkilediği nöronlara göre farklı sınıflandırılır; HS 1 CA1, CA3 ve CA4 bölgelerinde yer alan nöronların dejenere olduğu sınıf iken HS 2 yalnızca CA1'de yer alan nöronların hasarlandığı sınıftır (Tai ve ark., 2018). Yalnızca CA4 bölgesindeki nöronların dejenerasyonunun görüldüğü sınıf ise HS 3 olarak tanımlanır (Tai ve ark., 2018). Özellikle temporal lob epilepsilerinde hipokampal sklerozisin görüldüğü, CA1'in bu loba ait epilepsilerde tetikleyici rol oynadığı düşünülmektedir (Chauhan ve ark., 2022; Mazher ve Hassan, 2021; Anand ve Dhikav, 2012). Ono ve ark.'nın 2021 yılında mesial temporal lob epilepsisi hastalarının MRI görüntülerinde hipokampal alanları incelemiş ve sağ ve sol beyinde farklı asimetrilere rsatlamış ve bu asimetrielerin farklı bellek türlerini etkilediğini bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmalara göre CA1 ve CA4 alanları epilepside etkilenen ana alanlar olarak görülmüş ve özellikle CA1'de %80 oranında nöron kaybı saptamışlardır (Ono ve ark., 2021). Hipokampal bölgelerde yer alan GABAnerjik nöronların inhibisyonunun azalması epilepsi oluşumunu tetiklemektedir. GABAnerjik nöronların inhibisyonundaki bu azalma CA1 alanındaki ara nöronların kayıplarından ve aksonal değişikliklerden kaynaklanmaktadır. CA1 nöronal devresindeki uyarılma ve inhibisyon arasındaki dengenin bozulması epileptik nöbetlerin oluşmasını tetiklemektedir (Mukaino ve ark., 2022; Huberfeld ve ark., 2015; Liu ve ark., 2014). Yapılan çalışmalarda özellikle CA1 alanında yer alan ara nöronların azaldığı, oluşması gereken protein ile salgılardaki azalma ile nöronal dejenerasyonun arttığı gösterilmiştir (Liu ve ark., 2014; Jiang ve ark., 2012; Morin ve ark., 1998). Ara nöronlarda gerçekleşen dejenerasyon granüler nöronların inhibisyonunu engellyerek dentat gyrusta yer alan granüler nöronların uyarımını artırır. Bu

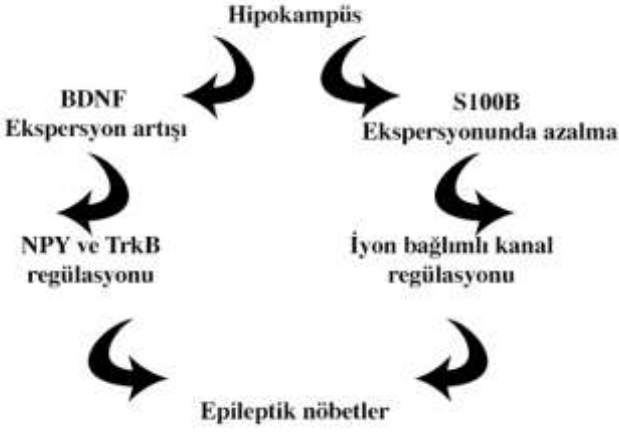
alanda gerçekleşen uyarım artımı nöronal iletim sistemini değiştirmektedir (Liu ve ark., 2014). Literatürde yer alan çalışmalarda epileptik hastalarda dentat hilar nöronların sklerozisi; CA1, CA3 ve dentat gyrusta yer alan Mossy liflerindeki iletimin değişikliği yer almaktadır (Liu ve ark., 2014). Bu sınıfların dışında nöron kayıplarının az ya da hiç olmadığı hipokampal patojenik bozukluk ise hipokampal glikolizis olarak tanımlanmaktadır (Tai ve ark., 2018). Hidrokampal skleroziste ayrıca belirli nöronal salgılarda azalma izlenmektedir. Yapılan çalışmalarda dentat gyrusta granüler hücrelerin olgunlaşmasında rol oynayan kalbindin ekspresyonunda da azalma izlendiğini göstermektedir. Bu azalma HS ve hafıza kayıpları ile kolerasyon göstermektedir (Tai ve ark., 2018). Dentat gyrusta gerçekleşen bu değişiklik Mossy lif yollarının da değişikliğine sebep olmakta CA3/CA4 nöronlarının iletimini de değiştirmektedir (Tai ve ark., 2018; Takeda ve ark., 2014). Mossy liflerindeki değişikliklerin düzenlenmesinde mTOR yolu aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinler, IL-1b ve NFKappaB gibi parametrelerin rol aldığı düşünülmektedir (Vezzani ve ark., 2011; Ravizza ve ark., Crespel ve ark., 2002). Bunun yanı sıra epilepside subiculumunda oldukça önemli olduğu birçok çalışmada yer almaktadır. Subiculum, limbik hafıza sisteminde hafızanın geri getirilmesinden ve CA1 nöronlarına benzer şek uzaysal kodlamadan sorumludur (Stafstrom, 2005; Deadwyler ve Hampson, 2004). Yapılan çalışmalarda subiculumun epileptik aktivite göstermesinin CA bölgelerinden bağımsız olduğu görülmüştür (Stafstrom, 2005; Dawodu ve Thom, 2005). Subiculumda bulunan nöronların aşırı uyarımı ve oluşan sinaptik değişiklikler bu alanda gerçekleşmesinin ardından CA1 deki nöronları tetikler. Bu tetiklenme nöron ölümlerinin ve epileptik bulguların görülmesini destekler (Stafstrom, 2005; Smith ve Dudek, 2002; Lehmann ve ark., 2001; Sanabria ve ark., 2001; Esclapez ve ark., 1999).

Hipokampal skleroziste denereje nöronlarda protein birikimleri gözlenmektedir. Özellikle, genç erişkinlerde tau ve p62 gösterilmiştir ve glionöronal tümörlerde gözlenen nörodejeneratif yolların erken aktivasyonu gösterilmiştir (Wang ve Mandelkow, 2016). Kandratavicius ve ark., 2013 yılında yaptıkları çalışmada epilepside azalan sözel ifade ve hafızanın CA2 bölgesinde tau birikmesi ve granüler hücre tabakasındaki dağılım ile kolerasyon gösterdiğini bulmuşlardır (Kandratavicius ve ark., 2013). CA2 'nin Mossy lifleri, dentat gyrustaki granüler hücreler ve beyinin diğer bölgeleri ile olan ilişkileri temporal lob epilepsilerinde önemli bir alan haline getirmektedir (Whitebitch, LaFrancois, Jain, Leary, Santoro ve ark., 2022). Whitebitch ve arkadaşlarının 2022 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada CA2 hipereksitabilitesi potansiyel olarak hem hipokampal hem de ekstrapokampal projeksiyonlar yoluyla nöbetlerin ortaya çıkmasını kolaylaştırabildiğini göstermektedir (Whitebitch ve ark., 2022).

Epilpsi patogeneğinde önemli rol oynayan bir diğer protein ise S100B'dir. S100B Ca₂₊ bağlayıcı proteindir ve hipokampus, entorhinal

korteks ve serebral kortekste yaygın olarak bulunmaktadır. S100B hücre çoğalması, hayatta kalması ve farklılaşma süreçlerinde rol oynar (Michetti ve ark., 2023). Literatürde yer alan çalışmaların sonuçları S100B'nin sinaptik plastisite ve hipokampusu bağlı hafızanın modüle edilmesinde bir rol oynadığını göstermektedir. S100B defekti olan farelerin daha yüksek amigdala tutuşma oranlarına sahip olduğu ve vahşi tipteki muadillerine göre daha şiddetli nöbetler sergilediğini göstermektedir. Bu sonuçlar normal S100B seviyelerinin epileptogenezi zayıflattığını ve nöronal uyarılabilirliği düzenlediğini göstermektedir (Michetti ve ark., 2023). Literatürde yer alan başka bir çalışmada ise epileptik hastalarda serumda S100 protein seviyesinin arttığı söylenirken yapılan başka bir çalışmada ise serum S100 protein seviyelerinde azalma rapor edilmiştir (Liang ve ark., 2009) Ancak tüm bunların yanında serumda S100 dengesizliğinin gözlenmesinin epileptik bir belirteç olduğu kabul edilmektedir (Ahmet ve ark., 2023; Doğan ve ark., 2013).

Epilepsi ile ilişkili olduğu düşünülen bir başka faktör ise beyinde türetilen nörotrofik faktör (BDNF)'dür. BDNF merkezi sinir sisteminin gelişimi sırasında nöronların hayatta kalması, büyümesi ve farklılaşmasında önemli bir rol oynamaktadır (Wang, Hu, Zhong, 2021). BDNF'nin etkilerini tirozin kinaz reseptörü B (TrkB) ve düşük afiniteli nörotrofik faktör reseptörü (LNGFR, p75) üzerinden gerçekleştirdiği bilinmektedir (Wang ve ark., 2021; Carito ve ark., 2014). TrkB, BDNF için yüksek afiniteli bir reseptör iken p75 proBDNF tarafından bağlanan düşük afiniteli bir reseptördür. Önemli sayıda çalışma BDNF-p75 yolu ile anksiyete, depresyon ve sinirlilik gibi psikiyatrik semptomlar arasında bir ilişki olduğunu gösterirken, çok az sayıda çalışma bu yolun epileptogenez üzerindeki etkisini göstermiştir (Wang ve ark., 2021; Lin ve Huang, 2020; Grabenstatter ve ark., 2014). BDNF-TrkB yolu, BDNF fonksiyonunda ana rol oynadığı düşünülen reaksiyonlar tetiklemektedir (Wang ve ark., 2021). Yapılan çalışmalarda BDNF'nin beyin enjeksiyonunun nöbetleri tetiklediği görülmüştür. BDNF enjeksiyonu nöropeptid Y'nin (NPY) merkezi seviyelerinde bir artış, klorür iletkenliğinin değişmesi ve TrkB'nin regülasyonunu içeren çeşitli mekanizmalar yoluyla nöronal iletkenliği değiştirmektedir (Iughetti ve ark., 2018). Dinocourt ve ark., 2006 yılında yaptıkları çalışmada, BDNF ve TrkB proteini seviyelerinin 24-48 saat sonra CA3 alanında iki ila üç kat arttığı, bu da CA3 alanında aksonal filizlenmeye ve hipereksitabiliteye yol açtığı rapor edilmiştir (Dinocourt ve ark., 2006). Binder ve ark., 2001 yılında yaptıkları çalışmada ise dentat gyrusun granüler hücrelerinde BDNF ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (Binder ve ark., 2001).



Şekil 3: BDNF ve S100B regülasyonunun olası epileptik yolları

Tüm bunların yanı sıra hipokampal sklerozisde gözlenen astrositlerin sağlıklı astrositlerden farklı olduğu görülmüştür. Nöbet odaklarındaki astrositler homojen olmayan tipik glial fibriler asidik proteine ek olarak nöron glia-2 benzeri hücrelerden oluşan bir popülasyonda yer alır. Sklerotik hipokampdaki astrositlerin membran fizyolojilerinde yüksek Na⁺ kanal aktivitesi ve azalmış K⁺ iyon kanalları bulunur. Bu kanallardan bazıları aksiyon potansiyeli yaratabilme yeteneğine sahiptirler ve hiperaktivasyon gösterirler. Ayrıca bu astrositlerde glutamin sentetaz enzimi azaltılmış ve glutamat dehidrojenaz aktivitesi arttırmıştır. Hipokampal sklerozis te astrosit ve mikro damar sistemi arasındaki moleküler arayüzde de değişiklikler izlenmektedir (de Lanerolle, Lee, Spencer, 2010). Kan beyin bariyerinde oluşan değişikliklerin epilepsinin gelişimi sebebi mi yoksa nedeni mi olduğu tartışma konusudur ve bu konu ile ilgili literatürde birçok farklı çalışma yer almaktadır (van Vliet, Aronica ve Gorter, 2015; Oby ve Janigro, 2005).

4. HİPOKAMPAL DEĞİŞİKLİKLER SEBEP Mİ YOKSA SONUÇ MU?

Epilepsinin karakteristik özelliği olan nöbetlerin oluşum mekanizması dikkate alındığında nöronal iletimin değişmesi, aksonal yolların yeniden düzenlenmesi, ekspresyon seviyelerindeki değişiklikler epilepsi ve beyin arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu gözler önüne sermektedir. Epilepsi farklı tiplere sahip olsa da bu değişiklikler beynin farklı alanlarında kendini göstermektedir. Beyinde yer alan her bir kontrol alanındaki değişiklikler farklı neden ve sonuçları beraberinde getirmektedir.

Hipokampus beyinin öğrenme, hafıza, uzaysal kodlama alanı olarak geçmektedir ve özellikle temporal lob epilepsisine sahip hastalarda sağlıklı

hastalara göre farklı yapılanmaya sahip olduğu bilinmektedir. Temporal lob epilepsilerinde hipokampal sklerozis, BDNF ve S100B gibi faktör seviyelerinde değişiklikler, tau proteini birikimi ve astrostlerdeki değişiklikler ile kan beyin bariyeri değişiklikleri oldukça sık izlenmektedir. Hipokampal sklerozis hipokampüsün farklı alanlarında gözlenmektedir. CA bölgeleri sklerozisten en çok etkilenen alanlardır ve özellikle CA1 ve CA3 alanlarında nöronal kayıplar sıklıkla rapor edilmiştir. Hipokampal alanın bir diğer alanı olan subiculumda epileptik aktivitelerde önemli rol oynamaktadır. Ancak bu alanda nöron ölümleri CA bölgeleri kadar fazla görülmemektedir. Subiculumda yüksek aktivite görülmesi subiculumdan çıkan aksonal uyarıcıların CA bölgesinin etkilenmesine sebep olmaktadır. Bu bilgiler dikkate alındığında epileptik aktivitenin subiculumdan başlayarak hipokampuse yayıldığı söylenebilmektedir. Tüm bunların yanı sıra hipokampüste lokalize alanlardan salgılanan faktörlerde de değişiklikler izlenmektedir. Bu değişikliklerin nöronal aktivitelerin sonucu mu olduğu yoksa bu değişikliklerin nöronal etkilere sebep olduğu kesinlik kazanmamıştır.

Tüm bu bilgiler dikkate alındığında hipokampüs ve epilepsi arasındaki ilişki kesin olmakla birlikte neden mi yoksa sonuç mu olduğunun açıklanması çok daha fazla çalışma gerektirmektedir. Ancak hipokampal hasarlanmanın epilepside büyük rol oynadığı kesindir.

KAYNAKÇA

- Ahmet, E.S., Didem, T.A., Gökhan, K. (2023). The S100B Protein in Epilepsy. Arch Epilepsy. 29(2):37-40. doi:10.4274/ArchEpilepsy.2023.231289.
- Amaral, D., Lavenex, P. (2006). Ch 3. Hippocampal Neuroanatomy. In Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J (eds.). The Hippocampus Book. Oxford University Press. ISBN 978-0-19-510027-3.
- Amaral, D., Lavenex, P. (2007). Hippocampal neuroanatomy. In Anderson P, Morris R, Amaral, Bliss T, O'Keefe J (eds.). The hippocampus book (first ed.). New York: Oxford University Press. p. 37. ISBN 978-0195100273. Archived from the original on 2020-03-16. Retrieved 2016-12-15.
- Anand, K.S., Dhikav, V. (2012). Hippocampus in health and disease: An overview. Ann Indian Acad Neurol. 15(4):239-46. doi: 10.4103/0972-2327.104323.
- Binder, D.K., Croll, S.D., Gall, C.M., Scharfman, H.E. (2001). BDNF and epilepsy: too much of a good thing? Trends Neurosci. 24(1):47-53. doi: 10.1016/s0166-2236(00)01682-9. PMID: 11163887.
- Carito, V., Venditti, A., Bianco, A., Ceccanti, M., Serrilli, A. M., Chaldakov, G., et al. (2014). Effects of olive leaf polyphenols on male mouse brain NGF, BDNF and their receptors TrkA, TrkB and P75. Nat. Prod. Res. 28 (22), 1970–1984.
- Chauhan, P., Philip, S.E., Chauhan, G., Mehra, S. (2022) The Anatomical Basis of Seizures. In: Czuczwar SJ, editor. Epilepsy [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Apr 2. Chapter 2.
- Crespel, A., Coubes, P., Rousset, M.C., Brana, C., Rougier, A., Rondouin, G., Bockaert, J., Baldy-Moulinier, M., Lerner-Natoli, M. (2002) Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Brain Res. 952: 159–69
- Dam, A.M. (1980). Epilepsy and neuron loss in the hippocampus. Epilepsia. 21(6):617-29.
- Dawodu, S., Thom, M. (2005). Quantitative neuropathology of the entorhinal cortex region in patients with hippocampal sclerosis and temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 46:23–30.

- de Lanerolle, N.C., Lee, T.S., Spencer, D.D. (2010) Astrocytes and epilepsy. *Neurotherapeutics*. 7(4):424-38.
- Deadwyler, S.A., Hampson, R.E. (2004). Differential but complementary mnemonic functions of the hippocampus and subiculum. *Neuron*. 42:465–476.
- Dinocourt, C., Gallagher, S.E., Thompson, S.M. (2006). Injury-induced axonal sprouting in the hippocampus is initiated by activation of trkB receptors. *Eur J Neurosci*24(7):1857-66.
- Cooper, D.C., Chung, S., Spruston, N. (2005). Output-mode transitions are controlled by prolonged inactivation of sodium channels in pyramidal neurons of subiculum. *PLoS Biol* 3(6): e175.
- Eichenbaum, H., Cohen, N.J. (1993). *Memory, Amnesia, and the Hippocampal System*. MIT Press.
- Esclapez, M., Hirsch, J.C., Ben-Ari, Y., Bernard, C. (1999). Newly formed excitatory pathways provide a substrate for hyperexcitability in experimental temporal lobe epilepsy. *J Comp Neurol*. 408:449–460.
- Grabenstatter, H. L., Carlsen, J., Raol, Y. H., Yang, T., Hund, D., Cruz Del Angel, Y., et al. (2014). Acute Administration of the Small-Molecule p75(NTR) Ligand Does Not Prevent Hippocampal Neuron Loss or Development of Spontaneous Seizures after Pilocarpine-Induced Status Epilepticus. *J. Neurosci. Res*. 92 (10), 1307–1318.
- Huberfeld, G., Blauwblomme, T., Miles, R. (2015). Hippocampus and epilepsy: Findings from human tissues. *Rev Neurol (Paris)*. 171(3):236-51.
- Iughetti, L., Lucaccioni, L., Fugetto, F., Predieri, B., Berardi, A., Ferrari, F. (2018). Brain-derived neurotrophic factor and epilepsy: a systematic review. *Neuropeptides*. 72:23-29.
- Jiang, M., Zhu, J., Liu, Y., Yang, M., Tian, C., Jiang, S., et al. (2012). Enhancement of asynchronous release from fast-spiking interneuron in human and rat epileptic neocortex. *PLoS Biol*. 10: e1001324.
- Joëls, M. (2009). Stress, the hippocampus, and epilepsy. *Epilepsia*. 50(4):586-97.
- Kandratavicius, L., Monteiro, M.R., Hallak, J.E., Carlotti, C.G., Assirati, J.A., Leite, J.P. (2013). Microtubule-associated proteins in mesial temporal lobe epilepsy with and without psychiatric comorbidities and their

- relation with granular cell layer dispersion. *Biomed Res Int* 2013: 960126.
- Kovács, K.A. (2020). Episodic Memories: How do the Hippocampus and the Entorhinal Ring Attractors Cooperate to Create Them?. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 14: 559168.
- Lehmann, T.N., Gabriel, S., Eilers, A., Njunting, M., Kovacs, R., Schulze, K., Lanksch, W.R., Heinemann, U. (2001). Fluorescent tracer in pilocarpine-treated rats shows widespread aberrant hippocampal neuronal connectivity. *Eur J Neurosci*. 14:83–95.
- Fogwe, L.A., Reddy, V., Mesfin, F.B. (2023). Neuroanatomy, Hippocampus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29489273.
- Lévesque, M., Avoli, M. (2021). The subiculum and its role in focal epileptic disorders. *Reviews in the Neurosciences*, 32(3), 249-273.
- Liang, K.G., Mu, R.Z., Liu, Y., Jiang, D., Jia, T.T., Huang, Y.J. (2019). Increased Serum S100B Levels in Patients With Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Front Neurosci*. 16;13:456.
- Lin, C.C., Huang, T.L. (2020). Brain-Derived Neurotrophic Factor and Mental Disorders. *Biomed. J.* 43 (2), 134–142.
- Liu, Y.Q., Yu, F., Liu, W.H., He, X.H., Peng, B.W. (2014). Dysfunction of hippocampal interneurons in epilepsy. *Neurosci Bull*. 30(6):985-998.
- Martin, J.H. (2003). Lymbic system and cerebral circuits for emotions, learning, and memory. *Neuroanatomy: text and atlas* (third ed.). McGraw-Hill Companies. p. 382..
- Mazher, K.M., Hassan, R.M. (2021). Histological, histochemical, and immunohistochemical studies of hippocampus in male New Zealand rabbits. *Anat Rec*. 304:393–399.
- Witter, M. (2012). Chapter 5 - Hippocampus, Editor(s): Charles Watson, George Paxinos, Luis Puelles, *The Mouse Nervous System*, Academic Press, Pages 112-139
- Michetti, F., Clementi, M.E., Di Liddo, R., Valeriani, F., Ria, F., Rende, M., Di Sante, G., Romano Spica, V. (2023). The S100B Protein: A Multifaceted Pathogenic Factor More Than a Biomarker. *Int J Mol Sci*. 31;24(11):9605.

- Morin, F., Beaulieu, C., Lacaille, J.C. (1998). Cell-specific alterations in synaptic properties of hippocampal CA1 interneurons after kainate treatment. *J Neurophysiol.* 80: 2836–2847.
- Moser, M.B., Moser, E.I. (1998). Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus.* 8 (6): 608–619.
- Mukaino, T., Uehara, T., Yokohama, J., Okadome, T., Arakawa, T., Yokoyama, S., Sakata, A., Takase, K.I., Togao, O., Akamatsu, N., Shigeto, H., Isobe, N., Kira, J.I. (2022). Atrophy of the hippocampal CA1 subfield relates to long-term forgetting in focal epilepsy. *Epilepsia.* 63(10):2623-2636.
- Oby, E., Janigro, D. (2006). The blood-brain barrier and epilepsy. *Epilepsia.* 47(11):1761-74.
- Ono, S.E., Mader-Joaquim, M.J., de Carvalho Neto, A., de Paola, L., Dos Santos, G.R., Silvado, C.E.S. (2021). Relationship between hippocampal subfields and Verbal and Visual memory function in Mesial Temporal Lobe Epilepsy patients. *Epilepsy Res.* 175:106700.: 34175793.
- Burwell, R.D. Agster, K.L. (2008). *Anatomy of the Hippocampus and the Declarative Memory System*, Editor(s): John H. Byrne, *Learning and Memory: A Comprehensive Reference*, Academic Press, Pages 47-66
- Ravizza, T., Gagliardi, B., Noe, F., Boer, K., Aronica, E., Vezzani, A. (2008). Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 29: 142–60
- Sanabria, E.R.G., Su, H., Yaari, Y. (2001). Initiation of network bursts by Ca^{2+} -dependent intrinsic bursting in the rat pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *J Physiol (Lond).* 532:205–216.
- Sari Doğan, F., Denizbaşı Altınok, A., Ecmel Onur, Ö., Güneysel, Ö., & Akoğlu, H., (2013). S100B protein levels in patients admitted to an emergency service due to seizures Acil servise nöbet şikâyeti ile başvuran hastalarda S100B protein düzeyi. *Marmara Medical Journal*, vol.26, no.2, 90-93.
- Smith, B.N., Dudek, F.E. (2002). Network interactions mediated by new excitatory connections between CA1 pyramidal cells in rats with kainate-induced epilepsy. *J Neurophysiol.* 87:1655–1658.

- Squire, L.R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*. 99 (2): 195–231.
- Stafstrom, C.E. (2005). The role of the subiculum in epilepsy and epileptogenesis. *Epilepsy Curr*. 5(4):121-129.
- Takeda, A., Tamano, H., Ogawa, T., Takada, S., Nakamura, M., Fujii, H., Ando, M. (2014). Intracellular Zn(2 +) signaling in the dentate gyrus is required for object recognition memory. *Hippocampus*. 24: 1404–12
- Thijs, R.D., Surges, R., O'Brien, T.J., Sander, J.W. (2019). Epilepsy in adults. *Lancet*. 16;393(10172):689-701.
- van Vliet, E.A., Aronica, E., Gorter, J.A. (2015). Blood-brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy. *Semin Cell Dev Biol*. 38:26-34.
- Vezzani, A., French, J., Bartfai, T., Baram, T.Z. (2011). The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 7: 31–40
- Wang, X., Hu, Z., Zhong, K. (2021). The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Epileptogenesis: an Update. *Front Pharmacol*. 26;12:758232.
- Wang, Y., Mandelkow, E. (2016). Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci*. 17: 5–21
- Whitebirch, A.C., LaFrancois, J.J., Jain, S., Leary, P., Santoro, B., Siegelbaum, S.A., Scharfman, H.E. (2022). Enhanced excitability of the hippocampal CA2 region and its contribution to seizure activity in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Neuron*. 5;110(19):3121-3138.e8
- Tai, X.Y., Bernhardt, B., Thom, M., Thompson, P., Baxendale, S., Koepp, M., Bernasconi, N. (2018). Neuropathology and Applied Neurobiology 44, 70–90 Neurodegenerative processes in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Clinical, pathological and neuroimaging evidence. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 44(1):70-90.

BÖLÜM 9

PROTEİN HOMEOSTAZİ NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR ÜZERİNE GENEL ETKİLERİ

Arş. Gör. Dr. Nigar ABBAK¹

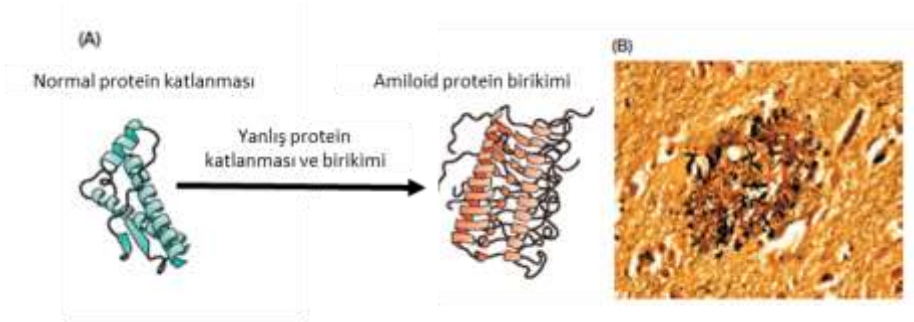
DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13123391>

¹ Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Fizyoloji ABD, Ankara, Türkiye.
nigar.abbak@kafkas.edu.tr, Orcid ID: 0009-0008-8015-1541.

GİRİŞ

Nörodejenaratif hastalıklar (NH)'ın nedeni henüz tam olarak bilinmemekle beraber multifaktoriyel olarak gelişmektedir. NH'nin klinik bulguları da farklılık göstermektedir. Günümüzde NH ile ilgili birçok ortak özellik bilinmektedir ve hastalığın tedavisi için oldukça önemli kabul edilmektedir. Yapılan araştırmalarda NH'nin asıl ortak kökeninin yanlış katlanan protein cisimcikleri olduğu ve bunların ilerleyici tipte olmaları gösterilmektedir (Tran & Reddy, 2020).

Günümüzde NH ile ilgili üzerinde en çok durulan hipotez, yanlış katlanmış proteinlerin nöral dokuda birikmesidir. Hücrede sentezlenen proteinlerin aktif hale gelebilmesi için 3 boyutlu yapıyı kazanmaları gerekmektedir (Hartl, 2017). Proteinler ancak bu aşamadan sonra daha ileri modifikasyonlar (posttranslasyonel modifikasyonlar) olan lipit veya karbonhidratlarla bağ kurabilmekte ve aktif hale gelmektedir (Cooper & Adams, 2019). Proteinlerin katlanmaları hücredeki çok sayıda sistem tarafından kontrol edilmekte ve düzeltilmektedir. Yanlış katlanan proteinler hücredeki kontrol sistemlerince düzeltilemezse çoğunlukla birikmektedir. Yanlış katlanan proteinler normal küresel (globüler) yapılarının aksine çok iplikçikli uzun liflere sahip β -tabakasını oluşturmakta ve amiloid olarak adlandırılmaktadır (Eisenberg & Jucker, 2012; Hartl, 2017)(Şekil 1).



Şekil 1. A. Protein yanlış katlanması sonucu β -tabakasının oluşumu, **B.** AH'de görülen amiloid plak oluşumu (Cooper & Adams, 2019)

1.NÖRODEJENARATİF HASTALIKLAR VE PROTEİN KATLANMALARI

Proteinlerin yanlış katlanmasıyla oluşan amiloid yapılar çeşitli nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olmasının yanı sıra, tip 2 diabetes ve sistemik bazı hastalıklara da neden olmaktadır. Bazı durumlarda, kistik fibrozis gibi proteinin yanlış katlanması, hücredeki fonksiyonel proteinin azalması sonucu hastalıklara yol açabilmektedir (Mukherjee & Soto, 2017; Zhang et al., 2003). Ancak genelde proteinler yanlış katlanarak birikir ve ilerleyici tipte hastalıklara sebep olmaktadır.

Nörodejeneratif hastalıklara sebep olan amiloid birikimi genellikle tek bir ana proteinle karakterize edilirken bazı nörodejeneratif hastalıklarda birkaç protein yapısı amiloid birikimine katkıda bulunabilir (Şekil 2). Amiloid yapı oluşturan protein kümeleri; Alzheimer hastalığında (AH) amiloid- β peptidi ($A\beta$) ve tau (Goedert & Spillantini, 2006), tip 2 diyabette adacık amiloid polipeptidi (IAPP) ve süngerimsi ensefalopatilerde prion proteini (PrP) dahil olmak üzere ciddi hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (Eisenberg & Jucker, 2012).

Tablo 1. Nörodejeneratif hastalıklarda biriktiği tespit edilen proteinlerin adları (Monaco & Fraldi, 2020).

| Nörodejeneratif Hastalık | Biriken Protein |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Alzheimer Hastalığı | $A\beta$, tau |
| Parkinson Hastalığı | α -syn, tau |
| Lewy Body Hastalığı | α -syn |
| PolyQ İfadesi Hastalıkları (Huntington Hastalığı vd.) | PolyQ, htt, vd. |
| Frontotemporal Hastalıklar | TDP-43, tau |
| Amyotrofik lateral skleroz (ALS) | TDP-43 |
| Prion Protein Hastalıkları | PrP |
| Charcot-Marie-Tooth hastalığı (CMT) | NFs |
| Down sendromu hastalığı | APP- β -CTF |
| Lizozomal Depo hastalıkları | |
| Mukopolisakkaridoz | Çoklu amiloid Proteinler (α -syn, $A\beta$, tau, PrP) |
| Gaucher Hastalığı | α -syn |

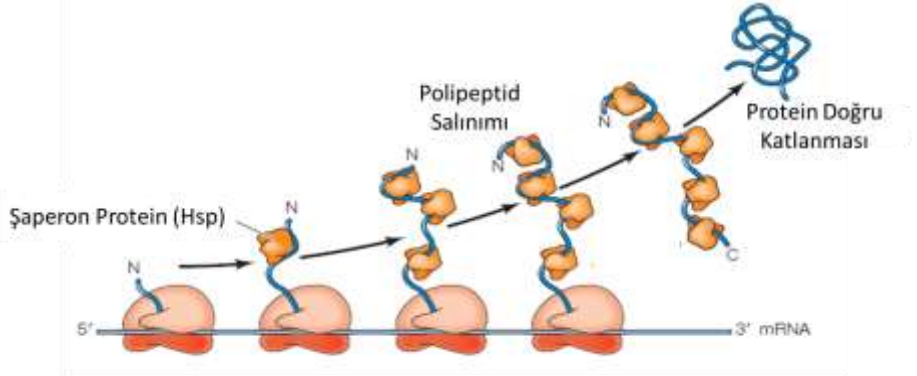
2.PROTEİN HOMEOSTAZİSİNDE GÖREVLİ SİSTEMLER

Protein homeostazisinde proteinlerin katlanması-bozulması şaperonlar ve proteolitik sistemler (Ubikitin-proteozom sistemi ve Otofaji-lizozom sistemi) tarafından sıkı kontrol altındadır (Kaushik & Cuervo, 2018). Proteinlerin katlanmaları esnasında önce şaperon molekülleri devreye girmekte ancak başarısız oldukları durumda proteinler düzeltilmek üzere proteolitik sisteme girmektedirler.

2.1.Şaperonlar

Proteinlerin ribozomdan sentezi esnasında katlanmalarında rol oynayan moleküllere şaperonlar denmektedir. Şaperonlar, yeni oluşan polipeptit zincirinin amino (N) terminal kısmına hidrofobik segmentlerine bağlanmakta ve polipeptit sentezi tamamlanana kadar katlanmamış bir konfigürasyonda polipeptidleri stabilize etmektedirler (Karagoz et al., 2014; Moran Luengo et al., 2019). Tamamlanan proteinler ribozomdan serbest bırakılarak doğru üç boyutlu konformasyona katlanabilir. Aslında proteinlerin doğru 3 boyutlu konformasyona ulaşmaları için gerekli bilgiler kendi polipeptid zincirlerinde zaten bulunmaktadır. Ancak şaperonlar yanlış katlanmalarını için onları stabilize ve kontrol etmektedir (Rosenzweig et al., 2019) (Şekil 3).

Şaperonlara ısı şok proteinleri (*heat shock protein*-Hsp) denmektedir ve birbirlerinden yapısal olarak farklı birçok sınıf içermektedir (Chang et al., 2007; Tang et al., 2007). Şaperonlar başlangıçta yüksek sıcaklıklara maruz kalan hücrelerde ilk kez ifade edilmiştir (Bukau, 1993; Herendeen et al., 1979). Şaperonlar yeni sentezlenen proteinlerin düzgün katlanmasının sağlanması ve protein mekanizmasının doğru çalışmasını sağlayan çok geniş bir sistemdir (Hartl, 1996; Vabulas et al., 2010).



Şekil 3. Translasyon sırasında şaperon aktivitesi (Cooper & Adams, 2019).

Şaperonlar, katlanmamış veya kısmen katlanmış proteinlere bağlanarak durumu stabilize eder. En yaygın bulunan ve en fazla korunmuş şaperon proteini HSP 70 (Rosenzweig ve ark., 2019). Hsp70 hücredeki diğer şaperon sistemleri olan Hsp90, şaperoninler, küçük ısı şoku proteinleriyle de iş birliği yaparak protein katlanması, protein sabitlenmesi, düzenlenmesi, hedeflemesi ve ayrıştırılmasının yanı sıra degradasyonu için dinamik ve işlevsel olarak çok yönlü bir ağ oluşturur (Rosenzweig ve ark., 2019).

HSP 70 ve şaperoninler hem bakteri hem de ökaryotik hücrelerde ribozomdan çıkan polipeptitlerin katlanmasına yardımcı olmaktadır (Kramer et al., 2009; Preissler & Deuerling, 2012). Hsp 70 ayrıca sitozolden hücre içi organellere (mitokondri, kloroplast ve endoplazmik retikulum) taşınan katlanmamış polipeptit zincirlerine zar boyunca eşlik eder ve organel içinde bulunan diğer şaperon sistemine aktarır (Bölter, 2018; Pfanner et al., 2019). Organel içindeki ayrı bir sistem proteinin düzgün katlanmasını sağlamaktadır.

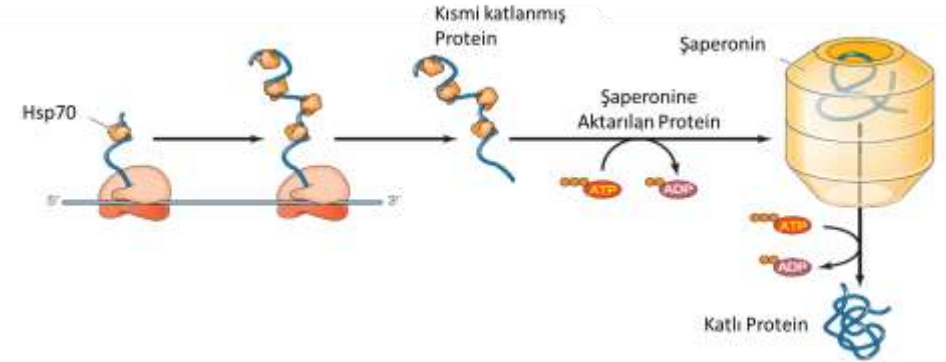
Hsp70'lerden salındıktan sonra, yeni sentezlenen polipeptitler ya kendiliğinden katlanabilir ya da daha fazla katlanma ve olgunlaşma için yukarıda bahsedildiği gibi Hsp90 sistemi gibi diğer şaperonlara veya şaperoninlere aktarılabilir (Kramer et al., 2009).

Şaperoninler, hücrede şaperonların bir alt grubu olarak bulunmaktadır. İki istiflenmiş halkadan oluşmaktadır ve doğru katlanmanın meydana gelebilmesi için izole bir ortam sağlamaktadır. Şaperoninler, çift odacıklı bir yapı oluşturacak şekilde iki istiflenmiş halka halinde düzenlenmiş çok sayıda protein alt biriminden oluşmaktadır (Şekil 4). Katlanmamış polipeptit

zincirleri, şaperonin odası içindeki sitozolden korunmaktadır. Şaperonin içinde, protein katlanması devam ederken katlanmayan kısımların birbiri üzerine katlanmaları da engellenmektedir (Cooper & Adams, 2019).

Hsp90 da hücre için çok önemli olan hücre sinyallemesinde yer alan proteinlerin çoğunun katlanmasını sağlar ve yanlış katlanmış proteinleri de düzeltmeye çalışan bir sistemdir (Kijima et al., 2018; Kmiecik et al., 2020; Zou et al., 1998). Hsp90, protein olgunlaşması ve katlanmasında kritik rollere sahip, yüksek düzeyde korunmuş, ATP'ye bağımlı bir moleküler şaperondur. Hsp90 substratlarının geniş bir yelpazesi vardır (Chiosis et al., 2023). Örneğin kinazları, transkripsiyon faktörlerini, steroid hormon reseptörlerini ve E3 ubiquitin ligaz protein katlanmasını içermektedir (Pratt & Dittmar, 1998).

Şaperonların yokluğunda, katlanmamış veya kısmen katlanmış polipeptit zincirleri hücre içinde kararsız olacaktır. Şaperonların bağlanması, bu katlanmamış polipeptitleri stabilize etmekte, böylece yanlış katlanmayı veya birikmeyi önleyerek polipeptit zincirinin doğru konformasyonda katlanmasına izin vermektedir (Suzuki et al., 2012). Eğer proteininin katlanmasında sorun var veya hidrofobik uçları açıksa Hsp70 ubiquitin-proteozom sistemiyle proteinlerin proteoliz ile parçalanmasını veya yeniden katlanmasını sağlamaktadır (Luders et al., 2000).



Şekil 4. Şaperon sisteminin sırası (Cooper ve Adams, 2019).

Hücrede sentezlenen proteinlerin regüle edilmesi, yanlış katlanan, katlanamayan proteinlerin veya kendi yarı ömürleri dolan proteinlerin parçalanması gerekmektedir. Hücredeki tüm bu protein senteziyle ilgili

olaylar bazı düzenleyici sistemler sayesinde düzenlenmektedir. Özellikle ubikuitin-proteazom sistemi protein yıkımını düzenleyen ana mekanizmadır (Cooper & Adams, 2019). Bir diğeri ise uzun ömürlü hücre içi proteinleri lizozomla beraber ATP'den bağımsız olarak yıkan yol otofajidir.

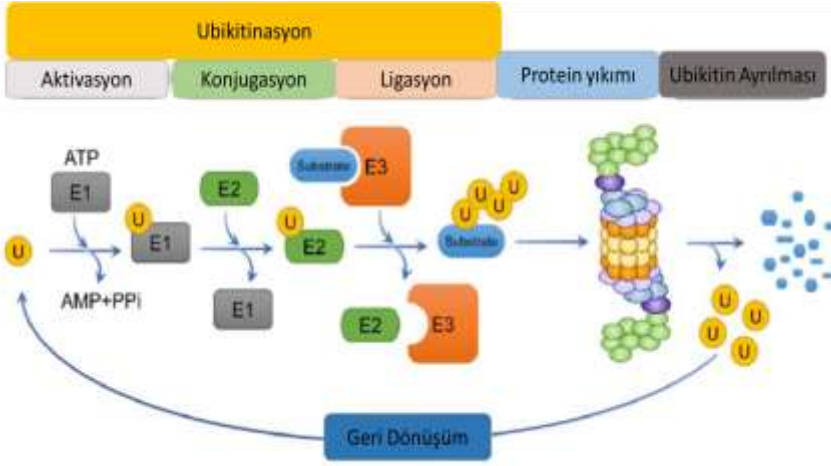
2.2.Ubikuitin-Proteazom Sistemi (UPS)

Otofaji ve ubikuitin-proteazom sistemi (UPS), ökaryotlarda hücrenel homeostazdan sorumlu olan iki ana hücre içi kalite kontrol ve geri dönüşüm mekanizmasıdır (Kocaturk & Gozuacik, 2018).

Ubikitin-proteazom sistemi memeli hücrelerindeki sitozolik proteinlerin yıkımıyla ilgili yapılan bir çalışmada nonlizozomal proteolitik bir yol olarak keşfedilmiştir. Ökaryotik hücrelerde, ubikitin-proteazom yolu, düzenlenmiş protein degradasyonunun ana aracıdır (Cooper & Adams, 2019) (Şekil5). Ubikitin-proteazom sisteminin keşfi 2004 yılında Nobel ödülünü kazandırmış sağlıklı bir hücrenin yaşamı için çok önemli bir keşiftir (Wilkinson, 2004). Ubikitin, yüksek oranda korunmuş, tüm ökaryotik hücrelerde bulunan, ısıya dayanıklı, 76 amino asitlik bir polipeptittir (Kitahara & Akasaka, 2003). ATP bağımlı proteolitik yoldan sorumludur(Wang et al., 2020). Regülatör proteinlerin ubikitin aracılı yıkımı, hücre siklus progresyonu, sinyal ileti, transkripsiyonel düzenleme ve apoptozis gibi metabolik olayların kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Ubikitin tüm ökaryotik hücrelerde bulunan ısıya dayanıklı, küçük (8.6 kDa) bir proteindir (Kitahara & Akasaka, 2003).

Kısa ömürlü proteinlerin UPS aracılığıyla parçalanması, ubikuitin proteinlerinin hedef proteinlere sıralı olarak eklenmesiyle başlamaktadır (Finley, 2009; Hershko & Ciechanover, 1998) (Şekil 5). Çoklu-ubikitinlenmiş proteinler daha sonra ATP bağımlı bir kompleks olan 26S proteozomda multikatalitik proteaz komplekslerinin alt birimleri tarafından yıkılmaktadır (Schwartz & Ciechanover, 2009). Hedef proteinlere ubikitin ilk olarak, ubikitin aktive edici bir enzim olan (E1) ile bağlanarak aktive olur. Ubikitin daha sonra ubikitin konjüge edici enzim (E2) adı verilen ikinci bir enzime aktarılır. Daha sonra ubikitin, ubikitin ligaz ile E2 tarafından E3 adı verilen üçüncü bir hedef proteine aktarılır. E3'ler, her ikisine de bağlanarak hedef proteinlerin seçici olarak tanınmasına aracılık eder. Yıkım için hedeflenen proteinler, E3'ler tarafından katalize edilen poliubikitin zinciri oluşturmak için çok sayıda ubikuitinin eklenmesiyle işaretlenir. Bu proteinler, proteazom adı

verilen büyük, çok alt birimli bir proteaz kompleksi tarafından tanınıp ve bozulmaktadır (Cooper & Adams, 2019). Bu sistemde hangi proteinlerin ne zaman parçalanacağı belirlenmektedir. Böylece parçalanacak olan gereksiz veya zararlı olan proteine ‘ölüm öpücüğü’ de denilen ubiquitin proteini yapışmakta, E1, E2 ve E3 enzimlerinin sıralı işlemleri sonrasında übikitine bağlanmaktadır. Protein burada parçalandıktan sonra ubiquitin tekrar başka proteinlere tutunmak üzere hücre içine geri dönmektedir.



Şekil 5. Proteinlerin Ubikitin-sistemle parçalanmasının özeti (Kim ve ark., 2023).

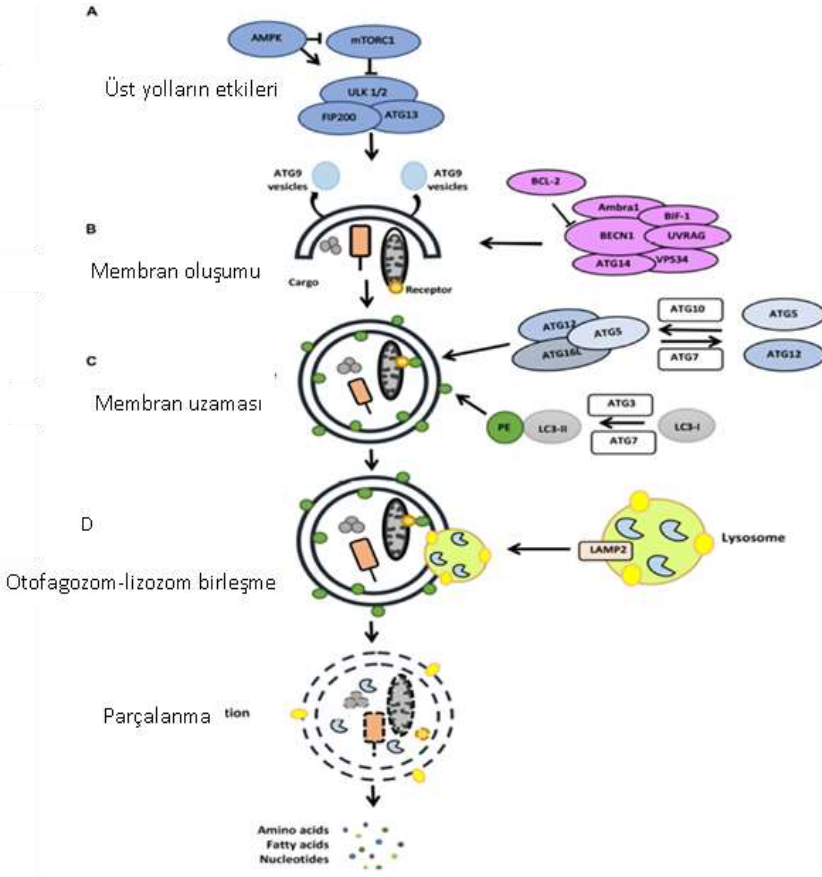
Proteazomlar, kısa ömürlü proteinleri ve çözünebilir katlanmamış/yanlış katlanmış proteinleri ve polipeptitleri parçalayan son derece etkili organellerdir. Eğer sistemde bir sorun çıkarsa nörodejeneratif hastalıkların (Alzheimer, parkinson ve huntington) ortaya çıkma riski de artar (Calderwood & Murshid, 2017; Hipp et al., 2014)

Ubikuitinin işlevi hücre için çok önemlidir ancak bu mekanizma, hücredeki daha büyük, tekrar yanlış katlanan ve uzun ömürlü artık parçalanması gerekli proteinlerden, ya da mutasyon sonucu hücrede birikmiş proteinlerden, bakteri, virüs gibi patojenlerden hücrenin nasıl kurtulduğunu açıklamamaktadır (Hu et al., 2016; Orenstein et al., 2013; Rosenzweig et al., 2019).

2.3.Otofaji Lizozom Sistemi

Açlık, hipoksi ve çeşitli stres koşulları, hücrede otofajiyi uyarmaktadır (Mizushima et al., 2004; Singh & Cuervo, 2011). Otofaji-lizozom sistemi; uzun ömürlü proteinleri, çözünmeyen protein agregatlarını (genellikle yanlış katlanmış proteinlerden, hastalıkla ilişkili mutant proteinlerden kaynaklanır) ve dejenere mitokondri, peroksizomlar gibi işlevsiz organelleri elimine etmektedir (Groll & Huber, 2003).

Otofaji; metabolizmanın düzenlenmesi, morfogenez, hücre farklılaşması, yaşlanma, hücre ölümü ve bağışıklık sistemin bir parçası olarak ve hücre içi patojenlerin yıkımında da etkili bir rol oynamaktadır. Otofaji, multiprotein kompleksinin toplanması ve aktivasyonu ile başlamaktadır (Orsi et al., 2012; Papinski et al., 2014) (Şekil 6). Otofaji başlarken endoplazmik retikulum, mitokondri dış membranı ve plazma membranından kaynaklandığı ileri sürülen izolasyon membranının oluşumuyla başlar (Şekil 6) (Lamb et al., 2013). Bu yapı daha sonra uzayarak otofagozom denilen çift membranlı kesecikleri oluşturur ve otolizozomları oluşturmak üzere kapanırlar (Lamb et al., 2013). Otofaji ile ilgili proteinlerin çoğu, otofajik zarların oluşumunda ve bunların uzayarak kesecik haline gelmesinde görev yapmaktadır (Sridhar et al., 2012). Otofagozom, daha sonra geç endozom veya lizozomla birleşerek otolizozomları oluşturmaktadır ve taşıdığı kargo parçalanmaktadır. Lizozomal enzimler tarafından kargonun yıkımı sonrasında (proteinler, organeller vb.) ortaya çıkan yapıtaşları (örn. aminoasitler, yağ asitleri, vb.) tekrar kullanılmak üzere hücreye kazandırılmaktadır (Ohsumi, 2001)



Şekil 6. Otofaji yolunun basamakları (A) üst yolların aktiviteye etkisi, (B) membran oluşumu, (C) membran uzaması ve kapanma aşaması, (D) otofagozom-lizozom birleşme ve parçalanma aşaması (Kocaturk ve Gozuacik, 2018).

Otofajiyi indükleyen sinyallerin çoğu, anabolik ve katabolik süreçleri koordine eden rapamisinin memelilerdeki hedefi (mammalian target of rapamycin; mTOR) protein kompleksleri (mTORC1 ve mTORC2) üzerinden çalışmaktadır (Kocaturk & Gozuacik, 2018). Otofagozom oluşumu; mTOR ve çeşitli otofaji-ilişkili proteinler (autophagy related proteins; Atgs) ile düzenlenmektedir. mTOR aslında büyüme faktörlerinin, besin maddelerinin ve enerjinin mevcudiyeti ile hücre büyümesini, protein sentezinin kontrolünü sağlayan merkezi bir düzenleyicidir. Buna karşılık enerji depolarının tükenmesi, amino asit açlığı gibi stres durumlarında AMP-bağımlı protein kinaz (AMPK), mTOR'u doğrudan düzenlemektedir ve bu nedenle otofajik

aktivitenin düzenlenmesine katkısı önemlidir (Steinberg & Hardie, 2023). AMPK, mTOR'u baskılayarak otofaji indüksiyonuna neden olmaktadır (Meley et al., 2006). AMPK, Adenozin monofosfat (AMP)'nin veya adenozin difosfat (ADP)'nin adenozin trifosfat (ATP)'ye göre oranlandığında artması durumunda yani düşen enerji durumuyla aktive edilen bir hücrel enerji sensörüdür (Herzig & Shaw, 2018; Trefts & Shaw, 2021). AMPK, enerji tüketen süreçleri inhibe ederken ATP üreten katabolik yolları teşvik ederek enerji homeostazisini yeniden sağlama görevi görür (Herzig & Shaw, 2018). AMPK; ULK ve mTOR'a direk etki ederek protein sentez, otofaji ve mitokondri homeostazisinde önemli bir rol oynamaktadır (Cunniff et al., 2016).

Normal koşullar altında, mTORC1, ULK1/2 otofaji kompleksi üzerinden otofajik aktiviteyi sınırlar. ULK1 ve Atg13 en baştaki proteinlerdir ve mTORC1'e bağımlı fosforile edilerek inhibe olmaktadır (Puente et al., 2016). Hücre stres altındayken, mTORC1 inhibe edilir ve ULK1 / 2 kompleksi defosforillenir. ULK1 / 2 daha sonra kendini, Atg13 ve FIP200'ü fosforile eder ve otofaji etkinleştirilir (Egan et al., 2015; Zhou et al., 2017). ULK1 kinaz VPS34 ve düzenleyici protein Beclin 1, AMBRA 1 (Russell et al., 2013; Zhou et al., 2017) ve ATG9 (Zhou et al., 2017)'u da aktive eder ve membran çekirdeklenme aşamasını ve ilk fagofor oluşumunu kontrol eder. Öncelikle izolasyon membran yapısının oluşumunda sınıf III PI3K kompleks I (PI3K)'in oluşması zorunludur. Komplekste, Atg6 (memelilerde Beclin-1), Atg14, Vps15 ve Vps34 proteinlerinden oluşmaktadır (Kocaturk & Gozuacik, 2018). Memelilerde, Vps34 aktivitesini düzenleyen Ambra1, Bif-1, UVRAG, Rubicon gibi proteinler de PI3K kompleksinin birer üyesidirler (Liang et al., 1999; Pattingre et al., 2005). Otofaji inhibitörü tedavilerde, otofaji için gerekli olan PI3 kinaz kompleksinin inhibitörü ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır (Liang et al., 1999).

PI3K kompleksi otofagozom yüzeyinde bulunan, fosfatidilinositolün (PI) fosfatidilinositol-3-fosfata (PtdIns3P) dönüşümüne aracılık eder. Bu adım kargonun ve adaptör proteinlerin uygun şekilde katılmasını sağlamaktadır. PI3K kompleksi otofagozom yüzeyinde bulunan, fosfatidilinositolün (PI) fosfatidilinositol-3-fosfata (PtdIns3P) dönüşümüne aracılık eder (Herzig & Shaw, 2018). Bu adım kargonun ve adaptör proteinlerin uygun şekilde katılmasının sağlamaktadır (Herzig & Shaw, 2018).

Otofagazom membranının uzaması ve kesecik halini alması, iki ubikuitin benzeri konjugasyon sistemine bağlıdır. PtdIns3P, WIPI2 ile etkileşime girerek ATG16L1 ve ATG5-ATG12'yi otofagozoma alır. ATG16L1-ATG5-ATG12 kompleksi daha sonra bir fosfatidiletanolamin grubunun LC3'ün karboksi terminal glisine kovalent bağlanmasını katalize eder; bu daha önce ATG4, ATG7 ve ATG3'ün (LC3I) etkisiyle LC3II oluşturulmaktadır (Bento et al., 2016). LC3II, otofagozomların oluştuğunu göstermek ve hücrelerdeki otofajiyi ölçmek için bir otofaji belirteci olarak kullanılır. Artık otofagozomlar olgunlaşmıştır ve VPS34, VPS15, Beclin1 ve UVRAG'dan oluşan sınıf III PI3K kompleksi aracılık ederek yükün lizozomal enzimler tarafından parçalanmasını indüklemektedir (Bento et al., 2016).

Litik kapasite elde etmek için, otofagozomlar geç endozomlar veya lizozomlarla birleşmektedir. Memeli hücrelerinde füzyon, lizozomal integral membran proteini LAMP-2, birkaç SNARE proteini (örn., STX17 ve WAMP8) ve RAB proteinleri (örn., RAB5 ve RAB7) gerektirmektedir (Jager et al., 2004; Tanaka et al., 2000). Otofagozomların dış zarının füzyona uğramasıyla, iç zarda bulunan malzemeler lizozomal hidrolazların etkisiyle bozulmaktadır. Otofajik veziküller, hedefleri bir kısım sitoplazma bölümleri ile ve çeşitli sitoplazmik bileşenler ile birlikte seçici olmayan bir şekilde yutmaktadır. Öte yandan, çeşitli seçici otofaji formları tanımlanmaktadır (Kraft et al., 2010).

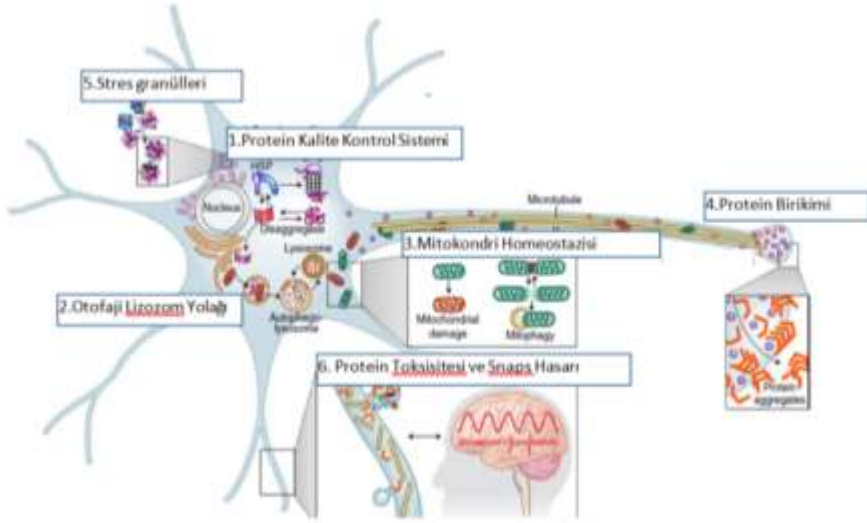
Seçici otofaji hedefleri arasında mitokondri (Okamoto et al., 2009), peroksizom (Till et al., 2012), lizozomlar (Hung et al., 2013), endoplazmik retikulum (Khaminets et al., 2015), ribozomlar (An & Harper, 2018), stoplazmik protein agregatları (Lamark & Johansen, 2012), patojenik hücre içi istilacılar (Wileman, 2013), hatta bazı serbest haldeki proteinler (Huang et al., 2015) ve RNAların seçici otofaji hedefleri olduğu gösterilmektedir. Seçicilik, ubikitillenmiş kargo ile otofajik membranların LC3 komponenti tarafından sağlanmaktadır. Seçici otofaji, otofaji reseptörlerinin çeşitli kargo türlerini tanıma ve bağlama kapasitesine dayanmaktadır.

AH özellikle tau ve oligomerik A β protein birikimi ile karakterize olan nörodejeneratif hastalıklar arasında en yaygın olanıdır. AH'de en önemli risk faktörü yaşlanmadır. AH'de görülen en yaygın hipotez protein yanlış katlanmasını düzelten ubikuitin sistemi ve otofaji-lizozom yolağının özellikle yaşa bağımlı olarak yetersiz kalması durumudur. AH tedavisinde, bir yandan

oksidatif hasarı önleyen, bir yandan hücre homeostazını sağlayan diğer yandan da otofajik yolları harekete geçiren farmakolojik süreçlerin önem kazandığı bir dönemece girilmiştir.

3.NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA PROTEİN YANLIŞ KATLANMASI VE HÜCRE ÖLÜMÜ

NH, asıl kökeninin yanlış katlanan protein agregatlarının ilerleyici tipte olmaları savunulmaktadır (Şekil 7). Çünkü otofaji hücrede yanlış katlanan protein yıkımlarına izin verirken hücrenin de yaşamasını desteklemektedir kısaca hücrenin apoptoza gitmesini engellemektedir. Bu yüzden hücre ölümünün primer önem arz ettiği nörodejeneratif hastalıklarda otofajiyi destekleyen, yolağın aktivitesini artıracak tedavi yöntemleri çalışılmaktadır.



Şekil 7: 1. Protein kalite kontrol sistemi: 3 boyutlu yapıyı kazanan proteinler, şaperonlar (HSP) veya Ubikitin Proteozam Sistemi (UPS) tarafından kontrol edilmektedir. 2. Otofaji lizozom yolağı: UPS sistemi tarafından yok edilemeyen daha kompleks ve daha uzun süre hücrede kalan proteinleri parçalayan bir sistemdir. 3. Mitokondri homeostazisi: Mitokondrideki protein kalite kontrol mekanizması bozulursa mitofaji artar, enerji üretimi azalır. 4. Protein birikimi: Protein agregatları hem hücre içinde artmaktadır hem de akson uçlarından hücre dışı alana çıkmaktadır. 5. Stres granülleri: Hücrede stress faktörleri (oksidatif stres, serbest radikaller), artışı kaspaz aktivitesini artırıyor. 6. Protein toksisitesi ve snaps hasarı: Hücrede içinde ve dışında toksite artmakta sonuç olarak snaptik ileti bozulmakta hücre apoptoza gitmektedir (Gan et al., 2018).

Nöron hücrelerinde protein katlanması kalite kontrol sistemindeki bozukluk NH hastalıkların temelini oluşturmaktadır. Protein katlanmasını kontrol eden HSP ve UPS denilen sistem beraber uyumlu çalışmazsa, yanlış katlanmış veya katlanamamış proteinleri proteoliz yoluyla uzaklaştırılmazlar (Lackie et al., 2017). Otofaji-lizozom yolağında bir hasar proteinlerin birikmesine ve mitokondrinin hasarlanmasına neden olabilmektedir. Bu yolların etkin ve etkili çalışması için gerekli olabileceği düşünülen terapötik ajanlarla ilgili de çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Gao et al., 2017).

Mitokondri ve otofaji kalite kontrol sistemleri birbirini hem etkiler hem de birbiriyle uyum içinde olması gerekmektedir. Mitofaji ve otofaji beraber çalışarak hasar görmüş mitokondrinin ortadan kaldırılmasını sağlarlar ve hücrenin hayatta kalmasını desteklerler. Bu sistemdeki bir hata mitokondri homeostazisini bozar ve hasarlı mitokondri birikimine yol açarak hücreyi apoptoza karşı daha duyarlı hale getirmektedir. Bir veya iki sistemde de görülen hatalar çeşitli metabolik ve otofajiye bağlı gelişen patofizyolojik süreçlerin riskini artırabilmektedir (Tran & Reddy, 2020).

Hücre içinde düzeltilemeyen stres faktörleri (oksidatif stres, serbest radikaller, nörotoksik ajanlar vb) hücre için apoptoz yollarının aktivitesini arttırmaktadır (Taylor et al., 2002). Hücre dışı alanda artık protein agregatlarına sebep olmakta, diğer hücreleri etkileyerek aksonal trafiği bozmakta ve nörotoksiteyi artırmaktadır (Li et al., 2017; Rezzani et al., 2012). Bu nörotoksik etki nöronların yaşaması ve görevlerini yapabilmeleri için kesinlikle gerekli sinaptik iletide de bozulmalara yol açmaktadır (Tzioras et al., 2023). Zaman içinde otofajinin koruyucu etkisi ortadan kalkmakta ve apoptoz meydana gelmektedir.

Protein katlanması kontrol sistemi olarak hücre fizyolojisinin korunmasında homeostatik bir süreçtir. Yaşlanma, oksidatif stres, mitokondriyal işlev bozukluğu, protein birikimi, nörotrofik faktörlerde azalma, inflamasyon, aktive edilmiş apoptoz yolları, baskılanmış otofaji yolları gibi hücre ölümünden sorumlu pek çok parametreye nörodejeneratif hastalıklara sebep olmaktadır. Proteozomal ve otofajik lizozomal aktivite kaybının azalması çeşitli hücre proteinlerin yüksek miktarlarda birikimine neden olmaktadır. Protein birikiminin getirdiği patofizyolojik durumlar, NH hastalıkların ortak kökenini oluşturmaktadır. NH'den biri olan ve sıklığı en fazla olan AH'da azalan otofaji yolları primer neden olarak kabul

edilmektedir. Bu sebeple yaşla beraber azalan otofaji yollarının artması için antioksidan (poliamin açısından zengin) tüketimi ve kalori kısıtlamasının işe yaradığını gösteren çalışmalar olup popülaritesi artan uygulamalardır.

AH tedavisinde, bir yandan oksidatif hasarı önleyen, bir yandan hücre homestazını sağlayan diğer yandan da otofajik yolları harekete geçiren farmakolojik süreçlerin önem kazandığı bir döneme girilmiştir. Bu sebeple protein katlanması kalite kontrol sistemlerinin iyi anlaşılması NH'de koruyucu ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sunacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- An, H., & Harper, J. W. (2018, Feb). Systematic analysis of ribophagy in human cells reveals bystander flux during selective autophagy. *Nat Cell Biol*, 20(2), 135-143.
- Bento, C. F., Renna, M., Ghislat, G., Puri, C., Ashkenazi, A., Vicinanza, M., Menzies, F. M., & Rubinsztein, D. C. (2016). Mammalian autophagy: how does it work? *Annual review of biochemistry*, 85(1), 685-713.
- Bölter, B. (2018). En route into chloroplasts: preproteins' way home. *Photosynthesis research*, 138(3), 263-275.
- Bukau, B. (1993, Aug). Regulation of the Escherichia coli heat-shock response. *Mol Microbiol*, 9(4), 671-680.
- Calderwood, S. K., & Murshid, A. (2017). Molecular Chaperone Accumulation in Cancer and Decrease in Alzheimer's Disease: The Potential Roles of HSF1. *Front Neurosci*, 11, 192.
- Chang, H. C., Tang, Y. C., Hayer-Hartl, M., & Hartl, F. U. (2007, Jan 12). SnapShot: molecular chaperones, Part I. *Cell*, 128(1), 212.
- Chiosis, G., Digwal, C. S., Trepel, J. B., & Neckers, L. (2023, Nov). Structural and functional complexity of HSP90 in cellular homeostasis and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 24(11), 797-815.
- Cooper, G. M., & Adams, K. (2019). Protein Folding and Processing. In *The cell: a molecular approach* (8 ed., pp. 331-334). Oxford University Press.
- Cunniff, B., McKenzie, A. J., Heintz, N. H., & Howe, A. K. (2016, Sep 1). AMPK activity regulates trafficking of mitochondria to the leading edge during cell migration and matrix invasion. *Mol Biol Cell*, 27(17), 2662-2674.
- Egan, D. F., Chun, M. G., Vamos, M., Zou, H., Rong, J., Miller, C. J., Lou, H. J., Raveendra-Panickar, D., Yang, C. C., Sheffler, D. J., Teriete, P., Asara, J. M., Turk, B. E., Cosford, N. D., & Shaw, R. J. (2015, Jul 16). Small Molecule Inhibition of the Autophagy Kinase ULK1 and Identification of ULK1 Substrates. *Mol Cell*, 59(2), 285-297.
- Eisenberg, D., & Jucker, M. (2012, Mar 16). The amyloid state of proteins in human diseases. *Cell*, 148(6), 1188-1203.

- Finley, D. (2009). Recognition and processing of ubiquitin-protein conjugates by the proteasome. *Annu Rev Biochem*, 78, 477-513.
- Gan, L., Cookson, M. R., Petrucelli, L., & La Spada, A. R. (2018, Oct). Converging pathways in neurodegeneration, from genetics to mechanisms. *Nat Neurosci*, 21(10), 1300-1309.
- Gao, F. B., Richter, J. D., & Cleveland, D. W. (2017, Nov 16). Rethinking Unconventional Translation in Neurodegeneration. *Cell*, 171(5), 994-1000.
- Goedert, M., & Spillantini, M. G. (2006, Nov 3). A century of Alzheimer's disease. *Science*, 314(5800), 777-781.
- Groll, M., & Huber, R. (2003, May). Substrate access and processing by the 20S proteasome core particle. *Int J Biochem Cell Biol*, 35(5), 606-616.
- Hartl, F. U. (1996, Jun 13). Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature*, 381(6583), 571-579.
- Hartl, F. U. (2017, Jun 20). Protein Misfolding Diseases. *Annu Rev Biochem*, 86, 21-26.
- Herendeen, S. L., VanBogelen, R. A., & Neidhardt, F. C. (1979, Jul). Levels of major proteins of Escherichia coli during growth at different temperatures. *J Bacteriol*, 139(1), 185-194.
- Hershko, A., & Ciechanover, A. (1998). The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem*, 67, 425-479.
- Herzig, S., & Shaw, R. J. (2018, Feb). AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 19(2), 121-135.
- Hipp, M. S., Park, S. H., & Hartl, F. U. (2014, Sep). Proteostasis impairment in protein-misfolding and -aggregation diseases. *Trends Cell Biol*, 24(9), 506-514.
- Hu, M. M., Yang, Q., Xie, X. Q., Liao, C. Y., Lin, H., Liu, T. T., Yin, L., & Shu, H. B. (2016, Sep 20). Sumoylation Promotes the Stability of the DNA Sensor cGAS and the Adaptor STING to Regulate the Kinetics of Response to DNA Virus. *Immunity*, 45(3), 555-569.
- Huang, H., Kawamata, T., Horie, T., Tsugawa, H., Nakayama, Y., Ohsumi, Y., & Fukusaki, E. (2015, Jan 13). Bulk RNA degradation by nitrogen starvation-induced autophagy in yeast. *EMBO J*, 34(2), 154-168.

- Hung, Y. H., Chen, L. M., Yang, J. Y., & Yang, W. Y. (2013). Spatiotemporally controlled induction of autophagy-mediated lysosome turnover. *Nat Commun*, 4, 2111.
- Jager, S., Bucci, C., Tanida, I., Ueno, T., Kominami, E., Saftig, P., & Eskelinen, E. L. (2004, Sep 15). Role for Rab7 in maturation of late autophagic vacuoles. *J Cell Sci*, 117(Pt 20), 4837-4848.
- Karagoz, G. E., Duarte, A. M., Akoury, E., Ippel, H., Biernat, J., Moran Luengo, T., Radli, M., Didenko, T., Nordhues, B. A., Veprintsev, D. B., Dickey, C. A., Mandelkow, E., Zweckstetter, M., Boelens, R., Madl, T., & Rudiger, S. G. (2014, Feb 27). Hsp90-Tau complex reveals molecular basis for specificity in chaperone action. *Cell*, 156(5), 963-974.
- Kaushik, S., & Cuervo, A. M. (2018, Jun). The coming of age of chaperone-mediated autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 19(6), 365-381.
- Khaminets, A., Heinrich, T., Mari, M., Grumati, P., Huebner, A. K., Akutsu, M., Liebmann, L., Stolz, A., Nietzsche, S., Koch, N., Mauthe, M., Katona, I., Qualmann, B., Weis, J., Reggiori, F., Kurth, I., Hubner, C. A., & Dikic, I. (2015, Jun 18). Regulation of endoplasmic reticulum turnover by selective autophagy. *Nature*, 522(7556), 354-358.
- Kijima, T., Prince, T. L., Tigue, M. L., Yim, K. H., Schwartz, H., Beebe, K., Lee, S., Budzynski, M. A., Williams, H., Trepel, J. B., Sistonen, L., Calderwood, S., & Neckers, L. (2018, May 3). HSP90 inhibitors disrupt a transient HSP90-HSF1 interaction and identify a noncanonical model of HSP90-mediated HSF1 regulation. *Sci Rep*, 8(1), 6976.
- Kitahara, R., & Akasaka, K. (2003, Mar 18). Close identity of a pressure-stabilized intermediate with a kinetic intermediate in protein folding. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(6), 3167-3172.
- Kmiecik, S. W., Le Breton, L., & Mayer, M. P. (2020, Jul 15). Feedback regulation of heat shock factor 1 (Hsf1) activity by Hsp70-mediated trimer unzipping and dissociation from DNA. *EMBO J*, 39(14), e104096.
- Kocaturk, N. M., & Gozuacik, D. (2018). Crosstalk Between Mammalian Autophagy and the Ubiquitin-Proteasome System. *Front Cell Dev Biol*, 6, 128.

- Kraft, C., Peter, M., & Hofmann, K. (2010, Sep). Selective autophagy: ubiquitin-mediated recognition and beyond. *Nat Cell Biol*, 12(9), 836-841.
- Kramer, G., Boehringer, D., Ban, N., & Bukau, B. (2009). The ribosome as a platform for co-translational processing, folding and targeting of newly synthesized proteins. *Nature structural & molecular biology*, 16(6), 589-597.
- Lackie, R. E., Maciejewski, A., Ostapchenko, V. G., Marques-Lopes, J., Choy, W. Y., Duennwald, M. L., Prado, V. F., & Prado, M. A. M. (2017). The Hsp70/Hsp90 Chaperone Machinery in Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci*, 11, 254.
- Lamark, T., & Johansen, T. (2012). Aggrephagy: selective disposal of protein aggregates by macroautophagy. *Int J Cell Biol*, 2012, 736905.
- Lamb, C. A., Yoshimori, T., & Tooze, S. A. (2013, Dec). The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 14(12), 759-774.
- Li, Q., Liu, Y., & Sun, M. (2017, Apr). Autophagy and Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol*, 37(3), 377-388.
- Liang, X. H., Jackson, S., Seaman, M., Brown, K., Kempkes, B., Hibshoosh, H., & Levine, B. (1999, Dec 9). Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature*, 402(6762), 672-676.
- Luders, J., Demand, J., Papp, O., & Hohfeld, J. (2000, May 19). Distinct isoforms of the cofactor BAG-1 differentially affect Hsc70 chaperone function. *J Biol Chem*, 275(20), 14817-14823.
- Meley, D., Bauvy, C., Houben-Weerts, J. H., Dubbelhuis, P. F., Helmond, M. T., Codogno, P., & Meijer, A. J. (2006, Nov 17). AMP-activated protein kinase and the regulation of autophagic proteolysis. *J Biol Chem*, 281(46), 34870-34879.
- Mizushima, N., Yamamoto, A., Matsui, M., Yoshimori, T., & Ohsumi, Y. (2004, Mar). In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol Biol Cell*, 15(3), 1101-1111.
- Monaco, A., & Fraldi, A. (2020). Protein Aggregation and Dysfunction of Autophagy-Lysosomal Pathway: A Vicious Cycle in Lysosomal Storage Diseases. *Front Mol Neurosci*, 13, 37.

- Moran Luengo, T., Mayer, M. P., & Rudiger, S. G. D. (2019, Feb). The Hsp70-Hsp90 Chaperone Cascade in Protein Folding. *Trends Cell Biol*, 29(2), 164-177.
- Mukherjee, A., & Soto, C. (2017, May 1). Prion-Like Protein Aggregates and Type 2 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 7(5).
- Ohsumi, Y. (2001, Mar). Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like systems. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2(3), 211-216.
- Okamoto, K., Kondo-Okamoto, N., & Ohsumi, Y. (2009, Jul). Mitochondria-anchored receptor Atg32 mediates degradation of mitochondria via selective autophagy. *Dev Cell*, 17(1), 87-97.
- Orenstein, S. J., Kuo, S. H., Tasset, I., Arias, E., Koga, H., Fernandez-Carasa, I., Cortes, E., Honig, L. S., Dauer, W., Consiglio, A., Raya, A., Sulzer, D., & Cuervo, A. M. (2013, Apr). Interplay of LRRK2 with chaperone-mediated autophagy. *Nat Neurosci*, 16(4), 394-406.
- Orsi, A., Razi, M., Dooley, H. C., Robinson, D., Weston, A. E., Collinson, L. M., & Tooze, S. A. (2012, May). Dynamic and transient interactions of Atg9 with autophagosomes, but not membrane integration, are required for autophagy. *Mol Biol Cell*, 23(10), 1860-1873.
- Papinski, D., Schuschnig, M., Reiter, W., Wilhelm, L., Barnes, C. A., Maiolica, A., Hansmann, I., Pfaffenwimmer, T., Kijanska, M., Stoffel, I., Lee, S. S., Brezovich, A., Lou, J. H., Turk, B. E., Aebersold, R., Ammerer, G., Peter, M., & Kraft, C. (2014, Feb 6). Early steps in autophagy depend on direct phosphorylation of Atg9 by the Atg1 kinase. *Mol Cell*, 53(3), 471-483.
- Pattingre, S., Tassa, A., Qu, X., Garuti, R., Liang, X. H., Mizushima, N., Packer, M., Schneider, M. D., & Levine, B. (2005, Sep 23). Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell*, 122(6), 927-939.
- Pfanner, N., Warscheid, B., & Wiedemann, N. (2019, May). Mitochondrial proteins: from biogenesis to functional networks. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 20(5), 267-284.
- Pratt, W. B., & Dittmar, K. D. (1998, Aug). Studies with Purified Chaperones Advance the Understanding of the Mechanism of Glucocorticoid Receptor-hsp90 Heterocomplex Assembly. *Trends Endocrinol Metab*, 9(6), 244-252.

- Preissler, S., & Deuerling, E. (2012). Ribosome-associated chaperones as key players in proteostasis. *Trends in biochemical sciences*, 37(7), 274-283.
- Puente, C., Hendrickson, R. C., & Jiang, X. (2016, Mar 11). Nutrient-regulated Phosphorylation of ATG13 Inhibits Starvation-induced Autophagy. *J Biol Chem*, 291(11), 6026-6035.
- Rezzani, R., Stacchiotti, A., & Rodella, L. F. (2012, Jan). Morphological and biochemical studies on aging and autophagy. *Ageing Res Rev*, 11(1), 10-31.
- Rosenzweig, R., Nillegoda, N. B., Mayer, M. P., & Bukau, B. (2019, Nov). The Hsp70 chaperone network. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 20(11), 665-680.
- Russell, R. C., Tian, Y., Yuan, H., Park, H. W., Chang, Y. Y., Kim, J., Kim, H., Neufeld, T. P., Dillin, A., & Guan, K. L. (2013, Jul). ULK1 induces autophagy by phosphorylating Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase. *Nat Cell Biol*, 15(7), 741-750.
- Schwartz, A. L., & Ciechanover, A. (2009). Targeting proteins for destruction by the ubiquitin system: implications for human pathobiology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 49, 73-96.
- Singh, R., & Cuervo, A. M. (2011, May 4). Autophagy in the cellular energetic balance. *Cell Metab*, 13(5), 495-504.
- Sridhar, S., Botbol, Y., Macian, F., & Cuervo, A. M. (2012). Autophagy and disease: always two sides to a problem. *The Journal of pathology*, 226(2), 255-273.
- Steinberg, G. R., & Hardie, D. G. (2023). New insights into activation and function of the AMPK. *Nature reviews Molecular cell biology*, 24(4), 255-272.
- Suzuki, H., Ikeda, A., Tsuchimoto, S., Adachi, K., Noguchi, A., Fukumori, Y., & Kanemori, M. (2012, Jun 1). Synergistic binding of DnaJ and DnaK chaperones to heat shock transcription factor sigma32 ensures its characteristic high metabolic instability: implications for heat shock protein 70 (Hsp70)-Hsp40 mode of function. *J Biol Chem*, 287(23), 19275-19283.
- Tanaka, Y., Guhde, G., Suter, A., Eskelinen, E. L., Hartmann, D., Lullmann-Rauch, R., Janssen, P. M., Blanz, J., von Figura, K., & Saftig, P. (2000, Aug 24). Accumulation of autophagic vacuoles and cardiomyopathy in LAMP-2-deficient mice. *Nature*, 406(6798), 902-906.

- Tang, Y. C., Chang, H. C., Hayer-Hartl, M., & Hartl, F. U. (2007, Jan 26). SnapShot: molecular chaperones, Part II. *Cell*, *128*(2), 412.
- Taylor, J. P., Hardy, J., & Fischbeck, K. H. (2002, Jun 14). Toxic proteins in neurodegenerative disease. *Science*, *296*(5575), 1991-1995.
- Till, A., Lakhani, R., Burnett, S. F., & Subramani, S. (2012). Pexophagy: the selective degradation of peroxisomes. *Int J Cell Biol*, *2012*, 512721.
- Tran, M., & Reddy, P. H. (2020). Defective Autophagy and Mitophagy in Aging and Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*, *14*, 612757.
- Trefts, E., & Shaw, R. J. (2021, Sep 16). AMPK: restoring metabolic homeostasis over space and time. *Mol Cell*, *81*(18), 3677-3690.
- Tzioras, M., McGeachan, R. I., Durrant, C. S., & Spires-Jones, T. L. (2023, Jan). Synaptic degeneration in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, *19*(1), 19-38.
- Vabulas, R. M., Raychaudhuri, S., Hayer-Hartl, M., & Hartl, F. U. (2010, Dec). Protein folding in the cytoplasm and the heat shock response. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, *2*(12), a004390.
- Wang, Y., Jiang, X., Feng, F., Liu, W., & Sun, H. (2020, Feb). Degradation of proteins by PROTACs and other strategies. *Acta Pharm Sin B*, *10*(2), 207-238.
- Wilkinson, K. D. (2004, Dec 17). Ubiquitin: a Nobel protein. *Cell*, *119*(6), 741-745.
- Zhang, G., Leibowitz, M. J., Sinko, P. J., & Stein, S. (2003, Jan-Feb). Multiple-peptide conjugates for binding beta-amyloid plaques of Alzheimer's disease. *Bioconjug Chem*, *14*(1), 86-92.
- Zhou, C., Ma, K., Gao, R., Mu, C., Chen, L., Liu, Q., Luo, Q., Feng, D., Zhu, Y., & Chen, Q. (2017, Feb). Regulation of mATG9 trafficking by Src- and ULK1-mediated phosphorylation in basal and starvation-induced autophagy. *Cell Res*, *27*(2), 184-201.
- Zou, J., Guo, Y., Guettouche, T., Smith, D. F., & Voellmy, R. (1998, Aug 21). Repression of heat shock transcription factor HSF1 activation by HSP90 (HSP90 complex) that forms a stress-sensitive complex with HSF1. *Cell*, *94*(4), 471-480.

BÖLÜM 10
NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE
MİKROBİYOTA

Dr. Öğr. Üyesi Pelin ÖZMEN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13123410>

¹ Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Nevşehir, TÜRKİYE. pelin.ozmen@nevsehir.edu.tr ORCHID ID: 0000-0001-9496-3032

GİRİŞ

Teknolojinin baş döndürücü bir hızda gelişmesi, her geçen gün mikrobiyom denilen hem vücudun belirli bölgelerinde yer alan önceki adıyla flora üyesi mikroorganizmaları hem de bu organizmaların genleri, metabolitleri ve enzimleri ile beraber değerlendirilen ekosistemin sınırlarını ortaya çıkarmaktadır.

Mikrobiyota konakçı için faydalı ve zararlı mikroorganizmalardan oluşur. Faydalıların baskın olduğu bir flora, sağlıklı “öbiyota” iken, zararlı filumların baskın olduğu mikrobiyota “disbiyotiktir”. Bağırsak mikrobiyotası; nörolojik gelişme, enerji dengesi, immun regülasyon, bazı vitaminlerin sentezlenmesi ve sindirim gibi, konak metabolizmasını da içeren çeşitli fizyolojik aktivitelerden sorumlu olup, “ikinci beyin” olarak da adlandırılmaktadır.

Günümüzde yapılan birçok çalışma mikrobiyal disbiyozisin; depresyon, anksiyete gibi ruhsal bozukluklara ve bazı nörodejeneratif hastalıkların patolojisine katkıda bulunduğunu göstermiştir.

1.NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARIN PATOGENEZİNDE DİSBİYOTİK MİKROBİYOTANIN ROLÜ

İnsan bağırsak mikrobiyotası birbirleriyle ve konakla etkileşime giren sayısız mikroorganizmanın yaşadığı, bakteriler, mantarlar, arkeler ve virüslerin dahil olduğu karmaşık, dinamik ve mekansal olarak heterojen bir ekosistemdir (Chen, Zhou ve Wang, 2021). Bağırsaktaki tüm mikroorganizma genlerinin toplamı, insan genomunkinden iki kat daha yüksek bir genetik repertuarı temsil eder. İkinci beyin olarak adlandırılan bağırsak mikrobiyotası, insan vücudundaki en büyük ekosistem olup organizmanın fizyolojik süreçlerinde önemli bir denge unsurudur. Bağırsak mikrobiyotası bileşimi temel olarak Firmicutes, Bacteroides, Aktinobacteria ve Proteobacteria filumuna ait bakterilerden oluşur (Şekil 1).

Bağırsaklarla karşılaştırıldığında daha az yerleşik olmasına rağmen ağız boşluğu, akciğer, vajina, deri gibi diğer bölgelerde lokalize yerleşimli mikrobiyal ekosistemler bulunmaktadır. Oral mikrobiyota insandaki ikinci en büyük mikrobiyal ekosistem olarak kabul edilir. Ağız boşluğu ayrıca tükürük akışı, ph, bakteriler arası etkileşimler, gen transferleri, beslenme ve oral hijyen alışkanlıkları gibi faktörlere bağlı olarak tükürük, dil ve diş dahil olmak üzere çok sayıda farklı mikrobiyal habitatı bünyesinde barındırır (Hou ve ark., 2022).

Vücudun çeşitli bölgelerinde kurulmuş bu habitatlar kimi zaman akut bozulmalara maruz kalsa da çok etkilenmeden orijinal bileşenine sıklıkla geri döner. Ancak konağın yaşamı boyunca tüketim alışkanlıklarına bağlı olarak çeşitli streslere maruz kalır. Klorlu sular, gıda katkı maddeleri ve ağır metaller, pestisitler, antibiyotikler, organik kirleticiler ve mikotoksinler bu

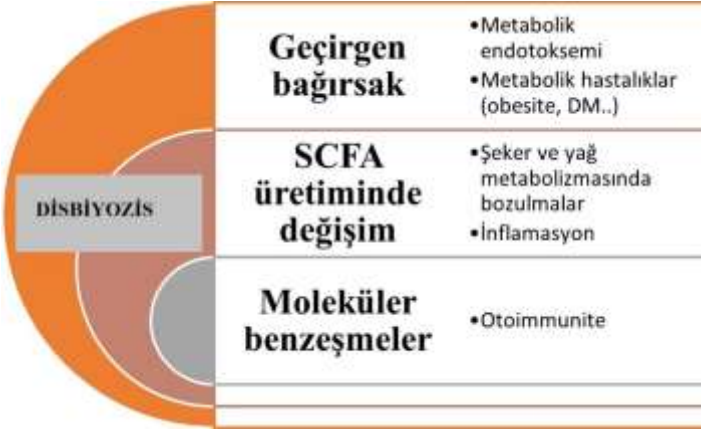
kompozisyonun içeriğini zamanla değiştirir (Candela ve ark., 2012). Bu faktörler mikrobiyota bileşimini kronik olarak değiştirebilir ki buna disbiyozis adı verilir (Hou ve ark., 2022).

Firmicutes/Bacteroidetes oranı bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozisi ortaya koyan bir ölçüt olarak kabul edilmektedir (Magne ve ark., 2020). Firmicutes/Bacteroidetes oranının 1:1 ile 1:3 arasında tolere edilebilir değerlerde olması, dengeli mikrobiyotaya işaret ederken bu oranın Firmicutes lehine artması sonucunda obezite ve tip 2 diyabet başta olmak üzere birçok metabolik ve dejeneratif hastalıkta bir faktör olduğunu araştıran çalışmalar mevcuttur (Bahar ve ark., 2022; Fassatoui ve ark., 2019).

Bağırsak disbiyozisi gastrointestinal sistemi etkileyen çeşitli patolojik durumlarla (ishal, irritabl bağırsak sendromu), bağışıklık sistemi (alerji, multipl skleroz, tip 1 diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit), merkezi sinir sistemi (Alzheimer ve Parkinson hastalıkları, otizm) ve ayrıca konağın enerji metabolizması (obezite, tip 2 diyabet, ateroskleroz) ile ilişkili hastalıklara neden olmaktadır (Bravo ve ark., 2012).

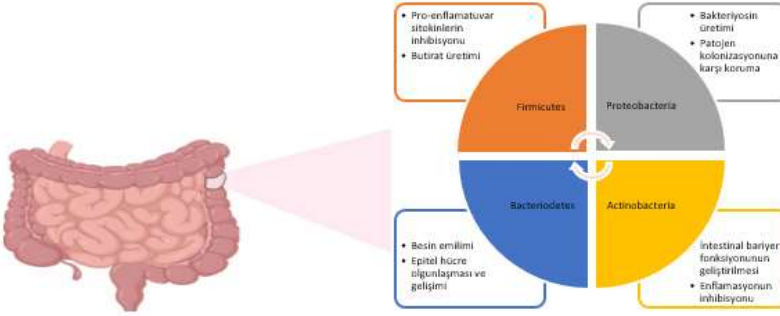
Metabolik ve nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde disbiyozis kaynaklı mekanizmalar sayıca artan bakteri lipopolisakkaritleri, metabolik ürünleri ve mikrobiyal enzimleri ile ilişkilidir.

Bağırsak mukozasında endotoksin aktivitesi gösteren gram negatif bakterilerin hücre duvar komponenti lipopolisakkaritleri (LPS) ve diğer toksik mikrobiyal ürünleri bariyer etkisi ile ayıran koruyucu bir tabaka yer alır. Disbiyozis durumunda orjinal mikrobiyal çeşitlilik bağırsak geçirgenliğinde artışa neden olur. Şöyle ki; mikrobiyota kompozisyonundaki dengenin bozulması ve mikrobiyom çeşitliliğinin azalması bağırsak geçirgenliğindeki artış ile ilişkilidir. Bunun bir sonucu olarak, bakteriyel endotoksinlerin ve dolaşımdaki LPS'nin emilimini artar ve immun sistem uyarılır, aynı zamanda yağ asidi metabolizması etkilenecek karaciğerde yağ depolanmasını ve insülin direncini artırır. Bu duruma metabolik endotoksemi denir ve bağırsak mikrobiyota bileşimindeki olumsuz değişiklikler nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Endotoksemi sonucu bağırsaktaki her hücrenin oluşturduğu sıkı bağlar (tight-junction) arasındaki boşluğun artırılması için bağırsak epiteli uyarılır, böylece bağırsağın bariyer geçirgenliği artmış olur. Böylece makro bileşenler ve selektif permeabilite sayesinde içeriye giremeyen moleküllerin bağırsaktan içeri girmesiyle mümkün hale gelir. Geçirgen bağırsak sendromu denilen bu durumla sindirilmemiş besin öğeleri, toksinler ve metabolitler kana karışarak bağışıklık sisteminin alarme olmasını ve otoimmun bir tepki oluşmasını sağlar (Erkul ve Alpan, 2020). Şekil 1. de değişen mikrobiyotanın konakçıya etkileri özetlenmiştir.



Şekil 1. Disbiyotik mikrobiyotanın etkileri.

Mikrobiyota bileşimindeki değişimler sadece gastrointestinal sistemi değil merkezi sinir sistemini (MSS) de etkiler (Yang ve ark., 2021). Mikroorganizma LPS'leri, MSS 'de enflamasyonu uyarabilir. Ayrıca mikrobiyal peptidlerin konağın antijenleriyle etkileşime girmesi ile edinsel immun yanıtı uyarması, mikroorganizmalar tarafından üretilen enzimlerin ve son ürünlerin nörotoksin etkisi yaratması gibi sonuçlar da olasıdır.



Şekil 2. Bağırsak mikrobiyotasını oluşturan temel filumlar ve fonksiyonları

2.BAĞIRSAK-BEYİN EKSENİNİN NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

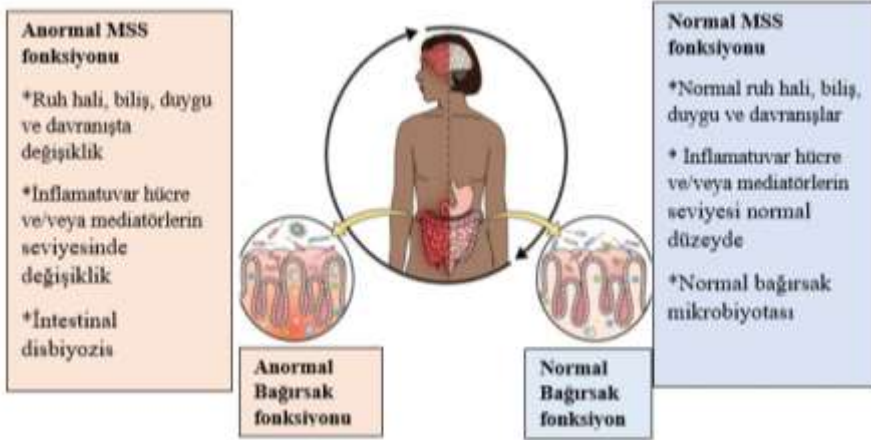
Bağırsak mikrobiyomu; hafızayı, davranışı ve bilişsel işlevleri etkileyebilir ve bu özelliğiyle birçok nörodejeneratif hastalık ve bozuklukta önemli rol oynar. Bağırsak mikrobiyomu homeostazisin sürdürülmesi, immün modülasyon, enterik ve MSS 'nin düzenlenmesi gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde fonksiyoneldir (Şekil 2).

Gastrointestinal (GI) sistem ile beyin arasındaki ilişki onlarca yıldır sayısız araştırmaya konu olmuştur. Spesifik bağlantı GI sistemi ile merkezi sinir sistemi (MSS) arasında “bağırsak-beyin eksenini” olarak adlandırılır ve ikisi arasında çift yönlü bir alışverişten oluşur.

Bağırsak mikrobiyotasının bağırsak-beyin eksenini modüle ettiği ortaya çıkınca, sinirbilimde bir paradigma değişimi olarak tanımlanan hastalıkların patofizyolojisi yeni bir boyut kazanmıştır. Psikolojik stres ve inflamasyon, mikrobiyotanın rol oynayabileceği hastalıkların patofizyolojisinin ortak paydalarıdır (Socala ve ark., 2021).

Stres depresyon, şizofreni, otizm spektrum bozukluğu, epilepsi ve migrende rol oynarken, inflamasyon da aynı şekilde epilepsi, migren, otizm, Parkinson hastalığı, depresyon ve şizofrenide rol oynar (Mazarati ve ark., 2017). Ayrıca yukarıda sayılan hastalıklar sıklıkla bir arada bulunmaktadır. Örneğin depresyon ve otizm, epilepside sıklıkla birbirine eşlik eden hastalıklardır. Depresyon da sıklıkla migrenle birlikte görülür (Amoozegar, 2017). Ayrıca migren hastalarında inflamatuvar bağırsak hastalığı veya irritabl bağırsak sendromu (IBS) gibi bağırsak hastalıklarının görülme sıklığı daha yüksektir (van Hemert ve ark., 2014).

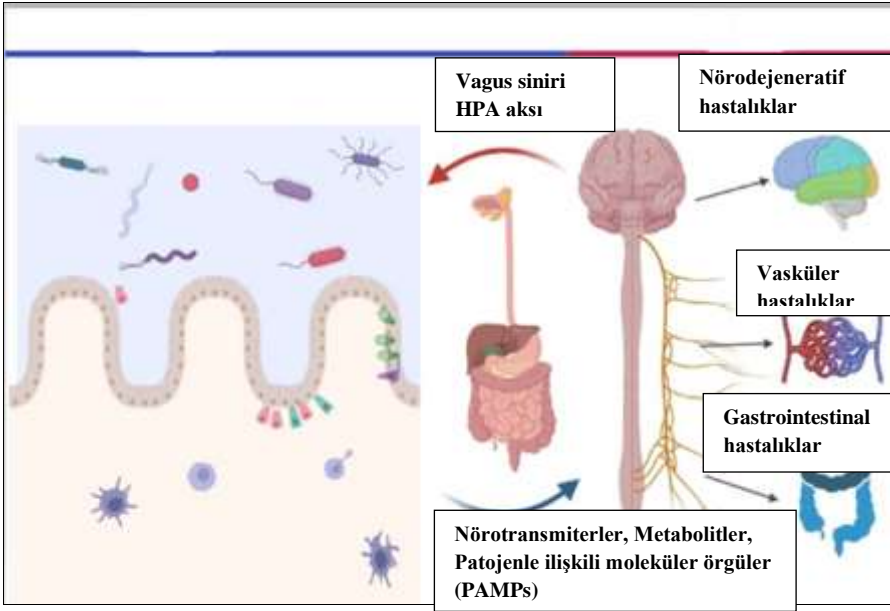
Bağırsak mikrobiyotası enterik sinir sisteminin afferent nöronlarını vagus siniri yoluyla beyne sinyaller göndermek için doğrudan aktive ettiğini göstermektedir. Bu farklı yollar boyunca, bağırsak mikrobiyomu hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin uyku ve stres reaktivitesini etkilemektedir.



Şekil 3. Nörolojik hastalıklarda bağırsak mikrobiyomu ve MSS fonksiyonlarının ilişkisi.

Bağırsak ve MSS arasındaki iletişim ağı karmaşıktır ve enterik sinir sistemini (ESS), hem sempatik hem de parasempatik otonom sinir sistemi

dallarını ve nöroimmün-nöroendokrin sinyal yollarını içermektedir. Bağırsaklardan omuriliğe (yani torasik ve üst lomber) ve soliter sistemin çekirdeğine giden visseral geri bildirim, afferent omurilik ve vagal duyu sinirleri aracılığıyla gerçekleştirilir. Bu şekilde, hipotalamus ve limbik ön beyin gibi beynin daha yukarı bölgelerine polisaptik girişleri devreye sokarlar. Singulat ve insular korteks, amigdala, stria terminalisin bazal nukleusu ve hipotalamus, iç organlara vagal ve spinal otonom akışı değiştiren bölgelerdir. Tüm bu yapılardan gelen otonom öncesi nöral göstergeler bağırsak-beyin ekseninin çift yönlü kontrolünü sağlar. Bu iletişimde sadece bahsi geçen nöral yollar değil aynı zamanda hormonlar ve humoral sinyal molekülleri de görev almaktadır (Şekil 3,4).



Şekil 4. Bağırsak mikrobiyomu ve ilişkili olduğu sistem hastalıkları (HPA aksı: Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı)

Sağlıklı bireylerde en belirgin iki bakteri filumu olan Bacteroidetes ve Firmicutes'i içeren bağırsak mikrobiyotası, nöral, immün, nöroendokrin ve metabolik yollarla konağı etkiler. Enterik mikrobiyota ile beyin arasındaki temel iletişim yolları vagal sinir, triptofan metabolitleri ve kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) veya peptidoglikan gibi mikrobiyal ürünlerdir.

Bağırsak mikrobiyotası, serotoninerjik, noradrenerjik, dopaminerjik, glutamaterjik ve GABA-erjik nörotransmisyonu modüle ederek beyin fonksiyonunu etkileyebilir. Mikrobiyota, nörotransmitterlerin sentezini/metabolizmasını etkileyebilir veya bu nöroaktif maddeleri kendiliğinden üretebilir. Örneğin Candida, Escherichia, Enterococcus ve Streptococcus serotonin (Alkhalifa ve ark., 2022) Bifidobacterium ve

Lactobacillus GABA (Duranti ve ark., 2020), Lactobacillus asetilkinolin (Bravo ve ark., 2011), Bacillus ve Serratia dopamin, Escherichia ve Saccharomyces norepinefrin üretir (Rehman ve ark., 2022). Ayrıca bağırsakta Bacillus, Enterococcus, Escherichia, Saccharomyces veya Streptococcus miktarının artması durumunda yüksek düzeyde noradrenalin tespit edilebilir (Dinan ve Cryan, 2017).

Kan-beyin bariyerinde (BBB) GABA taşıyıcılarının olması nedeniyle, bağırsakta üretilen nörotransmitterlerin GABA dışında beyne ulaşması pek olası değildir. Ancak bağırsakta üretilen nörotransmitterler ENS üzerinde etki göstererek beyni dolaylı olarak etkileyebilir. Ayrıca bağırsak mikrobiyotası, serotonin, kinurenin veya indol türevlerinin sentezine yol açan triptofan metabolizma yolaklarını kontrol eden enzimlere sahiptir. Böylece mikrobiyota, serotonin öncüsü triptofan miktarını etkileyerek beyindeki serotonin miktarını etkiler (Yano ve ark., 2015).

Özetle; disbiyotik bağırsak mikrobiyotası beyni şu mekanizmalarla etkiler:

- Proinflamatuvar yanıtların aktivasyonu,
- Nöroaktif bileşikler olan asetat, propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA'lar) üretimi,
- Lipopolisakaritler (LPS) gibi mikrobiyal metabolitler tarafından tetiklenen bağışıklık tepkilerinin başlatılması,
- Amiloid gibi anormal beyin proteinlerinin oluşumuna ve birikimine katkı,
- Bağırsakta nörotransmitter üretiminin bozulması (örn. serotonin ve dopamin),
- Gastrointestinal bütünlüğün bozulması (geçirgen bağırsak), kan dolaşımına mikrobiyal translokasyona yol açar ve kan-beyin bariyeri bütünlüğünün de bozulmasına neden olur.

3. DEPRESYON VE ANKSİYETE İLE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

Giderek artan sayıda araştırma bağırsak mikrobiyotası ile konağın merkezi sinir sistemi arasındaki çift yönlü iletişimi ortaya koyan sonuçlara ulaşmıştır (Bravo ve ark., 2011; Rehman ve ark., 2022). Aslında biyokimyasal bir sinyal yolu olarak kabul edilen bağırsak-beyin ekseninin sinirsel, metabolik, hormonal ve bağışıklık aracılı mekanizmalar yoluyla ruh halini ve bilişsel işleyişi etkilediği düşünülmektedir (Simpson ve ark., 2021). Bağırsak-beyin eksenindeki en önemli düzenleyici olan bağırsak mikrobiyotasında nörotransmitterler ve bunların öncüllerini (örn. serotonin, GABA, triptofan) salgılayan ve düzenleyen bakteri türleri olduğu gibi; nöropeptid ve bağırsak hormonu salgılamada rol oynayan metabolitler, kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar; örneğin *Faecalibacterium prausnitzii*) ve *Clostridium leptum*) ve beyinden türetilen nörotrofik faktörü

(örneğin *Bifidobacterium spp.*) sentezleyen türler de bulunmaktadır (Parada ve ark., 2019),(Agus, Planchais, & Sokol, 2018).

4.ALZHEİMER HASTALIĞI VE MİKROBİYOTA

Alzheimer hastalığı (AH) çeşitli patofizyolojik yönleri hala gizemini koruyan nörodejeneratif bir hastalıktır. Bilişsel işlevlerde ilerleyici azalma ve belirli nöron ve sinaps türlerinde kayıp ile karakterize edilen bir hastalıktır. AH'de en çok tanınan patolojik olaylar amiloid plaklar ve nörofibrillerin düğümlenmesidir. Amiloid plaklar, 40-42 amino asitlik ($A\beta_{40}$ ve $A\beta_{42}$) amiloid öncü protein (APP) metabolizmasının yan ürünleri olan amiloid betanın ($A\beta$) anormal şekilde katlanmış hücre dışı birikimleridir. Nörofibriller yumaklar esas olarak hiperfosforile edilmiş çift sarmal filamentlerden ve mikrotübülleri stabilize eden tau proteinlerinden oluşur (Jagust, 2018).

Son zamanlarda AH'nın bağırsaktaki mikropların disbiyozisi ile ilişkili olabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre bağırsak florası beyin aktivitesini etkileyebilir ve işlev bozukluklarına sebep olur. Bağırsak mikrobiyotasının bağırsak-beyin eksenini nasıl düzenlediğine dair çeşitli yollar bulunmaktadır. Öncelikle bu mikroorganizmalar kısa zincirli yağ asitleri gibi nöromodülatörler (SCFA'lar), biyojen aminler (örn. serotonin, histamin ve dopamin) ve diğer amino asit türevi metabolitler olan serotonin, GABA ve triptofan gibi nörotransmitterleri sentezleyip serbest bırakabilirler. Tüm bu moleküller beyinde nörotransmitterler veya nörotransmitter öncülleri olarak görev yapar ve sinirsel aktiviteyi düzenler. Diğer bir olasılık ise bağırsak mikrobiyotasının ürettiği beyindeki toksik maddedir. Bağırsak mikrobiyotası D-laktik asit ve amonyak gibi nörotoksik maddeleri salabilir. Bununla beraber iltihaplanma süreci sırasında, bağırsak mikrobiyotası proinflatuar sitokinler gibi beyne zararlı diğer proteinleri ve potansiyel olarak konakçıdaki diğer doğuştan gelen bağışıklık aktivatörlerini serbest bırakır. Böylece, mikrobiyota immünolojik olarak bağırsak-beyin aksını nöroendokrin ve doğrudan sinir mekanizmaları ile etkileyebilir (Logsdon ve ark., 2018).

Bağırsak mikrobiyotası AH'da önemli bir rol oynuyorsa, bileşimini değiştiren maddeler, örneğin antibiyotik ajanlar hastalığı olumlu veya olumsuz yönde etkileyebilir. Antibiyotikler normalde belirli bakteri türlerini hedef almadan insan vücudundaki bakteriyel kolonizasyonu ortadan kaldırmak veya önlemek için kullanılır. Sonuç olarak geniş spektrumlu antibiyotikler bağırsağın bileşimini büyük ölçüde etkileyebilir. Mikrobiyotanın biyolojik çeşitliliğini azaltır ve kolonizasyonu geciktirir. Birçok çalışma, farklı antibiyotik tedavilerini hem insanlarda hem de hayvanlarda bağırsak mikrobiyotası üzerinde kısa ve uzun vadeli değişikliklere neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca hem hayvan hem de klinik çalışmalarda antibiyotik kullanımının ve beraberindeki disbiyozun beyin kimyası ve davranış değişiklikleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır (Angelucci ve ark., 2019). Özellikle ampisilin ve türevlerinin bağırsak mikrobiyota

dengesini bozduğu ve AH 'da hastalığın seyrini kötüleştirdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Sıçanlarda ampisilin uygulanması serum kortikosteron düzeylerinde artışa neden olmuş ve hafıza bozulması ile anksiyete benzeri davranışları arttırdığı izlenmiştir (Wang ve ark., 2015). Buna karşılık bir dizi çalışma da rifampisin gibi bazı antibiyotiklerin, disbiyozla bağlı nöroinflamasyonu azaltarak, AH'da faydalı etkiler oluşturduğunu saptamıştır. Bu etkiler arasında nöroprotektif ve antiinflamatuvar, anti-tau, anti-amiloid ve kolinerjik etkiler sayılabilir. Minosiklinin de benzer etkiye sahip olduğu ve AH kemirgen modellerinde beyindeki A β ve inflamatuvar sitokin düzeylerini azalttığı belirlenmiştir. Benzer şekilde rapamisinin de yalnızca A β ve mikrogliya aktivasyonunu azaltmakla kalmadığı, aynı zamanda tau fosforilasyonu da engellediği izlenmiştir (Kaeberlein ve Galvan,2019).

Tüm bu antibiyotiklerin AH'li hayvanlarda inflamasyonu azalttığı ve bilişsel bozuklukları iyileştirdiği kanıtlanırsa bazı klinik çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir.

5.PROBİYOTİKLER VE PREBİYOTİKLERİN ALZHEİMER HASTALIĞINA ETKİSİ

Probiyotikler konak için yararlı etkileri olan bakterilerdir. Prebiyotikler ise bu bakteriler için besin görevi gören (çoğunlukla lif) maddelerdir. Diyetlerine sağlıklı beslenme kalıplarıyla birlikte probiyotik ve prebiyotikleri dahil eden bireylerde nörobilişsel gerilemenin geciktiği ve AH riskinin azaldığı saptanmıştır. Ayrıca probiyotik diyetinin sadece normal beyin aktivitesi üzerinde bir etkiye sahip olmakla kalmadığı aynı zamanda AH hastalarında önemli bilişsel iyileşmelere de neden olduğu ortaya çıkmıştır. Bu etkiler şunlardan kaynaklanıyor olabilir: bağırsak mikrobiyotasının restorasyonu, aynı zamanda AH ile ilişkili diğer patolojik olaylarla (Oksidatif stres ve insülin direnci vb.) zıt etki göstermesi (Thakkar, Vora, Kaur, & Akhtar, 2023).

6.PARKİNSON HASTALIĞI VE MİKROBİYOTA

Parkinson hastalığı (PH), kas sertliği, postüral instabilite, yürüme bozukluğu, bradikinezi ve istirahat tremoru bulguları ile tanımlanabilecek hafiften şiddetliye kadar uzanabilen bilişsel bozuklukları da içeren nörodejeneratif bir hastalıktır. PH hastalarının %80'inden fazlasında motor semptomlardan önce gastrointestinal bulgular görülmektedir (Hirayama, & Ohno, 2021). Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalıklarının Parkinson hastalığının görülme sıklığını %22–35 oranında artırdığı, 30 yıldan daha uzun bir süre önce yapılan apendektominin ise PH insidansını %19 oranında azalttığı belirtilmiştir (Killinger ve ark., 2018).

Parkinson hastalarında yapılan 16s RNA gen dizileme çalışmalarında fekal mikrobiyomda *Firmicutes* filumunun baskın filum olduğu ve özellikle *Lactobacillaceae*'lerin sayıca arttığı saptanmıştır (Hasegawa ve ark., 2015),

(Gerhardt & Mohajeri, 2018). Buna karşılık *Bacteroidetes* filumunun azaldığı, cins bazında ise en çok düşüşün *Bacteroidetes*lerde ve *Prevotella* türlerinde olduğu çeşitli çalışmalarda görülmüştür (Petrov ve ark., 2017).

Yararlı bir mikrobiyal popülasyonun daha az miktarda bulunmasının bir sonucu olarak azalan SCFA seviyeleri bağırsak bariyeri arızası ve nöroinflamasyonla ilişkilendirilmiştir. Bu durum AH ve PH vakalarında nöronların yaralanmaya duyarlılığında artışa neden olur. Ek olarak, LPS üreten bakterilerin (*Bacteroides* gibi) artan seviyeleri de bu hastaların fekal mikrobiyotalarında gözlenmiş olup, mikrobiyal maddelerin beyne translokasyonu ve teşvikiyle bağlantılı nöroinflamasyon önemli patolojik durumların habercisidir (Heravi, Naseri & Hu, 2023).

7. DİĞER NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE MİKROBİYOTA

Nedeni nöral hücre ölümü olan Amyotrofik lateral skleroz (ALS), Friedreich ataksisi, Lewy Body Hastalığı, spinal müsküler atrofi (SMA) ve epilepsi gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda sinir fonksiyonu ve yapısı kötü etkilenir,

Epilepsi, çevresel ve genetik faktörler nedeniyle gelişen nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Birçok çalışmada bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyoz ve mikrobiyomun dengesizliği kronik inflamasyona yol açan pro ve antiinflamatuvar etkileri artırır ve hastalığın ilerlemesini kolaylaştırır.

Amyotrofik lateral skleroz (ALS), yanlış katlanmış bir proteini üreten düzinelerce gendeki mutasyon sonucu gönüllü kas hareketinden sorumlu nöronların dejenerasyonu sonucu gelişen bir nörolojik hastalıktır. Hastalığın ilerlemesi ile yutma güçlüğü (aspirasyon pnömonisi nedeniyle) ve bulber fonksiyonlar yavaş yavaş kötüleşir. Bağırsıklık sistemi ile bağlantılı bağırsak mikrobiyotası, istilacı patojenler, disbiyotik geçirgen bağırsak ve bozulmuş moleküler kalıplar nedeniyle bağırsıklık hücrelerini kışkırtır ve Firmicutes/*Bacteroidetes* oranını bozan proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını sağlar (Ojha ve ark., 2023).

8. NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARIN YÖNETİMİNDE MİKROBİYOTANIN MODİFİKASYONU

Alzheimer, Parkinson, Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) ve Huntington gibi hastalıklar başta olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalığın kesin tedavisi bulunmamaktadır. Hepsi olmasa da çoğu nörodejeneratif bozukluk ve hastalığın tedavisinde modifiye edici ajanlar kullanılmaktadır ancak tedavi şekli büyük ölçüde palyatiftir veya semptomatik yönetime odaklanmıştır.

Mikrobiyota disbiyozisi ile nörodejenerasyon ve nöroinflamasyon ilişkisi, bu gizemli hastalık grubunun yönetilmesinde önemli bir anahtar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bozulan mikrobiyotanın diet, antibiyotiklerin kısıtlı ve akılcı kullanımı, probiyotik alımı ve fekal transplantasyon gibi yollarla normalleşebilmesi, bu hastalıkların bağırsak-beyin eksenini ile ilişkili yollarının tamirine yardım edebilir.

Et ve süt tüketiminin sınırlandırılması, meyve ve sebze tüketiminin artırılması, gibi diyet değişiklikleri ve fermente gıdaların tüketimi ile bağırsak mikrobiyotasını sağlıklı bir enterotipe dönüştürdüğü ve majör enfeksiyon riskini azalttığı, kanser, kalp-damar hastalıkları ve tip II diyabet gibi kronik hastalıkları önlediği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Bianchi ve ark., 2021), (Bianchi ve ark., 2023).

Probiyotiklerin belirli dozlarda güvenli kullanıldığında, konağın sağlığını olumlu yönde etkileyen mikrobiyal kaynaklı gıdalardır. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* içeren probiyotiklerin tüketiminin nörolojik hastalıklar üzerinde olumlu etkiler yarattığını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (Rehman ve ark., 2022; Ojha ve ark., 2023).

Probiyotikler ile terapötik uygulamaların nörodegeneratif hastalıklardaki yararlılığına ilişkin meşru iddialarda bulunmak için daha büyük ölçekli insan çalışmaları gereklidir. Bu alandaki çalışmalar hala eksik veya az gelişmiştir.

Bazı beta-laktam grubu antibiyotiklerin multiple skleroz (MS) ve ALS gibi nörodegeneratif hastalıkların tedavi ve kontrolünde seçenek olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (Thöne-Reineke ve ark.,2008).

Disbiyotik mikrobiyotanın neden olduğu patolojiler bu kadar açık ve net verilerle ortaya koyulurken, intestinal mikrobiyotanın manipüle edilmesi tedavi ve hastalık yönetiminde kaçınılmazdır. Bu manipülasyonlardan biri de kuşkusuz fekal mikrobiyota transplantasyonudur (FMT). Dışkı naklinin birçok durumda bağırsak bütünlüğünün yeniden sağlanmasına yardımcı olduğu ispatlanmış olup, doğal bağışıklık tepkisi, bağırsak bağışıklığının normalleştirilmesi ve yenilenmesi gibi yararlı etkilere yol açar. Fekal transplantasyon ilk kez *Clostridium difficile* ile enfekte hastalara uygulanmış olup; günümüzde kronik kabızlık, irritabl bağırsak sendromu, kronik ishaller ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarında bir seçenek olarak kullanılmaktadır (Wang ve ark., 2019).

Çeşitli vaka raporları ve hayvan modelleri şiddetli MS, otizm, çoklu ilaca dirençli organizma (MDRO) enfeksiyonları ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu olan kritik hastalarda FMT'nin olası terapötik etkilerini ortaya çıkarmıştır (McClave, Patel & Bhutiani,2018).

Metabolik ve nörodegeneratif hastalıkların etiolojisinde disbiyotik mikrobiyotanın önemi anlaşılmış ve intestinal flora dengesini bozan faktörler açığa çıkarılmıştır. Buna bağlı olarak sağlıklı ve dengeli bir diet, probiyotik ve prebiyotiklerin kullanımı, akılcı antibiyotik reçeteleme gibi tutumlarla öbiyotik mikrobiyotanın devamlılığının sağlanması, kişiselleştirilmiş uygulamalarla fekal mikrobiyota analizlerinin rutine yayılması ve böylece

olası dejeneratif ve metabolik hastalıklara katkı sağlayan bağırsak-beyin aksını dengelemek mümkün olabilecektir.

KAYNAKÇA

- Agus, A., Planchais, J., & Sokol, H. (2018). Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell host & microbe*, 23(6), 716–724. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.003>
- Alkhalifa, B. A., Bulatova, N. R., abuRokba, W., & Darwish, R. M. (2022). Serotonin reuptake inhibitors effect on fluconazole activity against resistant *Candida glabrata* strains. *Journal of global antimicrobial resistance*, 29, 49–54.
- Amoozegar, F. (2017). Depression comorbidity in migraine. *International Review of Psychiatry*, 29(5), 504–515.
- Angelucci, F., Cechova, K., Amlerova, J., & Hort, J. (2019). Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 16(1), 108.
- Bahar-Tokman, H., Demirci, M., Keskin, F. E., Cagatay, P., Taner, Z., Ozturk-Bakar, Y., Ozyazar, M., Kiraz, N., & Kocazeybek, B. S. (2022). Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota and IL-1 β , IL-6, IL-8, TLR2, TLR4, TLR5 Gene Expressions in Type 2 Diabetes. *Clinical laboratory*, 68(9), 10.7754/Clin.Lab.2022.211244.
- Bianchi, V. E., Herrera, P. F., & Laura, R. (2021). Effect of nutrition on neurodegenerative diseases. A systematic review. *Nutritional neuroscience*, 24(10), 810–834.
- Bianchi, V. E., Rizzi, L., & Somaa, F. (2023). The role of nutrition on Parkinson's disease: a systematic review. *Nutritional neuroscience*, 26(7), 605–628.
- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(38), 16050–16055.
- Bravo, J. A., Julio-Pieper, M., Forsythe, P., Kunze, W., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2012). Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Current opinion in pharmacology*, 12(6), 667–672.
- Candela, M., Biagi, E., Maccaferri, S., Turrone, S., & Brigidi, P. (2012). Intestinal microbiota is a plastic factor responding to environmental

- changes. *Trends in microbiology*, 20(8), 385–391. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.05.003>
- Chen, Y., Zhou, J., & Wang, L. (2021). Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 625913.
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterology Clinics*, 46(1), 77-89.
- Duranti, S., Ruiz, L., Lugli, G. A., Tames, H., Milani, C., Mancabelli, L., Mancino, W., Longhi, G., Carnevali, L., Sgoifo, A., Margolles, A., Ventura, M., Ruas-Madiedo, P., & Turrone, F. (2020). Bifidobacterium adolescentis as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA. *Scientific reports*, 10(1), 14112.
- Erkul, C., & Alphan, M. E. (2020). Bağırsak Mikrobiyotası ve Obezite İlişkisi. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 5(1), 35-39.
- Fassatoui, M., Lopez-Siles, M., Díaz-Rizzolo, D. A., Jmel, H., Naouali, C., Abdessalem, G., Chikhaoui, A., Nadal, B., Jamoussi, H., Abid, A., Gomis, R., Abdelhak, S., Martinez-Medina, M., & Kefi, R. (2019). Gut microbiota imbalances in Tunisian participants with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Bioscience reports*, 39(6), BSR20182348.
- Gerhardt, S., & Mohajeri, M. H. (2018). Changes of Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Nutrients*, 10(6), 708. <https://doi.org/10.3390/nu10060708>
- Hasegawa, S., Goto, S., Tsuji, H., Okuno, T., Asahara, T., Nomoto, K., Shibata, A., Fujisawa, Y., Minato, T., Okamoto, A., Ohno, K., & Hirayama, M. (2015). Intestinal Dysbiosis and Lowered Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein in Parkinson's Disease. *PLoS one*, 10(11), e0142164.
- Heravi, F. S., Naseri, K., & Hu, H. (2023). Gut Microbiota Composition in Patients with Neurodegenerative Disorders (Parkinson's and Alzheimer's) and Healthy Controls: A Systematic Review. *Nutrients*, 15(20), 4365.
- Hirayama, M., & Ohno, K. (2021). Parkinson's Disease and Gut Microbiota. *Annals of nutrition & metabolism*, 77 Suppl 2, 28–35. <https://doi.org/10.1159/000518147>

- Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., Wei, L., Li, J., & Chen, Z. S. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 135.
- Jagust W. (2018). Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease. *Nature reviews. Neuroscience*, 19(11), 687–700.
- Kaeberlein, M., & Galvan, V. (2019). Rapamycin and Alzheimer's disease: Time for a clinical trial? *Science translational medicine*, 11(476), eaar4289.
- Killinger, B. A., Madaj, Z., Sikora, J. W., Rey, N., Haas, A. J., Vepa, Y., Lindqvist, D., Chen, H., Thomas, P. M., Brundin, P., Brundin, L., & Labrie, V. (2018). The vermiform appendix impacts the risk of developing Parkinson's disease. *Science translational medicine*, 10(465), eaar5280.
- Logsdon, A. F., Erickson, M. A., Rhea, E. M., Salameh, T. S., & Banks, W. A. (2018). Gut reactions: How the blood-brain barrier connects the microbiome and the brain. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 243(2), 159–165.
- Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., Zazueta, A., Poeso, S., Navarrete, P., & Balamurugan, R. (2020). The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients?. *Nutrients*, 12(5), 1474.
- Mazarati, A.M., Lewis, M.L. and Pittman, Q.J. (2017), Neurobehavioral comorbidities of epilepsy: Role of inflammation. *Epilepsia*, 58: 48-56.
- McClave, S. A., Patel, J., & Bhutiani, N. (2018). Should fecal microbial transplantation be used in the ICU? *Current opinion in critical care*, 24(2), 105-111.
- Ojha, S., Patil, N., Jain, M., Kole, C., & Kaushik, P. (2023). Probiotics for Neurodegenerative Diseases: A Systemic Review. *Microorganisms*, 11(4), 1083.
- Parada Venegas, D., De la Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H. J. M., Faber, K. N., & Hermoso, M. A. (2019). Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in immunology*, 10, 277.
- Petrov, V. A., Saltykova, I. V., Zhukova, I. A., Alifirova, V. M., Zhukova, N. G., Dorofeeva, Y. B., ... Sazonov, A. E. (2017). Analysis of Gut Microbiota in Patients with Parkinson's Disease. *Bulletin of*

- experimental biology and medicine*, 162(6), 734–737.
<https://doi.org/10.1007/s10517-017-3700-7>
- Rehman, M. U., Ghazanfar, S., Ul Haq, R., Ullah, S., Khan, S., Wu, J.,Tipu, M. K. (2022). Probiotics (*Bacillus clausii* and *Lactobacillus fermentum* NMCC-14) Ameliorate Stress Behavior in Mice by Increasing Monoamine Levels and mRNA Expression of Dopamine Receptors (D₁ and D₂) and Synaptophysin. *Frontiers in pharmacology*, 13, 915595.
- Simpson, C. A., Diaz-Arteche, C., Eliby, D., Schwartz, O. S., Simmons, J. G., & Cowan, C. S. M. (2021). The gut microbiota in anxiety and depression- A systematic review. *Clinical psychology review*, 83, 101943.
- Socała, K., Doboszewska, U., Szopa, A., Serefko, A., Włodarczyk, M., Zielińska, A., Poleszak, E., Fichna, J., & Właż, P. (2021). The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological research*, 172, 105840.
- Thakkar, A., Vora, A., Kaur, G., & Akhtar, J. (2023). Dysbiosis and Alzheimer's disease: role of probiotics, prebiotics and synbiotics. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 396(11), 2911–2923.
- Thöne-Reineke, C., Neumann, C., Namsolleck, P., Schmerbach, K., Krikov, M., Scheffe, J. H., Lucht, K., Hörtnagl, H., Godes, M., Müller, S., Rumschüssel, K., Funke-Kaiser, H., Villringer, A., Steckelings, U. M., & Unger, T. (2008). The beta-lactam antibiotic, ceftriaxone, dramatically improves survival, increases glutamate uptake and induces neurotrophins in stroke. *Journal of hypertension*, 26(12), 2426–2435.
- van Hemert, S., Breedveld, A. C., Rovers, J. M., Vermeiden, J. P., Witteman, B. J., Smits, M. G., & de Roos, N. M. (2014). Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Frontiers in neurology*, 5, 241.
- Wang, J. W., Kuo, C. H., Kuo, F. C., Wang, Y. K., Hsu, W. H., Yu, F. J., Hu, H. M., Hsu, P. I., Wang, J. Y., & Wu, D. C. (2019). Fecal microbiota transplantation: Review and update. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 118 Suppl 1, S23–S31.
- Wang, T., Hu, X., Liang, S., Li, W., Wu, X., Wang, L., & Jin, F. (2015). *Lactobacillus fermentum* NS9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats. *Beneficial Microbes*, 6(5), 707-718.

- Yang, H., Liu, Y., Cai, R., Li, Y., & Gu, B. (2021). A narrative review of relationship between gut microbiota and neuropsychiatric disorders: mechanisms and clinical application of probiotics and prebiotics. *Annals of palliative medicine*, *10*(2), 2304–2313.
- Yano, J. M., Yu, K., Donaldson, G. P., Shastri, G. G., Ann, P., Ma, L., Nagler, C. R., Ismagilov, R. F., Mazmanian, S. K., & Hsiao, E. Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, *161*(2), 264–276.

BÖLÜM 11

LİPOPEPTİT YAPIDAKİ BİYOSÜRFAKTANLARIN NÖRODEJENARATİF HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

Dr. Pınar ALTIN ÇELİK¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13123420>

¹ Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye.
pnar.altinck@gmail.com, Orcid ID:0000-0001-8429-009X

GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıklar, nöron kaybı ve sinir sisteminin farklı alanlarının ilerleyici dejenerasyonu ile karakterize edilen heterojen bir grup karmaşık hastalıktır. Beyindeki veya periferik sinir sistemindeki sinir hücrelerinin zamanla işlevini kaybetmesi ve sonunda ölmesi sonucu ortaya çıkar. Her yıl dünya çapında milyonlarca insanın etkilendiği bilinmektedir. Alzheimer Hastalığı ve Parkinson Hastalığı ise en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardır. Bazı tedavi yöntemleri nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili belirli fiziksel veya zihinsel semptomların hafifletilmesine yardımcı olsa da, bunların ilerlemesini yavaşlatmak şu anda mümkün görünmemektedir ve hastalığın herhangi bir bilinen tedavisi de mevcut değildir. Bu yüzden nörodejeneratif hastalıklara neyin sebep olduğuna dair anlayışımızı geliştirmeli ayrıca tedavi ve hastalığın önlenmesine dair yeni yaklaşımlar geliştirmeliyiz. Bu bağlamda bilinen herhangi bir toksisitesi olmaması sebebiyle, mikroorganizmalar tarafından sentezlenen lipopeptit yapıdaki biyosümfaktanlar hastalığın hem önleme açısından koruyucu olarak hem de tedavi edici potansiyel sunması bakımından umut vaat etmektedir.

1.NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

Nörodejeneratif hastalıklar, merkezi veya periferik sinir sistemindeki nöronların ilerleyici dejenerasyonu veya ölümü ile karakterize edilmektedir. Genetik, çevresel ve yaşam tarzı gibi faktörlerinin hepsi nörodejeneratif hastalıklara etki etmektedir (Zhou ve ark., 2022). Temelde yatan ortak süreçler nöronların dejenerasyonuna katkıda bulunmaktadır ancak nörodejeneratif hastalıkların moleküler mekanizmaları karmaşık ve oldukça çeşitlidir ayrıca spesifik koşullara bağlı olarak farklılık gösterebilmektedirler (Cannavo, 2023). Anormal protein dinamikleri, Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ile oksidatif stres, DNA hasarı, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, nörotrofin fonksiyon bozukluğu ve nöroinflamatuvar süreçlerin ortak patofizyolojik mekanizmalar olduğu düşünülmektedir (Jellinger, 2010). Fakat bu hastalıklarla ilgili oldukça yoğun paradokslar mevcuttur. Nörodejenerasyon önemli bir belirteçtir ve sıklıkla dejeneratif olarak sınıflandırılmayan hastalıkların da (bazı doğuştan metabolizma bozuklukları, şizofreni ve bazı tümörler gibi) temel nedenidir (Williams, 2002). Nörodejenerasyonun temel özelliği olduğu klasik nörodejeneratif hastalıklar

arasında Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı ve Amyotrofik Lateral Skleroz yer alır (Dugger ve Dickson, 2017). Bununla birlikte, demiyelinizasyon, iskemi veya travma gibi birincil bir olay nöron kaybına yol açtığında diğer hastalıklar nörodejeneratif olarak tanımlanabilir. Multipl Skleroz, felç ve merkezi sinir sistemindeki travmatik yaralanmaların tümü ikincil nörodejeneratif hastalıkların örnekleridir (Amor ve ark., 2010).

Nörodejeneratif hastalıklar halk sağlığı için de önemli tehdit oluşturmaktadır. Bu hastalıklar genellikle yaşlı bireylerde görülmektedir ve görülme sıklığı yaşa bağlı olarak artmaktadır. Artan yaşam süresi ayrıca doğurganlık oranının azalması, bu bozuklukların ortalama yaş prevalansının artmasına ve toplum üzerindeki sağlık ve ekonomik yüklerin ağırlaşmasına neden olmaktadır (Zhou ve ark., 2022).

Nörodejeneratif patofizyolojilerin tedavisi için yeni terapötiklerin geliştirilmesi şu anda bir dönüm noktasındadır. Bu durum gelecekteki ilaç keşif çabalarının, hala pek çok şeyin bilinmediği bir alan olan hastalık modifikasyonunu hedeflemeye geçiş yapma fırsatını sunmaktadır (Khanam ve ark., 2016).

2.NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Parkinson Hastalığı, Alzheimer Hastalığı, Huntington Hastalığı ve Amyotrofik Lateral Skleroz gibi nörodejeneratif bozukluklar, modern zamanlarda yaşam beklentisinin artmasıyla yakından ilişkili, büyük sosyal ve ekonomik etkileri olan, şu anda tedavi edilemeyen patolojilerdir. Bu zayıflatıcı bozuklukların klinik ve nöropatolojik yönleri farklı olmasına rağmen, anatomik veya fonksiyonel olarak ilgili bölgelerde bir nörodejenerasyon modelini paylaşmaktadırlar. Bu hastalıklar için şuan uygulanan tedaviler yalnızca semptomlara yöneliktir ve alta yatan hastalıkların seyrini veya ilerleyişini değiştirememektedir. Bu bağlamda, farklı biyokimyasal hedeflere etki edebilen, etki mekanizmaları ve düşük toksisiteye sahip yeni etkili kimyasal maddelerin araştırılması, araştırma grupları ve ilaç endüstrisi için zorluk olarak görülmektedir (Cristina Campos ve ark., 2012).

İlerleyen nörodejeneratif hastalıklar, modern toplumda halk sağlığı açısından da giderek artan en büyük tedavi zorluklarından bazılarını temsil

etmektedir. Özellikle daha yaygın görülen Parkinson veya Alzheimer Hastalığı gibi nörodejeneratif durumları tedavi edecek mevcut tedaviler bulunmamakla birlikte, giderek artan sayıda tedavi edici ve destekleyici seçenekler mevcuttur. Nörodejeneratif hastalıkların tedavisindeki en büyük zorluklardan biri, ilacın kan-beyin bariyerinden geçmesini kolaylaştırabilecek önlemlerin bulunmasıdır (Chaulagain ve ark., 2023). Merkezi sinir sistemini etkileyen çeşitli nörodejeneratif hastalıklar için hücre bazlı tedaviler geliştirilmektedir. Eş zamanlı olarak, nörodejeneratif patolojide bireysel hücre tiplerinin rolleri genetik ve tek hücreli çalışmalarla ortaya çıkarılmaktadır (Temple, 2023).

Gen terapisi, nörodejeneratif hastalıkları olan milyonlarca kişiye, patojenik mekanizmaların doğrudan düzeltilmesi, nöroproteksiyon, nörorestorasyon ve semptom kontrolü dahil olmak üzere çeşitli yollarla terapötik fayda sağlama potansiyeline sahiptir (Sudhakar ve Richardson, 2019).

Nörodejeneratif süreçlerin tedavisinde, beyin enerji metabolizmasının düzenlenmesinde ve kronik beyin inflamasyonunun azaltılmasında olumlu etkiler gösteren, fotobiyomodülasyon tedavisinde yakın kızılötesi ışığın kullanımı da dahil olmak üzere çeşitli tedavi yaklaşımları da araştırılmıştır (Fatima ve ark., 2018). Ek olarak, ketojenik diyetlerin mitokondriyal fonksiyon, oksidatif stres ve nörodejeneratif hastalıklarda nöroinflamasyon üzerindeki etkileri açısından araştırılmış ve adjuvan tedavi olarak klinik etkinliği gösterilmiştir (Tao ve ark., 2022). Nörodejeneratif hastalıkların tanı ve tedavisi için, sinir hücresi apoptozunu geriletmeyi, inflamasyonu azaltmayı ve beyne ilaç dağıtımını arttırmayı amaçlayan nanocisimler ve lipid nanopartiküller gibi nanoteknoloji yaklaşımları geliştirilmektedir (Asefy ve ark., 2021).

Hidrojel, nanopartiküller ve nanofiberler gibi biyomateryaller, hücre büyümesine destek sağlayarak ve aktif moleküller sunarak nörodejeneratif hastalıklar için rejeneratif tıpta umut vaat etmektedir (Bordoni ve ark., 2020). Oksidatif stres, nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Polifenoller ve esansiyel yağ asitleri gibi biyoaktif bileşikler, beyin sağlığını destekleyebilen ve potansiyel olarak bu bozuklukların tedavisine yardımcı olabilecek güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özellikler göstermektedir. EPA ve DHA gibi Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri,

anti-enflamatuar ve nöroprotektif etkileri nedeniyle dikkat çekmesine rağmen, Omega-6 PUFA'ların rolü hakkında henüz tartışmalar vardır ancak aynı zamanda nöroprotektif özelliklere sahip olabileceği de göz ardı edilememektedir (Kousparou ve ark., 2023). Umud vaat eden bu çalışmalarla beraber yeni ilaç tedavilerinin belirlenmesi ve geliştirilmesine yönelik yoğun araştırma çalışmaları da devam etmektedir. Özellikle lipopeptid yapıdaki biyosümfaktanlar; mikroorganizmalardan üretilme yöntemiyle ya da ticari olarak ulaşılabilirliği açısından son zamanlarda tıp ve farmakoloji alanında dikkat çekmeye başlamıştır. Nörojenerasyonu oluşturan patolojik mekanizmalara etki etmesi nedeniyle de bu tür hastalıklar için koruyucu veya tedaviye yönelik yaklaşımlar için heyecan verici görünmektedir.

3.BIYOSÜRFİFAKTANLAR

Biyosümfaktanlar, bakteriler, mayalar ve filamentli mantarlar da dahil olmak üzere çok çeşitli mikroorganizmalar tarafından ribozomal olmayan şekilde sentezlenen yüzey aktif moleküllerdir (Badanjak ve ark., 2021). Acinetobacter, Alcanivorax, Arthrobacter, Bacillus, Candida, Corynebacterium, Flavobacterium, Lactobacillus, Mycobacterium, Nocardia, Pseudomonas, Rhodococcus, Rhodotorula, Serratia, Streptomyces ve Thiobacillus gibi farklı cinsler, ikincil metabolitler olarak çeşitli biyosümfaktan sınıflarını salgılamaktadır (Clements ve ark., 2019). Lipopeptitler, hidrofobik bir lipit veya yağ asidine bağlı hidrofilik bir peptidden oluşan düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin bir sınıfını temsil etmektedir (Banat ve ark., 2014). Lipopeptid veya lipoprotein yapıdaki biyosümfaktanlar; Sümfaktin, Subtilisin, İturin, Likensin A/B, Serravettin, Viskosin, Gramisidin, Polimiksin olarak sınıflandırılırlar ve her biri farklı mikroorganizmalar tarafından üretilir (Carolin C ve ark., 2023) (Şekil 1). Lipopeptitler, antibiyotik, antiviral ve antitümör ajanlar, immünomodülatörler veya spesifik toksinler ve enzim inhibitörleri olarak hareket edebilmektedirler (Rodrigues ve ark., 2006). Bu yüzden lipopeptid yapıdaki biyosümfaktanlar diğer biyosümfaktanlara nazaran tıp ve farmakoloji alanında tercih edilmektedirler.

Lipopeptid yapıda olan biyosümfaktanlardan Sümfaktinin *in-vitro* olarak LTA ile uyarılmış mikroglyal hücrelerde proinflamatuar mediatörlerin ekspresyonunu inhibe ettiği ve Siklik Adenozin Monofosfat- Protein Kinaz A-cAMP Duyarlı Eleman Bağlama Proteini (cAMP-PKA-CREB) yolu boyunca

oksijenaz-1 (HO-1)'in indüklenmesinin eşlik ettiği Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) ve Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon 1 Aktivatörü (STAT-1)'in aktivasyonunu zayıflattığı gösterilmiştir. Bu etkiler, Sürfaktin'in, enflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıkları tedavi etmek için nöroprotektif ajanlar için terapötik potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, hem HO-1 ekspresyonunu hem de Nükleer Faktör tarafından düzenlenen Faktör-2 (Nrf-2) aktivasyonunu indükleyerek sürfaktinin anti-enflamatuvar etkileri gösterilmiştir (Park ve ark., 2013).

Biyosürfaktanların yapısal karakterizasyonu, tıp ve eczacılıktaki uygulamalarını geliştirmek için devam eden araştırmaların odak noktası olmaya devam etmektedir. Fakat özellikle nörodejeneratif hastalıklarda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Nörodejenerasyondan spesifik olan çalışılan ve literatürde yer alan hastalıklar ise özellikle parkinson ve alzheimerdir.



Şekil 1. Lipopeptid yada lipoprotein yapıdaki biyosürfaktanlar

3.1. Parkinson Hastalığında Biyosürfaktanlar

Parkinson Hastalığı'nın algılanma şekli son yıllarda ciddi değişikliklere uğramıştır. Uzun bir süre parkinson, motor bozukluklarla karakterize edilen bir beyin hastalığı olarak kabul edilmekteydi; ancak çeşitli risk faktörlerinin tanımlanması ve Parkinson Hastalığı'nın gastrointestinal bir başlangıçlı olduğu hipotezi ek ışık tutmuştur. Bugün, prodromal motor olmayan semptomların ve bunların evrimini yönlendiren patolojik süreçlerin

tanınmasından sonra, diğer organ sistemlerinin tutulumuna dair daha iyi bir anlayış vardır. Bu nedenle parkinson, yaşlanmaya bağlı gerileme sırasında duyarlı genetik faktörlerin zorlu bir ortamla etkileşiminden kaynaklanan çoklu organ ve multisistemik bir patoloji olarak giderek daha fazla görülmektedir (Costa ve ark., 2022). Yaşlanma bir risk faktörü olmanın ötesinde hastalığın şiddetini de arttırmaktadır (Stephenson ve ark., 2018). Hastalığın patofizyolojik yolağı oldukça karmaşık olmasına rağmen, alfa-sinükleinin yanlış katlanması, Parkinson Hastalığı'yla ilişkili nörodejenerasyonun başlangıcını ve ilerlemesini tespit etmek için varsayılan bir biyo-belirteç olarak tanımlanmıştır. En uygun alfa-sinüklein bazlı tanı yönteminin klinik çeviri ile belirlenmesi, parkinson tanısında devrim yaratacak niteliktedir. Benzer şekilde, alfa-sinükleini hedef alan moleküller, parkinsona yol açan hastalık yolunu değiştirebilir ve hastalık yolunu mutlaka değiştirmeyen levodopa ve dopamin agonisti gibi mevcut tedavi seçenekleriyle karşılaştırıldığında sınıfında birinci sınıf terapötikler olarak hizmet edebilir. Alfa-sinükleinin Parkinson Hastalığı'na yönelik terapötik ve tanısal gelişmelere sunduğu umut verici faydalara rağmen, yetersiz klinik öncesi modeller, güvenlik ve etkinlik gibi potansiyel zorlukları ele almanın yollarını bulmak, klinik çeviriyi başarmada çok önemli olacaktır (Nwabufu ve Aigbogun, 2022). Her ne kadar biyosürkatanların hastalığı önleme ve tedavi edici stratejiler geliştirmek adına önemi bilinse de bu alanda yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Yapılan çalışmalar doğrudan parkinson tedavisine yönelik olmasa da benzer moleküler ve patolojik mekanizmaları paylaştığı için gözardı edilemez. Örneğin bir çalışmada değiştirilmiş Gramisidn S segmentinin hücrelerde süperoksit üretimini ve mitokondride oksidasyonunu önlemede etkili olduğu hatta hücreleri Aktinomis D, radyasyon ve Starosporin gibi bir dizi pro-apoptotik tetikleyiciye karşı korumada etkili olduğu da gösterilmiştir (Hoye ve ark., 2008). Parkinson Hastalığı'nda ise özellikle mitokondri yolağının işlevsizliğinin neden olduğu ve bunların işlevsizliğinin enerji üretiminde azalmaya, ROS oluşumuna ve stres kaynaklı apoptozun indüklenmesine yol açabileceği bilinmektedir (Subramaniam ve Chesselet, 2013). Bu bağlamda Gramisidin S Parkinson Hastalığı'na karşı koruyucu olabileceği düşünülebilir. Başka bir çalışmada MN9D, B65 hücrelerinin ratlarda 6-OHDA indüklü Glia Kökenli Nörotrofik Faktör (GDNF) alanından Nöron Uyarıcı Peptid-11'in (DNSP-11)

nörobiyolojik etkileri verilmiştir ve GDNF'ye benzer şekilde DNSP-11'in, besinlerden yoksun dopaminerjik B65 hücrelerinde Starosporin ve Gramisidin kaynaklı sitotoksisteyi bloke ettiği bunun yanında nöroprotektif etkileri arasında, Sitokrom c'nin mitokondriden salınmasının önlenmesi de gösterilmiştir (Bradley ve ark.,2010).

3.2. Alzheimer Hastalığında Biyosümfaktanlar

Alzheimer Hastalığı, nörodejeneratif hastalıkların en sık görülen örneğidir ve tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Onlarca yıldır pek çok terapötik strateji araştırılmıştır; fakat hala iyileştirici bir tedavisi yoktur ve öncelik hastalığı önlemeye yönelik olmaya devam etmektedir (Passeri ve ark., 2022). Alzheimer Hastalığı çok faktörlü bir hastalık olarak kabul edilir: ve nedeni olarak iki ana hipotez öne sürülmüştür bunlar kolinerjik ve amiloid hipotezleridir (Breijyeh ve Karaman, 2020). Bunlardan en yaygın tasfir edilen hipotez ise beyinde senil plaklar şeklinde çok sayıda amiloid birikimidir (Cohen ve Calkins, 1959; Sepúlveda ve ark., 2014). Bu plaklar öncelikle, daha büyük amiloid β -protein (A β) öncüsünün proteolitik bir parçası olan 39–42 amino asit kalıntısından oluşan A β tarafından oluşturulmaktadır (Selkoe, 1994). Fibriller A β agregatının Alzheimer Hastalığı etiyojijisinde önemli bir neden olduğu yaygın olarak kabul edilirken, son araştırmalar çözünebilir A β agregatlarının sinaptik fonksiyon bozukluğundan da sorumlu olabileceğini göstermektedir (Westerman ve ark., 2002). Bu nedenle A β fibrilojenezinde yer alan faktörlerin araştırılması bu nörodejeneratif hastalığın anlaşılması açısından önemlidir. Hastalığın tedavisinde ise özellikle hedef olarak A β kullanığı için sümfaktanlar dikkat çekmektedirler.Yüzey aktif maddelerin A β (1-40)'ın fibrilasyonu üzerindeki etkisi, yüzey aktif madde misellerinin biyolojik membran ortamını taklit edebilmesinden dolayı son yıllarda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Jarvet ve ark., 2000; Sabaté ve Estelrich, 2005). A β (1-40)'ın üç alkilamonyum bromür ile etkileşimi gösterilmiş ve yüzey aktif maddelerin, kritik misel konsantrasyonunun altında A β (1-40) toplanmasını desteklediği gösterilmiştir (Sabaté ve Estelrich, 2005). Sümfaktin yapısında yedi amino asit kalıntısının varlığı nedeniyle, hidrojen bağı, sümfaktinin A β (1-40) ile etkileşiminde olağanüstü bir rol oynar. Bu yüzden de A β (1-40)'ın toplam yapısının bir biyosümfaktan tarafından etkili bir şekilde

ayarlanabileceğini ortaya koymaktadır (Han ve ark., 2008). A β 'nin membran etkilerinin, lipopeptit yapıda olan Gramisidin ile çeşitli benzerliklere sahip olduğunu ve bunun kalsiyuma bağımlı olarak indüklenen sinaptoksisitesini açıkladığı da bilinmektedir. Bu etkilerin inhibisyonunun A β 'yı etkisiz hale getirmesi gerektiği varsayılmaktadır (Sepúlveda ve ark., 2014). Benzer çalışmalarda Gramsidin S'in A β amiloid oluşumunu önemli ölçüde inhibe ettiği de gösterilmiştir (Luo ve ark., 2013). Başka bir çalışmada Sürfaktinin, A β ile uyarılmış BV-2 mikroglial hücrelerinde Matris Metaloproteinaz-9 (MMP-9), Nitrik oksit sentazın indüklenbilir izoformu (iNOS) ve Siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunun yanı sıra ROS, Nitrik Oksit (NO), prostaglandin E₂ (PGE₂), Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α), İnterlökin-1 Beta (IL-1 β), İnterlökin-6 (IL-6) ve Monosit Kemoattractan Protein-1 (MCP-1) üretimini önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir. Sürfaktin, A β 'nin indüklediği nükleer translokasyonu ve NF- κ B'nin aktivasyonunu, ayrıca Jun N-Terminal Kinaz (JNK) ve p38 Mitojenle Aktifleşen Protein Kinazlar (MAPK)'nın fosforilasyonunu belirgin şekilde inhibe ettiğide çalışılmıştır. Sürfaktin, hipokampal HT22 hücrelerini A β ile tedavi edilen mikroglial hücrelerin aracılık ettiği dolaylı nöronal toksisiteden koruduğu ancak HT22 hücrelerine yönelik A β 'nin indüklediği doğrudan toksisite üzerinde hiçbir etkisi olmadığı da vurgulanmıştır. Bu sonuçlar, Sürfaktin'in, mikroglial hücrelerin A β kaynaklı inflamatuvar tepkisini bozduğunu ve hipokampal hücrelere dolaylı nörotoksositeye karşı koruma sağladığını göstermektedir. Bu bulgular Sürfaktin'in Alzheimer Hastalığının yanı sıra nöroenflamasyonu içeren diğer nörodejeneratif bozuklukları iyileştirmek için terapötik potansiyele sahip olabileceğini göstermektedir (Park ve ark., 2013).

KAYNAKÇA

- Amor, S., Puentes, F., Baker, D., & Van Der Valk, P. (2010). Inflammation in neurodegenerative diseases. *Immunology*, 129(2), 154.
- Asefy, Z., Hoseinnejhada, S., & Ceferov, Z. (2021). Nanoparticles approaches in neurodegenerative diseases diagnosis and treatment. *Neurological Sciences. Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 42(7), 2653–2660.
- Badanjak, K., Fixemer, S., Smajić, S., Skupin, A., & Grünewald, A. (2021). The Contribution of Microglia to Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9).
- Banat, I. M., De Rienzo, M. A. D., & Quinn, G. A. (2014). Microbial biofilms: biosurfactants as antibiofilm agents. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 98(24), 9915–9929.
- Bordoni, M., Scarian, E., Rey, F., Gagliardi, S., Carelli, S., Pansarasa, O., ... Cereda, C. (2020). Biomaterials in Neurodegenerative Disorders: A Promising Therapeutic Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9).
- Bradley, L. H., Fuqua, J., Richardson, A., Cholewo, J. T., Ai, Y., Kelps, K. A., ... Gerhardt, G. A. (2010). Dopamine Neuron Stimulating Actions of a GDNF Propeptide. *Plos one*, 5(3), 9752.
- Brejyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, 25(24).
- Cannavo, A. (2023). Molecular Mechanisms Underlying Chronic and Degenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(15).
- Carolyn C, F., Senthil Kumar, P., Mohanakrishna, G., Hemavathy, R. V., Rangasamy, G., & M Aminabhavi, T. (2023). Sustainable production of biosurfactants via valorisation of industrial wastes as alternate feedstocks. *Chemosphere*, 312(1).

- Chaulagain, B., Gothwal, A., Lamptey, R. N. L., Trivedi, R., Mahanta, A. K., Layek, B., & Singh, J. (2023). Experimental Models of In Vitro Blood-Brain Barrier for CNS Drug Delivery: An Evolutionary Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3).
- Clements, T., Ndlovu, T., Khan, S., & Khan, W. (2019). Biosurfactants produced by *Serratia* species: Classification, biosynthesis, production and application. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(2), 589–602.
- Cohen, A. S., & Calkins, E. (1959). Electron Microscopic Observations on a Fibrous Component in Amyloid of Diverse Origins. *Nature* 183(4669), 1202–1203.
- Cristina Campos, H., Divino da Rocha, M., Pereira Dias Viegas, F., Carolina Nicastro, P., Calve Fossaluzza, P., Alberto Manssour Fraga, C., ... Viegas, C. (2012). The Role of Natural Products in the Discovery of New Drug Candidates for the Treatment of Neurodegenerative Disorders I: Parkinsons Disease. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 10(2), 239–250.
- Dugger, B. N., & Dickson, D. W. (2017). Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 9(7).
- Fatima, M. T., Islam, Z., Ahmad, E., & Salahuddin, P. (2018). Emerging Targets and Latest Proteomics Based Therapeutic Approaches in Neurodegenerative Diseases. *Current Protein & Peptide Science*, 19(9), 858–875.
- Han, Y., Huang, X., Cao, M., & Wang, Y. (2008). Micellization of surfactin and its effect on the aggregate conformation of amyloid β (1-40). *Journal of Physical Chemistry B*, 112(47), 15195–15201.
- Hoye, A. T., Davoren, J. E., Wipf, P., Fink, M. P., & Kagan, V. E. (2008). Targeting mitochondria. *Accounts of Chemical Research*, 41(1), 87–97.
- Jarvet, J., Damberg, P., Bodell, K., Göran Eriksson, L. E., & Gräslund, A. (2000). Reversible random coil to β -sheet transition and the early stage

- of aggregation of the A β (12-28) fragment from the Alzheimer peptide. *Journal of the American Chemical Society*, 122(18), 4261–4268.
- Jellinger, K. A. (2010). Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14(3), 457–487.
- Khanam, H., Ali, A., Asif, M., & Shamsuzzaman. (2016). Neurodegenerative diseases linked to misfolded proteins and their therapeutic approaches: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 1121–1141.
- Kousparou, C., Fyrilla, M., Stephanou, A., & Patrikios, I. (2023). DHA/EPA (Omega-3) and LA/GLA (Omega-6) as Bioactive Molecules in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13).
- Luo, J., Otero, J. M., Yu, C. H., Wärmländer, S. K. T. S., Gräslund, A., Overhand, M., & Abrahams, J. P. (2013). Inhibiting and reversing amyloid- β peptide (1-40) fibril formation with gramicidin S and engineered analogues. *Chemistry*, 19(51), 17338–17348.
- Park, S. Y., Kim, J. H., Lee, S. J., & Kim, Y. H. (2013). Surfactin exhibits neuroprotective effects by inhibiting amyloid β -mediated microglial activation. *NeuroToxicology*, 38, 115–123.
- Passeri, E., Elkhoury, K., Morsink, M., Broersen, K., Linder, M., Tamayol, A., ... Arab-Tehrany, E. (2022). Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22).
- Rodrigues, L., Banat, I. M., Teixeira, J., & Oliveira, R. (2006). Biosurfactants: potential applications in medicine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57(4), 609–618.
- Sabaté, R., & Estelrich, J. (2005). Evidence of the existence of micelles in the fibrillogenesis of β -amyloid peptide. *Journal of Physical Chemistry B*, 109(21), 11027–11032.
- Selkoe, D. J. (1994). Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and

- the mechanism of Alzheimer's disease. *Annual Review of Cell Biology*, 10, 373–403.
- Sepúlveda, F. J., Fierro, H., Fernandez, E., Castillo, C., Peoples, R. W., Opazo, C., & Aguayo, L. G. (2014). Nature of the neurotoxic membrane actions of amyloid- β on hippocampal neurons in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 35(3), 472–481.
- Stephenson, J., Nutma, E., van der Valk, P., & Amor, S. (2018). Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. *Immunology*, 154(2), 204–219.
- Subramaniam, S. R., & Chesselet, M. F. (2013). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 0, 17.
- Sudhakar, V., & Richardson, R. M. (2019). Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases. *Neurotherapeutics*, 16(1), 166.
- Tao, Y., Leng, S. X., & Zhang, H. (2022). Ketogenic Diet: An Effective Treatment Approach for Neurodegenerative Diseases. *Current Neuropharmacology*, 20(12), 2303–2319.
- Temple, S. (2023). Advancing Cell Therapy for Neurodegenerative Diseases. *Cell Stem Cell*, 30(5), 512.
- Westerman, M. A., Cooper-Blacketer, D., Mariash, A., Kotilinek, L., Kawarabayashi, T., Younkin, L. H., ... Ashe, K. H. (2002). The Relationship between A β and Memory in the Tg2576 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 22(5), 1858.
- Williams, A. (2002). Defining neurodegenerative diseases. *BMJ*, 324(7352), 1465–1466.
- Zhou, Z. D., Jankovic, J., Ashizawa, T., & Tan, E. K. (2022). Neurodegenerative diseases associated with non-coding CGG tandem repeat expansions. *Neurology*, 18(3), 145–157.

BÖLÜM 12
NÖROİMMÜNOLOJİ VE NÖROİMMÜN ASTALIKLARIN
İMMÜNOPATOGENEZİ

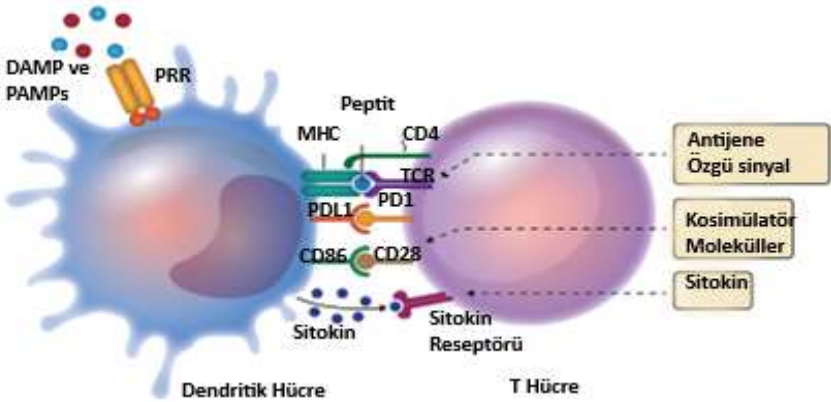
Öğr. Gör. Zeynep AKİDAĞI¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13123440>

¹ Kapadokya Üniversitesi, Kapadokya Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Ürgüp/NEVŞEHİR, Türkiye. zeynep.akidagi@kapadokya.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-8077-8079

GİRİŞ

Canlılarda organizmayı tüm yabancı antijenlerden ve patojenlerden koruyan immün sistem, kendinden olan yani öz antijenleri ile kendinden olmayan yabancı antijenleri tanıma ve ayırt etme yeteneğine sahiptir. İmmün sistemin bu özelliği bazı hücreler ve bu hücrelerin taşıdıkları reseptörler sayesinde ortaya çıkmaktadır. İmmün sistem, patojeni tanıma konusunda çeşitli mekanizmalara sahiptir. Doğal immünite ve edinsel immünitenin yabancı antijenleri tanıma mekanizmaları birbirlerinden farklıdır. Edinsel immünitede görev alan T ve B lenfositler antijenleri doğal formlarıyla tanıyamazlar. Bu antijenlerin T hücreler tarafından tanınabilmesi için antijen sunan hücreler (Makrofaj, Dendritik hücre ve B lenfosit) tarafından fagosite edilip, proteolitik olarak parçalanarak epitoplara ayrılmış olması ve her bir epitopun da antijen sunan hücrelerde bulunan MHC (*Major Histocompatibility Complex*) molekülleriyle T lenfosit hücrelerine sunulması gerekmektedir (Şekil 1).



Şekil 1: T Lenfositlere antijen sunumu (Velazquez-Soto, Real ve Jiménez-Martínez, 2022)

Bu şekilde oluşan T hücre yanıtı, MHC molekülü ile sunulan epitoplarla sınırlıdır. Bu yüzden immün yanıt kişiden kişiye farklılık göstermektedir. T hücreler ayrıca serbest peptitleri, karbonhidratları ve nükleik asitleri tanıyamazlar. Yalnızca MHC molekülü ile TCR molekülüne sunulan işlenmiş aminoasit zincirlerini tanıyabilirler. Bu özellikleri ile doğal immüniteden ayrılırlar. Doğal immünitenin ise antijenleri tanımak için farklı mekanizmaları vardır. Doğal immün sistem elemanları konakta bulunmayan ancak patojenlerin sahip olduğu moleküler yapıları tanıyabilirler. Bu durum doğal immünitenin edinsel immünite gibi özgül olmadığını bir kanıtıdır. Çünkü doğal immün hücreler, her patojene aynı yanıtı verirler. Patojenlerin sahip olduğu tüm bu yapılara genel olarak PAMP (*Pathogen Associated Molecular Patterns*) adı verilir. Doğal immünite hücrelerinde bulunan ve bu yapıları tanıyan reseptörler ise PRR (*Pattern Recognition Receptors*) olarak

tanımlanır. PRR'ler antijen sunan makrofaj, dendritik hücre ve B lenfositlerde bulunmakla birlikte genel olarak tüm fagositlerin yüzeyinde bulunmaktadır. PRR'ler içinde en önemli grup Toll Like Reseptörler ailesidir. Bu reseptörler patojenlere ait her türlü antijenik yapıları kendi öz antijenlerinden ayırt ederek tanıyabilirler.

İmmün sistemin kendinden olmayanı ayırt edebildiği (self- nonself mekanizması) bu muhteşem mekanizma uzun süreli stres, genetik yatkınlık, ağır geçirilen enfeksiyon hastalıkları, malign hastalıklar ve çevresel etkenler gibi bazı durumlardan sonra aksamaya başlar. Bunun sonucunda öz ve yabancı ayırımı kusursuzca yapan bu mekanizmada öz tolerans kavramı yok olur ve immün sistem yanılmaya, dolayısıyla da kendinden olanı yabancı görmeye başlar. Bu durum **otoimmünite** olarak tanımlanmaktadır. İmmün sistem bu noktadan itibaren kendi doku ya da hücrelerine savaş ilan eder ve vücutta bazı patolojik bulgular ortaya çıkar. Otoimmünitenin sonucunda gelişen patolojik bulguları içeren hastalıklar ise **otoimmün hastalıklar** olarak tanımlanmaktadır. Otoimmün hastalıklarda, vücutta **otoantikör** dediğimiz öz antijenlere karşı üretilen antikörler kanda belirmeye başlar. Bu otoantikörler, hedef aldığı dokuyu ya da hücreleri tahrip ederler. Bunun sonucunda otoimmün hastalıklar gelişir. Dolayısıyla otoimmün hastalıkların belirteçleri öz antijenlere karşı oluşan genellikle IgG ve IgM izotipindeki otoantikörlerdir. Otoantikörler tek bir organa özgü oluşabileceği gibi sistemik hastalıklara neden olabilir (Us, 2016).

Otoimmün hastalıklar genel bir kavramdır. Bu hastalıklar kas sistemi, sindirim sistemi gibi çeşitli sistemleri ilgilendiren hastalıklar olabileceği gibi sinir sisteminde görülen nöroimmün hastalıklar olarak da ortaya çıkmaktadır. Nörolojik hastalıklarda otoimmünitenin yanı sıra immün sistem sayesinde korunan kan beyin bariyeri (KBB), kan omurilik sıvısı bariyeri (KOSB) ve kan araknoid bariyeri (KAB), beyni dolayısıyla sinir sisteminin patojenlerden koruyan önemli unsurlardır. Bu bariyerlerin bütünlüğü yine doğal ve edinsel immün sistem elemanları tarafından sağlanmaktadır.

1.NÖROİMMÜNOLOJİK HASTALIKLARDA DOĞAL İMMÜN SİSTEMİN ROLÜ

İmmün sistemin, doğal immünite elemanları olarak tanımlanan kompleman sistem, antijen sunan hücreler (makrofaj, dendritik hücre ve mikroglia), granülositler, doğal lenfoid hücreler (ILC), doğal öldürücü hücreler (NK), mukozal ilişkili doğal T hücreler (MAIT), $\gamma\delta$ T Hücreler ve doğal öldürücü T hücreler (NKT) nöroimmün hastalıkların patogenezinde rol oynayan hücre ve proteinlerdir.

1.1.Kompleman Sistemin Rolü

Doğal immünitenin bir parçası olan kompleman sistem, yaklaşık kırk adet proteolitik aktivite gösteren enzim yapısında proteinden oluşmaktadır. Bu

proteinler, “C” harfi ile gösterilmekte olup yalnızca 9 tanesi inflamasyonda aktif görev alırlar. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda bir kaskad sonucu birbirini aktiveleyen 9 adet proteinden oluşan membran atak kompleksi (MAC) ile bakteri hücre duvarını delmek suretiyle doğal immün yanıtın humoral kolunda etkin bir rol üstlenmektedir. Kompleman sistem, klasik antikor aracılı yol (C1q), mannoz bağlayıcı lektin (MBL) yol ve alternatif yol adlı 3 farklı şekilde aktif hale gelmektedir. Aktif hale gelen bu yolların hepsi kompleman sisteminin en önemli proteini olan C3 proteininin aktivasyonuna sebep olmaktadır. Bu proteinin aktif hale gelmesi, C3 ve C5 proteinlerinde proteolitik bir aktivasyonla kesilmelere sebep olur ve C3a ile C5a denilen ve inflamasyonu tetikleyerek lökositlerin olay yerine göçüne neden olan anaflatoxin proteinlerine dönüşümlerine sebep olur. Bu proteinlerin dışındaki C3b ve C4b proteinleri ise patojenin üzerini kaplayarak kompleman reseptörü taşıyan immün hücelere ortamda bulunan tehditi haber veren opsonin görevini görürler. Komplemanla kaplanmış patojen artık fagositler için bir yem haline gelmiştir. Bu şekilde kompleman aracılı fagositozla ya da NK hücre ile hücre sitotoksikite aracılığıyla patojenler ortamdaki bertaraf edilir. Diğer taraftan C3b ile tüm hücre duvarı kaplanan patojenin membranına C5b, C6, C7 ve C8 proteinlerinin yerleşimi devam eder ve bu dört proteinin polimerizasyonu ile oluşan C9 proteini ile membran atak kompleksi (MAC) meydana gelir. Bu oluşum, patojen duvarında bir por oluşuma sebep olarak patojenin ortadan kaldırılmasını sağlar. Bu muhteşem sistemin üyeleri olan kompleman proteinleri yalnızca karaciğerde değil aynı zamanda merkezi sinir sisteminde de üretilmektedir. Kompleman proteinlerinin fonksiyon kaybı ya da ilgili genlerdeki mutasyonlar otoimmüniteyi tetikleyerek otoantikorların üretilmesine ile merkezi sinir sisteminde doku hasarlarına sebep olmaktadır.

Merkezi sinir sisteminde gelişen komplemanla ilgili otoimmünitede, aksonal hasarın önüne geçmek amacıyla C5'i hedef alıp kesilmesini engelleyen bir monoklonal antikor olan Eculizumab kullanımı, bu durumu hafifletmektedir (Zhou ve Vickers, 2024).

1.2. Antijen Sunan Hücrelerin Rolü

“Antijen sunan” kavramı, doğal immünitede makrofaj, dentritik hücre, B lenfosit, merkezi sinir sisteminde ise mikroglialar için kullanılır. Bu hücreler yakaladıkları patojenleri ya da onlarla ilişkili patenleri proteolitik mekanizmalarla işleyerek taşıdıkları MHC-I ve MHC-II moleküllerine yerleştirir ve T lenfositlerin T hücre reseptörlerine (TCR) sunarlar. Bu şekilde T lenfositler vücuda giren patojenlerden haberdar olmaktadır. Edinsel immünitede antikor yanıtının başlaması için T hücrelerin antijenleri tanıması, sonrasında ise B lenfositleri antikor üretmeleri için indüklemeleri gerekmektedir. Antijen sunan hücreler arasında yer alan dendritik hücreler (DC), vücudun çeşitli bölgelerinde olduğu gibi beyinde de meninks ve koroid

pleksusta mikroglialarla birlikte bulunmaktadır. Beyindeki dendritik hücreler CD11c ifade ederler. Mikroglialar da CD11c ifade etmelerinden dolayı Dendritik hücrelerden kolay ayırt edilemezler. Mikroglialar beyin parankiminde bulunan yerleşik makrofajlardır. Sağlıklı bireylerde, beyne monosit kökenli makrofaj akışı çok azdır. Ancak kan beyin bariyerinin bozulmasıyla beyne makrofaj akışı artar. Nöroimmün hastalıklarda DC, makrofaj ve mikroglia hücrelerinin önemli rolleri vardır. Örneğin Multiple Sklerozlu (MS) hastaların beyindeki lezyonlarının etrafında dendritik hücre infiltrasyonu bulunmaktadır. Hatta farelerde dendritik hücre yokluğunda, otoimmün nörodejenaratif hastalıklar gelişmektedir. Bu sebepten dendritik hücrelerin beyindeki immün regülasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Otoantikörler aracılığı ile oluşan spinal kord hasarında da makrofajların etkili olduğu bilinmektedir (Muzio ve ar., 2021).

1.3.Granülositlerin Rolü

1.3.1.Nötrofiller

Nötrofiller kemik iliğinde üretilen, periferik kanda en fazla sayıda bulunan ve özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda olay yerine ilk gelen fagositik polimorf nüveli hücrelerdir. Sağlıklı bir beyinde nötrofile nadir rastlanırken omurilik sıvısında az sayıda nötrofil bulunmaktadır. Ancak enfeksiyon durumlarında merkezi sinir sistemi hücrelerinden salınan CXCL kemokinleri, nötrofilleri merkezi sinir sistemine dahil ederler. Nötrofiller, profesyonel fagosit olmalarından ötürü patojenleri reaktif oksijen ürünleri salan sistemleri (ROS) sayesinde öldürürler. Fc reseptörlerine sahip olan nötrofillerde kompleman aracılığı fagositik aktivasyonları ile antikör aracılı doku hasarına sebep olabilir. Dolayısıyla otoimmün nörolojik hastalıkların gelişimine katkı sağlayabilirler. Ayrıca yapılan bazı çalışmalar nötrofillerin otoimmün hasta farelerin beyinlerinde TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-12/23p40 ve IFN- γ sitokinlerini ürettiği gösterilmiştir. Bu sitokinler, immün hücreleri ve yolakları uyararak nöroimmün hastalıkların ortaya çıkmasını tetiklemektedir (Kanashiro ve ark., 2020).

1.3.2.Bazofiller

Bazofiller periferik kanda %1'den az oranda bulunan, yüzeylerinde yüksek afiniteli IgE reseptörü (Fc ϵ RI) taşıyan hücrelerdir. Bazofiller, genellikle parazitik enfeksiyonlar ve tip 1 allerjik reaksiyonlardan sorumlu hücrelerdir. Ayrıca IL-4, IL-13 ve IL-5 gibi sitokinler salarak immün yanıtı şekillendirirler. Bazofillerin nöroimmün hastalıklardaki rolü tam olarak açığa kavuşmasa da yapılan bazı çalışmalarda Alzheimer ve MS hastalıklarında kandaki bazofil seviyelerinin arttığı görülmüştür (Cromheecke ve ark., 2014).

1.3.3.Eozinofiller

Kemik iliğinde üretilen eozinofiller, kan hücrelerinin %1-3 ünü oluşturur. Çekirdekleri iki lopludur. Düşük fagositoz yeteneğine sahip olmakla

birlikte hücrel sitotoksiste de içerdikleri “major basic protein” (MBP)” ve “eosinophil cationic protein (ECP)” ile patojenleri öldürürler. Eozinofiller, omurilik soğanı, mide bağırsak, timüs, rahim, dalak ve lenf düğümlerinde bulunurken akciğer, yemek borusu ve deride bulunmazlar. Buralardaki varlıkları genellikle bir hastalıkla ilişkilidir. Nötrofiller gibi kompleman ve antikor aracılı sitotoksiste gösterirler. Bazı otoimmün nörolojik hastalıklarda omur ilik sıvısında eozinofil artışı gözlemlenmiş olsa da nöroimmün hastalıkların patogeneze katkısı aydınlatılmamıştır (Huber ve ark., 2018).

1.3.4.Mast Hücreleri

Mast hücreleri, kemik iliğinde üretilen, parazitik enfeksiyon ve allerjik reaksiyonlarda görevli olan hemen hemen bütün vaskülerize dokularda bulunan granüllü hücrelerdir. Yüzeylerinde IgE ve IgG reseptörleri ile kompleman reseptörleri bulunur. Allerjenle karşılaşmadan sonra oluşan IgE izotipindeki antikorlar, mast hücrelerinde IgE reseptörlerine bağlandıktan sonra içerdikleri histamin, lökotrien gibi mediatörler degranüle olur ve tip 1 allerjik reaksiyon ile koruyucu immün yanıtta katkı sağlarlar. Mast hücreleri fagositoz yapabilir, antijen işleyebilirler. Bazı çalışmalar mast hücrelerinin beyinde mikroglia ve astrositlerle birlikte etkileşimde olduklarını ve antijen sunan hücre olarak işlev gördüğünü göstermiştir. Mast hücreleri beyinde area postrema, koroid pleksus, talamus ve hipotalamusta bulunur. Yüzeylerinde bulunan antikor ve PAMP reseptörlerine bağlanan ilgili ligandlar sayesinde aktive olup degranüle olurlar. Mast hücreleri sekonder lenfoid organlar ve sinir sistemi arasında hareket edebilir. Salgıladıkları TNF, Matriks metalloproteinaz-2,9 ile kan beyin bariyerini geçiren hale getirebilirler. Triptaz, IL-6, TNF, ROS aracılığıyla mikrogliaı aktive edebilir ve bu sayede T hücre polarizasyonlarını etkileyebilirler. Mast hücreleri salgıladığı TNF, CXCL1,6 gibi CXC-ailisinden kemokinler ile ortama nötrofillerin göçünü düzenleyebilir, IL-1 β , IL-12, TNF gibi sitokinler ile Th1, Th17 polarizasyonuna katkıda bulunabilirler. B lenfosit hücreleriyle, ekprese ettiği kostimülatör (CD40L gibi) ve ürettiği sitokinler (IL-4, IL-6) aracılığıyla etkileşimde bulunabilirler.

Mast hücrelerinin, çeşitli nörolojik hastalıklarda rol oynadığı düşünülmektedir. Genellikle nöroimmün hastalıklara sahip bireylerde mast hücre sayılarının kan da ve BOS da arttığı görülmüştür (Demir ve ark., 2023).

1.4.Doğal Lenfoid Hücrelerin Rolü

Doğal lenfoid hücreler (ILC), lenfositlerle aynı soydan gelen fakat T ve B lenfositlerde bulunan özel reseptörleri taşımayan doğal immünite için çalışan hücrelerdir. Daha çok ürettikleri sitokinlerle doğal immüniteye yön verirler. Transkripsiyon faktörleri ve ürettikleri sitokinlere göre üç sınıfa ayrılırlar. Edinsel immünitede görev alan T lenfositlerin doğal immünitedeki

simetrisi gibi olan bu hücrelerden ILC1 sınıfı hücreler, CD8+ Th1 profilindeki hücelere benzerler. IL-12, 18 ve IL-15 sitokinleri ile aktive olan bu hücrelerin transkripsiyon faktörleri T-Bet' tir. ILC1 hücreler, aktive olduklarında M1 makrofajları harekete geçiren IFN- γ üretirler. Doğal immünitede görevli olan NK hücre de ILC1 sınıfına dahil edilir. ILC1'ler daha çok tümör immünitesinde, hücre içi patojenlerin ortadan kaldırılmasında görevlidirler.

Edinsel immünitede, Th2 hücrelerinin doğal immünitedeki yansıması olan ILC2 sınıfı hücreler, GATA3 transkripsiyon faktörü ile ILC2 hücelere dönüşürler. Bu tip hücreler, IL-25, TSLP ve IL-33 sitokinleri ile aktif hale gelirler ve sonrasında IL-4, IL-5 ve IL-13 sitokinlerini sentezlerler. Bu sitokinler tip 2 inflamasyon sitokinleri olup bazofil, eozinofil ve mast hücrelerini aktive edebilen sitokinlerdir. Dolayısıyla ILC2 hücelere, tip2 inflamasyona yön veren, doku onarımında, parazitik enfeksiyon ve alerjik reaksiyonlarda immün yanıtı yönlendiren hücelerdir.

ILC'lerin 3. sınıfı olan ILC3 hüceleri, diğer ILC'lerden farklı olarak ROR γ t transkripsiyon faktörü varlığında gelişen hücre grubudur. Bu hücelere, edinsel immünitedeki Th17 hücelere benzerler. IL-1 ve IL-23 sitokinlerince uyarılır ve aktive olmuş ILC3 hüceleri IL-17, IL-22 ve IFN- γ sitokinleri üretirler nötrofilleri enfeksiyon bölgesine çağırır ve antimikrobiyal peptitlerin üretilmesini indüklerler. Otoimmün hastalıklarda bu hücelerin ve ürettikleri sitokinlerin beyin meninks bölgesinde artıkları saptanmıştır. Ayrıca bu hücelerin ürettiği sitokinlerin kullanıldığı farelerde bazı otoimmün nörolojik hastalıkların prognozunda gerileme görülmüştür (Demir ve ark., 2023).

1.5.NK Hücelere

Doğal Öldürücü (NK) hüceleri, kemik iliğinde lenfoid soydan gelişen, edinsel immünitedeki T lenfositlerden farklı olarak CD3 hücre yüzey molekülü taşımayan, büyük granüllü hücelerdir. Kandaki lenfositlerin %10'u NK hücelere oluşmaktadır. Az sayıda da dalak, akciğer ve karaciğerde de bulunurlar. NK hücelere fagositoz yapamazlar. Tıpkı T lenfositler gibi sitotoksiste özellikleri vardır. Bu yetenekleri içerdikleri granüllerde bulunan perforin ve granzim gibi patojenin hücre zarını delen, sonrasında sitoplazmasını parçalayan toksik enzimler sayesinde meydana gelmektedir. NK hüceleri ayrıca KIR (killer cells immunoglobulin-like receptors) reseptörleri ile aktivasyon ve inhibisyona aracılık eder. NK hücelere, MHC-1 molekülü taşımayan ya da MHC-1 ifadesi azalan hücelere hedef alır. Tümör hücelere ve transforme olmuş hücelere MHC-I ifadesinden tanıyarak bu hücelerele savaşır. NK hücelere gelişimlerinde, IL-12 ve IL-18 önemli sitokinlerdir. NK hücelere, IL-15 sitokini ile aktif hale gelirler. Yüzeylerinde taşıdıkları CD56 ve CD16 molekülleriyle diğer hücelerele ayırt edilirler. Bu hücelerele bazıları CD56 molekülünü daha az ifade eder ve bu hücelere genellikle sitotoksitesi yüksek olan hücre grubudur. Daha fazla CD56 molekülü ifadesi olan grup ise sitokin ve kemokin sentezi ile immün yanıtı

katkı sağlar. Opsonize edilmiş patojenlerle savaş ve antikor aracılı sitotoksitate yine yetenekleri arasındadır.

NK hücrelerin bazı nöroimmün hastalıklarla ilişkisi olduğu bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda nöroimmün hastalıklarda NK hücre sitotoksik aktivitelerinin ve sayılarının anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. NK hücrelerin, bazı otoimmün nörolojik hastalıklarda miyelin hasarına neden olabileceği düşünülmektedir (Demir ve ark., 2023).

2.NÖROİMMUN HASTALIKLARDA EDİNSEL BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN ROLÜ

Nöroimmün hastalıkların immünoopatogenezinde doğal immünite elemanlarının yanısıra edinsel immüniteye dahil olan hücrelerinde etkileri bulunmaktadır. Nöroimmün hastalıkların gelişiminde T ve B lenfositler ve alt gruplarının patogeneze katkısı çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur.

2.1.T Lenfositlerin Rolü

Çeşitli nöroimmün hastalıkların gelişimde T lenfositlerin etkileri görülmektedir. T hücre ilişkili nöroimmün hastalıkların gelişiminde daha çok CD4+ T yardımcı hücrelerin yönettiği immün yanıtların etkili olduğu dolayısıyla antikor izotip dönüşümü, T hücre polarizasyonu, makrofaj, nötrofil ve CD8+ T hücre modülasyonlarında T hücrelerin katkısı görülmektedir. T hücreler, antijenleri MHC molekülleri sayesinde tanıdıkları için kişilerdeki HLA (MHC) alleleri nöroimmün hastalıklara da yatkınlığı arttırdığından doğrudan nöroimmün hastalıkların gelişimine T hücreler de dahil olmaktadır. Özellikle bazı HLA allellere sahip olan bireylerde, otoimmün nörolojik hastalıkların başlaması ve gelişmesine yatkınlığın daha fazla olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Nöroimmün hastalıklarda özellikle self reaktif T hücre klonlarının çeşitli sebeplerden dolayı aktive olması, bozulan kan-beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sisteminde, self anrijenlerle tekrar aktive olmasına bağlı olarak otoreaktif T hücrelerin bu dokulara zarar vermesi suretiyle otoimmün nörolojik hastalıklar gelişmektedir. T hücre alt tiplerinin de bu hastalıkları gelişiminde katkıları bulunmaktadır.

2.1.1.D4 (+) T Yardımcı Hücrelerin Rolü

İmmün sistemin şefi konumunda olan yardımcı T hücreler, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF, IF- γ gibi sitokinlerle immün yanıtları şekillendirerek immün modülasyonu sağlar. Yardımcı T lenfositlerin Th1, Th2, Th17, Tfh, Th22, Th9 gibi çeşitli alt tipleri mevcuttur.

2.1.1.1.Th1 Hücreler

Th1 hücreleri, antijen sunumu sonucunda uyarılan TBX21/T-BET transkripsiyon faktörü varlığında ortamdaki IL-12 ve IFN- γ sitokinleri

etkisiyle gelişen yardımcı T hücre alt tipidir. Bu hücreler uyarımlarını takiben ortama IFN- γ ve TNF- α sitokinlerini salarlar ve bu sayede M1 makrofajların, NK hücrelerinin ve CD8+ T hücrelerinin aktivasyonunu sağlar. Dolayısıyla tip-1 inflamasyonu tetikler. Th1 hücrelerinin özellikle Rasmusen ensefaliti, paraneoplastik sendrom hastalıklarının gelişiminde etkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

2.1.1.2.Th2 Hücreler

CD4 (+) naif yardımcı T hücrelerin, antijen sunumu sonucunda uyarılmasının ardından ortamdaki IL-4 sitokini etkisiyle GATA3 transkripsiyon faktörünün varlığında gelişen yardımcı T hücre alt tipidir. Bu hücreler ürettikleri IL-4, IL-5 ve IL-13 sitokinleriyle M2 makrofajları, eozinofil, bazofil ve mast hücrelerini aktive ederek parazit ve helmintlere karşı tip-2 inflamasyonu başlatarak antikor üretimini tetikler. Özellikle Myasthenia Gravis hastalarında asetilkolin reseptörüne özgü Th2 hücrelerinin patojenik etkileri olduğu gösterilmiştir. Yarıca MS' li hayvan modellerinde de Th2 hücrelerinin hastalığı baskıladığı bilinmektedir.

2.1.1.3.Th17 Hücreler

CD4 (+) naif yardımcı T hücrelerin, antijen sunumu sonucunda uyarılmasının ardından ortamdaki IL-6, IL-1 β , TGF- β sitokinleri etkisiyle ROR γ t transkripsiyon faktörünün varlığında gelişen yardımcı T hücre alt tipidir. Bu hücrelerin gelişiminde IL-23 sitokini önemlidir. Th17 hücreler, uyarıldıklarında IL-17A, F, IL-22, GM-CSF, ve IFN- γ sitokinlerini sentezlerler. Özellikle de IL-17A sitokininin ortama salınımı nötrofilleri inflamasyon ortamına göç etmesini sağlar. IL-22 ise antimikrobiyal peptitlerin salınması, mukus üretimi ve epitelizasyonda aracı sitokindir.

Th17 hücrelerinin polarize edici sitokinlerden IL-6 ve IL-21 seviyelerinin NMOSD hastalarının kan veya BOS'unda yükseldiği, NMO' nun nüks etmesiyle Th17 seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Demir ve ark., 2023).

2.1.1.4.T Regülatör (Treg) Hücreler

CD4 (+) ifade eden yardımcı T hücre grupları arasında yüksek oranda IL-2Ra (CD25) ifade eden, transkripsiyon faktörü olarak FOXP3 içeren hücrelerdir. Bu hücrelerin primer görevleri, immün yanıtların aşırıya kaçmasını önlemek amacıyla immün sistemi baskılamaktır. IL-10, TGF- β veya IL-35 sitokinleriyle, inhibitör reseptörleriyle ve CD25 ifadesiyle ortamdaki IL-2 sentezini engelleyerek aşırı immün yanıtı baskılar. Nöroimmünolojik hastalıklara bakıldığında Treg sayılarında ve aktivitelerinde azalma olduğu görülmüştür. Treg hücrelerinin, anti-CD25 veya difteri toksini enjeksiyonu yöntemleri ile depleasyonu yapıldığında otoimmün nörolojik olguların şiddetinin arttığı gösterilmiştir. Bu şekilde Treg hücrelerinden S1P1

reseptörünün silinmesi de hastalığın şiddetini artırmaktadır. Ayrıca Treg hücrelerinin, MS hastalarının periferik kanındaki miktarlarının değişmediğini gösteren çalışmalar olsa da, RRMS hastalarının kanında SPMS ve sağlıklı kontrole kıyasla Treg hücre sayılarında azalma, Treg artışının ise remisyon ile korele olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda Treg yokluğunun hastalığı şiddetlendirdiği, adaptif Treg transferlerinin de beyin hasarını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca NMOSD hastalarında akut dönemde periferik kanda Treg oranının azaldığı gösterilmiştir (Demir ve ark., 2023).

2.1.2. CD8 (+) Sitotoksik T Hücrelerin Rolü

T lenfositler arasında hücre yüzeylerinde CD8 molekülü taşıyan hücreler, sitotoksik T hücreler olarak tanımlanırlar. CD4 (+) T hücrelerden farklı olarak daha çok hücresel sitotoksikite yetenekleri kuvvetlidir. Bu hücreler MHC-I molekülleriyle sunulan peptitleri tanırlar. Antijenle uyarılan CD8 (+) hücreler granzim ve perforin enzimleriyle patojeni yok ederler. Bunun yanı sıra ölümü tetikleyen Fas/FasL reseptörleri aracılığıyla da patojeni öldürürler.

Nöroimmün hastalıklarda otoreaktif CD8 (+) T hücreler, kan beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemindeki öz antijenlere saldırmak suretiyle nörolojik defektler yaratabilirler. Örneğin paraneoplastik limbik ensefalit hastalarında, hasarlı nöronlara yakın aktive olmuş CD8 + T hücreleri ve antijen spesifik CD8+ T hücrelerinin varlığı gösterilmiştir. MS'li bireylerin beyinlerindeki lezyonlarında, klonal şekilde genişlemiş CD8 + T hücrelerine rastlanmıştır.

Bu bölümde nörolojik otoimmün hastalıkların immünolojik olarak etiyolojisi incelenecek olup bu hastalıkların immünopatogenezi hakkında bilgi verilecektir.

3. NÖROİMMÜN İMMÜNOPATOGENEZİ

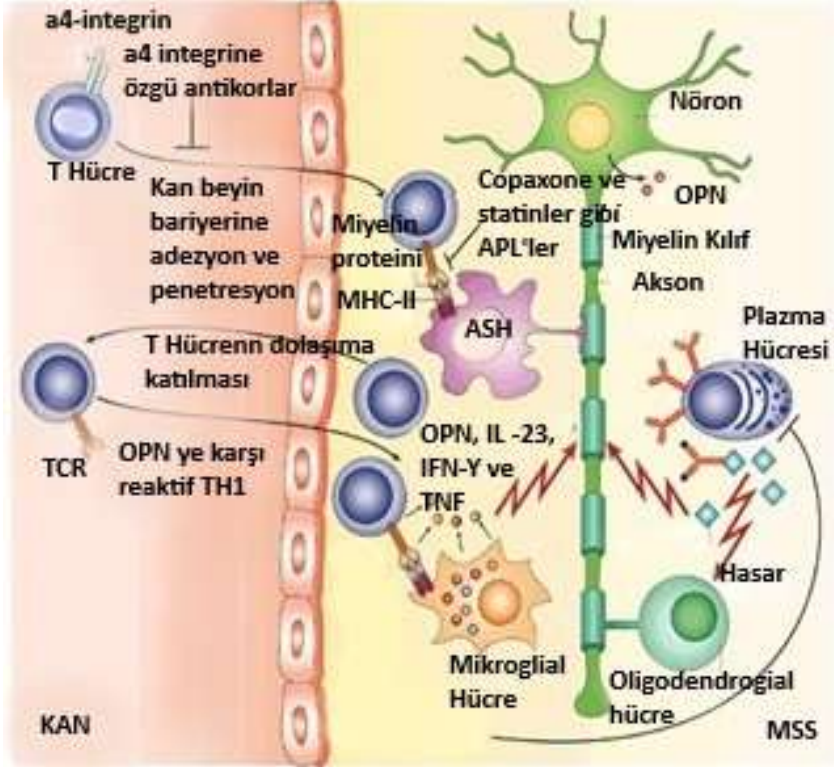
HASTALIKLARIN

3.1. Multipl Skleroz

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sistemini hedef alan, kronik inflamatuvar, demiyelinizan nörodejeneratif otoimmün bir hastalık olmakla birlikte, oluşumu miyelin kılıf hasarıyla sinir iletiminin sekteğe uğradığı immünolojik temellere dayanır. MS hastalığında, CD4+ T helper (Th1) ve Th17 hücreleri, miyelin kılıf bileşenlerini yabancı antijen olarak algırlar ve miyeline karşı otoreaksiyon geliştirirler (Öztürk ve ark., 2017). Self antijene özgü otoreaktif T hücreler kan beyin bariyerini geçerek mikrogliaları ve makrofajları aktive ederek miyelin kılıfa hatta aksona hasar verirler (Şekil 2) (Rende ve Orhan, 2023). MS'in oluşum mekanizması oldukça karmaşık olup, özellikle D vitamini veya ultravio-let B ışığına (UVB) maruz kalma, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, obezite ve sigara kullanımı gibi bazı çevresel faktörlerle birlikte birçok gen, hastalığa yakalanma riskini arttırmaktadır

(Dobson ve Giovannoni, 2019). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yalnızca T hücrelerin değil B hücrelerinin de hastalığın gelişiminden sorumlu olduğunu göstermektedir (Greenfield ve Hauser, 2018). MS hastalarında, aşırı miktarda anormal olarak TNF, lenfotoksin- α , IL-6 ve GM-CSF gibi sitokinler salgılayan B hücreler, hastalığın gelişimine katkı sağlamaktadır. (Cencioni ve ark., 2021).

Demiyelinizan plaklara yol açan perivenüler inflamatuvar lezyonlar, MS hastalığının karakteristik belirtileridir (Karussis, 2014). Bu lezyonlarda çok sayıda CD8+ otoreaktif T çoğunlukta olmakla birlikte, az sayıda B hücre ve plazma hücreleri de mevcuttur. Bu otoreaktif hücreler oligodendrosit hasarına ve demiyelinasyona neden olurlar. Hastalığın ileri dönemlerinde ise akson hasarları meydana gelir (Lassmann, 2013). T hücreler gibi otoreaktif Th17 hücreler de MS gelişimine önemli roller alan hücrelerdir.



Şekil 2: Multiple Skleroz İmmünopatogenezi (Filippi, Bar-Or, Piehl ve diğerleri, 2018).

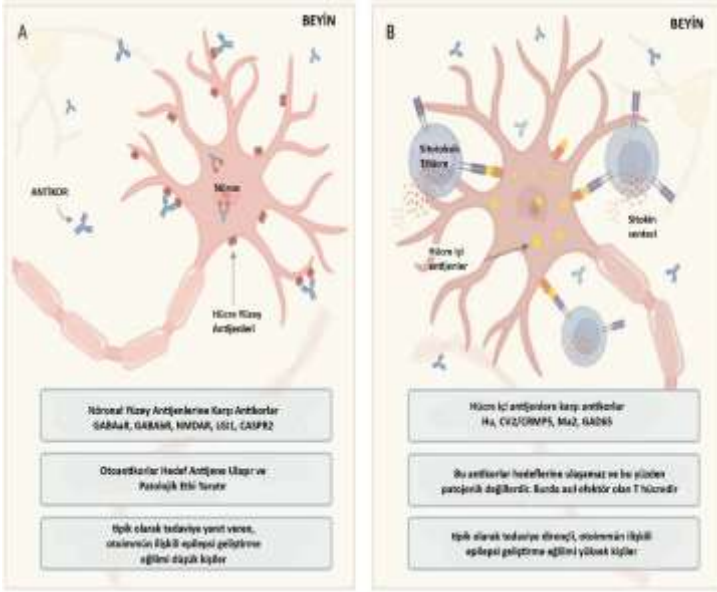
3.2. Otoimmün Ensefalit

Otoimmün Ensefalit (AE), genellikle nöron hücre yüzeyinde bulunan, sinaptik veya hücre içi proteinlere karşı üretilmiş antikorlarla ilişkili nöropsikiyatrik bozuklukları da içeren otoimmün bir hastalıktır. Otoimmün

ensefalite neden olan üç ana otoantikör grubu bulunmaktadır. İlk grupta, hücre içi somato-dendritik nöronal antijenlere karşı antikörler bulunmaktadır ki bu grup antikörler sitotoksik T hücreleri aşırı aktive ettiği için geri dönüşümsüz nöral hasara sebep olur. Bu tür AE' nin prognozu kötüdür. İkinci grupta yer alan otoantikörler, hücre içi sinaptik nöronal antijenlere (glutamik asit dekarboksilaz veya amfifizin gibi) yöneliktir (Hiesgen ve Schutte, 2023).

Üçüncü grup içinde bulunan otoantikörler, nöral yüzey antijenlerine karşı olan antikörlüdür. Bu tip antikörler, NMDA reseptörü, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) reseptörü, γ -aminobütirik asit reseptörü (GABA), iyon kanalları ve diğer hücre yüzey proteinleri, örneğin lösin bakımından zengin glioma inaktive protein 1 (LGI1) ve kontaktin-ilişkili protein benzeri 2 (CASPR2) sinaptik reseptörler gibi hücre dışı proteinleri hedef almaktadır. Bu otoantikörler, somato-dendritik nöronal antijenlerine karşı gelişen otoantikörler kadar agresif olmayıp geri dönüşümü mümkün hasarlara sebep olduğundan bu tür olguların prognozu iyidir (Dalmau ve Graus, 2018). NMDA reseptörü (NMDAR), lösin bakımından zengin glioma-inaktive-1 (LGI1), kontaktin ilişkili protein benzeri-2 (CASPR2) ve glutamik asit dekarboksilaz-65 (GAD65) proteinlerine karşı üretilen otoantikörler aynı zamanda AE' nin da türünü belirler (Şekil 3) (Thaler ve ark., 2021).

NMDAR-AE genellikle kadınlarda daha çok görünmekte olup genç bireyler de ve çocuklarda ortaya çıkmaktadır. NMDAR-AE genellikle, psikiyatrik ve hareket bozuklukları, bilinç azalması, otonomik düzensizlik, epileptik nöbet ve merkezi apne gibi bulgular meydana getirmektedir. LGI1-AE türü hastalık, genellikle daha ileri yaşlarda görülmektedir. Bu hastalığa sahip olan bireylerde kısa süreli hafıza kayıpları, konfüzyon ve epileptik nöbetler görülmektedir. CASPR2-AE ise ağırlıklı olarak yaşlı ilerlemiş erkek bireyleri etkilemektedir. Ataksi, ensefalit, nöropatik ağrı, nöromiyotoni, otonomik disfonksiyon ve miyoklonus gibi semptomlarla ortaya çıkmaktadır. Hastalığın GAD65 türü ise diğerlerine göre daha heterojen olup her yaşta bireyi, yüksek oranda ise kadınları etkileyebilmektedir. Serebellar ataksi (CA), stiff-person sendromu (SPS), izole temporal lob epilepsisi ve limbik/AE (LE) gibi olgulara neden olmaktadır. Birçok nörolojik otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan Ritixumab, CD20 molekülünü hedef alarak otoreaktif antikör üreten B hücreyi yok eden bir monoklonal antikör olup otoimmün ensefalit hastalığında da yaygın olarak kullanılmaktadır.

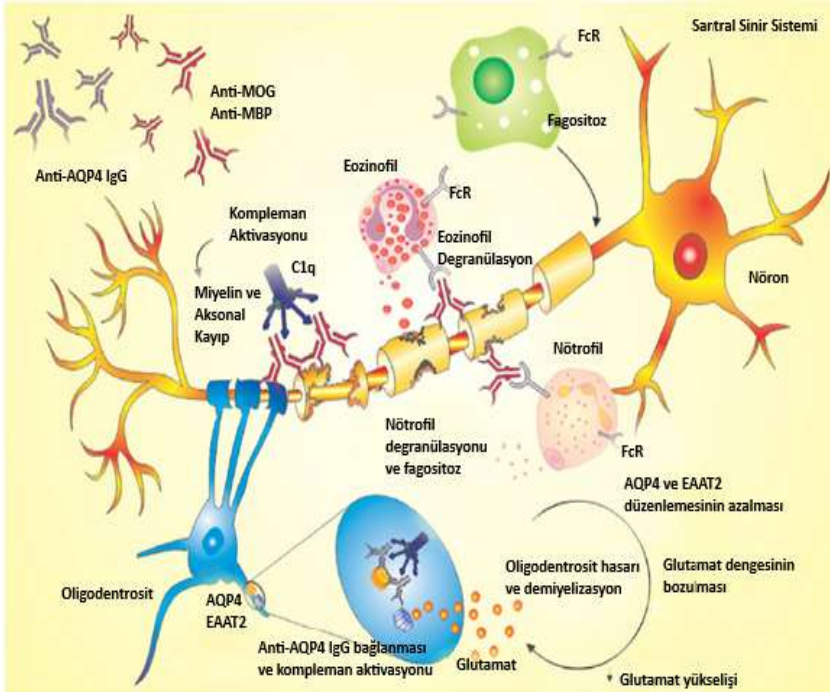


Şekil 3: Otoimmün Ensafalit İmmünopatogenezi (Vogrig, Gigli, Nilo, Pauletto ve Valente, 2022)

3.3.Nöromiyelitis Optica Spektrum

Nöromiyelitis Optika (Devic hastalığı), multipl skleroz, optik nörit ve miyelitin şiddetli ataklarıyla karakterize olan merkezi sinir sisteminde meydana gelen inflamatuvar, demiyelinizan bir hastalıktır. Bu hastalıkta multipl sklerozdan farklı olarak ilk evrelerde beyin hasarı yoktur (Wingerchuk ve ark., 2007). Bu hastalığı diğerlerinden ayıran en önemli belirteç bir otoantikor olan nöromiyelitis optika immüno globulin G'nin (NMO-IgG) serumda saptanmasıdır (Lennon ve ark., 2004).

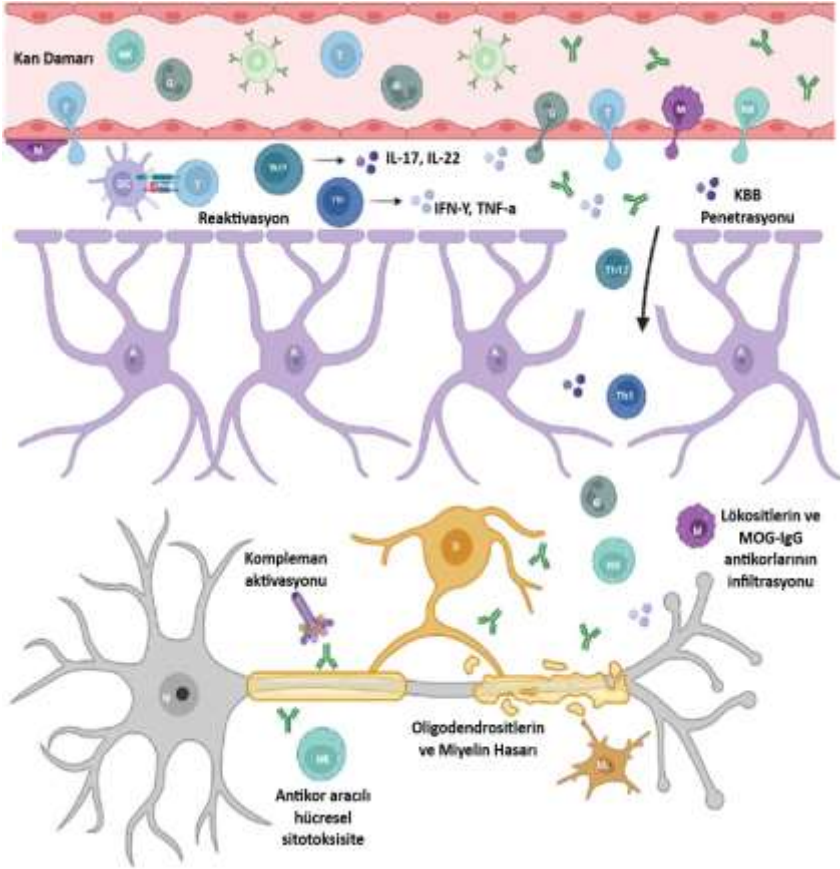
Nöromiyelitis Optika (NMO) hastalığının, patojenik mekanizmalarına bakıldığında, kompleman bağımlı sitotoksikite (CDC), antikor bağımlı hücreli sitotoksikite (ADCC) ve glutamat eksitotoksitesinin bu hastalığa sebep olduğu görülmektedir. Bu hastalığa neden olan miyelin hasarında AQP4 proteinine karşı üretilen otoantikorların etkisi bulunmaktadır. AQP4, astrosit uç ayaklarında ifade edilen bir proteindir. AQP4 proteinine karşı gelişen otoimmünite sonucu bu proteine karşı üretilen anti-AQP4 IgG otoantikorları BOS aracılığıyla beyine ulaşarak astrositler üzerindeki AQP4'e bağlanır ve bunun sonucunda komplemanı aktive eder ve astrosit hasarına sebep olur. Kompleman saldırısına maruz kalan astrositlerden salgılanan sitokinler nötrofilleri, eozinofilleri ve makrofajların olay yerine göç etmesini sağlar. Daha fazla olan hücre göçü KBB'yi bozarak daha fazla anti-AQP4 IgG antikorlarının geçişine izin verir. Hücrelerdeki degranülasyon ve astrosit hasarı sonrasında oligodendrosit hasarına, miyelin kaybına ve ADCC yoluyla akson hasarına neden olur (Şekil 4.) (Pereira ve ark., 2015).



Şekil 4: Neuromyelitis Optica (NMO) immüнопatogenez (Pereira, Reiche, Kallaur ve Kaimen-Maciel, 2015).

3.4.MOG Antikoru ile İlişkili Nörolojik Hastalıklar

Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG) antikoru ile ilişkili hastalık (MOGAD), merkezi sinir sistemi (MSS) ilişkili, nadir görülen, otoimmün demiyelinizan hastalıdır. MOGAD multiple sklerozdan sonra en sık görülen MSS demiyelinizan hastalığı olup çocuklarda görülen akut demiyelinizan sendromların üçte birini oluşturmaktadır. MOGAD yaşa bağlı farklılık göstermektedir. Çocuklarda, dissemine ensefalomyelitte, optik nörit, miyelit veya beyin sapı sendromlarında ortaya çıkmaktadır (Yılmaz, 2023).



Şekil 5: MOG Antikoru ile İlişkili Hastalıkların İmmünopatogenezi (Lerch, Bauer ve Reindl, 2023)

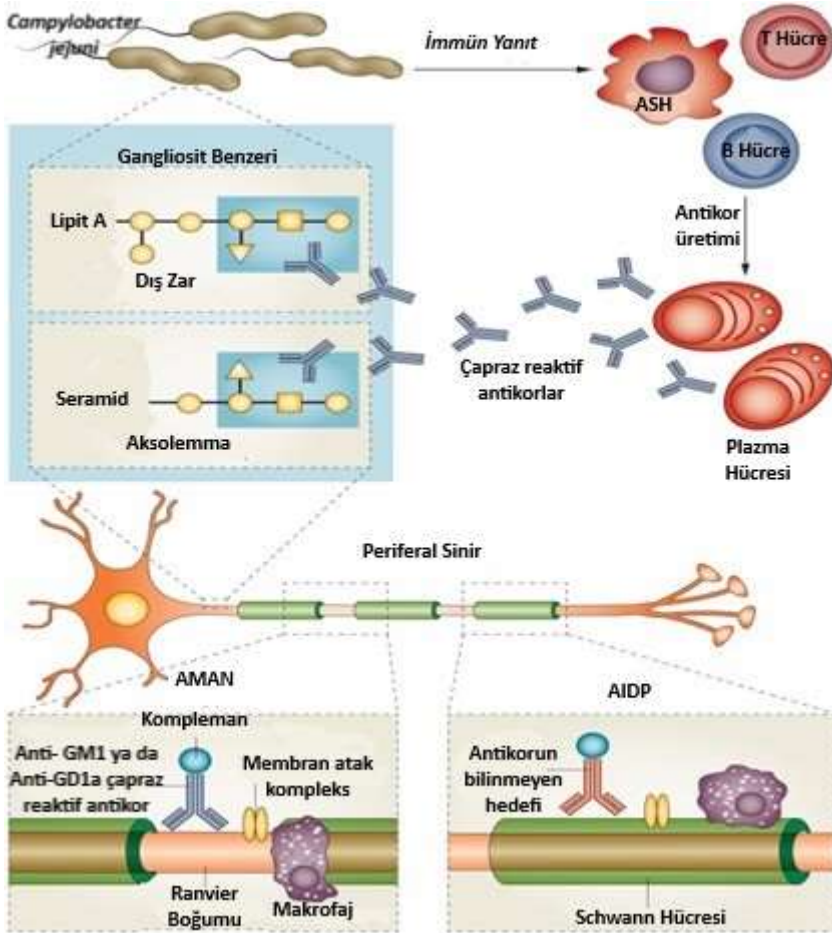
MOGAD patogeneğinde, meninks yoluyla merkezi sinir sistemine giren miyelin oligodendrosit glikoproteinine reaktif T hücreler, antijen sunan dentritik hücre ile antijen sunumu aracılığıyla temas kurar ve yeniden aktive olurlar. Antijen sunumunu takiben Th1 ve Th17 T hücresi polarizasyonu ve ardından salınan sitokinler KBB'nin parçalanmasına neden olurlar. Bu durumun sonrasına MOG-IgG otoantikorları diğer lökositlerin infiltrasyonuna yol açar. MOG-IgG antikorları ve lökositler hedef proteine bağlanırlar. Antikorların bağlanması ADCC ye sebep olarak oligodendrositlerin hasar görmesine ve en nihayetinde demiyelizasyona neden olur (Şekil 5.) (Lerch ve ark., 2023).

3.5. Guillain-Barre Sendromu

Guillain-Barré sendromu (GBS), akut flask paralizinin en yaygın nedeni olan nöroimmün bir hastalıktır. GBS gelişiminde *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, sitomegalovirüs, zika virüsü ve Japon

ensefalit virüsü gibi mikroorganizma antijenlerinin katkısı olduğu düşünülmektedir (Yao, Zhou ve Liu, 2023). GBS genellikle demiyelinizan ve aksonal hasara bağlı olarak alt tiplere ayrılır. Periferik sinirlerin demiyelinizasyonu ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile karakterize olmasıyla akabinde akson hasarının yaşandığı Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülönöropati (AIDP) bu alt tiplerden biridir. Bu hastalığın oluşumunda bakteri ve virüs antijenlerini T hücrelerine sunan makrofajlar, T hücrelerinin çapraz reaktivitesine neden olurlar (Shahrizaila, Lehmann ve Kuwabara, 2021). GBS'nin en sık görülen ikinci alt tipi ise Akut Motor Aksonal Nöropatidir (AMAN). GBS'nin bu tipinde, inflamatuvar hücre infiltrasyonu veya demiyelinizasyon olmaz fakat farklı olarak Ranvier düğümlerinde antikor ve membran atak kompleksi (MAC) birikimi görülmektedir. Bu durum primer aksonal hasarını ortaya çıkarır. AMAN'a sebep olan anti-GM1 ve anti-GD1a antikorlarıdır. *Campylobacter jejuni* ile ilişkili AMAN hastalığının temelinde ise, yapı olarak *Campylobacter jejuni*'nin lipo-oligosakkaritleri ile periferik sinirlerin gangliosidleri arasında benzerlik bulunması çapraz reaksiyonu tetiklemesine neden olur (Godschalk, Kuijf, Li, Michael, Ang ve diğerleri, 2007). GBS'nin başka bir varyasyonu olan Miller-Fisher sendromunda (MFS) anti-GQ1b otoantikorlarının rol oynadığı bilinmektedir (Jacobs, O'Hanlon, Bullens, Veitch, Plomp ve diğerleri, 2003). GBS patogeneğinde, otoantikorlar dışında inflamatuvar hücreler ve sitokinlerin de etkileri bulunmaktadır. Bu hastalığın gelişiminde M1 makrofajlar, ürettikleri sitokinler ve fagositik aktiviteleri ile kan beyin bariyerine zarar verebilir ayrıca Th1 polarizasyonu tetikleyerek demiyelizasyona neden olabilirler. Diğer taraftan M2 makrofajlar ise Th2 polarizasyonu teşvik ederek doku onarımını başlatır, akson ve miyelinin yenilenmesini teşvik edebilirler (Koike ve Katsuno, 2021). T-hücresi alt tipleri de GBS patogeneğinde rol oynar. Th1 ve Th2 yanıtları arasındaki dengesizlik GBS patogeneğine katkıda bulunur. Th1 yanıtlarının, makrofajları aktive ederek ve periferik sinirlerdeki bölgelere toplayarak hastalığı tetiklediği ve ardından makrofajların doğrudan etkisiyle veya yerinde salınan toksik ve inflamatuvar maddelerle indüklenen sinir hasarına yol açtığı düşünülmektedir. Öte yandan, Th2 yanıtı Th1 yolunun baskılayıcısı ve düzenleyicisi olarak hareket eder ve bu nedenle GBS ve EAN'nin iyileşme aşamasında gözlenen çözücü etkiye sahip olabilir. Son zamanlarda, IL-17 ve Th17 hücrelerinin birçok bağışıklık hastalığında önemli bir rol oynadığı ve Treg hücrelerinin enflamasyon üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. GBS'nin klinik seyirinin akut fazında, CD4+CD25+ T hücrelerinin sayısı ve oranı azalır, ancak bu azalma geri dönüşümlüdür. Bir başka çalışmada, GBS hastalarından alınan düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) ile sağlıklı kontrollerden alınan Treg'lerin eşit oranda FoxP-3 mRNA ekspresyonu gösterdiği ve CD4+ efektör T hücrelerinin çoğalmasında ve sitokin salgılamasında baskılayıcı yeteneklerinin GBS hastalarında eşleşmediği

bulunmuştur. Ayrıca, otolog CD4+CD25+ Treg hücrelerinin adoptif infüzyonu, EAN sıçanlarında siyatik sinirin enflamatuar hücre infiltrasyonunu azaltabilir (Wang, Cui ve Qian, 2018). İnterlökin (IL)-1 β , IL-6, IL-12, tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interferon (IFN)- γ , vb. gibi proinflamatuar sitokinler, efektör hücreleri periferik sinirlere toplayarak ve toksik maddelerin in situ salınımını teşvik ederek miyeline zarar verir. IL-4 ve IL-10 gibi anti-enflamatuar sitokinler, anti-enflamatuar etkiler göstererek hastalığın ilerlemesini engeller veya miyelin onarımını teşvik eder (Şekil 6) (Lu ve Zhu, 2011).

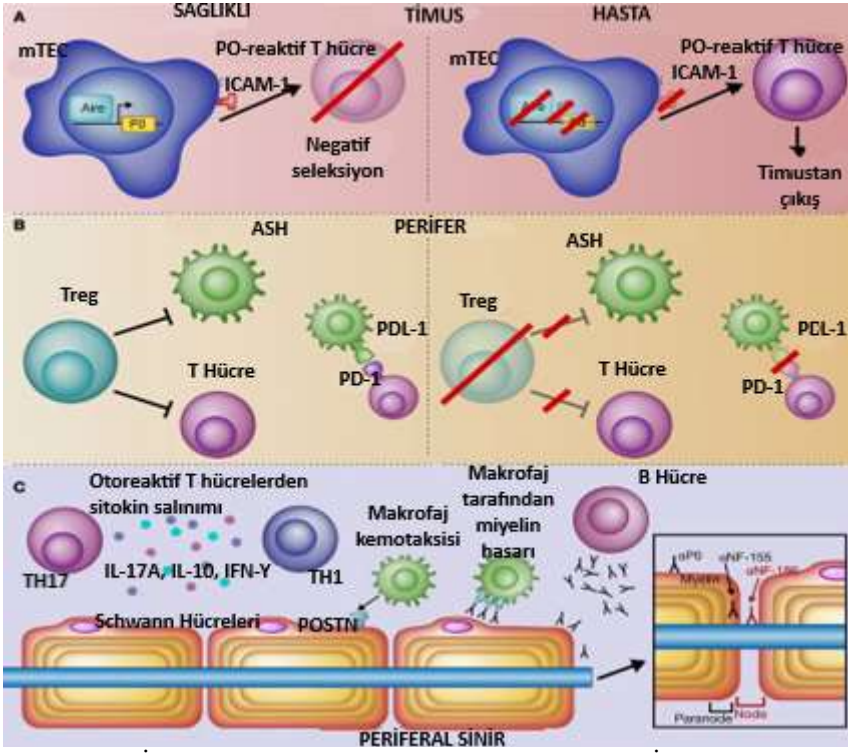


Şekil 6: Guillain-Barre Sendromu İmmünopatogenezi (Van Den Berg, Walgaard, Drenthen, Fokke, Jacobs ve Van Doorn, 2014)

3.6. Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati (CIDP)

Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati (CIDP), periferik sinirlerin otoimmün bir hastalığıdır. Özellikle, sinir parankim hücreleri otoimmünite gelişimine etki ederler. CIDP, simetrik motor ve duysal fonksiyon kaybı ile karakterize bir hastalıktır. İnterstisyel ödem, tekrarlanan demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon atakları, monosit ve lenfositlerden oluşan endonöriyal inflamatuvar hücre infiltratları, hastalığın patolojik bulguları arasında yer alır (Su ve ark., 2012).

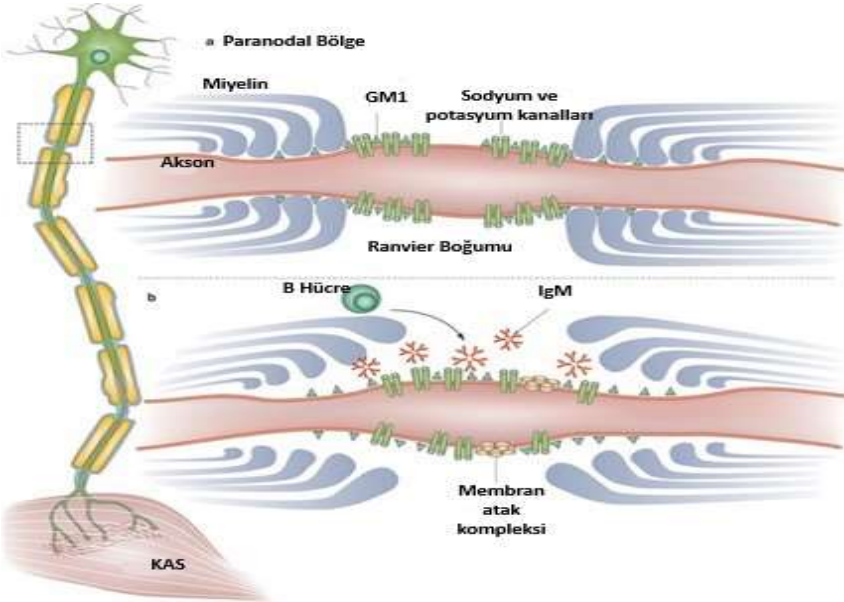
Hem farelerde hem de insanlarda periferik sinirlere karşı otoimmünite, timusta ekspresyonu Aire transkripsiyon faktörü tarafından düzenlenen Myelin Zero proteini ile kontrol edilir. CIDP patogeneğinde, timüsta gelişen T hücrelerin P0 proteine karşı reaktif olmasıyla otoimmünite gelişmektedir. Bu antijene spesifik otoantikolar, CIDP oluşumuna neden olmaktadır. Bir taraftan İmmünsüpresif Treg aktivitesi ve PD-1/PDL-1 ligasyonu ile periferik nöral sistem otoimmünitesinin önlenmesinde rol oynarken bir taraftan otoreaktif T hücreler periferik sinirlerde inflamasyona neden olurlar. CD4+ T hücreleri CIDP' nin immünopatolojisinde önemli rol oynayan IFN- γ , IL-17 gibi çeşitli sitokinler salgılar ve bu sitokinlerin ortamda artışı makrofajları tetikler. B hücreleri tarafından üretilen otoreaktif antikolar makrofajlar üzerindeki Fc reseptörlerine bağlanır ve daha sonra demiyelinizasyon yoluyla sinir hasarına neden olurlar. Paranodal proteini NF-15 ve nodal protein NF-140' ı hedef alan otoantikolar atipik CIDP'nin farklı alt tiplerinde patojeniktir. Periferik miyelin proteinlerini hedef alan otoantikolar da CIDP' nin daha genel formlarında görülmektedir (Şekil 7.) (Wolbert ve ark., 2020).



Şekil 7: Kronik İnflamatuar Demyelinizan Polinöropati (CIDP) İmmünopatogenezi (Wolbert, Cheng, Horste ve Su, 2020).

3.7. Multifokal Motor Nöropati

Multifokal motor nöropati (MMN), çok sayıda motor siniri etkileyen, duyu kaybı olmaksızın, asimetrik üst ekstremitte güçsüzlüğü ile bulgu veren nöroimmün bir hastalıktır (Yoldaş ve Baydar, 2013). MMN'nin altında yatan patolojik mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. MMN patogenezinde, periferik motor sinirlerin paranodal bölgesinde ve Ranvier düğümlerindeki aksolemmada bol miktarda bulunan ve bir glikolipid olan GM1 gangliosidine karşı gelişen otoantikorlar rol oynamaktadır. GM1 gangliosid, aksonal onarımda ve paranodal stabilizasyon yoluyla sıkı bağlantıların korunmasında rol oynadığı, hızlı aksiyon potansiyeli ve implus iletimi için gerekli olan hızın, potasyum ve sodyum kanallarının yoğunlaşmasını sağladığı bilinmektedir. Dolayısıyla gangliosid GM1 proteinine karşı gelişen IgM otoantikorları nodal ve perinodal yapılarda sinir iletimini aksatan değişikliklere neden olmaktadır (Vlam ve ark., 2012).



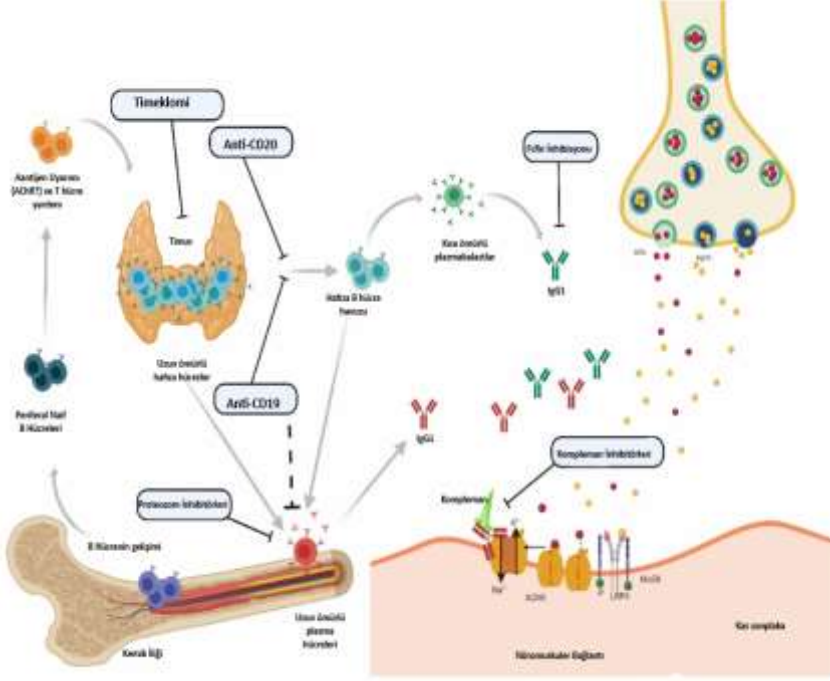
Şekil 8: Multifokal Motor Nöropati İmmüno patogenezi (Vlam, van der Pol, Cats, Straver, Piepers ve diğerleri, 2012)

Gangliosid GM1 ile birlikte MMN gelişimine asialo-GM1, GM1-galaktoserebrosid, GD1a ve GM2'ye karşı oluşan IgM otoantikorı da katkıda bulunmaktadır. Otoantikorların GM1'e bağlanması, komplemanın klasik yolu aktive ederek aksonal membrandaki iyon kanallarını bozan membran atak kompleksinin (MAC) oluşumuna yol açarak sinyal yayılımını bozmaktadır (Şekil 8) (Kumar ve ark., 2017).

3.8. Myasthenia Gravis

Myasthenia Gravis, nöromusküler iletimi bozulmasıyla iskelet kasında zayıflık ve yorgunluk ile karakterize olan bu hastalık, postsinaptik membran bileşenlerine karşı gelişen otoantikorlar aracılığı ile ortaya çıkan nöromusküler kavşağın (NMJ) otoimmün bir hastalığıdır. Bu antikorlar, genel veya lokal kas gruplarını hedef alabilir. Bazı durumlarda bulber ve solunum kaslarının tutulumu hayatı risk taşıyabilir. Myasthenia gravisin patogenezi, otoantikorların hedefine ve izotipine bağlıdır. Çoğu olguda asetilkolin reseptörüne (AChR) karşı gelişen immüno globulin IgG1 ve IgG3 antikorları görülmektedir. Bu otoantikorlar, kompleman aracılı hasar oluştururlar ve postsinaptik membrandan AChR kaybına neden olur. AChR antikorları olmayan hastaların bir kısmında, kas spesifik kinaz (MuSK) veya agrin ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein 4 (LRP4) gibi proteinlere karşı antikorlar bulunmaktadır. MuSK antikorları, ağırlıklı olarak IgG4 izotipindedir ve MuSK' nın sinapstaki fizyolojik işlevini bozarak

nöromüsküler kavşağın parçalanmasına sebep olur (Şekil 9) (Tannemaat ve ark., 2024).

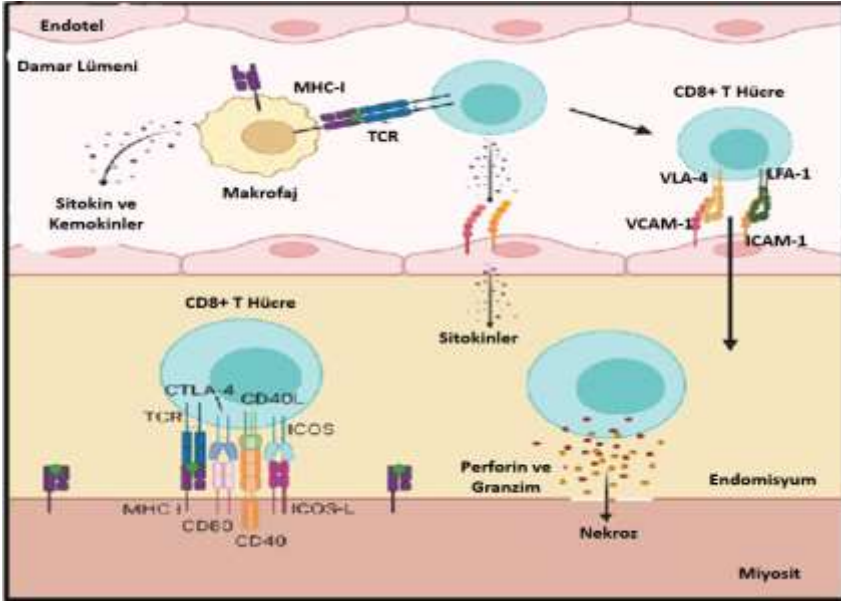


Şekil 9: Myasthenia Gravis İmmünopatogenezi (Fichtner, Jiang, Bourke, Nowak ve O'Connor, 2020).

3.9. Polimiyozit ve Dermatomiyozit

Dermatomiyozit (DM) ve Polimiyozit (PM), proksimal kas güçsüzlüğü ve kas inflamasyonu ile karakterize idiyopatik inflamatuvar miyopatilerdir.

Polimiyozitin immünopatogenezi, kas lifleri üzerinde major histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf 1 antijenlerinin aşırı ekspresyonu ve CD8+ T hücreleri aktive ederek bu hücrelerin periferden endomisyuma sızmasına neden olmaktadır. Otokaktif T hücrelerden salınan granzim ve perforin kas lifinde nekroza yol açmaktadır. Aktive T hücreleri tarafından salınan interferon- γ , tümör nekroz faktörü- α gibi pro-enflamatuar sitokinler MHC-1 antijenlerinin daha fazla ifade edilmesine dolayısıyla da T hücrelerin sitotoksik etkilerinin artmasına neden olmaktadır (Şekil 10).



Şekil 10: Polimiyozi ve Dermatomyozit İmmünopatogenezi (Aggarwal, 2023)

KAYNAKÇA

- Aggarwal, T. C. R. (2023). A Narrative Review of Acthar Gel for the Treatment of Myositis.
- Cencioni, M. T., Mattoscio, M., Magliozzi, R., Bar-Or, A., & Muraro, P. A. (2021). B cells In Multiple Sclerosis- From Targeted Depletion To İmmune Reconstitution Therapies. *Nature Reviews. Neurology*, 17(7), 399-414.
- Cromheecke, J. L., Nguyen, K. T., & Huston, D. P. (2014). Emerging Role Of Human Basophil Biology İn Health And Disease. *Current Allergy And Asthma Reports*, 14, 1-9.
- Dalmau, J., & Graus, F. (2018). Antibody-Mediated Encephalitis. *New England Journal Of Medicine*, 378(9), 840-851.
- Demir, B. Ş., Azizoğlu, Z. B., & Eken, A. (2023). Nöroimmünolojik ve Nörodejeneratif Hastalıklarda İmmün Sistem ve İnflamatuar Mekanizmalar. *Türkiye Klinikleri Pediatric Neurology-Special Topics*, 4(2), 1-20.
- Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple Sclerosis—a Review. *European Journal Of Neurology*, 26(1), 27-40.
- Fichtner, M. L., Jiang, R., Bourke, A., Nowak, R. J., & O'Connor, K. C. (2020). Autoimmune Pathology in Myasthenia Gravis Disease Subtypes Is Governed by Divergent Mechanisms of Immunopathology. *Frontiers in immunology*, 11, 776.
- Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F. et al. (2018). Multiple Sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 4, 43.
- Godschalk, P. C., Kuijff, M. L., Li, J., St. Michael, F., Ang, C. W., Jacobs, B. C. & Gilbert, M. (2007). Structural Characterization Of Campylobacter Jejuni Lipooligosaccharide Outer Cores Associated With Guillain-Barre And Miller Fisher Syndromes. *Infection And İmmunity*, 75(3), 1245-1254.
- Greenfield, A. L., & Hauser, S. L. (2018). B-Cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. *Annals Of Neurology*, 83(1), 13-26.

- Hiesgen, J., & Schutte, C. M. (2023). Autoimmune Encephalitis: Epidemiology, Pathophysiology And Clinical Spectrum (Part 1). *South African Medical Journal*, 113(3), 116-121.
- Huber, A. K., Giles, D. A., Segal, B. M., & Irani, D. N. (2018). An Emerging Role For Eotaxins In Neurodegenerative Disease. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 189, 29–33.
- Jacobs, B. C., O’Hanlon, G. M., Bullens, R. W., Veitch, J., Plomp, J. J., & Willison, H. J. (2003). Immunoglobulins Inhibit Pathophysiological Effects Of Anti-GQ1b-Positive Sera At Motor Nerve Terminals Through Inhibition Of Antibody Binding. *Brain*, 126(10), 2220-2234.
- Kanashiro, A., Hiroki, C. H., da Fonseca, D. M., Birbrair, A., Ferreira, R. G., Bassi, G. S., Fonseca, M. D., Kusuda, R., Cebinelli, G. C. M., da Silva, K. P., Wanderley, C. W., Menezes, G. B., Alves-Fiho, J. C., Oliveira, A. G., Cunha, T. M., Pupo, A. S., Ulloa, L., & Cunha, F. Q. (2020). The Role Of Neutrophils In Neuro-Immune Modulation. *Pharmacological Research*, 151, 104580.
- Karussis, D. (2014). The Diagnosis Of Multiple Sclerosis And The Various Related Demyelinating Syndromes: A Critical Review. *Journal Of Autoimmunity*, 48, 134-142.
- Koike, H., & Katsuno, M. (2021). Macrophages And Autoantibodies In Demyelinating Diseases. *Cells*, 10(4), 844.
- Kumar, A., Patwa, H. S., & Nowak, R. J. (2017). Immunoglobulin Therapy In The Treatment Of Multifocal Motor Neuropathy. *Journal Of The Neurological Sciences*, 375, 190-197.
- Lassmann, H. (2013). Pathology And Disease Mechanisms In Different Stages Of Multiple Sclerosis. *Journal Of The Neurological Sciences*, 333(1-2), 1-4.
- Lennon, V. A., Wingerchuk, D. M., Kryzer, T. J., Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F., Fujihara, K., ... & Weinshenker, B. G. (2004). A Serum Autoantibody Marker Of Neuromyelitis Optica: Distinction From Multiple Sclerosis. *The Lancet*, 364(9451), 2106-2112.
- Lerch, M., Bauer, A., & Reindl, M. (2023). The Potential Pathogenicity Of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies In The Optic Pathway. *Journal Of Neuro-Ophthalmology*, 43(1), 5-16.

- Lu, M. O., & Zhu, J. (2011). The Role Of Cytokines İn Guillain–Barré Syndrome. *Journal Of Neurology*, 258, 533-548.
- Muzio, L., Viotti, A., & Martino, G. (2021). Microglia İn Neuroinflammation And Neurodegeneration: From Understanding To Therapy. *Frontiers İn Neuroscience*, 15, 742065. DOI: 10.3389/fnins.2021.742065
- Öztürk, S., Aytaç, G., Kızılay, F., & Sindel, M. (2017). Multipl Skleroz. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 3(3), 137-147.
- Pereira, W. L. D. C. J., Reiche, E. M. V., Kallaur, A. P., & Kaimen-Maciel, D. R. (2015). Epidemiological, Clinical, And İmmunological Characteristics Of Neuromyelitis Optica: A Review. *Journal Of The Neurological Sciences*, 355(1-2), 7-17.
- Rende, B., & Orha, A. T. (2023). Multiple Sklerozda Tanı ve Tedavi. *Sağlık & Bilim 2023: Güncel Tıp-I*, 59.
- Shahrizaila, N., Lehmann, H. C., & Kuwabara, S. (2021). Guillain-Barré Syndrome. *The Lancet*, 397(10280), 1214-1228.
- Su, M. A., Davini, D., Cheng, P., Giang, K., Fan, U., DeVoss, J. J., ... & Anderson, M. S. (2012). Defective Autoimmune Regulator-Dependent Central Tolerance To Myelin Protein Zero İs Linked To Autoimmune Peripheral Neuropathy. *The Journal Of Immunology*, 188(10), 4906-4912.
- Tannemaat, M. R., Huijbers, M. G., & Verschuuren, J. J. (2024). Myasthenia Gravis—Pathophysiology, Diagnosis, And Treatment. In *Handbook Of Clinical Neurology*. Elsevier. (Vol. 200, pp. 283-305).
- Thaler, F. S., Zimmermann, L., Kammermeier, S., Strippel, C., Ringelstein, M., Kraft, A., ... & German Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE). (2021). Rituximab treatment and long-term outcome of patients with autoimmune encephalitis: real-world evidence from the GENERATE registry. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 8(6), e1088.
- Us, A. D. (2016). Temel İmmünoloji ve Seroloji. Birinci baskı, *Hipokrat Kitabevi*, 161-167.
- Van den Berg, B., Walgaard, C., Drenthen, J., Fokke, C., Jacobs, B. C., & Van Doorn, P. A. (2014). Guillain–Barré Syndrome: Pathogenesis,

- Diagnosis, Treatment And Prognosis. *Nature Reviews Neurology*, 10(8), 469-482.
- Velazquez-Soto, H., Real, F., & Jiménez-Martínez, M. C. (2022). Historical Evolution, Overview, And Therapeutic Manipulation Of Co-Stimulatory Molecules. *World Journal Of Immunology*, 12(1), 1-8.
- Vlam, L., van der Pol, W., Cats, E. A., Straver, D. C., Piepers, S., Franssen, H., & van den Berg, L. H. (2012). Multifocal Motor Neuropathy: Diagnosis, Pathogenesis And Treatment Strategies. *Nature Reviews Neurology*, 8(1), 48-58.
- Vogrig, A., Gigli, G. L., Nilo, A., Pauletto, G., & Valente, M. (2022). Seizures, Epilepsy, And NORSE Secondary To Autoimmune Encephalitis: A Practical Guide For Clinicians. *Biomedicines*, 11(1), 44.
- Wang, F. J., Cui, D., & Qian, W. D. (2018). Therapeutic Effect Of CD4+ CD25+ Regulatory T Cells Amplified In Vitro On Experimental Autoimmune Neuritis In Rats. *Cellular Physiology And Biochemistry*, 47(1), 390-402.
- Wingerchuk, D. M., Lennon, V. A., Lucchinetti, C. F., Pittock, S. J., & Weinshenker, B. G. (2007). The Spectrum Of Neuromyelitis Optica. *The Lancet Neurology*, 6(9), 805-815.
- Wolbert, J., Cheng, M. I., Horste, G. M., & Su, M. A. (2020). Deciphering Immune Mechanisms In Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathies. *JCI Insight*, 5(3).
- Yao, J., Zhou, R., Liu, Y., & Lu, Z. (2023). Progress In Guillain–Barré Syndrome Immunotherapy—A Narrative Review Of New Strategies In Recent Years. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 19(2), 2215153.
- Yılmaz, Ü. (2023). Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein Antikoru ile İlişkili Hastalık. *Türkiye Klinikleri Pediatric Neurology-Special Topics*, 4(2), 86-94.
- Yoldaş, T. K., & Baydar, C. (2013). Multifokal Motor Nöropati. *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics*, 6(3), 26-37.

- Zheng, X., Fang, Y., Song, Y., Liu, S., Liu, K., Zhu, J., & Wu, X. (2023). Is There A Causal Nexus Between COVID-19 Infection, COVID-19 Vaccination, And Guillain-Barré Syndrome? *European Journal Of Medical Research*, 28(1), 98.
- Zhou, A., Ho, S., & Vickers, A. (2024). Eculizumab İn Myasthenia Gravis: A Review. *Saudi Journal Of Ophthalmology*, 38(1), 34-40.

BÖLÜM 13

İLERİ HÜCRE KÜLTÜR SİSTEMLERİ: 4 BOYUTLU (4B) SİSTEMLERİN GETİRDİĞİ YENİLİKLER VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDAKİ POTANSİYEL UYGULAMALARI

Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gonca KOÇANCI¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13123450>

¹ Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Antalya, Türkiye. gonca.kocanci@alanya.edu.tr Orcid ID:0000-0002-7248-7933

GİRİŞ

Modern biyoloji ve tıp araştırmalarında hayati bir öneme sahip olan hücre kültür sistemleri, *in vitro* koşullarda hücrelerin büyütülmesi ve manipüle edilmesini sağlayan tekniklerdir. Bu sistemler, biyolojik süreçlerin anlaşılmasında, hastalık mekanizmalarının keşfedilmesinde ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde kullanılabilir. Geleneksel 2 boyutlu (2B) kültür sistemleri, hücrelerin düz yüzeylerde büyütülmesi ve incelenmesi prensibine dayanırken, 3B kültür sistemleri daha gerçekçi hücre-hücre/hücre-matriks etkileşimleri sağlayarak biyolojik sistemleri daha doğru bir şekilde modelleyebilme potansiyeline sahiptirler. Ancak, 3B kültürlerinin de hücrelerin büyüme koşullarının daha az kontrol edilebilir olması nedeniyle dezavantajları vardır ve bu sistemler istenmeyen varyasyonlar ve yanıltıcı sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Bu kitap bölümünde, son yıllarda geliştirilen ve 2B/3B kültürlerine göre daha ileri bir seviyede kontrollü hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri sağlayarak, hücre davranışlarının daha gerçekçi bir şekilde modellenebilmesine olanak sağlayan 4B kültür sistemlerinin özellikleri, 2B ve 3B kültürlerine göre avantajları/dezavantajları ve 4B kültür sistemlerinin nörodejeneratif hastalıklardaki güncel uygulamaları ele alınmıştır.

1.HÜCRE KÜLTÜRÜ SİSTEMLERİ VE TARİHSEL GELİŞİMİ

Hücre kültürü, hücrelerin canlılıklarını koruyacak şekilde gereksinim duydukları besin maddeleri, hormonlar, büyüme faktörleri ve diğer gerekli bileşenleri içeren kontrol edilebilir bir ortamda büyütülmesi ve çoğaltılması işlemini kapsayan, modern biyoteknolojinin ve biyomedikal araştırmaların temelini oluşturan hücrelerin davranışları, proliferasyonu, farklılaşması, metabolizması, fonksiyonları, ölümü gibi pek çok özelliği hakkında araştırmalar yapılmasını sağlayan önemli bir teknolojik araçtır (Slanzi, Iannoto, Rossi, Zenaro, & Constantin, 2020).

İlk kez 1907 yılında Ross Harrison tarafından sinir hücrelerinin bir cam plaka üzerinde büyütülmesiyle başlatılmış olan 2B hücre kültür tekniğinin ardından (Harrison, Greenman, Mall, & Jackson, 1907), Alexis Carrel ve Montrose Burrows tarafından doku kültürü teknolojisinin geliştirilmesi ile gerçek organlar ve dokuların laboratuvar ortamında taklit edilmesi sağlanmıştır (Carrel & Burrows, 1911). 1940'lı yıllarda, tıp alanında antibiyotiklerin kullanımının yaygınlaşmaya başlaması ile daha az kontaminasyon riskine sahip, daha uzun süre canlı kalabilen hücre kültürlerinin oluşturulması mümkün olmuştur (White, 1946). 1950'li yıllarda, hücre kültürü teknolojisi, hücrelerin daha iyi bir şekilde tanımlanması, kültür koşullarının geliştirilmesi ve doku mühendisliği için kullanımı açısından hızla geliştirilmiş, 1970'li yıllardan itibaren, biyomalzemeler, hidrojel ve matris proteinleri kullanılarak hücrelerin 3B yapılar içinde büyümesi sağlanmış, gen mühendisliği ve biyoteknolojinin gelişimi sayesinde de hücre kültür sistemleri, ilaç keşfi, biyoteknoloji, hastalıkların araştırılması, gen terapisi,

virüs üretimi, doku mühendisliği, gıda endüstrisi, kozmetik endüstrisi ve tarım gibi birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır (Rodríguez-Hernandez vd., 2014). Bu gelişmeler, hücre-hücre ve hücre-matris etkileşimlerinin daha doğru bir şekilde incelenmesine olanak tanımıştır. 2000'li yıllardan itibaren ise hücre kültür teknolojisinin gelişim süreci, zaman faktörünü de içeren dinamik bir yaklaşımla hücrelerin davranışlarını incelemeyi hedefleyen 4B hücre kültür sistemleri ile devam etmiştir. Bugün, hücre kültürü teknolojisi, canlı organizmalarda gerçekleşen birçok biyolojik sürecin anlaşılmasına ve bu süreçlerin kontrol edilmesine yardımcı olmaktadır.

1.1.2B Kültür Sistemleri

Geleneksel 2B kültür sistemlerinde, hücreler bir yüzeyde tek katman halinde, diğer hücrelerden izole bir şekilde büyütülür. Bu sistemler genellikle petri kapları, kültür plakaları, cam lamlar ve dokular üzerine yerleştirilen doku kültürü substratları gibi düz yüzeylerde gerçekleştirilir. 2B hücre kültürü sistemleri, biyolojik araştırmalarda geniş bir uygulama alanına sahiptir. Temel hücre biyolojisi çalışmalarından ilaç keşfi ve geliştirme, kanser araştırmaları ve hücrel sinyalizasyon incelemelerine kadar çeşitli alanlarda değerli araçlar olarak hizmet eder. Özellikle temel hücre biyolojisi araştırmalarında, 2B hücre kültürü sistemleri hücrel metabolizma, proliferasyon ve davranışları incelemek için sıklıkla kullanılır. İlaç keşfi ve geliştirme alanında, 2B kültür sistemleri aday ilaçların etkinliği ve toksisitesinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, hücrel sinyalizasyon çalışmalarında, hücreler arası iletişim ve sinyal transdüksiyon mekanizmalarını aydınlatmada önemli bir rol oynar. Doku mühendisliği alanında ise, hücrelerin düzlemsel bir ortamda organize olmasına olanak tanıyarak doku oluşumunu desteklerler. Bu çeşitli uygulama alanları, 2B hücre kültürü sistemlerinin bilimsel araştırmalar ve tıbbi uygulamalardaki önemini vurgular. Bu sistemlerin en belirgin avantajları kolay uygulanabilirlikleri ve düşük maliyetleridir. Ayrıca, 2B hücre kültürü sistemleri yüksek verimlilik ve hızlı hücre büyümesi sağlar, bu da büyük ölçekli hücre üretimi ve deneylerin yüksek verimlilikle yürütülmesine olanak tanır. Ancak, 2B hücre kültürü sistemlerinin bazı önemli dezavantajları da vardır. 2B kültürlerde hücrelerin deneymediği fizyolojik ve mekanik uyarılar, gerçek dokularda mevcut olan koşullardan farklı olabilir. Sonuç olarak, bu yöntemler gerçek dokulardaki hücre yapılarını ve davranışlarını mükemmel bir şekilde taklit edemeyebilir ve bu tür kültürlerden elde edilen sonuçlar, hastalıkların gerçek mekanizmalarını tam olarak yansıtmayabilir (Duval vd., 2017). Özellikle, 2B kültürlerde dokularda bulunan çeşitli hücre tiplerinin yetersiz temsili ve bu hücreler arasındaki karmaşık bağlantıların eksikliği, hastalıkların incelenmesi ve tedavisindeki yararlılığını sınırlar. Elde edilen verilerin biyolojik olarak daha doğru ve güvenilir olmasını sağlamak için fizyolojik olarak daha gerçekçi 3B ve 4B kültür sistemleri gibi daha gelişmiş hücre kültürü sistemlerinin kullanımı avantaj sağlamaktadır.

1.2. 3B Kültür Sistemleri

3B hücre kültürü sistemleri, hücre büyümesi ve etkileşimi için 2B kültürlerle kıyasla fizyolojik olarak daha gerçekçi bir ortam sağlayan ileri in vitro yöntemlerdir. Bu sistemler, hidrojeller veya polimerik matrisler içinde hücrelerin gömülmesi, asılı damla veya kendi kendine montaj gibi tekniklerle hücre agregatlarının oluşturulması ve anti-adezif yüzeyler veya yuvarlak tabanlı mikrotitre plakaları ve mikro oyuk dizileri kullanılması gibi çeşitli yaklaşımları kapsar (Foty, 2011; Howes, Richardson, Finlay, & Vuori, 2014; S.-Y. Lee, Koo, Hwang, & Lee, 2023; Park & Park, 2016; Tibbitt & Anseth, 2009). Hücrelerin üç boyutta büyümesine ve etkileşime girmesine izin vererek, bu sistemler in vivo mikroçevreyi daha iyi taklit eder ve hücre davranış, doku mimarisi ve fonksiyonlarının daha doğru incelenmesini sağlar. 3B kültür tekniklerinin geniş kapsamı, doku mühendisliği, rejeneratif tıp, ilaç tarama ve hastalık araştırmaları için daha öngörücü modellerin geliştirilmesinde ilerlemeleri destekler (Edmondson, Broglie, Adcock, & Yang, 2014). Ancak, kullanılan matrikslerin hücre hareketlerini sınırlaması, sistemin gerçek zamanlı izlenememesi, özellikle büyük ölçekli çalışmalarda yüksek maliyet ve fazla zaman gerektirmesi ve belirli hücrelerin büyüme ve gelişimi için optimum koşulların sağlanmasının zorluğu gibi sınırlamalar 3B kültür sistemlerinin yaygın kullanımını zorlaştıran önemli faktörler olarak kabul edilmektedir (Antoni, Burckel, Josset, & Noel, 2015).

1.3.4B Kültür Sistemleri

Buna karşılık, 4B kültür sistemleri, hücrelerin 3B bir ortamda organize edildiği hücre kültürlerine zamansal boyutu dahil eden kültür platformlarıdır. Bu sistemler, hücrelerin 4B (3B alan + zaman) organizasyonunun modellenmesini sağlayarak 3B kültür sistemlerinin özelliklerini genişletir. Bu sistemler, hücre döngüsü, hücre göçü, doku oluşumu ve hücre-matris etkileşimleri gibi hücrelerin dinamik davranışlarını zaman içinde gözleme fırsatı sunar. 4B hücre kültürü, hücrelerin zamana bağlı tepkilerini araştırmak, ilaçların dinamik etkilerini değerlendirmek ve biyolojik süreçlerdeki zamansal değişimleri anlamak için kullanılır. Bu sistemler, karmaşık biyolojik süreçleri daha iyi anlamak ve biyomedikal araştırmalarda daha gerçekçi sonuçlar elde etmek için geliştirilmiştir.

Canlı sistemlerdeki dokular arasındaki karmaşıklık, dinamik değişimler, elektriksel aktivite ve işlevsellik benzerlikleri, bu sistemleri diğer kültür sistemleriyle karşılaştırıldığında hastalıkların ve ilaç araştırmalarının daha gerçekçi araçları olarak konumlandırmıştır (Esworthy vd., 2019). Ek olarak, 4B kültür sistemleri, hastalıklarda zamanla değişen süreçleri taklit etmeye yardımcı olarak, hastalık patolojisinin ve ilaçların zamanla bağımlı etkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunur.

1.4. 4B Kültür Sistemlerinin 2B/3B'ye Göre Avantajları ve Dezavantajları

4B kültür sistemlerinin 2B ve 3B kültür sistemlerine göre bazı avantajları şu şekilde sıralanabilir:

- Daha gerçekçi bir hücre ortam sağlama: 4B kültür sistemleri, hastalıklardan etkilenen hücrelerin gerçek dokulara benzer şekilde çoğaltılmasını ve bu hücreler ile hücrelerin maruz kaldıkları çevresel koşullarda meydana gelen değişikliklerin dinamik olarak taklit edilmesini sağlayarak, gerçek dokuları zamana bağlı olarak simüle eder.

- İlaç keşfi için daha iyi bir platform sağlama: 4B kültür sistemleri, ilaçların hastalıkların gerçek dokularında nasıl etki göstereceğini öngörmek için eş zamanlı veriler sağlayabilir. Bu özellik sayesinde, ilaç keşiflerinin daha seçici şekilde yapılabilmesine, ilaç geliştirme süreçlerinde daha hızlı yol alınmasına yardımcı olabilir.

- İlaçların toksisitesini daha iyi tespit edebilme: 4B kültür sistemleri, ilaçların gerçek dokularda zaman bağlı etkilerinin daha iyi anlaşılmasına imkan sağlayabileceği için, ilaçlara ait toksisitelerin ve yan etkilerin belirlenebilmesi için 2B ve 3B sistemlere göre daha avantajlı olabilir.

- Mikroçevre kontrolünün sağlanması: 4B kültür sistemlerde, hücrelerin çevrelerindeki faktörler ve bunların zaman bağlı değişimlerinin hücrelerdeki etkileri mikroakışkan kanallar veya elektromanyetik sensörler aracılığıyla belirlenebilir. Bu sayede, hücreler üzerindeki faktörler 2B ve 3B sistemlere göre daha hassas bir şekilde kontrol edilebilir.

4B sistemlerinin tüm bu avantajlarının yanında bazı dezavantajları da vardır:

- Daha karmaşık olmaları: 4B hücre kültür sistemleri, 2B ve 3B sistemlere göre daha karmaşık bir yapıya sahip olduğundan, kurulumları daha zordur. Bu sistemleri oluşturmak ve sürdürmek için gerekli teknolojik altyapı ve maliyet de diğer hücre kültür sistemlerine göre daha yüksek olabilir.

- Kontrol edilebilirlik zorluğu: Hücrelerin büyüme koşulları ve etkileşimlerinin analizi için, 2B ve 3B sistemlere göre daha ileri teknikler gerektirmesi sistemlerin kontrol edilebilmesinde kısıtlamalara sebep olur. Bu nedenle, istenmeyen varyasyonların oluşması ve daha az tutarlı sonuçların ortaya çıkması riski vardır.

- Geliştirme aşamasında olmaları: 4B kültür sistemlerinin izlenebilirliği için standart protokoller veya yönergelerin geliştirilme aşamasında olması ve tamamen optimize edilmemiş olması kullanım zorluklarını beraberinde getirebilir.

- Kullanım alanının sınırlı olması: Bazı araştırmalar için 4B kültür sistemleri daha uygun olabilirken, diğerleri için daha geleneksel 2B ve 3B sistemler daha uygun olabilir. Örneğin, hızlı hücre büyümesi veya hücrelerin yüksek hacimde üretilmesi gerektiği durumlarda 4B kültür sistemleri tercih

edilmeyebilir. Ayrıca, bazı araştırmalar için 4B kültür sistemleri gereksiz veya fazla maliyetli olabilir. Bu nedenle, çalışmanın amaçlarına ve gereksinimlerine bağlı olarak, 4B kültür sistemleri kullanım alanı sınırlı olabilir.

1.5. 4B Kültür Sistemlerinin Nörodejeneratif Hastalıklardaki Potansiyel Uygulamaları

Beyin dokusu, çeşitli sinaptik bağlantılarla sinyalleri alıp işleyen ve bu sinyalleri diğer hücrelere ileterek iletişim ağını oluşturan nöronlardan; nöronları destekleyen, besleyen ve koruyan glia hücrelerinden; yabancı maddelere veya hasara neden olan hücrelere karşı savunma mekanizmaları oluşturarak beyin dokusunu koruyan mikroglia hücrelerinden; nöronların sinirsel iletimini sağlayan miyelin adı verilen bir maddenin üretimini sağlayan oligodendrositlerden oluşan oldukça karmaşık bir hücre yapısına sahiptir (Jäkel & Dimou, 2017). Bu farklı hücre tiplerinin bir araya gelmesi, beyin dokusunun işlevsel yapısını ve kompleksitesini oluşturmaktadır.

Nörodejeneratif hastalıklar, sinir sistemindeki hücrelerin zaman içinde kaybı veya hasarı nedeniyle oluşan genellikle ilerleyici ve ölümcül Alzheimer Hastalığı (AH), Parkinson Hastalığı (PH), Huntington Hastalığı (HH), Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) gibi çeşitli türlerde ortaya çıkabilen bir grup hastalığa verilen genel isimdir (Hrelia vd., 2020). Nörodejeneratif hastalıkların araştırılması ve tedavisinde, beyin dokusunun karmaşıklığından kaynaklı birçok zorlukla karşılaşılmaktadır.

Bu hastalıkların tedavisi, hastalığın tipine ve şiddetine bağlı olarak değişebileceği gibi halen tam olarak tedavi edilemeyen veya yalnızca semptomatik tedavi yapılabilen birçok nörodejeneratif hastalık mevcuttur (Chen & Pan, 2014).

2B ve 3B hücre kültürlerinde sinir ağı kültürleri, sinirsel aktivite, hücreler arasındaki etkileşimler ve bağlantı örüntüsü gibi özellikler karşılaştırılmış, boyutun sinir ağı dinamikleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu ve sinir ağlarına ilişkin daha kapsamlı bir anlayışa ulaşmak için 3B kültürlerin zamana bağlı takip edilebilir kullanımı anlamına gelen 4B kültür sistemlerinin faydalı olabileceği vurgulanmıştır (Ulloa Severino vd., 2016).

4B kültür sistemlerinde, sıvıların zaman içinde nasıl hareket ettiğini izleyerek, hücrelerin birbirleriyle nasıl etkileşime girdiğini anlamaya yardımcı olabilen mikroakışkan sistemler nörodejeneratif hastalıkların temelinde yatan patolojik süreçleri daha iyi anlamak ve ilaçların etkisini değerlendirmek için kullanılabilir bir teknolojidir. Mühendislik temelli mikroakışkan cihazlar kullanılarak 3B sinir devrelerinin nasıl oluşturulabileceğinin ele alındığı bir çalışmada mikroakışkan kanallar ve nanofiber şablonlar kullanılarak nöron hücrelerinin doğru hizalanması ve sinirsel bağlantıların oluşturulması sağlanmıştır (Bang, Na, Jang, Kim, & Jeon, 2016). Geliştirilen bu teknolojinin sinirbilim araştırmalarında ve nörolojik hastalıkların çalışılmasında potansiyel

uygulamaları olabileceği belirtilmiştir. Mikroakışkan sistem kullanılarak nöroepitelyal kök hücrelerin dopaminerjik nöronlara farklılaştırılmasının sağlandığı başka bir çalışmada, dopaminerjik nöronların üretimi ve bu nöronların işlevsel olarak karakterizasyonu yapılmıştır (Moreno vd., 2015). Bu araştırma, mikroakışkan teknolojisinin PH tedavisi için potansiyel bir yaklaşım olarak değerlendirilebileceğinin göstergesidir. Baskılı esnek polimere sahip implante edilmiş bir mikroakışkan nöral probun, karmaşık nöral devrelerin ölçümü ve derin beyin simülasyonu dahil olmak üzere nörolojik bozuklukların üstesinden gelme potansiyeline sahip olduğu da bildirilmiştir (Sim, Haney, Park, McCall, & Jeong, 2017). Başka bir çalışmada, hücrede sekrete edilen proteinlerin zaman bağlı takibi için yenilenebilir elektrokimyasal mikroakışkan biyosensörlerin kullanımı önerilmiştir (Shin vd., 2017). Bu yöntemde, biyosensör yüzeyine immobilize edilen özel moleküller hedef proteinlerle etkileşime girer ve bu etkileşim elektrokimyasal sinyaller üretir. Bu sinyaller, sürekli takip için bir elektrokimyasal hücre izleme cihazı kullanılarak kaydedilir. Bu yöntem, hücrelerin salgıladıkları proteinlerin hassas, seçici ve sürekli izlenmesini sağlar ve nörodejeneratif hastalıkların teşhisi, ilaç geliştirme ve hastalık süreçlerinin araştırmalarında kullanılabilir. Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AH için önemli belirteçlerden biri olan amiloid plaklarının oluşumunu artırabilecek çeşitli çevresel faktörleri analiz etmek için yeni bir mikroakışkan tarama platformu geliştirilmiştir (J. S. Lee, Ryu, & Park, 2009). Bu platform sayesinde plakların oluşumu gerçek zamanlı olarak takip edilir ve boyut, şekil ve yapı gibi çeşitli özellikleri otomatik olarak ölçülür. Bu yöntemin, AH'nin moleküler mekanizmalarını anlamak ve AH için potansiyel tedaviler geliştirmek için kullanılabilir olduğu bildirilmiştir. Miao ve arkadaşlarının 2016'da yapmış oldukları bir çalışmada sinir yönlendirme sistemi için, 4B yeniden programlanabilir bir mikrokanal sistemi geliştirilmiştir. Kanal içine kültürlenen insan mezenkimal kök hücrelerin nörojenik farklılaşma gösterdiği tespit edilmiştir. In vitro çalışmalar da geliştirilen bu 4B kanal sisteminin merkezi ve periferik sinir hasarını tedavi etmede ümit verici uygulamalara sahip olduğunu doğrulamıştır (Miao vd., 2016). Miao ve arkadaşlarının yayınladıkları başka bir makalede ise hücre farklılaşmasını düzenlemek için kullanılacak 4B kendinden şekillenen kültür substratı tanıtılmıştır. Bu substratta, hücrelerin 3B bir matris içinde küresel olarak yayılması ve substratın morfolojisinin dördüncü boyutu olarak değişmesi söz konusudur (Miao vd., 2020). Farklılaşmaya yatkın hücreleri hedeflemek ve hücrelerin biyolojik işlevlerini kontrol etmek için tasarlanmış olan bu substrat, kök hücrelerin farklılaşmasının kontrol edilmesi ve hasarlı sinir hücrelerinin yerini alacak sağlıklı hücrelerin üretimini sağlayacak hücre tabanlı tedavilerin geliştirilmesi için potansiyel bir strateji olarak değerlendirilebilir. AH ve PH'ye göre daha az yaygın olan fakat klinik ortamda artan sıklıkta teşhis edilen ciddi bir nörodejeneratif hastalık olan

frontotemporal nörodejenerasyonunun in vitro modellenmesi için optimize edilmiş mikroakışkan 3B kültür sisteminin dinamik bir halinin geliştirilmesinin ele alındığı bir makalede, bu sistemin frontotemporal nörodejenerasyon ile ilgili patolojik özellikleri doğru bir şekilde yansıtmak için nasıl optimize edildiği ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Araştırmacılar, kültür ortamı, hücre tipleri ve substrat özelliklerini değiştirerek, in vitro olarak frontotemporal nörodejenerasyona benzer patolojik özelliklerin üretilebileceğini ve modifiye edilebileceğini göstermiştir (Tunesi vd., 2016). Bu çalışma, frontotemporal nörodejenerasyonunun mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve hastalığın tedavisi için yeni ilaçların keşfinde kullanılabilecek in vitro modellerin geliştirilmesine yönelik araştırmalar için önemli bir adımdır.

Nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için, hastalıklı hücelere özgü biyoaktif maddelerin, hüresel odaklı şekilde taşınması ilaçların etkinliğinin artırılmasında çok önemlidir. Bu amaçla, hidrojenlerin biyoaktif maddeleri taşıma ve salma kapasiteleri kullanılabilir. Hidrojenler, zaman içinde şekil değiştirerek, biyoaktif maddelerin hedeflenen hücelere daha etkili bir şekilde ulaştırılmasına yardımcı olabilir. Bu nedenle hidrojenler, nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için potansiyel bir araç olarak görülmektedir. Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği öne sürülen ısıya duyarlı hidrojenlerin ilaçların kontrollü bir şekilde salınmasına izin vererek, beyindeki hücrelerin yeniden büyümesine yardımcı olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, bu hidrojenlerin, beyin dokusunu koruyarak ve dokudaki inflamasyonu azaltarak beyin hasarını inhibe edebileceği öne sürülmüştür (Klouda, 2015). Başka bir çalışmada aljinat bazlı greft kopolimerler kullanılarak ısıya duyarlı hidrojenlerin oluşturulduğu bildirilmiştir. Bu hidrojenlerin, beyindeki hasarlı bölgelere hedefli bir şekilde ilaç salınımı sağlayarak, hasarın azaltılmasına yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Soledad Lencina, Iatridi, Villar, & Tsitsilianis, 2014). Kullanıcı tarafından yönlendirilebilen nöral ağların oluşturulması için sentetik olarak bir hidrojenin geliştirildiği çalışmada bu hidrojenin, nöronların kültürlenmesi için bir matris olarak işlev gördüğü ve nöronların davranışlarının incelenmesinde önemli bir araç olabileceği kaydedilmiştir. Fotodegradasyon yoluyla kullanıcının belirlediği bir zamanda ve bölgede çözünebilir hale getirilebilen hidrojenler, nöronların istenen şekilde bağlantılar kurmasını sağlamak için yönlendirilmesine olanak tanır. Bu hidrojenlerin kullanımının, nörolojik hastalıkların tedavisinde ve nöronların yapay ağlarının geliştirilmesinde potansiyel uygulamaları olabileceği bildirilmiştir (McKinnon, Brown, Kyburz, Kiyotake, & Anseth, 2014). Ceylan ve arkadaşlarının yayınladığı bir makalede, hidrojen bazlı, manyetik olarak güçlendirilmiş ve kontrollü, enzimatik olarak bozunabilen, teranostik kargo teslimatı ve serbest bırakma görevleri için mikro ortamındaki patolojik belirteçlere yanıt veren bir mikro yüzücü oluşturulduğundan bahsedilmiştir (Ceylan vd., 2019). Bu yapı özel olarak tasarlanmış bir manyetik alan ile

kontrol edilerek, istenilen hücelere doğru hareket edebilir ve bu hücelere ilaçları veya diğer terapötik ajanları teslim edebilir. Bu yöntem, ilaçların doğrudan istenilen hücelere teslim edilmesini sağlayarak tedavinin daha etkili olmasına yardımcı olabilir. Bu yapı, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Heo ve arkadaşları, dorsal kök ganglionu içeren hidrojelleri kullanarak nörovasküler uygulamalar için iletken yapılar elde etmiştir. Bu fabrikasyon iletken yapıların elektriksel stimülasyonu kapsüllenmiş dorsal kök ganglion hücrelerine aktardığı ve nöronal farklılaşmayı teşvik etmek için yeterli yapısal destek sağlama kapasitesine sahip olduğu bildirilmiştir. Elde edilen iletken hidrojel, nöron hücrelerinin büyümesini desteklemiş ve dolayısıyla nöral doku mühendisliği için uygun bir malzeme olarak önerilmiştir (Heo vd., 2019).

4B biyobaskı, özellikle dokuların yeniden yapılanması, organ replasmanı gibi uygulamalar için ve canlı hücrelerin kültüre edildiği laboratuvar ortamlarında, doğal hücre yapılarına benzer 3B matrisler oluşturmak için kullanılan bir teknolojidir. Bu teknolojisi, nörodejeneratif hastalıkların araştırılması için potansiyel bir araç olarak görülmektedir. Miao ve arkadaşlarının 2018'de yapmış olduğu bir çalışmada çoklu tepki veren mimarilerin nöral mühendisliği için stereolitografik 4B biyobaskısı ele alınmıştır. Bu yaklaşım, çeşitli farklı materyallerin 3B olarak basılmasına ve zamanla şekil değiştirmesine olanak tanır. Bu çalışmada, özellikle nöral mühendisliği uygulamalarında kullanılabilecek çoklu tepki veren mimariler tasarlanmıştır. Bu mimariler, nöronların büyümesini ve farklılaşmasını teşvik etmek için uygun bir ortam sağlamak üzere özel olarak tasarlanmıştır. Bu yaklaşımın, sinir sistemi hastalıklarının tedavisi ve nöronların yapay ağlarının geliştirilmesi gibi birçok farklı nöral mühendisliği uygulaması için önemli bir araç olabileceği öne sürülmüştür (Miao vd., 2018). Apsite ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise biyolojik olarak uyumlu polimerlerin kullanımını ile oluşturulan ve sinir hücrelerinin büyümesi ve rejenerasyonu için uygun bir ortam sağlayan lifli yapay sinir greftlerinin 4B biyobaskı yöntemi ile üretimi ele alınmıştır. Bu çalışmada, 4B biyobaskı yönteminin sinir rejenerasyonu için umut vadeden bir tedavi yaklaşımı olduğundan bahsedilmiştir (Apsite vd., 2020). Piezoelektrik mürekkep püskürtmeli baskı yöntemi kullanılarak, yetişkin sıçan merkezi sinir sistemi hücreleri olan retinal ganglion ve glia hücrelerinin başarıyla baskılandığı ve baskının hücrelerin hayatta kalmasına ve normal fonksiyonlarını sürdürmesine engel olmadığı gösterilmiştir (Lorber, Hsiao, Hutchings, & Martin, 2013). 4B baskı teknolojisi kullanılarak 3B biyobaskı yapısının kendiliğinden katlanması ve hücreleri kaplaması için mikro yapıların kullanılabilirliğinin bildirildiği bir çalışmada, 4B baskı teknolojisi ve üretilen mikro yapıların doku mühendisliği uygulamaları için potansiyel kullanımı hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir. Bu çalışma, gelecekte nörodejeneratif hastalıkları da içeren doku mühendisliği uygulamalarında kullanılabilen biyobaskı teknolojileri için yeni bir alan

açıklamıştır (C. Cui vd., 2020). Biyolojik olarak ilham alınarak üretilmiş tüplerin 4B baskı teknolojisi kullanılarak oluşturulduğu ve bu tüplerin hücre nakli için kullanılabilmesi de gösterilmiştir. Bu teknolojinin nörodejeneratif hastalıkların tedavisindeki önemi, hücre nakli ve rejeneratif tıpta kullanılabilir şekilde özelleştirilebilir olmasıdır. Ayrıca, bu tüplerin biyouyumlu olmaları, hücre nakli işlemi sırasında vücut tarafından reddedilme riskini azaltabilir. Bu nedenle, bu 4B baskı teknolojisi, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılacak yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine ve iyileştirilmesine katkıda bulunabilir (Liu vd., 2019). Yakın kızılötesi ışığa yanıt veren 4B baskı ile nano-mimarinin tasarlandığı bir çalışmada, üretilen yapının, yakın kızılötesi ışığın kullanımıyla şekil değiştirebilme yeteneğinin olduğunu gösterilmiştir (H. Cui vd., 2019). Bu teknoloji, sinir hücrelerinin ve beyin dokusunun yeniden şekillendirilmesine olanak tanıyabilir. Ayrıca, bu nano-mimari 4B baskı teknolojisi kullanılarak üretildiği için, uzaktan ve dinamik olarak kontrol edilebilir. Bu teknoloji, beyin dokusundaki hasarı tedavi etmek için geleneksel tedavilere ek olarak kullanılabilir ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılabilir yeni bir teknolojinin potansiyelini gösterir. Manyetik uyarılara hızlı bir yanıt veren karmaşık yapıların 4B baskısı için bir yöntemin sunulduğu araştırmada, bir manyetik alanın hızlı bir şekilde açılıp kapatılmasıyla, polimer malzemelerin şekil değiştirmesi sağlanmıştır (Zhu vd., 2018). Bu teknolojinin, gelecekte nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde potansiyel olarak kullanılabilmesi düşünülebilir, ancak bu potansiyel uygulama için ayrıntılı araştırmalar gereklidir. Bozuyuk ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da 3B yazıcı ile üretilmiş manyetik kitosan mikro yüzücülerin ışıkla tetiklenen ilaç salınımı etkilerine değinilmiştir. Araştırmacılar, ışık şiddeti, manyetik alan şiddeti ve yüzücü konsantrasyonunun ilaç salınım oranlarına etkisini incelemişlerdir. Sonuçlar, yüksek ışık şiddeti ve manyetik alan şiddeti ile yüzücü konsantrasyonunun artmasıyla ilaç salınım oranının arttığını göstermiştir. Bu çalışma, manyetik kitosan mikro yüzücülerinin ilaç salınımı için potansiyel bir uygulama olduğunu göstermektedir (Bozuyuk vd., 2018). Geliştirilen bu mikro yüzücülerin nörodejeneratif hastalıklardaki etkisi doğrudan belirtilmemiş olmakla birlikte, bu teknoloji nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların daha etkili ve güvenli bir şekilde hedef bölgelere/hücrelere ulaştırılmasına yardımcı olabilir.

Biyoreaktörlerde (canlı hücre kültürü) üretilen biyolojik materyallerin (protein, nükleik asit, salgılar...) kalitesini ve miktarını hassas bir şekilde ölçmek için tasarlanmış olan biyoreaktör-sensör tabanlı 4B sistemler, nöronların sağlıklı bir şekilde işlev görmesi için gereken proteinlerin üretimini izleyebilir ve gerektiği şekilde düzenleyebilir. Ayrıca, bu sensörler nöronların sağlıklı bir şekilde işlev görmesi için gerekli olan diğer faktörlerin (nörotrofik faktörler, oksijen, pH gibi) ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için

kullanılan ilaçların durumunu izleyebilir ve düzenleyebilir. Bu sistemler, ilaçların nöronların sağlıklı bir şekilde işlev görmesi için gerekli proteinlerin üretimini artırıp artırmadığını ölçebilir ve hastalıkların tedavisinde daha etkili ilaçlar geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Biyoreaktör tabanlı modellenen mikrogravitenin in vitro 3B nöroglial hücre kültürleri üzerindeki etkilerinin ele alındığı bir makalede, bu hücrelerin ortamda nasıl yetiştirildiği ayrıntılı olarak açıklanmaktadır. Makalede, mikrogravitenin, nöroglial hücrelerin morfolojisi, hücre proliferasyonu, apoptozis ve gen ifadesi gibi bir dizi biyolojik özelliğinde anlamlı değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (Morabito vd., 2015). Farklılaşmış sıçan ve insan nöron benzeri hücrelerinin, biyoreaktörler kullanarak kültür edilmesinin fizyoloji üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada hücrelerin morfolojik, biyokimyasal ve elektriksel özellikleri incelenmiştir. Özellikle, biyoreaktör kültürü, hücrelerin sinaps oluşumu, hücre yüzey protein ifadesi ve nöronal ağ oluşumu gibi nöron benzeri özelliklerini arttırdığı görülmüştür (Wang & Good, 2001). Bu çalışma, nöron benzeri hücrelerin kültürü ve nörolojik araştırmalar için in vitro modellerin geliştirilmesi üzerine yapılan çalışmalar için önemli bir kaynaktır. 3B kültürlerinde nöronal ağların zamana bağlı takibinde elektrofizyolojik özelliklerin ölçülmesi ve sinir ağı aktivitesinin analizi için çoklu elektrot sistemlerinin kullanılabilmesi belirtilmiştir (Frega, Tedesco, Massobrio, Pesce, & Martinoia, 2014). 3B çoklu elektrot dizileri (multielectrode array) kullanarak sinirsel fonksiyonların nasıl incelenebileceğinin ele alındığı bir çalışmada da bu teknolojinin nöronal ağların dinamik fonksiyonunu ve beyin hastalıklarının patolojisini anlamak için kullanılabilmesi belirtilmiştir (Lam, Fischer, & Enright, 2021).

Nörodejeneratif hastalıklar gibi kompleks hastalıklarda meydana gelen değişikliklerin tek bir doku ve organ ile sınırlı kalmadığı bilinmektedir. Bu nedenle, bu hastalıklara yönelik araştırmalarda, canlı doku ve organlarının in vitro koşullarda modellenmesi ve hastalık patogenezinin anlaşılması, son derece önemli araştırma alanlarıdır. 4B organoidler ve 4B çoklu organ platformları, birden fazla organda meydana gelen değişiklikleri aynı anda takip etmek için kullanılabilir olmaları sebebiyle bu araştırmalar için hayati önem taşıyan araçlar olarak öne çıkar. AH'de, beyin dokusunu içeren organoidler, hastalık patogenezi oluştururan amiloid plakların ve nörofibriller yumakların oluşumunu gözlemlemek ve hastalık mekanizmalarını daha iyi anlamak için kullanılabilir. 4B çoklu organ platformları ise, hastalığın sadece sinir sistemi ile sınırlı kalmadığı ve diğer organların da etkilendiği durumlarda önemlidir. Örneğin, PH, beyindeki dopamin üreten nöronların kaybına neden olurken, aynı zamanda bağırsaklardaki sinir hücrelerinde de değişikliklere neden olabilir. Bu nedenle, PH'nin etkilerinin daha iyi anlaşılması için, beyin yanı sıra bağırsak, kalp, karaciğer ve diğer organların da dahil olduğu 4B çoklu organ platformları kullanılabilir. Organoidlerin davranışlarının otomatik ve sürekli izlenmesi için çoklu sensör entegrasyonlu bir organ-on-chip

platformu tasarlamak ve geliştirmek amacıyla yapılmış bir çalışmada, organoidlerin hareketlerini, elektriksel aktivitesini, sıvı seviyelerini ve pH değerlerini sürekli olarak izleyebilen bir platform geliştirilmiştir. Bu platform, özellikle nöronların elektriksel aktivitesini ölçebildiği için, nörodejeneratif hastalıkların nedenleri ve tedavisi hakkında bilgilerin elde edilmesinde yeni fırsatlar sunabilir (Zhang vd., 2017). Son yıllarda yapılan araştırmalar, hücre zarı üzerindeki maddelerin hücre içine alınması işlemi anlamına gelen endositozun nörodejeneratif hastalıkların patolojisiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (Schreij, Fon, & McPherson, 2016; Zou, Tian, & Zhang, 2021). Özellikle, AH'deki beyin plaklarının, beyinde birikmiş beta amiloid proteininin, endositoz sürecindeki bozukluklarla ilgili olduğu düşünülmektedir (Schreij vd., 2016). 4B hücre biyolojisi yaklaşımı kullanılarak ve büyük veri görüntü analitiği ve ızgara ışık tabakası görüntüleme tekniklerinden yararlanılarak, kök hücrelerden türetilen intestinal organoidlerde endositozunun dinamikleri ortaya konulmuştur (Schöneberg vd., 2018). Sonuç olarak, 4B hücre biyolojisi yaklaşımının ve büyük veri analitiğinin, nörodejeneratif süreçlerde etkili olduğu düşünülen endositoz gibi hücre içi olayların dinamiklerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabileceği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, amiloid plakların birikiminden sorumlu olan beta-amiloid prekürsör proteinini aşırı ifade eden insan hücrelerinin dinamik kültürü için geliştirilmiş hidrojel tabanlı in vitro model olan 4B çoklu organ platformu olarak kullanılacak yenilikçi bir cihaz geliştirilmiştir. Bu model, beta-amiloid birikiminin ve AH patogenezinde önemli bir role sahip olan hücresel stres tepkilerinin incelenmesi için kullanılmıştır. Ayrıca, beta-amiloid birikimine neden olan patolojik değişikliklerin hücre zarından nöronal hücrelerin dendritik ve sinaptik bağlantılarına nasıl yayıldığını incelemek için kullanılmıştır (Tunesi, Izzo, Raimondi, Albani, & Giordano, 2020). Organ-on-a-chip teknolojisi ile in vitro beyin ve kan-beyin bariyeri modellerinin oluşturulması ve bu modellerin nörodejenerasyonla ilişkili mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini araştırmak için kullanılabilirliğin incelendiği bir makalede, bu teknoloji ile oluşturulan in vitro beyin ve kan-beyin bariyeri modellerinin, nörodejenerasyon ve mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini araştırmak için kullanışlı bir araç olduğu ve ileride bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (Raimondi vd., 2020).

Nörodejeneratif hastalıklarda polarize nöron yapısının bozulması ve nöronların normal işlevlerini yerine getirememesi gibi faktörlerin, hastalık gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Özellikle, AH'de, nöronların dendritik omurgaları ve sinapsları gibi polarize yapıları zarar görmekte ve bu da hastalığın nörodejenerasyon sürecinde önemli bir rol oynamaktadır (Dorszewska, Kozubski, Waleszczyk, Zabel, & Ong, 2020). 4B modelleme tekniklerinin kullanımının hücre polaritesinin incelenmesinde önemli bir araç olduğu ve bu tekniklerin hücre plastisitesinin anlaşılması ve hücrenin fizyolojik cevaplarının modellenmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir.

Ayrıca, bu tekniklerin kullanımının, farklı hücre tipleri arasındaki polarite farklılıklarının ve polarite ile ilişkili hastalıkların modellenmesinde de faydalı olabileceğini vurgulanmıştır (Yao, 2020).

Maliyet, ölçekleme, üretim ve uygulama kolaylığı açısından 2B ve 3B alternatiflerine kıyasla 4B teknolojisi için hala birkaç zorluk olmasına karşın, yüksek çözünürlüklü görüntüleme, büyük veri işleme kapasitesi ve gerçek zamanlı izleme özellikleri sayesinde, nörodejeneratif hastalıkların daha iyi anlaşılması ve bu hastalıklara karşı daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için 4B teknolojisi büyük bir potansiyel sunmaktadır.

2. SONUÇ

4B kültür sistemleri, hücrelerin sanal ortamlarda gerçek zamanlı olarak izlenmesine ve takip edilmesine olanak sağlayan bir teknolojidir. Ek olarak, mikroakışkan uygulamaların 3B baskı teknolojileri ile birleştirilmesi ve doğal bir dokunun dinamiklerini taklit etmek için 4B sistemlerin ortaya çıkışı, dinamik yeniden programlanabilir doku yapılarını ve çip üzerinde organ sistemlerini etkin ve verimli bir şekilde üretmek için yeni fırsatlar sunmuştur. Bu teknoloji sayesinde, gelecekte 4B kültür sistemleri, nörodejeneratif hastalıkların ilerleyişi, hücre ölümü ve hayatta kalma mekanizmaları, nöronların birbirleriyle etkileşimleri, nörotransmitterlerin hastalık süreçlerindeki rolleri gibi birçok bilinmeyenin cevaplanmasına ve bu hastalıklar için daha etkili tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olabilecektir.

Ancak, 4B kültür sistemleri, nörodejeneratif hastalıkların araştırılmasında ve tedavisinde henüz yeni kullanılmaya başlanmış bir teknoloji olduğundan, bu sistemlerin optimize edilmesi ve standartlaştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Özellikle insan hücreleri ve dokularının kullanımı göz önünde bulundurularak, bu sistemlerin kullanımında etik, sosyal ve yasal yönler dikkate alınmalıdır.

KAYNAKÇA

- Antoni, D., Burckel, H., Josset, E., ve Noel, G. (2015). Three-Dimensional Cell Culture: A Breakthrough in Vivo. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(3), 5517-5527.
- Apsite, I., Constante, G., Dulle, M., Vogt, L., Caspari, A., Boccaccini, A. R., ... Ionov, L. (2020). 4D Biofabrication of fibrous artificial nerve graft for neuron regeneration. *Biofabrication*, 12(3), 035027.
- Bang, S., Na, S., Jang, J. M., Kim, J., ve Jeon, N. L. (2016). Engineering-Aligned 3D Neural Circuit in Microfluidic Device. *Advanced Healthcare Materials*, 5(1), 159-166.
- Bozuyuk, U., Yasa, O., Yasa, I. C., Ceylan, H., Kizilel, S., ve Sitti, M. (2018). Light-Triggered Drug Release from 3D-Printed Magnetic Chitosan Microswimmers. *ACS Nano*, 12(9), 9617-9625.
- Carrel, A., ve Burrows, M. T. (1911). CULTIVATION OF TISSUES IN VITRO AND ITS TECHNIQUE. *The Journal of Experimental Medicine*, 13(3), 387-396.
- Ceylan, H., Yasa, I. C., Yasa, O., Tabak, A. F., Giltinan, J., ve Sitti, M. (2019). 3D-Printed Biodegradable Microswimmer for Theranostic Cargo Delivery and Release. *ACS Nano*, 13(3), 3353-3362.
- Chen, X., ve Pan, W. (2014). The Treatment Strategies for Neurodegenerative Diseases by Integrative Medicine. *Integrative Medicine International*, 1(4), 223-225.
- Cui, C., Kim, D.-O., Pack, M. Y., Han, B., Han, L., Sun, Y., ve Han, L.-H. (2020). 4D printing of self-folding and cell-encapsulating 3D microstructures as scaffolds for tissue-engineering applications. *Biofabrication*, 12(4), 045018.
- Cui, H., Miao, S., Esworthy, T., Lee, S.-J., Zhou, X., Hann, S. Y., ... Zhang, L. G. (2019). A novel near-infrared light responsive 4D printed nanoarchitecture with dynamically and remotely controllable transformation. *Nano Research*, 12, 1381-1388.
- Dorszewska, J., Kozubski, W., Waleszczyk, W., Zabel, M., ve Ong, K. (2020). Neuroplasticity in the Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Neural Plasticity*, 2020, 4245821.

- Duval, K., Grover, H., Han, L.-H., Mou, Y., Pegoraro, A. F., Fredberg, J., ve Chen, Z. (2017). Modeling Physiological Events in 2D vs. 3D Cell Culture. *Physiology*, 32(4), 266-277.
- Edmondson, R., Broglie, J. J., Adcock, A. F., ve Yang, L. (2014). Three-Dimensional Cell Culture Systems and Their Applications in Drug Discovery and Cell-Based Biosensors. *Assay and Drug Development Technologies*, 12(4), 207-218.
- Esworthy, T. J., Miao, S., Lee, S.-J., Zhou, X., Cui, H., Zuo, Y. Y., ve Zhang, L. G. (2019). Advanced 4D-bioprinting technologies for brain tissue modeling and study. *International Journal of Smart*
- Foty, R. (2011). A Simple Hanging Drop Cell Culture Protocol for Generation of 3D Spheroids. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, (51), 2720.
- Frega, M., Tedesco, M., Massobrio, P., Pesce, M., ve Martinoia, S. (2014). Network dynamics of 3D engineered neuronal cultures: A new experimental model for in-vitro electrophysiology. *Scientific Reports*, 4(1), 5489.
- Harrison, R. G., Greenman, M. J., Mall, F. P., & Jackson, C. M. (1907). Observations of the living developing nerve fiber. *The Anatomical Record*, 1(5), 116-128.
- Heo, D. N., Lee, S.-J., Timsina, R., Qiu, X., Castro, N. J., ve Zhang, L. G. (2019). Development of 3D printable conductive hydrogel with crystallized PEDOT:PSS for neural tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C*, 99, 582-590.
- Howes, A., Richardson, R., Finlay, D., & Vuori, K. (2014). 3-Dimensional Culture Systems for Anti-Cancer Compound Profiling and High-Throughput Screening Reveal Increases in EGFR Inhibitor-Mediated Cytotoxicity Compared to Monolayer Culture Systems. *PloS one*, 9, e108283.
- Hrelia, P., Sita, G., Ziche, M., Ristori, E., Marino, A., Cordaro, M., ... Hrelia, S. (2020). Common Protective Strategies in Neurodegenerative Disease: Focusing on Risk Factors to Target the Cellular Redox System. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, e8363245.
- Jäkel, S., ve Dimou, L. (2017). Glial Cells and Their Function in the Adult Brain: A Journey through the History of Their Ablation. *Frontiers in*

Cellular Neuroscience, 11.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2017.00024>

- Klouda, L. (2015). Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications: A seven-year update. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 97, 338-349.
- Lam, D., Fischer, N. O., & Enright, H. A. (2021). Probing function in 3D neuronal cultures: A survey of 3D multielectrode array advances. *Current Opinion in Pharmacology*, 60, 255-260.
- Lee, J. S., Ryu, J., ve Park, C. B. (2009). High-Throughput Analysis of Alzheimer's β -Amyloid Aggregation Using a Microfluidic Self-Assembly of Monomers. *Analytical Chemistry*, 81(7), 2751-2759.
- Lee, S.-Y., Koo, I.-S., Hwang, H. J., ve Lee, D. W. (2023). In Vitro three-dimensional (3D) cell culture tools for spheroid and organoid models. *SLAS Discovery*, 28(4), 119-137.
- Liu, J., Erol, O., Pantula, A., Liu, W., Jiang, Z., Kobayashi, K., ... Gracias, D. H. (2019). Dual-Gel 4D Printing of Bioinspired Tubes. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11(8), 8492-8498.
- Lorber, B., Hsiao, W.-K., Hutchings, I. M., ve Martin, K. R. (2013). Adult rat retinal ganglion cells and glia can be printed by piezoelectric inkjet printing. *Biofabrication*, 6(1), 015001.
- McKinnon, D. D., Brown, T. E., Kyburz, K. A., Kiyotake, E., ve Anseth, K. S. (2014). Design and Characterization of a Synthetically Accessible, Photodegradable Hydrogel for User-Directed Formation of Neural Networks. *Biomacromolecules*, 15(7), 2808-2816.
- Miao, S., Cui, H., Esworthy, T., Mahadik, B., Lee, S., Zhou, X., ... Zhang, L. G. (2020). 4D Self-Morphing Culture Substrate for Modulating Cell Differentiation. *Advanced Science*, 7(6), 1902403.
- Miao, S., Cui, H., Nowicki, M., Xia, L., Zhou, X., Lee, S.-J., ... Zhang, L. G. (2018). Stereolithographic 4D Bioprinting of Multiresponsive Architectures for Neural Engineering. *Advanced Biosystems*, 2(9), 1800101.
- Miao, S., Zhu, W., Castro, N. J., Nowicki, M., Zhou, X., Cui, H., ... Zhang, L. G. (2016). 4D printing smart biomedical scaffolds with novel soybean oil epoxidized acrylate. *Scientific Reports*, 6(1), 27226.

- Morabito, C., Steimberg, N., Mazzoleni, G., Guarnieri, S., Fanò-Illic, G., ve Mariggio, M. A. (2015). RCCS Bioreactor-Based Modelled Microgravity Induces Significant Changes on *In Vitro* 3D Neuroglial Cell Cultures. *BioMed Research International*, 2015, e754283.
- Moreno, E. L., Hachi, S., Hemmer, K., Trietsch, S. J., Baumuratov, A. S., Hankemeier, T., ... Fleming, R. M. T. (2015). Differentiation of neuroepithelial stem cells into functional dopaminergic neurons in 3D microfluidic cell culture. *Lab on a Chip*, 15(11), 2419-2428.
- Park, S., & Park, K. M. (2016). Engineered Polymeric Hydrogels for 3D Tissue Models. *Polymers*, 8(1), 23.
- Raimondi, I., Izzo, L., Tunesi, M., Comar, M., Albani, D., ve Giordano, C. (2020). Organ-On-A-Chip in vitro Models of the Brain and the Blood-Brain Barrier and Their Value to Study the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7, 435.
- Rodríguez-Hernandez, C., Torres-García, S., Olvera, C., Ramírez Castillo, F., Loera Muro, A., González, F., ve Guerrero-Barrera, A. (2014). Cell culture: History, Development and Prospects. *International Journal of Current Research and Academic Review*, 2, 188-200.
- Schöneberg, J., Dambournet, D., Liu, T.-L., Forster, R., Hockemeyer, D., Betzig, E., ve Drubin, D. G. (2018). 4D cell biology: Big data image analytics and lattice light-sheet imaging reveal dynamics of clathrin-mediated endocytosis in stem cell-derived intestinal organoids. *Molecular Biology of the Cell*, 29(24), 2959-2968.
- Schreijf, A. M. A., Fon, E. A., ve McPherson, P. S. (2016). Endocytic membrane trafficking and neurodegenerative disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(8), 1529-1545.
- Shin, S. R., Kilic, T., Zhang, Y. S., Avci, H., Hu, N., Kim, D., ... Khademhosseini, A. (2017). Label-Free and Regenerative Electrochemical Microfluidic Biosensors for Continual Monitoring of Cell Secretomes. *Advanced Science (Weinheim, Baden-Wurtemberg, Germany)*, 4(5), 1600522.
- Sim, J. Y., Haney, M. P., Park, S. I., McCall, J. G., ve Jeong, J.-W. (2017). Microfluidic neural probes: In vivo tools for advancing neuroscience. *Lab on a Chip*, 17(8), 1406-1435.

- Slanzi, A., Iannoto, G., Rossi, B., Zenaro, E., ve Constantin, G. (2020). In vitro Models of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 328.
- Soledad Lencina, M. M., Iatridi, Z., Villar, M. A., ve Tsitsilianis, C. (2014). Thermoresponsive hydrogels from alginate-based graft copolymers. *European Polymer Journal*, 61, 33-44.
- Tibbitt, M. W., ve Anseth, K. S. (2009). Hydrogels as Extracellular Matrix Mimics for 3D Cell Culture. *Biotechnology and bioengineering*, 103(4), 655-663.
- Tunesi, M., Fusco, F., Fiordaliso, F., Corbelli, A., Biella, G., ve Raimondi, M. T. (2016). Optimization of a 3D Dynamic Culturing System for In Vitro Modeling of Frontotemporal Neurodegeneration-Relevant Pathologic Features. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2016.00146>
- Tunesi, M., Izzo, L., Raimondi, I., Albani, D., ve Giordano, C. (2020). A miniaturized hydrogel-based in vitro model for dynamic culturing of human cells overexpressing beta-amyloid precursor protein. *Journal of Tissue Engineering*, 11, 2041731420945633.
- Ulloa Severino, F. P., Ban, J., Song, Q., Tang, M., Bianconi, G., Cheng, G., ve Torre, V. (2016). The role of dimensionality in neuronal network dynamics. *Scientific Reports*, 6, 29640.
- Wang, S. S.-S., ve Good, T. A. (2001). Effect of culture in a rotating wall bioreactor on the physiology of differentiated neuron-like PC12 and SH-SY5Y cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 83(4), 574-584.
- White, P. R. (1946). Cultivation of animal tissues in vitro in nutrients of precisely known constitution. *Growth*, 10, 231-289.
- Yao, X. (2020). Modeling cellular polarity, plasticity, and disease disparity in 4D. *Journal of Molecular Cell Biology*, 12(8), 559-561.
- Zhang, Y. S., Aleman, J., Shin, S. R., Kilic, T., Kim, D., Mousavi Shaegh, S. A., ... Khademhosseini, A. (2017). Multisensor-integrated organs-on-chips platform for automated and continual in situ monitoring of organoid behaviors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(12), E2293-E2302.
- Zhu, P., Yang, W., Wang, R., Gao, S., Li, B., ve Li, Q. (2018). 4D Printing of Complex Structures with a Fast Response Time to Magnetic Stimulus. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 10(42), 36435-36442.

Zou, L., Tian, Y., ve Zhang, Z. (2021). Dysfunction of Synaptic Vesicle Endocytosis in Parkinson's Disease. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 15, 619160. <https://doi.org/10.3389/fnint.2021.619160>

BÖLÜM 14

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN BİYOKİMYASAL ETKİ MEKANİZMALARI

Dr. Öğr. Üyesi Umut KÖKBAŞ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13123472>

¹ Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Nevşehir, Türkiye. umutkokbas@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-4028-3458

GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıklar, sinir sistemi hücrelerinin zamanla bozulduğu ve öldüğü, yaygın olarak görülen ve giderek artan bir sağlık sorunudur. Bu hastalıklar, bilişsel ve motor fonksiyonlarda ciddi bozulmalara neden olabilir ve hastaların yaşam kalitesini belirgin şekilde etkileyebilir. Bu nedenle nörodejeneratif hastalıkların etkili teşhisinin ve tedavisinin yapılması tıp alanında büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle nörodejeneratif hastalıkların teşhisinde kullanılan ilaçların biyokimyasal etki mekanizmaları üzerine yapılan araştırmalar, önemli bir ihtiyaçtır. Bu alanda yapılan çalışmalar, hastalıkların erken teşhisinde ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde büyük önem taşımaktadır. Bu doğrultuda, nörodejeneratif hastalıkların teşhisinde kullanılan ilaçların biyokimyasal etki mekanizmalarının detaylı bir şekilde araştırılması gerekmektedir. Bu araştırmaların sonuçları, hastalıkların erken teşhisinde kullanılan ilaçların etkinliğini artırabilir. Yapılan çalışmalar, nörodejeneratif hastalıkların teşhisinde kullanılan ilaçların biyokimyasal etki mekanizmalarını incelemektedir. Bu çalışmada, nörodejeneratif hastalıkların teşhisinde kullanılan ilaçların biyokimyasal etki mekanizmaları üzerine derinlemesine bir analiz yapılmıştır. Bu çalışmada, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların teşhisinde sıklıkla kullanılan ilaçların biyokimyasal etki mekanizmaları incelenmiştir. Nörodejeneratif hastalıkların teşhisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmalarının anlaşılması, hastalıkların tedavi sürecinde önemli bir adım olacaktır. Bu nedenle, bu çalışma nörodejeneratif hastalıkların teşhisinde kullanılan ilaçların biyokimyasal etki mekanizmalarını incelemeyi amaçlamaktadır (Kaşıkçı ve ark., 2023; İnanır ve Ekici, 2020)

Bu hastalıklar genellikle Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi çeşitli form ve belirtilerle ortaya çıkabilir. Bu hastalıklar genellikle beyindeki sinir hücrelerinin ölümüne neden olan nörodejeneratif hastalıklardır. Bu nedenle, hastalıkların teşhisinde kullanılan ilaçların biyokimyasal etki mekanizmalarının anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Bu alanda yapılan araştırmalar, hastalıkların erken teşhisinde yeni olanaklar sunabilir. Bu bağlamda, nörodejeneratif hastalıkların teşhisinde kullanılan ilaçların biyokimyasal etki mekanizmalarının önemi üzerinde durulacaktır. (Kanlı, 2023; Işık ve Köse, 2022)

1.NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARIN TANIMI VE ÖNEMİ

Nörodejeneratif hastalıklar, sinir hücrelerinin harabiyetine ve ölümüne yol açan, genellikle ilerleyici bir seyir gösteren rahatsızlıklardır. Alzheimer, Parkinson, Huntington ve Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) gibi hastalıklar bu kategoride yer alır. Bu hastalıkların önemi, yaygınlıkları ve potansiyel ciddi etkileri nedeniyle giderek artmaktadır. Bu yüzden nörodejeneratif

hastalıkların doğru tanı ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi büyük bir önem taşımaktadır. Bu hastalıkların toplum üzerindeki etkisi oldukça büyüktür. Bu nedenle erken teşhis ve tedavi yöntemleri üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Nörodejeneratif hastalıkların önemli bir sağlık sorunu olduğu bilinmektedir. Bu hastalıklar genellikle yaşlılık döneminde ortaya çıkar ve sinir hücrelerinin ölümüne neden olur. Nörodejeneratif hastalıkların teşhisinde kullanılan ilaçların biyokimyasal etki mekanizmaları hakkında bilgi edinmek için yapılan araştırmalar sonucunda, sinir hücrelerinin ölümüne neden olan patofizyolojik süreçlerin anlaşılması ve bu süreçlere müdahale edebilecek ilaçların geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Nörodejeneratif hastalıkların tanımı ve önemi konusunda yapılan araştırmalar, bu hastalıkların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini de ortaya koymaktadır (Aldewachi ve ark., 2021; Lamptey ve ark.,2022; Pathak ve ark.,2021)

Bu hastalıkların arasında Alzheimer, Parkinson, Huntington gibi yaygın olarak bilinen rahatsızlıklar bulunmaktadır. Nörodejeneratif hastalıkların toplum üzerindeki etkileri ve tedavi yöntemleri üzerinde yapılan araştırmalar önem kazanmaktadır. Bu hastalıkların toplumda yarattığı ekonomik ve sosyal maliyetlerin yanı sıra, hastalıkla başa çıkma yöntemleri de önem kazanmaktadır. Bu noktada, hastalıkların erken teşhisi ve tedavisi için kullanılan ilaçların biyokimyasal etki mekanizmalarının detaylı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. Nörodejeneratif hastalıklar, sinir sisteminde ilerleyici hasara neden olan ve genellikle yaşla birlikte ortaya çıkan hastalıklardır. Bu hastalıkların tanısı ve tedavisi oldukça zor ve karmaşık bir süreçtir. Genellikle çok sayıda farklı uzmanlık alanından doktorların müdahale etmesi gerekmektedir. Nörodejeneratif hastalıkların tanımı ve önemi üzerine yapılan araştırmalar, bu hastalıkların ciddi ve ilerleyici bir şekilde sinir sistemi üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur. Bu hastalıklar genellikle yaşlılık döneminde ortaya çıksa da gençlerde de görülebilmektedir. Nörodejeneratif hastalıklar, sinir hücrelerinin zamanla kaybına neden olan ve genellikle motor fonksiyonlarda ve bilişsel yeteneklerde bozulmaya yol açan hastalıklardır (Aru ve ark.,2023; Taşkın, 2023)

Bunun yanı sıra, nörodejeneratif hastalıkların nedenleri ve belirtileri de önemli bir araştırma konusudur. Bu hastalıkların toplum üzerindeki etkileri de göz ardı edilmemelidir. Nörodejeneratif hastalıklar, bireyin yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir. Bu hastalıkların başlıca özelliği, sinir hücrelerinin zamanla ölmesidir ve genellikle ilerleyici bir seyir gösterir. Bu hastalıkların nedenleri arasında genetik faktörler, çevresel etkenler ve yaşlılık bulunmaktadır. Bu hastalıkların tanımı ve önemi, nörodejeneratif hastalıkların beyin ve sinir sistemi üzerindeki etkilerini içermektedir. Bu hastalıklar genellikle ilerleyici bir biçimde seyretmektedir (Aru ve ark.,2023).

2.NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARIN BİYOKİMYASAL TEMELLERİ

Nörodejeneratif hastalıkların biyokimyasal temelleri, sinir hücrelerinin bozulması ve ölümüyle sonuçlanan kompleks süreçleri içerir. Bu süreçler arasında oksidatif stres, inflamasyon, mitokondrial disfonksiyon ve protein agregasyonu gibi nöronal hasar mekanizmaları bulunmaktadır. Bu hastalıklar genellikle sinir hücrelerinin yoğun ölümü sonucunda ortaya çıkar ve bu da beyin dokusunun zarar görmesine neden olur. Toplumda önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelen nörodejeneratif hastalıkların biyokimyasal temellerinin aydınlatılması, bu hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde önemli katkılar sağlayabilir. Bu nedenle, nörodejeneratif hastalıkların biyokimyasal temelleri üzerine yapılan araştırmalar oldukça önemlidir. Bu nedenle, nörodejeneratif hastalıkların biyokimyasal temelleri üzerine yapılan araştırmalar oldukça önemlidir. Bu araştırmalar sayesinde hastalığın ilerlemesi durdurulabilir veya yavaşlatılabilir. Bunun sonucunda hastalığın belirtileri azaltılabilir veya önlenmesine yardımcı olunabilir. Bu nedenle, nörodejeneratif hastalıkların belirtilerini hafifletmek için kullanılan ilaçların biyokimyasal etki mekanizmaları oldukça önemlidir. Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı hedefler. Bu ilaçlar genellikle sinir hücreleri üzerindeki oksidatif stresi azaltarak çalışır. Bu etki, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya yardımcı olabilir. Bunun yanı sıra, nöronların dejenerasyonunu engelleyerek hastalığın belirtilerini azaltabilir. Örneğin, Parkinson hastalığında dopaminerjik nöronların kaybını önleyen ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, dopaminin nörotransmitter olarak etkisini artırarak veya dopamin reseptörlerini uyararak etki gösterir. Nörotransmitter seviyelerini düzenleyerek, sinir hücrelerinin korunmasına yardımcı olur. Asetilkolinesteraz inhibitörleri, nörotransmitter seviyelerini düzenleyerek, sinir hücrelerinin korunmasına yardımcı olur. Bu etki mekanizması, Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların biyokimyasal temellerini oluşturur. Bu ilaçların hücresel düzeydeki etkileşimleri incelenmiş ve sinir hücrelerinin korunmasında önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir (Gezici & Koçum, 2021; Baran ve Aslım, 2020; Şengül ve ark., 2021).

Bu hastalıkların biyokimyasal temelleri, protein agregasyonu, oksidatif stres ve inflamasyon gibi mekanizmaları içerir. Bu hastalıkların biyokimyasal temelleri, protein agregasyonu, oksidatif stres ve inflamasyon gibi mekanizmaları içerir. Protein agregasyonu, hastalık patogenezinin önemli bir bileşeni olarak kabul edilir. Bu agregasyon, hastalıkların ilerleyici doğasında önemli rol oynar ve sinir hücrelerindeki hasara neden olabilir. Bu nedenle, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde bu agregasyonun önlenmesi veya azaltılması hedeflenmelidir. Bu amaçla, çeşitli ilaçlar ve terapiler geliştirilmektedir (Calabrese ve ark., 2022; Peng ve ark., 2020; Mallucci ve ark.,2020)

Özelikle enzim inhibisyonu üzerine yapılan araştırmalarda elde edilen ilaç geliştirme çalışmalarında, nörotransmitter maddelerin düzenlenmesi üzerine yapılan çalışmaların başarılı sonuçlar verdiği görülmektedir. Bu çalışmaların sonuçları, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, enzim inhibisyonu kullanılarak belirli nörotransmitterlerin sentezlerinin kontrol altına alınabildiği ve geri dönüşümlü bir şekilde etkisini gösterdiği bilinmektedir. İnhibisyon yöntemi kullanıldığında hastalıkların ilerlemesindeki hızın azaldığına dair yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar, ayrıca nörotransmitter düzeylerindeki değişiklikleri de ortaya koymaktadır. Bu nedenle, nörotransmitter düzenlenmesi üzerine yapılan çalışmalara daha fazla önem verilmesi gerekmektedir (Rebas ve ark., 2020; Yang ve ark., 2023; Xu ve ark.,2020)

2.1. Nöronal Hücre Ölümü Mekanizmaları

Nöronal hücre ölümü, nörodejeneratif hastalıkların temelinde yatan oldukça karmaşık mekanizmaları içermektedir. Nöronal hücre ölümü süreçleri, apoptoz, nekroz, otofaji ve inflamasyon gibi bir dizi biyokimyasal yolu içermektedir. Apoptoz, programlanmış hücre ölümü olarak bilinir ve sağlıklı bir organizmadaki doğal süreçlerin bir parçası olarak önemli bir rol oynar. Ancak, apoptozun anormal şekilde artması, nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Dolayısıyla, nöronal hücre ölümü mekanizmalarının ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, bu hastalıkların tedavisinde potansiyel hedeflerin belirlenmesine yardımcı olabilir ve bu da umut verici sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, bu karmaşık süreçlerin derinlemesine incelenmesi, nörodejeneratif hastalıkların tedavi edilmesi ve önlenmesi için önemli bir adım olabilir. Bu sayede, hastalıkların etkileri daha iyi anlaşılabilir ve yeni tedavi stratejileri geliştirilebilir. Ayrıca, nöronal hücre ölümü mekanizmalarının anlaşılması, nörodejeneratif hastalıkların erken teşhisinin sağlanmasına ve ilerlemesinin durdurulmasına yardımcı olabilir. Bu da hastalara daha iyi bir yaşam kalitesi sunabilir ve yaşam sürelerini artırabilir. Tüm bunları göz önünde bulundurarak, nöronal hücre ölümü mekanizmalarının daha fazla araştırılması ve anlaşılması için büyük bir ihtiyaç olduğu açıktır. Bu araştırmalar, gelecekteki tedavi seçeneklerini ve önleme stratejilerini geliştirmekte kritik bir rol oynayabilir ve nörodejeneratif hastalıkların etkilerini azaltmak için umut vadeder (Andreone ve ark.,2020; Cui ve ark.,2021; Goel ve ark.,2022; Park ve ark.,2020)

3.NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARIN TEŞHİSİ VE İLAÇ TEDAVİSİ

Nörodejeneratif hastalıkların teşhis ve tedavi süreçlerinde oldukça önemli olan nörolojik muayene ve tanı yöntemleri, büyük bir değere sahiptir. Bu kapsamda, detaylı bir şekilde hasta öyküsü alınması, nörolojik muayene

gerçekleştirme, görüntüleme yöntemleri kullanma (beyin manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi gibi), ayrıca laboratuvar testlerinin uygulanması gibi adımlar yer alır. Nörolojik muayene sırasında motor beceriler, duyuusal fonksiyonlar, refleksler, kas tonusu ve koordinasyon gibi farklı alanlar detaylı bir şekilde incelenir. Bu muayene sonuçları, nörodejeneratif hastalıkların belirtileri ve bulguları hakkında değerli bilgiler sağlar ve böylece doğru tanı konulmasına büyük ölçüde katkı sağlar. Bu nedenle, nörolojik muayene ve tanı yöntemlerinin etkili bir şekilde kullanılması büyük bir önem arz etmektedir (Moujalled ve ark., 2021; Cui ve ark.,2021; Dionísio ve ark., 2021).

Kişiselleştirilmiş tıp kapsamında kullanılacak ilaç etki mekanizmaları biyokimyasal olarak incelendiğinde, genetik profillerin belirlenmesi ve hastanın özgün moleküler yapısına göre ilaç tercihi bulunabilir. Hastalık yoktur hasta vardır yaklaşımına göre bireyin tedavi süreci daha etkili ve kişiye özel hale getirilebilir. Bu bağlamda, sitokrom p450 enzim sisteminin etkinliği araştırılmalı, bunun yanında nörotransmitter madde miktarları takip edilmesi gerekmektedir. Optimum doz uygulamasıyla kişi için en uygun ilaç ve doz belirlenmelidir. Ayrıca, hastanın genetik bilgileri ve metabolik profilleri detaylı bir şekilde analiz edilmeli ve tedavi sürecinde moleküler düzeydeki değişiklikler dikkate alınmalıdır. Bu şekilde, hastanın biyolojik özelliklerine dayalı olarak etkili bir tedavi stratejisi oluşturulabilir ve tedavi sonuçları daha başarılı olabilir. Kişiselleştirilmiş tıp, hastanın tamamen bireysel özelliklerine uygun bir şekilde yönlendirildiği ve tedavi sürecinin en etkin ve güvenli şekilde yürütüldüğü bir yaklaşımı temsil etmektedir. Bu nedenle, hastaların sağlığını korumak ve iyileştirmek için genetik profillerin ve moleküler özelliklerin tam bir analizi önemlidir. Bu analizler, kişiye özel ilaç kullanımı konusunda daha doğru kararlar alınmasına yardımcı olabilir (Moujalled ve ark., 2021; Cui ve ark.,2021; Behl ve ark.,2021)

3.1. Nörolojik Muayene ve Tanı Yöntemleri

Nörolojik muayene, nörodejeneratif hastalıkların teşhisinde temel bir adımdır. Muayene sırasında dikkatlice incelenen bulgular, hastanın şikayetleriyle eşleştirilerek doğru bir tanı konulmasını sağlar. Bunun yanı sıra, görüntüleme yöntemleri (manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi) ve laboratuvar testleri (kan ve beyin omurilik sıvısı analizleri) de kullanılarak nörodejeneratif hastalıkların teşhisi desteklenir. Bu yöntemler, hastalığın tipine ve ciddiyetine göre uygun tedavi planının belirlenmesinde de kritik rol oynar (Dionísio ve ark., 2021; Chen ve ark., 2020)

Biyokimyasal etki mekanizmaları, nörolojik muayene sonuçlarıyla birlikte değerlendirilerek hastalıkların doğru teşhis edilmesine yardımcı olur. Nörodejeneratif hastalıkların teşhisi için klinik bulguların yanı sıra biyokimyasal analizler de kullanılmaktadır. Bu analizler genellikle kan veya beyin omurilik sıvısı örneklerinin incelenmesini içerir. Laboratuvar verisi görüntülemenin yanında klinisyen için en önemli bulgudur. Nörolojik

muayene sırasında hastanın kognitif fonksiyonlarının değerlendirilmesi de oldukça önemlidir. Bu amaçla genellikle mini mental test uygulanmaktadır. Hastanın dikkat, bellek, dil ve yürütücü fonksiyonlarının değerlendirilmesi sağlanmaktadır. Bu değerlendirme sırasında, hastanın motor fonksiyonları da incelenir. Bunun yanı sıra, duyu fonksiyonları ve refleksler de test edilir. Nörolojik muayene sırasında, bilinç düzeyi, kafa içi basınç ve beyin omurilik sıvısı incelenir. Muayene sırasında ayrıca, göz hareketleri, refleksler ve kas kuvveti de değerlendirilir. Sinir iletim hızı testi de yapılarak hastalığın teşhisi için gerekli bilgiler elde edilir (Johnson ve ark.,2021; Luo ve ark.,2020)

Hastalığın tanı yöntemleri arasında bulunan biyokimyasal tetkikler ile hastalığın seyrinin belirlenmesi mümkün olmaktadır. Tanının yanında tedavinin seyrinin izlemi büyük önem arz etmektedir. (Behl ve ark.,2021)

Nörolojik hastalıkların tanısında kullanılan biyokimyasal testler, hastalıkların patofizyolojisini anlamak, tanıyı desteklemek ve tedavi sürecini izlemek için önemli bilgiler sağlayabilir. Bazı yaygın nörolojik hastalıkların tanısında kullanılan biyokimyasal testler (Park ve ark.,2020; Erekat, 2022; Behl ve ark.,2021):

a. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Analizi

Protein ve Glukoz Düzeyleri: Beyin omurilik sıvısında (BOS) protein ve glukoz düzeyleri, çeşitli enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlar hakkında bilgi verebilir. Örneğin, menenjit durumunda protein düzeyleri artabilir ve glukoz düzeyleri düşebilir.

Oligoklonal Bantlar: Multipl skleroz (MS) gibi hastalıkların tanısında oligoklonal bantların varlığı değerlendirilebilir.

Sitoloji ve Hücre Sayımı: Enfeksiyonlar ve malignitelerle ilişkili hücre değişikliklerini gösterebilir.

b. Kan Testleri

Tam Kan Sayımı (TKS): Enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar ve bazı hematolojik hastalıkların tanısında kullanılır.

Elektrolit Düzeyleri: Elektrolit dengesizlikleri nörolojik semptomlara yol açabilir. Örneğin, sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum düzeyleri değerlendirilebilir.

Karaciğer ve Böbrek Fonksiyon Testleri: Hepatik ensefalopati ve üremik ensefalopati gibi durumların tanısında yardımcı olabilir.

Vitamin ve Mineral Düzeyleri: B12 vitamini eksikliği gibi durumlar nörolojik semptomlara yol açabilir. Aynı şekilde, folat, D vitamini ve diğer vitamin düzeyleri de değerlendirilebilir.

c. Spesifik Antikor ve Enzim Testleri

Anti-Nöronal Antikorlar: Nöroinflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tanısında kullanılır. Örneğin, anti-NMDA reseptör antikorları, limbik ensefalit gibi durumlarla ilişkilidir.

Asetilkolin Reseptör Antikorları: Myastenia gravis tanısında kullanılır.

Enzim Aktivite Testleri: Lizozomal depo hastalıkları gibi metabolik bozuklukların tanısında spesifik enzim aktivite testleri yapılabilir.

d. Genetik Testler

Moleküler Genetik Testler: Nörolojik hastalıkların tanısında genetik mutasyonların tespiti için kullanılır. Örneğin, Huntington hastalığı, Charcot-Marie-Tooth hastalığı ve spinal müsküler atrofi gibi durumların tanısında kullanılır.

Genetik Panel Testleri: Birden fazla genin aynı anda incelenmesini sağlayarak kompleks nörolojik hastalıkların tanısına yardımcı olabilir.

e. Metabolik ve Toksikoloji Testleri

Laktat ve Piruvat Düzeyleri: Mitokondriyal hastalıkların tanısında kullanılır.

Amino Asit ve Organik Asit Profilleri: Metabolik bozuklukların tanısında kullanılır.

Toksikoloji Tarama Testleri: Nörotoksinlerin varlığı araştırılır. Örneğin, ağır metal zehirlenmeleri (kurşun, cıva) veya ilaç toksisiteleri değerlendirilir.

f. İleri Görüntüleme Teknikleri ve Fonksiyonel Testler

PET ve SPECT Tarama: Beyin metabolizması ve kan akışını değerlendirir. Örneğin, Alzheimer hastalığı ve diğer demans türlerinin tanısında kullanılır.

fMRI: Beyin fonksiyonlarını değerlendirir ve nörolojik bozuklukların tanısında yardımcı olabilir.

Bu biyokimyasal testler, nörolojik hastalıkların tanısında önemli rol oynar ve genellikle diğer klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleriyle birlikte kullanılır. Her bir testin spesifik bir amacı vardır ve hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak seçilir.

4.NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARIN FARMAKOTERAPİSİ

Nörodejeneratif hastalıkların farmakoterapisi, hastalığın neden olduğu biyokimyasal değişiklikleri hedefleyerek semptomların azaltılması veya hastalığın ilerlemesinin durdurulması amacıyla gerçekleştirilir. Bu farmakoterapi yöntemlerinden biri de dopaminerjik ilaçların kullanımınıdır. Dopaminerjik ilaçlar, özellikle Parkinson hastalığının tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılır ve dopamin seviyelerini artırarak motor semptomları hafifletmeyi hedefler. Bu ilaçlar dopamin agonistleri ve levodopa içerebilir. Dopaminerjik ilaçların farmakoterapideki biyokimyasal etki mekanizmaları, dopamin reseptörlerine etki ederek sinir hücrelerinin işlevselliğini artırmak veya dopamin seviyelerini düzeltmek üzerine odaklanır. Nörodejeneratif

hastalıkların ilaç tedavisinde, dopaminerjik ilaçların yanı sıra, glutamat antagonistleri, kolinesteraz inhibitörleri ve NMDA antagonistleri gibi diğer ilaçlar da kullanılabilir. Bu ilaçlar, hastalığın patofizyolojik mekanizmalarına müdahale ederek semptomları yönetmeyi amaçlar. Bununla birlikte, nörodejeneratif hastalıkların ilaç tedavisinde etkinlik ve güvenilirlik konuları önemli bir tartışma konusudur ve daha fazla araştırma gerektirmektedir. Hastaların tedaviye uyumunu sağlamak, yan etkileri yönetmek ve ilaç tedavisiyle birlikte düzenli takibi sağlamak da tedavi sürecinin önemli bileşenleridir. Nörodejeneratif hastalıkların farmakoterapisi, multidisipliner bir yaklaşımı gerektiren ve hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre uyarlanması gereken bir süreçtir. Bu süreçte, ilaç tedavisinin yanı sıra rehabilitasyon, psikoterapi ve destekleyici tedaviler de kullanılabilir. Tedavi sürecinde, hastalar ve yakınları arasında etkili iletişim, bilgi paylaşımı ve hasta eğitimi de önemli bir rol oynamaktadır. Nörodejeneratif hastalıkların farmakoterapisindeki ilerlemeler ve yeni keşfedilen ilaçlar, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve hastalığın etkilerini mümkün olduğunca kontrol altına almak için umut vaat etmektedir. Ancak, bu alanda daha fazla çalışma yapılması ve hastalıkların tamamen tedavi edilebileceği kesin bir yöntemin bulunması için daha fazla araştırma ve geliştirme gerekmektedir. (Monzio ve ark.,2020; Reichert ve ark.,2020)

4.1. Dopaminerjik İlaçlar

Dopaminerjik ilaçlar özellikle Parkinson hastalığının farmakoterapisinde büyük öneme sahip bir grup ilaçtır. Bu ilaçlar arasında en yaygın olarak kullanılan madde ise Levodopa'dır. Levodopa, beynin dopamin sentezinde kullanılan bir öncü maddedir ve dopamin seviyelerinin artmasını sağlayarak motor semptomları hafifletmeyi amaçlar. Dopamin agonistleri de dopaminerjik ilaçlar arasında yer alır ve dopamin reseptörlerine benzer şekilde etki ederek dopaminin işlevselliğini artırmayı hedefler. Bu sayede, dopaminin nöronal iletimini artırarak beyindeki dopamin dengesini düzeltmeyi ve motor semptomların kontrol altına alınmasını sağlamayı amaçlar. Dolayısıyla, bu ilaçların biyokimyasal etki mekanizmaları oldukça karmaşıktır ve Parkinson hastalığıyla mücadelede büyük bir rol oynamaktadır (Höhn ve ark.,2020; Ruz ve ark.,2020)

Dopamin, fenilalanin amino asidi ile türetilen bir nörotransmitterdir ve beyinde yer alan sinir hücreleri arasında iletişimi sağlayan bir bileşiktir. Dopaminerjik ilaçlar ise dopamin reseptörlerini uyararak etki gösterirler. Dopamin seviyesinin kontrol edildiği mekanizmada, fenilalaninden dopamin oluşumu sırasında gerçekleşen ara basamaklar manipüle edilerek düzenlenebilir. Bu mekanizma aracılığıyla Parkinson hastalığının belirtilerinin iyileştirilmesi amaçlanmaktadır. Dopamin düzeyinin düzenlenmesi, beyindeki sinir iletiminin düzgün çalışmasını sağlamak için hayati öneme sahiptir ve bu nedenle dopamin rejülasyonu üzerine yapılan çalışmalar oldukça önemlidir. Dopamin eksikliği, Parkinson hastalığı gibi nörolojik bozuklukların

gelişmesine neden olabilir ve bu hastalıkların tedavisinde dopaminerjik ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, dopamin seviyesini artırarak beyinde dopamin eksikliğini düzeltebilir ve böylece hastalığın semptomlarını hafifletebilir. Dopamin düzeyinin düzenlenmesi, beyin fonksiyonlarının kontrolünde kritik bir rol oynar ve dopamin eksikliği olan bireylerde depresyon, anhedoni ve konsantrasyon sorunları gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Dolayısıyla, dopamin rejülasyonu üzerine yapılan araştırmalar sadece Parkinson hastalığı tedavisi için değil, aynı zamanda diğer nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde de büyük önem taşımaktadır (Peng ve ark., 2020; Cui ve ark.,2021)

5.ALZHEİMER HASTALIĞI VE İLAÇ TEDAVİSİ

Alzheimer hastalığı, nörodejeneratif bir bozukluk olup, genellikle asetilkolinesteraz inhibitörleri ile tedavi edilir. Bu ilaçlar, beyindeki asetilkolin seviyelerini artırarak, kognitif fonksiyonlarda önemli bir iyileşme sağlama amacını güder. Asetilkolinesteraz inhibitörleri, kolinerjik sinir iletimini artırıcı etki gösterir ve bu şekilde hastalığın semptomlarının ilerlemesini yavaşlatırken, aynı zamanda beyindeki iletişim yollarını güçlendirir. Bu nedenle, tedavi edici etkileri yanında, zihinsel aktivite ve bilişsel işlevlerin korunmasına katkıda bulunur. Ayrıca, bu ilaçların zamanında kullanılması, demansın ilerlemesini geciktirmeye yardımcı olabilir ve hastaların yaşam kalitesini artırabilir. Özellikle erken dönemde teşhis edilen Alzheimer hastaları için, asetilkolinesteraz inhibitörleri umut verici bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Gelişen tıp teknolojileri ve yeni araştırmalar sayesinde, bu ilaçların etkileri daha da optimize edilecek ve hastaların yaşam süresinde olumlu yönde etkileyecektir (Erekat, 2022; Slanzi ve ark.,2020)

Bununla birlikte, Alzheimer hastalığının ilaç tedavisinde kullanılan NMDA reseptör antagonistleri gibi memantin gibi ilaçlar da mevcuttur. Sinir hücrelerinin ölümünü önleyerek hastalığın ilerlemesini yavaşlatan ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde oldukça etkili olan bu ilaçlar, aynı zamanda beyinde plak oluşumunu da engelleyerek hastalığın belirtilerini hafifletmeye de yardımcı olurlar. Bu ilaçlar genellikle asetilkolinesteraz inhibitörleri olarak adlandırılır ve beyindeki asetilkolin seviyelerini artırarak sinir iletimini iyileştirirler. Bu sayede Alzheimer hastalığına bağlı olarak bozulan bilişsel fonksiyonları desteklemekte ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktadırlar. Asetilkolinesteraz inhibitörleri, beyindeki asetilkolin seviyelerini artırarak sinir iletimini geliştirirler ve böylece Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlatıp bilişsel fonksiyonları desteklerler. Bu ilaçların ayrıca sinir hücrelerinin ölümünü engelleyerek hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde oldukça etkili olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, bu ilaçlar aynı zamanda beyindeki plak oluşumunu da engelleyerek hastalığın belirtilerini hafifletmeye yardımcı olur. Tüm bu etkileri sayesinde, NMDA reseptör antagonistleri gibi memantin gibi

ilaçlar Alzheimer hastalığı için önemli bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (Kim ve ark.,2022; Park ve ark.,2020; Cui ve ark.,2021)

5.1. Asetilkolinesteraz İnhibitörleri

Asetilkolinesteraz inhibitörleri, Alzheimer hastalığının semptomatik tedavisinde kullanılan ana ilaç grubunu oluşturur. Bu ilaçlar, beyindeki asetilkolin yıkımını azaltarak, nöronal iletimin artmasını sağlar. Donepezil, galantamin ve rivastigmin gibi ilaçlar bu gruba dahildir. Bu ilaçlar, hastalığın erken ve orta dönemlerinde kognitif işlevlerdeki bozulmayı yavaşlatmak ve yaşam kalitesini artırmak için kullanılır. Asetilkolinesteraz inhibitörleri genellikle iyi tolere edilir, ancak bazı hastalarda gastrointestinal yan etkilere neden olabilir. Ayrıca, bu ilaçların etkinliği kişiden kişiye değişebilir, bu nedenle hastaya özgü dozaj ve tedavi planlaması önemlidir. Bu ilaçlar, beyindeki asetilkolin yıkımını büyük ölçüde engelleyerek, sinir iletimini iyileştirmektedir. Ayrıca, hastalardaki bilişsel işlevlerin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Alzheimer hastalığı tanısı alan hastalar için, bu ilaçlar sıklıkla birinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılır. Bununla birlikte, her hasta için ilaç tedavisi özelleştirilmelidir, çünkü hastalar arasındaki etkiler farklılık gösterebilir. Bu amaçla, dozaj ve tedavi planlaması hastaya özgü olarak belirlenmelidir. Asetilkolinesteraz inhibitörleri genellikle iyi tolere edilir, ancak bazı hastalarda mide ve bağırsak sorunlarına neden olabilir. Bu nedenle, yan etkileri minimize etmek için düşük dozlarda başlayarak ilaç tedavisi yapılabilir (Gupta ve ark., 2021; Ruz ve ark.,2020)

Bu ilaçlar, beyindeki asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek asetilkolin düzeylerini artırır ve böylece hastalığın belirtilerini geçici olarak hafifletir. Bu etki mekanizması sayesinde hastaların kognitif fonksiyonları üzerinde olumlu etkiler gözlemlenir. Ancak bu ilaçlar hastalığın tedavisinden ziyade hastalığın ilerlemesini önleyici ilaçlardır (Erekat, 2022)

Asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI), nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaç sınıfıdır. Bu ilaçlar, özellikle Alzheimer hastalığı gibi demans durumlarında semptomların hafifletilmesine yardımcı olur. AChEI'lerin biyokimyasal etki mekanizmasını anlamak için asetilkolin (ACh) ve asetilkolinesteraz (AChE) enzimlerinin işlevlerini bilmek önemlidir (Höhn ve ark.,2020; Muddapu ve ark.,2020).

5.1.1. Asetilkolin ve Asetilkolinesteraz

- Asetilkolin (ACh): ACh, merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde bulunan önemli bir nörotransmitterdir. Sinir hücreleri arasında kimyasal sinyallerin iletilmesinde rol oynar. ACh, öğrenme, hafıza, dikkat ve kas hareketleri gibi bir dizi önemli işlevde yer alır.
- Asetilkolinesteraz (AChE): AChE, sinaptik boşlukta bulunan bir enzimdir ve ACh'yi hızla asetat ve koline hidroliz ederek sinaptik

iletimi sonlandırır. Bu süreç, nörotransmitterin etkinliğini düzenler ve sinyalleşmenin doğru şekilde sonlandırılmasını sağlar.

5.1.2. Asetilkolinesteraz İnhibitörlerinin Etki Mekanizması

AChEI'ler, AChE enzimini inhibe ederek çalışır. Bu inhibitörlerin biyokimyasal etki mekanizması şu şekilde özetlenebilir:

- **Enzim İnhibisyonu:** AChEI'ler, AChE enziminin aktif bölgesine bağlanarak onun fonksiyonunu inhibe eder. Bu bağlanma, genellikle geri dönüşümlüdür ve enzim-substrat etkileşimini bloke eder.
- **Asetilkolin Birikimi:** AChE inhibe edildiğinde, sinaptik boşluktaki ACh'nin parçalanması yavaşlar. Bu durum, sinaptik boşlukta ACh birikimine yol açar.
- **Arttırılmış Nörotransmisyon:** Artan ACh konsantrasyonu, postsinaptik hücrelerdeki asetilkolin reseptörlerine (nikotinic ve muskarinic reseptörler) bağlanma olasılığını artırır. Bu, sinaptik iletimin güçlenmesine ve nörotransmisyonun uzamasına neden olur.
- **Kognitif Fonksiyonların İyileştirilmesi:** Alzheimer hastalığı gibi durumlarda, ACh seviyelerinin azalması bilişsel işlevlerin bozulmasına katkıda bulunur. AChEI'ler, bu seviyelerin korunmasına ve hatta artırılmasına yardımcı olarak, hafıza ve öğrenme gibi bilişsel fonksiyonların iyileştirilmesine katkıda bulunur.

5.1.3. Yaygın AChEI İlaçları

- **Donepezil:** Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan geri dönüşümlü bir AChE inhibitörüdür.
- **Rivastigmin:** Alzheimer ve Parkinson hastalığına bağlı demans tedavisinde kullanılan bir AChEI'dir. Hem AChE hem de butirilkinesteraz enzimlerini inhibe eder.
- **Galantamin:** Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan bir başka AChEI'dir ve aynı zamanda nikotinic asetilkolin reseptörlerini modüle edici özelliklere sahiptir.

5.1.4. Yan Etkiler ve Kısıtlamalar

AChEI'lerin bazı yan etkileri olabilir, bunlar genellikle gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, ishal) ve kas krampları gibi belirtileri içerir. Ayrıca, her hasta bu tedavilere aynı şekilde yanıt vermez ve bazı durumlarda ilaç etkinliği sınırlı olabilir (Holzgrave ve ark.,2007)

AChEI'ler, Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif durumlar için semptomatik tedavi sağlar, ancak hastalığın ilerlemesini durdurmaz veya tersine çevirmez. Bu nedenle, bu ilaçlar genellikle diğer tedavi yaklaşımları ile birlikte kullanılır (Holzgrave ve ark.,2007)

6.PARKİNSON HASTALIĞI VE İLAÇ TEDAVİSİ

Parkinson hastalığı, dopaminerjik nöronların dejenerasyonu sonucu ortaya çıkan bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar genellikle dopaminerjik sistemi etkileyerek semptomların hafifletilmesini hedefler. Levodopa ve dopamin agonistleri, Parkinson hastalığının ana tedavi seçeneklerindedir. Levodopa, dopamin sentezinde önemli bir ara ürün olan bir amino asittir. Beyinde dopamin sentezine ara ürün olarak kullanılan levodopa, hastalık belirtilerini önemli ölçüde azaltabilir. Dopamin agonistleri ise, beyindeki dopamin reseptörlerini uyararak dopaminin etkisini taklit eder, bu sayede hastalık semptomlarını kontrol altına alabilir. Bu ilaçlar genellikle birlikte veya diğer dopaminerjik ilaçlarla kombine edilerek kullanılır. Parkinson hastalığı, nörodejeneratif bir hastalıktır ve beyindeki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu sonucu ortaya çıkar. Dopaminerjik nöronlar, beyinde dopamin adı verilen bir nörotransmitterin üretiminden sorumludur. Bu nörodejeneratif hastalığın semptomları arasında hareket bozuklukları, titreme, kas sertliği ve denge kaybı yer alır. Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar, dopamin sentezini artırarak veya dopamin reseptörlerini uyararak hastalığın semptomlarını kontrol altına almaya yönelik olarak etki eder. Levodopa, dopaminerjik sistemi etkileyerek hastalık belirtilerini azaltan bir ilaçtır. Dopamin agonistleri ise, dopamin reseptörlerini stimüle ederek dopaminin etkilerini taklit eder ve semptomları hafifletir. Bu ilaçlar genellikle birleştirilerek kullanılır ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı hedefler (Mantri ve ark.,2019).

6.1. Levodopa ve Dopamin Agonistleri

Levodopa, Parkinson hastalığının tedavisinde en yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biridir. Levodopa, beyindeki dopamin sentezinde kullanılan bir ara üründür ve dopa dekarboksilaz enzimi ile birleşerek dopamina dönüşür. Bu süreç, beyindeki dopamin seviyelerinin artmasını sağlar ve Parkinson hastalığına bağlı belirtilerin hafiflemesine yardımcı olur. Dopamin agonistleri, beyindeki dopamin reseptörlerini uyararak dopaminin etkisini taklit eder. Bromokriptin, pramipeksol ve ropinirol gibi ilaçlar dopamin agonistleri arasında yer alır ve Parkinson hastalığının motor semptomlarının tedavisinde etkili olabilir. Bu ilaçlar, Levodopa ile birlikte veya tek başına kullanılarak hastanın durumuna ve doktor kontrolüne bağlı olarak belirlenmelidir. Parkinson hastalığı olan bireylerin doktorlarıyla iletişim halinde olmaları ve tedavi planlarını gözden geçirmeleri önemlidir. Ancak ilaçların etkili olabilmesi için düzenli kullanılması ve doktor önerilerine uyulması gerekmektedir. Unutulmamalıdır ki, hastalığın seyrinin takibi ve tedavi sürecinin yönetimi uzmanlaşmış sağlık profesyonelleri tarafından yapılmalıdır (Johnson ve ark.,2021 ; Luo ve ark.,2020).

7.HUNTINGTON HASTALIĞI VE İLAÇ TEDAVİSİ

Huntington hastalığı, otosomal dominant kalıtılan, progresif bir nörodejeneratif bozukluktur. Bu nörolojik hastalık, vücudu etkileyen bir dizi semptomla kendini gösterir. Hastalar genellikle motor kontrol sorunları, bilişsel bozukluklar ve psikiyatrik belirtilerle mücadele ederler. Ayrıca, hastalığın seyri ilerledikçe, sosyal ve duygusal zorluklar da ortaya çıkabilir. Huntington hastalığının tedavisine yönelik birçok ilaç mevcuttur. Bu ilaçlardan biri tetrabenazindir. Tetrabenazin, beynin dopamin, noradrenalin ve serotonin düzeylerini düzenleyerek etki gösteren bir nörotransmitterdir. Bu ilaç, kas kontrolünü sağlayan nöronların yıkımını yavaşlatır ve hastalığın belirtilerini hafifletir. Özellikle kore formundaki hareket bozukluklarının tedavisinde etkili olup, hastalığın motor semptomlarını yönetmeye yardımcı olur. Tetrabenazin, hastalığın semptomlarını yönetirken, hastaların yaşam kalitesini artırabilir. Bununla birlikte, ilacın etkileri her bireyde farklı olabilir ve bazı yan etkileri de beraberinde getirebilir. Bu nedenle, ilacın kullanımı öncesinde detaylı bir değerlendirme ve doktor kontrolü önemlidir. Huntington hastalığıyla yaşayan bireyler ve aileleri için destek ve rehberlik önemlidir. Psikososyal danışmanlık, rehabilitasyon hizmetleri ve destek grupları, hastaların ve ailelerinin yaşadıkları zorluklarla baş etmelerine yardımcı olabilir. Ayrıca, düzenli fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme alışkanlıkları da hastaların sağlığını desteklemeye yardımcı olabilir. Sonuç olarak, Huntington hastalığı nörolojik bir bozukluk olup, çeşitli semptomlarla kendini gösterir. Tetrabenazin gibi ilaçlar, hastalığın motor semptomlarını yönetmede ve yaşam kalitesini artırmada etkili olabilir. Ancak, her bireyde farklı etki ve yan etkiler gösterebileceğinden, ilacın kullanımı doktor kontrolünde olmalıdır. Hastaların ve ailelerinin destek ve rehberlik hizmetlerine ulaşması da önemlidir. Bu sayede, hastaların daha iyi bir yaşam kalitesine sahip olmaları ve zorluklarla baş etmeleri kolaylaşabilir (Dayalu ve ark.,2015).

7.1. Tetrabenazin

Tetrabenazin, Huntington hastalığının motor semptomlarını tedavi etmek amacıyla kullanılan bir ilaçtır. Bu ilaç, nörotransmitterin depolanması ve salınması üzerinden etki eder. Tetrabenazin, vücuttaki dopamin, noradrenalin ve serotonin seviyelerini azaltarak, hastalığın belirtilerini hafifletir. Özellikle kore formundaki hareket bozukluklarının tedavisinde son derece etkili bir yöntem sağlamaktadır. Tetrabenazin, hastalığın ilerlemesini yavaşlatma konusunda da dikkate değer bir potansiyele sahiptir. Ayrıca, hastaların belirtileri kontrol altında tutmada da büyük bir etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, tetrabenazin kullanımı nadiren bazı yan etkilere yol açabilir ve bu nedenle mutlaka bir hekim gözetiminde kullanılmalıdır. Bununla birlikte, tetrabenazin tedavisi sırasında hastanın düzenli ve sıkı bir şekilde izlenmesi gerekmektedir, böylece olası riskler minimize edilebilir ve ilacın etkinliği optimal seviyede olabilir. Hekim tarafından verilen talimatlara

titizlikle uyulmalı ve düzenli hasta takibi sağlanmalıdır, böylece hastaya en iyi sonuçlar sağlanabilir. Tetrabenazin tedavisi genellikle hastalar için iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği olsa da, her bireyin durumu farklı olduğu için, tedaviye bireysel yanıtlar gösterilebilir. Bu nedenle, hastaların tedavi süreci boyunca düzenli olarak iletişim halinde olması ve herhangi bir sorun veya endişeyi derhal doktorlarına bildirmesi önemlidir. Samimi bir hasta-hekim ilişkisinin kurulması, tedavinin başarılı bir şekilde uygulanmasında kritik öneme sahiptir ve hastaların en iyi sonuçları elde etmelerinde yardımcı olabilir. Üstelik, tetrabenazin tedavisi sırasında hastaların genel sağlık durumu da gözlemlenmeli ve olası komplikasyonların erken teşhis ve müdahale edilebilir olmasını sağlamak için düzenli kontroller yapılmalıdır. Alzheimer's veya Parkinson gibi diğer nörolojik hastalıklarla birlikte olan hastaların, tetrabenazin tedavisi sırasında dikkatli bir şekilde izlenmesi ve gerektiğinde ek önlemler alınması önemlidir. Sonuç olarak, tetrabenazin, Huntington hastalığı olan bireyler için değerli bir tedavi seçeneği olabilir, ancak her hasta için optimize edilmiş bir tedavi planının oluşturulması, etkin ve güvenli sonuçların sağlanması açısından büyük önem taşır (Dayalu ve ark., 2015).

8.AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ (ALS) VE İLAÇ TEDAVİSİ

Amyotrofik lateral skleroz (ALS), motor nöronlarda oluşan dejenerasyona neden olan bir nöromüsküler hastalıktır. Bu ölümcül hastalığın ilaç tedavisinde kullanılan önemli bir ilaç ise riluzoldur. Riluzol, nöronal zarların içinde bulunan voltaj bağımlı sodyum kanallarını etkileyerek, nöronal eksitotoksititeyi azaltır. Ayrıca, glutamat salınımını baskılayarak, nöronal hücrelerin korunmasına yardımcı olur. Dolayısıyla, riluzol ALS hastaları için nöroprotektif bir etkiye sahip olabilir ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir. Bu yöntemle, ALS hastalarının yaşam kalitesini artırma ve semptomların şiddetini azaltma şansı da bulunmaktadır. Bu nedenle, riluzol, ALS hastalarının tedavi sürecinde önemli bir yer tutmaktadır (Ketabforoush ve ark., 2023).

ALS'nin belirtileri genellikle kas zayıflığı, konuşma bozuklukları ve solunum güçlüğü gibi motor fonksiyon kayıplarıdır. Bu hastalık genellikle ilerleyici bir seyir gösterir ve şu anda etkili bir tedavisi bulunmamaktadır. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar, ALS için potansiyel ilaç tedavileri üzerinde umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Bununla birlikte, bu ilaçların biyokimyasal etki mekanizmaları hala tam olarak anlaşılamamıştır. ALS tedavisinde kullanılan ilaçların birçoğu sinir hücreleri üzerindeki etkileriyle bilinmektedir (Ketabforoush ve ark.,2023).

8.1. Riluzol

Riluzol, amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak amacıyla kullanılan bir ilaçtır. Bu ilaç, nöronal membranlardaki voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronal eksitotoksititeyi

azaltır. Ayrıca glutamat salınımını da azaltarak nöronal hücrelerin korunmasına yardımcı olur. Riluzolün etki mekanizması, hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilecek nöroprotektif etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle riluzol, ALS tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır ve hastalığın semptomlarının yönetilmesine yardımcı olabilir. Riluzolün etkinliği, yapılan klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır ve genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır. Yan etkileri hafif ve geçici olabilir, ancak herhangi bir yan etki durumunda doktorunuza başvurmanız önemlidir. ALS hastalarında riluzol kullanımının, motor fonksiyonları koruyabileceği ve hastalığın seyrini yavaşlatabileceği gözlenmiştir. Bu nedenle, ALS tanısı alan kişiler için riluzolün potansiyel faydaları dikkate alınmalı ve tedavi planları buna göre yapılmalıdır. Riluzol, uzun vadeli bir tedavi olabilir ve düzenli kullanımı önemlidir. Bununla birlikte, tedavinin etkisinin maksimum düzeye çıkarılması için riluzolün erken evrede başlanması önerilir. Hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için tek başına değil, diğer tedavi seçenekleriyle birlikte kullanılmalıdır. Riluzolün yanı sıra, fizyoterapi, konuşma terapisi ve solunum terapisi gibi rehabilitasyon tedavileri de ALS hastalarının yaşam kalitesini artırabilir. Tedavi sürecinde düzenli doktor kontrolleri önemlidir ve herhangi bir değişikliği takip etmek için düzenli olarak görüşmelisiniz. Bu sayede, ALS hastalığıyla mücadele ederken en iyi sonuçları elde etmek mümkün olabilir (Ketabforoush ve ark., 2023).

9. ÖNLEYİCİ VE DESTEKLEYİCİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılan önleyici ve destekleyici tedavi yöntemleri arasında antioksidanlar ve nöroprotektif ajanlar büyük önem taşımaktadır. Antioksidanlar, vücudu serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyarak nöronal hücreleri korurlar. Bu da nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini yavaşlatıcı etkiye sahiptir. Ayrıca, antioksidanlar hücre yenilenmesini teşvik ederek hastalığa karşı güçlü bir savunma mekanizması oluştururlar. Nöroprotektif ajanlar ise nöronal hücreleri koruyarak, dejenerasyon sürecini engellemeye yardımcı olurlar. Özellikle sinir hücrelerinin sağlığını artırarak, nörotransmitterlerin düzgün bir şekilde iletilmesini sağlarlar. Böylelikle, hastalığın etkilerini azaltır ve sinir sisteminin fonksiyonunu iyileştirirler. Bu tür tedaviler genellikle hastalığın belirtilerini azaltmaya yönelik olup, hastalığın ilerlemesini geciktirmeye yardımcı olmaktadır. Ayrıca, nöroprotektif ajanlar beyindeki sinir hücrelerinin yeniden büyümesini teşvik ederek, hasarlı bölgelerin iyileşme sürecini hızlandırır. Bu da nörolojik fonksiyonların geri kazanılmasına yardımcı olur ve yaşam kalitesini artırır. Sonuç olarak, antioksidanlar ve nöroprotektif ajanlar nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkili ve önemli bir rol oynamaktadır (Creekmore ve ark.,2024; Castro-Gomez ve ark.,2024).

Bu yöntemler genellikle hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı, semptomları hafifletmeyi veya sinir hücrelerini korumayı amaçlamaktadır. Ayrıca, hastalığın ilerlemesini durdurmaya ve yaşam kalitesini artırmaya

hedefler. Bu nedenle, erken teşhis hayat kurtarıcıdır ve bu tedavilerin etkinliğini en üst düzeye çıkarmaktadır. Bu sebeple, önleyici tedaviler oldukça önemlidir ve bu tedavilerin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için düzenli kontroller şarttır. Bu kontroller, hastalığın erken evrelerinde teşhis edilmesini sağlar ve tedaviye daha erken başlanmasına yardımcı olur. Çünkü tedavi ne kadar erken başlarsa, hastalığın ilerlemesi o kadar yavaşlar ve semptomlar hafifler. Bu da hastaların yaşam kalitesini büyük ölçüde iyileştirir ve sinir hücrelerinin korunmasına yardımcı olur. Dolayısıyla, önleyici tedavilerin düzenli olarak uygulanması büyük önem arz etmektedir (Castro-Gomez ve ark.,2024).

9.1. Antioksidanlar ve Nöroproteksif Ajanlar

Antioksidanlar, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılan ve serbest radikallerle savaşarak hücre hasarını azaltmaya yardımcı olan maddelerdir. Aynı zamanda, beyin hücreleri üzerinde koruyucu etkilere sahip olan çeşitli antioksidanlar bulunmaktadır. Bunlar arasında vitaminler (C ve E), beta-karoten ve flavonoidler de yer almaktadır. Beyin hücrelerini koruyarak dejenerasyon sürecini engellemeye veya yavaşlatmaya yardımcı olan nöroprotektif ajanlar da önemli bir role sahiptir. Glutamat antagonistleri, anti-enflamatuar ilaçlar ve nöronal büyüme faktörleri gibi çeşitli kimyasal bileşikler, nöroprotektif etkilere sahip olabilir. Bu tür tedaviler, hastalığın ilerlemesini yavaşlatma ve semptomları hafifletme amacıyla kullanılmaktadır. Uzun bir süre boyunca, bu tedavilerin etkinliği pek çok kişi tarafından onaylanmıştır ve gelecekte daha fazla araştırma ile birlikte daha da gelişebileceği düşünülmektedir (Katabforoush ve ark.,2023).

10. İLERİ TEDAVİ STRATEJİLERİ VE GELECEKTEKİ ARAŞTIRMALAR

Nörodejeneratif hastalıkların ileri tedavi stratejileri ve gelecekteki araştırmaları, gen tedavisi ve hücresel tedaviler üzerine yoğunlaşmaktadır. Gen tedavisi, hastalıklara neden olan genetik bozuklukları düzeltmek için genetik materyalin değiştirilmesini içerir. Bu yöntem, gelecekteki araştırmalarla birlikte, genetik bozuklukların daha iyi anlaşılmasını ve daha spesifik bir şekilde düzeltilmesini amaçlamaktadır. Ayrıca, hücresel tedaviler, hastalığın etkisi altında olan hücreleri onarmak veya yerine başka sağlıklı hücreler yerleştirmek amacıyla kullanılmaktadır. Gelecekteki araştırmalar da hücresel tedavilerin daha etkili ve güvenli hale getirilmesi üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu sayede, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak mümkün olacaktır. Geliştirilen tedavi yöntemleriyle birlikte, nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesi engellenebilir ve hastaların yaşam süresi ve yaşam kalitesi artırılabilir. Bu nedenle, gelecekteki araştırmalar büyük bir öneme sahiptir ve ileride daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

10.1. Gen Tedavisi ve Hücresel Tedaviler

Gen tedavisi, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde genetik materyalin onarılmasını veya değiştirilmesini hedefler. Bu yöntem, hastalıklara yol açan genetik mutasyonların düzeltilmesine odaklanır. Hücresel tedaviler ise, hastalıklı veya hasar görmüş hücrelerin onarılmasını veya değiştirilmesini sağlar. Hem gen tedavisi hem de hücresel tedaviler, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde gelecekte önemli bir rol oynaması beklenen ileri tedavi stratejileridir. Gen tedavisi, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde genetik materyalin onarılmasını veya değiştirilmesini hedefler. Bu yöntem, hastalıklara yol açan genetik mutasyonların düzeltilmesine yoğunlaşır ve genetik materyalin tamir edilmesini sağlar. Hücresel tedaviler ise, hastalıklı veya hasar görmüş hücrelerin onarılmasını veya değiştirilmesini sağlar ve vücudun doğal iyileşme sürecini destekler. Hem gen tedavisi hem de hücresel tedaviler, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde gelecekte son derece önemli bir role sahip olması beklenen ileri tedavi stratejileridir. Bunlar, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek ve nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini durdurmak için umut verici bir yaklaşım sunmaktadır. Gelecekte, daha fazla araştırma yapılırsa, gen tedavisi ve hücresel tedavilerin daha etkin ve güvenli bir şekilde uygulanabileceği düşünülmektedir. Bu gelişmeler, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde devrim niteliğinde olabilir ve birçok insan için umut ışığı olabilir. Özetlemek gerekirse, gen tedavisi ve hücresel tedaviler, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde gelecekte önemli bir rol oynaması beklenen ileri tedavi stratejileridir. Araştırmaların ilerlemesiyle birlikte, bu tedavi yaklaşımlarının daha da geliştirileceği ve hastaların yaşam kalitesini artırabileceği umut edilmektedir (Creekmore ve ark.,2024; Castro-Gomez ve ark.,2024).

11. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Nörodejeneratif hastalıkların teşhisinde kullanılan ilaçların biyokimyasal etki mekanizmaları üzerine yapılan araştırmalar, gelecekteki tedavi stratejileri için umut vaat etmektedir. Araştırmalar, bu hastalıkların teşhisi ve tedavisindeki başarı oranının artmasını sağlayabilir ve hastalıkla mücadelede yeni bir dönemin başlamasına yardımcı olabilir. Tedavide kullanılan gen terapisi ve hücresel tedaviler, özellikle ALS gibi tedavisi zor olan hastalıklar için büyük bir umut kaynağı olabilir. Ayrıca, nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde antioksidanlar ve nöroprotektif ajanlar gibi destekleyici tedavi yöntemlerinin daha fazla araştırılması gerekmektedir. Bu yöntemlerin biyokimyasal mekanizmalarıyla ilgili daha fazla bilgi edinmek, ilaç geliştirme sürecine bu bilgilerin entegre edilmesini sağlayarak tedavi stratejilerinin daha etkili olmasına yardımcı olabilir. Hedeflenen araştırmalar, hastalıkların altında yatan biyokimyasal mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına ve ileride kullanılacak yeni tedavi stratejilerinin keşfedilmesine odaklanmalıdır. Bu çalışmaların sonucunda, nörodejeneratif hastalıkların teşhisi ve tedavisindeki başarı oranı artırılabilir ve hastalığın

ilerlemesinin durdurulması veya geciktirilmesi sağlanabilir. Bununla birlikte, daha fazla araştırma ve klinik çalışmaların yapılması gereklidir, çünkü hala hastalığın tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Gelecekteki çalışmalar, nörodejeneratif hastalıkların tamamen önlenmesi veya tedavi edilmesi için umut vaat eden yeni tedavilerin keşfedilmesine katkıda bulunabilir. Sonuç olarak, nörodejeneratif hastalıklarla mücadele etmek için yapılan araştırmaların önemi büyüktür ve gelecekteki çalışmaların, bu hastalıkların etkilerini azaltmak ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için yeni tedavi seçenekleri sunabileceği umut vericidir (Ketabforoush ve ark., 2023; Creekmore ve ark., 2024; Castro-Gomez ve ark., 2024).

KAYNAKÇA

- Aldewachi, H., Al-Zidan, R. N., Conner, M. T., & Salman, M. M. (2021). High-throughput screening platforms in the discovery of novel drugs for neurodegenerative diseases. *Bioengineering*, 8(2), 30.
- Andreone, B. J., Larhammar, M., & Lewcock, J. W. (2020). Cell death and neurodegeneration. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 12(2), a036434.
- Aru, B., Develioğlu, A., Gürel, G., & Demirel, G. Y. (2023). Alzheimer Hastalığı'nda In Vivo ve In Vitro Modeller. *Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Dergisi*, 6(1), 54-77.
- Baran, S. S., & Aslım, B. (2020). Nörodejeneratif Hastalıkların Ca²⁺ Homeostazisi ile İlişkisi ve Ca²⁺ Homeostazisinin Düzenlenmesini Hedef Alan Doğal Bileşenler. *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi*, 1(1-2), 36-50.
- Behl, T., Makkar, R., Sehgal, A., Singh, S., Sharma, N., Zengin, G., ... & Brisc, C. (2021). Current trends in neurodegeneration: Cross talks between oxidative stress, cell death, and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7432.
- Calabrese, G., Molzahn, C., & Mayor, T. (2022). Protein interaction networks in neurodegenerative diseases: From physiological function to aggregation. *Journal of Biological Chemistry*, 298(7).
- Castro-Gomez, S., & Heneka, M. T. (2024). Innate immune activation in neurodegenerative diseases. *Immunity*, 57(4), 790-814.
- Chen, D., Zhang, T., & Lee, T. H. (2020). Cellular mechanisms of melatonin: insight from neurodegenerative diseases. *Biomolecules*, 10(8), 1158.
- Creekmore, B. C., Watanabe, R., & Lee, E. B. (2024). Neurodegenerative Disease Tauopathies. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 19(1), 345-370.
- Cui, J., Zhao, S., Li, Y., Zhang, D., Wang, B., Xie, J., & Wang, J. (2021). Regulated cell death: discovery, features and implications for neurodegenerative diseases. *Cell Communication and Signaling*, 19, 1-29.
- Dayalu, P., & Albin, R. L. (2015). Huntington disease: pathogenesis and treatment. *Neurologic clinics*, 33(1), 101-114.

- Dionísio, P. A., Amaral, J. D., & Rodrigues, C. M. P. (2021). Oxidative stress and regulated cell death in Parkinson's disease. *Ageing research reviews*, 67, 101263.
- Erekat, N. S. (2022). Apoptosis and its therapeutic implications in neurodegenerative diseases. *Clinical Anatomy*, 35(1), 65-78.
- Gezici, S., & Koçum, D. (2021). Nörodejeneratif Hastalıkların Tedavisinde Nöroprotektif Ajan Olarak Tıbbi Bitkiler ve Fitokimyasallar. *Türk Doğa ve Fen Dergisi*, 10(2), 325-337.
- Goel, P., Chakrabarti, S., Goel, K., Bhutani, K., Chopra, T., & Bali, S. (2022). Neuronal cell death mechanisms in Alzheimer's disease: An insight. *Frontiers in molecular neuroscience*, 15, 937133.
- Gupta, R., Ambasta, R. K., & Kumar, P. (2021). Autophagy and apoptosis cascade: which is more prominent in neuronal death?. *Cellular and molecular life sciences*, 78(24), 8001-8047.
- Holzgrabe, U., Kapková, P., Alptüzün, V., Scheiber, J., & Kugelmann, E. (2007). Targeting acetylcholinesterase to treat neurodegeneration. *Expert opinion on therapeutic targets*, 11(2), 161-179.
- Höhn, A., Tramutola, A., & Cascella, R. (2020). Proteostasis failure in neurodegenerative diseases: focus on oxidative stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020(1), 5497046.
- Işık, B. & Köse, F. (2022). SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL TARTIŞMALAR. Duvar kitabevi
- İnanır, C., & Ekici, L. (2020). Eksozomlar: Kompozisyonları, Biyolojik Fonksiyonları ve Biyoaktif Bileşiklerin Taşınmasındaki Potansiyelleri. *Akademik Gıda*, 18(4), 421-432.
- Johnson, J., Mercado-Ayon, E., Mercado-Ayon, Y., Dong, Y. N., Halawani, S., Ngaba, L., & Lynch, D. R. (2021). Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases. *Archives of biochemistry and biophysics*, 702, 108698.
- Kanlı, A. (2023). RNA METİLYASYONU MODİFİKASYONLARININ KANSER BİYOLOJİSİNDEKİ ROLÜ. *SAĞLIK & BİLİM 2022: Güncel Tıp-IV*, 219.
- Kaşıkcı, M., Eroğul, Ö., Örenç, P., Köprübaşı, S., Tüfek, M., Genççağa, T., ... & Özkaya, D. (2023). Oftalmolojide Güncel Yaklaşımlar. *Livre de Lyon*.

- Ketabforoush, A. H. M. E., Chegini, R., Barati, S., Tahmasebi, F., Moghisseh, B., Joghataei, M. T., ... & Azedi, F. (2023). Masitinib: The promising actor in the next season of the Amyotrophic Lateral Sclerosis treatment series. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 160, 114378.
- Kim, S., Kim, D. K., Jeong, S., & Lee, J. (2022). The common cellular events in the neurodegenerative diseases and the associated role of endoplasmic reticulum stress. *International journal of molecular sciences*, 23(11), 5894.
- Lamprey, R. N., Chaulagain, B., Trivedi, R., Gothwal, A., Layek, B., & Singh, J. (2022). A review of the common neurodegenerative disorders: current therapeutic approaches and the potential role of nanotherapeutics. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1851.
- Luo, F., Sandhu, A. F., Rungratanawanich, W., Williams, G. E., Akbar, M., Zhou, S., ... & Wang, X. (2020). Melatonin and autophagy in aging-related neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7174.
- Mallucci, G. R., Klenerman, D., & Rubinsztein, D. C. (2020). Developing therapies for neurodegenerative disorders: insights from protein aggregation and cellular stress responses. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 36(1), 165-189.
- Mantri, S., Fullard, M., Gray, S. L., Weintraub, D., Hubbard, R. A., Hennessy, S., & Willis, A. W. (2019). Patterns of dementia treatment and frank prescribing errors in older adults with Parkinson disease. *JAMA neurology*, 76(1), 41-49.
- Monzio Compagnoni, G., Di Fonzo, A., Corti, S., Comi, G. P., Bresolin, N., & Masliah, E. (2020). The role of mitochondria in neurodegenerative diseases: the lesson from Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Molecular neurobiology*, 57, 2959-2980.
- Moujalled, D., Strasser, A., & Liddell, J. R. (2021). Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases. *Cell Death & Differentiation*, 28(7), 2029-2044.
- Muddapu, V. R., Dharshini, S. A. P., Chakravarthy, V. S., & Gromiha, M. M. (2020). Neurodegenerative diseases—is metabolic deficiency the root cause?. *Frontiers in neuroscience*, 14, 213.

- Ozturk, A. Periodontal Hastalıkların Alzheimer Hastalığı Üzerine Etkileri: Literatür Taraması. *Sağlık Bilimlerinde Değer*, 14(2), 292-298.
- Park, H., Kam, T. I., Dawson, T. M., & Dawson, V. L. (2020). Poly (ADP-ribose)(PAR)-dependent cell death in neurodegenerative diseases. *International review of cell and molecular biology*, 353, 1-29.
- Pathak, N., Vimal, S. K., Tandon, I., Agrawal, L., Hongyi, C., & Bhattacharyya, S. (2021). Neurodegenerative disorders of alzheimer, parkinsonism, amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis: an early diagnostic approach for precision treatment. *Metabolic Brain Disease*, 1-38.
- Peng, C., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. Y. (2020). Protein transmission in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*, 16(4), 199-212.
- Rebas, E., Rzajew, J., Radzik, T., & Zylinska, L. (2020). Neuroprotective polyphenols: a modulatory action on neurotransmitter pathways. *Current neuropharmacology*, 18(5), 431-445.
- Reichert, C. O., de Freitas, F. A., Sampaio-Silva, J., Rokita-Rosa, L., Barros, P. D. L., Levy, D., & Bydlowski, S. P. (2020). Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(22), 8765.
- Ruz, C., Alcantud, J. L., Vives Montero, F., Duran, R., & Bandres-Ciga, S. (2020). Proteotoxicity and neurodegenerative diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(16), 5646.
- Slanzi, A., Iannoto, G., Rossi, B., Zenaro, E., & Constantin, G. (2020). In vitro models of neurodegenerative diseases. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 328.
- Şengül, F., Çakır, M., Öztürk, B., Çakmak, A., vd. (2021). Sarı Kantaron'a Dair (*Hypericum Perforatum* L.): Morfoloji, Etki Mekanizmaları, Aktivite, Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimlerinin İncelenmesi. *Doğal Yaşam Tıbbi Dergisi*, 3(1), 1-37.
- Taşkın, Z. (2023). Multipl skleroz hastalığı etiyopatogenezinde, İnsan Endojen Retrovirüs-W (HERV-W)'nin rolü.
- Xu, H., Shi, X., Li, X., Zou, J., Zhou, C., Liu, W., ... & Shi, L. (2020). Neurotransmitter and neuropeptide regulation of mast cell function: a systematic review. *Journal of Neuroinflammation*, 17, 1-15.

Yang, Z., Zou, Y., & Wang, L. (2023). Neurotransmitters in prevention and treatment of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3841.



ISBN: 978-625-367-777-0