

# NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE SUMO

## *NEURODEGENERATIVE DISEASES AND SUMO*

**Ulaş Ay, Melis Şen, Ece Akbayır, Erdem Tüzün, Cem İsmail Küçükali**

Sinirbilim Anabilim Dalı, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi,  
İstanbul, Türkiye

**Sorumlu Yazar :** Cem İsmail Küçükali

**Yazışma adresi :** Sinirbilim Anabilim Dalı,

Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü,

İstanbul Üniversitesi Vakıf Gureba Cad.

Çapa, Fatih 34390, İstanbul/Türkiye

**E-mail adres :** cemsmile@gmail.com

## ÖZET

Bu derlemede nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde önemi gittikçe daha da artan SUMO (Small ubiquitin-like modifiers) proteinlerinin hastalıkların mekanizmasındaki işlevleri üzerinde durulacaktır. SUMO proteinleri hücrel proseslerde önemli ölçüde rol oynamaktadır. SUMO ailesinden (memelilerde dört farklı SUMO tanımlanmıştır: SUMO1, SUMO2, SUMO3, SUMO4) herhangi birinin hedef proteinlerdeki lizin kalıntılarıyla oluşturdukları geri dönüşümlü kovalent bağlar sumolasyon işlemi olarak bilinmektedir ve sumolasyon döngüsünde meydana gelen bozulmalar birçok nörolojik bozukluk ile ilişkilendirilmiştir. Huntingtin, ataksin-1, tau ve  $\alpha$ -sinükleinin SUMO substratları olarak tanımlanması sumolasyon ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişkiyi destekler yöndedir. Bu derleme kapsamında ilk önce SUMO proteinleri ve sumolasyon hakkında bilgi verilecek daha sonra nörodejeneratif hastalıklardan poliglutamin bozukluğuyla ilişkili hastalıkların, nöronal intranükleer inklüzyon hastalığının, Parkinson hastalığının ve Alzheimer hastalığının SUMO proteinleri ile olan ilişkisine yönelik güncel bilgiler aktarılacaktır.

**Anahtar kelimeler:** SUMO ve sumolasyon, Poliglutamin hastalıklar, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı.

## ABSTRACT

*In this review, it will be focused on the functions of SUMO (Small ubiquitin-like modifiers) proteins, which are increasingly important in the pathophysiology of neurodegenerative diseases, on the disease mechanisms. SUMO proteins play a crucial role in cellular processes. Recyclable covalent bonds created by one of SUMOs' (in mammals are defined as SUMO1, SUMO2, SUMO3, SUMO4) lysin remains from target proteins and impairments in the sumoylation cycle are associated with many neurological disorders. The identification of Huntingtin, ataxin-1, tau and  $\alpha$ -synuclein as SUMO substrates leads to an association between sumoylation and neurodegenerative diseases. In the scope of this review, firstly informations about the SUMO proteins and sumoylation will be explained, thereafter informations on relations between SUMO proteins and neurodegenerative diseases related to polyglutamine disorder related diseases, neuronal intranuclear inclusion disease, Parkinson's disease and Alzheimer's disease will be given.*

**Keywords:** SUMO and sumoylation, Polyglutamine diseases, Alzheimer diseases, Parkinson's disease.

## GİRİŞ

Translasyon sonraki modifikasyonlar protein stabilitesinin sağlanması ve hücre dışı uyarılara cevap için hızlı ve geri dönüşümlü araçlardır (1; 2). Varlığından yakın zamanda haberdar olunan SUMO proteinleri ve translasyon sonrası modifikasyon işlemi olan sumolasyon döngüsü hücre için önemli görevler üstlenmektedir. Sumolasyon döngüsünde meydana gelen anormallikler hem merkezi hem de periferik sinir sistemi açısından ilgi çekici ve araştırılır hale gelmiştir. SUMO proteinleri ile merkezi sinir sistemini tutan nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişkinin ortaya çıkması bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmasına yol açmıştır.

Nöronal yollarda ortaya çıkan bozulmalar nörodejeneratif hastalıkların da içinde olduğu birçok hastalığa sebep olmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar ilerleyici nöron kaybıyla karakterize olan ve klinikte motor bozukluklar, konuşma bozuklukları, kognitif bozulmalar gibi çeşitli tablolar ortaya çıkarmaktadır. Nörodejeneratif hastalıkların mekanizmalarının daha iyi anlaşılması için nörobiyolojik temelde yapılan çalışmaların önemi çok büyüktür.

Bu sebeple SUMO proteinleri ve nörodejeneratif hastalıklarla arasındaki ilişkiye yönelik yapılan güncel çalışmaların derlenmesinin, yapılacak yeni çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir. Bu derleme kapsamında ilk önce SUMO ve sumolasyon döngüsüne ilişkin genel bilgi verilecek, daha sonra nörodejeneratif hastalıklardan poliglutamin bozukluklarının (Huntington hastalığı, Denatorubro-Pallidoluysian Atrofi, Spinobulbar Musküler Atrofi ve Spinocerebellar Ataksi), Nöronal İntranükleer İnklüzyon hastalığının, Parkinson hastalığının ve Alzheimer hastalığının SUMO ve sumolasyon ile olan ilişkisine yer verilecektir.

## 1. SUMO ve SUMO-NÖRODEJENERASYON İLİŞKİSİ

### 1.1. SUMO ( Small Ubiquitin-Related Modifier) ve Genel Özellikleri

1996 yılında keşfedilen SUMO, maya, nematod, meyve sinekleri ve memeliler dahil birçok ökaryotik hücre sistemlerinde eksprese edilmektedir.

SUMO proteinleri ile ubiquitin proteinleri görev ve üç boyutlu yapı bakımında benzerlik göstermektedir. SUMO ve ubiquitin %18 oranında sekans benzerliğine sahiptir.

SUMO proteinlerinin substratı çoğunlukla intrasellüler proteinlerdir ve SUMO proteinleri substratlara izopeptit bağı ile bağlanarak birçok biyokimyasal olaylarda görev alırlar (3). Bağlanma ile birlikte substratlarının hücrelerdeki lokalizasyonunu denetleyerek, proteinlerin stabilitesini ve aktivitelerini arttırırlar. Ayrıca SUMO proteinleri hücre homeostazisinde, transkripsiyonel aktivite kontrolünde, replikasyonda inflamasyon ve stres gibi savunma yanıtında ve gen ekspresyonunun regülasyonunda görevlidir (3; 4).

Memelilerde SUMO çeşitleri; SUMO1, SUMO2, SUMO3, SUMO4 şeklinde sınıflandırılmaktadır (4). SUMO1, 2, 3 geniş doku dağılımı gösterir, ancak SUMO4 daha yoğun olarak böbrek, lenf ve dalakta bulunur (5). Moleküler açıdan en çok SUMO2 ile SUMO4 ve SUMO2 ile SUMO3 homoloji gösterirken; fonksiyonel açıdan ise SUMO1 ile SUMO4 benzerdir (3). SUMO-1, ubiquitin bağlanması ve çeşitli hücre substratlarla kovalent bağ oluşturmada görevlidir ve bazı substratların SUMO-1 proteininin modifikasyonu transkripsiyonel aktiviteleri düzenlerken, bazı substratların SUMO-1 modifikasyonu ise hücre konumu etkilemektedir (6). SUMO-2/3'ün ise çevresel strese karşı hücrenin verdiği yanıtta görevli olduğu düşünülmektedir (7).

SUMO proteinleri, görev yapmadığı durumlarda inaktiftir ve SUMO genlerinden ekspresyonu da inaktif öncül moleküller şeklinde olmaktadır. SUMO proteinleri hücre bir uyarı varlığında aktive olmaları için E1 enzime (aktive edici enzim) ihtiyaç duyarlar. E1 enzimiyle aktive olan SUMO'ların hedef proteinler ile bağ yapabilmeleri için E2 (konjuge edici enzim, Ubc9) enzimi devreye girer ve E3 (Ligaz) enzimi ile SUMO hedef proteine bağlanır. SUMO proteininin sumolasyon etkisi sona erince SENP enzimleri ile SUMO ve hedef protein ayrılır (3). Memeli hücre sistemlerinde çok sayıda SENP enzimi bulunur ve her bir enzimin görevi farklıdır. Örneğin SENP1 ve SENP2, SUMO'nun hücre olgunlaşmasından ve SUMO1 ve SUMO2/3 proteinlerinin substratlarından ayrılmasında görevliken, SENP 3/5,

monomerik yapılı SUMO2/3 proteinlerinin substratlarından ayrılmasında görevlidir. Son olarak SENP 6/7 ise, SUMO 2/3 protein zincirlerinin düzenlenmesinde görevlidir (8).

Posttranslasyonel modifikasyonlardan biri olan sumolasyon ise, SUMO proteinlerinin hedef proteinlerdeki lizin grupları ile oluşturdukları geri dönüşümlü kovalent bağlardır (3; 9). Ayrıca çok sayıdaki proteinin SUMO'larla kovalent olmayan bağlar da yapabilmektedir. Bu non-kovalent bağlanmalarda SIM (Sumo interaction motif) adı verilen aracı moleküllerin görev aldığı bulunmuştur. SIM aracılığı ile oluşan bağlar özellikle sinir hücrelerine ait proteinlerde ve sinaptik proteinlerde bulunmaktadır (10). Sumolasyon hücre sağkalımı için önemlidir. SUMO proteinleri sumolasyon ile biyokimyasal fonksiyonlarını yerine getirmektedir (3).

## 1.2. SUMO ve Nörodejenerasyon İlişkisi

Nörodejeneratif hastalıklar sinir hücrelerinin ve beyin bölgelerinin ilerleyici kaybı ile seyreden ve bu kayba bağlı olarak sinir sistemi fonksiyonlarının yitimine neden olan bir grup hastalıktır. Genel olarak nörodejeneratif hastalıklardaki ortak tablo, hastalık sürecinde patolojik roldeki hatalı katlanmış proteinlerin birikimidir (11).

Merkezi ve periferik sinir sistemlerinde sumolasyonun hedef proteinleri ve sonuçları, son yıllarda giderek artan bir ilgi odağı haline gelmiştir (1).

Protein agregasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, RNA transkripsiyonu ve metabolizması gibi nörodejenerasyon süreçlerinde rol oynayan olaylar genelde sumolasyondan etkilenir. SUMO proteinlerinin işlevi olan sumolasyonun varsayılan "protein çözünürlüğü artırıcı" fonksiyonu, protein agregasyonunun düzenlenmesinde ve nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, a-synuclein, DJ-1, Huntingtin ve STAT1 üzerinde SUMO'nun protein çözünürlüğünün doğrudan etkileri gösterilmiştir (12). SUMO proteinleri, çoklu sistem atrofisi, Huntington hastalığı ve diğer ilgili poliglutamin bozuklukları gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda inklüzyonlar içinde tespit edilmiştir. Buna ek olarak, özellikle bu nörolojik hastalıklarda rol oynayan birkaç protein SUMO hedefleri olarak tanımlanmıştır (2).

## 2. POLİGLUTAMİN BOZUKLUKLAR ve SUMO

Poliglutamin (polyQ) bozuklukları, protein ekspresyonunda toksik glutamin tekrarlarıyla karakterize nörodejeneratif bir bozukluktur. PolyQ tekrarlarının sayısı 35-300 arasında değişmekte olup bunun sonucunda çeşitli nörolojik hastalıklar meydana gelmektedir. Bu bozuklukların birbirinden çok farklı klinik ve nöropatolojik özellikleri olmasına rağmen polyQ içeren proteinlerin anormal derecede birikmesi ve nöronlarda sitoplazmik ve/veya intranükleer inklüzyonların oluşması ortak özellikleri olarak bir arada ele alınmalarını gerektirmiştir (1; 2; 13).

PolyQ birikimine bağlı olarak ortaya çıkan nörodejenerasyonda çok sayıda SUMO hedefi öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalar çeşitli polyQ bozukluklarındaki inklüzyonlarda SUMO'nun varlığı olduğu yönündedir ve halen bu konu üzerine oldukça fazla araştırma yapılmaktadır (2). Bu bölümde SUMO ile ilişkisi olduğu üzerine çokça kanıt sunulan Huntington Hastalığı (HD), *Dentatorubral-Pallidoluysian Atrofi* (DRPLA), Spino-bulbar Musküler Atrofi (SBMA) ve Spinoserebellar Atrofi (SCA) incelenecektir.

### 2.1. Huntington Hastalığı ve SUMO

Huntington hastalığı (HD), striatumun nöronlarının kademeli olarak atrofisi ile karakterize edilen kalıtsal, progresif, nörodejeneratif bir hastalıktır (1). HD ve SUMO üzerine yapılan çalışmalar sonucunda HD'ye yol açan Huntingtin (Htt) proteininin patojenik bir parçasının 6., 10. ve 15. N-terminal lizinlerinde SUMO1 tarafından modifiye edildiği bulunmuştur (12; 14).

Nöronal hücre dizisindeki kalıcı, hidrolize edilemez Htt-SUMO konjügasyonunun ekspresyonu Htt aracılı transkripsiyonel baskılanmayı arttırmış ve böylece potansiyel olarak toksik oligomerlerin seviyelerinde artış meydana gelmiştir (2; 14).

SUMO1 konjügasyon bölgeleri Htt peptidinin N-terminal bölgesi içinde bulunmaktadır ve ubikitin için hedeflenen lizin tortuları ile çakışmaktadır. SUMO ve ubikitininin Htt'de hedef lizinleri paylaştığı göz önüne alındığında Htt, sumolasyon ve ubikitinasyon arasındaki denge, hastalıklı beyinde Htt'nin stabilitesi, çokluğu ve fonksiyonundan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (1; 15).

## 2.2. Dentatorubral-Pallidoluysian Atrofi ve SUMO

Dentatorubral-Pallidoluysian Atrofi (DRPLA) klinikte ataksi, motor işlev bozuklukları, demans ve nöbetler gibi semptomlarla görülen ailesel, progresif, nörodejeneratif bir hastalıktır. DRPLA'da mutasyona neden olan atrofin-1 proteinindeki bir polyQ ekspansiyonu tespit edilmiştir. Atrofin-1 nöronların hem nükleer hem de sitoplazmik bölümlerinde bulunur. Fonksiyonu henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da atrofin-1, nükleer ko-represörlerden oluşan bir ailenin üyesidir (1).

Atrofin-1 bir SUMO1 substratı olarak tanımlanmıştır (16). PC12 hücrelerinde yabancı tip SUMO1'in polyQ-atrofin-1 ile birlikte ekspresyonu, nükleer agregatların oluşumunu ve apoptozu hızlandırdığı tespit edilmiştir (17). Tersine polyQ-atrofin-1 agregatları azaltılmış ve polyQ-atrofin-1 ile eşleşemeyen SUMO1'in birlikte sentezlenmesiyle birlikte aynı sistemde hücre canlılığı artmıştır (18).

Bu sonuçların çeşitli mekanizmalara neden olabileceği düşünülmektedir. Sumoillenmiş polyQ-atrofin-1'in anormal şekilde trafiğe kapatıldığı ve/veya sumoillenmiş proteinin sekestrasyonunun nükleer kümelenmeyi desteklediği en akla yatkın görüş iken, başka bir açıklama da SUMO'nun proteazom aracılı olumsuz etkilenme ile bozulması veya rekabet etmesi ve yine sumoillenmiş polyQ-atrofin-1'in toplanmasını sağladığı yönündedir (1).

## 2.3. Spinobulbar Musküler Atrofi ve SUMO

Spinobulbar Musküler Atrofi (SBMA), sumolasyon ve ubiquitinasyon arasındaki etkileşimin örneğini sağlayan androjen reseptöründeki (AR) patojenik polyQ genişlemesinden kaynaklanan, X'e bağlı nöromusküler ve endokrin bir hastalıktır (1). AR hem transkripsiyon faktörü olarak hem de sinyal proteinleri olarak işlev gören ve bir dizi hücrel işlemin başlamasını sağlayan bir nükleer hormon reseptörüdür (18).

SBMA'ya dahil olan mutant protein *Drosophila*'da modellenmiş AR'in patojenik polyQ fragmentidir. Bu mutasyon nükleer ve sitoplazmik agregat ile birlikte ilerleyici nörodejenerasyona neden olmaktadır (1; 2; 12; 19). SUMO aktive edici enzim (E1) alt birimi olan Uba2'nin katalitik olarak aktif

olmayan bir formunun ekspresyonu, sineklerde göz pigment hücrelerinin kaybolmasıyla başlayan dejenerasyonu büyük ölçüde arttırmıştır (19).

AR'in sumolasyonunun polyQ aracılı agregasyonu önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (20). Yapılan başka bir çalışmada yabancı tipli AR'in sumoillenmesi sonucu oluşan sumoillenmiş formun transkripsiyonel aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (21).

Bunlara ek olarak bozulmuş polyQ AR sumolasyonunun transkripsiyonel aktiviteyi arttırdığı, egzersiz dayanıklılığını ve kas atrofisini kurtardığını ve sağkalımı uzattığını ortaya çıkaran başka bir çalışma da mevcuttur (22).

## 2.4. Spinoserebellar Ataksiler ve SUMO

Spinoserebellar Ataksiler (SCA), yürüyüşün eşgüdümünde yavaş yavaş ilerleyen kusurlarla karakterize, baskın biçimde kalıtsal, ilerleyici nörodejeneratif bozuklukların bir üyesidir ve sıklıkla ellerin, konuşmanın ve göz hareketlerinin zayıf koordinasyonu ile ilişkilendirilir. Serebellar Purkinje katmanının dejenerasyonunu SCA'ların en belirgin özelliğidir. Bir grup fosfo proteini olan ataksinlerde polyQ ekspansiyonu bir çok SCA bozukluğunda hastalık oluşturan mutasyon olarak tanımlanmıştır (1; 2; 12).

Ueda ve ark. (2002) insan hastaların korteksinde ve SCA1 transgenik farelerde sumoillenmiş proteinlerde bir artış göstererek SUMO modifikasyonu ve SCA arasında bir bağ olduğunu ileri sürmüştür (23). SUMO ve sumolasyon enzimlerinin (Ubc9) aşırı ekspresyonu poliaklaklin-1'in toplanmasını arttırdığı ve mutant ataksinin SUMO modifikasyonunun toksisitesini arttırdığı düşünülmektedir. Oksitadif stres hem yabancı tip hem de mutant ataksin-1'in sumolasyonunu başlatır. Ayrıca polyQ ataksin-1 agregasyonunun düzenlenmesinde fosforilasyon ve sumolasyon arasında ilişkinin önemli olduğu fikri ortaya atılmıştır (24).

Yapılan çalışmalar SCA7 ile sumolasyon arasında da bir bağ olabileceğini göstermiştir. Ataksin-7'nin hem hücre kültürü hem de hasta SCA7 dokularında SUMO1 ve 2 tarafından modifiye edildiğini ve SUMO'nun ataksin-7 agregasyonunu düzenleyen rolü olduğu ileri sürülmüştür (25).

### 3. NÖRONAL İNTRANÜKLEER İNKLÜZYON HASTALIĞI ve SUMO

Nöronal İntranükleer İnküzyon Hastalığı (NIID), ataksi ile karakterize, nöronal çekirdeklerde inküzyon oluşumu ile ortaya çıkan nadir bir nörodejeneratif bozukluktur. NIID patolojisinin tanımlayıcı bir özelliği neredeyse tüm merkezi, periferik ve otonomik nöronlarda çözünmeyen intranükleer inküzyonların varlığıdır. CAG çoklu tekrarlarına ilişkin hiçbir kanıt olmamasına rağmen histopatolojisi polyQ ile ilişkili bozukluklarla bazı ortak komponentler paylaşmaktadır (1; 2; 12).

İnsandan alınan numunelerden elde edilen immünohistokimyasal veriler SUMO'nun NIID nöropatolojisinde rol oynadığını göstermiştir. SUMO-1'in immün boyaması sonucunda akraba dışı evlilikler ve juvenil NIID'nin yanı sıra sporadik NIID'de de inküzyonlarında var olduğu ortaya çıkmıştır (26; 27; 28). Nöronlarda bulunan inküzyonlar adipositler, fibroplastlar ve ter bezi hücrelerinde de bulunmaktadır. Tüm bu intranükleer inküzyonlar anti-ubikitin ve anti-SUMO1 antikoru için pozitif boyanma sergilemektedir (29).

NIID patolojisinde spesifik SUMO substratları belirlenmemiş olmakla birlikte, NIID agregatlarının önemli protein bileşenleri üzerine yapılan çalışmalar SUMO hedeflerinin kimliğinin aydınlatılmasında yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Transkripsiyon ko-represörü histon deasetilaz HDAC4, bir SUMO E3 ligazı olarak işlev görmek üzere önerilmiştir ve bu nedenle NIID agregatlarında SUMO'nun varlığından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (1; 28; 30).

SUMO'nun NIID agregatlarına katkıda bulunabileceği diğer bir potansiyel hedef proteozom aracılı bozunumda rol oynayan promiyelositik lösemi (PML) nükleer cisimleridir (NB). Sporadik ve ailesel NIID vakalarından alınan örneklerde nöronal intranükleer inküzyonların SUMO1 ve ubikitinle birlikte PML içerdiğini göstermiştir (28).

SUMO ve/veya proteozom aracılı protein bozunumundaki bir kusurun NIID inküzyonlarının oluşumunu ortaya çıkarabileceği, normal hücrel işlemlerin bozulacağı ve nöronal kaybı arttırabileceği düşünülmektedir (2).

### 4. PARKİNSON HASTALIĞI ve SUMO

Parkinson hastalığı (PD), merkezi sinir sisteminin dünyada ikinci sırada görülen dejeneratif bozukluğudur. En sık görülen hareket bozukluğudur ve striatuma yansıyan substantia nigra'daki ilerleyici dopaminerjik nöron kaybından kaynaklanır (31).

PD vakalarının çoğunun sporadik olmasına rağmen, birkaç gen, hastalığın kalıtsal formlarıyla da ilişkilendirilmiştir.

İlişkilendirilen genlerden üçü olan  $\alpha$ -sinüklein, DJ-1 ve parkin aynı zamanda SUMO için hedef proteinlerdir. Bu bilginin varlığı PD'nin altında yatan moleküler mekanizmalarda sumolasyonun rolünün önemini göstermiştir (32).

SUMO ve sumolasyon ile ilişkilendirilen ve PD'de rol oynayan genlerden ilki olan  $\alpha$ -sinüklein, sinaptik veziküllerin sinapstaki hücre zarı ile füzyonuna aracılık ederek SNARE proteinlerinin katlanmasını sağlayarak, moleküler şaperon olarak presinaptik membran trafiğinde görevli olabileceği gösterilmiştir (33).  $\alpha$ -sinükleinin missense, dublikasyon ve triplikasyon mutasyonları sonucu oluşan mutant formları geç başlangıçlı PD, demans ve Lewy cisimcikleri birikimi ile ilişkilidir (32). Taşıma için gerekli olan endozomal sıralama kompleksi (ESC-RT) aracılığıyla MSS'deki ekstrasellüler veziküller için gerekli olan  $\alpha$ -sinüklein sıralamasının sumolasyon ile düzenlendiği belirtilmiştir (34).

$\alpha$ -sinüklein 2006 yılında Dorval ve Fraser tarafından bir SUMO1 substratı olarak tanımlanmıştır ve SUMO1 PD hastalarının beyinlerinde Lewy cisimlerinde de bulunmuştur (1). Araştırmacılar sumolasyonun etkisi üzerine yaptıkları çalışmalarda *in vitro* fibril oluşumu ve inküzyon oluşumunu ele almışlardır. Çalışmanın bulguları, küçük bir oranda sumolasyona uğramış  $\alpha$ -sinükleinin fibril oluşumunu büyük ölçüde geciktirdiğini ve sumolasyonun polimerizasyonu veya proteinlerin toplanmasını nasıl engelleyebileceğini göstermiştir. Bu bulgular neticesinde; sumolasyonun genel bir çözünürlük arttırıcı olabileceği ve inküzyonu etkisiz hale getirebileceği, bir zincir sonlandırıcı olarak davranabileceği ve SUMO proteininin eklendiği proteinlerin degradasyonunu önleyebileceği ve hedef proteinlerin uygun protein katlanmasını sağlayacak şaperon görevini görebileceği gösterilmiştir (35).

Weetman ve arkadaşlarının yaptıkları fare modellemesi temelli bir çalışmada, yaşa bağlı olarak SUMO ve  $\alpha$ -sinüklein düzeyleri incelenmiştir. Fare modelinde hem yaşlı hem de erişkin farelerde rotenon lezyonlu hemisferde  $\alpha$ -sinüklein ve SUMO1 seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir. Yaşlı farelerde SUMO1'de az bir artış ve  $\alpha$ -sinükleinde ise daha fazla artış olması, SUMO seviyesi değişiminin yaşla bağlantılı olabileceğini düşündürmüştür (1). Ayrıca araştırmacıların yaptığı bir diğer çalışmada ise, SUMO içeren glial hücrelerde SUMO-1'in lizozomlarla ilişkisi tespit edilmiştir. Buna ek olarak, rotenon kemirgen modellerinde SUMO-1'in, intrasellüler a-syn cisimleri etrafında kümelenmiş olan lizozomlarla ilişkili olduğu bu-lundu. (35).

Oh, Kim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise polikomb proteini (hPc2) SUMO E3 ligazı olarak işlev gördüğü ve  $\alpha$ -sinükleinin sumolasyonunu kolaylaştırarak proteozom inhibitörü (MG-132) ile muamele edilen fibroblastlarda toplanmasını teşvik ettiği tespit edilmiştir. Bu şekilde kümeleşen  $\alpha$ -sinükleinin ise staurosporin kaynaklı hücre ölümünü azalttığı görülmüştür. Krumova ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise,  $\alpha$ -sinükleinin lizin 96 ve 102 rezidülerinde meydana gelen mutasyon sonucu (lizin yerine arginin gelmesi) sumolasyonun azaldığı ve buna bağlı olarak agregasyona eğilimin ve sitotoksitenin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmadan yola çıkarak sumolasyonun agregasyona eğilimi olan proteinlerin çözünürlüğünü arttırdığı gösterilmiştir (1).

PD'de SUMO ve ubiquitin sistemleri ile ilgili olan diğer bir protein parkindir ve SUMO1 ile kovalent olmayan bağlarla etkileşimdedir. Bu etkileşim parkinin ubiquitin-ligaz aktivitesinin negatif geri besleme döngüsünü arttırıcı şekildedir. Ubiquitin yolağında ise bir SUMO E3 ligazıdır; E3 ligazı olan RanBP2'nin ubiquitinasyonuna ve böylece degradasyonuna neden olur (1). Ek olarak parkin seçici olarak SUMO1'e bir SIM (SUMO etkileşim motifi) bağımlı şekilde bağlanır. Bu etkileşimin, kendiliğinden yer değiştirme ve parkinin çekirdeğe translokasyonunda artışa neden olduğu bildirilmiştir (32; 35). Parkinin sumolasyonu, substrat olan parkinin ubiquitinasyonunu azaltır ve mitokondriyal rekrutman için mevcut olan parkin miktarını azaltabilir (32).

SUMO ile transkripsiyonel regülasyon modülasyonunun PD'nin nöropatolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (31; 32). Oksidatif strese tepki ile ilgili olan bir dizi genin transkripsiyonunun düzenlenmesinde görevli olan DJ-1 geni de SUMO substratı olarak tanımlanmaktadır (1). DJ-1 geninin tam fonksiyonunu gösterebilmesi için uygun koşullarda sumolasyonu gereklidir. Ancak yanlış sumolasyona uğramış DJ-1 proteini çözünmez hale gelir ve bu çözünmeyen formdaki DJ-1 proteinin bir kısmı mitokondride lokalize olur ve böylece proteozom aracılı yıkıma karşı daha duyarlı olur (32). Ayrıca PD'nin başlangıcı SUMO E3 ligazlarıyla etkileşime giren DJ-1 fonksiyonunun kaybıyla bağlantılıdır (1). DJ-1 fonksiyonundaki SUMO yolağının önemi iki DJ-1 mutantının tanımlanmasıyla desteklenir. Bunlardan ilki; K130 rezidüsündeki SUMO alıcı lizin mutasyona uğramasıdır ve bu mutasyon sonucunda DJ-1'in hücre büyümesi ve anti-UV ile indüklenen apoptoz gibi özelliklerinin kaybı gözlemlenmiştir (1; 32). İkincisi ise PD vakalarında görülen L166P mutasyonudur ve DJ-1'in çoklu veya poli-sumolasyonuna neden olur (32; 35). DJ-1'in bu mutant formunun kararsız olduğu ve kısmen ubiquitin-proteozom sistemi ile bozunduğu bildirilmiştir (1). Buna ek olarak DJ-1, sumolasyon mekanizmasının ana bileşenleri ile etkileşimi aracılığı ile global SUMO-1 modifikasyonunu bastırır. Özellikle DJ-1, PSF gibi sumo yüzeylerine erişimini engelleyebilir. DJ-1 aynı zamanda PSF'nin sumolasyonunu inhibe ederek tirozin hidroksilazın (TH) sentezlenmesini de yükseltir. Bu nedenle, DJ-1'in inaktivasyonu, TH'nin azaltılmış bir ifadesi ve L-DOPA'nın (L-3, 4 dihidroksifenilalanin) üretimiyle sonuçlanır ve bu da, dopamin sentezinin bozulmasına ve dolayısıyla PD gelişimine neden olur.

Bu sonuçlara bakılarak mutantların hedef lizin tortuları üzerinde polisumolasyonu ya da normal koşullar altında sumolasyona uğramamış tortular üzerinde anormal olarak sumolasyona uğramış olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla L166P mutantının yanlış sumolasyonu, protein çözünürlüğünde azalışa neden olması sonucu DJ-1'in toplanmasına yardımcı olabileceği ve DJ-1'in çözünürlüğünün azalması sonucu ise proteozomun protein bozunumunda artışa neden olabileceğini düşündürmektedir (1).

Mitokondrinin dış membranında bulunan madde-lerin giriş ve çıkışını düzenleyen sistolik GTPaz dinamin bağımlı protein (Drp-1) mitokondri füzyonunu sağlar ve bu proteinin sumolasyonu PD patogenezi ile ilişkilendirilmiştir. Drp-1, kaudat putamende bulunan dopaminerjik terminallerin hayatta kalmaları için aksonlarını korumasında gereklidir. Örneğin Drp1'in kaybı nigrostriatal dopaminerjik nöronların tercihli ölümüne katkıda bulunabilecek mitokondrial füzyonda bozulmaya neden olur. Drp1, SUMO-konjugasyon enzimi ile çoklu bölgelerde etkileşime girer ve tüm SUMO izoformları tarafından SUMO modifikasyonunun doğrudan bir hedefidir. SUMO-1'in aşırı sentezlenmesi, Drp1'i bozulmadan korur ve mitokondriyal fisyonu gerçekleştirebildiği mitokondriyal yüzey üzerinde daha stabil ve aktif bir Drp1 havuzu oluşturur. SUMO1'in aracılık ettiği Drp1 modifikasyonu, SENP2 tarafından kontrol edilir ve bozulması, Drp1'in artmış sumolasyonu ve ardından mitokondriyal parçalanma yoluyla nörodejenerasyona neden olur. Ayrıca SUMO-2/3 tarafından Drp1'in sumolasyonu, mitokondriyal lokalizasyonunu azaltır ve strese adaptif koruyucu bir yanıt olarak apoptozu düşürür (1,35).

### 5. ALZHEİMER HASTALIĞI ve SUMO

Alzheimer hastalığı (AD) kronik demansın yaşlılarda en sık görülen nedenidir. İlerleyici bir nörodejeneratif hastalık olarak tanımlanır ve amiloid-beta (A $\beta$ ) içeren plaklar ve mikrotübüle bağlı protein tau içeren nörofibriler yumrular oluşmasıyla karakterizedir. Bunlara ek olarak nöroinflamasyon da hastalığın özellikleri arasındadır. Son yıllarda astrositlerin de hastalıkla ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır.

AD'nin başlangıcı bilişsel işlevlerin progresif bir şekilde zamanla gerilemesi ile bellekte bozukluklar, dil, tanıma ve hareketlerin yapılamaması ile karakterizedir (36). Histopatolojik olarak iki belirteci vardır ve bunlar amiloid beta (A $\beta$ ) plakları ve nörofibriler yumaklardır. Bu iki olayın kombinasyonu nöronal dejenerasyona ve hücre ölümüne neden olur. Hastalık temporal, frontal ve parietal loblar da dahil olmak üzere beyinde yaygın bir atrofiye neden olur (37). Hastalığın moleküler mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak yapılan bazı çalışmalar A $\beta$  plak birikiminin sürece yol gösterdiğini söylemektedir ve buna ek

olarak glial hücrelerin patogenezi nöroinflamasyonu desteklediğini düşündürmektedir (36).

Genom-boyu yapılan bir çalışmada, bir SUMO ile ilişkili gen ve sporadik geç başlangıçlı AD'deki varyasyonlar arasında bir bağ bulunmuştur (38). Bulunan bu bağ; SUMO aktive edici enzim altbirim 2 (SAE2)'nin, bir homologuna eşlenen kromozom 6'da tek nükleotid polimorfizm (SNP)'nin, çoklu bağımsız örneklem setlerinde AD ile anlamlı derecede ilişkisidir. SUMO enzimi olan proteaz SENP3 ise, mikroarray çalışmaları ile tespit edilmiş ve sporadik AD hastalarının inferior parietal loblarında değişmiş ekspresyonlara sahip olduğu görülmüştür (39). AD ile ilişkili üçüncü SUMOlaşım proteini ise SUMO konjugasyon proteini olan Ubc9'dur (2). Geç başlangıçlı AD hastaları ile yapılan çalışmada, intron 7 üzerindeki Ubc9 (UBE2I) geninde SNPLer tanımlanmış ve kadınlarda bu SNP'lerden ikisinin hafif bilişsel bozukluk ile ilişkilendirilmiştir (37). Postmortem beyinlerde yapılan immünohistolojik çalışmalarda da SUMO etiketleri tespit edilmiş, özellikle savunmasız hücre popülasyonunu oluşturan hipokampal nöronların güçlü bir şekilde etiketlenmesi görülmüştür (40).

AD'de tau proteini ekspresyonu indüklenmiş haldedir, bu da nörofibriler yumakların oluşumuna neden olmaktadır. Bu nedenle mikrotübüllerle etkileşimde işlevsel noktalar olan 3R ve 4R-tau izoformları gözlemlenir. SUMO-1 ve hedefi olan tau etkileşimi bağımsız bir çalışma ile doğrulanmıştır. Çalışma SUMO-1 immünreaktivitesinin fosforile tau ile birlikte lokalize edildiğini göstermiştir. Yakın zamanda ise lizin K340'a sumolasyonun tau fosforilasyonunu uyardığı ve ubiquitinasyon aracılı tau degradasyonunu inhibe ettiği ve bu şekilde toplanmasını desteklediği bildirilmiştir (41). Hastalıkta ana nedeni kabul edilen amiloid-B (A $\beta$ ) peptidi; amiloid prekürsör proteinin (APP)  $\beta$ -sekretaz (BACE) işlenmesi ile oluşur. *In vitro* transkripsiyon çalışması ile APP bir SUMO1 substratı olarak tanımlanmış, sonraki yapılan çalışmalar ile de SUMO proteinlerinin *in vivo* olarak APP'nin iki lizini kovalent olarak değiştirdiği ve bu lizin kalıntılarının sumolasyonunun azaltılmış A $\beta$  agregat seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bütün bunlara ilaveten; SUMO1 ve SUMO E2 enzimi olan Ubc9'un aşırı ekspresyonu,



ailesel AD ilişkili mutant APP transfekte edilmiş hücrelerde, azalmış A $\beta$  plakları ile sonuçlanmıştır. Bu da hücrel somolasyon mekanizmasının etkinliğini arttıran potansiyel bir terapötik etki olduğunu düşündürmektedir. Aksine 2013'te Yun ve ark. tarafından SUMO1'in A $\beta$  düzeylerini yükselttiği bildirilmiş ve SUMO1'in fazla sentezlenmesinin nörogloma H4 hücrelerinde otofajik aktivasyonu arttırdığını ve otofaji inhibitörlerinin SUMO1 aracılı A $\beta$  artışını azalttığını göstermiştir (1). SUMO3'ün aşırı ekspresyonunun ise, APP yolu ile üretilen A $\beta$  üretimini azalttığı bildirilmiştir. Çalışmada, mono-SUMOlasyon için artmış bir A $\beta$  üretimi gözlenirken, poli-SUMOlasyon durumunda ise, bu peptidin üretiminin azalmasına neden olduğu görülmüştür (41).

BACE1 A $\beta$  üretiminde başlangıç ve hız sınırlayıcı adıma aracılık eder; APP'nin işlenmesi ve A $\beta$ 'in oluşumu için gereklidir. ÜSUMO izoformu da, BACE1 birikimini ve A $\beta$  üretimini arttırabilir. SUMO1 ve BACE1 arasındaki ilişki sayısız modelde gözlenmiştir. Bu ilişki sonucunda ise APP'den bağımsız bir şekilde A $\beta$  oluşumunu düzenlediği, SUMO1'in silinmesi ile APP düzeyin değiştirmedeği, ancak BACE1 ve A $\beta$  düzeylerinde düşüş olduğu görülmüştür. Ek olarak SUMO3'ün artması ile BACE'nin aşırı regülasyonuna neden olduğu bilinmektedir (41).

Nöroinflamasyonda somolasyonun rolü yeni bir konudur ve glial SUMOlasyon ile ilgili sınırlı çalışmalar bulunmaktadır. Patolojik koşullar altında ilgili olan hücrel işlemleri etkileyebileceği düşünülmektedir; konjuge edilen spesifik SUMO izoformuna, hedef protein ve hücre türüne bağlı olarak, ön veya anti-inflamatuar etkilere sahip olabilirler. Astrositlerdeki SUMOlasyon ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Yapılan çalışmalar inflammatuar koşullar altında astrositlerdeki SUMO yolağının kaybının patofizyolojik süreçlerle ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Astrositlerde nitrik oksit sentaz (NOS2/iNOS) inflammatuar uyarılarla indüklenir ve sonucunda NO üretilir. Akar ve Feinstein 2009 yılında SUMOlasyonun iNOS'u düzenlediğini göstermişlerdir. Daha güncel bir çalışma SUMO'nun primer astrositlerdeki A $\beta$ 'nin aracılık ettiği inflammatuar sinyallemede rol oynadığını göstermiştir. Astroglisis eşliğinde astrositlerde A $\beta$  maruziyetinin, konjugat enzim ve Ubc9 da

dahil olmak üzere SUMO1 konjugat enzimlerini azalttığını göstermiştir. Bu çalışmalar, astrosit fonksiyonunun düzenlenmesinde SUMO yolağının rolünü güçlendirmekte ve glial SUMOlasyonun anti-inflamatuar terapötik faydaları olabileceğini göstermektedir. (36).

Bahsedilen konulara ek olarak AD'de SUMOlasyonun görev alabileceği, etkileyebileceği potansiyel moleküller ve hücrel yapılar bulunmaktadır. Üstünde çalışılanlar Drp1, potasyum kanalları, glutamat reseptörleri ve taşıyıcıları ve sinyal yollarıdır. Ancak yeterli bilgi bulunmamaktadır ve çalışmalara devam edilmesi gerekmektedir.

## SONUÇ

Oldukça yakın bir geçmişi olmasına rağmen SUMO proteinleri, birçok hastalıkla ilişkilendirilmiş ve hastalıkların mekanizmalarını açıklamada yardımcı olarak kullanılmıştır. Somolasyon döngüsünü salt yararlı ya da zararlı olarak nitelendirmek mümkün değildir. Çünküstrese karşı hücrel yanıtın verilmesi ya da Parkinson hastalığında DJ-1 gibi spesifik proteinlerin işleğinde somolasyonun yararlı etkileri bulunurken, Huntington ve Alzheimer hastalığında toksik oligomerleri indüklemek gibi zararlı işlevleri de bulunmaktadır. Bu sebeple geliştirilecek olan farmakoterapötik müdahalelerde bu işlevlerin çok iyi değerlendirilmesi ve ajanların doğru hedefleri tutturması gereklidir.

Yapılan birçok araştırmaya rağmen halen SUMO proteinleri hakkında bilinmeyen mekanizmalar da mevcuttur. Örneğin SUMO yolağının biyokimyasal aktivatörleri halen bulunamamıştır ya da SUMO4'ün herhangi bir nörolojik hastalıkla ilişkisine rastlanmamıştır. Literatür incelendiğinde özellikle poliglutamin bozukluklar ve SUMO proteinleri arasındaki ilişkiye yönelik çok az çalışma olduğu göze çarpmaktadır. Hem hastalıkların patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, hem de bilinmeyenlere cevap bulunabilmesi açısından SUMOlar ve nörolojik hastalıklar üzerine daha fazla klinik çalışma yapılması gerekliliği tartışılmaz bir gerçektir. Bu derlemenin ileride yapılacak yeni çalışmalara yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

**KAYNAKÇA**

1. Anderson DB, Zanella CA, Henley JM, Cimarotsi H. Sumoylation: Implications for Neurodegenerative Diseases. *Adv Exp Med Biol* 2017; 963: 261-281.
2. Dorval V, Fraser PE. SUMO on the road to neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta* 2007;1773: 694-706.
3. Li M, Guo D, Isales CM., Eizirik DL, Atkinson M, She JX, Wang CY. Sumo wrestling with type 1 diabetes. *J Mol Med* 2005; **83**: 504-513.
4. Wang CY, SHE JX. SUMO4 and its role in type 1 diabetes pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; **24**: 93-102.
5. Bohren KM, nadkarni V, Song JH, Gabbay KH, Owerbach, D. A M55V polymorphism in a novel SUMO gene (SUMO-4) differentially activates heat shock transcription factors and is associated with susceptibility to type I diabetes mellitus. *J Biol Chem* 2004; 279: 27233-27238.
6. Rodriguez MS, Desterro JM, Lain S, Midgley CA, Lane DP, Hay RT. SUMO-1 modification activates the transcriptional response of p53. *EMBO J* 1999; 15: 6455-6461.
7. Tatham MH, Jaffray E, Vaughan OA, Desterro JMP, Botting CH, Naismith JH, Hay RT. Polymeric Chains of SUMO-2 and SUMO-3 are conjugated to protein substrates by SAE1/SAE2 and Ubc9. *J Bio Chem* 2001; 276(38): 35368-35374.
8. Wilkinson KA, Henley JM. Mechanisms, regulation and consequences of protein SUMOylation *Biochem J* 2012; 428(2): 133-145.
9. Martin S, Wilkinson KA, Nishimune A, Henley JM. Emerging extracellular roles of protein SUMOylation in neuronal function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8(12): 948-959.
10. Song J, Durrin LK, Wilkinson TA, Krontiris TG, Chen Y. Identification of a SUMO-binding motif that recognizes SUMO-modified proteins. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 14373-14378
11. Slow EF, Graham RF, Osmand AP, Devon RS, Lu G, Deng Y, Pearson J, Vaid K, Bissada N, Wetzel R, Leavitt BR, Hayden MR, Absence of behavioral abnormalities and neurodegeneration in vivo despite widespread neuronal huntingtin inclusions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11402-11407.
12. Krumova P, Weishaupt JH. Sumoylation in neurodegenerative diseases. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70: 2123-2138.
13. Bowman AB, Yoo SY, Dantuma NP, Zoghbi HY. Neuronal dysfunction in a polyglutamine disease model occurs in the absence of ubiquitin-proteasome system impairment and inversely correlates with the degree of nuclear inclusion formation. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 679-691.
14. Steffan JS, Agrawal N, Pallos J, Rockabrand E, Trotman LC, Slepko N, Illes K, Lukacsovich T, Zhu Y-Z, Cattaneo E, Pandolfi P, Thompson LM, Marsh JL. SUMO modification of Huntingtin and Huntington's disease pathology. *Science* 2004; 304: 100-104.
15. Subramaniam S, Sixt KM, Barrow R, Snyder SH. Rhes, a striatal specific protein, mediates mutant-huntingtin cytotoxicity. *Science* 2009; 324: 1327-1330.
16. Terashima T, Kawai H, Fujitani M, Maeda K, Yasuda H. SUMO-1 co-localized with mutant atrophin-1 with expanded polyglutamines accelerates intranuclear aggregation and cell death. *Neuroreport* 2002; 13:2359-2364.
17. Neumann M, Müller V, Görner K, Kretschmar HA, Haass C, Kahle PJ. Pathological properties of the Parkinson's disease-associated protein DJ-1 in  $\alpha$ -synucleinopathies and tauopathies: relevance for multiple system atrophy and Pick's disease. *Acta Neuropathol* 2004; 107: 489-496.
18. Michels G, Hoppe UC. Rapid actions of androgens. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29: 182-198.
19. Chan HY, Warrick JM, Andriola I, Merry D, Bonini NM. Genetic modulation of polyglutamine toxicity by protein conjugation pathways in *Drosophila*. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2895-2904.

20. Mukherjee S, Thomas M, Dadgar N, Lieberman AP, Iñiguez-Lluh JA. Small ubiquitin-like modifier (SUMO) modification of the androgen receptor attenuates polyglutamine-mediated aggregation. *J Biol Chem* 2009; 284: 21296-21306.
21. Poukka H, Karvonen U, Janne OA, Palvimo JJ. Covalent modification of the androgen receptor by small ubiquitin-like modifier 1 (SUMO-1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:14145-14150.
22. Chua JP, Reddy SL, Yu Z, Giorgetti E, Montie HL, Mukherjee S, Higgins J, McEachin RC, Robins DM, Merry DE, Iñiguez-Lluhí JA, Lieberman AP. Disrupting SUMOylation enhances transcriptional function and ameliorates polyglutamine androgen receptor-mediated disease. *J Clin Invest* 2015; 2:831-845.
23. Ueda H, Goto J, Hashida H, Lin X, Oyanagi K, Kawano H, Zoghbi HY, Kanazawa I, Okazawa H. Enhanced SUMOylation in polyglutamine diseases. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 307-313.
24. Ryu J, Cho S, Park BC, Lee Dh. Oxidative stress enhanced SUMOylation and aggregation of ataxin-1: implication of JNK pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 393: 280-285.
25. Janer A, Werner A, Takahashi-Fujigasaki J, Daret A, Fujigasaki H, Takada K, Duyckaerts C, Brice A, Dejean A, Sittler A. SUMOylation attenuates the aggregation propensity and cellular toxicity of the polyglutamine expanded ataxin-7. *Hum Mol Genet* 2010; 19:181-195.
26. Lieberman AP, Robitaille Y, Trojanowski JQ, Dickson DW, Fischbeck KH. Polyglutamine-containing aggregates in neuronal intranuclear inclusion disease. *Lancet* 2010; 351:884
27. McFadden K, Hamilton RL, Insalaco SJ, Lavigne L, Al-Mateen M, Wang G, Wiley CA. Neuronal intranuclear inclusion disease without polyglutamine inclusions in a child. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64:545-552
28. Takahashi-Fujigasaki J, Arai K, Funata N, Fujigasaki H. SUMOylation substrates in neuronal intranuclear inclusion disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006; 32:92-100
29. Sone J, Tanaka F, Koike H, Inukai A, Katsuno M, Yoshida M, Watanabe H, Sobue G. Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease. *Neurology* 2011; 76:1372-1376
30. Zhao X, Sternsdorf T, Bolger TA, Evans RM, Yao TP. Regulation of MEF2 by histone deacetylase 4- and SIRT1 deacetylase-mediated lysine modifications. *Mol Cell Biol* 2005; 25:8456-8464
31. Eckermann K. SUMO and Parkinson's disease. *Neuromolecular Med.* 2013; 15(4):737-59. doi: 10.1007/s12017-013-8259-5
32. Guerra de Souza AC, Prediger RD, Cimarosti H. SUMO-regulated mitochondrial function in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry* 2016; 137:673-686
33. Chandra S, Gallardo G, Fernandez-Chacon R, Schluter OM, Sudhof TC. Alpha-synuclein cooperates with Csp $\alpha$  in preventing neurodegeneration. *Cell* 2005; 123:383-396
34. Kunadt M, Eckermann K, Stuenkel A, Gong J, Russo B, Strauss K, Rai S, Kügler S, Lockhart LF, Schwalbe M, Krumova P, Oliveira LMA, Bahr M, Mobius W, Levin J, Giese A, Kruse N, Mollenhauer B, Friedlander RG, Ludolph AC, Freischmidt A, Feiler MS, Danzer KM, Zweckstetter M, Jovin TM, Simons M, Weishaupt JH, Schneider A. Extracellular vesicle sorting of  $\alpha$ -synuclein is regulated by SUMOylation. *Acta Neuropathol* 2015; 129: 695-713.
35. Krumova P, Weishaupt JH. Sumoylation in neurodegenerative diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2013 Jun; 70(12):2123-38. doi: 10.1007/s00018-012-1158-3. Epub 2012 Sep 25.
36. Hoppe JB, Salbego CG, Cimarosti H. SUMOylation: Novel Neuroprotective Approach for Alzheimer's Disease? *Aging Dis.* 2015; 1; 6(5): 322-30.
37. Lee L, Sakurai M, Matsuzaki S, Arancio O, Fraser P. SUMO and Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med.* 2013; 15(4): 720-736.
38. Grupe A, Abraham R, Li Y, Rowland C, Hollingworth P, Morgan A, Jehu L, Segurado R, Stone D, Schadt E, Karnoub M, Nowotny P, Tacey K, Catanese J, Sninsky J, Brayne C,

- Rubinsztein D, Gill M, Lawlor B, Lovestone S, Holmans P, O'Donovan M, Morris JC, Thal L, Goate A, Owen MJ, Williams J. Evidence for novel susceptibility genes for late-onset Alzheimer's disease from a genome-wide association study of putative functional variants. *Hum Mol Genet* 2007; 16(8): 865-873.
39. Weeraratna AT, Kalehua A, Deleon I, Bertak D, Maher G, Wade MS, Lustig A, Becker KG, Wood W, Walker DG, Beach TG, Taub DD. Alterations in immunological and neurological gene expression patterns in Alzheimer's disease tissues. *Exp Cell Res* 2007; 1; 313(3):450-461.
40. Li Y, Wang H, Wang S, Quon D, Liu YW, Cordell B. Positive and negative regulation of APP amyloidogenesis by sumoylation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 7; 100(1): 259-64.
41. Martins WC, Tasca CI, Cimarosti H. Battling Alzheimer's Disease: Targeting SUMOylation-Mediated Pathways. *Neurochem Res*. 2016; 41(3): 568-578.