

NÖRONAL PLASTİSİTE VE NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA NF- κ B'NİN ROLÜ

THE ROLE OF NF- κ B IN NEURONAL PLASTICITY AND NEURODEGENERATIVE DISEASES

**Elif Nuran Yağmur, Nazım Yıldız, Serkan Adıgüzel, Banu Femir, Seray Şenyar,
Melis Şen, 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

NF- κ B yirminci yüzyılın sonlarında açığa çıkarılmış bir transkripsiyon faktörüdür. Başlarda immün hücrelerde varlığı gösterilirken ilerleyen çalışmalarda organizmadaki hemen hemen bütün hücrelerde mevcut bulunduğu ortaya konulmuştur. 500'e yakın genin aktivasyonunda yer alan NF- κ B immün cevap süreci, hücre döngüsü, sağkalımı, proliferasyonu ve gelişiminin yanı sıra plastisite ve bellek oluşumu gibi mekanizmalarda da etkinlik göstermektedir. Merkezi sinir sisteminde (MSS) NF- κ B uzun süreli potansiyasyon (long-term potentiation-LTP) sağlanmasında etkinliği ile plastisiteyi ve dolayısıyla bellek oluşumunu etkilemektedir. Bunlara ek olarak, nörodejenerasyonun üzerinde inflamasyonun etkisinin önemine dair çalışmalar son yıllarda artış göstermiştir. İnflamasyonun kilit mekanizmalarının bazılarında NF- κ B merkezi rol oynamaktadır. Çalışmamızda plastisite ve bellek oluşum mekanizmalarına ek olarak, nörodejeneratif seyir izleyen Huntington hastalığı (HH), Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığı (AH) ve Multiple Skleroz (MS) hastalıklarının patogenezinde NF- κ B'nin etkileri incelenmiştir. Nöronal plastisite ve belirtilen hastalıkların mekanizması ve patogenezinin NF- κ B ile olan ilişkisine dair literatürdeki veriler taranmış ve toplanmıştır.

Anahtar Kelimeler: NF- κ B, nöronal plastisite, Nörodejeneratif hastalıklar.

ABSTRACT

NF- κ B is a transcription factor emerged by the end of 20th century. At the beginning, NF- κ B was found to be present in immune cells but following studies showed its presence in almost all cells in an organism. NF- κ B takes part in the activation of almost 500 genes and have roles in mechanisms including immune response, cell cycle, cell survival, cell proliferation and development, as well as plasticity and memory formation. Long-term potentiation (LTP) of NF- κ B in the central nervous system (CNS) affects plasticity, hence memory formation. In addition to these, studies on the effects of inflammation on neurodegeneration showed an increase in the last years. NF- κ B plays a role in some of the crucial inflammation mechanisms. In the current study, we investigated the effect of NF- κ B in pathogenesis of neurodegenerative diseases including Huntington's Disease (HD), Parkinson's Disease (PD), Alzheimer's Disease (AD) and Multiple Sclerosis (MS) in addition to the plasticity and memory formation mechanisms. Studies in the literature on the relationship of NF- κ B with neuronal plasticity, mechanisms of diseases above and pathogenesis were scanned and collected.

Keywords: NF- κ B, neuronal plasticity, neurodegenerative diseases.

Nöroplastisite ve Nörodejeneratif Hastalıklarda NF-κB'nin Rolü

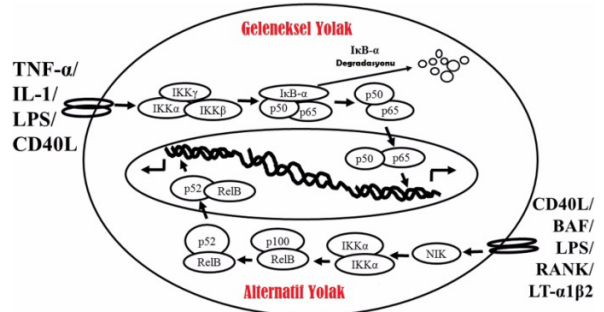
Nükleer faktör kappa b (NF-κB) 1900'lü yılların sonunda tanımlanan ve immün sistem elemanlarında bulunduğu düşünülen, fakat ardından organizmada neredeyse bütün hücrelerde etkinliği saptanan bir transkripsiyon faktörüdür. İmmün cevapların regülasyonunun yanı sıra nöronal plastisitenin oluşturulması ve buradan hareketle bellek ve öğrenme mekanizmalarında da rol oynamaktadır. Son yıllarda nörodejenerasyon ve inflamasyonun birbiriyle bağlantılı süreçler olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda bazı mühim inflamatuvar süreçlerde kilit noktalarda sahneye çıkan NF-κB'nin mekanizması ve işleyişi nörodejeneratif hastalıkların patogenezini aydınlatılmak açısından önem kazanmıştır. Bu derlemede NF-κB'nin yapısı ve mekanizmasının incelenmesinin yanı sıra, nöronal plastisitedeki yeri ve görevi de ele alınmıştır. Bunlara ek olarak seçilen bir takım nörodejeneratif hastalıkların patogenezine etkileri ayrı ayrı ele alınmıştır.

NF-κB Yapısı, Yolakları ve Merkezi Sinir Sistemindeki Yeri

NF-κB ilk olarak 1986 yılında Sen ve Baltimore tarafından, lenfositlerde indüklenebilir transkripsiyon faktörü olarak tanımlanmış bir proteindir. Başlarda spesifik matür B hücreleri için kappa L zinciri enhancer aktivatörü olarak tanımlanan NF-κB'nin ilerleyen araştırmalar ile pek çok hücrede eksprese edilen ve birçok hücre işlemleri regüle eden bir transkripsiyon faktörü olduğu ortaya konulmuştur. Organizmanın inflamasyonla alakalı cevaplarında, NF-κB'nin 500'e yakın genin aktivasyonunda rol aldığı gösterilmiştir. Ayrıca NF-κB'nin immün cevap verme sürecinde, hücre döngüsünde, hücre proliferasyonunda ve gelişiminde ayrıca sinaptik plastisite süreçlerinde rol aldığı bilinmektedir [1,2].

NF-κB, Rel ailesi transkripsiyon faktörlerinden biri olarak tanınmaktadır. Memelilerde NF-κB homo- veya heterodimerler oluşturan p50, p52, p65 (Rel-A) ve Rel-B alt ünitelerinden oluşmaktadır. NF-κB hücrede doğal inhibitör bir molekül olan IκB proteinine bağlı şekilde inaktif formda bulunmaktadır. IκB ailesi ise IκBa, IκBβ, IκBε, p100 ve p105 proteinlerinden oluşmaktadır [3].

NF-κB iki farklı kinaz-bağımlı yolağı vasıtasıyla aktive olmaktadır. Bunlar; geleneksel (*canonical*), alternatif (*non-canonical*) yolağıdır. İki yolağın da ortak noktası aktivasyon aşamasında proteozomal degradasyon basamağı içermeleridir. Degradasyon için önemli elemanlardan biri IκB Kinaz (IKK) kompleksidir. IκB kinazlar iki katalitik alt ünite olan IKKα, IKKβ ve bir düzenleyici alt ünite olan IKKγ / NEMO'dan oluşmaktadır [3]. IKKα ve IKKβ'nin yapıları benzer olsa da fonksiyon açısından farklılık gösterirler. IKKα geleneksel yolağın başlamasında etkinken; IKKβ alternatif yolağın ateşlenmesinde gereklidir [1]. Şekil 1'de NF-κB'nin aktivasyon yolağı gösterilmiştir.



Şekil 1: NF-κB'nin geleneksel ve alternatif yolağıyla aktivasyonu [2].

NF-κB'nin geleneksel sinyal yolağının aktivasyonu için öncelikle p50:p65 dimeri pro-inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılmalıdır. IκB proteinleri tarafından inhibe halde tutulan NF-κB inflamatuvar uyarımdan sonra serbestlenmesi için bir takım işlemlerden geçmelidir. Öncelikle IκBa'nın 32. ve 36. pozisyonundaki serinleri IKK tarafından fosforile edilir. Bu fosforilasyon IκBa'yı SCFβ^{TrCP} ubiquitin ligaza hedef haline getirir. Proteozomal degradasyon ardından serbestlenen NF-κB nükleusa transloke olarak hedef genin regülasyonunda rol oynar.

Alternatif yolağın aktivasyonunda ise Tümör Nekroz Faktör (TNF) ailesi reseptörlerinden (TNFR) gelen sinyaller söz konusudur. Gelen sinyaller akabinde NF-κB indükleyen kinaz (NIK) IKKα homodimerlerini fosforile eder. Böylece Rel-B alt ünitesini sitozolde bağlı tutan p100 alt ünitesi SCFβ^{TrCP} ubiquitin ligaz ile parsiyel bir şekilde degrade edilir ve p52:Rel-B heterodimeri ortaya çıkarılır. Serbestlenen NF-κB nükleusta hedef gen üzerindeki görevlerini yerine getirmek üzere transloke olur [1,4,5]. Alternatif yolağın

geleneksel yolağa göre daha yavaş bir kinetiğe sahip olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca bu iki yolağın birbirinde kopuk olmadığını aksine birbiriyle bağlantı ve iletişim halinde olduğunu belirtmemiz gerekir [2].

Neredeyse tüm hücrelerde görünen NF-κB merkezi sinir sisteminde de gen regülasyonunda rol oynamaktadır. Beyinde serebral korteks, hipokampus, serebellum gibi bölgelerindeki nöronlarda konstitutif NF-κB aktivasyonu tespit edilmiştir. Ayrıca MSS'de NF-κB mikroglialarda, astrositlerde, Schwann hücrelerinde, oligodentrositlerde ve glia hücrelerinde p50: Rel-A heterodimeri ile bulunduğunu söylenebilir. Belirtilen non-nöronal hücrelerin MSS'de homeostazi sağlamakta hayati önem arz ettiklerini hatırlamakta yarar vardır [1]. Yapılan çalışmalarda Schwann hücrelerinde NF-κB sinyalinin miyelinizasyonda rol oynadığı bulunmuştur. Ayrıca pek çok araştırma sonucunda astrosit ve mikroglia hücrelerinde NF-κB sinyalinin tetiklenmesinin nöronların sağkalımına ya da apoptoza sebep olduğu tespit edilmiştir. Nöronal gelişimde NF-κB sinyalinin akson ve dentritlerin büyüme gelişiminde önemli rol oynadıkları çalışmalarla sabittir. NF-κB sinyali retrograd iletimle de sinaptik gen ekspresyonunu regüle edip plastisite ve gelişime katkı sağladığı belirtilmektedir [5].

Toparlamak gerekirse NF-κB organizmada neredeyse bütün hücre tiplerinde bulunan bir transkripsiyon faktörüdür. Sitoplazmada inaktif biçimde bulunan protein hücre dışından gelen uyarılar ile aktive olmaktadır. NF-κB sinyal yolağı merkezi sinir sisteminde önemli bir yere sahiptir. İnflamatuvar yanıt oluşumunda, nöronların sağkalımında, plastisitenin oluşumunda, uzun dönemli hafıza oluşturulmasında, dentrit ve aksonların büyüme ve gelişmesinde etkili olduğu söylenebilir. Sonuç olarak NF-κB homeostazın sağlanmasında hayati öneme sahip bir transkripsiyon faktörüdür.

NF-κB'NİN BELLEK, ÖĞRENME ve NÖROPLASTİSİTE İLE İLİŞKİSİ

Öğrenme, tecrübeler ile çevremizle etkileşim sonucu yeni davranışlar kazanmamız ya da mevcut davranışlarımızı değiştirmemiz olarak tanımlanır. Bellek ise, yeni öğrendiğimiz bilgilerin kodlan-

ması ve ihtiyaç doğrultusunda geri çağırılmamız için bellek konsolidasyonu ile bu bilgilerin uzun süreli hafızaya aktarılması ile oluşan bir mekanizmadır [91]. Yeni bir şey öğrendiğimiz zaman hipokampusta sinaptik yapılarda ve plastisitede değişiklikler olur [6]. Beynimizdeki nöronlarda ve bu nöronların oluşturduğu sinapslardaki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler nöroplastisite olarak tanımlanır. Kandel ve arkadaşlarının gen ekspresyonunun davranışa çevrilmesindeki moleküler mekanizma araştırmaları [6] bellek gibi süreçlerdeki transkripsiyon faktörlerinin çalışmasına öncülük etmiştir [7]. Yukarıda da belirtildiği üzere NF-κB'nin önceleri immün sistemde rol oynadığı bulunsu da daha sonraki çalışmalar ile bellek ve öğrenme üzerindeki etkisi ile nöroplastisite için de önemli bir rol oynadığı bulunmuştur [8, 9, 10, 11, 12].

NK-κB'nin uzun süreli bellek üzerindeki etkisi ilk kez bir yengeç çalışmasında gösterilmiştir [13]. Uzun süreli bellek paradigmasında tekrar edilerek öğrenme sırasında, tekrarın yapılmadığı öğrenme aşamasına göre NF-κB'nin DNA'ya bağlanmasında artış bulunmuştur. Uzun Süreli Güçlenme (LTP), iki nöron arasındaki sinaptik transmisyonun uzun süreli yüksek frekanslı tekrarlar ile güçlenmesidir [14]. LTP'nin bellek oluşumu için gerekli bir mekanizma olduğu düşünülüyor. İKB ekspresyonu ile NK-κB'nin tüm alt birimlerinin inhibisyonu LTP'nin azalmasına sebep olduğu ve Morris su labirenti deneyi sırasında farelerde öğrenme sürelerinin uzadığı bulunmuştur [15]. *In-vivo* fare çalışmasında ise, NF-κB'nin DNA'ya bağlanmasının hipokampustaki LTP oluşumuna aracılık ettiği bulunmuştur [16].

NF-κB gen ekspresyonunu regüle ederek öğrenme ve plastisite üzerinde hem pozitif hem de negatif etkilere yol açar. NF-κB aktivasyonunun hipokampal nöronlarda sinaptik akımların üretilmesini bozduğu bulunmuştur [17]. Bir diğer çalışmada ise Alzheimer Hastalıklı transgenik fare modelinde NF-κB aktivitesinin kognitif gerilemeyi hızlandırdığı bulunmuştur [18]. Bu çalışmaların aksine, NF-κB'nin öğrenmeyi ve plastisiteyi güçlendirdiğini bulan çalışmalar da vardır. Kalsiyum ile yapılan gen transkripsiyonu öğrenme ve plastisite için oldukça önemlidir ve bazal sinaptik input NF-κB'yi kalsiyum bağımlı olarak

aktive eder. 2003 yılında Meffert ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada p65 alt birimi hasarlı olan farelerin spasyal öğrenmelerinin bozulduğu bulunmuştur. Normalde aktive olmuş NF-κB nukleusa gidip sinaptik sinyalleri değiştirerek gen ekspresyonunu tetikler, fakat p65 alt birimi hasarlı olan fareler NF-κB'yi aktiveleştiremediklerinden ötürü öğrenmelerinde sorun yaşanmıştır [92]. Başka bir araştırmada ise NF-κB inhibitörünün eksprese edildiği transgenik farelerde, Morris su labirenti çalışmaları sırasında hipokampal bölgeye NF-κB'nin bağlanması ile öğrenmenin arttığı bulunmuştur [10]. Bir diğer çalışmada ise p50 alt birimi hasarlı farenin aktif kaçınma testinde öğrenme problemi yaşadığı görülmüştür [19]. Bu çalışmalar NF-κB'nin öğrenme üzerindeki olumlu etkilerini gösterir niteliktedir.

NF-κB, sinaptik plastisite için hedef genlerin ekspresyonlarını indükler. Bulunan ilk hedef gen, protein kinaz A'nın alfa katalitik alt ünitesi olan "PKAcatalfa"dır. PKAcatalfa ekspresyonu farede sinaptik plastisite ve spasyal öğrenme için oldukça önemlidir. 2006 yılında Kaltschmidt ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada NF-κB hasarlı fare modelinde bu sinyal yolağının bozulması sebebiyle sinaptik transmisyonun bozulduğu ve böylece bellek oluşumunun gerçekleşmediği, yani nöroplastisitenin bozulduğu bulunmuştur [15]. NF-κB, PKAcatalfa ekspresyonunu regüle ederek sinaptik plastisiteyi ve spasyal öğrenmeyi kontrol etmektedir.

NF-κB, bellek, öğrenme ve plastisite gibi mekanizmaların her birinde önemli rol oynar. Bellek yıkımı Alzheimer gibi birçok nörodejeneratif hastalığın esas problemidir. NF-κB'nin azalmış aktivitesinin bellek sorunlarına yol açtığı göz önünde bulundurulursa, bu transkripsiyon faktörü ile yapılan çalışmalar bellek problemlerinin olduğu hastalıklar için oldukça önemli olabilir.

NÖRODEJENERATİF BOZUKLUKLARDA NF-κB

Alzheimer Hastalığı ve NF-κB

AH en yaygın olarak görülen demans türüdür. 100 yıldan daha fazla süredir biliniyor olmasına rağmen semptomları, nedenleri, risk faktörleri ve tedavisi üzerine olan çalışmalar sadece son 30 yılda yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar AH hakkında

birçok şeyi ortaya çıkarsa da AH'nın gelişmesine sebep olan beyin yapısındaki değişimler ve bu değişimlerin hangi sırayla olduğu tam olarak ortaya konulamamıştır [3]. Hastalığın görülme riski yaş ile doğru orantılı olarak artar [20]. Yaşı 60-65 arasında olan popülasyonda görülme sıklığı yaklaşık olarak %0.1 iken bu rakam 85 yaş üzerine baktığımızda %47'ye kadar çıkar [20, 21].

AH'na sahip bireyler çok farklı yönlerden etkilendirilir. En genel semptom paternleri ise yeni bilgiyi hatırlamaktaki güçlüklerle başlar. Diğer beyin bölgelerindeki nöronlar da dejenere oldukça AH'nın semptomları oldukça çeşitlilik gösterir. Bunlar arasında planlama ve problem çözümünde zorluk, yer ve zaman karmaşası, okuma ve yazmada zorluklar vb. durumlar görülür [3, 22].

AH patogenezinde yatan sebep olarak senil amiloid plaklar (SP), nörofibriler yumak (NFY) oluşumu, sinaps - nöron kaybı ve beyinde belirgin bir atrofi sayılabilir [20]. Bu etkenlerden en önemli belirti senil plakların oluşumudur. Özellikle amigdala, hipokampus ve neokortekste belirli miktarda görülen NFY ve SP'ler AH'nin kesin tanısı için olmazsa olmazdır [23].

AH'nın altında yatan sebepler kesin olarak bilinmemekle birlikte, inflamasyon hali sıkça görülen bir durumdur [24]. Bu inflamasyon sürecinde AH'de oluşan Aβ plakların 'yabancı' madde olarak algılandığı düşünülmektedir. Özellikle farelerle yapılan çalışmalarda IL-6 ve IL-1β gibi sitokinlerin rolü açıkça ortaya konmuştur [25]. Bu anlamda IL-1α veya β enjeksiyonları uygulanan fare beyinlerinde AH ile alakalı olan plak oluşumları gözlenmiştir [26]. AH'nda görülen bu sitokinlerin artmasının altındaki mekanizma mikroglialardaki Aβ oluşumunu tetikleyen NF-κB aktivitesi olabilir [24]. Zira mikroglialardaki NF-κB baskılanması nörotoksisitede bir azalmaya sebep olmuştur [27]. İnflamasyonun ve NF-κB'nin AH'nin patogenezinde önemli bir rol oynadığının bir diğer örneği ise kronik lipopolisakkarit (LPS) enjeksiyonlarının AH'nin ilerlemesini artırması [28] ve hatta sistemik bir şekilde verildiğinde bilişsel çöküşün ilerlemesidir [29].

Fizyolojik koşullar altında NF-κB'nin endojen Aβ ile aktivasyonu β Amiloid Prekürsör Protein (βAPP), Beta Sekretaz 1 (BACE1) ve g-sekretaz

aktivitesini azaltır ve böylece A β prosesini düşürür ve A β homeostazını kolaylaştırır. Bununla birlikte, yüksek A β konsantrasyonlarına maruz kalma NF- κ B aktivasyonunu yükseltir ve bu da A β üretimine yardımcı olan bir geri besleme hal-kasını durdurur ve böylece β APP ve A β üretimi artar [30].

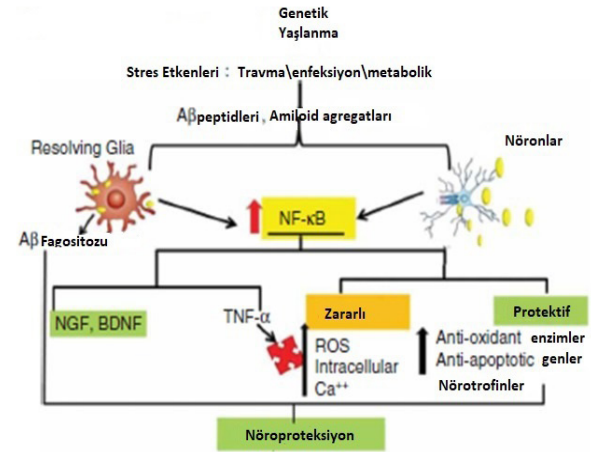
A β 'nin oluşumundaki evrelere bakacak olursak; Presenilinler, amiloid β -peptid üretiminin son adımı olan amiloid β -peptidin C-ucunda bölünmesi için şarttır. APP, presenilin-1 ve presenilin-2'yi kodlayan genlerdeki mutasyonlar kalıtsal erken-başlangıçlı AH'ye neden olur. Normal veya mutant formlarda presenilin-1'i ekspres eden nöronların çalışmaları, oksidatif stres koşulları altında NF- κ B aktivasyonunu indüklemesi esnasında nöronların bozulmuş yeteneklerini ortaya koyar [22]. Anormal bir NF- κ B cevabı, mutant presenilin-1'i ifade eden nöronlarda hızlı bir şekilde aktive olmasına rağmen, daha sonra uzun süreler boyunca çok düşük seviyelere düşer. Mutant farelerdeki Presenilin-1 nöronların, trimetiltin maruziyetine yanıt olarak bozulmuş NF- κ B aktivasyonu sergilediği de bildirilmiştir [31].

Kültürlenmiş nöronların Amiloid β -peptidine veya salınmış bir amiloid öncü protein (sAPP) formuna maruz bırakılmasının NF- κ B aktivasyonunu indüklemesi, Alzheimer hastalığı beyin hücrelerinde NF- κ B aktivasyonunda APP'nin proteolitik ürünlerinin rol oynadığını düşündürür [32]. Bazı steroidal olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), NF- κ B aktivitesi üzerinde doğrudan etkiye sahiptir ve sAPP işleminde azalma meydana getirmektedirler. NF- κ B'yi hedef alan Flurbiprofen'in, transgenik farelerde *in-vitro* olarak amiloid yükünü etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir [33].

AH'nin bazal ön beyinlerinde, kolinerjik nöronlarda NF- κ B aktivitesinin arttığı görülmektedir [34]. Bununla birlikte, Decoy DNA ile NF- κ B'nin transkripsiyonel aktivitesinin inhibe edilmesiyle, nöronlar amiloid β -peptid indüklenmesiyle dejener olmaya daha hassas duruma gelirler [35]. AH'da nöronal NF- κ B aktivasyonu, nöroprotektif bir savunma yanıtı olabilir ve aslında bu aktivasyon, nöronları amiloid β -peptidin indüklediği ölüme karşı koruyabilir [36]. Diğer yandan, glial hücrelerde NF- κ B'nin aktivasyonu, AH'nin pa-

togenezinde önemli rol oynayan amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklarla ilişkili proenflamatuvar sitokinler ve nitrik oksit üretimine aracılık edebilir [37].

A β plaklarına yakın glia hücresi olan reaktif astrositler, nörotoksik olan NO gibi serbest radikal yaratan IL-1 β ve TNF- α ve iNOS da dahil inflamatuar sitokinler üretirler [38, 39]. NF- κ B'nin aktivasyonu AH'de görülen nörotoksiteden kısmen sorumlu olabilen sitokinler ve kemokinler gibi pro-inflamatuar moleküllerin geniş bir yelpazesinin ekspresyonuna yol açar. Bununla birlikte, bazı sitokinlerin, örneğin, TNF- α , kültürlenmiş nöronlarda A β toksitesine karşı nöroprotektif olan NF- κ B aktivasyonunu tetiklediğini gösteren çalışmalar da vardır [40]. Şekil 2'de Alzheimer ile NF- κ B'nin ilişkisi özet olarak gösterilmiştir.



Şekil 2: NF- κ B ile Alzheimer Hastalığı arasındaki ilişkisi [3]

Parkinson Hastalığı ve NF- κ B

Parkinson Hastalığı (PH), 55 yaş civarında başlayan ve ilerleyen yaşlarda nüfusun yüzde 3'ünü etkileyen en sık ikinci nörodejeneratif hastalıktır [41]. Çoğunlukla sporadik olarak izlenen PH'nin küçük bir kısmı ailesel nitelik taşımaktadır. Klinik olarak titremeler, eklemlerde katılık, istemli hareketlerde yavaşlama, postüral dengesizlik/instabilite izlenir. Etiyoloji hala net olarak bilinmese de genetik yapının ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimle hastalığı ortaya çıkardığı düşünülmektedir [42]. Beyinde izlenen patolojik değişiklikler arasında şimdilik en önemli görünen substantia nigra (SN) pars compacta bölümündeki dopaminerjik nöron kaybı ve bazal gangliyon-

ların aktivitesinin modülasyonundaki zayıflama-
dır [43]. Ayrıca nöronlarda PH için karakteristik
olan alfa-sinüklein isimli çözünmez fibriler ag-
regatlar görülmektedir: Lewy cisimleri. Son ya-
yınlar alfa-sinükleinin fosforile ve ubikitinlenmiş
halinin merkezi sinir sisteminde nöron kaybı olan
tüm bölgelerinde izlenebileceğini gösteriyor [44].

Ailesel formlar tüm PH'nin yüzde 10'undan azı-
nı oluşturuyor. Yapılan araştırmalarda 16 farklı
PARK lokusu tespit edildi: PINK1/PARK6, Parkin
(PARK2), SNCA (PARK1/4), LRRK2 (PARK8) ve
DJ-1 (PARK7) bunlar arasında en sık izlenenler
olarak değerlendiriliyor (Gaki ve ark., 2014). Bu
genlerin sporadik formlarda da önemli rol üstlen-
diği düşünülüyor.

PH'da hücrel anormallikler arasında mitokond-
riyal ve lizozomal disfonksiyon, oksidatif stres,
eksitotoksiste, proteozomal stres, nöroinfla-
masyon, protein agregasyonu bulunmaktadır [45].
Son yıllarda nörodejenerasyonun nöroinflama-
syon ile doğrudan ilişkili olduğuna yönelik
görüşler özellikle inflamatuvar sürecin
elemanlarının mercek altına alınmasını
beraberinde getirdi. Bunlar arasında NF-κB de
bulunmaktadır. Nöroinflamasyonun apoptoz
aracılığıyla nöron kaybını tetikleyebileceği ve
NF-κB'nin bunda çeşitli mekanizmalarla pay
sahibi olabileceği düşünülüyor [46].

*Bunlardan ilki reaktif oksijen ürünleri (ROÜ) ile
NF-κB'nin ilişkisi:* ROÜ'ye yanıt olarak aktiflendi-
ği bilinen ilk ökaryotik transkripsiyon faktörü NF-
κB'dir. PH'de önemli bir yeri olabileceği düşünülen
glutamaterjik eksitotoksitenin de ROÜ aracılığı
ile NF-κB aktivasyonu yaptığı düşünülmektedir
[47]. Bu kaskatta önemli rol oynayan elemanlar-
dan biri mikrogliyal aktivasyondur. Bu hücrede pro-
inflamasyonun tetiklenmesi ve inhibe edilmesi,
merkezinde NF-κB'nin bulunduğu bir dizi işleme
gerçekleştirilir. Ratlar üzerinde yapılan deney-
lerde sistemik olarak verilen LPS ve TNF-α'nın
mikrogliyalarda ve mikrovasküler hücrelerde IκB
transkripsiyonunda NF-κB tarafından yönlendiril-
en bir artışla sonuçlandığı izlendi. Bunun yanında
yine mikrogliyalarda siklooksijenaz-2 (OX-2) eks-
presyonunun arttığı izlendi [48]. Önemli bir ROÜ
üreticisi olan OX-2 aktivasyonu, bu aktivasyonu
sağlayan NF-κB ve yine NF-κB tarafından yön-
lendirilen ve NF-κB inhibisyonu ile inflamatuvar
cevapta azalma sağlayan IκB artışı aynı hücrede,

belli bir dengede eşzamanlı olarak gerçekleşebi-
liyordu. Bu hassas dengenin bozulması nörodeje-
nerasyonda pay sahibi olabilir. Öyle ki NF-κB'nin
p50 alt ünitesine ait genlerin deaktive edildiği
ratlarda mitokondri üzerinde toksik etkiler göste-
ren 3-nitropropionik aside karşı bir cevap verile-
mezken manipüle edilmemiş farelerde bu toksine
karşı striatal NF-κB ve süperoksit dismutaz ak-
tivitelerinde artış izlenmektedir; bu artış motor
semptomların oluşmasını engellemektedir [49].
NF-κB'nin nörodejenerasyonda aşırı aktif oluşu
kadar aktive olamaması da patogeneze katkı verir.

Ailesel formlar için tipik olan ve son yıllarda spo-
radik formlarda da gösterilen PTEN-induced ki-
nase 1 (PINK1) eksikliği de nöroinflamasyondaki
etkisini NF-κB aracılığıyla gösterir. Tipik olarak
PINK1 problemleri TNF-α, IL-1 ve IL-6 gibi pro-
inflamatuvar sitokinlerde artışa sebep
olmaktadır. PINK1-eksik farelerde bu sitokinlerin
yanında IL-12 ve IL-10'un da striatal bölgede
lipopolisakkaridler gibi çeşitli uyarılara karşı
miktar olarak fazla üretilebildiği izlenmiş [50].
Yine PINK1'in mitojen-aktif protein kinaz (MAPK)
ve sinyal transdüser-transkripsiyon aktivatör
(STAT) üzerinden nöroinflamasyonda etkin
olduğu bilinmektedir. PINK1-eksik farelerde
STAT3 aktivasyonunun paterninin değiştiği, bu
değişimin NF-κB için önemli bir inhibitör olan
IκB'nin yıkımıyla NF-κB aktivitesinin artışıyla
sonuçlandığı düşünülmektedir [51]. Ayrıca PINK1
aracılı Parkin fosforilasyonunun, Parkin'in E3
ubikitin ligaz fonksiyonunda önem arz ettiği
izlenmiştir. PINK1/Parkin/NF-κB sitoprotektif
yolağı olarak bilinen yolağın deregülasyonu NF-
κB üzerinden etkiyerek aşırı nöroinflamasyonla
sonuçlanabilmektedir [52].

NF-κB için aktivatör ve inhibitör sinyal yolları-
nın işlerliği düzenlenmektedir. Son yıllarda inhi-
bitör faktörler arasında A20 enzimi özel bir ilgiyle
araştırılmaktadır. A20 TNFAIP3 geni tarafından
kodlanan ubikitin-düzenleyici bir enzim olarak
tanınıyor. NFκB yollarında rol muhtelif sinyal
moleküllerinin ubikitinlenerek ortadan kaldırıl-
masını ve bu yolla NF-κB'yi kontrol altında tuta-
bilmeyi sağlamaktadır. Özellikle sistemik lupus
eritematosus, romatoid artrit gibi otoimmün has-
talıklarda çalışılan [53] A20 eksikliğinin, genetik
olarak değiştirilmiş ve etkinliğinin sonlandırılmış
olduğu farelerde ciddi kaşeksiden ve çoklu organ

yetmezliğinden sorumlu olduğu gösterilmiştir [54]. 2016 tarihli bir çalışmada periferik kandan elde edilen örneklerde, A20 ekspresyon seviyeleri incelendiğinde; PH'da sağlıklı kontrollere göre ileri derece anlamlı bir azalmanın izlenmesi PH patogenezinde NF- κ B'yi inhibe eden faktörlerdeki eksikliğin önemli bir yeri olabileceğini düşündürmektedir [55].

Son dönemde nöroinflamasyon için üzerinde durulan medyatörlerden birisi de ileri glikasyon son ürünleridir (advanced glycation end-products/AGE). Bu ürünler için reseptör işlevi gören yapı (RAGE) immünooglobülin süper ailesine ait bir hücre yüzey molekülüdür. RAGE ile bağlanma sonrasında intraselüler alanda oksidatif stresle ilişkili olarak NF- κ B'nin aktivasyonu izlenmektedir [56]. Henüz AGE için belirlenebilmiş bir fizyolojik rol yokken diyabet, vasküler hastalıklar, nörodejeneratif süreçler, yaşlanma gibi pek çok farklı alanda patofizyolojik rollerinin olabileceği gösterilmiştir [57, 58]. RAGE'in nörodejenerasyondaki rolü, AGE ile birleştikten sonra hücre içinde ROÜ üretmesiyle ilişkilidir. ROÜ'ye yanıt olarak NF- κ B'nin aktivasyonu izlenir ve pek çok proinflamatuvar ürünün ekspresyonu artar. RAGE'yi bu süreçte diğer medyatörlerden ayıran özelliği ise NF- κ B'nin RAGE ile aktive olduktan sonra RAGE ekspresyonunu arttırmaya başlamasıdır. Bu da RAGE/NF- κ B/RAGE olarak anılabilecek, pozitif geri besleme ile karakterize bir döngü oluşumuyla sonuçlanır. Nöroinflamasyona sitokin boyutundaki katkısı dışında RAGE artışının PH'de alfa-sinüklein artışıyla da bire bir ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Alfa-sinüklein lizinden zengin bir proteindir ve bu özelliğiyle glikasyon için oldukça fazla alan sunabilmektedir [59]. *In-vitro* deneylerde glioksal ve metil-glioksal gibi glikan sağlayıcıların alfa-sinüklein oligomerizasyonunu indükleyebileceği izlenmiştir [60].

PH'da önemli bir yeri olduğu düşünülen NF- κ B'nin inhibisyonunun terapötik etkilerine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Özellikle NF- κ B aşırı aktivasyonunun önlenmesinde, κ B'yi fosforilleyerek devreden çıkardığı düşünülen ve bu yolla NF- κ B aktivitesini arttıran IKK kinaz kompleksinin önemi belirlendikten sonra [61], tedavide bu kompleksin alt ünitelerine yönelik inhibitör moleküller denenmeye başlanmıştır [62].

Huntington Hastalığı ve NF- κ B

Huntington Hastalığı (HH) hareket bozukluğu, kognitif bozulma ve psikiyatrik semptomlarla karakterize bir nörodejeneratif hastalıktır. Genellikle orta yaşlarda başlar ve letal seyredir. George Huntington tarafından 1872'de tanımlanmıştır. Başlangıçta kore benzeri küçük belirsiz ekstremiteler, yüz ve dil hareketleriyle izlenen tabloya istemli hareketlerde yavaşlama eşlik edebilir. Bazı hastalarda rijidite ön planda olabilir [63]. Kognitif değişiklikler ve psikiyatrik bozukluklar bireyler arasında çok daha fazla değişkenlik gösterir [64]. Psikiyatrik olarak sıklıkla izlenen tablo depresyondur. Bazı hastalarda psikoz görülebilir [63].

Hastalığın genetiğine bakıldığında ilk olarak Gussella tarafından kromozomal olarak 4p16.3'te lokalize HTT geninde bir mutasyon saptandığı görülmektedir [65]. Bu bölgede sitozin, adenin ve guanin (CAG) üçlüsünde meydana gelen tekrar artışının hastalığa sebep olduğu bilinmektedir. Otozomal dominant geçiş klasiktir, HH'de kalıtım ihtimali yüzde 50 olarak izlenir. Ancak bu üçlü tekrarların sayısına göre hastalık özellikleri, şiddeti, başlangıç yaşı farklılık göstermektedir [66].

Hastalığın nöropatolojisinde hücre çekirdeği içinde biriken huntingtin proteini fragmanları önemli bir yer tutmaktadır. Bu birikimde poliglutaminin proteine farklı bölgelerde bağlanmış olduğu izlenmektedir [67]. MR görüntüleme çalışmalarında ise kortikal gri madde ve ak maddedeki hacimsel azalmaların yanında subkortikal alanlarda da çeşitli değişiklikler olduğu gözlenmiştir [67]. Başlangıç döneminde özellikle kaudat nükleusun kuyruk kısmında mikroskobik değişiklikler izlenmektedir. İlerleyen dönemde putamende de görülen patolojik değişiklikler özellikle hastalığın motor komponentiyle ilişkilendirilmektedir [68].

HH'den sorumlu gen 348 kDa'luk sitozolik bir protein olan HTT'dir; tüm vücutta izlenmekle beraber en yüksek oranda beyinde bulunur [69]. Özellikle protein katlanmaları ve hücre içinde ya da dışında moleküler transport ile ilgili olduğu düşünülmektedir [70]. Ayrıca HTT olasılıkla sitokin üretiminde de rol almaktadır [71].

HH'deki mutasyonla beraber mutant HTT (mHTT) proteininde poliglutaminlenmek için özellikle N-Terminalde daha fazla açık alan görülmeye

başlar; intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyonlar böylece izlenir [72].

NF-κB'nin nörodejenerasyondaki rolüne yönelik bulgular, HH için de dikkatleri NF-κB'ye yöneltmiştir. Çözünebilir mHTT ile NF-κB'nin direkt ve aberan bir ilişki içinde oldukları ve NF-κB'nin aktivitesinin deregülasyonunda bu etkileşimin yeri olduğu gösterilmiştir [73]. İnsan embriyonik kök hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada [74], DNA hasarının naif HTT proteininde IKK-kinaz (IκB fosforilasyonunda sorumlu enzim) kompleksiyle ilişkili parçalanmada bir artış olduğu saptandı. Yine aynı çalışmada mHTT proteininde de benzer bir parçalanmanın olduğunu ve bu parçalanma sonunda oluşan agregre olmaya meyilli protein kalıntılarının nöroinflamasyonda rol oynayabileceği gösterildi. NF-κB'nin IκB ile düzenlendiği düşünüldüğünde bu yolaktaki rolü görülebilir.

Ratlar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise; HH modeli oluşturulmuş deneklerde NF-κB'nin ve proteozomal aktivitenin nöronlarda azaldığı ve bu azalmanın hücreyi daha kararsız hale getirdiği gözlemlenmiştir [75]. Yapısal NF-κB aktivitesi nöronun sağkalımı için oldukça önemlidir [76]. Normalde NF-κB'nin nükleus dışında yerleştiği ve sıklıkla glutamaterjik nörotransmisyona yanıt olarak intranükleer alana geçtiği bilinmektedir [77]. Bu geçişin HTT-bağımlı olduğu ve mHTT varlığında geçişin bozulduğu tespit edildi [72, 73]. Dolayısıyla nöronlar özelinde HH'da NF-κB aktivitesinin azalmasının hastalık patogenezinde daha önemli olduğu düşünülebilir.

Glial hücreler söz konusu olduğunda bu durum yön değiştirmektedir. Mutant HTT'nin etkilenmiş bireylerde mikrogliyalarda da bulunduğu bilinmektedir [78]. LPS enjeksiyonuna yanıt olarak HH modelindeki ratların mikrogliya nükleuslarında, naif deneklerdeki göre belirgin olarak daha fazla NF-κB izlenmiştir. Kronik inflamasyonun HH'de bu şekilde olduğu düşünülmektedir [79]. 2008'de yapılan bir çalışmada HH modeli yaratmak için mitokondriyal süksinat dehidrogenaz enzimini geri dönüşsüz olarak inhibe eden 3-nitropropionik asit sonrasında denek ratların striatal alanlarından alınan kesitlerde NF-κB aktivitesinin yanında iNOS ve nNOS gen ekspresyonunun arttığı gösterildi [80]. ROÜ'nün HH'da da NF-κB aracılığıyla etkili olabileceğini ve kronik

inflamasyonun NF-κB'nin artmış aktivitesinin sonucunda izlenebileceğini düşündürmektedir.

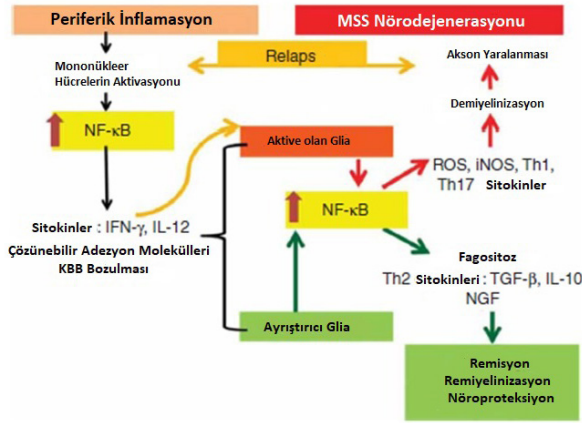
Multiple Skleroz ve NF-κB

Yukarıda da belirtildiği üzere NF-κB'nin sinir sistemi içerisinde çeşitli görevleri vardır. Özellikle, nöronların yüksek bazal seviyelerinde aktif olmaları, merkezi sinir sistemdeki belirli fizyolojik fonksiyonların kontrolünde görev aldığına işaret etmektedir. Bunun yanı sıra çalışmalar, NF-κB'nin nöral plastisitede ve öğrenme, hafıza, davranış gibi işlevlerde de önemli rolü olduğunu göstermiştir. Ayrıca, eksitotoksik ve oksidatif stres ile iskemiye bağlı nörodejenerasyonlara karşı koruyucu görevi bulunmaktadır; ancak bu koruyucu görevlerinin yanı sıra, beyin ameliyatı veya strok sonrası gösterilen inflamasyon reaksiyonuna ve hücre ölümlerine de katkıda bulunduğu görülmüştür [81].

Önemli merkezi sinir sistemi hastalıklarından bir de Multiple Skleroz (MS) olarak gösterilmektedir. MS merkezi sinir sistemindeki demiyelinizasyon ve kronik inflamasyonla ilişkilendirilmektedir [82]. Özellikle mikrogliyalarda, astrositlerde ve otoreaktif T-hücrelerinde gerçekleştiği düşünülen inflamasyon sonucu merkezi sinir sistemindeki miyelinlenmeyi sağlayan oligodentrositlerin ve nöronların ölümüne neden olmakta; bunun sonucunda ise MS'in klinik semptomları ortaya çıkmaktadır [83]. NF-κB'nin nöronlarda inflamasyona ve hücre ölümlerine katkıda bulunması ise araştırmacıları MS ile ilişkili olabileceği düşüncesine yöneltmiştir. Bunun üzerine yapılan araştırmalarda, MS hastalarında astrositlerin ve oligodentrositlerin lokalize olduğu beyin dokularına NF-κB aktivasyonu bulunmuştur. Ayrıca merkezi sinir sistemi lezyonlarının olduğu bölgelerde ve bu bölgelerin çevresindeki infiltratif makrofajlarda da NF-κB aktivasyonuna rastlanmıştır [84]. Yine MS hastalarının beyin dokusu üzerinde yapılan bazı çalışmalarda mikrodizilim yöntemi kullanılmış ve bulgular NF-κB ile ilişkili genlerin ekspresyonunda artış olduğunu göstermiştir [85, 86].

NF-κB ve MS ilişkisine yönelik fare deneylerinden elde edilen sonuçlar daha dolaylı ilişkiler ortaya koysa da gelecek çalışmalara yönelik oldukça bilgilendirici sonuçlar da ortaya koymaktadır. NF-κB sinyalizasyonu immün sistem üzerinde et-

kili olmaktadır. NF- κ B'nin sinyalizasyonu TNF-R, TCR, BCR ve TLR yollarını aktive etmektedir [87]. T hücrelerinde TCR yolunun aktivasyonunu stimüle eden NF- κ B alt birimleri p50/c-Rel ve p50/p65 heterodimerleridir [88]. Genetiği değiştirilmiş farelerde yapılan çalışmalar EAE'de c-Rel'in eşey hattı silinmesi (germline deletion) sonucu T hücrelerinde daha düşük seviyelerde CD25 belirtecinin aktive olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda ise T hücrelerinin fonksiyonel sitotoksik ve efektör T hücrelerine farklılaşmasının gerçekleşmediği bulunmuştur [89]. Bu da farelerde, miyelin oligodentrositlerinin glikoproteinine bağlı oluşan EAE'ye daha dirençli olduklarını ortaya koymuştur [90]. Şekil 3'te MS hastalığı ile NF- κ B ilişkisi gösterilmiştir.



Şekil 3: NF- κ B'nin MS hastalığı patogenezi ile ilişkisi [3]

Sonuç

Toparlayacak olursak; NF- κ B yirminci yüzyılın sonlarında keşfedilmiş 500'den fazla genin ekspresyonunda rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. Organizmada hemen hemen bütün hücrelerde var olan NF- κ B inflamatuvar cevaplar, hücre gelişimi, farklılaşması, sağkalımı, proliferasyonu ve apoptozu gibi pek çok işlem ve süreçte rol oynamaktadır. Aktivasyonu virüsler, bakteriyel toksinler, LPS, UV ışınları, oksidatif stres, sitokinler, mitojenler vb. gibi ajanların uyarımı ile oluşan NF- κ B hücre içinde uygun cevabın verilmesini regüle etmektedir. NF- κ B immün cevapların regülasyonunun yanı sıra, MSS gelişiminde ve nöronal plastisite üzerindeki etkileri ile de önemli bir yer tutar. Belleğin oluşum sürecinde, LTP'nin sürdürülmesindeki sinaptik regülasyonda rol oy-

nadığı tespit edilmiştir. Bu bağlamda NF- κ B sinyal yolağında oluşabilecek problemlerin bellek oluşumu ile ilgili mekanizmaları da etkileyeceğini söyleyebiliriz.

İnflamasyonun dejenerasyon ile doğrudan ilgili olabileceği fikri, nörodejeneratif hastalıklarda dikkati inflamatuvar süreç mekanizmalarına yöneltmiştir. Bu bağlamda NF- κ B sinyal yolağının nörodejeneratif hastalıklardaki etkisi incelenmiştir. NF- κ B aktivitesinin nöroinflamasyon sürecinde hücreleri apoptozu yönlendirip nöron kaybını tetikleyebileceği düşünülmektedir. MSS'de inflamatuvar süreçlerde mikroglialar başrolü oynamaktadırlar. Mikroglialardaki NF- κ B aktivasyonu veya inhibisyonu da inflamasyonun yönü ve etkileri üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir.

Yukarıda detaylı bir şekilde incelenen Huntington, Parkinson, Alzheimer ve Multiple Skleroz hastalıklarında NF- κ B aktivasyonundaki ve mekanizmasındaki çeşitli aşamalarda oluşan nüansların hastalıkların patogenezi nasıl katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Daha önce de belirtildiği üzere NF- κ B, neredeyse bütün hücrelerde bulunur ve 500'e yakın genin transkripsiyonunda etki sahibidir. Özellikle MSS'deki etkinliği nörodejeneratif hastalıkların patogenezi etkisinin araştırılması ile daha da açığa çıkmaya başlamıştır. Ayrıca hücresel cevaplarda bu denli geniş yelpazede bir etkiye sahip olan NF- κ B'nin nörodejeneratif hastalıklarda araştırılması bu hastalıkların moleküler yapısına kümülatif bir bakış zorunluluğunu yanında getirmektedir. Bu yönden hastalıkların patogenezinin açığa çıkarılması aşamasında gözardı edilemeyecek bir katkı sağlamaktadır.

Kaynakça

1. Camandolè, Mattson M. NF- κ B as a therapeutic target in neurodegenerative diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2007, 11(2): 123-132.
2. Shih R, Wang, Yang. NF-kappaB Signaling Pathways in Neurological Inflammation: A Mini Review. *Front Mol Neurosci* 2015;. doi: 10.3389/fnmol.2015.00077.

3. Srinivasan M, Lahiri D. Significance of NF- κ B as a pivotal therapeutic target in the neurodegenerative pathologies of Alzheimer's disease and multiple sclerosis. *Expert Opin Ther Targets* 2015; 19(4): 471-487.
4. Dalmızrak, A. Tank proteininin sinyal iletimindeki fonksiyonel analizi. Ege Üniversitesi/ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir; 2008.
5. Pozniak PD, White MK, Khalili K. TNF- α /NF- κ B Signaling in the CNS: Possible Connection to EPHB2. *J Neuroimmune Pharmacol* 2014; 9(2): 133-141.
6. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 2001; 294: 1030-1038.
7. Kaltschmidt C, Kaltschmidt B. NF-KappaB in Long-Term Memory and Structural Plasticity in the Adult Mammalian Brain. *Front Mol Neurosci* doi: 10.3389/fnmol.2015.00069, Nov 24, 2015.
8. Albeni B, Mattson MP. Evidence for the involvement of TNF and NF-kappaB in hippocampal synaptic plasticity. *Synapse* 2000; 35: 151-159.
9. Memet S. NF- κ B functions in the nervous system: From development to disease. *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1180-1195.
10. O'Mahony A, Raber J, Montano M, Foehr E, Han V, Lu SM, Kwon H, LeFevour A, Hakraborty-Sett S, Greene WC. NF- κ B/Rel regulates inhibitory and excitatory neuronal function and synaptic plasticity. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 7283-7298.
11. Romano A, Freudenthal R, Merlo E, Routtenberg A. Evolutionarily conserved role of the NF- κ B transcription factor in neural plasticity and memory. *Eur J Neurosci* 2006; 24: 1507-1516.
12. Bracchi-Ricard V, Brambilla R, Levenson J, Hu WH, Bramwell A, Sweatt JD, Green EJ, Bethea JR. Astroglial nuclear factor- κ B regulates learning and memory synaptic plasticity in female mice. *J Neurochem* 2008; 104: 611-623.
13. Freudenthal R, Romano A. Participation of Rel/NF- κ B transcription factors in long-term memory in the crab *Chasmagnathus*. *Brain Res* 2000; 855: 274-281.
14. Bliss TVP, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232: 331-356.
15. Kaltschmidt B, Ndiaye D, Korte M, Pothion S, Arbibe L, Prüllage M, Pfeiffer J, Lindecke A, Staiger V, Isral A, Kaltschmidt B, Mmet S. NF- κ B regulates spatial memory formation and synaptic plasticity through protein kinase A/CREB signaling. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 2936-2946.
16. Freudenthal R, Romano A, Routtenberg A. Transcription factor NF-kappaB activation after *in vivo* perforant path LTP in mouse hippocampus. *Hippocampus* 2004; 14: 677-683.
17. Furukawa K, Mattson MP. The transcription factor NF- κ B mediates increases in calcium currents and decreases in NMDA- and AMPA/kainate-induced currents induced by tumor necrosis factor- α in hippocampal neurons. *J Neurochem* 1988; 70: 1876-1886.
18. Arancio O, Zhang HP, Chen X, et al. RAGE potentiates A beta induced perturbation of neuronal function in transgenic mice. *EMBO J*; 2004, 23: 4096-105.
19. Kassed A, Willing AE, Garbuzova-Davis S, Sanberg PR, Pennypacker KR. Lack of NF-B p50 exacerbates degeneration of hippocampal neurons after chemical exposure and impairs learning. *Exp Neurol* 2002; 176: 277-288.
20. Katzman R, Saitoh T. Advances in Alzheimer's disease. *FASEB J* 1991; 5: 278-278.
21. Taneli B, Sivrioğlu Y, Taneli T. Alzheimer disease. *Gülhane Psychopharmacology Symposium*. Ankara: Gülhane Military Medical Academy Printing Office; 1. Basım, 1999, p 31-80.
22. MP Mattson, MK Meffert. Roles for NF- κ B in nerve cell survival, plasticity, and disease. *Cell Death Differ* 2006; 13: 852-860.

23. Gürvit H, Öge AE, Bahar SZ. Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıkları. Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. Nobel Matbaacılık, İstanbul, Türkiye, 1. Baskı, 2004, pp 367-415.
24. Tilstra JS, Clauson CL, Niedernhofer LJ, Robbins PD. NF- κ B in Aging and Disease. *Aging Dis* 2011; 2(6): 449-465.
25. Rahman SM, Van Dam AM, Schultzberg M, Crisby M. High cholesterol diet results in increased expression of interleukin-6 and caspase-1 in the brain of apolipoprotein E knockout and wild type mice. *J Neuroimmunol* 2005; 169: 59-67.
26. Sheng JG, Ito K, Skinner RD, Mrak RE, Rovnaghi CR, Van Eldik LJ, Griffin WS. *In vivo* and *in vitro* evidence supporting a role for the inflammatory cytokine interleukin-1 as a driving force in Alzheimer pathogenesis. *Neurobiol Aging* 1996; 17: 761-766.
27. Chen J, Zhou Y, Mueller-Steiner S, Chen LF, Kwon H, Yi S, Mucke L, Gan L. SIRT1 protects against microglia-dependent amyloid-beta toxicity through inhibiting NF- κ B signaling. *J Biol Chem* 2005; 280: 40364-40374.
28. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat Med* 2006; 12: 1005-1015.
29. Holmes C, El-Okil M, Williams AL, Cunningham C, Wilcockson D, and Perry VH. Systemic infection, interleukin 1beta, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 788-789.
30. Chami L, Buggia-Prevot V, Duplan E, Delprete D, Chami M, Peyron JF and Checler F. Nuclear factor- κ B regulates betaAPP and beta- and gamma-secretases differently at physiological and supraphysiological Abeta concentrations. *J Biol Chem* 2012; 287(29): 24573-24584.
31. Kassed CA, Butler TL, Navidomskis MT, Gordon MN, Morgan D and Pennypacker KR. Mice expressing human mutant presenilin-1 exhibit decreased activation of NF- κ B p50 in hippocampal neurons after injury. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 110: 152-157.
32. Guo Q, Robinson N and Mattson MP. Secreted beta-amyloid precursor protein counteracts the proapoptotic action of mutant presenilin-1 by activation of NF- κ B and stabilization of calcium homeostasis. *J Biol Chem* 1998; 273: 12341-12351.
33. Eriksen JL, Sagi SA, Smith TE, Weggen S, Das P, McLendon DC, Ozols VV, Jessing KW, Zavitz KH, Koo EH, Golde TE. NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target gamma-secretase and lower Abeta 42 *in vivo*. *J Clin Invest* 2003; 112: 440-449.
34. Boissiere F, Hunot S, Faucheux B, Duyckaerts, Hauw JJ, Agid Y and Hirsch E. Nuclear translocation of NF- κ B in cholinergic neurons of patients with Alzheimer's disease. *NeuroReport* 1997; 8: 2849-2852.
35. Mattson MP, Goodman Y, Luo H, Fu W and Furukawa K. Activation of NF- κ B protects hippocampal neurons against oxidative stress-induced apoptosis: evidence for induction of manganese superoxide dismutase and suppression of peroxynitrite production and protein tyrosine nitration. *J Neurosci Res* 1997; 49: 681-697.
36. Barger SW, Horster D, Furukawa K, Goodman Y, Krieglstein J and Mattson MP. Tumor necrosis factors alpha and beta protect neurons against amyloid beta-peptide toxicity: Evidence for involvement of a kappa B-binding factor and attenuation of peroxide and a2+ accumulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9328-9332.
37. Ho GJ, Drego R, Hakimian E and Masliah E. Mechanisms of cell signaling and inflammation in Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 247-256.
38. Akama KT, Albanese C, Pestell RG, Van Eldik LJ. Amyloid beta-peptide stimulates nitric oxide production in astrocytes through an NF κ B-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 5795-5800.
39. Lee SC, Brosnan CF. Cytokine Regulation of iNOS Expression in Human Glial Cells. *Methods* 1996; 10: 31-37.

40. Barger SW, Mattson MP. Induction of neuroprotective kappa B-dependent transcription by secreted forms of the Alzheimer's beta-amyloid precursor. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 40: 116-126.
41. Strickland D, Bertoni JM. Parkinson's prevalence estimated by a state registry. *Movement Disorders* 2004; 19(3) : 318-323.
42. Gaki GS, Papavassiliou AP. Oxidative stress-induced signaling pathways implicated in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neuromolecular Med* 2014; 16(2): 217-230.
43. Graybiel AM. The basal ganglia: Learning new tricks and loving it. *Curr Opin Neuro-biol* 2005; 15(6): 638-644.
44. Wakabayashi K1, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: Molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology* 2007; 27(5): 494-506.
45. Yacoubian TA, Standaert DG. Targets for neuroprotection in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792(7): 676-687.
46. Amer AA, Baltimore D. An essential role for NF-κB in preventing TNF-alpha-induced cell death. *Science* 1996; 274(5288): 782-784.
47. Meyer M, Schreck R, Baeuerle PA. H₂O₂ and antioxidants have opposite effects on activation of NF-κB and AP-1 in intact cells: AP-1 as secondary antioxidant-responsive factor. *EMBO J* 1993; 12: 2005-2015.
48. Laflamme N, Rivest S. Effects of systemic immunogenic insults and circulating proinflammatory cytokines on the transcription of the inhibitory factor kappaB alpha within specific cellular populations of the rat brain. *J Neurochem* 1999; 73: 309-321.
49. Yu ZF, Zhou D, heng G, Mattson MP. Neuroprotective role for the p50 subunit of NF-κB in a mouse model of Huntington's disease. *J. Mol Neurosci* 2000; 15: 31-44.
50. Akundi RS, Huang Z, Eason J, Pandya JD, Zhi L, Cass WA, Sullivan PG, Büeler H. Increased mitochondrial calcium sensitivity and abnormal expression of innate immunity genes precede dopaminergic defects in Pink1-deficient mice. *PLoS ONE*, doi: 10.1371/journal.pone.0016038, Jan 13, 2011.
51. Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: A leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(11): 798-809.
52. Sha D, hin LS, Li L. Phosphorylation of parkin by Parkinson disease-linked kinase PINK1 activates parkin E3 ligase function and NF-κB signaling. *Hum Mol Genet* 2010; 19(2): 352-363.
53. Mele A, ervantes JR, hien V, Friedman D, Ferran . Single nucleotide polymorphisms at the TNFAIP3/A20 locus and susceptibility/resistance to inflammatory and autoimmune diseases. *Adv Exp Med Biol* 2014; 809: 163-183.
54. Lee EG, Boone DL, hai S, Libby SL, hien M, Lodolce JP, Ma A. Failure to regulate TNF-induced NF-κB and cell death responses in A20-deficient mice. *Science* 2000; 289: 2350-2354.
55. Perga S, Martire S, Montarolo F, Navone ND, alvo A, Fuda G, Marchet A, Leotta D, hi A, Bertolotto A. A20 in Multiple Sclerosis and Parkinson's Disease: lue to a ommon Dy-sregulation of Anti-Inflammatory Pathways. *Neurotox Res* 2017; 32: 1-7.
56. Tóbon-Velasco JC, Cuevas E, Torres-Ramos MA. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF-κB pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)* 2014; 13 (9): 1615-1626.
57. Bakris GL, Bank AJ, Kass DA, Neutel JM, Preston RA, Oparil S. Advanced glycation endproduct cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *Am J Hypertens* 2004; 17: 23S-30S.
58. Arancio O, Zhang HP, Chen X, Lin C, Trinchese F, Puzzo D, Liu S, Hegde A, Yan SF, Stern A, Luddy JS, Lue LF, Walker DG, Roher A, But-

- tini M, Mucke L, Li W, Schmidt AM, Kindy M, Hyslop PA, Stern DM, Du Yan SS. RAGE potentiates A β -induced perturbation of neuronal function in transgenic mice. *EMBO J* 2004; 23: 4096-4105.
59. Cuevas E, Lantz S, Newport G, Divine B, Wu Q, Paule MG, Tobón-Velasco JC, Ali SF, Santamaría A. On the early toxic effect of quinolinic acid: involvement of RAGE. *Neurosci Lett* 2010; 474(2): 74-78.
 60. Lee D, Park CW, Paik SR, Choi KY. The modification of α -synuclein by dicarbonyl compounds inhibits its fibril-forming process. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1794: 421-30.
 61. May MJ, Marienfeld RB, Ghosh S. Characterization of the I κ B-kinase NEMO binding domain. *J Biol Chem* 2002; 277(48): 45992-46000.
 62. Flood PM, Qian L, Peterson LJ, Zhang F, Shi JS, Gao HM, Hong JS. Transcriptional Factor NF- κ B as a Target for Therapy in Parkinson's Disease. doi: 10.4061/2011/216298, Mar 30, 2011.
 63. Tsuneya I, Gendelman H. *Neuroimmune pharmacology*. Springer. Berlin, Germany 2017; pp 89-104.
 64. Paulsen JS. Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 474-483.
 65. Gusella JF, Wexler NS, Onneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzi RE, Watkins P, Ottina K, Wallace MR, Sakaguchi AY. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 1983; 306: 234-238.
 66. Group THsDCR. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971-983.
 67. Aylward EH. Magnetic resonance imaging striatal volumes: a biomarker for clinical trials in Huntington's disease. *Mov Disord* 2014; 29: 1429-1433.
 68. Crotti A, Benner C, Kerman BE, Gosselin D, Lagier-Tourenne C, Zuccato C, Cattaneo E, Gage FH, Cleveland DW, Glass CK. Mutant Huntingtin promotes autonomous microglia activation via myeloid lineage-determining factors. *Nat Neurosci* 2014; 17: 513-521.
 69. Sharp AH, Loev SJ, Schilling G, Li S-H, Li X-J, Bao J, Wagster MV, Kotzuc JA, Steiner JP, Lo A, Hedreen J, Sisodia S, Snyder SH, Dawson TM, Ryugo DK, Ross CA. Widespread expression of Huntington's disease gene (IT15) protein product. *Neuron* 1995; 14: 1065-1074.
 70. Caviston JP, Zajac AL, Tokito M, Holzbaur EL. Huntingtin coordinates the dynein-mediated dynamic positioning of endosomes and lysosomes. *Mol Biol Cell* 2011; 22(4): 478-492.
 71. Träger U, Andre R, Lahiri N, Magnusson-Lind A, Weiss A, Grueninger S, McKinnon C, Sirinathsinghji E, Kahlon S, Pfister EL, Moser R, Hummerich H, Antoniou M, Bates GP, Luthi-Carter R, Lowdell MW, Björkqvist M, Ostroff GR, Aronin N, Tabrizi SJ. HTT-lowering reverses Huntington's disease immune dysfunction caused by NF κ B pathway dysregulation. *Brain* 2014; 137: 819-833.
 72. Takano, Hiroki, and James F. Gusella. The predominantly HEAT-like motif structure of huntingtin and its association and coincident nuclear entry with dorsal, an NF- κ B/Rel/dorsal family transcription factor. *BMC neuroscience* 2002; 3: 15.
 73. Marcora E, Kennedy MB. The Huntington's disease mutation impairs Huntingtin's role in the transport of NF- κ B from the synapse to the nucleus. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 4373-4384.
 74. Khoshnan A, Ko J, Tescu S, Brundin P, Patterson PH. IKK α and IKK β regulation of DNA damage-induced cleavage of Huntingtin. *PLoS One* doi:10.1371/journal.pone.0005768, Jun 2, 2009.
 75. Godavarthi SK, Narender D, Mishra A, Goswami A, Rao SNR, Nukina N, Jana NR. Induction of chemokines, MCP-1, and KC in the mutant huntingtin expressing neuronal cells because of proteasomal dysfunction. *J Neurochem* 2009; 108: 787-795.
 76. Lin B, Williams-Skipp C, Tao Y, Schleicher MS, Cano LL, Duke RC, Scheinman RI. NF- κ B

- functions as both a proapoptotic and antiapoptotic regulatory factor within a single cell type. *Cell Death Differ* 1999; 6: 570-582.
77. Meffert MK, Chang JM, Wiltgen BJ, Fanselow MS, Baltimore D. NF-κB functions in synaptic signaling and behavior. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1072-1078. doi:10.1038/nn1110
78. Kwan W, Träger U, Davalos D, Chou A, Bouchard J, Andre R, Miller A, Weiss A, Giorgini F, Cheah C, Möller T, Stella N, Akassoglou K, Tabrizi SJ, Muchowski PJ. Mutant huntingtin impairs immune cell migration in Huntington disease. *J Clin Invest* 2012; 122: 4737-4747.
79. Hsiao H-Y, Chen Y-C, Chen H-M, Tu P-H, Chern Y. A critical role of astrocyte-mediated nuclear factor-κB-dependent inflammation in Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 1826-1842.
80. Napolitano M, Zei D, Centonze D, Palermo R, Bernardi G, Vacca A, Calabresi P, Gulino A. NF-κB/NOS cross-talk induced by mitochondrial complex II inhibition: implications for Huntington's disease. *Neurosci Lett* 2008; 434: 241-246.
81. Kaltschmidt B, Kaltschmidt C. NF-κappaB in the nervous system. *Cold Spring Harb* doi: 10.1101/cshperspect.a001271, Sep 1, 2009.
82. Nylander A, Hafler DA. Multiple Sclerosis. *J Clin Invest* 2012; 122: 1180-1188.
83. Goverman J. Autoimmune T cells responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 393-407.
84. Gveric D, Kaltschmidt C, Cuzner ML, Newcombe J. Transcription factor NF-κappaB and inhibitor I kappaBalpha are localized in macrophages in active multiple sclerosis lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 168-178.
85. Lock C, Hermans G, Pedotti R, Brendolan A, , Schadt E, Garren H, Langer-Gould A, Strober S, Cannella B, Allard J, Klonowski P, Austin A, Lad N, Kaminski N, Galli SJ, Oksenberg JR, Raine CS, Heller R, Steinman L. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* 2002; 8: 500-508.
86. Mycko MP, Papoian R, Boschert U, Raine CS, Selmaj KW. cDNA microarray analysis in multiple sclerosis lesions: detection of genes associated with disease activity. *Brain* 2003; 126: 1048-1057.
87. Kaileh M, Sen R. NF-κappaB function in B lymphocytes. *Immunol Rev* 2012; 246: 254-271.
88. Zheng Y, Vig M, Lyons J, van Parijs L, Beg AA. Combined deficiency of p50 and cRel in CD4+ T cells reveals an essential requirement for nuclear factor κB in regulating mature T cell survival and *in vivo* function. *J Exp Med* 2003; 197(7): 861-874.
89. Köntgen F, Grumont RJ, Strasser A, Metcalf D, Li R, Tarlington D, Gerondakis S. Mice lacking the c-rel proto-oncogene exhibit defects in lymphocyte proliferation, humoral immunity, and interleukin-2 expression. *Genes Dev* 1995; 9(16): 1965-1977.
90. Hilliard BA, Mason N, Xu L, Sun J, Lamhamedi-Cherradi SE, Liou HC, Hunter C, Chen YH. Critical roles of c-Rel in autoimmune inflammation and helper T cell differentiation. *J Clin Invest* 2002; 110 (6): 843-850.
91. McGaugh, J.L. Memory-a century of consolidation. *Science* 2000; 287: 248-251.
92. Meffert MK, Chang JM, Wiltgen BJ, Fanselow MS, Baltimore D. NF-κ B functions in synaptic signaling and behavior. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1072-1078.

