

Alzheimer Hastalığında Moleküllerin Rolü

Ayla ÖBER

Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Zooloji Anabilim Dalı İzmir

Sorumlu yazar

e-posta: ayla.ober@ege.edu.tr

Özet: Alzheimer'in mental gerilemelerle kendini göstermesi ve geriatrik bir sorun olarak algılanması nedeniyle öncül tedavi uygulanmasında genellikle geç kalınmaktadır. Beyindeki nöronların iletişimlerinin bozulması şeklinde başlayan defektlere birçok faktör sebep olarak gösterilmektedir. Bunlar arasında virüsler, kimyasal mesengerler, proteinler, genler, şeker metabolizması, kalsiyum metabolizması ve çevre faktörleri (ağırlıklı olarak Zn, Al ve Cu etkileri ile yanık besinlerle gelen toksik etkenler) üzerinde önemle durulmaktadır. Olayın moleküler yönünün ağırlıklı olduğu ve özellikle proteinlerle olan ilişki, sinir hücreleri içinde ve sinir hücreleri arasında gelişen protein birikimleri nedeniyle dikkat çekici olmuştur. Nöronlar içinde gerçekleşen birikim; tau proteininin **nörofibriler yumaklar** oluşturması, mikrotübüllerin yapısındaki tubulin proteinine bağlanma yoluyla hücrenin yapı ve fonksiyonunun bozulmasıyla sonuçlanır. Nöronların arasında ise **amyloid plak** (*β -amyloid peptid*) denilen yapılanmalar, demansın şiddetini de işaret edecek düzenleniş gösterirler.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer, tau proteini, amyloid peptid, amyloid plak.

The Role of Molecules During Alzheimer Disease

Abstract

Alzheimer that indicate with mental defects is usually late on pretreatment application for perceiving a geriatric problem. Many factors cause to defects that damaged neurons transmissions on brain. For examples; virus, chemical messengers, proteins, genes, carbohydrates and calcium metabolism, environmental factors etc. This case in terms of molecular aspect is involved with proteins. These protein aggregations that developed into neurons and among them, are attracted attention. This aggregation occurring into cells is resulted in constituting **neurofibrillary balls of tau** protein and damaging structure and function of cell through bounding to tubulin protein on microtubules structure. Whereas, constructions called **amyloid plaques** (*β -amyloid peptide*) among neurons show an arrangement that point out also dementia intensity.

Key Words: Alzheimer disease, Tau tangles, Amyloid peptide, Amyloid plaques.

GİRİŞ

Alzheimer, dünyada ancak son yirmi beş yıldır bilinmeyen birçok noktasını aydınlatmak üzere yapılan araştırmalarla, “taşları ancak yerine oturtulmakta olan bir oyunun bütünleştirilmesi” şeklinde tanımlanmaya çalışılan çok önemli bir hastalıktır. Yurdumuzda ise doksanlı yılların başından bu yana daha iyi takip edilir olduğu eldeki kaynaklardan anlaşılmaktadır. Bu büyük parçaları birleştirme oyununun içindeki her bir parça, çok kompleks biyokimyasal olaylara ve genetik gelişmelere işaret etmektedir. Sadece bir yaşlılık unutkanlığının ötesine geçen bu hastalıkta en önemli nokta, her yaşlıda görülebilecek olan bellek bozuklarından ayırt edilmesi gereğidir. Alzheimer'de önce anlık unutkanlıklar şeklinde başlayan bozulmalar, giderek geriye dönük unutulmalara, can sıkıcı tekrarlara dönüşmektedir. Bir tarih profesörü olan Henderson, elli beş yaşında bu hastalıkla tanışmış ve başlangıçta basit bir bunama olarak görülen olayın daha sonraları

yaşamını ne kadar zorlaştırdığını, tekrarlarından dolayı can sıkıcı biri haline geldiğini, hastalığının ilk dönemlerinde yaptığı sesli kayıtlarında anlatmıştır. Hastalığın devamında, erken dönem sayılan aşamada konuşma bozuklukları izlenmekte ve bu; yanlış kelime seçimi, kelime-isim bulma güçlüğü, son heceleri birçok kez tekrar etme şeklinde görülmektedir. Ardından alnganlık ve bazı olayları yanlış algılama, bir “öyle sanma” dönemi gelir. Gelişen pek çok olaya şüphe ile bakılır ve bu dönem hastalığın hızlı gelişim dönemidir. Bu devreyi çok basit bazı hareketleri yapamama, üç boyutu kaybetme, objeleri ve çok yakınlarını bile tanıyamama durumu takibeder [2, 19].

Zihinsel gerilemeler yanında bunlara bağlı olabilecek davranış bozuklukları, duygulara yönelik bozukluklar ile algılamada bozulmalar gelişmeye başlar. Bunların hemen hepsi birbiri içine geçmiş olaylar zinciri şeklinde izlenebilir. Örneğin, yakınlarını bile tanıyamama algılama güçlüğünden kaynaklanır.

Algılamada görsel, işitsel ve kokuyla ilişkili güçlükler yaşanmaktadır. Böyle bir olayda hasta, yıllardır bildiği televizyon gibi bir aracı artık algılayamadığı için (*görsel algılayamama*) eve gelen birçok insanın salonlarında toplantılar yapıp tartıştıklarını anlatmaktadır. Evinin yolunu bulamama, yine *uzamsal algılama*'nın bozulması ile ilgilidir. Duygusal bozulmalar içinde, yukarıda alınganlık diye verilen olay ile bağlantılı olarak hastalar uyum bozuklukları, depresif durumlar yaşamaktadırlar. Bazen de hastada aşırı tepkiler ve hareketler gözlenir. Bu durumda hastaların, hastalık öncesi yaşamlarında sahip oldukları özellikleri pekişebilir veya tam zıd karakter yapısı geliştirebilirler. Davranış bozuklukları da bu arada ortaya çıkar, saldırgan veya cinsellikle ilgili uygun olmayan davranışlar sergileyebilirler.

HASTALIĞIN BİYOLOJİSİ

Bu anlatım içinde bile ciddiyeti belki de tam olarak fark edilemeyen Alzheimer hastalığı, beyindeki nöronların zarar görmesi ile aralarındaki iletişimin bozulması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Alzheimer'in beyin *entorhinal cortex*'inde başladığı, hafıza ile ilgili fonksiyonlarda önemli olan *hippocampus*'a ilerlediği belirtilmektedir. Diğer bölgelere, özellikle konuşma ve fikir yürütme fonksiyonlarında önemli olan *cerebral cortex*'e daha sonra sıçramaktadır. Tüm bu bölgelerde etkilenme, nöronların dejenerasyonları ve ölümleri ile ortaya çıkar. Onlar arasında iletişimin ya da sinapsların bozulması dejenerasyonun en belirgin tetikleyicisi olmaktadır [2,11]. Burada önemli olan beyin kimyasalı *acetylcholine*'dir. *Nörotransmitter* denilen maddelerden biri olan asetilkolin; hippocampus ve serebral korteksteki nöronlar tarafından kullanılan, hafıza ve öğrenme açısından önemli olan bir beyin kimyasalıdır. 1970'ten beri, ölen nöronların bir kısmının kolinerjik oldukları araştırmacılar tarafından bilinirdi. Bu nöronlar iletişimde ACTH nörotransmitterini kullanmakta ve bu da mutlaka asetilkolinesteraz ile parçalanmaktadır [10]. Nöronlarda asetilkolin bulunuşu Alzheimer araştırmacılarını iki sebeple yakından ilgilendirmektedir;

1-asetilkolin, hücrelerin membranlarında yerleşmiş olan fosfolipidlere kimyasal bağlarla

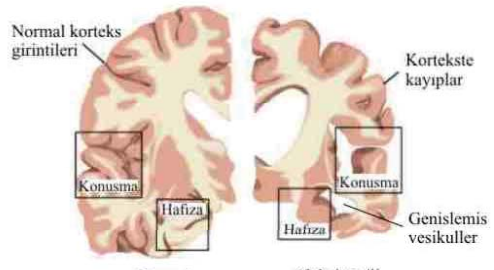
bağlanmaktadır. Buradaki komşu nöronlar arasında doğru mesaj iletilmemesi gibi bir durum ortaya çıktığında bundan fosfolipidler de sorumlu olmaktadır.

2-araştırmacılar mesajın iletiminde asetilkolin için birkaç reseptör bulunduğunu ve onların etkilerinin de Alzheimer'de önemli olabileceğini belirtmektedirler. Bunlara göre hücreler arası iletişim sistemini harekete geçirenler zarlarda yer alan reseptörlerdir. Nörotransmitter ile bağlanan reseptör, bir dizi kimyasal olay sonucunda mesajı ya nöronun bazı genlerinin aktive edileceği nukleusuna veya diğer hücrelere geçirmek üzere akson son ucuna iletmektedir. Mesajların iletimlerinde oluşan anomaliler, yanlış proteinin üretilmesi ya da farklı üretim tarzı gibi durumların ortaya çıkmasına sebep olurken, farklı genlerin devreye girmesi gibi bir durum da görülebilir.

Diğer nörotransmitterlerden serotonin, somatostatin ve nöradrenalin de Alzheimer'de üzerinde durulması gereken maddelerdir. Ancak bunlar hastanın duygusal rahatsızlık ve saldırganlığa varabilecek davranışları şeklinde çok daha sonra ortaya çıkan belirtiler esnasında önemli olurlar.

TIBBİ GELİŞMELER

Sinir sisteminde dakika/saat kadar kısa sürelerle ortaya çıkan bozulmalar **akut bozulmalar** olup; beyin travmaları, beyin infarktları, beyin kanamaları ile karakterize edilmektedir. Burada hücre ölümleri-nekroz vardır. **Kronik bozulmalar** ise yıllar-on yıllarla süren Merkezi Sinir Sistemi (MSS) dejenerasyonlarıdır ki burada hücre kayıpları önemli ölçüdedir, (Şekil 1).



Şekil 1:Normal ve Alzheimer'li beyin kesitleri

Bozulmaların bir kısmı motor nöronları etkilese de, **Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)**,

Frontotemporal Demans veya serebral bölgede gelişen **Alzheimer's Disease (AD)** gibi **mental bozulmalar** da ağırlıklı olarak görülmemektedir. **Hareket bozuklukları** ile karakterize edilebilecek sinir sistemi hastalıkları içinde ise **Parkinson, Huntington ve Kalıtsal Atak-sia** (bedensel aktivite düzensizlikleri) olarak gelişen hastalıklar en bilinenlerdir[15].

Günümüz modern insan popülasyonunun %2'sinde görülen **Alzheimer hastalığı (AD)** zihinsel bir bozulma olarak başlamakta, birçok evreyi içine alarak uzun yıllar mental gerilemenin arttığı, ancak ölümün sıklıkla pnömoni sonucu gerçekleştiği bir seyir izlemektedir. Genel gerilemeler çoğunlukla **demans** olarak tanımlanmaktadır ve beynin hangi kısmı çalışmayı durdurmuşsa ona uyan hafıza, algılama, karar verme, sonuçlandırma ve heyecanı dengeleme eksiklikleri gibi olaylar ortaya çıkmaktadır [7,14,19].. "Demantial" ifadesinin eski Yunan ve Roma tıp literatüründe bunamayı anlatmak üzere sıklıkla kullanıldığı bilinmektedir.

Yaşam süresi giderek uzayan toplumlarda bu hastalık da oldukça önemli bir halk sağlığı konusu olarak ortaya çıkmaktadır. 65 yaş civarında %15 olan Alzheimer'li hasta oranı, 75-85 yaş arasında %20'ye, 85 yaş üzerinde %47'ye (hatta bazı kaynaklara göre %50-60) varmaktadır. Alzheimer'li hastalar da dahil tüm demans olayları, genel bir durum olduğundan hastalığın önceden anlaşılabilmesi nedeniyle öncül tedavi uygulanması eksik kalmakta, 2025 yılına gelindiğinde tüm dünyada 22 milyon Alzheimer hastası olacağı tahmin edilmektedir.

ALZHEIMER OLUŞUMUNDA HİPOTEZLER ve GERÇEK NEDENLER

Konuya dikkat çekildikçe Alzheimer hastalığı üzerinde çalışanların her bir grubu onun farklı bir yönü üzerinde çok daha detaylı durmaya başlamışlar ve bu nedenle de hastalığa sebep olarak gösterilen hususlar birkaç hipotez olarak ortaya konulmuştur [2]. Ortaya atılan hipotezler ve günümüzde geçerli olduğu kabul edilen sebeplerden en güncel olanı; beyindeki **bir proteinin (β -amyloid) toksik bir beyin kimyasalı** haline geldiğini işleyen düşüncedir. **AD**'de bu proteinin direkt etkili olduğunun

belirtilmesi yanında, onun gelişecek diğer zararların etkisini arttırma yoluyla iş gördüğüne de işaret edilmektedir [2,15].

Proteinlerle ilişkili olarak gerçekleşen olaylarda ribozomların özellikle işlevlerinde ortaya çıkan bozulmaların da önemli olduğu vurgulanmaktadır. Beynin korteks bölgesinde izlenen bu organel bozulmalarına aynı örneklerin beyinciklerinde rastlanmamıştır. Ribozomal fonksiyon defektleri protein sentezi kapasitesinde azalmalara neden olurken burada esas etkenin, rRNA ile tRNA seviyelerinin azalması ve RNA oksidasyonunda ortaya çıkan artış olduğu belirtilmektedir. Ayrıca bunların büyük bir olasılıkla **AD**'de görülen primer nörokimyasal değişimler olabileceği üzerinde durulmaktadır [1].

Diğer bir hipoteze göre hastada **immün sistem defekti** vardır. Sonraki hipotez belki bir anlamda bununla bağlantılı olarak alınabilir, çünkü "**slow virüs**" adıyla bilinen bir enfeksiyon ajanı, Alzheimer'den de sorumlu tutulmaktadır. Bu tip bir virüsün, yine sinir sistemi hastalıklarından **Creutzfeld-Jacob**'da (AD'den çok daha erken yaşlarda başlayan bir hastalık) ve **Kuru** hastalığında (Yeni Gine'de görülen ve ritual kanibalizm ile geçen kalıtsal sinir sistemi hastalığı) da görüldüğü bildirilmektedir [2].

Bir başka hipotez ise Alzheimer'in **kalıtsal oluşuna** ve bunu belirleyen genlerin hastalıkla ilişkisine dikkat çekmek üzere geliştirilmiş gibi görülmektedir. "**Genetik defektlere verilen genel bir sito-patolojik cevap**" olarak yapılmış bir tanım ve birçok noktayı içine alan iyi bir vurgulama dikkat çekici olmuştur [15,16]. Olayda **glikoz metabolizmasının** da önemli olduğu belirtilmektedir. Enerji oluşumu için şekere gerek duyan nöronlar, bu metabolizmanın bozulmasıyla asetilkolin nörotransmitteri gibi maddeleri üretemeyebilirler veya bazı kimyasal messengerlere karşı anormal reaksiyonlar gösterirler.

Sinyallerin iletilmesi için gereken **Ca⁺⁺ miktarı** da, normalin üzerine çıktığında çeşitli mekanizmalarla yaşamsal düzeni sürdürmeye yardımcı olmak yerine, sinir hücrelerinin de-

jenerasyonuna sebep olduğundan önemli bir faktör olabilir.

Çevresel faktörlerden hastalığa etkisi olabileceklerin en önemlileri arasında alüminyum, çinko ve yanık besinlerle gelen zehirli maddeler gösterilmektedir. **Zn** ile Alzheimer arasında önemli bir ilişki kurulmakta olup çinko iyonlarının bazı beyin hücreleri proteinlerini çözünmez hale getirip birikmelerine sebep olduğu ve bunu takiben plakların ortaya çıktığı belirtilmektedir.

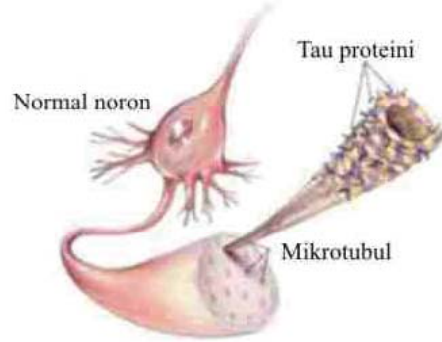
Sonyillardaepidemioloji,genetik,moleküler biyoloji, hücre biyolojisi ve diğer disiplinlerin araştırmacıları olayları birlikte belirlemeye yönelmişlerdir. Alzheimer'in çıkışının, bazı proteinlerin normal yapılanmalarının çok yanlış bir şekilde gerçekleşmesine ve beyin hücreleri arasındaki alanda toksik protein parçalarının oluşmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle konu üzerinde çalışanlar, direkt olarak ellerindeki hastaların beynine yönelmişlerdir. Mikroskopistler beynin bazı bölgelerinde yer alan (örneğin hipocampus ve cerebrum'da) sinir hücrelerinin kaybı ve oluşan protein anomalileri üzerinde durmuşlardır.

OLAYIN BİYOKİMYASI

Çalışmalarda dikkat çekilen en önemli nokta Alzheimer hastalığında görülen ve direkt işaretlerden biri olan beyindeki **protein akümülyasyonudur**. Bu protein birikimleri iki tipte olmaktadır:

Birinci tip birikim; nöron perikaryonunda görülen protein birikimleridir. Hücre içinde bulunan kümelere **neurofibrilar tangle** (yumak) denir ve bunlar bir helikste birbiri çevresinde dönen iplikçik çiftleri gibidir. İlk kez 1975'te araştırmacılar mikrotübül şekillenmesini indigeme yeteneğinde olan bir protein faktör izole etmişler ve buna **tau** adını vermişlerdir. 1980'li yıllarda birçok laboratuvarında analizler yapılmış ve nörofibriler yumakların içeriğinin tau denilen protein olduğu belirlenmiştir. Tau, hücre iskeletinin temelini ortaya koyan mikrotübüllerin yapısına giren **tubulin** proteinine bağlanmakta olduğundan olay çok önemlidir (Şekil 2). Mikrotübüller hücre içinde yapıya

destek sağlarken bir yandan da hücre şeklini koruma görevi üstlenmişlerdir [2,9]. Bu arada

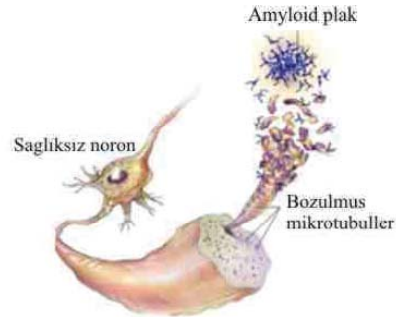


Şekil 2: Tau proteini ve mikrotübül ilişkisi

hücre içi nutrientlerle diğer moleküllerin, organel ile inkluzyonların (vesikül, mitokondri, granül) hücre içi hareketlerini de yönlendirmektedirler.

Burada taunun etkisindeki olumsuzluk (fazla tau üretimi veya farklı tau protein tipi) mikrotübüllerin gereği gibi çalışmasını ve nakil mekanizmalarındaki görevlerin yerine getirilmesini engellemektedir [9]. Bu olay sonunda ise nöronlar elektrikli sinyalleri, nutrientleri ve diğer önemli maddeleri hücreden uzağa iletme işlevini gerçekleştirememektedirler.

Bazı araştırmacılar tau proteininin serine ve threonin'lerde anormal fosforilasyonunun plak oluşumunda en önemli nedenlerden olduğunu ve bu fosforilasyonun gerçekleştiği aminoasite göre yumak oluşumlarının beyin farklı bölgelerinde görüldüklerini belirlemişlerdir [8,12],

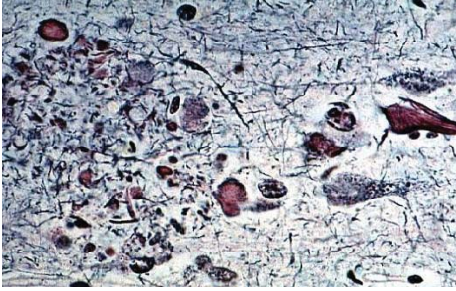


Şekil 3: Amiloid plak yapılıması

Tau yığınları Alzheimer'e özgü birimler olmayıp, demansın diğer çeşitleri ile de yakın

ilişkili olabilmektedirler. Ancak Alzheimer'de yumakların yüksek yoğunlukta olması demansın şiddetinin ortaya konulmasıyla ilişkilidir. Birçok araştırmacıya göre tau düzensizlikleri, amyloid plakların varlığı kadar önemlidir [2,6].

İkinci tip birikim olan protein depoları, nörofibriler yumaklara benzemeyip sinir hücrelerinin aralarında toplanmışlardır. Nöron yakınlarında ekseri şişkinlikler ve deformasyonlar halinde görülen bu yapılar, bazen **senile** ya da **amyloid plak** denilen protein kümeleri halindedirler (Şekil 3-4)..



Genellikle bu plaklar, beyin immünsisteminin bir parçası olan ve zarar görmüş nöronlar ile belki de plakları da yok etmekle görevli reaktif inflamatuvar hücelere (örn: mikroglia) eşlik etmektedirler [3,21]. Plak densitesi de demansın şiddeti ile ilişkili olup, plakların bazılarının ekseri çok yaşlı insanlarda buldukları ifade edilmektedir.

Plak yoğunluğu ile ilgili morfometrik çalışmaların birinde 68-82 yaş arasındaki demansı olmayan 8 insanın neokorteksi ile 17 adet ileri AD safhasında 73-93 yaş aralığında hastaların fibriler-nonfibriler plakları incelenmiştir [16]. Demansı olmayanlarda 4/mm² fibriler plak (bunların %64'ü klasik fibrillerden oluşmakta) görülürken, şiddetli AD devrelerinde 41/mm² plak (%3 klasik fibril içerikli) saptanmıştır. Onların hipokampus ve serebral kortekste yaygın bulunuşları Alzheimer hastalarına özgü kabul edilmektedir. AD'de plakların yüksek densitede olması ve erken dönemde görülmeleri, araştırmacılara Alzheimer'e neden oluşlarının onların biyokimyasallarının anlaşılması yolu ile çözülebileceğini düşündürmüştür..

1984'te temel elemanın bir peptid olduğu saptandıktan sonra bu plakların izolasyonu için yoğun çabalar sarf edilmeye başlanmıştır. Prensip olarak bu temel elemanın, şimdi **β -amyloid peptid (β -AP)** olarak isimlendirilen ve normalde 40 aminoasitten yapılmış olan bir peptid bileşik olduğu kabul edilmektedir. Bunların %10 luk bir kısmı iki ekstra amino asit taşımakta ve hafif uzun bir forma sahip olan bu yapı ile plak oluşması uyarılırken, nöronlarda da direkt bir toksik etki ortaya çıkmaktadır. Bir grup araştırmacının yürüttükleri bu preliminary çalışmayı diğer araştırmalar izlemiş ve sinir hücrelerine hangi yoldan zarar verildiği ortaya konulmaya çalışılmıştır. Araştırmalar esnasında; peptidin ya Ca⁺⁺ regülasyonunu bozarak hücrenin ölümüne götürüleceği, ya da mitokondrilere zarar vererek serbest radikallerin salınımının gerçekleşmesiyle proteinler, lipidler ve nukleik asitler gibi organik bileşiklerin zarar görecekları üzerinde durulmuştur [2,15]. İki ekstra amino asiti ile 42 amino asitli olan peptid, bu zarar ile immün hücrelerin aktifleşmesine, inflamatuvar bir cevabın oluşumuna, görülecek diğer zararların şiddetinin artmasına gerçekleştirirken, bu olayların bir kısır döngü içinde süregelmesine de sebep olmaktadır.

OLAYIN GENETİK YÖNÜ

Bu çalışmaları, sözü edilen peptiden oluşan protein için gereken gen sırasının ne olduğu çalışmaları takip etmiştir. **β -amyloid precursor protein (β -APP)** olarak verilen bu yapının biyokimyasal olarak çalışılması sonrasında araştırmalar genetiğe yönelmiştir. Alman nörolog Alois ALZHEIMER 1907'de bu hastalığı belirlediğinde epidemiolojistler onun örneklerini anlamaya çabalamışlardır. Ailede bulunuşunun ve bundan dolayı hastalıkta genlerin etkisinin önemi yanında, çevredeki bazı faktörlerin bu etkiyi kuvvetlendirmesinin önem derecesi üzerinde durulmuştur. 1980'li yıllarda araştırmalar, bazı ailelerde demans olayının gelişmesinde riskin daha fazla olduğunu göstermeye başlamıştır. Gözlemciler bir jenerasyondan diğerine geçen hastalığa sahip olan aileleri ve çocuklarını bularak çalışmayı sürdürmüşlerdir. Bu örneklemeler sonucunda bazı ailelerde bozulmaların, otozomal kromo-

zomdaki bir defektif genin kalıtılmasından ortaya çıktığına işaret edilmiştir. Etkilenmiş bir ebeveyninden kalıtılan mutant genin, etkilenmemiş ebeveyninden kalıtılan normal genden daha dominant olduğu da gösterilmiştir.

Epidemiyolojistler genel popülasyonda önemli bir noktada olan bu hastalıkta, tek sebebin genetik kaynaklı olarak görülmediği bazı aile bireylerinde de Alzheimer'i izlemişlerdir. Hastalığın belirgin farklı ve kompleks tetikleridir, ancak kalıtım bu olayda yine de oldukça (%1-40 oranında) önemli bir rol oynamaktadır. Günümüzde hastalığa paralel olarak yürütülen çalışmalarda bir yandan da tek başına veya tartışma götürmeyecek şekilde kalıtımla birlikte iş gören çevresel tetikleyicilerin neler olduğu belirlenmeye çalışılmaktadır. Genetikçiler β -APP genindeki mutasyonların çalışılmasına devam etmektedirler. Onlar β -APP iplikçığı boyunca α - β - γ -secretase enzimlerinin peptidi kestiği birçok yerde aminositlerin bileşimini belirlemişlerdir [2].

Bu mutasyonlarda iki tip β -amyloidin belli bir miktarının üretilmesi, ya da toksik ve uzamış (42 aminoasitlik) versiyonunun üretimini artması, beklenen bir sonuç olarak gelişmiştir. β -APP'nin kesilmiş bir gen setindeki mutasyonları önceden belirlemiş olan gözlemcilerin bulgularına dayandırılarak, β -APP üretiminde değişimlerin olacağı düşüncesi, Alzheimer hastalığının merkezini oluşturmaya başlamıştır.

İlk kez 1995'te bir grup araştırmacı **presenilin 1** ve **presenilin 2** adıyla verilen iki geni kodlamışlardır. **14. kromozom** ile **1. kromozom**da bulunan bu genlerdeki bozulmanın, Alzheimer'i erken ortaya çıkan ve çok agresif yapan bir forma soktuğunu göstermektedir (erken-onset form, kalıtsal Alzheimer'li hastaların %10-60'ı arasında görülmektedir). Presenilin genleri proteinleri kodlamaktadır ve bu proteinler sistemin bir bölümü içindeki hücrelerin zarlarını karşılıklı olarak döşemektedirler. Buradaki proteinlerin her biri, embriyonik gelişimde gerekli olan proteinlerden oluşturulacak bir kompleksin içine katılmaktadırlar.

β -APP'daki mutasyonlar ve presenilin genlerinin üzücü etkileri olsa da, onların erken görülen kalıtsal Alzheimer'li hastaların durumundan ancak %50 oranında sorumlu oldukları saptanmıştır. Bu da genel popülasyonda %5 demektir. Dolayısıyla bu duruma bir diğer genin de katılmış olması beklenmektedir. 1993'te yaşamın ileri devrelerinde görülen çok tipik Alzheimer formu ile ilişkili olarak **19. kromozomda** yer alan ve izole edilmiş olan **apolipoprotein E** (veya **APOE**) kodlayan bir genin varlığına işaret edilmiştir. Yağ metabolizmasında ve nörobiyolojide önemli bir görev üstlendiği düşünülen çok işlevli bu protein, kan akımındaki kolesterolün taşınmasında, hücresel tamirde ve rejenerasyonda önemlidir. APOE, 3 form veya allel halinde (ϵ -2, ϵ -3, ϵ -4) bulunur. Farklı popülasyonlardaki ϵ -3 varyantı, popülasyonun %40-90'ında görülür. ϵ -2 ve ϵ -4 daha azdır (sırasıyla %2-6 ile %37). Bu konuda çalışan araştırmacı grubu ϵ -4'ü Alzheimer'li hastalarda daha yüksek oranda (%40) bulmuşlardır. Diğer nörodejeneratif hastalıklarda da önemli risk faktörü olarak görülen ϵ -4 allelinin Alzheimer riskini değişik yollardan arttırdığı düşünülmektedir [2,3,5]. Bu yollardan biri hücreler arası sahada kalan β -amyloid peptidi ile protein ϵ -4 formunu kapsamaktadır. Bu protein intersellüler alandan taşınan moleküllerden sorumludur.

Apolipoprotein E esas olarak beyinde yerleşik astrositlerde sentezlenmekte ise de merkezi sinir sistemi nöronları da daha düşük miktarda olmak üzere **APOE** üretmektedirler. Bu proteinin, eksitotoksik strese, değişik fizyolojik ve patolojik şartlara cevap olarak üretildiği deneylerle gösterilmiştir. Bu deneylerin sonuçlarına göre astrositler, nörondan **APOE** verilimini düzenleyen faktör ya da faktörleri salgılamakta ve olayı yönlendirmektedirler [3].

Bazı araştırmacılara göre β -APP ve β -amyloid peptid anomalileri bazen ölüme götüren veya nöronlarda gelişen bir dizi olayın aktivasyonu ile demansa sebep olan Alzheimer'i ortaya çıkarmaktadır. Burada giderek gelişen yok edici olaylardan birinin, nöronlarda görülen **nörofibriler ipliklerin** ortaya çıkması

olduğu sanılmaktadır. Son yıllara kadar, anormal tau protein filamentlerinin varlığı ikincil önemde bir olay olarak görülmekteydi. Ancak frontotemporal demans denilen hastalığın analizi, tau'nun bu tartışmadaki önemi artmıştır. Frontotemporal demans, tau depoları içeren bazı hastalardaki demansdan daha az sıklıkta görülmektedir. Alzheimer'de olduğu gibi bunun da bazen kalıtsal olarak geliştiği belirtilmektedir [20]. Çalışmalarda bu hastalığa genlerin katıldığına işaret edilmektedir. Bu genlerden biri tau geninin yer aldığı **17. kromozomda** bulunmaktadır. 1990'lı yılların sonunda tau'nun yapımı ile karakterize edilen frontal temporal demanslı hastalara bakıldığında, tau geninde bir mutasyon belirlenmiştir. 1998'deki bu saptama demansın, anormal tau üretimi ve birikiminden geliştiğini gösterdiği için önemli sayılmıştır. **Nörofibriler yumaklar** Alzheimer'de muhtemelen görülmeyen (integral) kısımlar olarak yer almaktadırlar.

Bu çalışmadan kısa bir süre sonra Alzheimer'deki nörofibriler yumak yoğunluğunun demansın şiddetiyle ilişkili olduğu da ifade edilmiştir. **21. kromozomda** bulunan, β -amyloid formundaki proteinin mutasyona uğramış versiyonun üretilmesini yönlendiren gen, ailenin erken yaştaki bireylerinde hastalık gelişmesine sebep olan gen dir [2]. Bu kromozom aynı zamanda Down sendromu oluşumunda da önemlidir ve Down sendromluların yaşlılıklarında beyinlerinde Alzheimer'de gelişenlere benzer yumak ve plaklar bulunmuştur.

RİSK FAKTÖRLERİ

Alzheimer gibi bir hastalıkta risk faktörleri çok önemlidir ve bunlar; **iyi belirlenmiş olanlar** ve **muhtemel görülenler** olarak ayrılmaktadır. İyi belirlenmiş olanlar arasında; **yaşlanma** (risk yaş ile artar, 65 yaş üzerinde her 10 yıl riski iki misli artırır), **kalıtsallık** (aile hikayesi-genetik yatkınlık), **cinsiyet** (kadın olmak; genelde erkeklere göre daha uzun bir yaşama sahip olmakla ilişkili olarak), **çevresel faktörler** (Al, Zn, yanmış besin) sayılabilir. Muhtemel risk faktörleri arasında; **baş travmaları, kalp-damar hastalıkları, kolesterol** ve **tansiyon problemleri, postmenopozal dönemde oluş, antio-**

ksidant eksikliği ve **eğitim düzeyi düşüklüğü** sayılmaktadır. [4,6] Baş travmalarının, (yaşamlarının erken dönemlerinde bir travma geçirenler de dahil) nöron zararlarına sebep olarak olayı geliştirdiği biliniyor. “Kalp damarlarına nasıl etkiliyorsa beyin damarlarına da aynı şekilde etkilir” düşüncesinden [14] yola çıkılarak kolesterol etkisi üzerinde durulmuş ve kolesterol düşürücü ilaç alanlarda Alzheimer'ın daha az oranda görüldüğü saptanmıştır. Kalp için kötü olan her şeyin beyin için de kötü olacağı vurgulanmaktadır. Bazı araştırmacılar yüksek kolesterolü besin ile tavşanları beslediklerinde, β -amyloid akümülyasyonunun nöronlar arasında arttığını ve bunun da Alzheimer patojenisi ile uyuştuğunu belirtmişlerdir [21]

Postmenopozal dönemde **HRP** (Hormon Replacement/hormon yerine koyma-takviye) tedavisi görmeyen hastalarda Alzheimer olasılığı muhtemel riskler kategorisinde gösterilmektedir. Antioksidantlardan A-C-E vitaminleri ile selenyum mineralinin eksilmesi de yüksek reaktif O_2 moleküllerini yakalayacak moleküllerin bulunmaması nedeniyle risk yaratabilmektedir [2]. Yapılan bazı çalışmalarda da Alzheimer hastalarının plazmalarında ölçülen total antioksidant kapasitenin düşük olduğu, istatistik olarak anlamlı sayılacak değerlerde bulunmuştur. Antioksidant tedavisinin olumlu sonuçlar verdiği de belirtilmiştir [18].

AD'nin sistemik oksidatif stres durumu ile ilişkili olduğu, plazma lipoperoksitlerini, TBARS (thiobarbituric acid reactive system) seviyesini ve eritrositteki glutasyonun oksidasyon derecesini belirleyecek biyolojik işaretleyiciler ile gösterilmiştir. TBARS seviyesinde görülen artış; plazmanın doymamış fosfolipidlerin serbest radikalleri okside ettiğini, eritrosit glutasyonunun oksidasyonundaki artış ise periferel hücrelerin oksidatif strese maruz kaldıklarını işaret etmektedir. Bu gelişmeler hastaların kavrama durumu ile ilişkilendirildiğinde istatistik olarak anlamlı olan bağlantılar bulunduğu görülmüştür [17].

TEDAVİ

Şu anda Alzheimer tedavisinde **tacrine, donepezil, rivastigmine tartrate** temel maddeli

kolinesteraz inhibitörleri ile **galantamine hydrobromide** temel maddeli ilaçlar kullanılmaktadır. Son 10 yılda biyokimyasal, moleküler, genetiksel, epidemiyolojik ve klinik araştırmalarda, Alzheimer'in altında yatan mekanizmanın anlaşılması için benzer mekanizmalar incelenmekte ve gelecek yıllarda kullanılacak tedavi yolları oluşturulmaya çalışılmaktadır. Bunlardan bazılarının belki de tau'nun yanlış üretilmesini engelleme noktasında yoğunlaşacağı varsayılmaktadır. Bazı araştırmacılar da β veya γ -secretase enzimlerinden her birinin β -APP'yi kesecek bileşiklerini düzenleyerek, bu enzim aktivitesini bloke etme yoluna gitmektedirler [10]. Böylece β -amyloid peptidinin zarar görmesinin engellenmesi planlanmaktadır. Bir kısım araştırmacı ise ortaya çıkmış olan peptid etkilerini baskılamaya çalışmaktadırlar [2,10,13,15,17]. Klinik işlemler, ya antioksidanlar (vit.E gibi) veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (ibuprofen gibi) ile yürütülecektir. E vitamini ile tedavi sadece oksidatif strese bağlı gelişen hastalıkta anlama-kavrama performansını düzeltebilmiştir. Bu yollarla β -amyloidin birçok toksik etkisinin hafifletilebileceği öngörülmektedir. Araştırmacıların bazıları da β -amyloid peptidin birikimini, glikozaminoglikanları kullanarak veya amyloid plakların içine nüfuz edebilen Congo red benzeri boyaları kullanarak indirgemeye çalışmaktadırlar. Glikozaminoglikanlar, β -amyloid peptidin depolanmasında gereklidirler. Bir grup bileşik ise β -amyloid peptidlerin birikimini içten bozmaktadırlar. Bu yönde elde edilen bazı sonuçlar ardından β -amyloide dayalı bir aşımın oluşturulduğu rapor edilmiştir. Amiloid plak ile karakterize edilen Alzheimer tipinde, faredeki bir β -amyloid peptid versiyonun aşı olarak kullanılıp plak sayısının indirgenmesinin başarılı olduğu bildirilmiştir [16]. Diğer bir deyişle araştırmacılar vücutta bir saldırıyı başlatıp, β -amyloid birikimlerinin bozulmasını sağlayacak mekanizmayı oluşturmaya çalışmaktadırlar[21]. İleride bu aşı uygulaması Alzheimerli hastalarda, ilgili klinik araştırmaların önemli bir konusu olacak gibi görülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Ding, Q., Markesbery, W. R., Chen, Q., Li, F. ve Keller, J. N 2004- Ribosome Dysfunction is an early event in Alzheimer's disease. *Mol Aspects Med.* 25(1-2):117.
- [2] George-Hyslop, P. H. 2000: Piecing Together Alzheimer's. *Scientific American* (December) (Derlemenin çıkış noktası ve konu içindeki bazı araştırmalar ile resimlere kaynak, bu çalışmadır)
- [3] Harris, M. F., et. all., 2004: Astroglial regulation of Apolipoprotein E expression in neuronal cells. *J. Biol. Chem.*,vol 279, iss. 5, 3862-3868
- [4] Hopper, L., 2002: Testosterone- Alzheimer. *Houston Chronicle*
- [5] Huang, Y., 2006: Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Neurology* 66, 79-85
- [6] Johnson, G.V.W.ve Jenkins,S.M., 1996: *Alzheimer's Disease Review 1*, p.38-54
- [7] Kutay, F. (ed) 2000: Alzheimer Hastalığı, *EÜ Tıp Fak. Yayınları*
- [8] Lee, G., at all., 2004: Phosphorylation of Tau by Fyn. Implicatins for Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 24(9): p. 2304-2312;
- [9] Maas, T., Eidenmüller, J. ve Maas R. B., 2000: Interaction of Tau with the Neural Membrane Cortex Is Regulated by Phosphorylation at Sites That Are Modified in Paired Helical Filaments*. *J. Biol. Chem.*, Vol. 275, Issue 21, 15733-15740
- [10] Margolis, S., 2003: Treating Alzheimer. (*Rewiev in Health-at Oz*)
- [11] Masliah, E. 2000: Recent advances in the understanding of the role of synaptic proteins in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *J. of Alzheimer's vol. 3 no. 1 p. 97-107*
- [12] Papasozomenos, S. C. ve Papasozomenos, T., 1999: Androgens Prevent the Heat Shock-Induced Hyperphosphoryla-

- tion but not Dephosphorylation of in Female Rats. Implications for Alzheimer's Disease. *J. of Alzheimer's Disease. Vol1 no3 p. 147-153.*
- [13] Pei, J., at all. 2000: Localization of active forms of C-jun kinase(JNK) and p38 kinase in Alzheimer's disease brains at different stage of neurofibrillary degeneration. *J. of Alzheimer's Disease. vol. 3 no. 1 p 41-48*
- [14] Reports of Alzheimer Organization Center 2001
- [15] Selkoe, D. J., 2000: Alzheimer's disease results from the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid β -protein: A reanalysis of a therapeutic hypotesis. *J. of Alzheimer's Disease. vol. 3 no. 1 p. 75-81*
- [16] Tanzi, R.E. ve Blacker, D. 2001. Genetic Screening in Alzheimer's Disease:, Usefulness, Limits and Future Prospects. *Generations, 24(1): 58.*
- [17] Vina, J., Lloret, A., Orti, R. ve Alonso,D. 2004: Molecular bases of the treatment of Alzheimer's disease with antioxidants: prevention of oxidative stres. *Mol Aspects Med. 25([1]-2):117-23. Review.*
- [18] Vural, H., Vural, Demir, C. ve Yılmaz, N., Eren, İ., 2007. Alzheimer hastalığında total antioksidant kapasitenin araştırılması. *Tıp Araştırmaları Dergisi 5(2) 63-66*
- [19] Wan der Zanden, J.W., 1997: *Human Development. 6.ed.*
- [20] Wegiel, J. at all. 2000: Shift from fibrillar to nonfibrillar α - β deposits in the neocortex of subject with Alzheimer disease. *J. of Alzheimer's Disease. vol. 3 no1. p. 49-57*
- [21] Zatta, P., at all. 2000: Astrocytosis, microgliosis, metallothionein I-II and amyloid expression in high cholesterol-fed rabbits. *J.of Alzheimer's Disease. vol.4 no.1 p.1-9*

İnternette siteler:

- www.Alzheimers.org/unravel.html The Search for Causes, Neurotrans - mitters,v.b
- www.bmb.leeds.ac.uk.Membrane protein secretases & AD
- www.healthatoz.com Searching for causes and risk factors
- www.j.-alz.com/vol3 Reports of AD Org. Centr.
- www.mc.uky.edu/adreview/vol1 Tau
- www.pharma-lexicon.com Testosteron- Alzheimer
- www.meditopia.com/alzwhat.html hreating
- link.springer.de/link/servis/journals Tau pathology in AD, Cytoskeletal abnormalities