

Alzheimer Hastalığında Demirin Rolü

The Role Of Iron in Alzheimer's Disease

¹Mevra Al, ²Cansu Kılıç, ²Fatma Sultan Kılıç

¹KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Alzheimer hastalığı (AH), demans tablosunun en sık nedeni (%60-80) olan kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Her yıl tüm dünyada 4.6 milyon yeni AH olgusu geliştiği tahmin edilmektedir. Hastalığın görülme riski yaşa bağlı olarak logaritmik biçimde artar. Yaşı 60-65 arasında olan popülasyonda görülme sıklığı yaklaşık olarak %0.1 iken 85 yaşın üzerinde görülme sıklığı %47'ye kadar çıkar. Tanı konulmasında özel bir belirteç olmaması, bilim adamlarını farklı tanı yolları aramaya itmiştir. Bu nedenle yapılan incelemelerde serum demiri yüksek ve transferrin saturasyonu düşük erişkinlerde nörolojik demansiyel hastalıkların başlayabileceği ortalama 6 ay öncesinden öngörülebilmektedir. Serum demiri yüksekliği beyin dokusunda da demir yüksekliğine yol açabilmektedir. Bu süreç, AH'de erken tanı açısından faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, Serum demiri, Beta amiloid, Tau proteini

Abstract: Alzheimer's disease is a chronic neurodegenerative disease and it is the most commonly seen (%60-80) reason of dementia. It is predicted that every year 4.6 million new cases occur around the world. The risk increases logarithmically depending on age. The incidence is %0.1 between ages 60-65 while it is %47 over age 85. Scientists are researching on different diagnostic methods since there isn't a certain indicator for diagnosis. Research showed that blood iron levels increasing and transferrin saturation starts decreasing 6 months before the neurological demential diseases occur. High iron levels in blood serum causes high iron levels in the brain tissue. This process will be useful for early diagnosis of AD.

Key words: Alzheimer Disease, blood iron levels, amyloid- β , Tau protein

ORCID ID of the authors: F.S.K 0000-0002-5356-696X, C.K 0000-0003-1100-9417, M.A 0000-0002-0766-4737

Received 10.09.2019

Accepted 28.10.2019

Online published

Correspondence: Fatma Sultan KILIÇ- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
e-mail: fskiliç@ogu.edu.tr

Cite this article as:

Al M, Kilic C, Kilic FS. The Role Of Iron in Alzheimer's Disease, Osmangazi Journal of Medicine, 2020 42(2):254-257

Doi: 10.20515/otd.617697

1. Giriş

Alzheimer hastalığı, artan toplum yaşıyla birlikte büyük bir tehdit oluşturan halk sağlığı problemidir. AH' de patofizyolojik sürecin, herhangi bir bilişsel gerileme ortaya çıkmadan on yıl önce başladığının kabul edilmesiyle birlikte hastalıkla ilgili prelinik evrelerin incelenmesi son zamanların ana araştırma konusu olmuştur(1). Bu nedenle hastalığın patolojisinde anahtar moleküller olan tau ve amyloid- β ($A\beta$) proteinlerinin başlangıçta yayıldığı yolları ve bunların genetik temellerini incelemek hastalığın doğru tanısı ve erken müdahalesi için oldukça önemlidir (2).

Nörodejeneratif hastalıklarda demir homeostazının düzensizliğinin yaygın olarak görüldüğüne dair gittikçe artan sayıda kanıt bulunmaktadır. Demir, beyinde oksijen taşınması, DNA sentezi, mitokondriyal solunum, myelin sentezi ve nörotransmitter sentezi ve metabolizması dahil olmak üzere bir çok temel biyolojik işlemde etkindir (3). Beyin fonksiyonlarının normal fizyolojide sürdürülmesi için demir homeostazı gereklidir. Homeostatik mekanizmalar, hücre kompartmanları ve tamponlama molekülleri arasındaki mevcut demir konsantrasyonlarının dengesini koruyarak ve aşırı serbest demir konsantrasyonlarının neden olduğu toksik etkileri önleyerek optimum hücre işlevi koşullarını sağlar (4). Beyinde bulunan demir, toplam vücut demir içeriğinin %2' sinden daha azını oluşturmaktadır (5). Beyin demir düzeyleri yaşlanan beyinde artarken (6), Alzheimer ve Parkinson hastalarında beyin demir içeriğinde belirgin bir artış gözlenmesi demir homeostazındaki bozulmanın bu hastalıkların patogeneze katkıda bulunma olasılığını ortaya çıkarmıştır (7).

Genetik çalışmalar, redoks aktif metaller olan, demir ve bakırın homeostazındaki bozuklukların AH' nin nöropatolojisiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir (4). AH ile karakterize çözünmeyen amiloid plak ve nörofibriller yumak (NFY) yüksek konsantrasyonda çinko, bakır ve demir bulunmaktadır. Bu esansiyel metaller Amiloid beta($A\beta$)'nın agregasyon eğilimini önemli derecede artırmaktadır (8). Hipokampus,

parietal korteks ve motor korteks gibi beyin $A\beta$ birikimi ile karakterize bölgelerinde demir birikimi gözlenmesi, AH ve demir arasında bir bağlantı olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır (9,10). NFY' de demir biriktiği gözlenmiş ve ferrik demir(Fe^{+3})'in tau proteinine bağlanması (11), hiperfosforile edilmiş tau agregasyonundan ve NFY oluşmasından önce gelmektedir (12).

AH, tau ve $A\beta$ proteinlerinin abnormal olarak birikmesiyle karakterize bir hastalıktır ve bu süreç spesifik nöronal sistemi etkiler. Genetik popülasyon çalışmaları AH' nin genetik olarak tespit edilebileceğini göstermektedir; örneğin ailesel AH, amyloid öncü proteini (APP)'i, PSEN1 (presenilin 1) veya PSEN2 mutasyonları veya genetik yatkınlığı ile karakterizedir, geç başlangıçlı sporadik AH ise apolipoprotein E (APOE) $\epsilon 4$ alel pozitif ile oldukça ilişkili bulunmuştur (2). APP, PSEN1 ve PSEN2'de ki nadir mutasyonlar APP sentezini değiştirirler ve bunlar AH' nin oluşumundaki güçlü genetik nedenlerindendir (13).

APP, sağlıklı beyinde bol miktarda bulunur ve α -sekretaz tarafından nöroprotektif fonksiyonu olan çözünebilir α -APP' ye parçalanırken, β - ve γ - sekretazlar APP'yi sırasıyla amino ucundan ve karboksi ucundan parçalayarak $A\beta$ oluşmasına neden olurlar (13). AH' de demirin potansiyel patogenetik rolü furin ile ilişkilendirilmiştir. Furin birçok hücrel işlem için proteolitik aktivesi gerekli olan ve her yerde eksprese edilen bir prokonvertazdır, hem α - hem de β - sekretaz aktivitesini modüle eder. AH' de sAPP α üretiminde furinin rolü hem in vivo hem de in vitro gösterilmiştir. Furin, α - sekretaz aktivitesini artırarak, $A\beta$ üretimini azaltır. AH' de beyinde furin mRNA düzeyinin önemli ölçüde azaldığı güçlü kanıtlarla gösterilmiştir (14). Beyindeki demir seviyelerinin artmasının furin ekspresyonunu bozarak nöroprotektif α -APP üretimi sağlayan α -sekretaz etkinliğini azalttığı böylece $A\beta$ oluşumuna neden olduğu ileri sürülmektedir (14).

AH ve demir arasındaki bir diğer mekanizma da demir yanıt elemanları (IRE) ekspresyonu ile ilişkilidir. APP mRNA, 5'-çevrilmemiş bölgesinden demir regülasyon proteini (IRP-1) ile bağlanan fonksiyonel IRE' yi kodlar ve bu translasyon intrasellüler demir şelasyonuna göre down regüle edilir (15). Protein seviyesinde APP, ferröz demir(Fe^{+2})' yi oksitlediği, Fe^{+3} ü transferrine yüklediği ve demir taşıyıcı ferroportin ile etkileşime girdiği için, demir fonksiyonunun bir modülatörü olarak görev yapar (13).

Hücrel demir hemostazı, demir geri alımı, taşınması, depolanması ve kullanılmasında görevli proteinlerin koordineli olarak ekspres edilmesiyle sağlanır. Bu proteinlerin düzenlenmesi birçok seviyede gerçekleşirken, IRE / IRP1 ve IRP2 sisteminin aracılık ettiği transkripsiyonel kontrol, merkezi bir düzenleyici mekanizma olarak ortaya çıkmıştır (7). Demir depoları boşaldığında oldukça homolog olan iki farklı protein IRP1 ve IRP2 yüksek afinite ile IRE' ye bağlanır (16). IRP1 ve IRP2, transferrin reseptör (Tf R), ferritin ve diğer demir metabolizma proteinlerinin post transkripsiyonel ifadelerini düzenler. IRP' ler sitozolik demir seviyelerine duyarlıdır ve hücrenin ihtiyacına göre demirin alımı, taşınması ve sekestrasyonu ile ilişkili proteinlerin ekspresyonunu düzenler (17,18)

La Vaute ve arkadaşları (16) IRP2-/- farelerde yapılan bir çalışmada, intestinal mukoza ve merkezi sinir sisteminde demir metabolizması bozulmuştur ve yetişkinlik döneminde ataksi, bradikinezi ve tremorla karakterize hareket bozukluğu gelişmiştir. Beyinde beyaz madde ve nükleide önemli miktarda demir birikiminin hareket bozukluğu ve nörodejeneratif semptomlardan aylar önce olduğu gösterilmiştir. Memelilerde IRP2 mutasyonu çeşitli dokularda anormal yüksek ferritin ve anormal düşük Tf R seviyeleri ile birlikte tremor ve yürüyüş bozukluğu ile karakterize erişkin dönem başlangıçlı nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir (16).

Aynı çalışmada, IRP2'yi kodlayan *Ireb2*^{-/-} gen mutasyonlu fareler başlangıçta normal gelişme göstermiş, ancak 6 aydan sonra kademeli ataksi, vestibüler fonksiyon bozukluğu, titreme, bradikinezi ve postural anormalliklerin izlediği düzensiz, geniş tabanlı yürüyüş ve hafif kifoz ile karakterize ilerleyici nörodejeneratif hastalık geliştiği de gözlenmiştir (16).

Sonuç olarak; Nörodejeneratif hastalıkların en sık görüleni tipi olan AH sıklığı, beyin demiri düzeyi ile doğru orantılı olarak arttığından, demir homeostazındaki değişikliklere bakılması, hastalıkta erken tanıyı sağlamak ve hastalığın seyrinin takibi açısından faydalı olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Sakurai H, Hanyu H, Iwamoto T. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease. *J Tokyo Med Univ.* 2012;70:332-3.
2. Sepulcre J, Grothe MJ, d'Oleire Uquillas F, Ortiz-Terán L, Diez I, Yang H-S, et al. Neurogenetic contributions to amyloid beta and tau spreading in the human cortex. *Nat Med.* 2018;24:1910-8.
3. Crichton R. Inorganic Biochemistry of Iron Metabolism: From Molecular Mechanisms to Clinical Consequences. Chichester: John Wiley & Sons; 2009. 461 p.
4. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* 2014;13:1045-60.
5. Aoki S, Okada Y, Nishimura K, Barkovich AJ, Kjos BO, Brasch RC, et al. Normal deposition of brain iron in childhood and adolescence: MR imaging at 1.5 T. 1989;172:381-5.
6. Bartzokis G, Beckson M, Hance DB, Marx P, Foster JA, Marder SR. MR evaluation of age-related increase of brain iron in young adult and older normal males. *Magn Reson Imaging.* 1997;15:29-35.
7. Altamura S, Muckenthaler MU. Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis. *J Alzheimer's Dis.* 2009;16:879-95.
8. Roberts BR, Ryan TM, Bush AI, Masters CL, Duce JA. The role of metallobiology and amyloid- β peptides in Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2012;120:149-66.
9. Good PF, Perl DP, Bierer LM, Schmeidler J. Selective accumulation of aluminum and iron in the neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease: a laser microprobe (LAMMA) study. *Ann Neurol.* 1992;31:286-92.

10. Connor JR, Snyder BS, Beard JL, Fine RE, Mufson EJ. Regional distribution of iron and iron-regulatory proteins in the brain in aging and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 1992 ;31:327–35.
11. Smith MA, Harris PL, Sayre LM, Perry G. Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:9866–8.
12. Yamamoto A, Shin R-W, Hasegawa K, Naiki H, Sato H, Yoshimasu F, et al. Iron (III) induces aggregation of hyperphosphorylated tau and its reduction to iron (II) reverses the aggregation: implications in the formation of neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2002;82:1137–47.
13. Huat TJ, Camats-perna J, Newcombe EA, Valmas N, Kitazawa M, Medeiros R. Metal Toxicity Links to Alzheimer's Disease and Neuroinflammation. *J Mol Biol.* 2019;431:1843-1968.
14. Silvestri L, Camaschella C. A potential pathogenetic role of iron in Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med.* 2008;12:1548–50.
15. Eder PS, Leiter L, Tanzi RE, Greig NH, Bush AI, Giordano T, et al. An Iron-responsive Element Type II in the 5'-Untranslated Region of the Alzheimer's Amyloid Precursor Protein Transcript. *J Biol Chem.* 2002;277:45518–28.
16. Tsokos M, Switzer R, Grinberg A, Love P, Tresser N, Rouault TA, et al. Targeted deletion of the gene encoding iron regulatory protein-2 causes misregulation of iron metabolism and neurodegenerative disease in mice. *Nat Genet.* 2001;27:209–14.
17. Rouault T, Klausner R. Regulation of iron metabolism in eukaryotes. *Curr Top Cell Regul.* 1997;35:1–19.
18. Hentze MW, Kühn LC. Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:8175–82.