


Ahmet Hüsamettin BARAN¹

Nörodejeneratif Hastalıklarda Umut Verici Bir Terapötik Hedef: Sestrin-2 / A Promising Therapeutic Target in Neurodegenerative Diseases: Sestrin-2

1: Sinop Üniversitesi Durağan Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, abaran@sinop.edu.tr 

Gönderim Tarihi | Received: 04.09.2021, Kabul Tarihi | Accepted: 15.10.2021, Yayımlanma Tarihi | Date of Issue: 01.08.2022, DOI: 10.25279/sak.991294

Atıf | Reference: "BARAN, A.H. (2022). Nörodejeneratif Hastalıklarda Umut Verici Bir Terapötik Hedef: Sestrin-2. *Sağlık Akademisi Kastamonu (SAK)*, 7(2), s. 352 -363

Öz

Alzheimer, Parkinson, Huntington ve amyotrofik lateral skleroz dâhil olmak üzere nörodejeneratif hastalıklar günümüz dünyasında giderek daha yaygın hale gelen, multifaktöriyel ve ilerleyici tipte hastalıklardır. Nörodejeneratif bozuklukların yaygın etiyolojilerinin başında yaşlanma, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon gelmektedir. Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılan güncel ilaçlar hastanın yaşam kalitesini iyileştirse de hastalığın gelişimini ve ilerlemesini yavaşlatan veya önleyen bir tedavi henüz mevcut değildir. Bu ilaçların en büyük dezavantajı ise kronik kullanımlarında ciddi yan etkilerle karşılaşılmasıdır. Bu kapsamda yeni terapötik hedeflere yönelik uzun vadede yan etki profili düşük yeni ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Son zamanlarda gerçekleştirilen çalışmalarda, stresle indüklenebilir bir metabolik protein olan Sestrin-2'nin reaktif oksijen türlerini baskıladığı, metabolizma ve inflamasyonu düzenlediği ve genotoksosite ve oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, endoplazmik retikulum stresi ve hipoksi dâhil olmak üzere çeşitli zararlı uyarılara karşı hücrel koruma sağladığı gösterilmiştir. Sestrin-2'nin düzenlenmesi ve sinyal mekanizmalarına ilişkin çığır açan araştırmalarla, potansiyel rolü ve konak yanıtındaki önemi konusundaki bilgilerimiz önemli derecede artmış olsa da Sestrin-2'nin nörodejeneratif hastalıklarda işlevleri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, nörodejeneratif hastalıklarda önemli bir terapötik hedef olma potansiyeline sahip Sestrin-2'ye dikkat çekmek amacıyla literatürdeki bilgiler detaylı bir şekilde derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Nörodejeneratif Hastalıklar, Oksidatif Stres, Parkinson Hastalığı

Abstract

Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, Huntington's, and amyotrophic lateral sclerosis are the more common, multi-factorial, and progressive diseases in today's world. The most common etiology of neurodegenerative disorders is aging, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction. Modern medicines for the treatment of neurodegenerative diseases improve the patient's quality of life, but no treatment slows down or prevents the development and progression of the disease. The greatest disadvantage of these drugs is that they cause serious side effects in their chronic use. New agents with low side effect profiles in the long term are needed for new therapeutic targets. Recent studies have shown that Sestrin-2, a stress-inducible metabolic protein, suppresses reactive oxygen species, regulates metabolism and inflammation, and provides cellular protection against various harmful stimuli including genotoxicity and oxidative stress, mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress, and hypoxia. With groundbreaking

research into the regulation and signaling mechanisms of sestrin-2, although our knowledge of its potential role and its importance to host response has increased considerably, its function in neurodegenerative diseases remains unclear. The present study compiled in detail the information in the literature to draw attention to sestrin-2, which has the potential to be a major therapeutic target in neurodegenerative diseases.

Keywords: Alzheimer's Disease, Neurodegenerative Diseases, Oxidative Stress, Parkinson's Disease

1. Giriş

Alzheimer hastalığı (AH)'ndan sonra dünyada en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalık olan Parkinson hastalığı (PH), hem motor hem de motor olmayan semptomlarla karakterize kronik, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalar tremor, bradikinezi, rijidite gibi motor semptomlar ve uyku ve duygudurum bozuklukları gibi çeşitli motor olmayan semptomlar yaşarlar (Zesiewicz, 2019, s. 896-918). PH'nin nöropatolojisi, striatal dopamin eksikliğine neden olan substantia nigra'daki dopaminerjik nöron kaybı ve α -sinüklein fibril kümelerini içeren hücre içi inklüzyonları kapsar (Poewe ve diğerleri, 2017). Güncel tedavisinde L-DOPA, benserazid, karbidopa, kateşol-O-metiltransferaz (COMT) inhibitörleri (tolkapon, entakapon), monoaminoksidaz B (MAOB) inhibitörleri (rasajilin, selejilin), dopamin agonistleri (ropinirol, apomorf, kabergolin, rotigotin, pramipeksol, bromokriptin, piribedil), amantadin, antikolinerjikler (biperiden, triheksifenidil, bornaprin) gibi ilaçlar kullanılır (Jankovic ve Tan, 2020).

Huntington Koreası olarak da bilinen HH, hastaların tipik olarak kontrolsüz, istemsiz hareketler ve ardından bilişsel gerilemeden yakındığı hiperkinetik (distoni, miyoklonus, tikler) ve hipokinetik (parkinsonizm) hareket bozuklukları ile kendini gösteren ilerleyici otozomal dominant nörodejeneratif bir hastalıktır (Walker, 2007, s. 218-228). Hâlihazırda kullanılan ilaçlar arasında istemsiz hareket kontrolü için kullanılan ve 2008'de Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından onaylanan tetrabenazin, sinaptik monoaminleri tüketen veziküller monoamin taşıyıcı 2'nin ve dopamin D2 reseptörünü bloke eden atipik bir nöroleptik olan olanzapin'in güçlü ve seçici bir inhibitörüdür (Dickey ve La Spada, 2018). Bunun dışında tipik ve atipik nöroleptikler, dopaminin etkisini inhibe eden ilaçlar, antidepresanlar, antiglutamaterjik ilaçlar, GABA agonistleri, antiepileptik ilaçlar, asetilkolinesteraz inhibitörleri ve botulinum toksini dâhil olmak üzere çeşitli ilaç sınıfları kullanılmıştır (Adam ve Jankovic, 2008).

İlk kez Charcot tarafından 1874'te tanımlanan ALS, insan motor sisteminin idiyopatik, ölümcül nörodejeneratif bir hastalığıdır (Kiernan ve diğerleri, 2011). Uzun yıllar boyunca, çok sayıda deneysel ilacın, prelinik çalışmalarda hayvan modellerinde amyotrofik lateral skleroz (ALS)'un ilerlemesini geciktirdiği gösterilmiş, fakat klinik deneylerde etkinlik göstermede başarısız olmuş ya da Faz I-III aşamalarında halen onaylanmayı beklemektedir (McDermott, 2019; Paganoni ve diğerleri, 2020). Bir glutamaterjik nörotransmisyon inhibitörü olan Riluzol, 1995 yılında FDA tarafından ALS tedavisi için onaylanan ve sağkalım üzerinde anlamlı yararları olan ilk ilaçtır. Mitsubishi Tanabe Pharma tarafından geliştirilen bir antioksidan ilaç olan Edaravon'un erken evrelerde ALS ilerlemesini durdurmada etkili olduğu bulunmuş ve o, ALS tedavisi için 2017 yılında FDA tarafından onaylanan ikinci ilaç olmuştur (Jaiswal, 2019, s. 733-748).

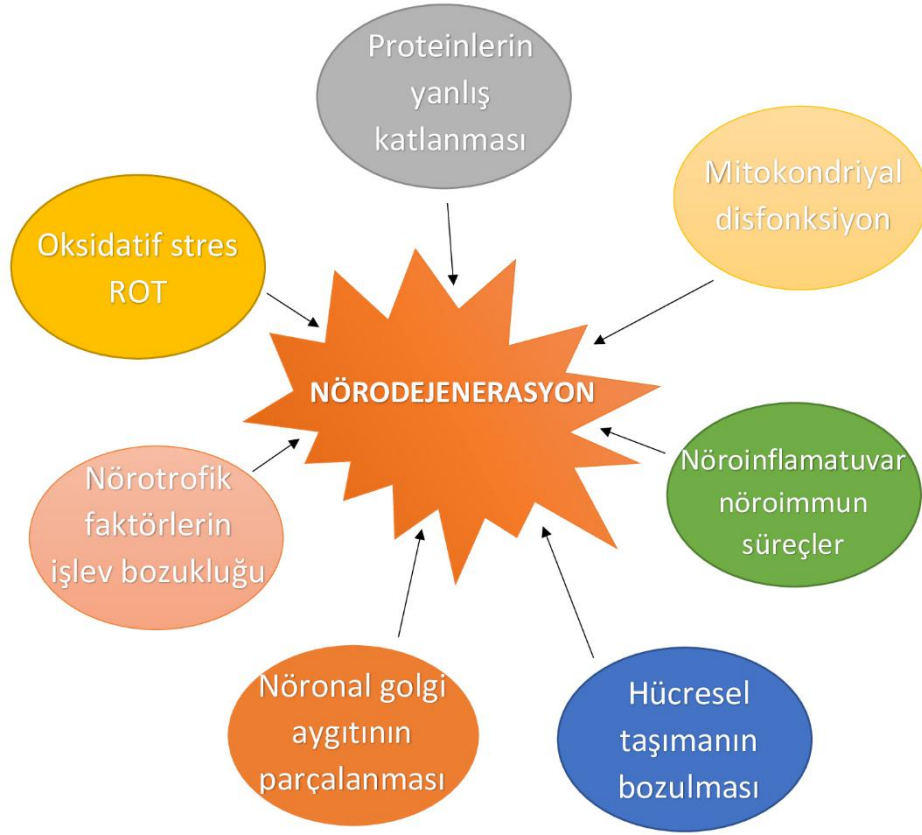
65 yaş ve üstü bireylerde bunama vakalarının yarısından fazlasının nedeni olan AH, bilişsel gerileme ve beyinde amiloid β (A β) proteinleri ve nörofibriler yumakların birikmesi ile

karakterize, sinsiz ve ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (Cummings ve Cole, 2002). İlk etapta sinsizce başlayan hafıza bozukluğu, aylar ve yıllar içinde diğer belirtilerin yanı sıra oryantasyon bozukluğuna, kişilik ve muhakeme bozukluğuna, konuşma anormalliklerine ve apraksilere dönüşür. Kişinin kendine bakma yeteneği zamanla kaybolur. Hastalar genellikle son aylarını ve bazen yıllarını vejetatif bir durumda, yatağa bağlı, sakral dekübiti ile yaşarlar (Castellani, Rolston ve Smith, 2010). Hâlihazırda, AH tedavisi için mevcut ilaçlar kolinesteraz inhibitörleri donepezil, rivastigmin, galantamin ve N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti olan memantindir. Fakat mevcut tüm tedavilere rağmen AH amansız bir şekilde ilerlemektedir. Çünkü bu ilaçlar demans semptomlarını yalnızca sınırlı bir süre için inhibe edebilir, ancak hastalığın ilerlemesini durduramaz veya tersine çeviremezler (Huang, Chao ve Hu, 2020).

Özet olarak AH, PH, HH ve ALS dâhil olmak üzere nörodejeneratif hastalıklar günümüz dünyasında giderek daha yaygın hale gelen, multifaktöriyel ve ilerleyici tipte hastalıklardır. Nörodejeneratif hastalıkların oksidatif stres, nörotrofik destekte kayıp, protein agregatlarının birikmesi ve nöroinflamasyon gibi çeşitli ortak hücresele ve moleküler mekanizmalara sahip olduğu giderek daha fazla anlaşılmaktadır (Ross ve Poirier, 2004). Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılan güncel ilaçlar hastanın yaşam kalitesini iyileştirse de ne yazık ki hastalığın gelişimini ve ilerlemesini yavaşlatan veya önleyen bir tedavi henüz mevcut değildir. Bu ilaçların en büyük dezavantajı ise kronik kullanımlarında ciddi yan etkilerle karşılaşılmasıdır. Bununla birlikte Dünya Sağlık Örgütü, motor fonksiyonu etkileyen nörodejeneratif hastalıkların önümüzdeki 20 yıl içinde ikinci en yaygın ölüm nedeni olacağını öngördüğünden, bu tür hastalıklar için acil olarak uzun vadede yan etki profili düşük, etkiliği yüksek yeni ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır (Durães, Pinto ve Sousa, 2018).

2. Nöron Dejenerasyonunun Temel Mekanizmaları

Nörodejenerasyona yol açan başlıca temel mekanizmalar, yaşlanma ile ilgili genetik, çevresel ve endojen faktörleri içeren heterojen mekanizmalar olarak kabul edilir; ancak patojenik rolleri ve temel moleküler mekanizmaları tam olarak anlayamamıştır. Birçok nörodejenerasyonun altında yatan ortak patojenik mekanizmalar (Jellinger ve Bancher, 1998). Şekil 1'de gösterilmiştir



Şekil 1. Birçok Nörodejenerasyonun Altında Yatan Ortak Patojenik Mekanizmalar.

Düşük seviyelerde reaktif oksijen türleri (ROT), düzenli nöronal fonksiyonun çalışması için kritik öneme sahiptir. Fakat yüksek miktarda serbest radikallerin neden olduğu pro-oksidan/antioksidan homeostazında dengesizlik sonucu meydana gelen oksidatif stresin, nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı uzun zamandır bilinmektedir (Sun ve Chen, 1998). ROT, yüksek konsantrasyonlarda ve uzun süreli maruziyette, DNA, proteinler ve lipidler gibi hüresel makromoleküllere zarar verebilir ve bu da nekrotik ve apoptotik hücre ölümüne yol açarak nöronlara zarar verir (Chen, Guo ve Kong, 2012). Metabolik olarak çok aktif olan beyin, diğer organlara kıyasla daha düşük hüresel rejenerasyon kapasitesine sahiptir; bu nedenle beyin ROT'nin zararlı etkilerine özellikle duyarlı olduğuna inanılmaktadır. Oksidatif stres, nörodejeneratif hastalıklar da dâhil olmak üzere birçok hastalığın etiolojisinde ana neden olarak kabul edilmiştir. Mitokondri, normal fizyolojik koşullarda ROT'nin ana kaynağıdır. Mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres, nörodejeneratif hastalıklar için en büyük risk faktörü olan yaşlanmaya katkıda bulunur (Bhat ve diğerleri, 2015).

Yanlış katlanmış proteinlerin anormal hücre içi ve hücre dışı birikimi ile sonuçlanan proteinler arasındaki anormal etkileşimler, yüksek sıralı çözünmeyen fibrillerin oluşumu ile birlikte, çoklu nörodejeneratif bozuklukların ortak patolojik özellikleridir. Protein agregasyonu ile birleşen oksidatif stresin, nörodejeneratif hastalıklarda hücre ölümüne yol açan bir dizi olayı tetiklediği hipotezini desteklemektedir (Taylor, Hardy ve Fischbeck, 2002). İnsan genomu tarafından kodlanan proteinlerin neredeyse tamamı yanlış katlandığında hücreden verimli bir şekilde uzaklaştırılabilir de, post-translasyonel konjugasyondan (örneğin, AH'da

hiperfosforile tau) veya endoproteolitik bölünmeden üretilen bir dizi polipeptit (örneğin, A β peptitleri) kendiliğinden yanlış katlanma ve β -tabaka içeriği bakımından zenginleştirilmiş oligomerler halinde hızla kümelenme eğilimindedir. HH'de huntingtin, PH'de α -sinüklein, ALS'de süperoksit dismutaz 1 (SOD1) ve TAR DNA bağlayıcı protein 43 kDa (TDP-43) gibi spesifik proteinlerdeki genetik mutasyonlar katlanmalarını bozarak benzer β -tabaka bakımından zengin agregatların oluşumuna yol açabilir (Ciechanover ve Kwon, 2015). Oksidatif strese proteinlerin yanlış katlanmasına neden olur (Islam, 2017, s. 73-82).

Nörotrofik faktörler veya nörotrofinler, nöronların gelişimi, sağlığı ve hayatta kalması için büyük öneme sahip moleküllerdir. Nörotrofik faktörler, ilk keşfedilen nörotrofik faktör olan nöron büyüme faktörü (NGF) ve daha sonra bulunan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin 3 (NT3) ve nörotrofin 4'ten (NT4) oluşur (Weissmiller ve Wu, 2012). Azalmış nörotrofik desteğin nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde önemli bir faktör olduğuna dair çokça kanıt vardır (Nagahara ve diğerleri, 2009; Plácido, de Paula Nascimento-Castro, Welter, Gil-Mohapel ve Brocardo, 2021; Zoladz ve diğerleri, 2014).

Beyindeki çeşitli endojen ve eksojen etkenler sadece oksidatif stres ve protein agregatlarının anormal birikimine neden olmaz, aynı zamanda hücrel yaşlanmayı ve nöroinflamasyonu da tetikler. Nörodejeneratif hastalıklarda nöroinflamasyonun rolünü açıklayan çokça çalışma mevcuttur (Chen, Zhang ve Huang, 2016; Frankola, Greig, Luo ve Tweedie, 2011; Hong, Kim ve Im, 2016).

3. Sestrinler

Peeters ve arkadaşları tarafından ilk defa 2003'te (Peeters ve diğerleri, 2003) tanımlanan sestrinler (SESN), *in vitro* oksidoredüktaz aktivitesi sergileyen p53 ve forkhead box (FOXO) transkripsiyon faktörü tarafından transkripsiyonel olarak düzenlenen, yüksek oranda korunmuş strese duyarlı, pleiotropik biyolojik fonksiyonlara sahip proteinlerdir (Budanov, Lee ve Karin, 2010). Sağlıklı insan hücrelerinde sestrin ekspresyon seviyeleri düşüktür; ancak DNA hasarı, hipoksi ve oksidatif stres gibi stresli koşullar altında hücrel düzeyleri artar ve metabolik homeostazın düzenlenmesinde rol oynarlar (Lee, Cho ve Karin, 2016). Sestrinler, indüklenmelerinin ardından hücreleri genotoksik ve oksidatif strese karşı korur ve bu nedenle stresle indüklenebilir metabolik düzenleyiciler olarak da adlandırılırlar.

Sestrin proteinleri, SESN1, SESN2 ve SESN3 gibi yaklaşık %50 özdeş amino asit dizilerini paylaşan spesifik protein kodlayan genlerle karakterize edilen üç farklı gen ailesinden oluşur (Pasha, Eid, Eid, Gorin ve Munusamy, 2017). 1994'te Kley ve ekibi, p53 ile aktive olan gen 26 (PA26) olarak adlandırılan yeni bir p53 hedef geni izole etmiştir (Buckbinder, Talbott, Seizinger ve Kley, 1994). SESN1 olarak adlandırılan bu gen, büyümenin durdurulması ve DNA hasarı indüklenebilir genlerden (GADD) biri olarak kabul edilmiştir (Budanov, 2011, s. 1679-1690). Budanov ve arkadaşları tarafından 2002 yılında tanımlanan PA26'nın bir homologu olan SESN2, hipoksik koşullar altında indüklenmesi nedeniyle hipoksi ile indüklenebilir gen 95 (Hi95) olarak adlandırılmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalar SESN2 seviyelerinin, sadece hipoksik koşullarla değil aynı zamanda oksidatif stres ve DNA hasarı gibi diğer sitotoksik olaylarla da indüklenebildiğini göstermiştir (Budanov ve diğerleri, 2002). SESN3 ise, forkhead box (FOXO) transkripsiyon faktörleri ailesi tarafından indüklenebilen bir genidir (Chen ve diğerleri, 2010).

4. SESN2 Tarafından Aktive/İnaktive Edilen Yolaklar ve Mekanizmaları

4.1. AMP ile Aktifleştirilmiş Protein Kinaz (AMPK) Aktivasyonu ve mTORC1 İnhibisyonu

Metabolizmanın ana düzenleyicisi olarak bilinen bir enzim olan 5'-adenozin monofosfat (AMP) ile aktive olan aynı zamanda serin treonin kinaz ailesine ait bir protein kinaz olan AMPK'nın, adenzin trifosfat (ATP)'in üretim ve tüketiminin düzenlenmesi ile hücrel enerji homeostazını korumada kritik rolü vardır. AMPK, metabolik düzenleyici olarak görev görür ve hücre enerji gereksinimini düzenler (Steinberg ve Kemp, 2009). mTORC1 ise hücre büyümesi ve metabolizmasındaki merkezi rolü nedeniyle kanser ve diyabet dâhil olmak üzere pek çok hastalığın patogeneğinde önemli roller üstlenir (Bar-Peled ve Sabatini, 2014). SESN2, AMPK'nın alt birimleriyle etkileşime girerek AMPK fosforilasyonunu artırır ve aktivitesini indükler. Bu sayede rapamisin kompleksi 1'in memeli hedefi (mTORC1) aktivitesini baskılar (Hay, 2008, s. 184-185).

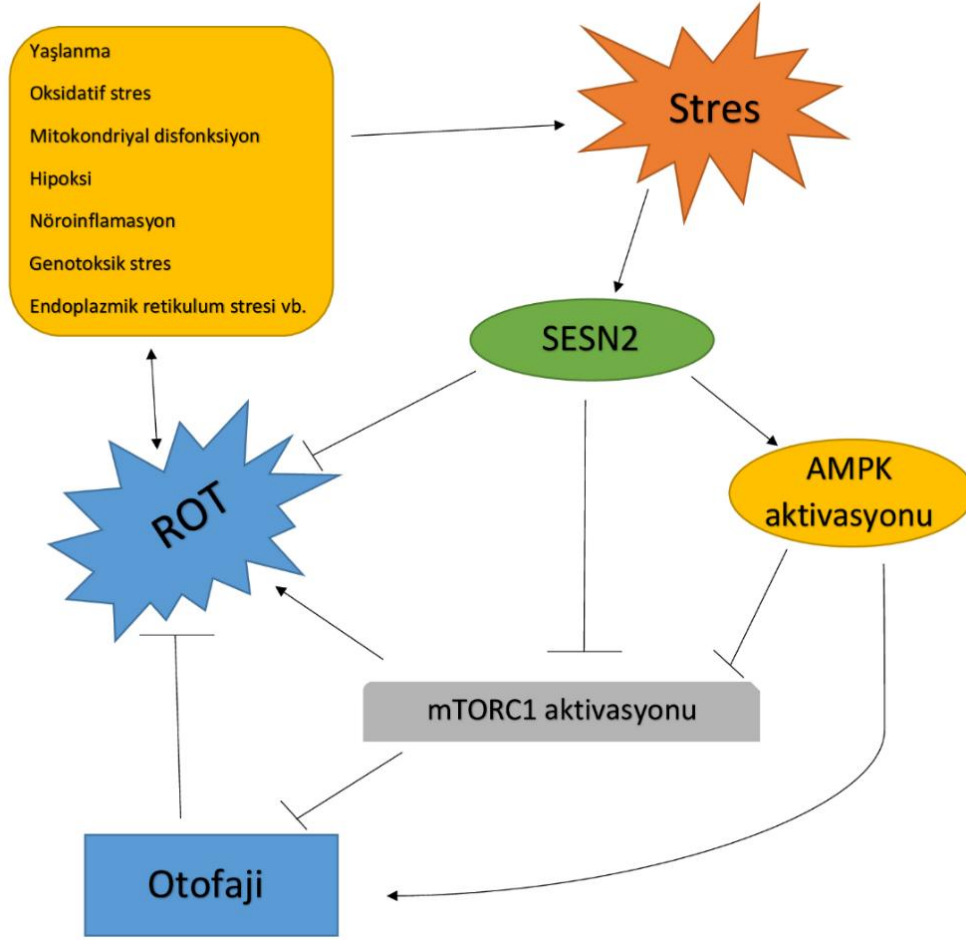
4.2. Otofaji (Otofagositoz)

Yunanca "kendisini yemek" anlamına gelen otofaji (otofagositoz), hasarlı organeller ve yanlış katlanmış proteinler dâhil olmak üzere sitoplazmik materyalleri lizozomal degradasyona yönlendiren ve bu sayede hücreleri gereksiz stres ve uyumsuz hücre sinyallerinden koruyan hücrel savunma mekanizmalarından biridir (Das, Shrivage ve Baehrecke, 2012). Dolayısıyla otofaji hücrel yenileme ve homeostaz için yeni yapı taşları ve enerji üreten dinamik bir geri dönüşüm sistemi olarak işlev görür (Mizushima ve Komatsu, 2011). Hücrelerde mTOR sinyalinin inhibisyonu ve/veya AMPK'nın aktivasyonu otofajinin aktive olmasını sağlar. Dolayısıyla SESN2, mTORC1/AMPK sinyal yolunu düzenleyerek hücrelerde otofajiyi uyandır (Zhang ve diğerleri, 2013).

4.3. Apoptoz

Programlanmış hücre ölümü olarak bilinen apoptoz, esasında hücre büyümesi ve gelişimini kontrol eden birçok hastalığın patofizyolojisinde de rol alan kritik bir süreçtir (Reed, 2000, s. 1415-1430). Apoptoz, sitoplazmik ve nükleer büzülme, nükleer yoğunlaşma, nükleik asit ve hücre içi proteinlerin kaspazlar olarak adlandırılan spesifik enzimler tarafından parçalanması, fagositik hücrelerce apoptotik hücrelerin tanınması dahil olmak üzere spesifik biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler ile tanımlanır (Waldmeier ve Tatton, 2004). SESN2'nin çeşitli hücre tiplerinde antiapoptotik aktivitesini kanıtlayan çok sayıda çalışma mevcuttur (Kim, Lee, Kim ve Kim, 2014; Lee ve diğerleri, 2020; Lin ve diğerleri, 2020).

SESN2 tarafından aktive/inaktive edilen yollar Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. SESN2 Tarafından Aktive/İnaktive Edilen Yolaklar.

5. SESN2'nin Nörodejeneratif Hastalıklarda Potansiyel Terapötik Rolü

Nörodejeneratif hastalıklarda, nörodejenerasyonu tetikleyen ana mekanizmaların başında ROT'nin aşırı üretimi geldiğinden, nöronal hücrelerin oksidatif stresten korunması tedavide temel stratejilerin başında gelmektedir. SESN2, ROT oluşumu ve birikimini engellediğinden oksidatif DNA hasarını ve mutajenezi inhibe eder (Budanov, Sablina, Feinstein, Koonin ve Chumakov, 2004) ve böylece nörodejenerasyona karşı koruma sağlar. Ayrıca mTORC1 aktivasyonunu bloke ederek de ROT birikimini azaltır ve oksidatif hasara karşı koruma sağlar (Lee ve diğerleri, 2010; Rhee ve Bae, 2015). Substantia nigra'daki dopaminerjik nöronları yok ederek PH'nin kalıcı semptomlarına neden olduğu için çeşitli hayvan hücresi modellerinde PH modeli oluşturmak için yaygın olarak kullanılan bir nörotoksin öncüsü olan 1-metil-4-fenilpiridinyum (MPP+) ile gerçekleştirilen bir çalışmada, SESN2'nin intrinsik antioksidan savunmayı artırarak MPP+'ya karşı nöroprotektif etkisinin olduğu gösterilmiştir (Zhou, Zhan, Zhong ve Li, 2013). Diğer bir çalışmada SESN2 gen sessizleştirilmesinin insan glioblastoma U87 hücrelerinde artan oksidatif stres ve hücre hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Liu, Lee ve Lee, 2011). Nrf2-Keap1 yolu, antioksidan enzimlerin ekspresyonunu kontrol ederek oksidatif strese karşı hücre savunma sağlar. SESN2'nin Nrf2 baskılayıcı Keap1, otofaji substratı p62 ve ubikuitin ligaz ile etkileşime girerek oksidatif hasarı önlediği gösterilmiştir (Bae ve diğerleri, 2013).

Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde oldukça faydalı olabilecek diğer bir mekanizma da SESN2'nin mTORC1'i inhibe etme ve dolaylı olarak otofajiyi aktive etme yeteneğidir. SESN2'nin, mTOR sinyalleşmesinin inhibisyonu yoluyla otofajiyi indüklediği ve bunun da stresli hücrelerde ROT üreten hasarlı mitokondrinin daha hızlı bir şekilde ortadan kaldırılmasıyla sonuçlandığı bildirilmiştir (Maiuri ve diğerleri, 2009). Nörodejeneratif hastalıkların etyopatogeneğinde mitokondriyal disfonksiyonun rolü uzun zamandır bilinmektedir (Lin ve Beal, 2006). Örneğin, AH'de mitokondriyal disfonksiyon mitokondri içerisinde A β birikimi ile gösterilmişken, PH'de α -sinükleinin mitokondri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Johri ve Beal, 2012). SESN2 ayrıca mitokondriyal fonksiyonların kontrolü yoluyla metabolizma ve hücre ölümünün düzenlenmesinde de rol oynar. Hücrelerin yeterli enerji üretimini sağlaması, metabolizmayı ayarlaması, ROT birikimini önlemesi ve hücre ölümünü kontrol etmesi için mitokondriyal fonksiyonların zamanında kontrolü önemlidir (Kovaleva ve diğerleri, 2020). Resveratrolün SESN2 indüksiyonu yoluyla metilgliksal kaynaklı mitokondriyal disfonksiyon ve apoptoz üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, SESN2 indüksiyonunun hücreleri metilgliksal kaynaklı mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresten koruduğu gösterilmiştir (Seo, Seo, Han, Ki ve Shin, 2014). Dolayısıyla SESN2'nin ROT üreten hasarlı mitokondriilerin ortadan kaldırılmasındaki rolü, nörodejeneratif hastalıklarda önemli terapötik hedef olabileceğini göstermektedir.

6. Sonuç ve Öneriler

Son yıllarda, SESN2'nin çok çeşitli hastalıklarda potansiyel rolü ve konak yanıtındaki önemi konusundaki bilgilerimiz önemli derecede artmış olsa da SESN2'nin nörodejeneratif hastalıklarda ayrıntılı moleküler fonksiyonlarını ortaya çıkarmak için hala çok fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu alanda gelecekte gerçekleştirilecek çalışmalar nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde potansiyel ajanların keşfine olanak sağlayabilir.

Kaynaklar

- Adam, O. R., & Jankovic, J. (2008). Symptomatic treatment of Huntington disease. *Neurotherapeutics*, 5(2), 181-197. doi:10.1016/j.nurt.2008.01.008
- Bae, Soo H., Sung, Su H., Oh, Sue Y., Lim, Jung M., Lee, Se K., Park, Young N., . . . Rhee, Sue G. (2013). Sestrins Activate Nrf2 by Promoting p62-Dependent Autophagic Degradation of Keap1 and Prevent Oxidative Liver Damage. *Cell Metabolism*, 17(1), 73-84. doi:https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.002
- Bar-Peled, L., & Sabatini, D. M. (2014). Regulation of mTORC1 by amino acids. *Trends Cell Biol*, 24(7), 400-406. doi:10.1016/j.tcb.2014.03.003
- Bhat, A. H., Dar, K. B., Anees, S., Zargar, M. A., Masood, A., Sofi, M. A., & Ganie, S. A. (2015). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomed Pharmacother*, 74, 101-110. doi:10.1016/j.biopha.2015.07.025
- Buckbinder, L., Talbott, R., Seizinger, B. R., & Kley, N. (1994). Gene regulation by temperature-sensitive p53 mutants: identification of p53 response genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(22), 10640-10644. doi:10.1073/pnas.91.22.10640



- Budanov, A. V. (2011). Stress-responsive sestrins link p53 with redox regulation and mammalian target of rapamycin signaling. *Antioxid Redox Signal*, 15(6), 1679-1690. doi:10.1089/ars.2010.3530
- Budanov, A. V., Lee, J. H., & Karin, M. (2010). Stressin' Sestrins take an aging fight. *EMBO Mol Med*, 2(10), 388-400. doi:10.1002/emmm.201000097
- Budanov, A. V., Sablina, A. A., Feinstein, E., Koonin, E. V., & Chumakov, P. M. (2004). Regeneration of peroxiredoxins by p53-regulated sestrins, homologs of bacterial AhpD. *Science*, 304(5670), 596-600. doi:10.1126/science.1095569
- Budanov, A. V., Shoshani, T., Faerman, A., Zelin, E., Kamer, I., Kalinski, H., . . . Feinstein, E. (2002). Identification of a novel stress-responsive gene Hi95 involved in regulation of cell viability. *Oncogene*, 21(39), 6017-6031. doi:10.1038/sj.onc.1205877
- Castellani, R. J., Rolston, R. K., & Smith, M. A. (2010). Alzheimer disease. *Dis Mon*, 56(9), 484-546. doi:10.1016/j.disamonth.2010.06.001
- Chen, C. C., Jeon, S. M., Bhaskar, P. T., Nogueira, V., Sundararajan, D., Tonic, I., . . . Hay, N. (2010). FoxOs inhibit mTORC1 and activate Akt by inducing the expression of Sestrin3 and Rictor. *Dev Cell*, 18(4), 592-604. doi:10.1016/j.devcel.2010.03.008
- Chen, W. W., Zhang, X., & Huang, W. J. (2016). Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). *Mol Med Rep*, 13(4), 3391-3396. doi:10.3892/mmr.2016.4948
- Chen, X., Guo, C., & Kong, J. (2012). Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural regeneration research*, 7(5), 376-385. doi:10.3969/j.issn.1673-5374.2012.05.009
- Ciechanover, A., & Kwon, Y. T. (2015). Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies. *Exp Mol Med*, 47(3), e147. doi:10.1038/emmm.2014.117
- Cummings, J. L., & Cole, G. (2002). Alzheimer disease. *Jama*, 287(18), 2335-2338. doi:10.1001/jama.287.18.2335
- Das, G., Shrivastava, B. V., & Baehrecke, E. H. (2012). Regulation and function of autophagy during cell survival and cell death. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 4(6), a008813. doi:10.1101/cshperspect.a008813
- Dickey, A. S., & La Spada, A. R. (2018). Therapy development in Huntington disease: From current strategies to emerging opportunities. *Am J Med Genet A*, 176(4), 842-861. doi:10.1002/ajmg.a.38494
- Durães, F., Pinto, M., & Sousa, E. (2018). Old Drugs as New Treatments for Neurodegenerative Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*, 11(2). doi:10.3390/ph11020044
- Frankola, K. A., Greig, N. H., Luo, W., & Tweedie, D. (2011). Targeting TNF- α to elucidate and ameliorate neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 10(3), 391-403. doi:10.2174/187152711794653751



- Hay, N. (2008). p53 Strikes mTORC1 by Employing Sestrins. *Cell Metabolism*, 8(3), 184-185. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.08.010>
- Hong, H., Kim, B. S., & Im, H. I. (2016). Pathophysiological Role of Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders. *Int Neurol J*, 20(Suppl 1), S2-7. doi:10.5213/inj.1632604.302
- Huang, L. K., Chao, S. P., & Hu, C. J. (2020). Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *J Biomed Sci*, 27(1), 18. doi:10.1186/s12929-019-0609-7
- Islam, M. T. (2017). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res*, 39(1), 73-82. doi:10.1080/01616412.2016.1251711
- Jaiswal, M. K. (2019). Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Med Res Rev*, 39(2), 733-748. doi:10.1002/med.21528
- Jankovic, J., & Tan, E. K. (2020). Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 91(8), 795-808. doi:10.1136/jnnp-2019-322338
- Jellinger, K. A., & Bancher, C. (1998). Neuropathology of Alzheimer's disease: a critical update. *J Neural Transm Suppl*, 54, 77-95. doi:10.1007/978-3-7091-7508-8_8
- Johri, A., & Beal, M. F. (2012). Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *J Pharmacol Exp Ther*, 342(3), 619-630. doi:10.1124/jpet.112.192138
- Kiernan, M. C., Vucic, S., Cheah, B. C., Turner, M. R., Eisen, A., Hardiman, O., . . . Zoing, M. C. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, 377(9769), 942-955. doi:10.1016/s0140-6736(10)61156-7
- Kim, G. T., Lee, S. H., Kim, J. I., & Kim, Y. M. (2014). Quercetin regulates the sestrin 2-AMPK-p38 MAPK signaling pathway and induces apoptosis by increasing the generation of intracellular ROS in a p53-independent manner. *Int J Mol Med*, 33(4), 863-869. doi:10.3892/ijmm.2014.1658
- Kovaleva, I. E., Tokarchuk, A. V., Zheltukhin, A. O., Dalina, A. A., Safronov, G. G., Evstafieva, A. G., . . . Budanov, A. V. (2020). Mitochondrial localization of SESN2. *PLoS One*, 15(4), e0226862. doi:10.1371/journal.pone.0226862
- Lee, J. H., Budanov, A. V., Park, E. J., Birse, R., Kim, T. E., Perkins, G. A., . . . Karin, M. (2010). Sestrin as a feedback inhibitor of TOR that prevents age-related pathologies. *Science*, 327(5970), 1223-1228. doi:10.1126/science.1182228
- Lee, J. H., Cho, U. S., & Karin, M. (2016). Sestrin regulation of TORC1: Is Sestrin a leucine sensor? *Sci Signal*, 9(431), re5. doi:10.1126/scisignal.aaf2885
- Lee, S., Shin, J., Hong, Y., Shin, S. M., Shin, H. W., Shin, J., . . . Park, H. W. (2020). Sestrin2 alleviates palmitate-induced endoplasmic reticulum stress, apoptosis, and defective invasion of human trophoblast cells. *Am J Reprod Immunol*, 83(4), e13222. doi:10.1111/aji.13222
- Lin, M. T., & Beal, M. F. (2006). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, 443(7113), 787-795. doi:10.1038/nature05292

- Lin, Q., Ma, Y., Chen, Z., Hu, J., Chen, C., Fan, Y., . . . Ding, G. (2020). Sestrin-2 regulates podocyte mitochondrial dysfunction and apoptosis under high-glucose conditions via AMPK. *Int J Mol Med*, 45(5), 1361-1372. doi:10.3892/ijmm.2020.4508
- Liu, S. Y., Lee, Y. J., & Lee, T. C. (2011). Association of platelet-derived growth factor receptor β accumulation with increased oxidative stress and cellular injury in sestrin 2 silenced human glioblastoma cells. *FEBS Lett*, 585(12), 1853-1858. doi:10.1016/j.febslet.2011.04.041
- Maiuri, M. C., Malik, S. A., Morselli, E., Kepp, O., Criollo, A., Mouchel, P. L., . . . Kroemer, G. (2009). Stimulation of autophagy by the p53 target gene Sestrin2. *Cell Cycle*, 8(10), 1571-1576. doi:10.4161/cc.8.10.8498
- McDermott, C. J. (2019). Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 32(5), 758-763. doi:10.1097/wco.0000000000000731
- Mizushima, N., & Komatsu, M. (2011). Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*, 147(4), 728-741. doi:10.1016/j.cell.2011.10.026
- Nagahara, A. H., Merrill, D. A., Coppola, G., Tsukada, S., Schroeder, B. E., Shaked, G. M., . . . Tuszynski, M. H. (2009). Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat Med*, 15(3), 331-337. doi:10.1038/nm.1912
- Paganoni, S., Macklin, E. A., Hendrix, S., Berry, J. D., Elliott, M. A., Maiser, S., . . . Cudkovicz, M. E. (2020). Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*, 383(10), 919-930. doi:10.1056/NEJMoa1916945
- Pasha, M., Eid, A. H., Eid, A. A., Gorin, Y., & Munusamy, S. (2017). Sestrin2 as a Novel Biomarker and Therapeutic Target for Various Diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 3296294. doi:10.1155/2017/3296294
- Peeters, H., Debeer, P., Bairoch, A., Wilquet, V., Huysmans, C., Parthoens, E., . . . Devriendt, K. (2003). PA26 is a candidate gene for heterotaxia in humans: identification of a novel PA26-related gene family in human and mouse. *Hum Genet*, 112(5-6), 573-580. doi:10.1007/s00439-003-0917-5
- Plácido, E., de Paula Nascimento-Castro, C., Welter, P. G., Gil-Mohapel, J., & Brocardo, P. S. (2021). Linking Huntington disease, brain-derived neurotrophic factor, and depressive-like behaviors. In *The Neuroscience of Depression* (pp. 161-177): Elsevier.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., . . . Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17013. doi:10.1038/nrdp.2017.13
- Reed, J. C. (2000). Mechanisms of Apoptosis. *The American Journal of Pathology*, 157(5), 1415-1430. doi:https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64779-7
- Rhee, S. G., & Bae, S. H. (2015). The antioxidant function of sestrins is mediated by promotion of autophagic degradation of Keap1 and Nrf2 activation and by inhibition



- of mTORC1. *Free Radic Biol Med*, 88(Pt B), 205-211. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.007
- Ross, C. A., & Poirier, M. A. (2004). Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med*, 10 Suppl, S10-17. doi:10.1038/nm1066
- Seo, K., Seo, S., Han, J. Y., Ki, S. H., & Shin, S. M. (2014). Resveratrol attenuates methylglyoxal-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis by Sestrin2 induction. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 280(2), 314-322. doi:https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.08.011
- Steinberg, G. R., & Kemp, B. E. (2009). AMPK in Health and Disease. *Physiol Rev*, 89(3), 1025-1078. doi:10.1152/physrev.00011.2008
- Sun, A. Y., & Chen, Y. M. (1998). Oxidative stress and neurodegenerative disorders. *J Biomed Sci*, 5(6), 401-414. doi:10.1007/bf02255928
- Taylor, J. P., Hardy, J., & Fischbeck, K. H. (2002). Toxic proteins in neurodegenerative disease. *Science*, 296(5575), 1991-1995. doi:10.1126/science.1067122
- Waldmeier, P. C., & Tatton, W. G. (2004). Interrupting apoptosis in neurodegenerative disease: potential for effective therapy? *Drug Discov Today*, 9(5), 210-218. doi:10.1016/s1359-6446(03)03000-9
- Walker, F. O. (2007). Huntington's disease. *Lancet*, 369(9557), 218-228. doi:10.1016/s0140-6736(07)60111-1
- Weissmiller, A. M., & Wu, C. (2012). Current advances in using neurotrophic factors to treat neurodegenerative disorders. *Transl Neurodegener*, 1(1), 14. doi:10.1186/2047-9158-1-14
- Zesiewicz, T. A. (2019). Parkinson Disease. *Continuum (Minneap Minn)*, 25(4), 896-918. doi:10.1212/con.0000000000000764
- Zhang, X. Y., Wu, X. Q., Deng, R., Sun, T., Feng, G. K., & Zhu, X. F. (2013). Upregulation of sestrin 2 expression via JNK pathway activation contributes to autophagy induction in cancer cells. *Cell Signal*, 25(1), 150-158. doi:10.1016/j.cellsig.2012.09.004
- Zhou, D., Zhan, C., Zhong, Q., & Li, S. (2013). Upregulation of sestrin-2 expression via P53 protects against 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) neurotoxicity. *J Mol Neurosci*, 51(3), 967-975. doi:10.1007/s12031-013-0081-x
- Zoladz, J. A., Majerczak, J., Zeligowska, E., Mencil, J., Jaskolski, A., Jaskolska, A., & Marusiak, J. (2014). Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in Parkinson's disease patients. *J Physiol Pharmacol*, 65(3), 441-448.

Beyanlar: Yazar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir. Bu çalışma herhangi bir tezden üretilmemiştir. Çalışma derleme türünde olduğu için etik kurul izni alınmamıştır. Yazar katkıları: Fikir: AHB; Tasarım: AHB; Veri Toplama veya İşleme: AHB; Analiz/yorum: AHB; Literatür taraması: AHB; Yazı yazan: AHB; Eleştirel İnceleme: AHB.