



Alzheimer Hastalığında A β ve Tau'nun İkili Doğası: Sinaptik Budama, Aktin Disfonksiyonu ve Homeostatik Restorasyon

The Dual Nature of A β and Tau in Alzheimer's Disease: Synaptic Pruning, Actin Dysfunction, and Homeostatic Restoration

Hilal Karakurt¹ , Merve Yunak¹ , Fahrettin Afşin Sarı¹ , Aybars Kökce² 

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1. Sınıf Öğrencisi, Eskişehir, Türkiye

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Alzheimer Hastalığının (AH) paradigması, geleneksel amiloid kaskad hipotezinden "homeostatik çöküş" anlayışına kaymaktadır. Bu derleme, doğal immünite, metabolik homeostaz ve sinaptik plastisitenin düzenleyicileri olan Amiloid Beta (A β) ve Mikrotübül ilişkili Protein Tau'nun fizyolojik rollerinden patolojik sürece dahil olma mekanizmalarını incelemektedir. Patolojik koşullarda hiperfosforile Tau ile A β oligomerleri arasındaki sinerjik etkileşim, aktin-mikrotübül aksını destabilize eder; statik kofilin-aktin çubuklarının oluşumu ve aktin "treadmilling" döngüsünün durmasıyla sinaptik susma gerçekleşir. Bu yapısal çöküş, hasarlı sinapsları C1q ile işaretleyerek mikrogliyal budama mekanizmasını bozar ve inflamazom aktivasyonu yoluyla nöroenflamasyonu sürdürür. Sonuç: AH'nda etkili tedaviler için patogenezdaki rollerine rağmen ayırım gözetmeden bu proteinlerin temizlenmesi yaklaşımından vazgeçilmeli; aktin-mikrotübül iskeletinin dinamik akışkanlığını koruyan "homeostatik restorasyon" stratejileri önceliklendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, Amiloid beta, Tau proteini, Aktin, Mikroglia, Nöroinflamasyon

Abstract: The biochemical paradigm of Alzheimer's Disease (AD) is shifting from the amyloid cascade hypothesis toward a more nuanced "homeostatic collapse" framework. This review critically examines the physiological roles of Amyloid Beta (A β) and Tau as essential regulators of innate immunity, metabolic homeostasis, and synaptic plasticity. Under pathological conditions, hyperphosphorylated Tau and A β oligomers synergistically destabilize the actin-microtubule axis, forming static cofilin-actin rods that silence synapses. This structural decay tags compromised synapses with C1q, co-opting the microglial pruning machinery and driving neuroinflammation via inflammasome activation. Conclusion: Effective disease-modifying therapies require abandoning indiscriminate protein clearance in favour of "homeostatic restoration" preserving actin-microtubule fluidity and protecting synaptic function from aberrant microglial engulfment.

Keywords: Alzheimers disease, Amyloid beta, tau Proteins, Microglia, Neuroinflammation

Received 03.06.2026

Online published 14.07.2026

Correspondence: Aybars KÖKCE- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
e-mail: aybars.kokce@gmail.com

Karakurt H, Yunak M, Sarı FA, Kökce A, Alzheimer Hastalığında A β ve Tau'nun İkili Doğası: Sinaptik Budama, Aktin Disfonksiyonu ve Homeostatik Restorasyon, Osmangazi Tıp Dergisi Öğrenci Özel Sayısı, 2026 :9-17

1. Giriş

Alzheimer Hastalığı'nın (AH) biyokimyasal mekanizmalarına dair araştırma alanı, uzun bir süredir Amiloid Beta (Aβ) ve Mikrotübül İlişkili Protein Tau birikiminin nörodejenerasyonun temel tetikleyici unsuru olduğunu öne süren "Amiloid Kaskad Hipotezi" tarafından domine edilmektedir. Ancak, Aβ'nın tamamen temizlenmesi amacıyla tasarlanan tedavilerin süregelen dezavantajları, bu proteinin biyolojik gerekliliğinin eleştirel bir şekilde yeniden değerlendirilmesini gerekli kılmıştır (1). Elde edilen yeni bulgular, Aβ ve Tau'nun yalnızca metabolik atık ürünler olmadığını; aksine, nöronal ve sistemik homeostaz için elzem olan, genetik olarak korunmuş, çok işlevli moleküller olduğunu göstermektedir (2). Homeostatik koşullar altında Tau ve kofilin-aktin aksı, yapısal bütünlüğü korumak ve sinaptik güçlenmeyi kolaylaştırmak üzere koordineli bir sistem olarak çalışır. Bu derleme, doğal immünite, metabolik homeostaz ve sinaptik plastisitenin temel düzenleyicileri olarak işlev gören Aβ ve Tau'nun fizyolojik rollerini daha nötr bir yaklaşımla inceleyerek tedavi hedeflerinin güncellenmesine katkı sunmayı amaçlamaktadır.

2. Gereç ve Yöntem

Bu derleme, sistematik bir literatür tarama protokolü çerçevesinde yürütülmüştür. Kaynak taramasında PubMed/MEDLINE, Europe PMC ve Google Scholar veri tabanları kullanılmıştır. Birincil tarama 2010-2025 yılları arasını kapsamakla birlikte, temel mekanizma çalışmaları için bu sınır 2000 yılına kadar genişletilmiştir. Taramada kullanılan anahtar kelimeler şunlardır: Amyloid Beta, Tau Protein, Cofilin-actin rods, Actin treadmill, Synaptic pruning, Complement cascade, ROCK inhibition. Dahil etme kriterleri; hakemli dergilerde yayımlanmış özgün araştırma ve derleme makaleleri, hayvan deneyi ve hücre kültürü çalışmaları ile klinik çalışmalar olarak belirlenmiştir. Konferans özetleri, hakemli dergide yayımlanmamış çalışmalar ve kişisel ya da uzman görüşleri kapsam dışındadır.

Tarama sonucunda elde edilen veriler tematik sentez yöntemiyle düzenlenmiş; bulgular üç ana başlık altında değerlendirilmiştir: (1) Aβ ve Tau'nun fizyolojik rolleri, (2) patolojik kaskad mekanizmaları ve (3) terapötik çıkarımlar.

Tarama sürecinde, ön taramada PubMed/MEDLINE, Europe PMC ve Google Scholar veri tabanlarında yukarıda belirtilen anahtar kelimelerle toplam 191 kayda ulaşılmış; başlık/özet taraması sonrasında dahil etme kriterlerini karşılayan 27 birincil kaynak tam metin değerlendirmeye alınmıştır. Tarama ve kaynak seçimi iki yazar çapraz kontrolü ile yürütülmüş; belirsiz vakalarda ekip içi ortak değerlendirme yapılmıştır. Bu derlemenin metodolojik raporlaması, narrative review makaleleri için geliştirilmiş SANRA kriterleri esas alınarak yapılandırılmıştır (3).

3. Bulgular

Tau ve Aβ, yeni sinaps oluşumunu ve gereksiz sinapsların eliminasyonunu temel olarak aktin-mikrotübül hücre iskeleti dinamiklerini düzenleyerek gerçekleştirirler (Şekil 1). Aksonal hücre iskeletindeki iyi bilinen rolünün ötesinde Tau'nun, diğer pek çok hücresel süreci kolaylaştıran bir iskelet düzenleyici protein olarak da görev yaptığını gösteren bulgular literatürde artmaktadır. Klasik olarak Tau, mikrotübüllerin bir stabilizatörü olarak görülür; ancak güncel modeller, stabil ve labil mikrotübül alanları arasında kritik bir denge sağlayan daha nüanslı bir "kiss and hop" olarak ifade edilen etkileşim şeklini önermektedir (4). Bu yapısal esneklik, güncel bulgulara göre aksonal taşımanın ve nöronal farklılaşmanın önemli bir etmeni olarak tanımlanmaktadır. Dahası, güncel literatürde Tau'nun etkisinin çekirdeğe kadar uzandığını gösteren bulgular yer almaktadır. Tau proteinin bu yolla genetik materyali oksidatif strese korumada rol oynadığı düşünülmektedir (5).

Sistemik düzeyde ele alındığında Tau, metabolik ve iyonik dengenin genellikle göz ardı edilen bir düzenleyicisidir. Amiloid Öncül Proteininin (APP), ferroportin aracılığıyla hücre içi demiri dışarı atması için gereklidir; buna bağlı olarak, Tau eksikliği toksik intranöronal demir birikimine yol açar

(6). Ek olarak Tau, beyin insülin sinyalizasyonunu modüle eder. MAPT gen knock-out modelleri, önemli düzeyde insülin direnci ve glukoz intoleransı göstermektedir; bu durum, Tau patolojisinin AH'de sıklıkla gözlemlenen "Tip 3 Diyabet" kliniğinin patofizyolojisine katkıda bulunan faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir (7). Periferik sinir sisteminde ise Tau, oligodendrosit uzantılarının büyümesinde ve miyelin onarımında rol oynar (2). Bu işlevlerin her birinin, Tau proteini patolojik kaskada dahil olduğunda, AH sürecine ne ölçüde katkıda bulunduğu sorusu ise henüz yanıt beklemektedir.

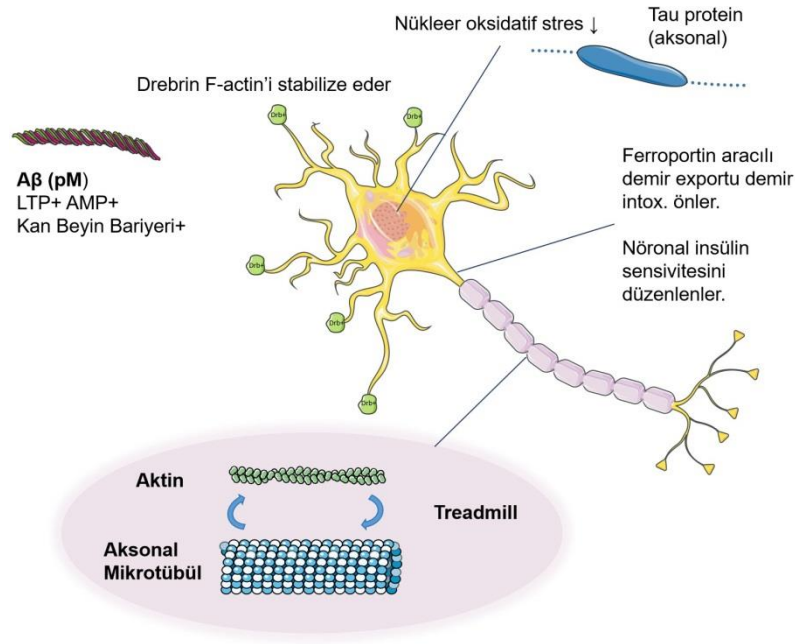
Tau'nun yapısal çok yönlülüğüne paralel olarak A β , belirgin bir konsantrasyon-yanıt profiline sahip pleiotropik bir sinyal molekülü olarak işlev görür. Fizyolojik (pikomolar) konsantrasyonlarda çözünür olan A β , biriken kanıtlar göz önüne alındığında Uzun Süreli Potansiyalizasyon (LTP) ve bellek konsolidasyonunun elzem bir düzenleyicisi olarak öne çıkmaktadır (8). Bu işlevleriyle bağlantılı olabilecek bir bulgu olarak, BACE1 inhibitörlerinin klinik geliştirme sürecinde belirli hasta gruplarında işlev kaybını beklenmedik biçimde hızlandırması, A β üretiminin aşırı baskılanmasının birtakım fizyolojik işlevleri sekteye uğratabileceğini gündeme getirmiştir (9). Bununla birlikte BACE1, amiloid prekürsör proteininin yanı sıra sinaptik olgunlaşma, akson stabilitesi ve miyelin kılıf oluşumuyla ilişkili pek çok substrata da sahiptir; dolayısıyla klinik çalışmalardaki olumsuz sonuçların yalnızca A β düzeylerindeki azalmayla açıklanması henüz mümkün değildir.

Sinapslardaki görevlerinin ötesinde A β 'nın doğal bağışıklık yanıtında da işlev üstlendiğine dair bulgular literatürde mevcuttur. Deneysel çalışmalar bu peptidin bazı bakteri, mantar ve viral ajanlara karşı kısıtlayıcı etki gösterebildiğini ortaya koymuş; bu durum A β 'yı doğal bağışıklık yanıtının olası bir bileşeni olarak konumlandırmaktadır. Ancak mevcut verilerin büyük bölümü in vitro ve hayvan modellerine dayanmakta olup insan

fizyolojisindeki karşılığı henüz kesinlik kazanmamıştır (10).

Güncel çalışmalar Beta amiloid'in önemli sistemik etkileri arasında vasküler düzenlemenin bulunduğuna yönelik kanıtlar sunmaktadır. Bulgular A β 'nın düşük konsantrasyonlarda anjiyogenezi indüklediğini ve kan-beyin bariyerinin (KBB) bütünlüğünü korumak için bir "vasküler izolasyon maddesi" olarak hizmet ettiğini desteklemektedir. Deneysel modellerde A β hedefli antikor uygulanmasının ardından Amiloid ilişkili Görüntüleme Anormalliklerinin (ARIA) ortaya çıkışı bu potansiyel işlevi desteklemektedir (11). Öte yandan Anti-A β immünoterapisi sonrasında gözlenen ARIA, vasküler kompartmandaki amiloid yükünün hızla azalmasıyla tetiklenen, inflamatuvar bileşenler ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğindeki değişimleri kapsayan karmaşık bir sürecin radyolojik yansımasıdır. Rol oynayan bu patolojik süreçlerin ortaya çıkan tabloya nasıl katkıda bulunduğu mekanistik düzeyde henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Dolayısıyla literatürde A β 'nın bu tabloya etkisini aydınlatacak mekanistik çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

İnsan sinir sisteminde aktin, monomerik globüler alt birimler (G-aktin) ile polarize sarmal polimerler (F-aktin) arasında dinamik bir denge içinde bulunur. "Treadmilling" olarak bilinen bu geçiş, nükleasyon, uzama ve kesilmeyi katalize eden geniş bir aktin bağlayıcı proteinler (ABP'ler) dizisi tarafından düzenlenir. Nöronlar temel olarak iki sitoplazmik izoform ifade eder: Beta-aktin ve Gama-aktin. Bu izoformlar N-terminallerinde yalnızca dört amino asit ile farklılık gösterebilirler de, farklı hücre içi görevlerle ilişkilidirler. Beta-aktin, sinaptogenez ve plastisite için gerekli olan hızlı membran yeniden şekillenmesini yönlendirdiği dendritik dikenler ve büyüme konilerinde yüksek oranda bulunur. Buna karşılık Gama-aktin, aksonal shaftın ve somatodendritik bölümün yapısal stabilitesine katkıda bulunacak şekilde daha homojen bir şekilde dağılmıştır (12).

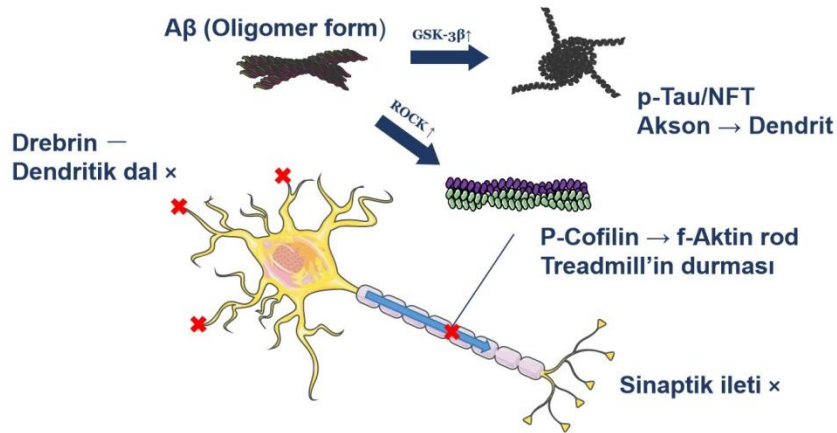


Şekil 1. Tau ve Amiloid Beta'nın Fizyolojik Rollerini Tau proteini; mikrotübül dinamiklerinin düzenlenmesi, ferroportin aracılı demir homeostazı, genomik DNA koruma, miyelin onarımı ve beyin insülin sinyalizasyonu aracılığıyla nöronal ve sistemik homeostazı çok boyutlu biçimde destekler. A β ise fizyolojik konsantrasyonlarda sinaptik plastisite, anjiyogenez ve kan-beyin bariyeri bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunur. Aktin treadmill sürecinde G-aktin ile F-aktin arasındaki dinamik denge, dendritik dikenlerin sinaptik aktiviteye yanıt olarak hızla yeniden biçimlenmesini sağlar. Şekillerin oluşturulmasında kullanılan görseller, Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>) tarafından sağlanmış olup CC BY 4.0 lisansı kapsamında kullanılmıştır (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Alzheimer hastalığında A β oligomerleri, belleğin hücresel zeminini oluşturan aktin moleküllerini kalıcı depolimerizasyona veya anormal stabilizasyona kaydırarak bozar. A β , statik kofilin-aktin rodlarının oluşumunu tetiklediğinde, dendritik dal genişlemesi için gerekli olan "treadmilling" süreci durur. Bu rod yapıları, aksonal uzantıların içinde fiziksel "barajlar" olarak işlev görerek sinapsa gerekli moleküllerin taşınmasını engeller (13,14). Erken dönem AH'nin ayırt edici özelliklerinden biri, dendritik dal başında F-aktini stabilize eden aktin bağlayıcı bir protein olan Drebrin'in kaybıdır. A β toksisitesi tarafından ortaya çıkan bu kayıp, mantar tipi dendrit dallarının işlevsel olmayan filamentlere çökmesine yol açarak erken bilişsel eksikliklerin mikroskopik zeminini oluşturur (15).

Aksonal Membran İlişkili Periyodik İskelet (MPS), nöron soması ve sinaptik aralıkları arasındaki uzun mesafeli bağlantılar için gereken mekanik direnci sağlar. AH'deki bu 190 nm'lik periyodik ağın bozulması, aksonu mekanik strese karşı duyarlı hale getirir (16). Bu parçalanma, DTI-MRG'de ortalama difüzyon artışı olarak gözlemlenen beyaz cevher mikroskopik yapısal değişikliklerinin temel kaynağıdır (17).

Alzheimer hastalığının ilerleyişi, A β ve Tau'nun fizyolojik şartlarda düzenledikleri homeostatik sistemleri bu kez bozmak üzere birleştiği kaotik bir durum olarak tarif edilebilir (Şekil 2). Bu patolojik sinerji, birbirine kenetlenen üç eksen boyunca işler: sinaptik plastisitenin tersine dönmesi, aktin-mikrotübül ağının stabilizasyonunun bozulması ve mikrogial budama mekanizmasının aşırı aktivasyonu



Şekil 2. Tau ve Aβ'nın Patolojik Kaskada Dahil Olması. Aβ oligomerleri ROCK yolağını aktive ederek kofilini inaktive eder; buna bağlı F-aktin stabilite kaybı ve Tau'nun hatalı lokalizasyonu kofilin-aktin çubuklarının oluşumunu tetikler. Oluşan çubuklar GluA1 AMPA reseptörlerinin sinapsa ulaşımını bloke ederek sinapsı sessizleştirir ve drebrin kaybı yoluyla sinaptik çöküşü hızlandırır. ROCK: Rho-ilişkili sarmal yapılı protein kinaz; F-aktin: filamentöz aktin; AMPA: alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit; PSD-95: postsinaptik yoğunluk proteini 95; C1q/C3: kompleman sistemi bileşenleri.

Şekillerin oluşturulmasında kullanılan görseller, Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>) tarafından sağlanmış olup CC BY 4.0 lisansı kapsamında kullanılmıştır (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Alzheimer hastalığında fonksiyonel gerileme, sinaptik bağlantıların işleyişini belirleyen hiyerarşide bir kayma ile başlar. Çözünür Aβ oligomerleri, Uzun Süreli Depresyonu (LTD) kolaylaştırırken aynı zamanda LTP inhibisyonu yaparak sinaptik bağlantıların zayıflamasına neden olur. Bu dengesizlik, Glikojen Sentaz Kinaz-3 Beta (GSK-3β)'nın anormal aktivasyonu ile ortaya çıkar; GSK-3β, Tau'yu hiperfosforile ederek mikrotübül ağından ayrılmasına yol açar. Hiperfosforile Tau ayrıca F-aktinin anormal birikimine ve çubuklar halinde demetlenmesine neden olur (18).

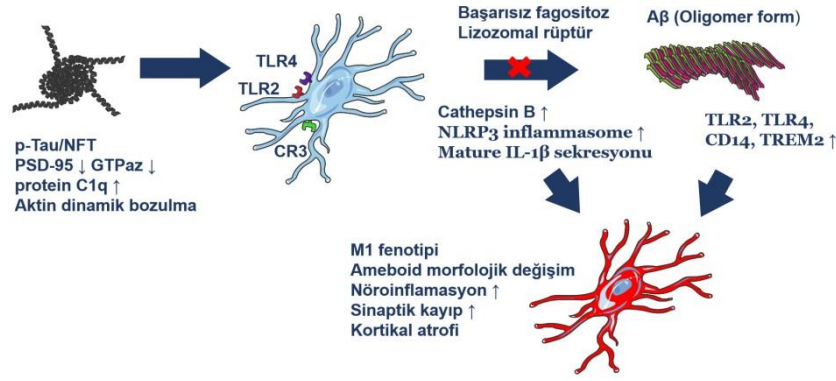
Amiloid-β oligomerleri ayrıca ROCK yolağı aracılığıyla kofilin fosforilasyon döngüsünü rayından çıkararak erken F-aktin stabilizasyonuna neden olur. Bu anormal stabilizasyon, LTP ile indüklenen GluA1 AMPA reseptör alt birimlerinin yerleştirilmesini önleyerek sinapsı etkili bir şekilde susturur (19).

Tau, Src Ailesi Tirozin Kinazlarının (SFK'ler) SH3 alanı ile etkileşimi yoluyla aktin hücre iskeleti üzerinde önemli bir etki yaratır. Alzheimer hastalığında, Aβ oligomerlerinin ve hiperfosforile Tau'nun varlığı, bu dinamik düzenleyici sistemleri nöronal işlevi engelleyen statik, toksik yapılara dönüştürür. F-aktin seviyelerinin genetik olarak modüle

edilmesinin Tau kaynaklı nörodejenerasyonu değiştirdiği gösterilmiştir; bu durum, aktin disfonksiyonunun hücre ölümünün patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (20).

Post-Sinaptik Dansite proteini 95 (PSD-95) üzerindeki Tau patolojisi etkileri, aktin hücre iskeletini kontrol eden GTPaz düzenleyici proteinlerin tükenmesine yol açar. Buna tamamlayıcı protein C1q'nun sinapslarda kitlesel birikimi eşlik eder (21). Hasarlı sinapslarda C1q birikimi, onları mikrogial fagositoz için işaretler ve intrinsek hücre iskeleti çöküşünü, sinapsı fiziksel olarak ortadan kaldıran eksternal kompleman aracılı budama mekanizmasına bağlar.

Aβ oligomerleri bu budama mekanizmasını uygunsuz bir şekilde yeniden aktive eder, CR3 reseptörü aracılığıyla mikrogial fagositoz için sağlıklı fonksiyonel sinapsları işaretler. Katepsin B'nin sitoplazmaya salınması, NALP3 inflamazomunu aktive ederek olgun IL-1β salgılanmasını tetikler (22). Mikroglianin fibriler Aβ'yı aktin aracılı fagositoz yoluyla temizleme girişimi sıklıkla lizozomal destabilizasyona yol açar (23,24).



Şekil 3. Mikroglial Aktivasyon ve Nöroinflamatuvar Kaskad. Hiperfosforile Tau (p-Tau) ve nörofibriler yumakların (NFT) neden olduğu PSD-95 ile GTPaz kaybı ve aktin dinamik bozulması, sinaptik artıkları C1q ile işaretleyerek mikroglia'yı TLR2/TLR4 ve CR3 reseptörleri aracılığıyla aktive eder. Aβ oligomerleri ise TLR2, TLR4, CD14 ve TREM2 reseptörlerini uyararak bu süreci pekiştirir. Başarısız fagositoz girişimleri lizozomal rüptüre yol açar; Cathepsin B salınımı NLRP3 inflamazomunu aktive ederek matur IL-1β sekresyonunu tetikler. Sonuç olarak mikroglia, ameboid morfolojiye sahip M1 fenotipine dönüşerek nöroinflamasyon, sinaptik kayıp ve kortikal atrofiyi yönlendirir. p-Tau: hiperfosforile Tau proteini; NFT: nörofibriler yumak; PSD-95: postsinaptik dansite proteini 95; GTPaz: guanozin trifosfataz; TLR: Toll-benzeri reseptör; CR3: kompleman reseptörü 3; TREM2: miyeloid hücrelerde eksprese edilen tetikleyici reseptör 2; NLRP3: NLR ailesi pirin domain içeren protein 3; IL-1β: interlökin-1 beta.

Şekillerin oluşturulmasında kullanılan görseller, Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>) tarafından sağlanmış olup CC BY 4.0 lisansı kapsamında kullanılmıştır (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Amiloid-β birikiminin, Tau hiperfosforilasyonunun ve aktin/kofilin disfonksiyonunun ilerlemesi nihayetinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de gözlemlenebilir yapısal değişiklikler olarak kendini gösterir. Tau-PET ve Aβ-PET tomografi yöntemleri kortikal atrofiye spesifik agregat yoğunluğunu doğrudan gösterir (25). Bu tür görüntüleme tekniklerinde gözlemlenen ilerleyici atrofi paterni, tipik olarak Braak evrelemesini takip eder; tutulum önce lobus temporalis medialis'te, özellikle entorhinal korteks ve hippocampus'te başlar; ardından gyrus cinguli posterior, precuneus ve neocortex lateral bölgelerine yayılır.

Preklinik aşamalarda, yüksek amiloid seviyeleri paradoksal olarak daha büyük beyin hacimleri ve daha kalın korteks ile ilişkilidir; bu durum muhtemelen nöroinflamatuvar ödemi veya telafi edici hipertrofi mekanizmalarını yansıtmaktadır. Aβ-pozitif hastalar sıklıkla nöroinflamasyona paralel şekilde fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI)'de hippocampus hiperaktivasyonu sergilerler. Bu hiperaktivitenin daha fazla Aβ birikimini ve Tau yayılımını kolaylaştırarak atrofiyi hızlandırdığı düşünülmektedir (26).

Alzheimer hastalarında Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI), ortalama difüzyivitedeki değişikliklerin ve azalmış aksonal yoğunluğun kortikal Tau birikimi ile korele olduğunu

göstermektedir (27,28). Hayvan modellerinde, aksonlardaki Tau agregatları fraksiyonel anizotropideki (FA) saptanabilir değişikliklerden önce gelir; bu durum hücresel altyapı yıkımının, yol fiziksel olarak ortadan kalkmadan önce hücre içerisinde meydana geldiğini desteklemektedir (28,29).

Sinaptik Vezikül Proteini 2A (SV2A)'yı hedefleyen yeni nesil Sinaptik PET izleyicileri, standart MRG'de gösterilemeyen sinaps kayıplarını değerlendirmede başarı göstermiştir. Bu izleyiciler, sinaps kaybının Tau patolojisi ve yapısal hacim kaybı ile sıkı bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır.

4. Tartışma ve Sonuç

Bu derlemede sunulan hücresel ve makroskobik bulgular, Alzheimer hastalığının yalnızca bir protein birikimi hastalığı olarak tanımlanmasının yetersiz kalabileceğine işaret etmektedir. Giderek artan sayıda çalışmaya göre hastalığın patolojik seyrinde hücre iskeleti düzenlenmesinden sinaptik plastisiteye, metabolik dengeden nöroimmün yanıtlara uzanan pek çok sürecin bozulması, Alzheimer hastalığının çok eksenli bir homeostatik çöküş olarak ele alınmasını gerekli kılmaktadır. Ancak bu kavramsal çerçeve hastalığın patogenezi bütüncül

olarak açıklama olanağı sunmakla birlikte henüz evrensel kabul görmüş bir hastalık modeli niteliği kazanmamıştır. Bu sebeple modelin kabul görebilmesi için A β ve Tau proteinlerinin fizyolojik işlevlerine ilaveten patolojik süreçte bunların nasıl bozulduğuna dair daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Amiloid- β 'nin BACE1 inhibitörleri aracılığıyla farmakolojik olarak tamamen temizlenmesinin bilişsel kötüleşmeye yol açması, A β 'nin hormetik doğasının terapötik tasarımlarda göz ardı edilmesi ile ilişkilendirilebilir. Çözünür A β 'nin fizyolojik seviyelerde LTP'yi desteklemesi ve doğal bağışıklık sisteminde bir AMP benzeri görev yapması, hedeflenmesi gereken durumun proteini tamamen yok etmek değil, toksik oligomerik formlardan koruyucu fizyolojik aralığa geri döndürmek olduğuna işaret etmektedir. Benzer şekilde, Tau hedefli eliminasyon tedavilerinin insülin sinyalizasyonu, nükleer DNA koruması ve demir metabolizmasındaki potansiyel fonksiyon kaybı risklerini göz önünde bulundurması elzemdir.

Kofilin-aktin çubuklarının oluşumu ve "treadmilling" sürecinin durması, hastalığın yapısal olarak geri döndürülemez aşamaya geçtiği kritik eşiği temsil edebilir. Bu bağlamda, ROCK inhibitörleri gibi kofilin fosforilasyon döngüsünü düzenleyerek aktin dinamiklerini yeniden yapılandırmayı hedefleyen farmakolojik ajanlar, nöronal mimariyi korumaya yönelik potansiyel bir terapötik hedef oluşturabilir. Bununla birlikte bu yaklaşımın Alzheimer hastalığına özgü etkinliği henüz klinik çalışmalarla doğrulanmamıştır; ROCK inhibitörü fasudil ile yapılan faz 2 çalışmalar şimdilik Amiyotrofik Lateral Skleroz ve Parkinson hastalığı gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda güvenlilik ve tolerabilite düzeyinde kalmıştır (30).

DTI ile saptanan azalmış FA ve artan ortalama difüzivite değerleri, Tau aracılı mikrotübül çöküşünün beyaz maddedeki makroskobik yansımaları ile ilişkilendirilmektedir.

Dolayısıyla konvansiyonel MRG'de gözlemlenen kortikal atrofi ve hacim kaybı, patolojik sürecin başlangıcı değil, aktin enkazı ve mikrogial

fagositoz ile sonuçlanan hücresel ölümün nihai son noktası şeklinde algılanabilir. Bu nedenle, SV2A gibi sinaptik yoğunluğu ölçen yeni nesil PET yöntemlerinin araştırma protokollerine entegrasyonu, klinik sürecin takibiyle ilgili kritik bilgi sağlayabilir; ancak bu yöntemlerin maliyet, erişilebilirlik ve standardizasyon açısından sınırlılıkları nedeniyle rutin klinik kullanıma genellenmeden önce daha geniş çaplı doğrulama çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalarla daha iyi kanıtlar elde edildiğinde, A β -PET sadece riski belirlerken, Tau-PET ve Sinaptik PET kombinasyonu yıkımın tam olarak nerede ve hangi hızda gerçekleştiğini gösteren gerçek bir harita sunma potansiyeline sahiptir.

Sonuç olarak mevcut çalışmalar, Alzheimer hastalığının A β ve Tau agregasyonuna indirgenebilecek bir süreç olmadığına işaret etmektedir. A β ve Tau'nun işlevlerindeki patolojik değişimlerle birlikte sinaptik plastisite, hücre iskeleti organizasyonu, metabolik denge ve nöroimmün yanıtların birlikte bozulduğuna dair kanıtların birikmesi, hastalığın çok bileşenli bir zeminde ele alınmasının gerektiğini göstermektedir. Bu çerçevede A β ve Tau'nun, patolojinin salt göstergesi olarak değil; fizyolojik koşullarda önemli işlevler üstlenen ve hastalık sürecinde bu işlevleri yitiren proteinler olarak değerlendirmeyi gerektirmektedir. Buna bağlı olarak gelecekteki tedavi stratejilerinin bu proteinleri bütünüyle ortadan kaldırmak yerine fizyolojik dengeyi yeniden tesis etmeyi hedeflemesi daha etkili ve güvenilir tedavi seçeneklerinin elde edilmesine katkı sağlayabilir. Ancak bu yaklaşımın geçerliliğinin ortaya konması için kapsamlı translasyonel ve kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı

Bu çalışma, daha önce yayımlanmış literatürün derlenmesine dayanan bir derleme makalesidir. Birincil veri toplama, insan katılımcı veya hayvan deneyi içermediğinden etik kurul onayı gerekmemiştir. Çalışmanın tüm aşamalarında araştırma ve yayın etiği ilkelerine uyulmuştur.

Yazar Katkıları

Konsept: HK, MY, FA, AK. Tasarım: HK, MY, FA, AK. Literatür Taraması: HK, MY, FA. Analiz ve Yorum: HK, MY, FA, AK. Yazma: HK, MY, AK.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Destek Beyanı

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Imbimbo BP, Ippati S, Watling M. Should drug discovery scientists still embrace the amyloid hypothesis for Alzheimer's disease or should they be looking elsewhere? *Expert Opin Drug Discov.* 2020;15(11):1241-1251.
2. Kent SA, Spire-Jones TL, Bhatt DL. The physiological roles of tau and Aβ: implications for Alzheimer's disease pathology and therapeutics. *Acta Neuropathol.* 2020;140(4):417-447.
3. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev.* 2019;4:5.
4. Barbier P, Zejneli O, Martinho M, Lasorsa A, Belle V, Smet-Nocca C, et al. Role of Tau as a Microtubule-Associated Protein: Structural and Functional Aspects. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:204.
5. Violet M, Delattre L, Tardivel M, A'ali A, Chauderlier A, Caillierez R, et al. A major role for Tau in neuronal DNA and RNA protection in vivo under physiological and hyper-excitation conditions. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:84.
6. Lei P, Ayton S, Finkelstein DI, Spoerri L, Ciccotosto GD, Wright DK, et al. Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing iron export. *Nat Med.* 2012;18(2):291-295.
7. Marciniak E, Leboucher A, Caron E, Ahmed T, Tailleux A, Dumont J, et al. Tau deletion promotes brain insulin resistance. *J Exp Med.* 2017;214(8):2257-2269.
8. Ludewig S, Korte M. Novel insights into the physiological function of the APP gene family and its proteolytic fragments in synaptic plasticity. *Front Mol Neurosci.* 2017;9:161.
9. Egan MF, Kost J, Voss T, Mukai Y, Aisen PS, Cummings JL, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(15):1408-1420.
10. Moir RD, Lathe R, Tanzi RE. The antimicrobial protection hypothesis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(12):1602-1614.
11. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(6):512-527.
12. Spence EF, Soderling SH. Actin out: regulation of the synaptic cytoskeleton. *J Biol Chem.* 2013;288(30):21387-21395.
13. Bamberg JR, Bernstein BW. Actin dynamics and cofilin-actin rods in Alzheimer disease. *Cytoskeleton.* 2016;73(9):477-497.
14. Davis RC, Marsden IT, Maloney MT, Minamide LS, Bamberg JR. Amyloid beta dimers/trimers potently induce cofilin-actin rods. *Mol Neurodegener.* 2011;6:10.
15. Zhuravlev, A.V. Neuronal Actin Remodeling and Its Role in Higher Nervous Activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 11215. <https://doi.org/10.3390/ijms262211215>
16. Dejanovic B, Huntley MA, De Mazière A, Meilandt WJ, Wu T, Srinivasan K, et al. Changes in the synaptic proteome in tauopathy and rescue of synapse loss by C1q antibodies. *Neuron.* 2018;100(6):1322-1336.
17. Wen Q, Mustafi SM, Li J, Risacher SL, Tallman EF, Brown SA, et al. Tau-related white-matter alterations along spatially selective pathways. *NeuroImage.* 2021;226:117560.
18. Taylor HBC, Emptage NJ, Jeans AF. Long-term depression links amyloid-β to the pathological hyperphosphorylation of tau. *Cell Rep.* 2021 Aug 31;36(9):109638.
19. Rush T, Martinez-Hernandez J, Dollmeyer M, Frandemich ML et al. Synaptotoxicity in Alzheimer's Disease Involved a Dysregulation of Actin Cytoskeleton Dynamics through Cofilin 1 Phosphorylation. *J Neurosci.* 2018 Nov 28;38(48):10349-10361.
20. Fulga TA, Elson-Schwab I, Khurana V, Steinhilb ML, Spire TL et al. Abnormal bundling and accumulation of F-actin mediates tau-induced neuronal degeneration in vivo. *Nat Cell Biol.* 2007;9(2):139-148.
21. Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, Frouin A, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science.* 2016;352(6286):712-716.
22. Salminen A, Ojala J, Suuronen T, Kaarniranta K, Kauppinen A. Amyloid-β oligomers set fire to inflammasomes and induce Alzheimer's pathology. *J Cell Mol Med.* 2008;12(6A):2255-2262.
23. Wang C, Fan L, Khawaja RR, Liu B, Zareini L, Bhatt DL, et al. Microglial NF-κB drives tau spreading and toxicity in a mouse model of

- tauopathy. *Nat Commun.* 2022;13(1):1969.
24. Koenigsnecht-Talboo J, Landreth GE. Microglial phagocytosis induced by fibrillar beta-amyloid and IgGs are differentially regulated by proinflammatory cytokines. *J Neurosci.* 2005 Sep 7;25(36):8240-9.
 25. La Joie R, Visani AV, Baker SL, Brown JA, Bourakova V, Cha J, et al. Prospective longitudinal atrophy in Alzheimer's disease correlates with the intensity and topography of baseline tau-PET. *Sci Transl Med.* 2020;12(524).
 26. Huijbers W, Mormino EC, Wigman SE, Ward AM, Vannini P, Sperling RA, et al. Amyloid- β deposition in mild cognitive impairment is associated with increased hippocampal activation, atrophy, and clinical progression. *Alzheimers Dement.* 2015;11(9):1049-1060.
 27. Strain JF, Smith RX, Beaumont H, Roe CM, Gordon BA, et al. Loss of white matter integrity reflects tau accumulation in Alzheimer disease defined regions. *Neurology.* 2018 Jul 24;91(4):e313-e318.
 28. Holmes HE, Colgan N, Ismail O, Ma D, Powell NM, et al. Imaging the accumulation and suppression of tau pathology using multiparametric MRI. *Neurobiol Aging.* 2016 Mar;39:184-94.
 29. Sahara N, Perez PD, Lin WL, Dickson DW, Ren Y, et al. Age-related decline in white matter integrity in a mouse model of tauopathy: an in vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Neurobiol Aging.* 2014 Jun;35(6):1364-74.
 30. Koch JC, Leha A, Bidner H, Cordts I, Dorst J. et al. Safety, tolerability, and efficacy of fasudil in amyotrophic lateral sclerosis (ROCK-ALS): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2024 Nov;23(11):1133-1146.