



Alzheimer Hastalığının Genetiği ve Epigenetiği Genetics and Epigenetics of Alzheimer Disease

Lütfiye Özpak¹, Ayfer Pazarbaşı¹, Nurşen Keser¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı; Adana, Turkey

ABSTRACT

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia in elderly. Alzheimer's disease the role of genetics in amyloid precursor protein (APP), presenilin 1 (PSEN1) and presenilin 2 (PSEN2) are responsible for early-onset autosomal dominant Alzheimer disease. For the more common complex late-onset Alzheimer disease, the 3 allele of the gene encoding apolipoprotein E (APOE) has been recognized as a major genetic risk factor. Alzheimer's disease is a complex neurodegenerative disorder involving dysregulation of many biological pathways at multiple levels. Epigenetic changes, including DNA methylation and histone modifications are among the major regulatory elements that control these pathways.

Key words: Alzheimer, early-onset, histon modification, DNA methylation

ÖZ

Yaşlanma döneminde görülen en yaygın bunama sebeplerinden birisi Alzheimerdir hastalığıdır. Alzheimer hastalığı genetiğinde rol oynayan, amiloid prekürsör protein (APP), presenilin 1 (PSEN1), presenilin 2 (PSEN 2) genleri erken başlangıçlı otozomal dominant Alzheimerdan sorumludur. Daha yaygın olan kompleks geç başlangıçlı Alzheimerdan apolipoprotein E (APO E) kodlayan genin 3 alleli temel genetik risk faktörü olarak bilinir. Alzheimer hastalığı birden fazla yolda, pek çok seviyede bozukluk içeren kompleks nörodejeneratif bir hastalıktır. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarını içeren epigenetik değişiklikler, bu yolları kontrol eden temel düzenleyici mekanizmalar arasındadır.

Anahtar kelimeler: Alzheimer, erken başlangıçlı, histon modifikasyonu, DNA metilasyonu



Giriş

Nörodejeneratif hastalıklar, merkezi sinir sisteminde (MSS) hücre hasarı ya da kaybı ile ortaya çıkar¹. En sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan bir tanesi olan Alzheimer hastalığı; demans vakalarının büyük bir kısmından sorumlu olan, geriye dönüşü olmayan, ilerleyici ve sinir sistemini yozlaştırıcı bir hastalıktır^{2,3,5,6}. Nöropsikiyatrik davranışsal rahatsızlıklara sebep olan Alzheimer hastalığının en yaygın görülen bulguları yakın bellek kaybı ve unutkanlıktır⁵. Hastalıkla ilgili, amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar olmak üzere 2 temel patolojik bulgu tanımlanmıştır⁵. Erken yaşta görülen Alzheimer vakaları tek gene bağlı otozomal dominant kalıtım biçimine sahiptir³. Geç başlangıçlı Alzheimer vakaları ise, pek çok genin kümülatif olarak küçük oranlarda katkısının olduğu, çevresel faktörlerinde devreye girdiği kompleks kalıtım biçimine sahiptir^{3,5,9}. Bu amaçla Alzheimer hastalığının patofizyolojisinden bahsedilerek, Alzheimer hastalığı genetiği ve epigenetiği hakkında bilgi verilmiştir.

Nörodejeneratif Hastalıklar

Nörodejeneratif hastalıklar, MSS' de hasarlı hücre varlığı ya da hücre kayıpları ile ortaya çıkar. Vücudun diğer kısımlarında ki hücrelerden farklı olarak sinir hücrelerinin, kendilerini yenileme yetenekleri sınırlıdır bu yüzden hücre hasarına daha yatkındırlar. Hücre tipine ve MSS' de bulunduğu bölgeye bağlı olarak; hücre hasarı ya da kaybı, psikolojik ve davranışsal bozukluklara yol açar¹.

Nörodejeneratif bozukluklar beynin spesifik bölgelerinde ki nöronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir grup patolojiyi içermektedir. Birçok tipi olan bu patolojilerin en sık görülenleri; Parkinson, Huntington, Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), Alzheimerdir².

Alzheimer

Alzheimer hastalığı ilk olarak Alman psikiyatrist ve nöropatolojist Alois Alzheimer tarafından 1907 yılında, 55 yaşın üzerinde, ilerleyen demansa sahip bir vakada tanımlanmıştır. Bu vakanın beyin otopsisinde, şu anda tanı kriterleri olarak kullanılan ekstraselüler amiloid plaklar ve intanöronal nörofibriler yumaklar gözlemlenmiştir^{3,4}.

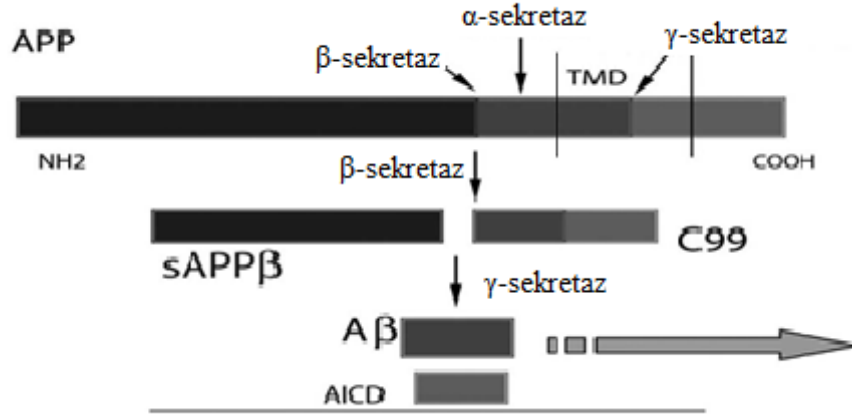
Alzheimer hastalığı, nöropsikiyatrik davranışsal rahatsızlıklara ve günlük yaşam aktivitelerinde bozukluklara neden olan ilerleyici ve sinir sistemini yozlaştırıcı geriye dönüşümsüz bir beyin

hastalığıdır^{3,5,6}. Demans vakalarının %50' den fazlasının nedeni Alzheimer hastalığıdır. Yakın bellek kaybı ve unutkanlık hastalığın değişmez bulgusudur. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte lisan, dikkat, görsel-mekansal fonksiyonlar, yargılama, plan yapma, karar verme gibi yürütücü fonksiyonlar, becerili hareket ve bilme, tanıma, yapılandırma gibi bilişsel işlev bozuklukları kliniğe eklenmektedir. Depresyon, bunaltı, hayal görme gibi psikotik belirtiler, sinirlilik, saldırganlık gibi davranış değişiklikleri hastalığın ilerleyişi sırasında ortaya çıkar. Tüm dünyada 24 milyondan fazla insanı etkileyen zihinsel ve fiziksel en çok yıkıma neden olan bir hastalık olarak yerini korumaktadır⁵. İnsan ömrünün uzamasının beraberinde getirdiği problemlerden biri olan Alzheimer hastalığının, 2050 yılına kadar her 85 kişiden 1'inde görüleceği tahmin ediliyor^{6,7}.

Alzheimer hastalığının prevalansını ve insidansını etkileyen en etkili risk faktörü yaştır. 65 yaş öncesinde hastalığın oluşması durumunda hastalık erken başlangıçlı Alzheimer (early onset AD (EOAD)) veya "presenilin" olarak isimlendirilirken, 65 yaş ve üzerinde hastalık oluşması durumunda geç başlangıçlı Alzheimer (late onset AD (LOAD)) veya "senilin" olarak isimlendirilir^{5,8}. Erken başlangıçlı vakaların pek çoğu tek gene bağlı otozomal dominant kalıtım biçimine sahiptir. Ancak geç başlangıçlı Alzheimer vakaları genellikle tek bir genin masif katkısı yerine, birçok genin küçük oranlarda katkısının olduğu, çevresel faktörlerinde devreye girdiği kompleks kalıtım biçimine sahiptir^{3,5,9}.

Alzheimer Hastalığının Moleküler Patolojisi

Alzheimer hastalığında görülen patolojik bulguların başında amiloid plaklar gelir. Amiloid prekürsör proteinin (APP) proteolitik yıkımı sonucunda oluşan Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilen, 40 ve 42 aminoasit uzunluğunda amiloid beta (A β) peptidleri tanımlanmıştır⁵. APP transmembran proteini α , β , γ sekretaz adı verilen 3 proteolitik enzim tarafından metabolize edilir. APP ilk basamakta α sekretaz (nörotoksik olmayan, normal kesim) veya β sekretaz (nörotoksik, anormal kesim) enzimlerinden biri ile kesilir. α sekretaz ile kesim sonucunda SAPP α fragmanı, ekstraselüler aralığa salınırken, C83 fragmanı hücre membranında kalır. β sekretaz ile kesim sonucunda ise, sAPP β ekstraselüler aralığa salınırken, C99 fragmanı hücre membranında kalır. İkinci basamakta γ sekretaz devreye girer, β sekretaz ile kesim sonucu oluşan C99' dan, A β ve AICD (APP intraselüler domain) fragmanlarını oluşturur (Şekil 1). γ sekretaz ile kesim heterojendir. A β 40 oluşumu, A β 42 oluşumuna göre daha fazladır. A β 42, daha uzun ve fibriler forma dönüşmeye daha yatkın hidrofobik bir peptiddir. Bu özelliklerinden dolayı A β 42, amiloid plaklarda tesbit edilen ve çökme eğilimi olan amiloiddir^{5,10}.



Şekil 1. Amiloid prekürsör protein (APP) proteolitik yıkımı ve amiloid β oluşumu⁵.

Alzheimer hastalığında en sık görülen diğer patolojik bulgu nörofibril yumaklarıdır. Mikrotübüllerin temel bileşeni olan tau proteinleri, Alzheimerlı hastaların beyinde hiperfosforile durumdadır. Fosforillenme sonucu mikrotübüler sistem parçalanır ve tau açısından zengin nörofibriler yumaklara dönüşür. Nörofibriler yumakların, amiloid plaklara göre hastalığın şiddetinin arttığı dönemdeki resmi daha fazla yansıttığı bulunmuştur. Nörofibriler yumaklar, hastalığın tipik bulguları olan bilişsel bozukluk ve hafıza kaybı durumlarında her zaman görülen patolojik bulgular arasında yer almayıp, tau proteinini kodlayan MAPT (Microtubule-Associated Protein Tau) genindeki mutasyon da Alzheimer hastalığı ile genetik olarak ilişkilendirilememiştir⁵.

Tablo 1. Alzheimer ile ilişkili genler ve özellikleri³.

Gen Sembolü	Kromozom Lokusu	Protein	Kalıtım tipi	Başlangıç Yaşı	Kalıtım ile Aktarılma Oranı
APP	21q21.2	Amiloid beta A4	Otoz. Dom.	40-60	≤ %5
PSEN1	14q24.3	Presenilin-1	Otoz. Dom.	30-58	≥ %50-75
PSEN2	1q31-q42	Presenilin-2	Otoz. Dom.	45-88	≤ %1
APOE	19q13.2	Apolipoprotein E	Risk Faktörü	40-90	Risk Faktörü

Alzheimer Hastalığının Genetiği

Günümüzde Alzheimer Hastalığının genetik etiyolojisinde yer aldığı düşünülen 4 lokus tanımlanmıştır. 21. kromozomda APP (amiloid prekürsör protein), 14. kromozomda presenilin1 (PS1), 1. kromozomda presenilin 2 (PS2) genleri ailesel otozomal dominant Alzheimer Hastalığı ile ilişkili iken, 19. kromozomdaki APOE ileri yaşlarda görülen Alzheimer hastalığından sorumludur³ (tablo 1).

Erken Başlangıçlı Otozomal Dominant Alzheimer Hastalığı ile İlişkili Genler

1. APP (Amiloid Prekürsör Protein)

Glennner ve Wong tarafından 1984 yılında Alzheimer'la ilişkili amiloid plaklardan ve serebrovasküler amiloidaz fibrillerinden izole edilmiş, 4.2 kDa büyüklüğünde integral membran proteinidir³. Tam fonksiyonu bilinmemekle birlikte sinaptik formasyon ve nöronal göçte rol oynadığı düşünülmektedir. 21. kromozomda yer alıp primer transkript 18 eksondan oluşur. Alternatif kesim sonucu, büyüklüğü 365-770 aminoasit arasında değişen en az 10 farklı izoformu oluşur. APP' nin β ve γ sekretaz tarafından proteolitik yıkımı sonucunda oluşan β amiloid (A β), hastalığın patogenezi ile ilişkilidir. Hastalıkla ilişkili 40 ve 42 aminoasit uzunluğunda amiloid beta (A β) peptitleri tanımlanmıştır⁵. APP ile ilgili en az 25 patojenik mutasyon tanımlanmıştır ve bunların büyük bir kısmı A β domaininde ya da yakınında bulunur⁶.

Down sendromlu hastalar 40 yaşından sonra Alzheimer hastalığında görülen bazı patolojik bulguları geliştirebilirler. Hastaların %50'sinde Alzheimer'daki bilişsel gerileme de gözlenir. Alzheimer ve Down sendromu, 21. kromozomun q kolunda yer alan APP geninin aşırı ekspresyonu olması dolayısıyla amiloid plak birikimi yönünden ilişkilidir⁵.

Erken başlangıçlı Alzheimer'a sahip hastaların %13-16' sının APP mutasyonuna sahip olduğu bulunmuştur. Erken başlangıçlı Alzheimer'a sahip hastalarda, APP sekans varyasyonundan dolayı önemli oranda fenotipik heterojenite gözlenir. A β domaininden önce, A β domaininde veya A β domaininden sonra olacak şekilde mutasyonlar tipik bir şekilde gruplandırılır. Meydana gelen mutasyona bağlı olarak AB42 seviyesi, ya da hem A β 40 hem de A β 42 seviyeleri artabilir (İsveç mutasyonu) ya da toplam A β seviyesi azalabilir. İsveç, Artrik, Londra

mutasyonu olarak isimlendirilen APP varyantları en meşhur tipleridir. Bu varyantlar farklı APP domainlerinde yer alır ve farklı mekanizmaların da devreye girmesi ile EOAD' ye sebep olurlar. Artrik mutasyonu dominant olarak kalıtılır ve başlangıç yaşı ortalama 57'dir. Aβ40 ve Aβ42 toplam seviyeleri azalır ve protofibril formasyonuna sebep olur. Protofibril yapısı hücre içi dengeyi ve sinaptik fonksiyonu bozarak sinir hücrelerinin ölümüne yol açmaktadır. İsveç ve Londra mutasyonları, Artrik mutasyonunun aksine Aβ domaininin yakınında yer alır. İsveç mutasyonunda Aβ üretimini ve hücreler arası lokalizasyonunu değiştiren, Aβ domaininden önce 2 mutasyon meydana gelir. Londra mutasyonunda ise, Aβ domaininden sonra meydana gelir ve Aβ seviyesi artar⁶.

2. PSEN1 (Presenilin 1)

EOAD' ye sebep olan 3 genden PSEN1 diğer iki gene (APP ve PSEN2) göre hastalığın ortaya çıkmasında en yüksek riske sahiptir. EOAD vakaların %18-50'sinde PSEN1 mutasyonu bulunur. Alzheimer'da gözlemlenen PSEN1 ile ilgili en az 185 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Otozomal dominant EOAD' ye sebep olan PSEN1 mutasyonları tek başına hastalık sebebi değildir. Başlangıç yaşındaki farklılıklar hastalığın gelişimini ve hastalık şiddetini değiştirir. PSEN 1' de ki bazı varyasyonlar, spesifik mutasyonlara karşılık gelir⁶.

PSEN1, 14. kromozom üzerinde yer alır, 12 eksondan oluşup, 467 aminoasitlik proteine kodlanır ve en az iki izoformu vardır. PSEN 1, APP yıkımından sorumlu sekretazlardan birisi olan γ sekretaz komponentidir. γ sekretaz kompleksinin katalitik aktivitesinden sorumludur. γ sekretaz, integral membran proteini ve tipik olarak hücre yüzeyinde bulunup; golgi, endoplazmik retikulum ve mitokondride de bulunur³. PSEN1 mutasyonu γ sekretaz aktivitesini değiştirir. Aβ40 ve Aβ42 oranları artar⁶.

PSEN1 mutasyonu taşıyıcılarında Aβ42 birikimi, hastalığın erken dönemlerini yansıtan bir olaydır. PSEN1 ile ilişkili otozomal dominant kalıtılan nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer; ilerleyen demans, parkinsonizm (farklı etiyolojik nedenlere bağlı pek çok bazal gangliyon hastalığı, hareket miktarında azalma meydana gelir), Notch sinyal yolağı düzenlenmesi, hücre içi Aβ oluşumu ile karakterizedir⁵.

3. PSEN 2 (Presenilin 2)

1. kromozom üzerinde bulunan ilk olarak 1995 yılında tanımlanan, PSEN1 lokusu ile yüksek homoloji gösteren bu gen PSEN1' den sonra bulunduğu için PSEN2 adını almıştır^{3,5}.

Kafkas popülasyonunda yapılan çalışmalara göre, PSEN2 lokusundaki missense mutasyonların nadiren EOAD 'ye sebep olduğu bulunmuştur. PSEN2 mutasyonuna sahip ailelerde hastalığın başlama yaşı 45-88'dir ve PSEN1 mutasyonu taşıyan ailelere oranla başlama yaşı yüksektir. PSEN2 mutasyonu taşıyan aynı ailede ki farklı bireyler arasında hastalığın başlangıç yaşı hayli farklılık gösterir. Bunun tam tersine PSEN1 mutasyonu taşıyan aynı aile bireylerinde başlangıç yaşı oldukça benzerdir. PSEN2 genindeki missense mutasyonlar, PSEN1 genine göre düşük penetransa sahip olup meydana getirdiği klinik tabloda değişken olabilir³.

PSEN2, 12 eksondan oluşup, 448 aminoasitlik bir proteini kodlar. Proteinin, 9 transmembran domaininden oluştuğu, 6. ve 7. domainler arasında loop yapısı bulunduğu ve doku spesifik alternatif splayzing ile meydana geldiği düşünülmektedir^{3,5}.

PSEN2 de bir γ sekretaz bileşenidir. A β kesiminden sorumludur. İnsan ve farede yapılan çalışmalarda, PSEN2 mutasyonlarının A β 40 ve A β 42 oranlarını arttırdığı rapor edilmiştir. APP'nin γ sekretaz ile işlendiği bölgenin, spesifik presenilin mutasyonları tarafından farklı şekillerde etkilendiği bulunmuştur³.

Alzheimer'li hastaların beyinlerinde PSEN2 aracığı ile A β meydana gelmesinde artış olduğu tesbit edilmiştir. Mutant presenilin 2, ekstraselüler sinyalleri düzenleyen kinazlara bağlanıp reaktif oksijen türleri aracığı ile β sekretaz aktivitesini arttırdığı bulunmuştur³.

Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı ile İlişkili Genler

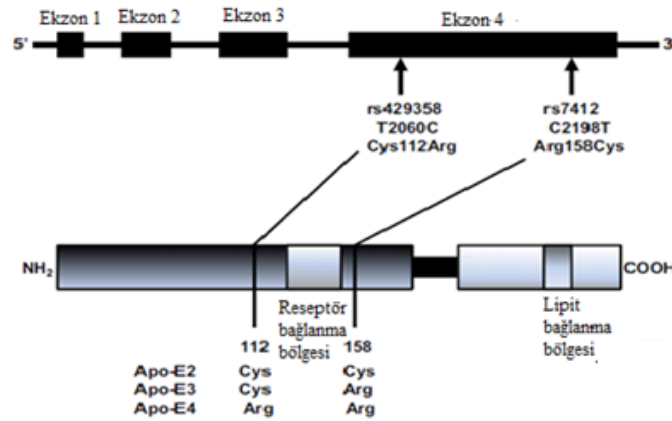
Geç başlangıçlı Alzheimer genetiği, erken başlangıçlı Alzheimer'a göre çok daha komplekstir. Geç başlangıçlı Alzheimer'a sebep olduğu düşünülen pek çok gen, bu genlerin birbirleriyle ve çevresel faktörler ile etkileşimi bu hastalığın etiyolojisini belirler. Geç başlangıçlı Alzheimer vakalarının çoğu sporadik olup, ailesel geçiş göstermez. Çok farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda ortak olarak bulunan, geç başlangıçlı Alzheimer'da risk faktörü olarak tanımlanan gen APOE' dir³.

1. APOE (Apolipoprotein E)

Kanda ki lipoproteinlerde bulunan APOE, yüksek trigliserit içerikli lipoproteinlerin katabolizmasından sorumludur. APOE, primer olarak karaciğer ve makrofajlarda üretilir. Kolesterol metabolizmasında aracı molekül olarak görevlidir. Beyinde, astrosit ve bazı durumlarda da nöronlar tarafından üretilir. APOE lipoprotein kompleksinde ki anahtar

lipoproteinlerden birisi olup, lipoliz ve lipid transferi ile bağlantılı proteinler APOE reseptörleri aracılığı ile bir dokudan diğerine ya da bir hücreden diğer hücelere taşınır ve lipid metabolizmasını düzenler³.

APOE geni 19. kromozom üzerinde bulunur, 4 ekson ve 3 introndan oluşur. Proteini 299 aminoasitten oluşur. Ekson 4 'te, 2 tek nükleotit polimorfizmi (T2060C ve C2198T) ile ortaya çıkan 3 APOE alleli tanımlanmıştır (ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4). Bu alleller 3 farklı proteine kodlanır (E2, E3, E4) . En sık bulunan APOE izoformu APOE3 'tür. 112. ve 158. pozisyonlarında sırası ile sistein ve arjinin aminoasitleri içerir. APOE2 bu pozisyonlarda yalnızca sistein, APOE4 'te yalnızca arjinin içerir³(Şekil 2).



Şekil 2. APOE geni polimorfizmleri ve meydana gelen alleller¹¹.

APOE ϵ 3 alleli tüm popülasyonun %50-90' nında bulunur. Buna karşılık APOE ϵ 3/ ϵ 4 popülasyonun %3,35'inde, APOE ϵ 2 ise %1-5' inde bulunur³.

APOE ϵ 4 allelinin geç başlangıçlı Alzheimer için risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarla doğrulanmış, farklı popülasyonlarda ailesel otozomal dominant Alzheimer ile de bağlantılı olduğu tesbit edilmiştir. APOE ϵ 4 alleli, geç başlangıçlı Alzheimer hastalarının yaklaşık %50'sinde, kontrol grubunun ise %20-25 bulunmuştur. APOE ϵ 4 allelinden 1 kopya bulunması dahi LOAD riskini 3 kat, 2 kopya bulunması 12 kat arttırır. Aynı zamanda APOE ϵ 4 allelini taşıyan kişilerin, bu alleli bulundurmayanlara göre yaklaşık 10-20 yıl önce bu hastalığa yakalandıkları görülmüştür. Diğer yandan Kolombiya popülasyonu ile yapılan bir çalışmaya

göre, APOE ε4 taşıyan ailelerde aynı anda APP ve PSEN1 geni mutasyonları da varsa demansların başlama yaşının daha erken olduğu tesbit edilmiştir. APOE ε2 alleli taşıyan bireylerde, APOE ε4 tam tersine LOAD gelişme riski azalır³.

Down sendromu (21. kromozomun dolayısı ile APP geninin 1 kopya fazla olması), kafa travmaları, felç, hem insanda hem de transgenik farede APOE ε4 ekspresyonunu artırıyor. APOE ε4 alleli sıklığı farklı etnik gruplar arasında farklılık gösteriyor⁵. APOE ε4, Alzheimer hastalığının ortaya çıkmasında tek başına yeterli bir faktör olmadığı için hastalığın teşhisinde APOE polimorfizmleri tanı kriteri olarak kullanılmıyor³.

Alzheimerda Epigenetik Mekanizmalar

Etiyolojisi ve patogenezi belirlenemeyen Alzheimer; pek çok genin ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan, binlerce genin ekspresyonunun değişebildiği, multiple patojenik yolların meydana geldiği β amiloid depolanması, tau hiperfosforilasyonu, inflamasyon, oksidatif stres, enerji metabolizması ve hücrelerin hücre döngüsü ve apoptoza girişlerinde ki hatalar ile ortaya çıkar¹¹.

Epigenetik alanının ortaya çıkışı ile kromatin yapısı ve DNA'da meydana gelen modifikasyonlar hastalıkların patogenezinin belirlenmesi ve yeni tedavi yaklaşımları açısından önem kazanmıştır. Epigenetik, DNA sekansındaki değişimlere bağlı olmayan, gen ifadesi değişimleridir. Epigenetik modifikasyonlar, binlerce gen ve düzinelerce biyolojik yolağın devreye girdiği transkripsiyonel aktivitedeki değişimlerden sorumludur. Epigenetik modifikasyonlar sayesinde monozigotik ikizlerde de farklılık söz konusu olabilir. Aynı bireyin gelişiminin farklı dönemlerinde aynı organdaki komşu hücreler aynı genetik kodu paylaşırlar. Epigenetik; diyet, yaşam boyunca maruz kalınan zararlı maddeler gibi çevresel faktörler ile gen ekspresyonunu değiştirebilen olayları inceler. Epigenetik mekanizma, Alzheimer'ın patofizyolojik süreçleri ve farklı risk faktörlerinin keşiştiği noktada bilgi sahibi olmamızı sağlar¹¹.

Histon Modifikasyonları

Epigenetik mekanizma, histon, nonhiston ve DNA kompleksinden oluşan kromatinde makro ve mikro düzeyde değişiklikler meydana getirir. DNA'nın çevrelediği histon proteinlerinde konformasyonel değişiklikler sonucu transkripsiyon esnasında bazı genlere ulaşılabilirken, bazılarını ulaşamaz. Metilasyon, fosforilasyon, asetilasyon, ubikütinasyon, simülasyon,

adenozin difosfat (ADP) ribozilasyon ve aminoasitleri modifiye eden diğer postranslasyonel modifikasyonlar histon proteinlerinde meydana gelir. Histon asetilasyonu en çok çalışılanlardan bir tanesidir. Histon asetil transferaz (HAT) histon proteinlerinin N terminalindeki lizin rezidülerine asetil koenzim A'dan asetil grup transfer ederek transkripsiyonel aktiviteyi devam ettirirler. Histon deasetil transferazlar (HDAC) ise asetil gruplarını çıkarıp kromatini yeniden kondanse hale getirerek transkripsiyonel aktiviteyi durdururlar¹¹. Aralarında sekans homolojisi olan 4 sınıfa ait 18 HDAC tanımlanmıştır. Sınıf I HDAC2, sınıf II HDAC6, sınıf III sirtuin 1 ve sirtuin 2 alzheimer patolojisi ile ilişkili bulunmuştur. Rat beyinde hippokampus yakın hafıza merkezinde, korku ile yaratılan stres sonucunda, 1 hafta sonra hippokampus dokularında H3 asetilasyonunun arttığı tesbit edilmiştir. Histon asetilasyonu artışı, ratlara verilen HDAC sodyum bütrat inhibitörleri ile hafıza formasyonunda korku durumunda gelişen stresin etkisi tesbit edilmiştir¹².

CK-p25 alzheimerlı fare modelinde, HDAC2 transkripsiyonunu uyarıcı glikokortikoid reseptörleri aracılığıyla protein bilişsel bozukluklar ile HDAC2 seviyesinde artış arasında bağlantı olduğu tesbit edilmiştir. Postmortem çalışmalarda Alzheimer'lı hastaların beyinlerindeki hippokampus dokularında, HDAC2 'de artış olduğu tesbit edilmiştir. Sınıf II HDAC6 seviyesi Alzheimer'lı hastaların korteks ve hippokampus dokularında sırasıyla %52 ve %91 oranlarında bulunmuştur. İn vitro yapılan incelemelerde Alzheimer'lı hastaların hippokampusunda tau patolojik durumlarında HDAC6 fazla bulunmuştur. Tau fosforilasyonu ile HDAC6 azalır. Normal fonksiyonlarında tau inhibitörlerinin hiperfosforilasyonu ile tau birikimi kontrol edilir¹².

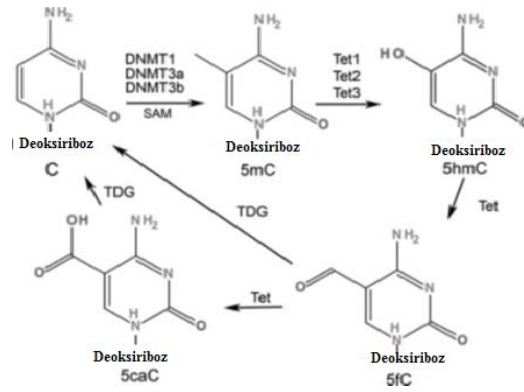
Sınıf III HDAC ya da sirtuinler denilen enzim ailesinin 7 üyesi vardır. (SIRT 1-7) SIRT' ler Alzheimer patolojisinin içerdiği bazı proteinlere benzeyen diğer moleküllerin deasetilasyonundan sorumludur. SIRT1'in tau asetilasyonundan sorumlu olduğu ve nörolojik koruyucu olduğu düşünülür. SIRT1, alzheimerlı hastaların korteksinde düşüktür, hafıza kaybı ve tau patolojisi ile koreledir. SIRT1'in α-sekretazı stimüle ettiği ve dolayısıyla APP kesiminde ortaya çıkan Aβ birikimine de engel olduğuna dair çalışmalar mevcuttur¹².

DNA Metilasyonu

DNA' da sitozin guanin dinükleotitlerinin bulunduğu bölgeler DNA metil transferazlar (DNMT1, DNMT2, DNMT3a, DNMT3b) ile metile durumdadır. Memelilerde DNMT1; DNA replikasyonundan sonra, kalıp DNA' ya ait metilasyon patternini yeni sentezlenen DNA ipliğine kopyalamaktan sorumlu, sürdürücü enzimdir. DNMT3a ve DNMT3b; de novo metilasyondan

sorumludur. DNMT2; DNA metiltransferazların homoloğu olduğu halde, DNA yerine aspartik asit tRNA'sının antikodon ilmeğini metiller¹³.

Genomik DNA yapısında bulunan sitozin bazının 5. karbon atomuna, DNA metil transferazlar aracılığı ile, SAM (S-adenosil-L-methionin) 'den metil grubu transfer edilmesi ile 5-metilsitozin (5-mC) oluşur. 5mC oluşumu histon modifikasyonları ile birlikte transkripsiyonu baskılar. Transkripsiyonel regülasyon ve genomik stabilite için önemlidir. 5-metilsitozine TET (ten eleven translocation) enzimleri ile bir hidroksil grubu eklenmesi sonucunda 5-hidroksimetilsitozin (5-hmC) oluşur. 5-hmC, beyinde ve embriyonik kök hücrelerde çok fazla bulunur, 5-mC gibi transkripsiyonel regülasyonda rol oynar ve DNA demetilasyonunda aracı olarak görev yapar. Tet enzimleri, 5-hmC → 5-formilsitozin (5-fC) → 5-karboksilsitozine (5-caC) dönüştürür. (Şekil3) Timin DNA glikozilaz (TDG) aracılığı ile son ürünler (5-fC ve 5-caC) kaldırılır ve baz eksizyon tamiri ile sitozin bazı ile yer değiştirilir. 5-hmC, intergenik cis regülatör elementlerde (enhansirlarda) çok bulunur. Bunun yanı sıra CpG adacıkları, transkripsiyon başlama bölgesi, promotor ve ekzonlarda bulunur^{12,13,14}.



Şekil 3. DNA metilasyon dinamiği¹³.

İnsan genomunda CpG dinükleotitlerinin yaklaşık %70'i metile durumdadır. İnsan genomunda yaklaşık 50,267 CpG bölgesi olduğu ve 28,890'nının basit tekrar bölgelerinde yer aldığı tesbit edilmiştir. CpG bölgeleri genomda metilasyona en meyilli bölgeler olup, yaklaşık 2 kilobaz büyüklüğündedirler. CpG adacıklarının metilasyon paterni bulunduğu dokuya özgüdür ve oldukça korunmuştur¹¹.

DNA metilasyonunun nöronal aktivitenin dinamik regülasyonunda rol oynadığını gösteren çalışmalar vardır. Postmitotik hücrelerde DNA metilasyon değişimlerinin ne kadar sürdüğü bilinmiyordu. Yapılan son çalışmalarda hücrelerdeki hipo ve hiper metilasyon durumunun dinamik bir olay olduğu bulundu. Hipotalamik nöronlara epigenetik modifikasyonların etkisini gözlemek için farede yaşamının başlangıcında yaratılan stres koşullarında, moleküler, psikolojik, davranışsal ve hafıza ile ilgili değişikliklere dayanıklılıklarını tespit eden bir çalışma yapıldı. Stres koşullarına verilen cevabın, farenin ilk 10 günlük dönemi ile bir yıl sonrasındaki dönemde aynı olduğu tespit edildi. Bu koşullarda farede, öğrenme gücünü, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksinin yüksek aktivitesi ve kortikosteroid ve adrenokortikotropin sekresyonunda artış gözlemlendi. Bu değişikliklerin, AVP (arginin vazopressin) geninin, spesifik CpG adacıklarında hipometilasyon durumu ile ekspresyon artışı sonucu meydana geldiği tesbit edildi¹¹.

Demans vakalarının %50' den fazlasının nedeni olan Alzheimer sinir sistemini yozlaştırıcı geriye dönüşümsüz bir beyin hastalığıdır^{3,5,6}. Bu nedenle öğrenme ve hafıza durumlarını içeren epigenetik çalışmalar, Alzheimer patofizyolojisi ve yeni tedavi yaklaşımları açısından önemlidir. Hafıza ve öğrenme yeteneği yaşlanma ile birlikte düşer, bu durum DNA metilasyonunda ki düşüş ile korelidir. DNMT enzimleri hafıza için çok önemlidir. Ekstraselüler matriks glikoproteini olan, nöronal göç, beyin gelişimi ve hafıza formasyonundan sorumlu Reelin' in promotör bölgesinde ki metilasyon DNMT enzimleri tarafından düzenlenir. Maymunlarla yapılan bir çalışmada, yaşlanma ile birlikte beyin korteksinde, DNMT1 ve DNMT3a protein seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir^{12,15}.

5-mC'nin, 5-hmC'ye dönüşümü, yaşlanma, beyin gelişimi ve Alzheimer gibi hastalıkları meydana getiren yollarda çok fazla meydana gelir. 5-hidroksimetilsitozin seviyesi, diğer hücre tiplerine göre nöronlarda oldukça yüksektir. DNA hidroksi metilasyonu, 5-hidroksi metilsitozin ve 5-metilsitozin seviyesi yaşlanma ile birlikte artar. Tet enzimlerinde ki tek nükleotid polimorfizmlerinin, geç başlangıçlı Alzheimer ile ilişkili olduğu bulunmuştur^{12,15}.

Fare beyininde yaşlanma ile birlikte DNMT3a seviyesinde değişiklikler meydana geldiği gösterilmiştir. Yaşlanma ile artan bu epigenetik değişiklikler, fare anne sütünden kesildikten sonra ki dönemde %50 kalori sınırlaması uygulanan bir diyet ile beslendiğinde azalmıştır¹².

Metil CpG bağalanan protein2 (MeCP2) mutasyonu sonucu öğrenme yeteneğinin etkileyen, uzun dönem nöronal gelişim ile ilgili hastalıklara sebep olur. CpG dinükleotitlerinde metile

sitozine bağlanan MeCP2, transkripsiyon represörlerini yapıya alarak gen ekspresyonunu inhibe eder ya da cAMP cevap elementi bağlayan protein1 (CREB1) benzeri aktivatörleri yapıya alarak gen ekspresyonunu aktive eder. Primatlarda, MeCP2 seviyesinin yaşlanma ile birlikte azaldığı tesbit edilmiştir¹².

Yaşlanma Süreci ve Alzheimer Hastalığında Ortak Epigenetik Mekanizmalar

Epigenetik mekanizmalar kalıtsal ve kalıtsal olmayan özellikleri DNA sekansında değişiklik olmadan modifiye eder. Bu sebeple epigenetik modifikasyonlar aracılığı ile vücuttaki hücrelerin tamamında tek bir genetik kod taşınmasına rağmen farklı hücre fenotip ve fonksiyonlar meydana gelmektedir. Bu modifikasyonlar farklı ve spesifik bir hücre fenotip meydana getirdiği için spesifik bir hücrenin spesifik bir gen bölgesinde meydana gelir. Vücutta bütün hücreler ve bütün genlerde bu olayın aynı anda meydana geliyor olması, yaşlanma ve büyüme gibi kapsamlı biyolojik süreçleri yöneten orkestra benzeri bir mekanizma var olduğunu gösterir¹¹.

Yaşlanma, Alzheimer için en önemli risk faktörlerinden birisidir. Hem yaşlanma hem de Alzheimer'da; mitokondriyal oksidatif stres ve ağır metallere karşı savunma, kalsiyum metabolizması, glukokortikoidler, insülin, serebrovasküler durum, hücre döngüsü, A β , tau ve binlerce genin yüzlerce bölgesinde değişiklik meydana gelir¹¹.

Fenotipik değişikliklere neden olan DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarındaki değişiklikler hem hücre hem de çeşitli organizmaların yaşlanmasında gösterilmiştir. Histon asetilasyon mekanizmasında, histon deasetilaz sir2 ailesinin omurgasızlar ve mayaların yaşlanmasında önemli olduğu gösterilmiştir^{11,16}.

İnsanda yapılan araştırmalarda periferik kandaki mononükleer antikor hücrelerinin DNA' sında toplam sitozin metilasyon yüzdesinin, yaşamın ilk 10 yılında %3 oranında artış gösterdiği tespit edilmiştir. İn vitro çalışmalarda da insan ve fare fibroblast kültürlerinde yaşa bağlı hipometilasyon durumu gözlenmiştir. CpG adacıklarında DNA metilasyonunun devamından sorumlu DNMT1'in yaşlanma ile birlikte kademeli olarak azaldığı gözlenmiştir¹¹.

Kodlanmayan bölgelerde hipometilasyon durumunda yaşlanma ile ilişkili olduğu düşünülmür. Örneğin, tekrar sekansları, retrotranspozonlar ve endojen retrovirüsler normalde

DNA metilasyonu ile baskılanır. Ancak yaşlanma ile birlikte artan hipometilasyon sonucunda retrotranspozon aktivasyonu meydana gelir¹¹.

Yaşlanmaya bağlı hipometilasyon, alzheimerda spesifik genlerde meydana gelir. APP promotöründe sitozin metilasyonu, 70 yaşın üstünde ki Alzheimer vakalarının otopsisinde özellikle GC' ce zengin -270 ve -182 pozisyonlarında, 70 yaşın altındaki bireylerle kıyaslandığında önemli derecede düşüş olduğu gözlenmiştir. Tau promotör bölgesinde metilasyonun yaşlanma ile birlikte azaldığı belirlenmiştir. Transkripsiyon bağlanma faktörlerinden, granülosit kemotaktik faktör (GCF), promotörde GC' ce zengin bölgelere bağlanarak transkripsiyonu baskılar, yaşlanma ile birlikte hipometile durumdadır. Spesifik faktör (SP1) ise; bir transkripsiyon aktivatörü olarak görevlidir ve yaşlanma ile birlikte hipermetile durumdadır. Bu değişiklikler tau geninin transkripsiyonel aktivitesi üzerinde çok önemlidir, yaşlanma ile birlikte aktivite önemli ölçüde azalır¹¹.

Bazı spesifik genlerde (östrojen reseptörleri, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)), yaşlanmaya bağlı hipermetilasyon meydana gelir. Özellikle tümör süpressör genlerde yaşa bağlı olarak metilasyon artışı gözlenir. Yaşa bağlı artış gösteren kanser vakaları bu durum ile ilişkilidir. Hipermetilasyon olaylarının pek çoğu DNMT3a/3b ekspresyonunun yaşlanma ile artışından dolayı gerçekleşir¹¹.

Yaşlanma ve Alzheimer'da kompleksitenin yanı sıra DNA metilasyonundaki değişiklikler de doku spesifik olmaktadır. Örneğin, tümör süpressör gen c-fos' un yaşlanma ile birlikte metilasyonu karaciğerde artarken, beyin ve dalakta değişmez. Beyinde ki metilasyon profili bir bölgeden diğerine göre büyük çapta farklılık gösterir. Yaşlanma ve Alzheimer'da yapılan epigenetik çalışmalar beyinde meydana gelen değişikliklerin kademeli olarak meydana geldiği gözlenir¹¹.

Sonuç

İnsan ömrünün uzamasının beraberinde getirdiği problemlerden birisi olan Alzheimer hastalığı, dünya nüfusunun büyük bir kısmını etkilemektedir. Alzheimer hastalığında en önemli risk faktörü ileri yaştır. Erken başlangıçlı Alzheimer denilen ve 65 yaş öncesi görülen Alzheimer'dan sorumlu genler APP, PS1, PS2, geç başlangıçlı Alzheimer'dan sorumlu gen ise, APOE olarak belirlenmiştir. Genetik ve çevresel faktörlerin bir arada bulunduğu, özellikle geç başlangıçlı Alzheimerdan sorumlu epigenetik mekanizmalar, Alzheimer patofizyolojisini

ortaya çıkaran en önemli faktörler arasındadır. Yaşlanma ve diğer çevresel faktörlerin de (mitokondriyal oksidatif stres ve ağır metallere karşı savunma, kalsiyum metabolizması, glukokortikoidler, insülin, serebrovasküler durum, hücre döngüsü) etkisiyle kromatin materyalinde meydana gelen kalıtsal olmayan değişiklikler sonucu, Alzheimer hastalığı meydana gelir.

Kaynaklar

1. Keller L. Genetics in dementia (PhD Thesis). Sweden, Karolinska Institutet, 2010.
2. Nörodejeneratif hastalıklar nelerdir? Available from <http://www.bilimvesaglik.com/norolojik-hastaliklar/norodejeneratif-hastaliklar-nelerdir.html>. (Accessed date 10.09.2014).
3. Alonso Vilatela ME, López-López M, Yescas-Gómez P. Genetics of Alzheimer's disease. Arch Med Res. 2012;43:622-31.
4. Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. Science. 2006;314:777-81.
5. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2010;23:213-27.
6. Ridge PG, Ebbert MT, Kauwe JS. Genetics of Alzheimer's disease. Biomed Res Int. 2014;2014:254954.
7. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2007;3:186-91.
8. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. Arch Neurol. 2003;60:1119-22.
9. Battaloğlu E, Başak AN. Kompleks hastalık genetiği: güncel kavramlar ve nörolojik hastalıkların tanısında kullanılan genomik yöntemler. Klinik Gelişim. 2010;23:128-33.
10. Çelik T, Uzbay T. Alzheimer hastalığının farmakolojik tedavisinde yeni gelişmeler. Demans Dergisi. 2003;3:48-58.
11. Mastroeni D, Grover A, Delvaux E, Whiteside C, Coleman PD, Rogers J. Epigenetic mechanisms in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2011;7:1161-70.
12. Adwan L, Zawia NH. Epigenetics: a novel therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease. Pharmacol Ther. 2013;1:41-50.
13. Irier HA, Jin P. Dynamics of DNA methylation in aging and Alzheimer's disease. DNA Cell Biol. 2012;31:42-8.
14. Shen L, Zhang Y. 5-Hydroxymethylcytosine: generation, fate and genomic distribution. Curr Opin Cell Biol. 2013;25:289-96.

15. Coppieters N, Dieriks BV, Lill C, Faull RL, Curtis MA, Dragunow M. Global changes in DNA methylation and hydroxymethylation in Alzheimer's disease human brain. *Neurobiol Aging*. 2014;35:1334-44.
16. Bandyopadhyay D, Medrano EE. The emerging role of epigenetics in cellular and organismal aging. *Exp Gerontol*. 2003;38:1299-307.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Lütfiye Özpak
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Adana, Turkey
e-mail: lutfiyeozpak@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 12.04.2016**Kabul tarihi/Accepted:** 12.07.2016