



Derleme Makalesi /Review Article

Alzheimer'da Moleküler Mekanizma Molecular Mechanism in Alzheimer Disease

Funda KOSOVA

Department of Biochemistry, Manisa Celal Bayar University Vocational School of Health Services, Manisa, Türkiye

Öz

Alzheimer hastalığı (AH) oldukça yaygın olarak görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Nörodejeneratif hastalıklar, özellikle yaşlanan popülasyonda öncelikli sağlık sorunlarından birini oluşturur. AH demansın en yaygın formu olup, dünya genelinde 27 milyondan fazla insanı etkilemektedir. 60-70 yaşları arasında %1 olan görülme sıklığı, 85 yaşına kadar %6-8'e yükselmektedir. Bu hastalık, oksidatif stresin indüklenmesi, anormal protein agregasyonu, bozulmuş Ca^{+2} homeostazı, sitotoksosite, enflamasyon, angiogenesis ve apoptoz gibi ortak patolojik özellikleri paylaşır. Kullanılan ilaçlar tedavi edici ya da hastalığın ilerlemesini önlemekten çok semptomlarını hafifletmeye yöneliktir. Hastalık özellikle beyinde amiloid birikimi ile karakterizedir. AH'da amiloid plaklar ve bilişsel bozukluklar arasında bir bağlantı olduğu ile ilgili birçok deliller vardır. AH oluşumunda yaş, APOE (apolipoprotein E) genotip ve cinsiyet etkilidir. Anjiopietin-1 (Ang-1), esas olarak yeni kan damarlarının oluşumunu ve olgunlaşmasını destekleyen vasküler büyüme faktörü ailesinin bir üyesidir. Alzheimer hastalarında serum Ang-1 düzeylerinde belirgin bir yükselme olduğu ve Ang-1'in Forkhead box protein 2 (FOXA2)/Presenilin enhancer protein2 (PEN2)/amiloid precursor protein (APP) yoluyla A β salgılanmasını artırarak AH üzerinde hızlandırıcı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bizde bu konuda çalışacak araştırmacılara toplu bilgi sunmak amacıyla bu derlemeyi hazırladık.


Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, FOXA2, A β , PEN2

Abstract

Alzheimer's disease (AH) is a fairly common neurodegenerative disease. Neurodegenerative diseases are one of the primary health problems, especially in the aging population. AH is the most common form of dementia, affecting more than 27 million people worldwide. The prevalence, which is 1% between the ages of 60-70, increases to 6-8% until the age of 85. This disease shares common pathological features such as induction of oxidative stress, abnormal protein aggregation, impaired Ca^{+2} homeostasis, cytotoxicity, inflammation, angiogenesis and apoptosis. The drugs used are intended to relieve symptoms rather than to curate or prevent the progression of the disease. The disease is especially characterized by amyloid accumulation in the brain. There is a lot of evidence that there is a link between amyloid plaques and cognitive disorders in AH. Age, APOE (apolipoprotein E) genotype and gender are effective in the formation of AH. Angiopoietin-1 (Ang-1) is a member of the vascular growth factor family, which mainly supports the formation and maturation of new blood vessels. It has been shown that there is a significant increase in serum Ang-1 levels in Alzheimer's patients and Ang-1 has an accelerator effect on AH by increasing A β secretion through Forkhead box protein 2 (FOXA2)/Presenilin enhancer protein2 (PEN2)/amyloid precursor protein (APP). We prepared this compilation in order to provide collective information to researchers who will work on this subject.

Keywords: Alzheimer's disease, FOXA2, A β , PEN2

İletişim adresi/Address for Correspondence:

Funda Kosova ; <https://orcid.org/0000-0001-8070-5067>

Adres: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Biyokimya, Sağlık Kampüsü Yunusemre / Manisa, Türkiye

Email: fundakosova@gmail.com

Telefon: +90 5335573629

Geliş Tarihi/Received: 30 Mayıs 2024. Kabul Tarihi/Accepted: 30 Ağustos 2024. Çevrimiçi Yayın/Published Online: 31 Aralık 2024.

GİRİŞ

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH), 65 yaş üstü kişilerde demans insidansının %80'inden fazlasını oluşturan en yaygın ilerleyici hastalıktır¹. Klinik olarak AH, bilişsel işlevlerin geri dönüşümsüz bozulması, amiloid plakların varlığı ve ayrıca beynin hipokampal bölgesinde nörofibriler yumakların birikmesi ile karakterizedir². Amiloid- β (A β) işlemeye katkıda bulunan AH riskindeki varyasyon hakkındaki son bilgiler dikkat çekici bir şekilde gelişmiştir, ancak etiyojisi belirsizliğini koruyor ve etkili tedavisi henüz mevcut değildir³. AH'deki nöroinflamasyon, glial aktivasyon ve inflamatuvar mediatörlerin salınması ile karakterize olup, bu da nöroinflamatuvar atağın kısır döngüsünü tetikler⁴. Beyin yaralanmalarına karşı ilk savunma hattı olan mikroglia, mikroçevreden gelen spesifik sinyallere yanıt olarak farklı fenotipler üstlenen oldukça esnek hücrelerdir⁵.

Bunlar 1; Yıkıcı proinflamatuvar mediatörleri (örn., IL-1 β , IL-6, TNF- α) serbest bırakan "klasik olarak aktive edilmiş" bir M1 "proinflamatuvar" fenotip, 2; nöroprotektif, anti-inflamatuvar faktörleri (örn., IL-4 ve IL-10) salgılayan "seçici olarak aktive edilmiş" bir M2 "onarım/anti-inflamatuvar" fenotip⁶.

Nöroinflamasyonun rolüne ek olarak, oksidatif stresin AH'de önemli bir patojenik rol oynadığına dair ikna edici kanıtlar vardır⁷. Oksidatif stres, nükleik asit (DNA, RNA), protein ve lipitler dahil olmak üzere hücrenin ana biyomoleküllerinin çoğunu oksitleyerek biyolojik sistemlerde geri dönüşü olmayan hasara neden olur. Beyin, sahip olduğu oksidatif hasara karşı özellikle savunmasızdır. Beyinde kolayca peroksidedilen çoklu doymamış yağ asitlerinin bolluğu, yüksek düzeyde reaktif oksijen türleri (ROS) ve katalizör demir ve gıreceli olarak antioksidan kapasitenin azlığı bilinmektedir⁸. Aslında, önemli yaşlılık plakları oluşmadan önceki erken aşamada bile, AH ilerlemesinde, zarar verici oksidatif yan ürünlerin birikmesine yol açan oksidatif dengesizlik tutarlı bir şekilde rapor edilmiştir⁹. Ayrıca, mitokondride ROS birikimi, AH patolojisinde¹⁰ iyi belgelenmiş bir rolü olan metabolik enerji yetmezliğine ve mitokondriyal disfonksiyona¹¹ yol açan elektron transfer zincirinin müteakip bir yıkımına neden olur.

Streptozotosin (STZ), periferik enjeksiyon üzerine seçici olarak pankreas β -hücrelerine zarar veren bir ilaçtır ve bu nedenle diyabet

araştırmalarında hayvan modeli oluşturmak için yaygın olarak kullanılmıştır¹². Şaşırtıcı bir şekilde, bir dizi çalışma, STZ'nin kemirgenlerin beynine intraserebroventriküler (ICV) enjeksiyonunun AH benzeri patolojiyi indüklediğini de göstermiştir. Örneğin, ICV STZ ilerleyici nöroinflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonun yanı sıra hipokampüste tau'nun belirgin A β birikimini ve hiperfosforilasyonunu indükler; önemli öğrenme ve bilişsel bozukluklarla ilişkilidir^{13, 14}.

Alzheimer Hastalığı tedavisi için çeşitli ilaçlar geliştirilmiş ve kullanılmış olsa da, ne yazık ki pek çok ilaç bazlı tedavide ortak olan, yalnızca mütevazı etkileri ve önemli yan etkileri vardır. Bu nedenle son çalışmalar, AH'de fayda sağlayabilecek ilaca dayalı olmayan tedavileri belirlemeye odaklanmıştır. En fazla ilgi gören terapi koşu egzersizidir. Egzersizin beyin hücrelerine hem oksijen hem de beslenme tedarikini arttırdığı ve ayrıca vücut atıklarının ve karbondioksitin temizlenmesini arttırdığı bilinmektedir¹⁵. Şaşırtıcı bir şekilde, egzersizin AH hayvan modellerinde nörofibriler yumakların belirgin şekilde azalmasıyla birlikte nöronal ve serebrovasküler proliferasyonu indüklediği bildirilmiştir¹⁶. Bir dizi çalışma, egzersizin AH üzerindeki yararlı etkisini doğrulamış olsa da, bunun AH ilerlemesi sırasındaki iki temel patolojik süreç olan nöroinflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki etkisi ayrıntılı olarak incelenmemiştir. Ayrıca, egzersizin M2 "onarım" mikrogliyal fenotipinin aktivasyonunu teşvik ederek AH beyninde gelişmiş onarıma ve azalmış enflamatuvar hasara katkıda bulunup bulunmayacağı da belirsizdir.

Semptomları tedavi etmek için ilaçlar mevcuttur ve genel beyin ve zihinsel koşulları iyileştirmek için yerleşik stratejiler kullanılabilir. Ancak tedavi erken teşhis durumunda etkilidir. Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB), demansın prodromal bir aşamasıdır ve normal yaşlanmanın olası bilişsel düşüşünden demansın daha ciddi düşüşüne geçiş aşaması olarak kabul edilebilir¹⁷. Bu, ilerlemeyi yavaşlatmak için uygun adımlar atılabileceğinden, HBB tanısını ağırlıklı olarak hayati hale getirir.

Hafif Bilişsel Bozukluk, hafıza ve düşünme becerileri dahil olmak üzere bilişsel yeteneklerde hafif ama fark edilir ve ölçülebilir bir düşüşe neden olur¹². Araştırmacılar, HBB 'den muzdarip kişilerin otopsi çalışmalarında anormal beta-amiloid protein kümeleri (plaklar) tespit etmiştir. Ayrıca, AH'nin tau özelliğinin mikroskobik

protein kümeleri (yumaklar), AH gibi demans formlarıyla ilişkili başka bir proteinin mikroskopik yığınları olan Lewy cisimcikleri ve beyin kan damarlarında küçük vuruşlar veya azalmış kan akışı gibi değişiklikleri belirlemişlerdir¹⁸.

Hafif Bilişsel Bozukluk, klinik testlerle veya beyin taramalarıyla tespit edilebilir. Bir tıp uzmanı, bir kişinin bilişsel ve davranışsal değişikliklerini değerlendirerek ve olası nedenleri ve ciddiyeti hakkında profesyonel yargıyı kullanarak HBB'nin varlığını veya yokluğunu belirler¹⁸. HBB 'nin saptanması için kullanılan yaygın klinik testlerden bazıları Mini Mental State Examination, Clock Test, Logical Memory, Rey İşıtsel Sözel Öğrenme Testi, Rakam Dizisi Kategori Akıcılık Testleri, İz Sürme Testi A-B, Boston AHandırma Testi, American National Yetişkin Okuma Testi'dir. Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği ise Bilişsel Davranış, Geriatrik Depresyon Ölçeği ve İşlevsel Değerlendirme Anketidir¹⁹. Son yıllarda, beyin görüntüleme tekniklerinin doğruluğu, sınıflandırma için HBB ve kontroller ve HBB -C ve HBB -NC kullanılmaktadır.

FOXA2

Forkhead box protein 2 (FOXA2) çatal başı transkripsiyon faktörleri ailesine aittir. FOXA protein alt ailesinin bir üyesidir. FOXA proteinleri, merkezi olarak yerleştirilmiş bir DNA bağlayıcı çatal uçlu kutu alanı içerir. FOXA2'nin forkhead box alanı, FOXA alt ailesinin diğer iki üyesi olan FOXA1 ve FOXA3 ile neredeyse aynıdır. FOXA proteinleri, çatal uçlu kutu alanlarındaki güçlü benzerlik nedeniyle, monomerlerle aynı konsensüs TATTGA(C/T)TT(A/T)G dizisine bağlanır. Forkhead kutusunun dışında, C-terminalinde bulunan korunmuş aktivasyon alanı II ve III ve N-terminalinde bulunan aktivasyon alanları IV ve V dışında FOXA proteinleri arasında çok az benzerlik vardır. FOXA proteinlerinin çatal uçlu alanı, bağlayıcı histonlara, histon 1 ve 5'e yapısal olarak benzerdir. FOXA proteinlerinin korunmuş C-ucu, histonlar H3 ve H4 ile etkileşime girer ve nükleozomal histonları yer değiştirir. Kromatini yeniden şekillendirme ve hücre tipi kısıtlı faktörleri toplama konusundaki bu benzersiz yetenek, FOXA proteinlerinin "öncü faktörler" olarak çalışmasını ve hücre ve doku tipi kimlikler sağlayan gen ekspresyonunu başlatmasını sağlamıştır. FOXA2, karaciğer, pankreatik alfa ve beta hücreleri ve adipositler gibi metabolik olarak aktif dokulardaki birkaç geni düzenleyerek

glikoz ve homeostazın korunmasında çok önemli bir rol oynar. Ek olarak, FOXA2 lateral hipotalamik nöronlarda gen ekspresyonunu düzenleyerek beslenme davranışını kontrol ederek organizmanın enerji dengesine katkıda bulunur. Genetik, biyokimyasal ve biyoinformatik yaklaşımlar kullanılarak bu hücre tiplerinde FOXA2 için çeşitli hedefler belirlenmiştir.

Hepatosit nükleer faktör 3-alfa (HNF3A) olarak da bilinen çatal uçlu kutu proteini A1 (FOXA1), ilk olarak karaciğerde transtiretin ve α 1-antitripsin ekspresyonu için bir transkripsiyon faktörü olarak tanımlanmıştır²⁰. FOXA2'nin nörodejeneratif hastalığın oluşumu ve gelişimi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir, ancak Alzheimer hastalığında FOXA2'nin ayırt edici özelliği hakkında net bir bilgi verilmemiştir^{21,22}. Biyoinformatik analizlerde, FOXA2'nin PEN2 promotör bölgesine potansiyel bağlandığı göstermişlerdir.

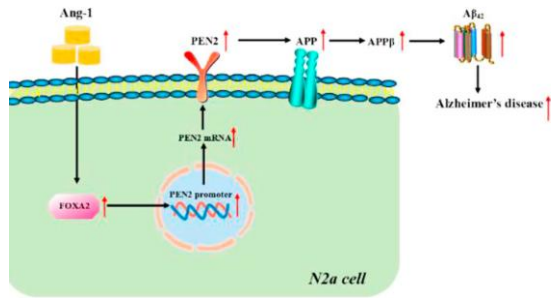
PEN2

Presenilin enhancer protein 2 (PEN2), γ -sekretazın integral proteindir ve γ -sekretazın katalaz aktivitesi için çok önemlidir. PEN2, A β 'nin üretiminden sorumludur. *in vivo* ve *in vitro* Alzheimer hastalık modellerinde de PEN2'nin aşırı arttığı görülmüştür⁴³. PEN2 nöronal ve beyin bilişsel fonksiyonlarının gelişiminde rol oynar.

PEN2, APP/PS1 farelerinin beyinde yaygın olarak eksprese edilir ve ayrıca ailesel Alzheimer hastalığının tetikleyicisi ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur²³. Önemli sayıda araştırma, PEN2'nin γ -sekretazın olgunlaşması ve proteolizi üzerinde belirgin bir düzenleyici etkisinin olduğunu ve ayrıca β -amiloid birikimi için bir uyarıcı görevi gördüğü saptanmıştır²⁴. Bununla birlikte, PEN2 tarafından düzenlenen A β birikiminin ilgili moleküler mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamıştır. Francis ve arkadaşlarının, APP β 'nin daha fazla bölünmesi için PEN2'nin gerekli olduğuna dair raporuyla tutarlı olarak, PEN2 yıkımının, APP ifadesini aşağı doğru düzenleyerek Ang-1-yükseltmiş APP β ve A β 42 seviyelerini kısmen azaltabileceği bulunmuşlardır^{29,25}. PEN2'ye ek olarak, γ -sekretaz en az dört farklı proteinden oluşan bir protein kompleksi olduğundan, diğer alt birimlerin de Ang-1 tarafından düzenlenen Alzheimer hastalığı sürecini içerip içermediği henüz araştırılmamıştır^{26,27}. PEN2 tarafından düzenlenen bu APP ifadesinin nedeni henüz tanımlanmamıştır. Alzheimer hastalığı olan

hastaların hipokampus biyopsilerinde daha yüksek FOXA2 seviyeleri tespit edilmiştir, bu, FOXA2'nin Alzheimer hastalığı ile olası bir ilişkiyi işaret etmektedir, ancak mekanizmaları açıklanmamıştır. FOXA2'nin Alzheimer hastalığı ile ilişkisi Şekil 1'de verilmektedir.

Biyoinformatik analizlerden elde edilen veriler, PEN2 promotör bölgelerinin FOXA2 için altta yatan bağlanma bölgeleri olduğunu göstermiştir, bu da FOXA2'nin PEN2 gen ekspresyonu üzerindeki olası bir etkisine işaret etmektedir. Yapılan bir çalışmada FOXA2'nin PEN2 promotör transkripsiyonunu aktive ederek PEN2 ifadesini arttırdığını göstermektedir. Ek olarak, Ang-1 kaynaklı Ap42 birikimi ve APP ve APPβ'nin yukarı regülasyonu, FOXA2 siRNA tarafından kısmen bloke edilebilir²⁷. Bu nedenle, bu bulgular, Ang-1 kaynaklı Ap42 birikimi için gerekli olan PEN2'nin FOXA2 aracılı yukarı regülasyonunun olduğunu doğrulamaktadır²⁸.



Şekil 1: FOXA2 mekanizması^{26,27}

Aβ

Amiloid kaskad hipotezi, Aβ üretimi ve Aβ klirensi arasındaki dengesizlik nedeniyle oluşan AH'nin ana nedeninin beyinde Aβ'nin anormal kümelenmesi olduğunu göstermiştir. Aβ1-42, amiloidoz yolundaki β ve γ sekretazlar tarafından amiloid öncü proteininin (APP) ardışık bölünmesinden sonra oluşurken, amiloid olmayan yolda APP, Aβ oluşumunu önleyen ve öyle görünen α ve γ sekretazlar tarafından hareket eder. Yapılan önceki çalışmalar, AIC3'e kronik maruz kalmanın Aβ üretimini hızlandırdığını ve APP, Aβ1-42, β ve γ sekretazların ekspresyonunu artırarak bozulmasını azalttığını göstermiştir²⁹⁻³². Al'nin deney hayvanlarında Aβ anabolizması üzerindeki doğrudan etki veya Aβ katabolizması üzerindeki doğrudan veya dolaylı etki yoluyla Aβ yükünü arttırdığını bildirmiştir. Bu çalışmada AA, APP, Aβ1-42, β ve γ- sekretazların ifadelerini düşürerek Al kaynaklı Aβ toksisitesini azaltmıştır. AA, anti-oksidatif ve anti-apoptotik etkileriyle *in vitro* koşullar altında Aβ kaynaklı hücre ölümünü inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Ayrıca, AA'nın çeşitli türevlerinin *in vitro* Aβ kaynaklı nörotoksositeye karşı farklı seviyelerde koruyucu aktivite sergilediği bilinmektedir³³.

Alzheimer hastalığı (AH) yaşlı bireylerde çok yaygın olarak görülen santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır³⁴. SSS hastalıkları, özellikle yaşlanan popülasyonda öncelikli sağlık sorunlarından birini oluşturur²⁹. AH bunamanın en yaygın formu olup, dünya genelinde 27 milyondan fazla insanı etkilemektedir. 60-70 yaşları arasında %1 olan görülme sıklığı, 85 yaşına kadar %6-8'e yükselmektedir³⁰. AH ve Parkinson hastalığı (PH) gibi kronik sinir sistemi hastalıkları, oksidatif stresin indüklenmesi, anormal protein agregasyonu, bozulmuş Ca⁺² dengesi, sitotoksosite, enflamasyon ve apoptoz gibi ortak patolojik özellikleri paylaşır^{35,36}. AH, nöropatolojik olarak, hiperfosforile edilmiş tau proteininin oluşturduğu hücre-içi nörofibriller yumakların ve amiloid prekürsör proteininin yıkılımı sonucu oluşan Aβ plaklarının artan birikimi ile karakterizedir³⁷. Bunların yanı sıra; mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, kalsiyum regülasyonunun kaybı, oksidatif hasar ve inflamasyon da hastalığın başlangıcında ve ilerlemesinde önemli rol oynar³⁸. AH'da iki protein aşırı miktarda ifade edilir; bunlar amiloid-β (Aβ) ve mikrotübüllere bağlı tau protein (MAPT)'dir. Bunlar da bir araya gelerek amiloid (nörofibriller yumaklar ve amiloid plaklar) yapıyı oluştururlar³⁹. AH'da amiloid plaklar ve bilişsel bozukluklar arasında bir bağlantı olduğu ile ilgili birçok delil vardır. AH oluşumunda yaş, apolipoprotein E (apoE) genotip ve cinsiyet etkilidir. İnsanlarda apolipoprotein E (apoE)'nin apoE2, apoE3 ve apoE4 olmak üzere üç izoformu vardır. Yaş özellikle APOE4 ile birlikte çok önemli risk faktörüdür⁴⁰. Hafif bilişsel bozukluklarda; beta-amiloid proteinlerin anormal birikimi, AH'da tau proteinlerin mikroskopisi, lewy cisimcikleri (bu hastalıklarda etkili olan bir diğer protein yığını), küçük ataklar veya beyin kan damarında kan akışını azaltması gibi tablolar oluşturur⁴¹. Hafif bilişsel bozukluklar hafıza, düşünme bozuklarının da dahil olduğu bilişsel bozukluklarda fark edilir bir şekilde düşüşe neden olur⁴². Transmembran amiloid precursor protein (APP) β-sekretaz enzimiyle APPβ'ya, APPβ'de γ-sekretaz enzimiyle Aβ oluşur. Wasco et al., ayrıca FOXA2'nin Alzheimer hastalığı başlangıcı ile belirgin bir şekilde ilişkili olduğunu analiz etmişlerdir⁴⁴. FOXA2 karaciğer, pankreas ve adiposit gibi aktive dokularda glukoz ve lipit homeostasında önemli rol oynar. Buna ilave olarak

lateral hipotalamik nöronlarda gen ekspresyonunu düzenleyerek beslenme davranışını kontrol eder, böylece FOXA2 organizmal enerji dengesine katkıda bulunur⁴⁵. Ayrıca FOXA1/2'nin erken ve geç gelişim sırasında dopaminerjik nöronlarının oluşumunda önemli bir rol oynadığını ve doza bağımlı bir şekilde hem özelliklerini hem de farklılaşmasını düzenlediklerini bildirmişlerdir⁴³. FOXA2'nin Alzheimer hastalığının başlatılmasındaki etkisi açık değildir. Bununla birlikte, Ang-1'in Aβ salgılanmasındaki kesin rolü ve sorumlu temel mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Peng ve ark. yaptıkları bir çalışmada, Ang-1'in FOXA2/PEN2/APP yoluyla Aβ 42 salgılanmasını artırarak Alzheimer hastalığı üzerinde hızlandırıcı bir etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir^{29,43}.

β-Amiloid (Aβ)₅ peptidlerinin Alzheimer hastalığında (AH) nedensel bir rol oynadığına inanılmaktadır. A peptidleri, amiloid öncü proteininin (APP) iki proteaz, α-sekretaz ve γ-sekretaz tarafından üretilir. α-sekretaz, uzunlukları 37 ile 46 amino asit arasında değişen heterojen A peptidleri üretmesine rağmen, önemli çalışmalar esas olarak amiloid plakların ana bileşenleri olan A 40 ve A 42 peptidlerine odaklanmıştır. γ-Sekretaz, bilinen en az dört alt birimden oluşan çok alt birimli bir membran aspartilproteazdır: presenilin (PS), nicastrin (Nct), ön farinks kusurlu (APH) ve presenilin arttırıcı-2 (PEN-2). Presenilinin kompleksini katalitik çekirdeğini içerdiği düşünülürken^{34,35}, Aph ve Nct sekretazın birleşmesi, ticareti ve stabilitesinin yanı sıra substrat tanınmasında da kritik roller oynar. Son olarak Pen2, PSintoitsN-terminal (NTF) ve C-terminal (CTF) parçalarının reby'nin endoproteolizini kolaylaştırarak katalitik olarak yetkin bir enzim üretir. Dört proteinin tümü (PS, Nct, APH1 ve PEN2) hücre ve hayvan modellerinde sekretaz aktivitesi için zorunludur⁴⁶.

PEN2 ve APH1'in yapısal biyolojisi ve işlevi hakkında nispeten daha kısıtlı bilgi mevcuttur. Her ikisi de, Notch sinyalleşmesinin güçlendiricileri ve baskılayıcıları için genetik taramalar sırasında tanımlanmıştır. PEN2, tahmin edilen üç transmembran alanına sahip 101 kalıntılı (12-kDa) bir membran proteinidir; bunlardan ilk ikisi yeniden girişlidir ve çift tabakayı yalnızca kısmen geçer ve üçüncüsü tam bir TM sarmalıdır. N terminali sitozoliktir, C terminali ise luminaldır. PEN2, PS1'in TM4'üne bağlanır ve son birleşme ve olgunlaşma sırasında

presenilin kompleksini stabilize edebilir⁴⁷. PEN2, AH için aday genidir çünkü β-amiloid peptidi üreten γ-sekretaz kompleksinin gerekli bir bileşenidir⁴⁸. Bertram ve ark., PEN2 geninin A allelinin geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı olanlarda riski artırdığını söylemişlerdir⁴⁹.

SONUÇ

Alzheimer hastalığı (AH), dünya çapında yaklaşık 40 milyon insanı etkileyen ilerleyici bir beyin bozukluğudur. AH insidansı, daha uzun yaşam beklentisiyle artmakta ve ciddi bir sosyo-ekonomik sorun oluşturmaktadır⁵⁰. Şu anda, giderek artan prelinik Alzheimer hastalığının (AH) en erken evresinin doğru tespitine odaklanmaya acil bir ihtiyaç vardır. Bu arada, AH'nin patofizyolojik sürecinin klinik olarak belirgin semptomlardan yıllar önce başladığına dair artan farkındalık ve AH'nin presemptomatik veya prelinik aşaması kavramı daha yaygın olarak kabul görmektedir. Yeni ölçümlerin klinik olarak tanımlanmasındaki ilerlemeler, yalnızca klinik öncesi AH'nin hassas, spesifik ve güvenilir biyobelirteçlerinin keşfinde değil, aynı zamanda demansın erken teşhisine ve ayırıcı tanısına ve hastalığın ilerlemesinin izlenmesine yardımcı olacak testlerin geliştirilmesinde de önem arz etmektedir⁵¹.

Sonuç olarak, AAP (Transmembran amiloid proteinleri) β sekretazın etkisiyle APPβ 'a dönüşmekte ve bu da γ -Sekretaz enzimi aracılığı ile Aβ oluşumuna neden olmaktadır. Bu Aβ de Alzheimer hastalığının oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir. FoxA2 PEN2 oluşumunu aktive etmekte bu da Aβ oluşumunu sağlayan γ-sekretazı aktive etmektedir. Bu yolak bize Alzheimer oluşumunda etkili olan proteinleri göstermektedir. Biz bu derlememizde özellikle Alzheimer konusunda çalışmak isteyen araştırmacılara bu yolak hakkında genel bilgileri sunduk.

Etik Onay: Etik onay gerekmemektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Finansal Destek:-

Ethical Approval: Not applicable

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest. **Financial Support:** None

KAYNAKLAR

1. Anand R, Gill KD, Mahdi AA. Therapeutics of Alzheimer's disease: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2014; 76:27–50. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.07.004>.

2. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353–356. <https://doi.org/10.1126/science.1072994>.
3. De Strooper B, Annaert W. Novel research horizons for presenilins and γ -secretases in cell biology and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2010; 26:235–260. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100109-104117>.
4. Battista P, Salvatore C, Castiglioni I. Optimizing neuropsychological assessments for cognitive, behavioral, and functional impairment classification: a machine learning study. *Behav. Neurol*. 2017;1–19. <https://doi.org/10.1155/2017/1850909>.
5. Zalesky A, Fornito A, Bullmore ET. Network-based statistic: identifying differences in brain networks. *Neuroimage*. 2010;53(4):1197–207.
6. Pennanen C, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging*. 2004;25(3):303–10. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(03\)00084-8](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(03)00084-8).
7. Chupin M, et al. Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from AHN1. *Hippocampus*. 2009;19(6):579–87. <https://doi.org/10.1002/hipo.20626>.
8. Dai D, He H, Vogelstein JT, Hou Z. Accurate prediction of AH patients using cortical thickness networks. *Mach Vis Appl*. 2013;24(7):1445–57. <https://doi.org/10.1007/s00138-012-0462-0>.
9. Wee C-Y, Yap P-T, Shen D. Prediction of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Using Baseline Cortical Morphological Abnormality Patterns. *Hum. Brain Mapp*. 2013;34(12):3411–25. <https://doi.org/10.1002/hbm.22156>.
10. Khedher L, Ramírez J, Górriz JM, Brahim A, Segovia F, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Early diagnosis of Alzheimer's disease based on partial least squares, principal component analysis and support vector machine using segmented MRI images. *Neurocomputing*. 2015;151:139–50. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2014.09.072>.
11. Liu F, Wee C-Y, Chen H, Shen D. Inter-modality relationship constrained multi-modality multi-task feature selection for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment identification. *NeuroImage*. 2014;84:466–75. https://doi.org/10.1007/978-3-642-40811-3_39.
12. Jack C, et al. Atrophy rates accelerate in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*. 2008;70(19 Part 2):1740–52. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000281688.77598.35>.
13. Schuff N, et al. MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain*. 2009;132(4):1067–77. <https://doi.org/10.1093/brain/awp007>.
14. Zhang J, Yu C, Jiang G, Liu W, Tong L. 3D texture analysis on MRI images of Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav*. 2012;6(1):61–9. <https://doi.org/10.1007/s11682-011-9142-3>.
15. Ojala T, Pietikäinen M, Mäenpää T. A generalized local binary pattern operator for multiresolution gray scale and rotation invariant texture classification. In: presented at the International Conference on Advances in Pattern Recognition; 2001. p. 399–408. https://doi.org/10.1007/3-540-44732-6_41.
16. Pietikäinen M, HAHD A, Zhao G, Ahonen T. Local binary patterns for still images. In: *Computer vision using local binary patterns*. London: Springer; 2011. p. 13–47. <https://doi.org/10.1007/978-0-85729-748-8>.
17. Behl C, Holsboer F. Oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease and antioxidant neuroprotection. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1998; 66:113–121. <https://doi.org/10.1055/s-2007-995246>.
18. Behl C, Davis JB, Lesley R, Schubert D. Hydrogen peroxide mediates amyloid beta protein toxicity. *Cell*. 1994; 77:817–827. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90131-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90131-7).
19. Griffin WS, Mrak RE. Interleukin-1 in the genesis and progression of and risk for development of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *J Leukoc Biol*. 2002; 72:233–238.
20. Dong HY, Ding L, Zhou TR, Yan T, Li J, Liang C. FOXA1 in prostate cancer. *Asian J Androl*. 2023;25(3):287–295. <https://doi.org/10.4103/aja202259>.
21. D. Andrii, A. Heike, V.M. A, G. Peter, V.I. A, Transcription factors Foxa1 and Foxa2 are required for AHN dopamine neurons maintenance, *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2014;8:275–286.
22. R. Kittappa, W.W. Chang, R.B. Awatramani, R.D.G. McKay, The foxa2 gene controls the birth and spontaneous degeneration of dopamine neurons in old age, *PLoS Biol*. 2007;5. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050325>
23. Badve S, Turbin D, Thorat MA, Morimiya A, Nielsen TO, Perou CM, Dunn S, Huntsman DG, Nakshatri H. FOXA1 expression in breast cancer—correlation with luminal subtype A and survival. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4415–21. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0122>.
24. V. Andreolia, A.L. Russa, R. CittaHella, M. Liguori, P. SpAHAfora, M. Caracciolo, G.D. Palma, C. Colica, A. Gambardella, A. Quattrone, Presenilin enhancer-2 gene: identification of a novel promoter mutation in a patient with early-onset familial Alzheimer's disease, *Alzheimers Dement*. 2011;7: 574–578.
25. Y. Chu, S. Chong, G. He, L. Gang, L. Wang, Z. Zhou, Expression and distribution of presenilin enhancer-2 in brain of APP/PS1 double transgenic mice, *J. Third Mil. Med. Univ*. 2012;47: 258–266.
26. PEN-2 gene mutation in a familial Alzheimer's disease case, *J. Neurol*. 2005;252: 1033–1036.
27. X. Zhang, Y. Li, H. Xu, Y.-w. Zhang, The γ -secretase complex: from structure to function, *Front. Cell. Neurosci*. 2014;8: 427–437.
28. R. Francis, G. Mcgrath, J. Zhang, D.A. Ruddy, M. Sym, J. Apfeld, M. Nicoll, M. Maxwell, H. Bing, M.C. Ellis, Aph-1 and pen-2 are required for notch pathway signaling, γ -secretase cleavage of β APP, and presenilin protein accumulation, *Dev. Cell* 2002;3: 85–97. [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(02\)00189-2](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(02)00189-2).

29. Peng Z, Luo Y, Xiao ZY. Angiopoietin-1 accelerates Alzheimer's disease via FOXA2/PEN2/APP pathway in APP/PS1 mice. *Life Sci.* 2020 Apr 1;246:117430. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117430>.
30. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology.* 2000;54(11 Suppl 5):S21-3.
31. Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Sczufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *The Lancet*, 2005;366.:2112-2117. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67889-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67889-0).
32. De Luca, M., Kerwin, S.M. Total synthesis of the novel cytotoxic bis(benzoxazole) natural product UK-1., *Tetrahedron Lett.* 1997; 38: 199-202. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(96\)02288-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(96)02288-5).
33. Dunwell, D.W., Evans, D. Synthetic and antiinflammatory activity of some 2-aryl-6-benzoxazole acetic acid derivatives., *J. Med. Chem.*, 1977;20:797-801. <https://doi.org/10.1021/jm00216a011>.
34. Ahmad Rather M, Justin Thenmozhi A, Manivasagam T, Dhivya Bharathi M, Essa MM, Guillemin GJ. Neuroprotective role of Asiatic acid in aluminium chloride induced rat model of Alzheimer's disease. *Front Biosci (Schol Ed).* 2018 Jan 1;10(2):262-275. <https://doi.org/10.2741/s514>.
35. Selkoe DJ. Alzheimer's disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011 Jul 1;3(7):a004457. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004457>.
36. Cruz-Haces M, Tang J, Acosta G, Fernandez J, Shi R. Pathological correlations between traumatic brain injury and chronic neurodegenerative diseases. *Transl Neurodegener.* 2017 Jul 11;6:20. <https://doi.org/10.1186/s40035-017-0088-2>.
37. Mandel SA, Amit T, Weinreb O, Reznichenko L, Youdim MB. Simultaneous manipulation of multiple brain targets by green tea catechins: a potential neuroprotective strategy for Alzheimer and Parkinson diseases. *CNS Neurosci Ther.* 2008 Winter;14(4):352-65. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00060.x>.
38. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2010 Jan 28;362(4):329-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0909142>.
39. Saleem M, Herrmann N, Swardfager W, Eisen R, Lancôt KL. Inflammatory Markers in Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015;47(3):669-79. <https://doi.org/10.3233/JAD-150042>.
40. Lewandowski CT, Maldonado Weng J, LaDu MJ. Alzheimer's disease pathology in APOE transgenic mouse models: The Who, What, When, Where, Why, and How. *Neurobiol Dis.* 2020 Jun;139:104811. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104811>.
41. Oveisgharan S, Arvanitakis Z, Yu L, Farfel J, Schneider JA, Bennett DA. Sex differences in Alzheimer's disease and common neuropathologies of aging. *Acta Neuropathol.* 2018 Dec;136(6):887-900. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1920-1>.
42. Bhasin H, Agrawal RK; For Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A combination of 3-D discrete wavelet transform and 3-D local binary pattern for classification of mild cognitive impairment. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020 Feb 21;20(1):37. <https://doi.org/10.1186/s12911-020-1055-x>.
43. "Mild Cognitive Impairment (MCI)," Alzheimer's Disease and Dementia. [Online]. Available: https://alz.org/alzheimers-dementia/what-is-dementia/related_conditions/mild-cognitive-impairment. [Accessed: 01-Jan-2019]
44. Zhe Penga, Yan Luo, Zhi-Yong Xiaob, Angiopoietin-1 accelerates Alzheimer's disease via FOXA2/PEN2/APP pathway in APP/PS1 mice., *Life Sciences* 2020;240: 117430 <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117430>.
45. W. Wruck, F. Schröter, J. AHjaye, Meta-analysis of transcript to medata related to hippocampus biopsies and iPSC-derived neuronal cells from Alzheimer's disease patients reveals an association with FOXA1 and FOXA2 gene regulatory networks, *J. Alzheimers Dis* 2016;50.
46. Q. Zheng, D. Zhu, Y. Bai, Y. Wu, J. Jia, Y. Hu, Exercise improves recovery after ischemic brain injury by inducing the expression of angiopoietin-1 and Tie-2 in rats, 2011;224:221-228.
47. Lisa Placanica, Leonid Tarassishin, Guangli Yang, Erica Peethumnongsin, Seong-Hun Kim, Hui Zheng, Sangram S Sisodia, Yue-Ming Li, Pen2 and presenilin-1 modulate the dynamic equilibrium of presenilin-1 and presenilin-2 gamma-secretase complexes, *J Biol Chem*, 2009;30;284(5):2967-2977. <https://doi.org/10.1074/jbc.M807269200>.
48. Johnson DS, Li YM, Pettersson M, St George-Hyslop PH. Structural and Chemical Biology of Presenilin Complexes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017 Dec 1;7(12):a024067. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024067>
49. Bertram L, Menon R, Mullin K, Parkinson M, Bradley ML, Blacker D, Tanzi RE. PEN2 is not a genetic risk factor for Alzheimer's disease in a large family sample. *Neurology.* 2004 Jan 27;62(2):304-6. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000103283.65914.0b>.
50. Long-fei Jia 1, Ji-hui Lü, Zhong-hua Ma, Association between polymorphisms of Pen2 gene and late onset Alzheimer's disease, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012 Jul 17;92(27):1901-4.
51. Ölmez E. Zeytin (*Olea europaea* L.) yaprağı ekstresinin fare nöroblastoma hücre dizinindeki (NB2a) nöroprotektif etkinliğinin araştırılması. Fitoterapi Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Danışmanı: Prof. Dr. Bijen Kivçak, İzmir-2019
52. Tan CC, Yu JT, Tan L. Biomarkers for preclinical Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(4):1051-69. <https://doi.org/10.3233/JAD-140843>.