

# **Alzheimer Tipi Demansta Moleküler Fizyopatoloji ve Glial Hücre Reaksiyonları**

Doç. Dr. Görsev G. Yener  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Kürşad Genç  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

İletişim:  
Görsev G. Yener  
Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi,  
Nöroloji ABD,  
İnciraltı, İZMİR

Tel. No: 0232 259 59 59/ 4058

Fax No: 0232 259 0541

e-mail: gorsev.yener@deu.edu.tr

**ÖZET** Alzheimer hastalığı, uzayan yaşam süresi nedeniyle sıklığı giderek artan ve toplum için sorun olmaya başlayan bir hastalıktır. Geçtiğimiz beyin on yılında bunamanın en yaygın nedeni olan bu hastalık çok sayıda araştırmanın odağı olmuştur. Özellikle amiloid prekürsör proteini (APP) ve alt birimi olan insolubl A-beta 42 agregatları, nörotübül sisteminde yer alan insolubl tau protein, genetik incelemeler, APP ve presenilin

mutasyonları, Apo E4 yatkınlık geni, oksidatif stres mekanizmaları, glial hücre reaksiyonları yoğun olarak araştırılmıştır. Bu yazıda bu konudaki son araştırmalara değinilmiş ve glial hücre aktivasyonu ile beta amiloid arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma projemizden söz edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı, patogenez, glial hücre aktivasyonu, kostimulatör

Alzheimer hastalığı, yaşam süresinin uzamasıyla sıklığı artan ve ilerleyici demansa neden olan yaygın bir hastalıktır. Altmış-beş yaş üzerindeki genel popülasyonda görülme oranı %5'dir (1). Hastalığın kesin etiyopatogenezi henüz bilinmemekte ancak yoğun olarak araştırılmaktadır.

Alzheimer hastalığı (AH) için risk faktörleri arasında, yaş, aile öyküsü, ve kadın olma ilk sıraları almaktadır (2,3), biraz tartışmalı olmakla beraber düşük eğitim düzeyi (4), kafa travması (2), sigara (5), ateroskleroz (6)'da risk faktörü olarak bildirilmiştir.

Genetik çalışmalarda AH'nin familial olma olasılığı %5'in altındadır. Kromozom 21'deki amiloid prekürsör protein (APP) (7), kromozom 14'deki presenilin-1 (PS 1) (8), ve kromozom 1'deki presenilin 2 (PS 2) (9) gen ürünlerinin mutasyonu familial ve erken başlangıçlı olgularda bildirilmiştir. Kromozom 21'deki APP gen mutasyonu, trizomi 21 gösteren Down sendromlu hastalarda AH patolojisinin %100 oranda görülmesinden yola çıkarak bulunmuş bir olgudur. APP'nin %90'ı, alfa sekretazla 40 amino asitlik diziden oluşan amiloid beta peptid 40'a (A beta 40) yıkılır. Bu çözünebilir bir peptiddir ve nörotoksik özellik göstermez. Oysa gama ve beta sekretaz adlı enzimlerin yıktığı A beta 42 veya A beta 43 çözünmez, fibril oluşturan ve çabuk agregate olan nörotoksik peptidlerdir. Bunlar senil plakta bolca bulunur (10). Mutant APP'si olan transgenik farelerde amiloid plak oluşumunu hızlanır ve bellek sorunları gözlenir (11).

Presenilinler (PS 1 ve PS 2) birbirine çok benzeyen ancak işlevi net aydınlatılmamış proteinlerdir. Her ikisinin kodlanmasına

ait nokta mutasyonlar genetik çerçevenin kaymasına ve erken başlangıçlı familial AH'e neden olur (8,12). Hücre yüzey reseptör sinyalizasyonu ile ilişkili olduğu sanılmaktadır (13). Presenilin overekspresyonunun apoptozu arttırdığı ve nörotoksik A beta 42 düzeyini yükselttiği bulunmuştur (12,14).

Tüm AH olguları için Kromozom 19'daki apolipoprotein E'nin E4 allelinin (Apo E4) yatkınlığı belirleyen gen olduğu gösterilmiştir (15). ApoE kolesterol depolama, taşıma ve metabolizmasında görevli bir serum proteindir ve polimorfik olup 3 alleli vardır: E2, E3 ve E4. Apo E4 allelinin kalıtılması alleli taşımayanlara göre riski 3-4 kez daha arttırmakta ve doza bağımlı olarak daha erken gelişmesine neden olmaktadır (15,16).

Alzheimer hastalığında senil plağın non-amiloid kısmında 35 amino asitlik NACP peptidi (non amyloid component precursor protein) saptanmıştır. Daha sonra bu proteinin familial parkinson hastalığında saptanan ilk mutasyon olan alfa synuclein'in aynısı olduğu ortaya konmuştur (17). Bu bulgudan yola çıkan bazı yazarlar alfa synuclein'in hem Alzheimer hem de Parkinson hastalığının patojenezinde rol oynadığını ve bu iki hastalığın nörodejenerasyon yelpazesinin birer ucu olduğunu öne sürmüşlerdir (18).

## OLASI PATOGENETİK MEKANİZMALAR

Oksidatif stres ve glial hücre reaksiyonu AH patojenezinde son yıllarda kabul gören açıklamalardandır. Bazı deneysel çalışmaların sonuçları yanısıra epidemiyolojik

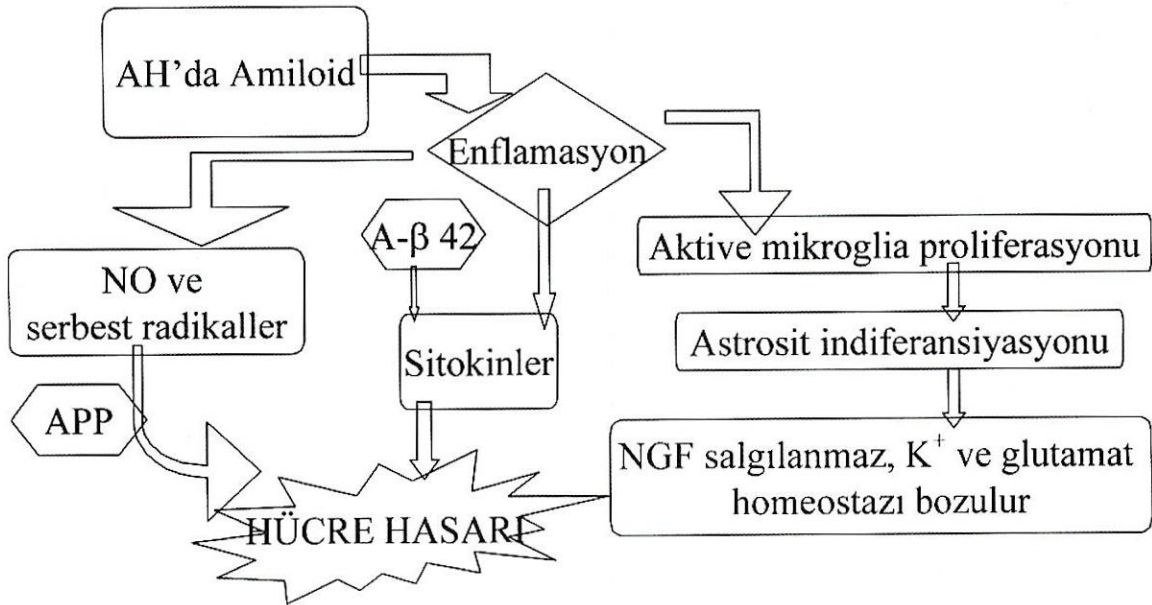
çalışmalarda AH ve vasküler risk faktörlerinin benzerliği dikkati çekmiştir. A beta ve hiperfosforile tau'nun çözünebilir durumdan çözünemez duruma geçmesi patogeneizde çok önemli aşamalardan biridir. Bir görüşe göre oksidatif stres bu dönüşümde rol oynar. Çünkü beyinde oksidatif hasar belirtisi olan Hem-oksijenaz-1 ve lipid peroksidasyon ürünleri yüksek bulunur. Ayrıca yapısına glukoz eklenen proteinler (Advanced glycated endproducts: AGE) hem doğrudan hem de makrofaj aktivasyonu yoluyla nörotoksik özellik gösterir. İşte antioksidan ve antiinflamatuvar maddeler bu mekanizmayı azaltmada önem taşır. Bu nedenle potansiyel tedavi ajanları arasında AGE inhibitörleri de yer almaktadır (19).

AH'de amiloid birikimi geliřtikten sonra inflamatuvar bir süreç başlar. Aktive mikroglialar inflamasyon yerinde ve daha uzaklarda proliferere olur ve nitrik oksid (NO), oksijen serbest radikalleri ve TNF alfa, IL-1 beta gibi sitokinleri üretir (20,21,22). Bu

maddeler astrositleri etkiler, diferansiye hallerini kaybetmelerine yol açar. İndiferansiye astrositler sinir büyüme faktörü (NGF) üretmez ve ekstrasellüler potasyum ve glutamat homeostazını sağlayamaz. Aşırı glutamat salınımı ile artan hücre içi kalsiyum artar, apoptoza zemin hazırlanır. Bunun dışında sitokinler, NO ve serbest radikaller direkt nöron hasarı yaratabilir. Serbest radikaller anormal APP oluşumuna neden olur ve patogeneizde ayrıca indirekt rol oynar. Beta amiloid de ayrıca NO ve TNF alfa salınımını indükleyici bir ajandır (23). (Şekil 1)

Mikroglialar A beta'yı sentez etme yeteneği de taşır ancak patogeneizde asıl rolünün fagositik işlevi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (24). Fagositik işlevler sonucu hücre hasarına yol açan sitokin, oksijen radikalleri, çeşitli proteolitik enzimler açığa çıkar (20,22).

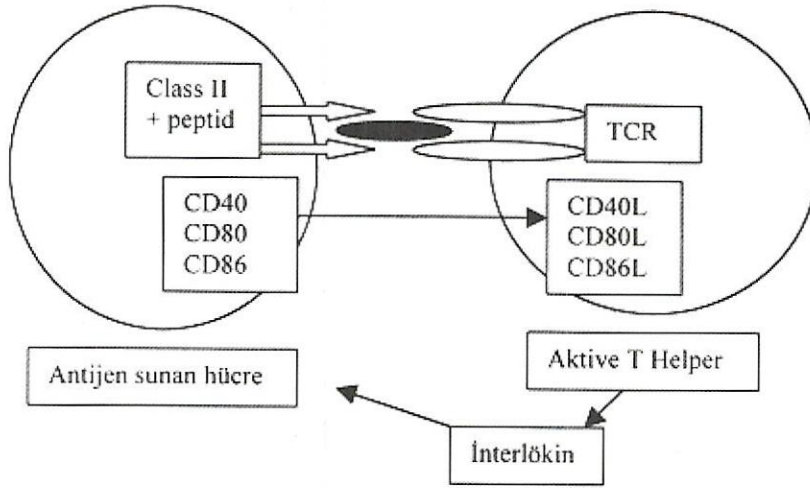
Bu solubl faktörler dışında nöronun ölümüne doğrudan yol açan çeşitli hücreler arası (nöron-mikroglia-T lenfositler)



Şekil 1. Alzheimer hastalığında glial hücre aktivasyonu ve hücre hasarı kaskadı

etkileşimler de nörodejenerasyona neden olabilmektedir. Ancak bu tip etkileşimlerin doğası bilinmemektedir. Kostimulasyon molekül ligandları (CD40, CD80, ve CD86) antijen sunucu hücrelerde bulunan, liposakkarid (LPS) ve interferon gama (IFN $\gamma$ ) gibi enflamatuar maddelerle ekspresyonu artan, T hücre üzerindeki reseptörleriyle (CD28 ve CTLA-4) etkileşime girerek MHC I-CD8-THR ya da MHC II-CD4-THR etkileşimlerini güçlendiren moleküllerdir (25). (Şekil 2). Ancak bugüne değin elde edilen bulgular AH'de mikroglial hücrelerin gerçek bir antijen sunucu olarak görev yaptığını düşündürmemektedir (21). Buna karşın kostimülasyon moleküllerinin nöron-mikroglia etkileşimlerinde antijen sunumu dışında rolü olabilir. Örneğin, CD86 ve CD80 moleküllerinden farklı bir aileden (tümör nekrozis faktör ailesinden) olan CD40 molekülünün nöronlarda ekspresyonunun nöronal apoptoza yol açtığı ve ligandıyla (CD40 L) bağlandığında ise bu apoptozun inhibe olduğu gösterilmiştir (26). Ayrıca, AH patogenezinde sorumlu tutulan A beta'nın

mikroglial hücreleri CD40-CD40L etkileşimi aracılığıyla aktive ettiği saptanmıştır (27). Mikroglia hücrelerinde normalde çok az düzeydeki CD40, CD80 ve CD86 ekspresyonları, LPS ve IFN $\gamma$  gibi enflamatuar maddelerle artmaktadır (28,29,30,21,31,32). Deneysel beyin enflamasyon modellerinde ve multipl skleroz hastalığında yapılan histopatolojik incelemeler de beyin dokusunda aktive mikroglialın varlığını ve bu hücrelerin kostimulatör molekül ekspresyonunun artışı in vivo olarak göstermiştir (25,29,33). Ancak bu moleküllerin AH'de beyinde ekspresyon düzeyleri, A beta'nın mikroglial CD40, CD80 ve CD86 ekspresyonları üzerine in vitro etkisi ve bu moleküllerin AH patogenezindeki olası rolü henüz bilinmemektedir. Yeni bir çalışma, endotel hücrelerinde CD40 ekspresyonunun A beta ile in vitro olarak arttığını göstermiştir (34,35). A beta benzer etkiyi mikroglial hücrelerde gösteriyor olabilir. Otoimmün hastalık deneysel modellerinde ve deneysel transplantasyon çalışmalarında kostimulasyon moleküllerinin



**Şekil 2.** Class II MHC molekülü ve CD40, CD80, CD86 kostimulatör molekülleri ve T helper üzerindeki ve kostimulasyon ligand etkileşimi

blokajı yoluyla immün yanıt baskılanmasının tedavi edici ve graft atılmasını engelleyici etki gösterdiği saptanmıştır (25). AH patogeneğinde de bu moleküllerin rolü olduğunun gösterilmesi bu hastalık için benzer bir tedavi yaklaşımını da gündeme getirebilir.

Özetle, Alzheimer hastalığının patolojik göstergesi olarak bilinen senil plak ve nörofibril yumağın temel alt birimleri olan beta amiloid, alfa synuclein ve tau proteini yoğun araştırmalara konu olmaktadır. Genetik olarak amiloid prekürsör protein, presenilin kodlayan genlerin mutasyonu da familial Alzheimer hastalığı nedeni olarak bildirilmiş ve yeni gelişmelere ışık tutmuştur. Olası patogenetik mekanizmalar arasında oksidatif stres, glial hücre aktivasyonu ve enflamatuar süreçlerden söz edilmektedir. Bu mekanizmalar birbirine bağlı olarak da hastalığı yaratıyor olabilir. Bunlarla bağlantılı olarak hastalığın tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesi beklenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. McKhann G, Drachmann D, Folstein M ve ark: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of NINCDS-ADRDA Work Group under auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34:939-944,1984)
2. Van Duijn C: Epidemiology of dementias: recent developments and new approaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:478-488,1996
3. Bachman DL, Wolf PA, Linn R ve ark: Prevalences of dementia and probable dementia of Alzheimer's type in Framingham study. *Neurology* 42:1115-1140, 1992
4. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, ve ark: Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 271,1004-1010,1994
5. Ott A, Slioter AJ, Hofman A, ve ark: Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population based cohort study: the Rotterdam study. *Lancet* 351(9119):1840-1843,1998
6. Hofman A, Ott A, Breteler MM, ve ark: Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 18:349(9046):151-154,1997
7. St George Hyslop PH, Tanzi RE, Polinsky RJ, ve ark: The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 235:885-890,
8. Sherrington R, Rogaev EI, Liang T, ve ark: Cloning of a gene bearing missense mutations in early onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375:754-760,
9. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, ve ark: Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 376:775-778,1995
10. Price DL, Sisodia SS, Borchelt DR: Genetic neurodegenerative diseases: the human illness and transgenic models. *Science* 282:1079-1083,1998
11. Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, ve ark: Correlative memory deficits. A beta elevation and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 274:99-102,1996
12. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P ve ark: Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 269:973-977, 1995
13. Haass C: Presenilins: Genes for life and death. *Neuron* 18:687-690,1997
14. Wolozin B, Iwasaki K, Vito P, ve ark: Participation of presenilin 2 in apoptosis: enhanced basal activity conferred by an Alzheimer mutation. *Science* 6:274(5293):1710-3, 1996.
15. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, ve ark: Association of apolipoprotein E allele E4 with late onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 43:1467-1472,1993.
16. Blacker D, Haines JL, Rodes L, ve ark: ApoE4 and age at onset of Alzheimer's disease. The NIMH genetics initiative. *Neurology* 48(1):139-147,1997
17. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E ve ark: Mutations in the alpha synuclein family gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276:2045-2047,1997
18. Perl DP, Olanow CW, Calne D: Alzheimer's disease and Parkinson's disease: distinct entities or extremes of a spectrum of neurodegeneration.? *Ann Neurol* 44(Suppl 1):S19-S31,1998
19. Yan SD, Chen X, Chen M, ve ark: RAGE and amyloid beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 382:685-691,1996
20. Goodwin JL, Uemura E, Cunnick JE. Microglial release of nitric oxide by synergistic action of beta amiloid and IFN gamma. *Brain Res* 1995,692:207-214.
21. Kalara RN. Microglia and Alzheimer's disease. *Curr Opin Hematol* 1999,6:15-24
22. Meda L, ve ark. Activation of microglial cells by beta amiloid protein and interferon gamma. *Nature* 1995, 374:647-50.
23. Schubert P, Ogata T, Rudolphi K, ve ark: Support of homeostatic glial cell signalling: a novel therapeutic approach by propentophylline. *Ann NY Acad Sci* 826:337-347,1997
24. Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS. Neuritic plaque evolution in Alzheimer's disease is accompanied by transition of activated microglia from primed to

- enlarged to phagocytic forms. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997,94:1-5.
25. Anderson DE, Sharpe AH, Hafler DA. The B7-CD28CTLA-4 costimulatory pathways in autoimmune disease of the central nervous system. *Curr Opin Immunol* 1999,11:677-83.
  26. Ruan Y, ve ark. Expression of CD40 induces neural apoptosis. *J Neurosci Res* 1997, 50:383-390.
  27. Tan J ve ark. Microglial activation resulting from CD40-CD40L interaction after beta amiloid stimulation. *Science* 1999,286:2352-2355.
  28. Dangond F, ve ark. Constitutive expression of costimulatory molecules by human microglia and its relevance to CNS autoimmunity. *J Neuroimmunol* 1997,76:132-138.
  29. DeSimone R, ve ark. The costimulatory molecule B7 is expressed on human microglia in culture and in multiple sclerosis acute lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995,54:175-187.
  30. Havenith CE, Askew D, Walker WS. Mouse resident microglia: isolation and characterization of immunoregulatory properties with naive CD4+ and CD8+ T cells. *Glia* 1998,22:3459.
  31. Menendez Iglesias B, ve ark. Analysis of B7-1 and B7-2 costimulatory ligands in cultured mouse microglia: upregulation by interferon gamma and liposaccharide and down regulation by interleukin -10, prostaglandin E2 and cyclic AMP elevating agents. *J Neuroimmunol* 1997,72:83-93.
  32. Satoh J, Lee YB, Sim SU. T-cell costimulatory molecules B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) are expressed in human microglia but not in astrocytes in culture. *Brain Res* 1995,704:92-96.
  33. Williams K, Uvestad E, Antel JP. B7/BB-1 antigen expression on adult human microglia studied in vitro and in situ. *Eur J Immunol* 1994,24:3031-3037.
  34. Suo Z, ve ark. Alzheimer's beta amiloid peptid induces inflammatory cascade in human vascular cells: the role of cytokines and CD40. *Brain Res* 1998,807:110-117.
  35. Tan J, ve ark. Induction of CD40 on human endothelial cells by Alzheimer's beta amiloid peptides. *Brain Res Bull* 1999,50:143-148.