

Alzheimer hastalığındaki patogenetik mekanizmayı yavaşlatan ya da önleyen potansiyel tedavi stratejileri tablo 2' de gösterilmiştir. Bu potansiyel tedavi stratejilerinden, nöron ve diğer hücrelerden A $\beta$  salınımının engellenmesi özellikle önemlidir. Bu  $\beta$  ve  $\gamma$  sekretazlarının inhibe edilmesi ile gerçekleşebilir. Kronik kolinerjik tedavinin de  $\alpha$ -sekretaz yolunu aktive ederek A $\beta$  oluşumunu azalttığı düşünülmekle beraber gösterilememiştir. A $\beta$  oluşumunun azaltılması özellikle, A $\beta$ ' nin ya da daha amiloidojenik 42 aminoasitlik formunun arttığı  $\beta$ APP mutasyonu olgularında önemlidir. Bu durumda  $\gamma$ -sekretaz enzim inhibitörleri de uygun tedaviyi oluşturur.

## APOLİPOPROTEİN E GENOTİPLEMESİNİN NÖROLOJİDE KLİNİK KULLANILABİLİRLİĞİ\*

Relkin NM\*\*

Kısaltarak çevirenler: E. Saka\*\*\*, K. Selekler\*\*\*\*

Erken başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığında üç gen mutasyonu ve geç başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığında bir yatkınlık faktörü gösterilmiştir (Tablo 1). Erken başlangıç gen mutasyonları tüm Alzheimer hastalarının ancak %2-7' sinde gösterilmesine karşılık 60 yaşın üzerinde Alzheimer hastalarının en az yarısında apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 aleli saptanmıştır. APOE' nin Alzheimer hastalığında biyolojik önemi bilinmesine karşın, APOE genotiplemesinin klinikte kullanımı tartışmalıdır. Genel kanı, hastalık geliştirme riskinin belirlenmesi amacı ile kullanılmaması, Alzheimer hastalığında diğer konvansiyonel tanı yöntemleri ile birlikte kullanılmalıdır.

Apolipoprotein E geni 19. kromozomun uzun kolunda (19q 13.2) yer almaktadır. Gen tarafından kodlanan protein 299 aminoasit, 34.200 moleküler ağırlığa sahip, kolesterol taşıyan bir plazma proteinidir. Astrositler tarafından da sentezlenen bu proteinin beyinde fizyolojik rolü bilinmemektedir.

İnsan APOE geni polimorfik, birden fazla alele sahiptir. En çok görülen üç alel; APO E- $\epsilon$ 2, APO E- $\epsilon$ 3 ve APO E- $\epsilon$ 4' tür (Tablo 2). Bu üç alel tarafından sentezlenen APO E proteinlerinin hepsi aktif proteindir, ancak farklı

Alzheimer hastalığında öne sürülen bir başka tedavi santral sinir sistemine özgün antiinflamatuvar ajanlardır. Bu ajanlar mikroglia aktivasyonu, sitokin salınımı ve akut faz cevabını önleyerek amiloid plakların olgunlaşmasını engelleyebilir. Bunun anektodal kanıtı, steroid olmayan antiinflamatuvar ajanları kullanan kişilerde Alzheimer insidansının daha az görülmesidir.

Eksitotoksitenin önlenmesi, hücre içine kalsiyum girişinin engellenmesi, serbest radikal çöpçüleri ve antioksidan yaklaşımlar gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda kullanılan stratejilerde Alzheimer hastalığında kullanılabilir.

kimyasal ve biyolojik özelliklere sahip apolipoprotein izoformları vardır. Apolipoprotein izoformları aminoasit diziliminde gelişen iki ayrı yerde farklılık sonucu oluşur (Tablo 3). Bireyler ana ve babalarından birer alel aldıkları için altı tip sık görülen APO E genotipine sahip olma şansına sahiptirler.

### APOE' nin Alzheimer Hastalığında Biyolojik Rolü

Alzheimer hastalığının gelişmesi için bireylerin APOE  $\epsilon$ 4 aleline sahip olması gerekli değildir.  $\epsilon$ 2 ve  $\epsilon$ 3 aleline sahip, önemli sayıda bireyde de Alzheimer hastalığı geliştiği görülmüştür. Bu nedenle APOE- $\epsilon$ 4 alelinin Alzheimer' e neden olan değil, duyarlılığı sağlayan gen olduğu düşünülmektedir. Tablo 4' te APOE' nin Alzheimer hastalığında öne sürülen patolojik etkisi özetlenmiştir.

### Alzheimer Hastalığında APOE Birlikteliğinin Epidemiyolojik Özellikleri

Normal kontroller ve diğer demans hastaları ile karşılaştırıldığında, Alzheimer hastalarında APOE  $\epsilon$ 4 aleline sahip olma oranının en az iki kat fazla olduğu bilinmektedir. Bu oran 60-75 yaşlarında başlangıç gösteren Alzheimer hastalarında daha da fazladır. Dokuzuncu ve onuncu on yıllarda Alzheimer hastalığı başlayan hastalarda bile bu oran, 60-75 yaşlarında Alzheimer hastalığı gelişen kişilerdeki kadar fazla değildir.

Alzheimer hastalığı gelişme riski APOE  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 genotipine sahip kişilerde en fazla,  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 2 veya  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 3 genotipine sahip kişilerde en azdır. Risk sahip olunan APOE  $\epsilon$ 4 alel sayısı ile orantılı olarak artmaktadır. Ancak diğer

\* Dementia Update, American Academy of Neurology 49th Annual Meeting, April 12-19, 1997, Boston, MA: 1997, American Academy of Neurology Press, USA,1997 63-76, 72 kaynak.

\*\* New York Hospital- Cornell University Medical College, New York, NY

\*\*\* Araş Gör. Dr.

\*\*\*\* Prof. Dr., HÜTF Nöroloji AD, Ankara

**Tablo 1:** Kanıtlanmış Alzheimer-bağımlı genler

AH Tipi	Kalıtım	Kromozom	Gen ürünü
Erken Ailesel (AD1)	Otozomal dominant	21q21	Amiloid prekürsör
Erken Ailesel (AD3)	Otozomal dominant	14q24.3	Presenilin 1
Erken Ailesel (AD4) (Volga)	Otozomal dominant	1	Presenilin 2
Geç Ailesel (AD2) ve %50 sporadik	Yatkınlık faktörü	19cen-q13.2	APOE-ε4

genetik ve epigenetik faktörler, bu riski etkileyebilirler. APOE-ε2 alelinin Alzheimer hastalarında en az bulunan alel olması nedeniyle, Alzheimer hastalığına karşı koruyucu bir genetik faktör olduğu düşünülmektedir.

Diğer demans nedenlerinde de APOE ε4' ün yatkınlık faktörü olup olmadığı araştırıldığında böyle bir yatkınlık gözlenmemiştir.

### APOE Genotipinin Belirlenmesi

APOE genotipinin belirlenmesinde en fazla kullanılan yöntem, venöz kanda lökosit DNA' sının "polymerase chain reaction (PCR)" tekniği ile analizidir. Apolipoprotein E izoformları ise, plazmada elektroforez tekniği ile saptanabilir. Genomik DNA analizi otopsi ya da cerrahi materyalde yapılabileceği gibi canlı doku olarak yanak ("buccal") hücrelerde kullanılabilir. APOE genotipinin bu yöntemlerle saptanması genelde güvenilir testlerdir. Yaklaşık 100 000 kişiden bir kişi ε4, ε3 ya da ε2 alellerinden farklı bir alele sahiptir. Yanlızca bu durumda test sonuçlarının yorumlanması karmaşıklaşmaktadır.

### Asemptomatik Kişilerde APOE Genotip Tayini

Son çalışmalar östrojen yerine koyma tedavisi ve anti-inflamatuar ajanların Alzheimer hastalığı gelişme riskini azalttığı ya da hastalığın gelişmesini geciktirdiğini göstermiştir. Östrojen ile jinekolojik kanserlerin gelişmesi arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ko-

**Tablo 2:** APOE Alellerinin Görülme Sıklığı

APOE Alel	Alel Sıklığı
APOE ε2	%7
APOE ε3	%78
APOE ε4	%15

ruyucu tedavinin kime verileceği yarar-zarar oranlarının bilinmesini gerektirir. APOE genotip tayini kişinin Alzheimer hastalığına yatkınlığını gösterebileceği için bu gibi durumlarda yararlı olabilir. APOE genotip tayininin hastalığın gelişme riskini tayinde yararlılığı daha tanımlanmamıştır. **Genel kanı, APOE genotip tayininin hastalık gelişme riskini belirlemek için asemptomatik kişilerde kullanılmamasıdır.** Ancak ileride Alzheimer hastalığının etkin tedavisi ya da koruyucu tedavisinin bulunması halinde, asemptomatik hastalarda APOE genotip tayininin yapılması yararlı olabilir.

### APOE Genotiplenmesinin Hafıza Bozukluğu Olan Kişilerde Kullanımı

Rochester Minnesota' da Peterson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hafif bilişsel bozukluk gösteren, Alzheimer hastalığı tanısı koyduracak kadar bilişsel yitimi olmayan 66 kişinin yılda %15' inde demans geliştiği, APOE ε4 aleline sahip kişilerde demans gelişiminin belirgin derecede fazla olduğu görülmüştür. Bu bulgular APOE genotiplenmesinin gizli demans olgularının klinik değerlendirilmesinde yararlı olduğunu göstermektedir.

**Tablo 3:** Üç sık ApoE izoformunun aminoasit dizilim farklılıkları

Protein	Amino asit #:	1.....	112.....158.....299
ApoE2		.....	Cys.....Cys.....
ApoE3		.....	Cys.....Cys.....
ApoE4		.....	Arg..... Arg.....

**Tablo 4:** Alzheimer hastalığı patogenezinde APOE' nin öne sürülen etkileri

Yer	Öne Sürülen Etki
Senil plak.....	Artmış β-amiloid çökeltisi
Nörofibriller yumak.....	Tau ve MAP-2c metabolizması ile mikrotübül dengesinin bozulması
Nöronal plastisite.....	Dendritlerin tomurcuklanması ve sinaptogenezde azalma
Kolinerjik sistem.....	Kolinerjik nöronların kaybı