

Taupatiler: Nörodejeneratif Hastalıkların Özgün bir Türü / Tauopathies: A Distinct Class of Neurodegenerative Disorders

ABSTRACT

Tauopathies: A Distinct Class of Neurodegenerative Disorders

General overview: Neurodegenerative diseases are characterized by neuronal loss and intraneuronal accumulations of fibrillary materials. Neuropathologists distinguish several intracellular inclusions such as Hirano bodies, Lewy bodies, Pick bodies and neurofibrillary tangles (NFT). Most are argyrophilic and NFT are the most common. They are consistently found in Alzheimer's Disease (AD), frontotemporal dementia, amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Guam (ALS/PDC), corticobasal degeneration (CBD), dementia pugilistica and head trauma, Down syndrome, postencephalitic parkinsonism, progressive supranuclear palsy (PSP) and Pick's Disease. NFTs are also seen in normal aging. Neurofibrillary tangles contain hyperphosphorylated microtubule-associated protein tau, because of these characteristics these diseases are classified as "tauopathies".

Tau gene and Tau protein: The human tau gene is unique and located over 100 kb on the long arm of chromosome 17. It contains 16 exons. In the human brain, Tau proteins constitute a family of six isoforms, which range from 352 to 441 amino acids. To date, 34 different pathogenic tau mutations have been described in a total of 101 FTDP-17 families. Depending on their functional effects, mutations on Tau proteins may be divided into two groups: the mutations affecting the alternative splicing of exon 10, and leading to changes in the proportion of 4R- and 3R-Tau isoforms, and the mutations modifying Tau interactions with microtubules.

Molecular classification of Tauopathies: Comparative biochemistry of Tau aggregates shows that they differ in both phosphorylation and content of tau isoforms, which enable a molecular classification of tauopathies. Five classes of tauopathies have been defined depending on the type of Tau aggregates. Many parameters can explain this categorization such as the selective aggregation of specific sets of Tau isoforms, the

differential vulnerability of neuronal subpopulations, in addition to possibly variable sets of enzymes.

Conclusion: The data discussed indicate, that the key event in tauopathies is always the disorganization of the cytoskeleton, based on mutations/polymorphisms in the tau gene, leading to nerve cell degeneration.

Keywords: Tauopathies, neurodegeneration, tau gene, tau protein, tau mutations

ÖZET

Taupatilere genel bakı : Nörodejeneratif hastalıklar nöron kaybı yanında nöron hücreleri içinde biriken iplikli yapılar ile karakterizedirler. Nöropatologlar, Hirano, Lewy, Pick Cisimcikleri ve nörofibriler yumaklar (neurofibrillary tangles: NFT) gibi bir dizi hücre-içi birikimler tanımlarlar. Ço unlu u argirofilik olan bu yapılar içinde en sık görülenler nörofibriler yumaklardır. Nörofibriler yumaklar Alzheimer hastalığı, frontotemporal demans, Guam ALS/parkinsonizm-demans kompleksi (ALS/PDK), kortikobazal dejenerasyon (KBD), pugilistik demans ve kafa travmaları, Down Sendromu, postensefalitik parkinsonizm, progresif supranükleer palsi (PSP) ve Pick hastalığında bulunurlar. Normal ya lanmanın da ürünü olan NFT'ler, hiperfosforile olmu mikrotübüle-ba lı tau proteini içerdikleri için, yukarıdaki hastalıklar, 'taupatiler' adı altında toplanır.

Tau geni ve Tau proteini: İnsan tau geni 17. kromozomun uzun kolundadır ve 16 ekzon içerir. İnsan beyinde tau proteinleri 352 ile 441 aminoasit uzunlu u arasında altı izoform içeren bir grup olurlar. Bugüne kadar 101 FTDP-17 ailesinde toplam 34 farklı tau mutasyonu tanımlanmıştır. Levsel etkileri bakımından tau proteininde görülen mutasyonlar iki gruba ayrılabilir: ekzon 10'un alternatif kırılmasını etkileyerek 4R/3R tau izoform oranını etkileyen mutasyonlar ve tau proteininin mikrotübüllerle etkile imini etkileyen mutasyonlar.

Taupatilerin moleküler sınıflandırılması: Alzheimer hastalığı nda kalan taupatilerde amiloyid çökelmeleri görülmeksizin hiperfosforile tau protein agregatları görülmektedir. Bu agregatların kar ılı tırmalı biyokimyasal analizi, agregatların içerdiği i tau izoformlarının ve bunların fosforilasyon profillerinin de i ebildi ini göstermiştir, bu

sonuçlar da taupatilerin moleküler sınıflandırılmasına olanak tanımı tır. Tau agregatlarının türüne ba lı olarak be farklı taupati kategorisi tanımlanmı tır. Spesifik tau izoformlarının selektif agregasyonu, nöronal alt-popülasyonların farklı derecelerde olabilen hassaslıkları ve de i ik hücre gruplarında aktif olan de i ik enzim grupları, yukarıda sözü edilen kategorizasyonu açıklamada kullanılabilcek birçok parametreden birkaçıdır.

Sonuç: Bu makalede tartı ılan ara tırma sonuçlarına ve verilere göre, hastalık patolojilerinin altında yatan ortak neden sitoskeletal organizasyon bozuklu udur. Hücre iskeletindeki bu düzen bozuklu u sonuçta nöronal dejenerasyona neden olmaktadır. Hücresel patolojinin nedenleri arasında tau genindeki mutasyonlar ve/veya polimorfizmler ya da bilinmeyen ba ka faktörler sayılabilir.

Anahtar kelimeler: Taupatiler, nörodejenerasyon, tau geni, tau proteini, tau mutasyonları

TAUPAT LERE GENEL BAKI

Nörodejeneratif Hastalıklar, nöron kaybı ve nöron hücreleri içinde biriken ipliksi yapılar ile karakterizedir. Nöropatologlar, Hirano, Lewy, Pick cisimcikleri ve nörofibriler yumaklar (neurofibrillary tangles: NFT) gibi bir dizi hücre-içi birikimler tanımlar. Ço unlu u argirofilik olan bu yapılar içinde en sık görülenler nörofibriler yumaklardır. Nörofibriler yumaklar Alzheimer hastalı ı, frontotemporal demans, Guam ALS/parkinsonizm-demans kompleksi (ALS/PDK), kortikobazal dejenerasyon (KBD), pugilistik demans ve kafa travmaları, Down Sendromu, postensefalitik parkinsonizm, progresif supranükleer palsi (PSP) ve Pick hastalı ında genelde bulunurlar. NFT'ler ayrıca Gerstmann-Straussler Sendromu(GSS), Hallervorden Spatz Hastalı ı, miyotonik distrofi, Niemann-Pick Hastalı ı, subakut skleroz panensefalit, ve di er bazı nadir durumlarda da görülür. Normal ya lanmanın da ürünü olan NFT'ler, hiperfosforile olmu mikrotübüle-ba lı tau proteini içerdikleri için, yukarıdaki hastalıklar, taupatiler adı altında toplanır.(1)

Alzheimer Hastalı ı

Alzheimer Hastalı ı demansla sonuçlanan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır, 65 ya ın üzerindeki popülasyonun %10'unu etkiler. Bellek kaybı bili sel bozuklu un ilk göstergesidir, bunu afazi, agnozi, apraksi ve davranı bozuklukları takip eder. Alzheimer Hastalı ı'nda, senil plaklar ve NFT'ler olmak üzere ba lıca iki tür beyin patolojisi görülür; senil plaklar A adı verilen peptidin hücre dı ında amiloyid birikimlerine dönü mesi sonucu olu ur. A , -*amiloid precursor protein*'inin (APP) sekretazlarla yıkım ürünüdür. Ailesel Alzheimer Hastalı ı'nda APP geninde mutasyonlar gösterilmi tir. Senil plaklar, tüm serebral korteks ve subkortikal yapılarda difüz ve de i ken olarak görülür. Nörofibriler yumaklar ise, özgün nöron popülasyonu içinde bulunan anormal ipliksi yapıların *paired helical filament*'ler ekinde birikimleridir, bunların ana maddesi hiperfosforile olmu tau proteindir.(2,3) Mikroskopik düzeyde,

NFT'ler genelde hipokampus ve entorinal korteksin büyük piramidal hücrelerinde, ayrıca kortikal bölgelerin supragranüler ve infragranüler katmanlarında görülür. Birincil motor ve duyuşal korteks genelde korunmuştur. Meynert nucleus basalis, amigdala, locus coeruleus ve dorsal raphe gibi bir dizi kortikal ve subkortikal bölge de NFT oluşturmada etkilenir. Alzheimer Hastalığı tanısının kesinleşmesinde serebral korteksin özgün bölgelerinde senil plak ve NFT yapılarının bulunması önemlidir. Buna karşılık, normal yaşlı bireylerin beyinlerinde de daha az yoğunlukta olmakla birlikte, NFT oluşumları hem entorinal kortekste, hem de hipokampüste mevcuttur; neokortekste ise sadece eser miktarda NFT görülür.(3,4,5)

Postensefalitik Parkinsonizm

1916-1926 yılları arasındaki grip salgınından kurtulan birçok hasta sonradan postensefalitik parkinsonizm geliştirmiştir. Etkilenen bireylerde ekstrapiramidal belirtiler başlıca klinik göstergedir, bu hastalarda bilişsel bozukluk, afazi ve apraksi yoktur. Beynin immünohistokimyasal analizi hipokampüste, entorinal kortekste, neokortikal ve subkortikal bölgelerde de iki yoğunlukta NFT göstermiştir. NFT yoğunluğunun hipokampüste, neokortekste ve putamende daha yüksek olması beynin bazı bölgelerinin dejeneratif süreçten daha fazla etkilendiğini işaret etmektedir.(1,4)

Guam türü ALS/PDK

Guam türü Amiyotrofik Lateral Skleroz/Parkinsonizm-Demens Kompleksi, Batı Pasifikteki Guam Adası yerlileri olan ilkel Chamorro toplumunda çok sıklıkla görülen kronik bir nörodejeneratif hastalıktır. Klinik olarak Guam türü ALS sporadik ALS'den ayırt edilemez; Göstergeleri istemsiz fasikülasyonlar ile aşağı ve yukarı motor nöron belirtileridir. Parkinsonizm-Demens sendromuyla birlikte bilişsel kayıp ve bradikinezi, katılık ve bazen titreme içeren ekstrapiramidal semptomlarla ortaya çıkar. Hastalığın bu her iki yönü sıklıkla birlikte görülür, ama farklı nedenlerden kaynaklanırlar. ALS/PDK hastalarının beyinleri ciddi bir kortikal atrofi ve nöron kaybı gösterir. En önemli nöropatolojik gösterge, özellikle temporal ve frontal izokorteks, hipokampus ve bir dizi subkortikal yapılarda görülen geniş yayımlı NFT oluşumdur. NFT'ler hem Alzheimer Hastalığı, hem de ALS/PDK'da yoğun olmakla birlikte, bu iki hastalık NFT'lerin laminar

yayımlı ekillerinden ve neokorteksteki yoğunluk farklılıklarından ayırt edilebilir. ALS/PDK hastalarında yapılan immünohistokimyasal araştırmalar, bu bireylerdeki NFT'lerde patolojik tau proteininin olduğunu göstermiştir.(1,2,5)

Progresif Supranükleer Palsi (PSP)

Progresif Supranükleer Palsi ilk defa 1964 yılında Steele, Richardson ve Olszewski tarafından tarif edilen geç bağımlı ve atipik bir Parkinson türüdür. Bu nörodejeneratif bozukluk supranükleer vertikal bakış felci, orta yaşlarda ağır postürel instabilite ve fasiyal maskelilik ve tronkular distoni ile karakterizedir.(1) Hastalının son evrelerinde demans da sık görülen bir belirtidir. Nöropatolojik olarak PSP, nöron kaybı, gliyoz ve NFT oluşumu ile kendini gösterir. NFT'ler bazal ganglia, beyin sapı ve serebellumda görüldüğünden, bu subkortikal lokalizasyon PSP'nin önceleri subkortikal demans olarak sınıflandırılmasına neden olmuştur. Daha sonraları, dejeneratif süreçlerin, hastalar arasında değişken NFT yoğunlukları ile peririnal, inferiyör temporal ve prefrontal kortekslerde de görüldüğünü saptanmıştır. Bu çalışmalar ayrıca PSP'de Alzheimer hastalığına oranla, primer motor korteksinin neokortikal asosiyasyon bölgelerine göre daha ciddi olarak etkilendiğini göstermiştir.(6,7,8,9,10)

Kortikobazal Dejenerasyon (KBD)

Kortikobazal dejenerasyon ilk defa 1967 yılında Rebeiz ve arkadaşları tarafından tarif edilen nadir ve yavaş ilerleyen sporadik bir nörodejeneratif hastalıktır. Klinik olarak afazi ve apraksi gibi bilişsel bozukluklar ve katılık, ekstremitte distonisi, akinezi ve aksiyon tremoru gibi ekstrapiramidal motor bozuklukları ile tanımlanır. PSP ile arasında klinik ve patolojik örtüşme olduğundan, bu iki hastalığı nöropatolojik ve immünokimyasal olarak ayırt etmek çok önemlidir. Nöropatolojik muayene beynin frontoparyetal bölgesinde atrofi ve ayrıca gliyal ve nöronal bozukluklar gösterir. Gliyal patoloji, astrositik plaklar ve beyaz cisimdeki tau-immünoreaktif oluşumlarla belirgindir. Korteks, beyin sapı ve subkortikal yapılarda balonlanmamış akromatik nöronlar, ayrıca nöritik deşiklikler ve NFT oluşumları gösterilmiştir.(1,11)

Pick Hastalığı

Pick Hastalığı nadir bir nörodejenerasyon türüdür, özgün ve ilerleyici bir demans süreci ile karakterizedir. Hastalığın ilk evresinde hastalar frontal disinhibisyon, davranış bozukluğu ve sonunda tamamen dilsizliğe varan ilerleyici bir konuşma zorluğu gösterirler. Nöropatolojik olarak Pick Hastalığı, belirgin frontotemporal atrofi, gliyoz, yoğun nöron kaybı, balonlaşmış nöron yapısı ve hem kortikal, hem de subkortikal yapılarda Pick Cisimcikleri adı verilen nöronal inklüzyonlarla karakterizedir. Pick Cisimcikleri hipokampüste, en sıklıkla dentat girus'da, CA1 bölgesinde, subkulum ve entorinal kortekste bulunur; neokortekste ise temporal ve frontal lobların anteryör segmentinde II. ve VI. Katmanlardadır.(1,14)

Frontotemporal demans (FTD)

Frontotemporal Demanslar uzun bir süre, hatta Pick Cisimciklerinin görülmediği durumlarda bile, Pick Hastalığı'nın bir türü olarak sınıflandırıldılar. 1994 yılında, Lund ve Manchester grupları, yayınladıkları ortak makalede frontotemporal demansın klinik ve nöropatolojik kriterlerini tam olarak tanımlayarak Pick Hastalığı'nın FTD içindeki yerini açıklığa kavuşturdular. Yine 1994'te, Wilhelmsen ve arkadaşları FTD'ye benzer, otozomal dominant kalıtım gösteren, geç-başlangıçlı, davranış bozukluğu, frontal lob demansı, parkinsonizm ve amiyotrofi ile karakterize bir hastalık tanımladılar; hastalık ile kromozom 17 arasındaki bağlantı dolayısıyla, bu patolojiye FTDP-17, Kromozom. 17'ye bağlı frontotemporal demans-parkinsonizm adı verildi. FTDP-17 aileleri arasında, hatta aynı aile içinde bile, klinik heterojenite görülmekle birlikte, genel hastalık belirtileri davranış bozukluğu, frontal ekzekütif işlevler ile konuşma kaybı ve hiperoralite olarak tanımlanır. Parkinsonizm ve amiyotrofi bazı ailelerde görülür, fakat gerekli değildir. Nöropatolojik olarak, FTD hastalarının beyinleri frontal ve temporal loblarda atrofi, ciddi boyutta nöron kaybı, gri ve beyaz madde gliyozu ve yüzeysel laminer spongiyoz gösterir. En önemli özelliklerden biri, nöronal ve bazen de gliyal hücreleri etkileyen ipliksel yapılardaki patolojidir. FTDP-17 tau genindeki mutasyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Tau mutasyonları her zaman bu patoloji ile görülmekte, ama kontrol olarak kullanılan sağlıklı deneklerde bu mutasyonlara rastlanmamaktadır.(1,2,4,5,15)

Miyotonik Distrofi (DM)

Miyotonik Distrofi otozomal dominant kalımlı, yavaş ilerleyen multisistemik bir hastalıktır, miyotoni, müsküler atrofi, katarakt ve endokrin bozuklu u ile seyrederek. Hastalık, asemptomatik fenotipten çok a ır konjenital türüne kadar, çok geni bir klinik çerçevede görülür. DM'de entelektüel ve bili sel i levlerin bozulması da mümkündür. Moleküler defekt, 19. kromozomdaki genin 3'UTR bölgesindeki instabil CTG trinükleotid tekrarıdır. DMPK geni putativ bir Ser/Thr protein kinaz enzimini kodlar. DM'deki nöropatolojik belirtiler azalmı beyin a ırlı ı ve giral yapıda ufak de i iklikler gösterir. Mikroskopik olarak, subkortikal beyaz maddedeki nöronlarda bozulmu bir hüresel düzen ve kortikal ve subkortikal yapılarda intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri görülür. DM hastalarında temporal lobda çok yo un oranda NFT'ler de tanımlanmı tır. Tau-pozitif inklüzyonlar hipokampüs, entorinal korteks ve temporal bölgelerin büyük kısmında da gsterilmis tir. Patolojik tau proteinlerinin beyindeki miktarı hastalık fenotipi a ır olan bireylerde daha çoktur, ama her zaman Alzheimer hastalarından daha azdır.(1,2,16)

Down Sendromu

Down Sendrom'lu bireylerde, geli im esnasında olu an Kromozom. 21 trizomisi dolayısı ile bir dizi somatik i lev bozukluklu u görülür. Özellikle beynin büyümesi ve olgunlaşması sırasındaki defektler, de i ik oranlarda zeka gerili i ve 50 ya ın üzerinde de demansla sonuçlanır. Nöropatolojik açıdan, hipokampal yapılaşma ve neokorteks ile subkortikal bölgelerde önemli lde nöron kaybı vardır. NFT olu umu ve amiloid birikimi nöron kaybından evveldir. Nörofibriler dejenerasyon ve tau birikimi daha geç ortaya çıkar. Hipokampal formasyon ve entorinal korteks en fazla NFT içerir. Down Sendrom'lu bireylerin beyin ekstrelerinde büyük miktarda çözünür-olmayan tau gsterilmis tir.(1,17)

Niemann-Pick Hastalığı Tip C (NPC)

Niemann-Pick Hastalığı Tip C bir kolesterol depolama bozuklu udur, dk yo unluklu lipoprotein kaynaklı eksojen kolesterolün hücre-içi ta ınmasındaki sorunlardan kaynaklanır. NPC patolojisi, jüvenil distonik lipidoz, oftalmoplejik lipidoz, vertikal sprankleer oftalmopleji birlikteli inde nroviseral depolama hastalığı ve jüvenil

Niemann-Pick hastalıklarını kapsar. Hastalık ba langıcı bebeklikte, erken çocuklukta, büyüme ça nda, bazen de nadiren eri kin ya tadır. Ortak nörolojik özellikler, sakarlık, ataksi, supranükleer bakı felci, nöbet ve psikomotor geriliktir. Nöropatolojik olarak, NPC hastalarının beyinleri kortekste nöronal distensiyon ve beyin sapında i mi akzonlar ile karakterizedir. Kronik progresif NPC olgularında, tau içeren NFT'ler beynin hipokampus, neokorteks ve birçok subkortikal yapısında mevcuttur.(18,19,20)

Çözünürlükleri dü ük, dolayısıyla çökelmi tau proteinleri NFT'lerin ana maddesidir ve birçok nörodejeneratif hastalıkta tau patolojisi vardır. Yazının bundan sonraki kısmında, tau geni ve proteini ile ilgili detaylı bilgi verilecek ve bunların hastalık patolojisindeki rolleri tart ılacaktır.(1)

TAU GEN ve TAU PROTE N

nsan tau geni 17. kromozomun uzun kolunda 17q21 pozisyonundadır ve 16 ekzon içerir. Restriksiyon analizi ve gen dizileme teknikleri, biri genin promotor bölgesinde, di eri de ekzon 9'da olan iki CpG adacı mın varlı mını göstermektedir. Promotor bölgesindeki CpG adacı ı daha önce di er nörona-özel promotorlarda tanımlanan CpG adacılarına benzemektedir. Ayrıca dizi analizi, tipik *housekeeping* genlere özgü çoklu transkripsiyon ba langıç noktaları içeren ve TATA dizisinden yoksun bir promotor bölgesinin varlı ma i aret etmektedir. TATA dizisinden yoksun di er promotor bölgelerinde de görülen SP1 ba lanma bölgeleri tau promotor bölgesinde de bulunmu tur, bu bölgelerin genin nörona özgü ifade edili ini kontrol etti i dü ünülmektedir.(12,21,22,23,24)

Primer tau transkripti 16 ekzon içerir. Bu ekzonların iki tanesi (ekzon 4A ve ekzon 8) insan beyinde ifade edilmez, ekzon-1 promotorun bir parçasıdır, mRNA'ya dönü ür ama protein sentezine katılmaz. Ayrıca ekzon 6 da insan beyinde ifade edilmez. Bu ekzonlardan ekzon 4A ve ekzon 8 periferik tau proteinlerine özgüdür. Ekzonlar 1, 4, 5, 7, 9, 11, 12 ve 13 bütün tau izoformlarında görülür, ekzon 14 ise tau mRNA'sının 3'-UTR'sinde bulunur. Ekzonlar 2, 3 ve 10 alternatif olarak kırpılırlar ve yeti kin insan beyine özgüdürler. Ekzon 3 asla ekzon 2'den ba ımsız olarak bulunmaz. Bu ekilde

gerçekle en alternatif kırılma, sözü edilen üç ekzonun altı de i ik kombinasyonuna kar ılık gelir: (2-3-10-; 2+3-10-; 2+3+10-; 2-3-10+; 2+3-10+; 2+3+10+). Böylelikle insan beyninde tau primer transkripti altı farklı mRNA üretilmesine yol açar (ekil 1).(21,22,25)

nsan beyninde tau proteinleri 352 ile 441 aminoasit uzunlu u arasında altı izoform içeren bir grup olu tururlar. SDS-poliakrilamid gel elektroforezi bu izoformların moleküler a ırlıklarının 45 ile 65 kDa arasında oldu unu göstermektedir. Bu izoformlar hem proteinin karboksi-terminal bölgesinde bulunan üç (3R) ya da dört (4R) tekrar bölgesinin varlı ı ile hem de amino-terminal bölgede bulunan bir ya da iki insersiyon bölgesinin (29 veya 58 amino asit uzunlukta) varlı ı ile birbirlerinden ayrılırlar. Bu izoformların geli im sürecinde farklı düzeylerde ifade edildikleri gözönünde bulundurulursa, her bir tau izoformunun farklı fizyolojik görevler yerine getirdi i dü ünülebilir. Örne in fetüste yalnızca bir tau izoformu (3R içerip hiç amino-terminal insersiyon içermeyen) bulunurken, yeti kin beyninde bütün izoformlar ifade edilmektedir. Bu da “kaset” ekzonların (ekzon 2, 3 ve 10) kodladıkları bölgelerin varlı ına ba lı olarak tau izoformlarının spesifik i levler kazandıklarına i aret etmektedir. Buna ek olarak, bütün tau izoformları nöronlarda e it derecede ifade edilmezler, örne in dentat girus’un granüler hücrelerinde ekzon 10 içeren tau mRNA’sı bulunmaz, bu da tau izoformlarının nöron alt-popülasyonlarında farklı derecelerde ifade edildiklerini gösterir.(12,21,26,27)

Ekzon 2 ve ekzon 3 tarafından kodlanan 29 aminoasitlik insersiyonlar tau proteinlerinin amino-terminal bölgelerinin uzunlu unun de i mesine neden olur. Bu insersiyon bölgeleri yüksek oranda asidik aminoasitler içerir ve bu bölgeyi de prolin açısından zengin bazik bir bölge takip eder (ekil 2). Bu amino-terminal bölge “projeksiyon bölgesi” olarak adlandırılır, çünkü proteinin bu bölümü mikrotübül yüzeyinden dı a do ru uzanır ve hücre zarı ve di er sitoskeletal elementler ile etkile ir.(28) Tau proteininin sözü edilen projeksiyon bölgesi akzon içinde mikrotübüller arasındaki mesafeyi belirler ve akzonun çapının artmasına neden olur. Genellikle geni çaplı ve uzun akzonları bulunan periferik nöronlarda ekzon 4A tarafından kodlanan ekstra bir

amino-terminal insersiyonun varlığı bilinmektedir, bu insersiyonu içeren tau izoformuna da “büyük tau” adı verilir. Tau proteinleri mikrotübüllerin nörofilament gibi diğer sitoskeletal unsurlarla etkileşimini sağlar. Ayrıca tau proteinlerinin bazı sitoplazmik organeller ve hücre zarı ile etkileşimlerine dair kanıtlar da bulunmaktadır.(29,30,31)

Tau proteinleri karboksi-terminal bölgelerinde bulunan tekrar dizileri aracılığı ile mikrotübüllere bağlanır. Bu tekrar dizileri (R1-R4) ekzonlar 9-12 tarafından kodlanır. Her bir tekrar dizisi evrimde iyi korunmuş 18 aminoasitten oluşur, tekrar dizilerinin araları ise görece daha az korunmuş 13 ile 14 aminoasitlik diziler içerir. Tau proteinlerinin aksonal uçuşta görev aldığı düşünülmekte, ayrıca in vitro ortamda tubulin polimerizasyonunu tetiklediği bilinmektedir. 18 aminoasitlik tekrar dizileriyle mikrotübüllere bağlanan tau'nun 4R izoformunun mikrotübül oluşumunu 3R izoformuna kıyasla daha iyi tetiklediği gösterilmiştir. Bir diğer bulgu da, mikrotübül polimerizasyonundaki en önemli bölgenin birinci ve ikinci tekrar dizileri (R1 ve R2) arasındaki bölge olduğudur, bu bölge yalnızca 4R tau izoformlarında bulunur. Yeni araştırmalar, mikrotübül bağlanma dizilerinin, tau'nun fosforilasyonunu da modüle ettiğini destekleyici niteliktedir.(21,30)

Tau Proteininin Translasyon-sonrası Modifikasyonları

Tau proteininde görülen translasyon-sonrası modifikasyonlardan biri O-glikosilasyondur. O-glikosilasyonun işlevsel önemi tam olarak anlaşılamamakla birlikte, transkripsiyonel regülasyon, protein yıkımı, hücre aktivasyonu, hücre döngüsünün regülasyonu ve multimerik protein komplekslerinin oluşurulmasında rol aldığı sanılmaktadır. Bu modifikasyonun tau proteininin tubulin ile olan etkileşimini düzenlediği, ayrıca tau'nun hücre-içi lokalizasyonu ve yıkımında önemli olduğu düşünülmektedir.(32,33,34,35)

Tau'da görülen bir diğer translasyon-sonrası modifikasyon da fosforilasyondur. 441 aminoasitlik en uzun tau izoformunda 80 tane fosforilasyon için aday olabilecek Ser ve Thr tanımlanmıştır.(21) Birkaç istisna dışında bu noktaların tamamı mikrotübül bağlanma bölgelerinin dışındadır. Yine de fosforile olmaması tau'nun fosforile olmaması tau'ya oranla mikrotübül oluşumunda daha az etkili olması, mikrotübül oluşumunun kısmen tau'nun

fosforilasyon durumuna ba lı oldu unu dü ündürmektedir. Bilindi i gibi, birçok nörodejeneratif hastalıkta tau proteinleri hücre-içi ipliksi olu umlar biçiminde çökmektedir.(36) Alzheimer Hastalı ı'nda bu ipliksi olu umlara “paired helical filaments (PHF)” adı verilmekte ve bu yapıların temel ta ı olan tau proteini de hiperfosforile durumda bulunmaktadır. Hiperfosforilasyon ve anormal fosforilasyon ile tau'nun çökmesi (agregasyon) arasında bir ba lantının varlı ı açık olmakla birlikte, fosforilasyonun çökme sürecinde bir neden mi yahut sonuç mu oldu u açıklı a kavu turulamamı tır.(36,37,38)

TAUOPAT LERDE TAU ÇÖKELMES N N SINIFLANDIRILMASI

Alzheimer Hastalı ı dı nda kalan taupatilerde amiloyid çökelmeleri görülmeksizin hiperfosforile tau protein agregatları görülmektedir. Bu agregatların kar ıla tırmalı biyokimyasal analizi, agregatların içerdi i tau izoformlarının ve bunların fosforilasyon durumlarının de i ebildi ini göstermi , bu sonuçlar da taupatilerin moleküler sınıflandırılmasına olanak tanımı tır.(13,21) Tau agregatlarının tipine ba lı olarak be farklı taupati kategorisi tanımlanmı tır (ekil 3).

Kategori 0: Frontal Lob Dejenerasyonu; non-AH non-Pick

Frontal lob dejenerasyonu yeni tanımlanmı bir nörodejeneratif hastalık olmasına ra men, Avrupa'da AH'den sonra en sık rastlanan presenil demansdır. Pick Hastalı ı gibi frontal patoloji göstermekle beraber, özgün nöropatolojik bulgusu bulunmamaktadır. Frontal Lob dejenerasyonunda tau agregatları gözlenmemi , ancak tau proteininin ekspresyonunun azaldı ı belirlenmi tir.(21)

Kategori 1: Majör Tau tripleti (60, 64, 69 kDa)

Kategori 1, 60, 64 ve 69 kDa'luk patolojik tau tripleti ile karakterizedir, bunlara minör olarak 72/74 kDa'luk bir tau bandı daha e lik edebilir. Patolojik tau tripleti, agregatta bütün tau izoformlarının bulundu unu gösterir, tau 60 en kısa tau izoformuna, tau 64 ekzon 10 ya da ekzon 2 içeren izoforma, tau 69 ise ya ekzon 2 ve ekzon 10 ya da ekzon 2 ve ekzon 3 içeren izoformlara kar ılıklı gelir. En uzun tau izoformu ise (ekzon 2, ekzon 3

ve ekzon 10 içeren) 72/74 kDa'luk minör bandı olur. Bu kategorinin tipik hastası AH'dir, AH'nin yanısıra FTDP-17, Guam türü ALS/PDK'sı, postensefalitik parkinsonizm, Down sendromu ve NPC de bu kategoride yer alan hastalıklardır.(1,21)

Kategori 2: Majör Tau Dubleti (64 ve 69 kDa)

Bu kategorinin profili 4R tau izoformu ile karakterizedir. Bu profil PSP, KBD, FTDP-17 ve AGH'de gözlenmektedir. PSP ve KBD'deki patolojik tau profili 4R tau izoformlarının agregasyonunu göstermekle beraber, PSP hasta gruplarında yapılan gen çalışmaları patolojik tau profilinin heterojen olduğunu ve 3R tau izoformunu da içerdiğini göstermiştir. Böylelikle bu kategoride yer alan tauopatilerin ayırt edici özelliği artan 4R/3R tau izoform oranı olmuştur. Bu oranın AGH'de de artmış olduğu daha sonraki çalışmalarla bulunmuştur.(11,13,21)

Kategori 3: Majör Tau Dubleti (60 ve 64 kDa)

Bu kategori yalnızca Pick Hastası'nı içerir. Bugüne kadar incelenen bütün Pick Hastası olguları, 60 ve 64 kDa'luk tau patolojik profilini göstermiştir. Pick Hastası'nda tau profili kategori 2'nin tam tersi olup yalnızca 3R-tau izoformlarını içerir.(21)

Kategori 4: Majör Tau 60 kDa

Bu grupta da bir tek nörodejeneratif hastalık vardır: Miyotonik Distrofi Tip 1 (DM1). DM1'in patolojik tau profili 60 kDa'luk majör bir bant ve ondan daha az yoğunlukta 64 ve 69 kDa'luk bantlardır. Bu profil DM1 hastalarının beyinlerindeki tau protein ve mRNA seviyelerinin düzeyini göstermektedir. Ekzon 2 ve ekzon 3'ün kodladığı aminoasit dizilerine özgü immünolojik problemlerle yapılan deneyler, nörofibriller lezyonlarda bulunan tau izoformlarının bu dizilerden yoksun olduğunu kanıtlamıştır. Patolojik mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, tau geninin alternatif kırılmasıdaki bir değişimin buna neden olabileceği tahmin edilmektedir. Genel olarak bakıldığında, DM merkezi sinir sistemini etkileyen gerçek bir tauopatidir.(21)

TAU MUTASYONLARI/POLYMERLER ve TAUOPATİLER

Bugüne kadar 101 FTDP-17 ailesinde toplam 34 farklı tau mutasyonu tanımlanmıştır.(25) Bu mutasyonların 21 tanesi yanlış anlamlı (missense), 3 tanesi sessiz, 2 tanesi çerçeve kaymasına neden olmayan tek kodon delesyonu ve 8 tanesi de introniktir (Tablo 1). Bu mutasyonlara ek olarak 17 adet kodlayıcı polimorfizm bulunmuştur. Mutasyonlar çoğunlukla mikrotübül bağlanma bölgelerinde ya da bu bölgelerin çevresinde (ekzon 9-ekzon 13) toplanmıştır. Kodlayıcı polimorfizmlerin büyük çoğunluğu tau majör beyin izoformlarında içerilmeyen ekzonlar olan ekzon 4A, ekzon 6 ve ekzon 8'de bulunurlar. En sık görülen mutasyon türü C-T delesiyonüdür, bu delesiyon 25 FTDP-17 ailesinde bulunan ekzon 10 Pro301Leu mutasyonuna neden olur. Bir diğer C-T delesiyonu ise 22 ailede tespit edilen intron 10 IVS10+16C-T mutasyonudur. Buna karşılık 21 mutasyon tamamen özeldir, yani her biri bugüne kadar tek bir ailede gösterilmiştir.(39,40,41,42,43,44)

levsel etkileri bakımından tau proteininde görülen mutasyonlar iki gruba ayrılabilir: ekzon 10'un alternatif kırılmasını etkileyerek 4R/3R tau izoform oranını etkileyen mutasyonlar ve tau proteininin mikrotübüllerle etkileşimini etkileyen mutasyonlar. Birinci grupta bazı yanlış anlamlı mutasyonlar ile intronik mutasyonlar (+3, +13, +14, +16) yer alır. Intronik mutasyonlar ekzon 10'un 5' kırılma bölgesindeki stem-loop yapısını bozmakta, U1snRNP'nin bu bölgeye erişimini kolaylaştırmakta ve ekzon 10 içeren tau mRNA, dolayısıyla da 4R-tau izoformunun oluşumunu arttırmaktadır.(21,45,46,47) Bu mutasyonları taşıyan FTDP-17 ailelerinde anormal fosforilasyona uğramış 4R-tau izoformunun agregatları filamentler halinde görülür, tau'nun elektroforetik profili de PSP ve KBD'de görülen majör tau dubleti (64 ve 69 kDa) eklindedir. Bu intronik mutasyonların yanı sıra, ekzon 10'da görülen bazı yanlış anlamlı mutasyonlar da bu ekzonun kırılmasını deşirebilir (ekil 4). Örneğin, Asn279Lys ve Ser305Asn mutasyonları ekzon kırılmasını arttırıcı dizi oluşturmakta, buna karşılık Leu284Leu sessiz mutasyonu ise ekzon kırılmasını susturucu nükleotid dizisini bozmaktadır. Bu 3 mutasyondan birini taşıyan ailelerde tau elektroforetik profili intronik mutasyon taşıyanlar ile aynıdır.(25,45)

FTDP-17'de görülen ikinci grup tau mutasyonları yanlış anlamalı mutasyonlardır. Bu mutasyonlar mikrotübül oluşumu ve polimerizasyonunu etkiler. Ekzon 10'daki bölgedeki mutasyonlar bütün tau izoformlarını etkiler ve bunların mikrotübüllere bağlanma kapasitesini engeller. Buna karşılık bu mutasyonlar ekzon 10'da ise 4R-tau izoformları etkilenerek mikrotübüllere bağlanmaz ve burgulu fiyonk filamentleri şeklinde çökelirler. Bu tür iplikli inklüzyonlar nöronların yanı sıra gliyal hücrelerde de saptanmıştır.(21,48,49)

Tau genindeki mutasyonlar ile bu mutasyonların FTDP-17 patogenezindeki rolü, tau proteininin bazı nörodejeneratif hastalıklarda amiloyid kaskadından bağımsız olarak önemi olduğunu göstermektedir. Bu mutasyonların olası ilevsel etkileri, tau proteininin mikrotübüllere bağlanma kapasitesini azaltmak yoluyla tau'nun hiperfosforilasyonuna ve dolayısıyla agregasyonuna yol açmaktır. Ayrıca tau mutasyonları sitoplazmadaki serbest tau (özellikle 4R-tau izoformu) konsantrasyonunu artırarak tau proteinlerinin ipliksel agregasyonunu kolaylaştırabilir.(50,51)

FTDP-17 ailelerinde tau mutasyonları gösterilmeden önce Conrad ve arkadaşları tau geni intron 9'da bulunan polimorfik dinükleotid tekrarının A0 allelinin PSP hastalarında kontrollere göre daha sık görüldüğünü bulmuşlardır.(52) A0 alleli ile PSP arasındaki bu bağlantı daha sonra yapılan 4 farklı çalışmada ile doğrulanmıştır.(53,54,55,56) yapılan çalışmalarda, FTDP-17 hastalarının tau genlerinin DNA dizisi analizi ile incelenmesi sonucu tau ekzonlarının yakınındaki intronik bölgelerde bir seri polimorfizme daha rastlanmıştır. Sonraki analizler, bu polimorfizmlerin intron 9'da bulunan mikrosatelit ile tam bir bağlantı dengesizliğinde olduğunu göstermiştir, bu da tau geninin bütün kodlayıcı bölgesini ve ekzon 1'in 5' ucundaki promotor bölgesini kapsayan iki ana tau haplotipinin (H1 ve H2) tanımlanmasını sağlamıştır.(7,25,57,58,59) İmdiye kadar H1 ve H2 arasında hiçbir rekombinasyon olayı gözlenmemiştir. A0 allelinin H1 haplotipinin bir parçası olduğu, buna bağlı olarak da H1'in PSP hasta popülasyonunda daha sık olarak bulunduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak, 2 KBD hasta grubu üzerinde yapılan araştırmalar, bu gruplarda da H1 allelinin görülme sıklığının kontrol grubuna göre fazla olduğunu işaret etmektedir. Bu araştırmalar, PSP ve KBD için ortak bir genetik faktöre

dikkat çekmektedir.(60,61) Tau geni intron 9 bölgesinde lokalize olan sitohin (STH) geni üzerinde yapılan incelemeler, bu genin yedinci kodonunda Glu7Arg polimorfizmini göstermektedir. Glutamin içeren STH alleli tau geni H1 haplotipinde olduğu için Glu7Arg genotipine bakılarak PSP ile bağlantı kolaylıkla saptanabilir.(62,63)

Birçok popülasyon analizinde genotipik bağlantı (H1H1) allelik bağlantıdan (H1) istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar vermektedir, bu da H1 haplotipinde resesif geçi gösteren bir mutasyona, ya da yine H1 haplotipinde bulunan dozaja duyarlı bir risk allelinin varlığına işaret etmektedir. PSP ve KBD hastalıklarının her ikisi de parkinsonizm ve nörodejenerasyon ile karakterizedir. Bu iki hastalık patolojik olarak farklı da olsalar, hasta beyinlerinde 4R-tau izoformu içeren benzer depozitler gözlenmektedir. Bu noktada, H1 haplotipinin 4R-tau patolojisine nasıl yol açtığı halen bilinmemektedir. H1 ve H2 haplotipleri tau geni kodlayıcı bölgelerinde birbirlerinden farklılık gösterse de, söz konusu farklılıklara yol açan yanlış anlamlı mutasyonlar sadece tau geninin insan beyininde ifade edilmeyen ekzonlarında (ekzon 4A ve ekzon 6) bulunur. Diğer taraftan, H1 haplotipi beyaz ırkta %80 oranında görülmektedir, dolayısıyla H1 haplotipi üzerinde hastalığa özgü alt-haplotipleri tanımlayacak genetik varyasyonların geni çaplı analizi önem kazanmaktadır.(25)

FTD, Pick Hastalığı ve AH gibi diğer taupatiler üzerinde yapılan tau bağlantı çalışmaları ya olumsuz ya da tutarsız sonuçlar vermektedir. Her ne kadar H1H1 genotipinin görülme sıklığı bütün FTD gruplarında az çok artmış bulunsa da, çözümlenmiş istatistiksel anlamlılığa ulaşmaktan uzaktır. AH hasta grupları üzerinde yapılan bağlantı analizlerinin büyük kısmı negatif sonuçlar vermektedir. Nöropatolojik olarak Pick Hastalığı tanısı konulmuş hasta gruplarını kapsayan iki bağlantısız çalışmada ise, H2H2 genotipi ile hastalık arasında zayıf bir bağlantı gösterilmiştir.(25)

SONUÇ

Tau proteinlerinin iplikçi yapılar biçiminde agregatlar oluşturması 20'den fazla nörodejeneratif hastalık için ortak bir özelliktir. NFT'lerin ve diğer depozitlerin laminer

ve bölgesel da ılımları hastalıklar arasında farklılıklar gösterir. Patolojik tau elektroforetik profili ise, biyokimyasal bir ortak yapıya i aret etmekle bu hastalıkların kategorizasyonunda önemli olmaktadır. Spesifik tau izoformlarının selektif agregasyonu, nöronal alt-popülasyonların farklı derecelerde olabilen hassaslıkları ve de i ik hücre gruplarında aktif olan de i ik enzim grupları (kinazlar ve/veya fosfatazlar), yukarıda sözü edilen kategorizasyonu açıklamada kullanılabilir birçok parametreden birkaçıdır.(1,21,25)

Farklı beyin bölgelerinde ortaya çıkan tau patolojisinin zamansal ve bölgesel da ılımının haritalanması da patolojinin yayılma mekanizmasını anlamada önem ta ımaktadır. Tau genindeki mutasyonlara ba lı patolojilerde beynin farklı bölgeleri aynı anda etkilenirken, sporadik taupatilerde öncelikle hassas bir bölge etkilenmekte ve hastalık buradan yayılma göstermektedir, örne in AH entorinal korteks ve hipokampal bölgeden, PSP ve KBD ise beyin sapından ba lamaktadır. Taupatinin AH'deki yayılımı, görülen kognitif bozuklukların evrimine uymaktadır; hafıza problemlerinden dilsel bozukluklara, oradan da apraksi ve agnoziye uzanan bir yayılım. PSP ve KBD'deki beyin patolojisi ise AH'dekinden oldukça farklıdır; subkortikal çekirdeklerden ba layarak neokortekse ula an ve özellikle frontal motor korteksi tutan bir patoloji.(25)

Bu makalede tartışılan ara tırma sonuçlarına ve verilere göre, beynin hangi bölgesinden ba larsa ba lasın ve ne tür yayılma izlerse izlesin, hastalık patolojilerinin altında yatan ortak neden sitoskeletal organizasyon bozuklu udur. Hücre iskeletindeki bu düzen bozuklu u, sonuçta nöronal dejenerasyona neden olmaktadır. Hücresel patolojinin nedenleri arasında, tau genindeki mutasyonlar ve/veya polimorfizmler ya da bilinmeyen ba ka faktörler sayılabilir.

Te ekkür

Çalışmalarımıza katkıda bulunan Bo aziçi Üniversitesi Ara tırma Fonu'na, Devlet Planlama Te kilatı'na ve Suna ve nan Kıraç Vakfı'na te ekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Buée L, Bussiére T, Buée-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Research Reviews*, 2000;33:95-130.
2. Iqbal K, Alonso AC, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, Gong CX, Khatoon S, Li B, Liu F, Rahman A, Tanimukai H, Grundke-Iqbal I. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochimica et Biophysica Acta* 2005;1739:198-210.
3. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256:184-185.
4. Buée-Scherrer V, Buée L, Leveugle D, Perl P, Vermesch P, Hof PR, Delacourte A. Pathological tau proteins in postencephalitic parkinsonism: comparison with Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Ann Neurol* 1997;42:356-359.
5. Tolnay M, Probst A. The neuropathological spectrum of neurodegenerative tauopathies. *IUBMB Life* 2003;55(6):299-305.
6. Albers DS, Augood SJ. New insights into progressive supranuclear palsy. *Trends in Neurosciences* 2001;24(6):347-352.

7. Molinuevo JL, Valdeoriola F, Alegret M, Oliva R, Tolosa E. Progressive supranuclear palsy: earlier age of onset in patients with the protein A0/A0 genotype. *J Neurol* 2000;247:206-208.
8. Stanford PM, Halliday GM, Brooks WS, Kwok JBJ, Storey CE, Creasey H, Morris JGL, Fulham MJ, Schofield PR. Progressive supranuclear palsy pathology caused by a novel silent mutation in exon 10 of the tau gene. *Brain* 2000;123:880-893.
9. Rojo A, Pernaute RS, Fontan A, Ruiz PG, Honnorat J, Lynch T, Chin S, Gonzalo I, Rabano A, Martinez A, Daniel S, Pramsteller P, Morris H, Wood N, Lees A, Taberner C, Nygaard T, Jackson AC, Hanson A, de Yébenes JG. Clinical genetics of familial progressive supranuclear palsy. *Brain* 1999;122:1233-1245.
10. Higgins JJ, Rima L, Adler BA, Loveless JM. Mutational analysis of the tau gene in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1999;2(2):1421-1424.
11. Bergeron C, Davis A, Lang AE. Corticobasal ganglionic degeneration and progressive supranuclear palsy presenting with cognitive decline. *Brain Pathology* 1998;8:355-365.
12. Spillantini MG, Bird TD, Ghetti B. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a new group of tauopathies. *Brain Pathology* 1998; 8:387-402.
13. Buée L, Delacourte A. Comparative biochemistry of tau in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, FTDP-17 and Pick's disease. *Brain Pathology* 1999;9:681-693.

14. Virginia M, Lee Y, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies: human disease and transgenic mouse models. *Neuron* 1999;24:507-510.
15. Heutink P. Untangling tau-related dementia. *Hum Mol Genet* 2000;9(6):979-986.
16. Jaspert A, Fahsold R, Grehl H, Claus D. Myotonic dystrophy: correlation of clinical symptoms with the size of the CTG trinucleotide repeat. *J Neurol* 1995; 242:99-104.
17. Hof PR, Bouras C, Perl DP, Sparks DL, Mehta N, Morrison JH. Age-related distribution of neuropathologic changes in the cerebral cortex of patients with Down's syndrome. *Arch Neurol* 1995;52:379-391.
18. Loftus SK, Morris JA, Carstea ED, Gu JZ, Cummings C, Brown A, Ellison J, Ohno K, Rosenfeld MA, Tagle DA, Pentchev PG, Pavan WJ. Murine model of Niemann-Pick C disease: mutation in a cholesterol homeostasis gene. *Science* 1997;277:232-235.
19. Love S, Bridges LR, Case CP. Neurofibrillary tangles in Niemann-Pick disease type C. *Brain* 1995;118:119-129.
20. Auer IA, Schmidt ML, Lee VMY, Curry B, Suzuki K, Shin RW, Pentchev PG, Carstea ED, Trojanowski JQ. Paired helical filament tau (PHF-tau) in Niemann-Pick type C disease is similar to PHF-tau in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 1995;90:547-551.
21. Sergeant N, Delacourte A, Buée L. Tau protein as a differential biomarker of tauopathies. *Biochimica et Biophysica Acta* 2005;1739:179-197.
22. Andreadis A, Wagner BK, Broderick JA, Kosik KS. A tau promoter region without neuronal specificity. *J Neurochem* 1996;66:2257-2263.

23. Heicklen-Klein A, Ginzburg I. Tau promoter confers neuronal specificity and binds Sp1 and AP-2. *J Neurochem* 2000;75:1408-1418.
24. Andreadis A, Brown WM, Kosik KS. Structure and novel exons of the human tau gene. *Biochemistry* 1992;31:10626-10633.
25. Rademakers R, Cruts M, van Broeckhoven C. The role of tau (MAPT) in frontotemporal dementia and related tauopathies. *Human Mutation* 2004;24:277-295.
26. Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* 1989;3:519-526.
27. Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, Ulrich J, Crowther RA. Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *EMBO J* 1989;8:393-399.
28. Brandt R, Leger J, Lee G. Interaction of tau with the neural plasma membrane mediated by tau's amino-terminal projection domain. *J Cell Biol* 1995;131:1327-1340.
29. Hirokawa N, Shiomura Y, Okabe S. Tau proteins: the molecular structure and mode of binding on microtubules. *J Cell Biol* 1988;107:1449-1459.
30. Harada A, Oguchi K, Okabe S, Kuno J, Terada S, Ohshima T, Sato-Yoshitake R, Takei Y, Noda T, Hirokawa N. Altered microtubule organization in small-calibre axons of mice lacking tau protein. *Nature* 1994;369:488-491.

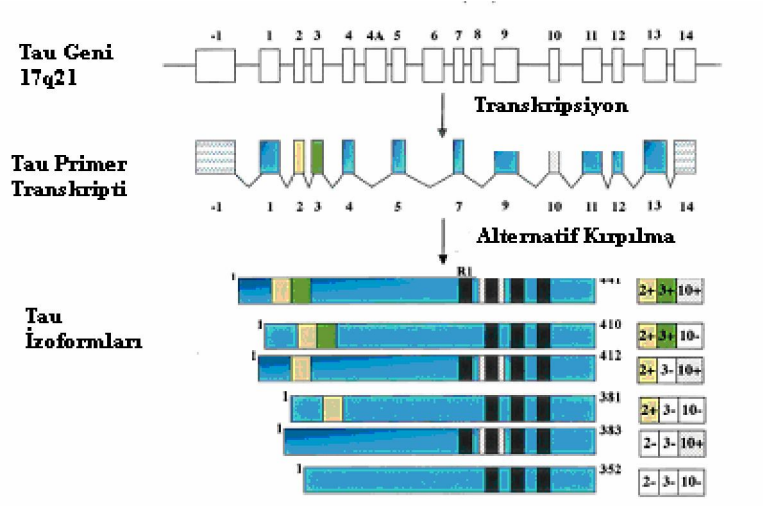
31. Dawson HN, Ferreira A, Eyster MV, Ghoshal N, Binder LI, Vitek MP. Inhibition of neuronal maturation in primary hippocampal neurons from tau deficient mice. *J Cell Sci* 2001;114:1179-1187.
32. Haltiwanger RS, Busby S, Grove K, Li S, Mason D, Medina L, Moloney D, Philipsberg G, Scartozzi R. O-glycosylation of nuclear and cytoplasmic proteins: regulation analogous to phosphorylation? *Biochem Biophys Res Commun* 1997;231:237-242.
33. Kreppel LK, Blomberg MA, Hart GW. Dynamic glycosylation of nuclear and cytosolic proteins. *J Biol Chem* 1997;272:9308-9315.
34. Kamemura K, Hart GW. Dynamic interplay between O-glycosylation and O-phosphorylation of nucleocytoplasmic proteins: a new paradigm for metabolic control of signal transduction and transcription. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2003;73:107-136.
35. Dong DL, Xu ZS, Hart GW, Cleveland DW. Cytoplasmic O-GlcNAc modification of the head domain and the KSP repeat motif of the neurofilament protein neurofilament-H. *J Biol Chem* 1996;271:20845-20852.
36. Lovestone S, Reynolds CH. The phosphorylation of tau: a critical stage in neurodevelopment and neurodegenerative processes. *Neurosci* 1997;78:309-324.
37. Seubert P, Mawal-Dewan M, Barbour R, Jakes R, Goedert M, Johnson GV, Litsky JM, Schenk D, Lieberburg L, Trojanowski JQ. Detection of phosphorylated Ser262 in fetal tau, adult tau and paired helical filament tau. *J Biol Chem* 1995;270:18917-18922.

38. Goedert M, Hasegawa M, Jakes R, Lawler S, Cuenda A, Cohen P. Phosphorylation of microtubule-associated protein tau by stress-activated protein kinases. *FEBS Lett* 1997;409:57-62.
39. Hayashi S, Toyoshima Y, Hasegawa M, Umeda Y, Wakabayashi K, Tokiguchi S, Iwatsubo T, Takahashi H. Late-onset frontotemporal dementia with a novel exon 1 (Arg5His) tau gene mutation. *Ann Neurol* 2002;51:525-530.
40. Hasegawa M, Smith MJ, Iijima M, Tabira T, Goedert M. FTDP-17 mutations N279K and S305N in tau produce increased splicing of exon 10. *FEBS Lett* 1999;443:93-96.
41. Jiang Z, Cote J, Kwon JM, Goate AM, Wu JY. Aberrant splicing of tau pre-mRNA caused by intronic mutations associated with the inherited dementia frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17. *Mol Cell Biol* 2000;20:4036-4048.
42. Janssen JC, Warrington EK, Morris HR, Lantos P, Brown J, Revesz T, Wood N, Khan MN, Cipolotti L, Fox NC, Rossor MN. Clinical features of frontotemporal dementia due to the intronic tau 10(+16) mutation. *Neurology* 2002;58:1161-1168.
43. Hutton M. Missense and splice site mutations in tau associated with FTDP-17: multiple pathogenic mechanisms. *Neurology* 2001;56:S21-S25.
44. Poorkaj P, Grossman M, Steinbart E, Payami H, Sdaovnick A, Nochlin D, Tabira T, Trojanowski JQ, Borson S, Galasko D, Reich S, Quinn B, Schellenberg G, Bird TD. Frequency of tau gene mutations in familial and sporadic cases of non-Alzheimer dementia. *Arch Neurol* 2001;58:383-387.

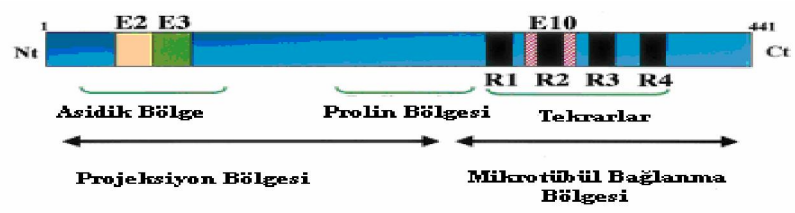
45. Grover A, Houlden H, Baker M, Adamson J, Lewis J, Prihar G, Pickering-Brown S, Duff K, Hutton M. 5' Splice site mutations in tau associated with the inherited dementia FTDP-17 affect a stem-loop structure that regulates alternative splicing of exon 10. *J Biol Chem* 1999;274:15134-15143.
46. Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, Farlow MR, Klug A, Ghetti B. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:7737-7741.
47. Varani L, Hasegawa M, Spillantini MG, Smith MJ, Murrell JR, Ghetti B, Klug A, Goedert M, Varani G. Structure of tau exon 10 splicing regulatory element RNA and destabilization by mutations of frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17, *Proc Natl Acad USA* 1999;96:8229-8234.
48. Hasegawa M, Smith MJ, Goedert M. Tau proteins with FTDP-17 mutations have a reduced ability to promote microtubule assembly. *FEBS Lett* 1998;437:207-210.
49. Spillantini MG, van Swieten JC, Goedert M. Tau gene mutations in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). *Neurogenetics* 2000;2:193-205.
50. Yen S, Easson C, Nacharaju P, Hutton M, Yen SH. FTDP-17 tau mutations decrease the susceptibility of tau to calpain 1 digestion. *FEBS Lett* 1999;461:91-95.
51. Chiti F, Stefani M, Taddei N, Ramponi G, Dobson CM. Rationalization of the effects of on peptide and protein aggregation rates. *Nature* 2003;424:805-808.
52. Conrad C, Andreadis A, Trojanowski JQ, Dickson DW, Kang D, Chen X, Wiederholt W, Hansen L, Masliah E, Thal LJ, Katzman R, Xia Y, Saitoh T.

- Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1997;41:277-281.
53. Oliva R, Tolosa E, Ezquerro M, Molinuevo JL, Valdeoriola F, Burguera J, Calopa M, Villa M, Ballesta F. Significant changes in the tau A0 and A3 alleles in progressive supranuclear palsy and improved genotyping by silver detection. *Arch Neurol* 1998;55:1122-1124.
54. Bennett P, Bonifati V, Bonuccelli U, Colosimo C, de Mari M, Fabbrini G, Marconi R, Meco G, Nicholl DJ, Stocchi F, Vanacore N, Vieregge P, Williams AC. Direct genetic evidence for involvement of tau in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1998;51:982-985.
55. Morris HR, Janssen JC, Bandmann O, Daniel SR, Rossor MN, Lees AJ, Wood NW. The tau gene A0 polymorphism in progressive supranuclear palsy and related neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999a; 66:665-667.
56. Higgins JJ, Golbe LI, de Biase A, Jankovic J, Factor SA, Adler RL. An extended 5'-tau susceptibility haplotype in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2000;55:1364-1367.
57. Hoenicka J, Perez M, Perez-Tur J, Barabash A, Godoy M, Vidal L, Astarloa R, Avila J, Nygaard T, de Yébenes JG. The tau gene A0 allele and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1999;1(2):1219-1225.
58. Baker M, Litvan I, Houlden H, Adamson J, Dickson D, Perez-Tur J, Hardy J, Lynch T, Bigio E, Hutton M. Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet* 1999;8(4):711-715.

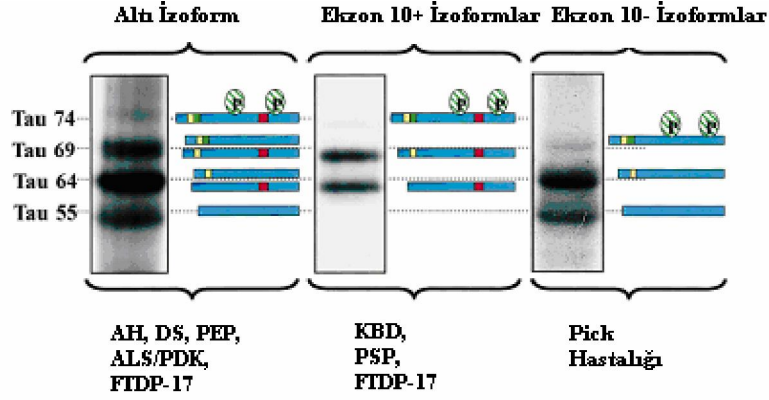
59. Morris HR, Khan MN, Janssen JC, Brown JM, Perez-Tur J, Baker M, Ozansoy M, Hardy J, Hutton M, Wood NW, Lees AJ, Revesz T, Lantos P, Rossor MN. The genetic and pathological classification of familial frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2001;58:1813-1816.
60. Houlden H, Baker M, Adamson J, Grover A, Waring S, Dickson D, Lynch T, Boeve B, Petersen RC, Pickering-Brown S, Owen F, Neary D, Craufurd D, Snowden J, Mann D, Hutton M. Frequency of tau mutations in three series of non-Alzheimer's degenerative dementia. *Ann Neurol* 1999;46:243-248.
61. Houlden H, Baker M, Morris HR, MacDonald N, Pickering-Brown S, Adamson J, Lees AJ, Rossor MN, Quinn NP, Kertesz A, Khan MN, Hardy J, Lantos PL, George-Hyslop P, Munoz DG, Mann D, Lang AE, Bergeron C, Bigio EH, Litvan I, Bhatia KP, Dickson D, Wood NW, Hutton M. Corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy share a common tau haplotype. *Neurology* 2001;56:1702-1706.
62. Conrad C, Vianna C, Freeman M, Davies P. Saitohin, a novel putative gene in the tau locus. *Proc Natl Acad USA* 2002;99:7751-7756.
63. de Silva R, Hope A, Pittman A, Weale ME, Morris HR, Wood NW, Lees AJ. Strong association of the saitohein gene Q7 variant with progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2003;61:407-409.



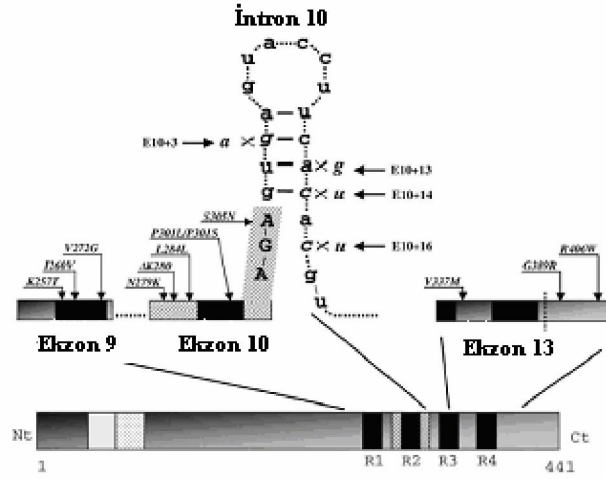
ekil 1. Tau geni, transkripsiyon sonrası oluşan primer transkript ve alternatif kırılma sonrası sentezlenen altı farklı tau protein izoformu.(1)



ekil 2. En uzun tau izoformu üzerinde projeksiyon ve mikrotübül bağlanma bölgeleri.(1)



ekil 3. Patolojik tau elektroforez profilleri ve buna ba lı olarak bazı taupatilerin sınıflandırılması.(1)



ekil 4. ntron 10'da bulunan stem-loop yapısı; bu yapıyı, dolayısıyla alternatif kırılmayı etkileyen ekzonik ve intronik mutasyonlar; ve ekzon 9, 12, 13'de görülen mutasyonların bazıları.(1)

Tablo 1. FTDP-17'ye neden olan tau mutasyonlarının bazıları.(25)

Mutasyon	Lokasyon	Agregat	zoform
R5H	Ekzon 1	gliyal	4R
R5L	Ekzon 1	nöronal	4R+3R
K257T	Ekzon 9	nöronal	3R>4R
L266V	Ekzon 9	nöronal/gliyal	3R+4R
G272V	Ekzon 9	nöronal	3R+4R
I260V	Ekzon 9	?	?
N279K	Ekzon 10	nöronal/gliyal	4R
K280	Ekzon 10	?	?
L284L	Ekzon 10	nöronal	4R?
N296H	Ekzon 10	nöronal/gliyal	4R
N296N	Ekzon 10	nöronal/gliyal	4R
N296	Ekzon 10	?	?
P301L	Ekzon 10	nöronal	4R
P301S	Ekzon 10	nöronal	4R
S305N	Ekzon 10	nöronal	4R
S305S	Ekzon 10	nöronal	4R
+3	ntron 10	nöronal/gliyal	4R
+11	ntron 10	nöronal/gliyal	4R
+12	ntron 10	nöronal/gliyal	4R
+13	ntron 10	nöronal/gliyal	4R
+14	ntron 10	nöronal/gliyal	4R
+16	ntron 10	nöronal/gliyal	4R
+19	ntron 10	?	3R>>4R
+29	ntron 10	?	3R>>4R
+33	ntron 10	?	?
L315R	Ekzon 11	?	?
S320F	Ekzon 11	nöronal	?
V337M	Ekzon 12	nöronal	3R+4R
E342V	Ekzon 12	nöronal	4R
S352V	Ekzon 12	nöronal	?
K369I	Ekzon 12	nöronal/gliyal	3R+4R
G389R	Ekzon 13	nöronal	4R>3R
R406W	Ekzon 13	nöronal	3R+4R