

Bölüm 7

ALZHEIMER HASTALIĞININ TANI VE TEDAVİSİNDE MİRNA'LARIN ÖNEMİ

Orçun AVŞAR¹

1. GİRİŞ

Demansın en sık sebebi olan Alzheimer Hastalığı (AH), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından öncelikli küresel halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmıştır. AH, beyin hücrelerinin ölümünün hafıza kaybına, bilişsel gerilemeye ve sonrasında demansa neden olduğu ciddi bir nörolojik hastalıktır. Alzheimer Hastalığı ile ilgili ilk vaka 1907 yılında Alman psikiyatrist ve nöropatolog olan Alois Alzheimer tarafından rapor edilmiştir (Şekil 1'de) [1, 2]. AH nöropatolojisi; beyinde amiloid plakların birikmesi, nörofibriler yumakların varlığı (tau proteinlerince zengin), sinaptik kayıp ve seçici nöron ölümü (nöronal dejenerasyon) ile karakterizedir. Beta-amiloid prekürsör proteini (APP)'nin beta-sekretaz ve gama-sekretaz enzimleri tarafından parçalanması sonucu anormal ekstrasellüler amiloid-beta peptidleri oluşarak amiloid plaklar meydana gelmektedir. Diğer taraftan, nörofibriler yumaklar ise hücre içindeki hiper-fosforillenmiş tau proteinleri ile ilişkilidir. Bahsi geçen hiper-fosforilasyon, normal tau proteinleri ile mikrotübül oluşumunu engellemektedir [3]. Artmış fosforilasyon ve asetilasyon gibi anormal post-translasyonel modifikasyonları taşıyan tau proteinleri agregatlar oluşturarak nörofibriler yumakları meydana getirmektedir. Tau proteinlerinin Alzheimer hastalığının progresyonundaki rolü net olmamasına rağmen bu proteinlerin içerdiği modifikasyonların tau proteininin yanlış katlanmasına ve sonrasında nörotransmisyonu bozabileceği fikri güçlenmiştir [4]. AH, toplam beyin büyüklüğünün azalmasına neden olmaktadır ve beyin dokusu giderek daha az hücreye ve bağlantıya sahip olmaktadır [5]. AH, çok sayıda hücre tipini ve hücre yolacağı içeren multifaktöryel bir hastalıktır. A β peptid agregatları; mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, oksidatif hasar, lipid fonksiyon bozukluğu, sinaptik fonksiyon bozukluğu, aşırı kalsiyum akışı, apoptozis, anormal nörogenez ve nöroinflamasyon gibi yollarda etkili olmaktadır [4]. Ek olarak, A β 'nin nöronlar dışındaki hücre tipleri ile de karmaşık etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin, mikroglia

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Fen-Edebiyat Fakültesi, Hitit Üniversitesi, orcunavsar@hitit.edu.tr

miRNA'lar beyinde özellikle nöronlarda eksprese edilmektedir ve nöronal farklılaşma, sinaptogenez, plastisite süreçlerinde önemli rollere sahiptir. miRNA'lar, birçok dokuda, özellikle kanda çok kolay belirlenebildikleri için klinik açıdan önemli biyobelirteç olma potansiyeline sahiptirler. Bugüne kadar tanımlanan birçok miRNA'nın Alzheimer hastalığında etkili olduğu gösterilmiştir.

Alzheimer hastalığını çok daha erken bir aşamada teşhis etmenin bir yolu, hastaların periferik dolaşımındaki bazı belirteçlerin anormal seviyelerini tarayıp tespit etmektir. Elde edilen kanıtlar; serum, plazma, serebrospinal sıvı, idrar gibi biyolojik sıvılarda miRNA'ların taranarak AH teşhisinin konabileceğini göstermektedir. Böylelikle, AH invaziv olmayan bir yöntemle kolay şekilde teşhis edilebilecektir. Mevcut veriler, miRNA'ların Alzheimer hastalığında hem biyobelirteç hem de terapötik olarak kullanılabileceğini göstermektedir. miRNA'ların profillemesi çalışmaları, AH ile ilişkili miRNA'ların tanımlanmasını sağlamaktadır.

miRNA'lar buzdağının görünen kısmıdır ve küçük nükleolar RNA'lar (snoRNA'lar), piwi-etkileşimli RNA'lar (pi-RNA'lar), Y RNA'lar, sirküler RNA'lar (circRNA'lar) gibi RNA'lar da miRNA'lar gibi nörodejeneratif hastalıklarda etkilidirler. Örneğin sirküler RNA (circRNA) gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bu yüzden, miRNA'lar ile birlikte diğer kodlama yapmayan RNA'ların da yeni araştırmalarda dikkate alınması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 2018;25:59-70.
2. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's disease: Past, present and future. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2017;23:818-831.
3. Kumar P, Dezzo Z, MacKenzie C, et al. Circulating miRNA biomarkers for Alzheimer's disease. *Plos One*. 2013;29:e69807.
4. Maoz R, Garfinkel BP, Soreq H. Alzheimer's disease and ncrRNAs. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2017;978:337-361.
5. Bhushan I, Kour M, Kour G, et al. Alzheimer's disease: Causes and treatment-A review. *Annals of Biotechnology*, 2018;1:1002.
6. Hickman SE, Allison EK, El Khoury J. Microglial dysfunction and defective -amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice. *J Neurosci*, 2008;28:8354-60
7. Thies W, Bleiler L. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*, 2013;9:208-245.
8. Povova J, Ambroz P, Bar M, et al. Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: A review. *Biomed Papers of Medical Faculty of University Palacky, Olomouc, Czech Republic*, 2012;156:108-114.
9. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2006;29:387-403.
10. Grill JD, Cummings JL. Novel targets for Alzheimer's disease treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2010;10:711-728.
11. Mehta PD, Pirttila T, Mehta SP, et al. Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid beta proteins 1-40 and 1-42 in Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2000;57:100-5.

12. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka S, et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Archives of neurology*. 2009;66:382–9.
13. Zampetaki A, Willeit P, Drozdov I, et al. Profiling of circulating microRNAs: from single biomarkers to re-wired networks. *Cardiovascular Research*. 2012;93:555–562.
14. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of posttranscriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nature Reviews Genetics*. 2008;9:102–114.
15. Lu M, Zhang Q, Deng M, et al. An analysis of human microRNA and disease associations. *PLoS ONE*. 2008;3:e3420.
16. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2006;6:259–69.
17. Vickers KC, Palmisano BT, Shoucri BM, et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by highdensity lipoproteins. *Nature Cell Biology*. 2011;13:423–433.
18. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, et al. The MicroRNA Spectrum in 12 Body Fluids. *Clinical Chemistry*, 2010;56:1733–1741.
19. Michael A, Bajracharya SD, Yuen PS, et al. Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers. *Oral diseases*, 2010;16:34–8.
20. Wang K, Zhang S, Weber J, et al. Export of microRNAs and microRNA-protective protein by mammalian cells. *Nucleic Acids Research*, 2010;38:7248–59.
21. Lee WJ, Moon J, Jeon D, et al. Possible epigenetic regulatory effect of dysregulated circular RNAs in Alzheimer's disease model. *Scientific Reports*, 2019;9:11956.
22. Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10:698–712.
23. Abramov AY, Canevari L, Duchen MR. β -amyloid peptides induce mitochondrial dysfunction and oxidative stress in astrocytes and death of neurons through activation of NADPH oxidase. *J Neurosci*. 2004;24:565–75.
24. Glinsky GV. An SNP-guided microRNA map of fifteen common human disorders identifies a consensus disease phenocode aiming at principal components of the nuclear import pathway. *Cell Cycle*, 2008;7:2570–83.
25. Delay C, Calon F, Mathews P, et al. Alzheimer-specific variants in the 3'UTR of Amyloid precursor protein affect microRNA function. *Molecular Neurodegeneration*, 2011;6:70.
26. Yang L-B, Lindholm K, Yan R, et al. Elevated β -secretase expression and enzymatic activity detected in sporadic Alzheimer disease. *Nature Medicine*, 2003;9:3–4.
27. Zong Y, Wang H, Dong W, et al. miR-29c regulates BACE1 protein expression. *Brain Res*. 2011;1395:108–15.
28. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011;1:a006189.
29. Ballatore C, Lee VM-Y, Trojanowski JQ. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease related disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 2007;8:663–72.
30. Schonrock N, Gotz J. Decoding the non-coding RNAs in Alzheimer's disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2012;69:3543–59.
31. Dickson JR, Kruse C, Montagna DR, et al. Alternative polyadenylation and miR-34 family members regulate tau expression. *J Neurochem*. 2013;127:739–49.
32. Smith PY, Hernandez-Rapp J, Jolivet F, et al. miR-132/212 deficiency impairs tau metabolism and promotes pathological aggregation in vivo. *Hum Mol Genet*. 2015;24:6721–35.
33. Santa-Maria I, Alaniz ME, Renwick N, et al. Dysregulation of microRNA-219 promotes neurodegeneration through post-transcriptional regulation of tau. *J Clin Invest*. 2015;125:681–6.
34. Buée L, Bussi ere T, Bu e-Scherrer V, Delacourte A, et al. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Rev*. 2000;33:95–130.
35. Han X. Multi-dimensional mass spectrometry-based shotgun lipidomics and the altered lipids at the mild cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 1801;2010:774–83.

36. Frisardi V, Panza F, Seripa D, et al. Glycerophospholipids and glycerophospholipid-derived lipid mediators: a complex meshwork in Alzheimer's disease pathology. *Prog Lipid Res.* 2011;50:313–30.
37. H, Upadhye A, Chan C. Inhibition of serine palmitoyltransferase reduces Abeta and tau hyperphosphorylation in a murine model: a safe therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2013;34:2037–51.
38. Heneka MT, Carson MJ, Khoury JE, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14:388–405.
39. Altavilla D, Guarini S, Bitto A, et al. Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway reduces NF-kappaB activation, blunts TNF-alpha production, and protects against splanchic artery occlusion shock. *Shock.* 2006;25:500–6.
40. Bhattacharjee S, Zhao Y, Lukiw WJ. Deficits in the miRNA-34a-regulated endogenous TREM2 phagocytosis sensor-receptor in Alzheimer's disease (AD); an update. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:116.
41. Guedes JR, Custodia CM, Silva RJ, et al. Early miR-155 upregulation contributes to neuroinflammation in Alzheimer's disease triple transgenic mouse model. *Human Molecular Genetics,* 2014;23:6286–301.
42. Song J, Lee JE. miR-155 is involved in Alzheimer's disease by regulating T lymphocyte function. *Frontiers in Aging Neuroscience,* 2015;7:61.
43. Dubois B, Padovani A, Scheltens P, et al. Timely diagnosis for Alzheimer's disease: a literature review on benefits and challenges. *Journal of Alzheimers Disease,* 2015;49:617–31.
44. Lau P, Sala Frigerio C, De Strooper B. Variance in the identification of microRNAs deregulated in Alzheimer's disease and possible role of lincRNAs in the pathology: the need of larger datasets. *Ageing Research Reviews,* 2014;17:43–53.
45. Chen JJ, Yang G, Yan QQ, et al. Exosome-encapsulated microRNAs as promising biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience,* 2019 (baskıda).
46. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet,* 2006;367:1057–1065.
47. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA,* 2004;291:317–324.
48. Sabbagh MN, Shah F, Reid RT, et al. Pathologic and nicotinic receptor binding differences between mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and normal aging. *Archives of Neurology,* 2006;63:1771–1776.
49. Sternfeld F, Carling RW, Jelley RA, et al. Selective, orally active gamma-aminobutyric acid alpha5 receptor inverse agonists as cognition enhancers. *Journal of Medicinal Chemistry,* 2004;47:2176–2179.
50. Fontana DJ, Daniels SE, Wong EH, et al. The effects of novel, selective 5- hydroxytryptamine (5-HT)₄ receptor ligands in rat spatial navigation. *Neuropharmacology,* 1997;36:689–696.
51. Da Silva Costa V, Duchatelle P, Boulouard M, et al. Selective 5-HT₆ receptor blockade improves spatial recognition memory and reverses age-related deficits in spatial recognition memory in the mouse. *Neuropsychopharmacology,* 2009;34:488–500.
52. Tully T, Bourtchouladze R, Scott R, et al. Targeting the CREB pathway for memory enhancers. *Nature Reviews Drug Discovery,* 2003;2:267–277.
53. Puzzo D, Staniszewski A, Deng SX, et al. Phosphodiesterase 5 inhibition improves synaptic function, memory, and amyloid-beta load in an Alzheimer's disease mouse model. *Journal of Neuroscience,* 2009;29:8075–8086.
54. Wijesekara N, Gonçalves RA, De Felice FG, et al. Impaired peripheral glucose homeostasis and Alzheimer's disease. *Neuropharmacology,* 2018;136:172-181.
55. Rusek M, Pluta R, Ulamek-Kozioł M, et al. Ketogenic diet in Alzheimer's diet. *International Journal of Molecular Sciences,* 2019;20.

Güncel Nöroloji ve Nöroşirürji Çalışmaları II

56. Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, et al. The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 2016;537:50–6.
57. Pereira PA, Tomas JF, Queiroz JA, et al. Recombinant pre-miR-29b for Alzheimer's disease therapeutics. *Scientific Reports*, 2016;6:19946.
58. Parsi S, Smith PY, Goupil C, et al. Preclinical evaluation of miR-15/107 family members as multifactorial drug targets for Alzheimer's disease. *Mol Therapy Nucl Acids*.2015;4:e256.
59. Dubois B, Padovani A, Scheltens P, et al. Timely diagnosis for Alzheimer's disease: a literature review on benefits and challenges. *J Alzheimers Dis*. 2015;49:617–31.