

BÖLÜM 11

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA METALLOTİYONEİNLERİN ROLÜ VE TERAPÖTİK POTANSİYELİ

Hande YÜCE ¹
Yasemin BERBEROĞLU²
Songül ÜNÜVAR³

1.GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıklar, dünya genelinde yaşlanan nüfusla birlikte giderek artan prevalansları ve sağlık sistemi üzerinde oluşturdıkları ekonomik yük nedeniyle küresel halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir. Nörodejeneratif hastalıklar, metabolik veya toksik hastalıklarda görülen yaygın ve sabit nöron kaybından farklı olarak, belirli nöron gruplarının zamanla kademeli ve seçici olarak kaybolmasıyla ortaya çıkarak belirli fonksiyonel sistemlerin bozulmasına yol açar.

Geleneksel tanımlar bu hastalıkları nörodejenerasyon ve akson kaybı üzerinden açıklarken son yıllarda yapılan moleküler, biyokimyasal ve patolojik çalışmalar nörodejeneratif hastalıkların tanımını önemli ölçüde genişletmiştir. Böylelikle sadece akson ve nöron kaybı ile sınırlı olmadığı oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, metal homeostazının bozulması ve kronik nöro-inflamasyon süreçlerinin de hastalık gelişiminde rol aldığı görülmüştür (1, 2). Oksidatif stres, nöroinflamasyon ve metal homeostazındaki değişiklikler sinaptik işlevlerin bozulmasına ve nöron ölümüne yol açmaktadır. Bununla birlikte aktive olmuş mikrogliya ve astrositlerin neden olduğu kronik nöro-inflamasyon ise pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı sonucunda nöral hasara neden olmaktadır. Ayrıca demir, bakır ve

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji AD.,
hande.yuce@inonu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-2907-2019

² Arş. Gör., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Biyofizik AD.,
yasemins@pau.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-4226-674X

³ Prof. Dr., İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya AD.
songul.unuvar@inonu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-8454-490X

masyonun baskılanmasında ve protein agregasyonunun önlenmesinde çok yönlü işlevlere sahiptir. Gelecekte metalloitiyoneinleri hedef alan yaklaşımlar sayesinde nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde hastalık prognozunun yavaşlatılması ve hastaların yaşam kalitesinin artması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kovacs GG. Current Concept of Neurodegenerative Diseases. *Eur Med J* 1: 10–11, 2014.
2. H. Peden A, W. Ironside J. Molecular Pathology in Neurodegenerative Diseases. *Curr Drug Targets* 13: 1548–1559, 2012. doi: 10.2174/138945012803530134.
3. Wang Y, Xu E, Musich PR, Lin F. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and the potential countermeasure. *CNS Neurosci Ther* 25: 816–824, 2019. doi: 10.1111/CNS.13116.
4. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 9: a028035, 2017. doi: 10.1101/CSHPERSPECT.A028035.
5. Barnham KJ, Masters CL, Bush AI. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat Rev Drug Discov* 3: 205–214, 2004. doi: 10.1038/NRD1330;KWRD.
6. Voet S, Srinivasan S, Lamkanfi M, Loo G van. Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *EMBO Mol Med* 11: 10248, 2019. doi: 10.15252/EMMM.201810248.
7. Krężel A, Maret W. The Bioinorganic Chemistry of Mammalian Metallothioneins. *Chem Rev* 121: 14594–14648, 2021. doi: 10.1021/ACS.CHEMREV.1C00371.
8. Margoshes M, Vallee BL. A CADMIUM PROTEIN FROM EQUINE KIDNEY CORTEX. *J Am Chem Soc* 79: 4813–4814, 2002. doi: 10.1021/JA01574A064.
9. Dhundasi SA. Metal Toxicity: A Least Explored Environmental Problem. *Al Ameen J Med Sci* , 2009.
10. Dziegiel P, Pula B, Kobierzycki C, Stasiolek M, Podhorska-Okolow M. Metallothioneins: Structure and Functions. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 218: 3–20, 2016. doi: 10.1007/978-3-319-27472-0_2.
11. Leal MFC, Catarino RIL, Pimenta AM, Souto MRS. The influence of the biometals Cu, Fe, and Zn and the toxic metals Cd and Pb on human health and disease . *Trace Elem Electrolytes* 40: 1–22, 2023. doi: 10.5414/TE500038.
12. Coyle P, Philcox JC, Carey LC, Rofe AM. Metallothionein: The multipurpose protein. *Cell Mol Life Sci* 59: 627–647, 2002. doi: 10.1007/S00018-002-8454-2/METRICS.
13. Vašák M. Advances in metallothionein structure and functions. *J Trace Elem Med Biol* 19: 13–17, 2005. doi: 10.1016/J.JTEMB.2005.03.003.
14. Vašák M, Hasler DW. Metallothioneins: new functional and structural insights. *Curr Opin Chem Biol* 4: 177–183, 2000. doi: 10.1016/S1367-5931(00)00082-X.
15. Zangger K, Öz G, Haslinger E, Kunert O, Armitage IM. Nitric oxide selectively releases metals from the N-terminal domain of metallothioneins: potential role at inflammatory sites. *FASEB J* 15: 1303–1305, 2001. doi: 10.1096/FJ.00-0641FJE.
16. Dzie P. Expression of Metallothioneins in Tumor Cells. *Pol J Pathol* 55: 3–12, 2004.
17. Petering DH, Zhu J, Krezoski S, Meeusen J, Kiekenbush C, Krull S, Speicher T, Dughish M. Apo-metallothionein emerging as a major player in the cellular activities of metallothionein. *Exp Biol Med* 231: 1528–1534, 2006. doi: 10.1177/153537020623100912/PDF.
18. Korkola NC, Stillman MJ. Structural motifs in the early metallation steps of Zn(II) and Cd(II) binding to apo-metallothionein 1a. *J Inorg Biochem* 251: 112429, 2024. doi: 10.1016/J.JINORG-BIO.2023.112429.
19. Palmiter RD. The elusive function of metallothioneins. *Proc Natl Acad Sci* 95: 8428–8430, 1998. doi: 10.1073/PNAS.95.15.8428.
20. Thirumoorthy N, Shyam Sunder A, Manisenthil Kumar KT, Senthil kumar M, Ganesh GNK, Chatterjee M. A review of metallothionein isoforms and their role in pathophysiology. *World J Surg Oncol* 9: 1–7, 2011. doi: 10.1186/1477-7819-9-54/FIGURES/2.

21. Tokuda E, Ono SI, Ishige K, Naganuma A, Ito Y, Suzuki T. Metallothionein proteins expression, copper and zinc concentrations, and lipid peroxidation level in a rodent model for amyotrophic lateral sclerosis. *Toxicology* 229: 33–41, 2007. doi: 10.1016/J.TOX.2006.09.011.
22. Bogumil R, Faller P, Binz PA, Vasak M, Charnock JM, Garner CD. Structural characterization of Cu(I) and Zn(II) sites in neuronal-growth-inhibitory factor by extended X-ray absorption fine structure (EXAFS). *Eur J Biochem* 255: 172–177, 1998. doi: 10.1046/J.1432-1327.1998.2550172.X.
23. Barnham KJ, Bush AI. Metals in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Curr Opin Chem Biol* 12: 222–228, 2008. doi: 10.1016/J.CBPA.2008.02.019.
24. Dallinger R, Berger B, Hunziker P, Kägi JHR. Metallothionein in snail Cd and Cu metabolism [7]. *Nature* 388: 237–238, 1997. doi: 10.1038/40785;KWRD.
25. Palacios Ö, Pérez-Rafael S, Pagani A, Dallinger R, Atrian S, Capdevila M. Cognate and noncognate metal ion coordination in metal-specific metallothioneins: The Helix pomatia system as a model. *J Biol Inorg Chem* 19: 923–935, 2014. doi: 10.1007/S00775-014-1127-4/FIGURES/7.
26. Beil A, Jurt S, Walser R, Schönhut T, Güntert P, Palacios Ö, Atrian S, Capdevila M, Dallinger R, Zerbe O. The Solution Structure and Dynamics of Cd-Metallothionein from Helix pomatia Reveal Optimization for Binding Cd over Zn. .
27. Babula P, Masarik M, Adam V, Eckschlagler T, Stiborova M, Trnkova L, Skutkova H, Provaznik I, Hubalek J, Kizek R. Mammalian metallothioneins: properties and functions. *Metallomics* 4: 739–750, 2012. doi: 10.1039/C2MT20081C.
28. Ogushi S, Kimura T. The Difference in Zinc Concentrations Required for Induction among Metallothionein Isoforms Can Be Explained by the Different MTF1 Affinities to MREs in Its Promoter. *Int J Mol Sci* 2023, Vol 24, Page 283 24: 283, 2022. doi: 10.3390/IJMS24010283.
29. Cheng Y, Zhao Y, Chen C, Zhang F. Metallothionein and neurodegenerative diseases. .
30. Ayton S, Lei P, Bush AI. Metallostasis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 62: 76–89, 2013. doi: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2012.10.558.
31. Yu WH, Lukiw WJ, Bergeron C, Niznik HB, Fraser PE. Metallothionein III is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res* 894: 37–45, 2001. doi: 10.1016/S0006-8993(00)03196-6.
32. Waller R, Murphy M, Garwood CJ, Jennings L, Heath PR, Chambers A, Matthews FE, Brayne C, Ince PG, Wharton SB, Simpson JE. Metallothionein-I/II expression associates with the astrocyte DNA damage response and not Alzheimer-type pathology in the aging brain. *Glia* 66: 2316–2323, 2018. doi: 10.1002/GLIA.23465.
33. Hidalgo J, Penkowa M, Espejo C, Martínez-Cáceres EM, Carrasco J, Quintana A, Molinero A, Florit S, Giral M, Ortega-Aznar A. Expression of metallothionein-I, -II, and -III in Alzheimer disease and animal models of neuroinflammation. *Exp Biol Med* 231: 1450–1458, 2006. doi: 10.1177/153537020623100902/PDF.
34. Miyazaki I, Asanuma M. Multifunctional Metallothioneins as a Target for Neuroprotection in Parkinson's Disease. *Antioxidants* 2023, Vol 12, Page 894 12: 894, 2023. doi: 10.3390/ANTIOX12040894.
35. Ebadi M, Sharma SK, Ghafourifar P, Brown-Borg H, El ReFaey H. Peroxynitrite in the Pathogenesis of Parkinson's Disease and the Neuroprotective Role of Metallothioneins. *Methods Enzymol* 396: 276–298, 2005. doi: 10.1016/S0076-6879(05)96024-2.
36. Haliza N, Najib M, Yahaya MF, Das S, Seong &, Teoh L, Fairuz Yahaya M, Lin Teoh S. The effects of metallothionein in paraquat-induced Parkinson disease model of zebrafish. *Int J Neurosci* 133: 822–833, 2023. doi: 10.1080/00207454.2021.1990916.
37. Murakami S, Miyazaki I, Sogawa N, Miyoshi K, Asanuma M. Neuroprotective effects of metallothionein against rotenone-induced myenteric neurodegeneration in parkinsonian mice. *Neurotox Res* 26: 285–298, 2014. doi: 10.1007/S12640-014-9480-1/FIGURES/10.
38. Puttaparthi K, Elliott JL. Non-neuronal induction of immunoproteasome subunits in an ALS model: Possible mediation by cytokines. *Exp Neurol* 196: 441–451, 2005. doi: 10.1016/J.EXP-NEUROL.2005.08.027.
39. Hozumi I, Asanuma M, Yamada M, Uchida Y. Metallothioneins and Neurodegenerative Diseases. *J Heal Sci* 50: 323–331, 2004. doi: 10.1248/JHS.50.323.