
Alzheimer Hastalığı ve Genetik

Uz. Dr. Bijen NAZLIEL*

Alzheimer hastalığı (AD) kompleks genetik bir hastalıktır. Erken başlangıçlı ailelerde mendelian bir geçiş görülse de geç başlangıçlı (>60) hastalarda genetiğin rol oynayıp oynamadığı tartışmalıdır. AD'nin etiolojisinde genetik faktörlerin rol aldığını gösteren en çarpıcı bulgu otozomal dominant geçişin mevcut olduğunu gösteren bireylerin saptanmasıyla ortaya konmuştur (Nee 1983). 30 yaşın üzerindeki tüm Down sendromlu olgulardaki nöropatoloji, 21. kromozomun uzun kolundaki AD markerlarının genetik bağlantısını belirlemeye yönlendirmiştir. Aynı zamanda beta amiloid prekürsör proteini kodlayan gen, 21. kromozomun aynı bölgesine klonlanmış ve lokalize edilmiştir (St-George-Hyslop ve ark. 1987).

AD patogenezinin sorumlu olduğu düşünülen ikinci gen APO E'dir. Bu proteinin beyin omurilik sıvısında β A'ya bağlı bulunduğu ve Alzheimer'li beyinlerde senil plak ve nörofibriler yumaklara kolonize olduğu gösterilmiştir (Clark ve Goate 1993). APO E geni kromozom 19q13.2'de kümelenen apolipoprotein geninin bir parçasıdır. Geç başlangıçlı Alzheimer ailelerinde AD ile APO E'nin ϵ 4 alleli arasında güçlü bir birliktelik olduğu gösterilmiştir (Tanzi 1997).

1992'de erken başlangıçlı ailesel AD'nin 14. kromozomun uzun kolundaki markerlarla genetik bir bağlantısının olduğu gösterilmiştir. İlk bağlantı D14S52 ve D14S53 arasındaki 23cM bölgesine lokalize edilmiştir. Genetik markerların izolasyonu ile aday bölgenin D14S289 ve D14S61 arasında 6.4cM arasında lokalize edildiği belirtilmiştir. S182 ya da Presenilin 1 geni 476 aminoasitli 6-9 transmembran domainine sahip integral membran proteinini kodlar (Cruts 1995).

Şu güne kadar AD'nin genetik etiolojisinde yer aldığı düşünülen dört lokus tanımlanmıştır. Bunlar 21. kromozomdaki amiloid prekürsör protein, 14. kromozomdaki presenilin 1 (PS1) geni, 1. kromozomdaki presenilin 2 (PS2) ve 19. kromozomdaki APO E lokusudur. APO E'nin AD yatkınlığı oluşturduğu tarzındaki görüşler birçok ırk ve etnik grupta kabul görmüştür. APO E ϵ 4, riski artırıp başlangıç yaşını düşürür. Bu dört lokus (APP, PS1, PS2, APO E) Alzheimer hastalığının total genetik etiolojisinin yarısını oluşturur ve daha netleştirilmesi gereken AD odaklarının mevcut olduğunu düşündürür.

Ailesel Alzheimer hastalığı genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Hastalık fenotipik olarak başlangıç yaşına göre sınıflandırılır. Şu ana kadar 60 yaş altında olup erken başlangıçlı olan vakalarda sorumlu genlerin 1-14 ve 21. kromozomlara lokalize olduğu, 60 yaş üzerinde başlayanlarda ise

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

sorumlu genin 19. kromozom üzerinde lokalize olduğu gösterilmiştir (Glennner ve Wong 1984). Alzheimer hastalığında nöropatolojik değişikliklerden β A'nın depozisyonunun sorumlu olduğu bilinmektedir. Down sendromlu hastalarda artmış β -amiloid üretimi ile karşılaşılır ve bu kişilerin de zaman içinde AD benzeri nöropatolojik değişiklikler oluşturduğu görülür. Bunun 21. kromozom üzerinde β -amiloid prekürsör proteini kodlayan üç genin varlığı sonucu geliştiği bilinmektedir (Goate ve ark. 1991). AD'de β -amiloidin temel rolü APP geninin β A bölümündeki mutasyonların saptanmasından sonra netlik kazanmıştır ama APP mutasyonlarının ailesel Alzheimer hastalarının sadece küçük bir bölümünden (%2-3) sorumlu olduğu da bilinmektedir (Tanzi 1997). Erken başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığından 14. kromozom üzerindeki PS1 ve 1. kromozom üzerindeki PS2 genlerinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (Tanzi 1997). Hastalarda ve riskli taşıyıcıların plazma ve fibroblastlarında β A peptidinin daha uzun ve daha amiloidojenik formunun mevcut olduğu görülür (Scheuner 1996). Son genetik çalışmalar AD nöropatogenezinde APO E'nin önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. 19. kromozom üzerindeki APO E'nin kalıtımının geç başlangıçlı AD ile birlikte olduğu ve APO E ϵ 4'ü pozitif hastaların negatiflere oranla artmış amiloid depolanmalarına maruz kaldığı gösterilmiştir (Wasco 1995).

PRESENİLİN GENLERİ

14. kromozom üzerindeki PS ilk kez klasik "pozisyonel klonasyon" tekniği ile gösterilmiştir (Sherrington ve ark. 1995). 1. kromozom üzerindeki PS2 ise PS1 ile homolog olması nedeniyle izole edilmiş ve Volger-German ırkının bireylerinde mevcut olduğu gösterilmiştir (Levy-Lehad ve ark. 1995). PS1, PS2 ve APP'deki ailesel mutasyonların erken başlangıçlı ailesel AD'nin oluşumunda rol aldığı düşünülür. APP, PS1 ve PS2 mutasyonu göstermeyen erken başlangıçlı ailesel Alzheimer vakalarının varlığı en az bir erken başlangıçlı AD geninin bilinmediğini düşündürmektedir (Tanzi 1997).

Rat beyinlerinde yapılan insitu hibridizasyon analizleri PS1'in predominant olarak nöronlarda mevcut olduğunu göstermiştir. Hipokampal formasyon, serebellar granül hücre bölgeleri daha az oranda da korteks, striatum ve beyin sapının yük-

sek PS mesajı taşıdığı bilinir. Beyaz cevherdeki glianın saptanabilir oranda PS1 mRNA'ya sahip olmadığı gösterilmiştir ama koroid pleksus yüksek oranda PS1 mesajına sahiptir. İnsan temporal lobunda da PS1 ve PS2'nin insitu hibridizasyonu benzer paternler gösterir (Kovacs ve ark. 1996). AD bağımlı mutasyonların ailesel AD'yi nasıl oluşturduğu yönündeki patojenik mekanizma tam netlik kazanmamıştır. Şu ana kadar PS1'de 50 pedigrinde 30 patojenik misses mutasyonu ve 8 PS2 pedigrisinde 2 mutasyon saptanmıştır. PS1 ve PS2'nin her ikisinin de nükleer zarf, endoplazmik retikulum, golgi ve insan nöroglia hücrelerindeki H4'te veziküller boyama paterniyle uyumlu olarak saptandığı bildirilmiştir. Plazma membranında PS1 ya da PS2 boyamasına rastlanılmamıştır (Tanzi 1997).

Presenilinlerin fizyolojik rolleri tam bilinmese de çalışmalar hem PS1 hem de PS2'nin *Caenorhabditis elegans* proteinleri, SEL-12 ve SPE-4 ile homoloji paylaştığını göstermiştir. SEL-12 ve LIN-12 arasındaki etkileşimin natürü bilinmese de SEL-12, LIN-12 için koreseptör fonksiyonu görür ya da LIN-12'nin reseptör hareketleri ve resiklusunda rol alır (Levitan ve Greenwald 1995).

SPE-4'teki mutasyonlar fibröz-hücre membran organeli FB-MO'yu tahrip eder ve bu organelin de nematodda spermatid spermatogenezde proteinlerin nakledilmesinden sorumlu olduğu bilinir. *Caenorhabditis elegans* proteinleri ile PS1 ve PS2'nin benzerliği presenilinlerin de proteinlerin intrasellüler hareket ve resiklusunda rol aldığını düşündürür.

Bunların golgi endoplazmik retikulumundaki subsellüler dağılımı ve sekretuar veziküllerin varlığı bu olasılığı desteklemektedir. AB42/AB40 oranında artışa yol açan APP'deki ailesel AD mutasyonları APP'nin intrasellüler hareket ve uyumunu etkilemektedir (Mellman 1995).

ALZHEİMER DEMANSİNİN ERKEN TANISINDA APO E GENOTİPİNİN ÖNEMİ

Epidemiyolojik çalışmalar AD'nin özellikle de geç başlangıçlı AD'nin gelişmesinde birkaç faktörün rol aldığını göstermiştir. Genetik faktörler primer olarak kabul edilirken diğerleri katkıda bulunanlar olarak değerlendirilir. APO E ϵ 4 allelinin hem sporadik hem geç başlangıçlı ailesel AD vakalarında arttığı gösterilmiştir.

Apolipoprotein E pozisyonel klonlama stratejileri kullanılarak saptanan ilk lokustur (Roses 1996). Alzheimer hastalarının ortalama %65-75'inde APO E ϵ 4 allel kalıtımı mevcuttur (Tanzi 1997). AD başlangıç yaşındaki dağılım APO E genotipinin fonksiyonuna göre değişir (Bird 1995). ϵ 4 alleli riski arttırıp başlangıç yaşını düşürür, bu nedenle ϵ 4 allelli hastalar AD'ye daha erken yaşta yakalanırlar (Tanzi 1997). ϵ 2 alleli ise riski azaltıp başlangıç yaşının dağılımını etkiler (Saunders ve ark. 1993). İki genotip arasındaki ortalama başlangıç yaşı değerlendirildiğinde ϵ 4/ ϵ 4 ile ϵ 2/ ϵ 3 bireyleri arasında 20 yıllık bir farklılık olduğu görülür.

Popülasyonun sadece %2-3'ü ϵ 4/ ϵ 4 genotipini taşır ama AD riski tek bir ϵ 4 alleli olmayan kişilere göre 9 kat fazladır. ϵ 3/ ϵ 4 genotipi vakaların %21'inde mevcuttur ve bu grupta AD riski ϵ 4 alleli olmayanlardan 3 kat fazladır. ϵ 2/ ϵ 3 genotipi vakaların %12-14'ünde mevcuttur ve bunlar en düşük riskli grubu oluştururlar (Tanzi 1997).

ASEMPTOMATİK HASTALARDA TAHMİN-LEME

AD riski taşıyanları saptamak için AD yakını olsun olmasın APO E genotip tiplemesininin kullanılması önerilmez (Perichak 1991). APO E genotipini kullanarak bir kişide başlangıç yaşını tahmin etmek de mümkün değildir (Maestre ve ark. 1995). Nadir otozomal dominant kalıtmı mutasyonları olan hastalarda bile kalıtsal hastalığın başlangıç yaşı değişkenlik gösterir. Belirtilenin aksine mutasyonlar %100 penetrasyon ile birlikte değildir. Mesela tüm dünyada APP missens mutasyonlar 20'den az ailede görülmüştür. Bu aileler arasında başlangıç yaşı 35 ile 65 gibi geniş bir varyasyon gösterir.

BİLİŞSEL FONKSİYON BOZUKLUĞU GÖSTEREN HASTALARDA AYIRICI TANI

APO E genotipini bilişsel fonksiyon bozukluğu gösteren kişilerde diagnostik bir araç gibi kullanmak genin spesifikliğı ve hassasiyetine bağlıdır. AD tanısının kesinleşmesi otopsi yada beyin biyopsisi iledir (Roses ve ark. 1994). Bu da yaşarken uygulanan testlerin belirleyici değeri konusunda problem yaratır. NINCDS-ARDDA klinik kriterleri kullanıldığında bir çok seride %80-90 oranında tanı konulabilir (Corder ve ark. 1993). AD tanısı konulmasının güç ve değişken olduğunu

söylemek doğru değildir. Patolojik tanı klinik serilerin netliğini belirler ama bu da doktor ve merkezler arasında değişkenlik gösterir.

Saunders ve arkadaşları AD tanısı sonradan otopsi ile doğrulanan 67 hastada APO E genotipinin spesivite ve sensitivitesini değerlendirmiş, bu oranın AD'li hastalarda %86 olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir.

APO E GENOTİPLEMESİ YARARLI VE DEĞERLİ BİR DİAGNOSTİK TESTTİR

Fokal bulguları olmayan nörolojik muayenesi normal olan bir kişide bilinen reversible bir neden mevcut değilse ve bilişsel fonksiyon bozukluğu mevcut ise ϵ 4 allellerinin mevcudiyeti tanı koymayı kolaylaştırıcı bir faktördür.

Klinik olarak muhtemel AD tanısı ile izlenen hastaların %10-40'ında otopsi tanısı desteklemez. Yapılmış olan birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Poirier ve arkadaşları takrin çalışmasında ϵ 4 alleli taşımayanların taşıyanlara oranla tedaviye daha iyi yanıt verdiklerini göstermiştir (St-George ve ark. 1994). Başka bir açıklama ise tedavi ϵ 4'ten bağımsız olarak AD için etkilidir. ϵ 4 pozitif Alzheimer hastaları arasında patojenik mekanizmalar açısından farklılık olmadığı ama yaş dağılımı, hastalık başlangıçları açısından farklılıklar olduğu gösterilmiştir (Tanzi 1997).

Değişik APO E genotipleri olan hastalarda yapılan metabolik incelemelerde pozitron emisyon tomografi (PET) ile, bu alleli taşıyan normal bireylerde de anormal glukoz metabolizması olduğu gösterilmiştir. Bu bireylerin ortalama yaşı APO E genotip-spesifik başlangıç yaşından 2 dekad öncedir. Bu değişikliklerin nasıl dökümanete edileceği tam netlik kazanmamıştır ama AD'nin yavaş geliştiğı bir gerçektir ve APO E genotipi taşıyan bireylerde sinsi bir metabolik gidişin olduğu da belirlenmiştir (Tanzi 1997).

NORMAL BEYİN VE ALZHEİMER HASTALIĞINDA APO E'NİN NÖROBİYOLOJİSİ

Son çalışmalarda APO E'nin dendritik ve sinaptik remodalizasyon gösteren, kolesterol ve fosfolipidleri transfer eden nöronlarda görüldüğü ve beyinin hasara yanıtının oluşmasında merkezi bir rol aldığı gösterilmiştir.

APO E ve onun esas reseptörü olan APO E/APOB

(LDL) reseptörünün beyinde kolesterol ve fosfolipidler gibi lipidlerin transport ve hücrel internalizasyonunu reinnervasyon olayının erken fazında regüle ettiği gösterilmiştir.

Sinaptik remodalisasyon esnasında nöronlar progresif olarak kolesterol internalizasyonuna yol açan intrasellüler kolesterol sentezinde rol alır. APO E geninde mutasyon sonucu oluşan APO E $\epsilon 4$ 'ün hem sporadik hem geç başlangıçlı ailesel Alzheimer hastalığında görülmesi lipid transport ve internalizasyonundaki yetersizliğin AD patofizyolojisinde rol aldığını düşündürmektedir. APO E $\epsilon 4$ allelinin mevcut olduğu hastalarda kolinomimetik ilaçlara olan yanıtın da belirgin olarak etkilendiği gösterilmiştir.

APO E'nin hem hücre içi hem hücre dışına kolesterol ve fosfolipid taşınımını kolaylaştırıcı etkisi bilindiği için lipid metabolizması bozukluğu ile giden durumlar da ilgi odağı olmuştur. APO E kolesterolün ortamdaki çekilmesini HDL (yüksek densiteli lipoprotein) ve kolesterol esterlerine bağlanarak sağlar (Koo ve ark.1985). Olgun insan APO E'si plazma, doku ve SSS'de 299 aminoasit içeren tek bir glukoz ile 37 kDa polipeptidi şeklinde bulunur. Membran bağımlı APO B/APO E (LDL) reseptörü ile bağlantı kurarak VLDL ve HDL gibi plazma lipoproteinleri, LDL reseptör bağımlı protein (LRP), reseptör 2 ve B-VLDL reseptörünün hücrel uptakeini sağlar. İnsan APO E geni 19. kromozomun uzun kolundaki dört exon geni (3.6 kb boyutundaki) ile kodlanmıştır.

APO E'nin üç majör isoformu olan ($\epsilon 4$, $\epsilon 3$, $\epsilon 2$) formları net yük olarak birbirinden tek bir ünite ile farklıdır ve isoelektrik odaklama yöntemi ile kolayca belirlenebilir. İsoformlar multiple allellerden tek bir APO E genetik lokus ile farklıdır (Utermann ve ark. 1979). Bunlar üç ortak homozigot fenotip ($\epsilon 4/4$, $\epsilon 3/3$, $\epsilon 2/2$) ve üç ortak heterozigot fenotip ($\epsilon 4/3$, $\epsilon 4/2$, $\epsilon 3/2$) oluşturur. Polimorfizmdeki bu multiplisite tek bir $\epsilon 4$ allel exibisyonu gösteren insan ve incelenen diğer memelilerde de gösterilmiştir (Zannis ve ark. 1981). APO E'nin diğer apolipoproteinlerden en önemli farkı sinir dokusuna olan ilgisidir. APO E'nin gelişim ve nöronal hasardan sonra miyelin ve nöronal membranların büyüme ve devamlılığını sağladığı ve tamir olayında rol alan kolesterolün mobilizasyon ve dağılımını koordine

ettiği gösterilmiştir. SSS nöronal hücre kaybı ve deafferentasyonunu takiben dejenerasyon aksion membranları ve miyelin anközlerinden yüksek oranda lipid açığa çıkar. Hasara yanıt olarak SSS'deki astrositler ve periferik sinir sistemindeki makrofajlar hücrel artıklardan fosfolipid ve kolesterolü temizlemek için APO E sentez eder ve salgılar (Leblanc ve Poduluso 1990). Kritik fazda ise endojen kolesterol sentezi belirgin olarak azalır bu da lipoprotein internalizasyonuna bağlı olarak reseptör bağımlı kolesterolün sentezinin down regüle olduğunu düşündürür. Dejeneratif fazda ortaya çıkan serbest kolesterol, ester olarak periferik sinir sistemi rejenerasyonunda ve santral sinir sistemi reinnervasyonunda kullanılabilecek kadar astrosit ve makrofajlarda saklanır. Kandaki kolesterol transportu ve periferik sinir sistemindeki rejenerasyon esnasında etkin rol alan APO B ve APO A1 gerçekte SSS'de hiç mevcut değildir ve olgun SSS'deki lipid homeostazi ve transportunda APO E'nin ne kadar etkin bir rol aldığını ortaya koymaktadır. APO E ve APO B içeren lipoproteinleri taşıyan LDL reseptörü (APO B/APO E reseptör) yoğun olarak periferik organlarda mevcuttur (Brown ve ark. 1973). LDL reseptör yolağı aşağıdaki gibidir: APO E ya da APO B içeren lipoproteinlerin hücre yüzeyine bağlanmasından sonra lizozomal internalizasyon ve lizozomal yolağın lipoprotein partiküllerinin degradasyonu oluşur. Gelen kolesterol ise endojen kolesterol sentezinde hız kontrol eden enzim olan intrasellüler hidroksi metil gluteril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz aktivitesini suprese eder. Kolesterolün intrasellüler konsantrasyonu arttıkça, LDL reseptör sentezi azalır aynı zamanda da kolesterol esterifikasyonu belirgin olarak upregule edilir (Brown ve ark. 1973). LDL reseptör ailesinin başka bir elemanı olan LDL reseptör-bağımlı proteinin sistemik organlarda APO E içeren lipoproteinlere bağlandığı gösterilmiştir. LDL reseptörünün aksine LRP ekspresyonu intrasellüler kolesterol konsantrasyonlarına göre regüle edilmez. Bebeck ve arkadaşları AD'li beyinlerdeki amiloid plakların çevresindeki nöron ve glial hücrelerde LRP ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (Kowal ve ark. 1989). LRP nörofilden amiloid plağın temizlenmesini, lizozomal kompartmanda degradasyon için bekleyen APO E-bağımlı amiloidin internalizasyonuna yol açarak sağlar. Son olarak da β -VLDL reseptörünün insan nöronal ve glial hücrelerinde

ekspresye olduğu ve APO E genotipi belli olmayan Alzheimer hastalarının kortikal nöronlarında artışı gösterilmiştir (Ikeda ve ark. 1995).

APO E VE LDL RESEPTÖRÜ: SSS REİNNERVASYONUNDAKİ ROLÜ

Ratlarda entorinal korteks lezyonları hasarlı SSS'deki deaferentasyon ve reinnervasyondaki moleküler mekanizmaları incelemek için kullanılmıştır. Entorinal korteks lezyonları perforant yolağı etkiler. Kortikal bağlantıları hipokampusa çekip granül hücrelerindeki sinaptik inputun %60'ında kayıp oluşturur. Ama sinapslardaki kayıp geçicidir. Denervasyondan bir kaç gün sonra yeni bağlantılar oluşur ve iki ay içinde kayıp inputlar yerine konur (Matthews ve ark. 1976). Entorinal korteks lezyonlarını takiben yapılan hipokampus ultrastrüktürel incelemeleri 2-11 gün sonra astrositlerin hem presinaptik terminalleri hem de preterminal aksonları ortamdaki temizlediklerini göstermiştir. Bir kez metabolize edilince nöron kökenli partiküller büyük astroglial lipidleri ortama salarak, membran lipidlerinin yeniden oluşumuna yol açıp lipidlerin ortama salınmasını sağlar. Ondan sonra kolesterol, fosfolipid ve APO E birleşerek bir lipoprotein kompleksi oluşturur, bu dolaşıma salgılanır ve SSS'deki hedef bölgelere yönelir. Hedef bölgeler arasında reinnervasyon olayının akut fazında hipokampusta LDL reseptör bağlayan bölgelerde artış olduğu dikkati çekmiştir. Reseptörün artmış ekspresyonu hipokampal HMG-CoA redüktaz aktivitesindeki azalma ile gösterilmiştir. Buna benzer bir biyokimyasal yanıt kolesterol yüklü makrofajlarda da gösterilmiştir. APO E komplekslerinin LDL ile bağlanmasını takiben APO E-Kolesterol-LDL reseptör kompleksi internalize ve degrade edilir ve nöronlardaki kolesterol salınır. Bundan sonra kolesterol dendritik alana (granül hücre nöronları ya da moleküler katmandaki) filizlenen nöronlara membran ve sinaps formasyonu için transport edilir (Poirier 1997).

APO E ϵ 4 ALLELİNİN ETKİLERİ

- AD'li hastalarda korteks ve hipokampusta senil plakların oluşumuna yol açar.
- AD'nin başlangıç yaşını belirler.
- Alzheimer'li hastalarda bazal gangliadaki kolinerjik nöron yoğunluğunu belirler.

- MRI ile ölçülen hipokampus volümünü etkiler.
- PET ile presemptomatik hastalarda kortekste lokal glukoz metabolizması hakkında fikir verir.

APO E'nin SSS'deki lipid homeostazisi üzerine etkileri göz önüne alınmca kolinerjik sistemin nörotransmitterleri sentez etmek için lipidlere bağımlı olduğu görülür (Tanzi 1997).

ALZHEİMER HASTALIĞINDA KOLİNERJİK DİSFONKSİYON VE APO E ϵ 4

Fosfatidil kolin (PC) ve fosfatidil etanolamin (PE) gibi beyin membran lipidleri kolinin sağlanması konusunda rol alırlar. Kolin sentezi için PC'den serbest kolin prekürsör salınımı kolinerjik nöronlardaki fosfolipaz-D enzimi ile sağlanır (Tanzi 1997). Beyin kolin düzeyleri frontal ve parietal kortekslerde %40-50 oranında azalmıştır (Soinien ve ark. 1995). Benzer şekilde AD'li beyinlerde de kolinerjik reseptör subtiplerinin etkin görev yapmasını sağlayacak olan kolesterol de azalmıştır.

AD'de kolinerjik nöron ve/veya kolinasetil transferaz (chAT) aktivitesi kaybı bilinen özelliklerdendir.

AD'li hastalarda da hipokampus ve temporal kortekste chAT aktivitesindeki azalma APO E ϵ 4 allel kopya numarası ile ters orantılıdır (APO E ϵ 4 allel sayısı artınca chAT aktivitesi azalır) (Tanzi 1997). APO E ϵ 4 allel kopya sayısı ile chAT aktivitesinin azalması arasındaki ilişki PE ve PC gibi fosfolipidlerin Ach sentezinde bilinen prekürsörleri olarak görev görmesi ve nöronlara APO E/LDL reseptör yolağı ile transport edilmelerindedir (Goldstein ve ark. 1983). chAT ve nikotinik bağlanma bölgeleri gibi presinaptik kolinerjik markerlar Alzheimer'li hastalarda hipokampus ve temporal kortekste kolinerjik terminal yoğunluğunda ϵ 4 kopya sayısı bağımlı azalma olduğunu göstermiştir. Bunun tersine APO E ϵ 3/3 fenotipi olan AD hastalarının chAT aktivitesi ve nikotinik bağlanma bölgesi yoğunluğunun kontrol sınırları içerisinde olduğu gösterilmiştir. APO E ϵ 4 alleli taşımayan hastalar (intact chAT aktivitesi olanlar) takrin ile altı aylık tedavi sonrasında bilişsel fonksiyonlarda düzelme sağlarken APO E ϵ 4 taşıyan vakaların ancak küçük bir bölümü takrin ile benzer bir düzelme göstermiştir (Poirier ve ark. 1995).

APO E ϵ 4'ün erken yaşta AD oluşturma riskini

belirgin olarak arttırdığı saptanmışsa da bunu hangi mekanizma ile oluşturduğu netlik kazanmamıştır. En mantıklı açıklamanın AD'li hastaların beyinlerinde lipid transportundaki

bozulma sonucu yetersiz kolesterol ve fosfolipid transportu, plastisite kaybı ve sonuç olarak sinaptik intergrasyon kaybının gelişimi olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Bird TD (1995) Why do DNA testing? Practical and clinical implications of new neurogenetic tests. *Ann Neurol*, 38:2-3.
- Brown MS, Dana SE, Goldstein JL (1973) Regulation of 3-hydroxy-3 methylglutaryl coenzyme A reductase activity in human fibroblast by lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci*, 70:2162-6.
- Clark RF, Goate AM (1993) Molecular genesis of Alzheimer' Disease. *Arch Neurol*, 50:1164-1172.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ ve ark. (1993) Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261:921-923.
- Cruts M, Backhovens H, Wang SY ve ark. (1995) Molecular genetic analysis of familial early-onset Alzheimer's disease linked to chromosome14q.24.3 *Hum Mol Genet*, 4:2363-2372.
- Glennier GG, Wong CW (1984) Alzheimer disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovasculer amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 120:885-890.
- Goate A, Chartier-Harlin M, Mullan M ve ark. (1991) Segregation of missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349:704-706.
- Goldstein JL, Basu SK, Brown MS (1983) Receptor - mediated endocytosis of low-density lipoprotein in cultured cells. *Methods Enzymol*, 98:241-260.
- Ikeda K, Aisawa T, Mizuguchi M ve ark. (1995) Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. AD Roses, KH Weisgrasber, Y Christen (Ed), Paris, Springer, s.74-96.
- Koo C, Innerarity TL, Mahley RW (1985) J Obligatory role of cholesterol and apolipoprotein E in the formation of large cholesterol -enriched and receptor-active high density lipoproteins. *Biol Chem*, 260:11934-43.
- Kovacs DM, Fausett HJ, Page KJ ve ark. (1996) Alzheimer associated presenilins 1and 2: neural expression in brain and localization to intracellular membranes in mammalian cells. *Nature Med*, 2:224-229.
- Kowal RC, Hertz J, Goldstein JL (1989) Low density lipoprotein receptor-related protein mediates uptake of cholesteryl esters derived from apoprotein-E enriched lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci*, 86:5810-6.
- Leblanc AC, Podusulo JF (1990) Axonal modulation of myelin gene expression in the peripheral nerve. *J Neurosci Res*, 25:162-71.
- Levitan D, Greenwald I (1995) Facilitation of lin-12 mediated signalling by sel-12, a Coanorhabditis elegans S182 Alzheimer's Disease gene. *Nature*, 377:351-354.
- Maestre G, Ottman R, Stern Y ve ark. (1995) Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: Ethnic variation in genotypic risks. *Ann Neurol*, 37:254-259.
- Matthews DA, Cotman CW, Lynch G (1976) An electron microscopic study of lesion-induced synaptogenesis in the dentate gyrus of the adult rat. I. Magnitude and time course of degeneration. *Brain Res*, 115:1-41.
- Mellman I, Matter K, Yamamoto E ve ark. (1995) Mechanism of molecular sorting in polarized cells: relevance to Alzheimers disease. *Alzheimer's Disease: Lessons from Cell Biology*, KS Kosik ve ark. (Ed), Berlin, Springer-Verlag, s.14-26.
- Nee LE, Polinsky R, Eldridge R ve ark. (1983) A family with histopathologically confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 40:203-208.
- Nitsch RM, Blusztain JK, Pitad AG ve ark. (1992) Evidence for membrane defect in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89:1671-5.
- Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PJ ve ark. (1991) Linkage studies in familial Alzheimer disease: Evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet*, 48:1034-1050.
- Poirier J, Aubert I, Qurion R ve ark. (1995) Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci*, 92:12260-12264.
- Poirier J, Davignon J, Bouthillier D ve ark. (1993) Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet*, 342:697-699.
- Roses AD, Strittmatter WJ, Pericak VM ve ark. (1994) Clinical application of apolipoprotein E genotyping to Alzheimer's disease. *Lancet*, 343:1564-1565.
- Roses AD (1996) Apolipoprotein E alleles carries a risk factors in Alzheimers disease. *Annu Rev Med*, 47:387-400.
- Saunders AM, Schmeider K, Breitner JC ve ark. (1993) Apolipoprotein E epsilon 4 allele distributions in late - onset Alzheimer's disease and in other amyloid-forming diseases. *Lancet*, 342:710-711.
- Saunders AM, Hulette C, Welsh K ve ark. (1996) Specificity, sensitivity, and predictive value of apolipoprotein E genotyping for sporadic Alzheimer's Disease. *Lancet*, 348:90-93.
- Scheuner D, Eckman C, Jensen M ve ark. (1996) Secreted amyloid beta-protein similiar to that in the

senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the Presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nature Med*, 2:864-870.

St-George-Hyslop PH, Tanzi R, Polinsky R ve ark. (1987) Absence of duplication of chromosome 21 genes in familial and sporadic Alzheimer disease. *Science*, 235:885-890.

St-George-Hyslop, Mc Lachlan DC, Tsuda T ve ark. (1994) Alzheimer's disease and possible gene interaction. *Science*, 263:537.

Tanzi E (1997) Alzheimer Disease: Biology, Diagnosis, and Therapeutics. K Iqbal (Ed), John Wiley&Son Ltd, s.63-111.

Utermann G, Prun N, Steinmetz A (1979) Polymorphism of apolipoprotein E. II. Genetics of hyperlipoproteinemia type III. *Clin Genet*, 15:37-62.

Wasco W, Tanzi RE (1995) D Dawbarn, SJ Allen (Ed) *Neurobiology of Alzheimer's Disease*. BIOS Scientific Publishers, s.51-76.

Zannis VI, Breslow JL (1981) Human very low density lipoprotein apolipoprotein E isoprotein morphiphism is explained by genetic variation and posttranslational modification. *Biochemistry*, 20:1033-1041.

XXXV. ULUSAL PSİKİYATRİ KONGRESİ

7-12 Eylül 1999, Trabzon

Başvuru:

KTÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı
Trabzon. Tel: 0 462 325 32 23, 325 30 60/5390
Fax: 0 462 325 83 55

KTÜ Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı
& Psikiyatri Derneđi