

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**TOMM40 GENİNDEKİ (rs1160985 ve rs157581) POLİMORFİZMİ VE
ALZHEİMER HASTALIĞIYLA İLİŞKİSİ**

Mustafa Fahmi RAJAB

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ANKARA
2018**

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Mustafa Fahmi RAJAB tarafından hazırlanan “TOMM40 Genindeki (rs1160985 ve rs157581) Polimorfizmi ve Alzheimer Hastalığıyla İlişkisi” adlı tez çalışması 06/09/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Mustafa Türker DUMAN

Jüri Üyeleri:

Başkan: Prof. Dr. Özlem OSMANAĞOĞLU
Ankara Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Hakkı Taştan
Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü

Üye : Doç. Dr. Mustafa Türker DUMAN
Ankara Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Atila YETİŞEMİYEN
Enstitü Müdürü

ETİK

Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etiğe uygun davrandığımı, yararlandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi beyan ederim.

06.09.2018



Mustafa Fahmi RAJAB

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

TOMM40 GENİNDEKİ (rs1160985 ve rs157581) POLİMORFİZMİ VE ALZHEİMER HASTALIĞIYLA İLİŞKİSİ

Mustafa Fahmi RAJAB

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimler Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Türker DUMAN

İlerleyici bilişsel zayıflama ile karakterize nörodejenaratif bir hastalık olan Alzheimer hastalığı (AH), populasyon yaşlandıkça yaygınlaşmaktadır. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı (GBAH) patogenezinin erken işaretlerinden biridir. GBAH' da mitokondriyal fonksiyon bozukluğu için ilgi çeken aday genlerden biri dış mitokondriyal membran translokaz 40 homolog (TOMM40) genidir. Mitokondriyal proteinlerin büyük çoğunluğu nükleer genler tarafından kodlanır ve daha sonra organellere taşınır. TOM kompleksi tüm mitokondri proteinlerinin membranlar arası boşluğa taşınmasını sağlar ve ayrıca proteinlerin dış membrana girişini sağlayan TOM40 genel geçiş porunu şekillendirerek TOM kompleksinin ana bileşenini oluşturmaktadır. Yapılan son çalışmalarda Alzheimer hastası insanların beyinlerindeki amiloid öncü proteinlerinin (APP), TOM40 geçiş kanallarında biriktiği ve bu sebeple nükleusta kodlanan çeşitli proteinlerin mitokondriye girişini engellediği rapor edilmiştir. Ayrıca TOM40 genindeki bir varyant AH başlangıç yaşı ile ilişkilidir. TOMM40 genindeki birçok tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNPs) GBAH yatkınlığını etkilediği gösterilmiştir. Bu tezde, 38 hasta ve 100 sağlıklı bireyden oluşan Türk populasyonunda AH ve TOMM40 polimorfizmleri rs1160985 ve rs157581 arasındaki ilişki çalışılmıştır. Çalışma sonunda TOMM40 genindeki rs1160985 polimorfizmi için T minör aleli heterozigot C/T pozisyonunda hastalarda sağlıklı kontrollere oranla yüksek bulunmuştur, fakat elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (OR:1.19, P=0.553). TOMM40 polimorfizmi rs157581, genotip ve alel sıklıkları açısından hasta ve kontrollerde karşılaştırılmış fakat anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (OR: 0.75, P=0.432).

Eylül 2018, 97 sayfa

Anahtar kelimeler: Alzheimer hastalığı, TOMM40, Polimorfizm, Mitokondri, Hafıza

ABSTRACT

Master Thesis

ASSOCIATION OF TOMM40 (rs1160985 and rs157581) POLYMORPHISMS WITH ALZHEIMER DISEASE

Mustafa Fahmi RAJAB

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Türker DUMAN

Alzheimer's disease (AD), a neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive decline, is becoming increasingly prevalent as the population ages. Mitochondrial dysfunction is an early defect in the pathogenesis of late-onset Alzheimer's disease (LOAD). One interesting candidate gene for mitochondrial dysfunction in LOAD is the translocase of outer mitochondrial membrane 40 homolog (TOMM40) gene. The vast majority of mitochondrial proteins is encoded by nuclear genes and then imported into the organelle. The TOM complex mediates the import of all proteins of mitochondria into the intermembrane space and also the insertion of proteins into the outer membrane in which TOM40 comprises the main component of the TOM complex as it forms the general import pore. Recent reports showed that in human Alzheimer's disease (AD) brains amyloid precursor protein (APP) accumulates in the TOM40 import channel and thereby inhibits the entry of various nuclear-encoded proteins. Moreover, a variant in the TOM40 gene has been associated with age of onset in AD. Several single nucleotide polymorphisms (SNPs) within TOMM40 have been shown to affect susceptibility to LOAD. In this thesis, the association of TOMM40 polymorphisms *rs1160985* and *rs157581* in AD was studied in Turkish population consisting of 38 patient groups with 100 healthy individuals. Finally, at the end of this study T minor allele in C/T heterozygote genotype of *rs1160985* polymorphism of TOMM40 gene was higher in patient groups compared with healthy control groups. However the obtained results were not statistically significant (OR:1.19, P=0.553). Meanwhile TOMM40 polymorphism *rs157581*, genotype and allele frequencies in patients and control groups were compared but significant difference was not detected (OR: 0.75, P=0.432).

September 2018, 97 pages

Key Words: Alzheimer's disease, TOMM40, Polymorphism, Mitochondria, Memory

TEŞEKKÜR

Ankara'ya gelip üniversiteye başladığım günden beri benden yardımını esirgemeyen ve bilim yolunda ilerlememde büyük bir adım atmamı sağlayan, kapısını her çaldığımda benim derdimi dinleyen ve beni ailem gibi sahiplenen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Türker DUMAN'a teşekkürü bir borç olarak bilirim. Yine tezimin önemli bir kısmında katkılarını esirgemeyen çok saygıdeğer hocam Sayın Doç. Dr. Duygu DUMAN'a içten teşekkürler ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca yaşadığım tüm sorunların beraberce üstesinden geldiğim, arkadaşlarıma ve her zaman manevi destekte yanımda bulunan kıymetli dostlarım Gizem YILMAZ ve ailesine, Emine Begüm GENCER ÖNCÜL ve Togzhan NURTAYEVA'ya beni bu yolda tek başıma bırakmayıp her koşulda yanımda olduklarından ötürü çok teşekkür ederim.

Her zaman destekleri ile hep yanımda olan canımdan çok sevdiğim babam, annem ve kardeşlerimin de, zorlu sürecimi kolaylaştırıp her zaman motive olmamı sağladıklarından dolayı haklarını ödeyemem.

Türkiye bana çok şey kattı. İnsanların tek başlarına ayakta durması zordur. Her zaman arkalarında ya dostları ya aileleri vardır. Başarı paylaşılnca güzelleşir. Her şeye ve herkese minnettarım.

Mustafa Fahmi RAJAB

Ankara, Eylül 2018

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI

ETİK.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ	3
2.1 Alzheimer hastalığının tanımı ve tarihçesi	3
2.2 Alzheimer hastalığı semptomları ve komplikasyonları	4
2.3 Alzheimer Hastalığının Tanısı	8
2.4 Alzheimer Hastalığının Epidemiyolojisi	10
2.5 Alzheimer Hastalığının Etkileri.....	11
2.6 Alzheimer Hastalığının Çeşitleri.....	13
2.7 Alzheimer Hastalığında Nöropatolojik Bulgular	14
2.7.1 Amiloid kaskad hipotezi	15
2.7.2 Tau'dan nörofibriler ipliklere dönüşüm.....	18
2.8 Alzheimer Hastalığı ile ilgili Risk Faktörler	19
2.8.1 Genetik faktörler	19
2.8.1.1 EBAH yatkınlık genleri	20
2.8.1.1.1 Amyloid Prekürsör Protein (APP)	21
2.8.1.1.2 Presenilin 1 (PSEN1).....	22
2.8.1.1.3 Presenilin 2 (PSEN2).....	23
2.8.1.2 Geç başlangıçlı AH yatkınlık genleri.....	24
2.8.1.2.1.1 Apolipoprotein E (APOE)	24
2.8.1.2.1.2 Clusterin (CLU).....	25
2.8.1.2.1.3 ATP Binding Cassette Subfamily A Member 7 (ABCA7).....	26
2.8.1.2.1.4 Sortilin Related Receptor 1 (SORL1).....	27

2.8.1.2.2 Başışıklık yanıtında görevli genler	28
2.8.1.2.2.1 Complement Receptor 1 (CR1).....	28
2.8.1.2.2.3 Membrane Spanning 4-domain family, subfamily A (MS4A)	29
2.8.1.2.2.4 Triggering Receptor expressed on Myeloid cells 2 (TReM2).....	30
2.8.1.2.3.1 Bridging İntegrator 1 (BIN1)	31
2.8.1.2.3. 2 CD2 Associated Protein (CD2AP)	32
2.8.1.2.3.3 Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein (PICALM).....	32
2.8.1.3 Yeni belirlenen risk genleri	33
2.8.2 Kardiyovasküler faktörler	33
2.8.3 Depresyon	36
2.8.4 Yaşam şekli risk faktörleri	36
2.8.5 İnflamasyon	38
2.8.6 Toksik maruziyeti	38
2.8.7 Travmatik beyin hasarı	39
2.8.8 Eğitim	39
2.8.9 Sosyal ilişkiler	40
2.8.10 Zihin aktivitesi.....	40
2.8.11 Stres	41
2.9 Mitokondri ve AH ile İlişkisi.....	43
2.10 Mitokondriyal Kaskadlar	44
2.10.1 AH'nda sekonder mitokondriyal kaskad bulguları.....	44
2.10.2 AH'nda primer mitokondriyal kaskad bulguları	47
2.11 TOMM40	51
2.11.1 TOMM40 ve mitokondriyal fonksiyon bozulması	53
2.11.2 TOMM40 polimorfizmleri ve AH.....	54
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	57
3.1 Kan Örneklerinin Toplanması.....	57
3.2 Kandan Genomik DNA İzolasyonu	57
3.3 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)	58
3.3.1 TOMM40 geninde rs1160985 ve rs157581 SNP'leri PZR ile çoğaltılması	59
3.4 PZR Ürünlerinin (rs1160985 ve rs157581 SNP'leri) Agaroz Jel Elektroforezi ile Kontrolü	61

3.5 Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)	62
3.6 İstatistiksel Değerlendirme.....	63
4. BULGULAR	64
4.1 TOMM40 Genin rs1160985'in Analizi.....	64
4.2 TOMM40 Genin rs157581'in Analizi.....	66
4.3 İstatistiksel Analiz	68
4.3.1 TOMM40 rs1160985 gen taramasına ilişkin analiz	68
4.3.2 TOMM40 rs157581 gen taramasına ilişkin analiz	69
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	70
KAYNAKLAR	75
ÖZGEÇMİŞ.....	97

SİMGELER DİZİNİ

%	Yüzde
~	Yaklaşık
°C	Santigrad Derece
Mg	Mikrogram
μl	Mikrolitre
dk	Dakika
g	Gram
h	Saat
kb	Kilobaz
kg	Kilogram
L	Litre
M	Molar
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
nM	Millimolar
V	Volt
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
ε	Epsilon

Kısaltmalar

ABAD	Aβ Binding Alcohol Dehydrogenase
ABCA7	ATP Binding Cassette Subfamily A Member 7
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADDL	Amyloid-Beta Derived Diffusible Ligands
AH	Alzheimer Hastalığı
APOC1	Apolipoprotein C1
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amiloid Prekürsör Protein
Aβ	Amiloid Beta
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BIN1	Bridging İntegrator 1
BMI	Body Mass Index
CD2AP	CD2 Associated Protein
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CLU	Clusterin
COX	Cyclooxygenase
CR1	Complement Receptor 1

CRP	C-Reactive Protein
CSF	Serebrospinal sıvı
cypD	Cyclophilin D
DAP	Death-associated protein
DICE	Describe, Investigate, Evaluate, and Create
DM	Diabetes mellitus
DNA	Deoxyribonucleic acid
Dntp	deoxyribonucleotide triphosphate
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition
EBAH	Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
ER	Endoplazmik Retikulumda
EtBr	Etidyum bromür
FDG PET	Fluorodeoxyglucose (FDG)-Positron Emission Tomography
GBAH	Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
GWAS	Genome Wide Association Studies
HDL	High-density lipoproteins
KGDHC	The alpha-Ketoglutarate Dehydrogenase Complex
LDL	Low-density lipoproteins
MCI	Mild Cognitive Impairment
MDD	Major Depressive Disorder
MgCl ₂	Magnezyum Klorür
MMSE	Mini-Mental State Examination
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	Messenger RNA
MS4A	Membrane Spanning 4-domain family, subfamily A
mtDNA	mitokondriyal DNA
NaCl	Sodyum Klorür
NFT	Neurofibrillary Tangles
NFY	Nörofibriler Yumaklar
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)
NP	Nöritik Plaklar
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
OXPHOS	Oksidatif fosforilasyon
PDHC	Deficiency of Pyruvate Dehydrogenase Complex
PHF	Paired Helical Filaments
PICALM	Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein
PSEN1	Presenilin1
PSEN2	Presenilin2
p-tau	fosforlanmış tau
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RFLP	Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi
Rpm	Revolutions per minute
sAPP β	soluble Amyloid Precursor Protein β
SDS	Sodium Dodecyl Sulfate
SNP	Single Nucleotide Polymorphism

SORL1	Sortilin Related Receptor
SP	senil plaklar
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor
TBE	Tris-Borat-EDTA
TBH	Travmatik Beyin Hasarı
TE	Tris-edta
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör- α
TOMM40	Translocase of the Outer Mitochondrial Membrane 40
TReM2	Triggering Receptor expressed on Myeloid cells 2
TSE	Tris/Saline/EDTA
t-tau	total tau
TYROBP	TYRO protein tyrosine kinase-Binding Protein



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Alzheimer hastalığının semptomları	5
Şekil 2.2 Alzheimer hastalarının bazı komplikasyonları	7
Şekil 2.3 Alzheimer hastalığı olan hastalarla ilgili yaygın hastalıklar	8
Şekil 2.4 Alzheimer hastalığının iki primer belirteci	10
Şekil 2.5 Alzheimer hastalığı ile ilgili faktörler	42
Şekil 2.6 Sekonder mitokondriyal kaskad	47
Şekil 2.7 Primer mitokondriyal kaskad	50
Şekil 4.1 TOMM40 rs1160985 (225 bç) genine ait bölgenin PCR ürününün % 2'lik agaroz jeldeki Görüntüsü	64
Şekil 4.2 TOMM40 rs1160985 C>T değişiminin <i>MaeII</i> restriksiyon endonükleaz enzimi tayinini gösteren %3'lük agaroz jel görüntüsü	65
Şekil 4.3 TOMM40 rs157581 (224 bç) genine ait bölgenin PCR ürününün %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü	66
Şekil 4.4 TOMM40 genindeki rs157581 T>C değişiminin <i>EcoRII</i> restriksiyon endonükleaz enzimi ile tayinini gösteren %4'lük agaroz jel görüntüsü	67

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı riski taşıyan genler.....	20
Çizelge 3.1 TOMM40 genin ekzon bölgelerinin çoğaltımı için kullanılan primer çiftleri	60
Çizelge 3.2 TOMM40 genin ekzon bölgelerinin çoğaltımını gerçekleştirmek üzere belirlenen reaksiyon bileşen miktarları	60
Çizelge 3.3 TOMM40 genin rs1160985 RFLP analizi için hazırlanan reaksiyon bileşen miktarları.....	62
Çizelge 3.4 TOMM40 genin rs157581 RFLP analizi için hazırlanan reaksiyon bileşen miktarları.....	63
Çizelge 4.1 TOMM40 rs1160985 geninin hasta ve sağlıklı kontrol grubunda p ve OR değeri	68
Çizelge 4.2 TOMM40 rs157581 geninin hasta ve sağlıklı kontrol grubunda p ve OR değeri	69

1. GİRİŞ

Özellikle Batı dünyasında populasyon yaşlanmaktadır ve toplum demans gibi yaş ilişkili heterojen ve kompleks hastalıkların tanı, teşhis ve tedavisinde yeni zorluklarla yüzleşmektedir. Demansın en yaygın sebebi ileri hafıza ve bilişsel fonksiyonlardaki zayıflama ile karakterize Alzheimer hastalığıdır (AH). Alzheimer hastaları beyninin bilinen nöropatolojik özellikleri hücre dışı plaklar içeren amiloid-beta (A β)'nin birikimi ve hücre içi aşırı fosforlanmış tau proteinlerinden oluşan nörofibriler ipliklerdir.

AH'nın zaman ve yere göre yönelim bozukluğu ve dil problemleri zayıf ve azalmış muhakeme yeteneği, soyut düşünce problemleri, eşyaların yerini unutma, ruh ve davranışta değişiklikler, kişilik değişimleri ve girişkenlik kaybı gibi diğer belirtilerini bilinen diğer yöntemlerle çalışmak zordur (Association 2011).

Yaşlı populasyon arasında demans görülen insanların % 57'si AH tanılıdır (Tilly ve Reed 2004). Yapılan çalışmalar Amerika'da AH ölüm sebebi olarak 7.sırada yer almaktadır. AH'nda daha çok ileri yaşlarda ölüm gözlenmekte ve her yıl sayısal artışını korumaktadır. Finlandiya'da 2010 yılında 60-65 yaş arası populasyonun % 70'inde 65 yaş civarı her üç insandan birinde demans tanısı konmuştur. Yıllar geçtikçe demans tanılı kişiler için bakım evleri sayısı da % 27 oranında artmıştır (Hynninen vd. 2015).

Yaşlanma Alzheimer hastalığı için ilk ve en önemli risk faktörüdür, örneğin 70 yaşındaki bir birey 80 yaşındaki bir bireye göre Alzheimer semptomlarını daha az gösterir, çünkü hastalık yaşlanma ile gelmektedir. Sağlıklı yaşlanma günümüzde insanların ana problemlerinden biri olmuştur. Alzheimer hastalığı yavaş yavaş meydana gelen ve birçok olguda geri dönüşümsüz olan hafıza kaybı ile ilişkilidir (Wierenga ve Bondi 2011).

AH patolojik olarak kompleks ve etiyolojik olarak multifaktöriyel bir hastalıktır. Erken başlangıçlı ailesel AH hastalarının küçük bir kısmı ile ilişkili üç aday gen vardır. Ayrıca AH için önerilen çok sayıda aday genetik risk faktörleri tanımlanmıştır (Rocchi vd.

2003). Bununla birlikte geç başlayan sporadik AH'nı genler tek başına açıklayamamaktadır. Ek olarak birçok çevresel faktör önemli ölçüde hastalık gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu AH gibi nörodejeneratif bozuklukları içeren yaş ile ilişkili hastalıkların patogeneğinde önemli bir faktördür. Dış mitokondriyal membran translokazı – 40 kD (TOMM40)'daki bir polimorfizm geç başlangıçlı AH'nın risk ve başlangıç yaşı ile ilişkilidir ve günümüze kadar genetik çalışmalarda tanımlanan ilk ve tek nükleusta kodlanan GBAH ilişkili mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunan genlerdir.

Yaklaşık olarak 1500 mitokondriyal proteinin 36'dan fazlası nükleusta kodlanmakta ve sitoplazmada ribozomlar tarafından sentezlenmektedir ve bu proteinler mitokondri içi ile sitoplazma arasında iletişime aracılık eden TOM40'in merkez por olduğu kompleks yoluyla mitokondri içine doğru taşınır. APP, TOM40 poruna girer ve geçişi engeller ve böylece oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) ilişkili proteinlerin geçişini inhibe eder ve mitokondriyal redoks dengesine hasar verir. Aβ gibi diğer patojenik proteinler, mitokondriyal enzimleri doğrudan inhibe ederek poru doğrudan geçer ve toksik etkiye sebep olur.

Bu tez çalışmasında TOM40 aracılı mitokondriyal protein geçiş mekanizması tanımlanmaktadır. TOM40 ve AH ile bağlantılı bulgular tartışılmaktadır. TOM40, yaş ilişkili nörodejeneratif hastalıkların altında yatan mitokondriyal fonksiyon bozukluğunda ana rol oynamaktadır. TOM40 seviyesi ve aktivitesini kontrol eden faktörler hakkındaki bilgi ve özellikle TOM40'in nasıl potansiyel patojen proteinlerle etkileşim kurduğu bilgisi AH patogenezi için ayrıntılı bulgular sağlayacaktır ve koruyucu olarak ya da terapötik tedavide muhtemel yeni hedef olarak literatüre kazandırılabilir (Gottschalk vd. 2014).

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Alzheimer hastalığının tanımı ve tarihçesi

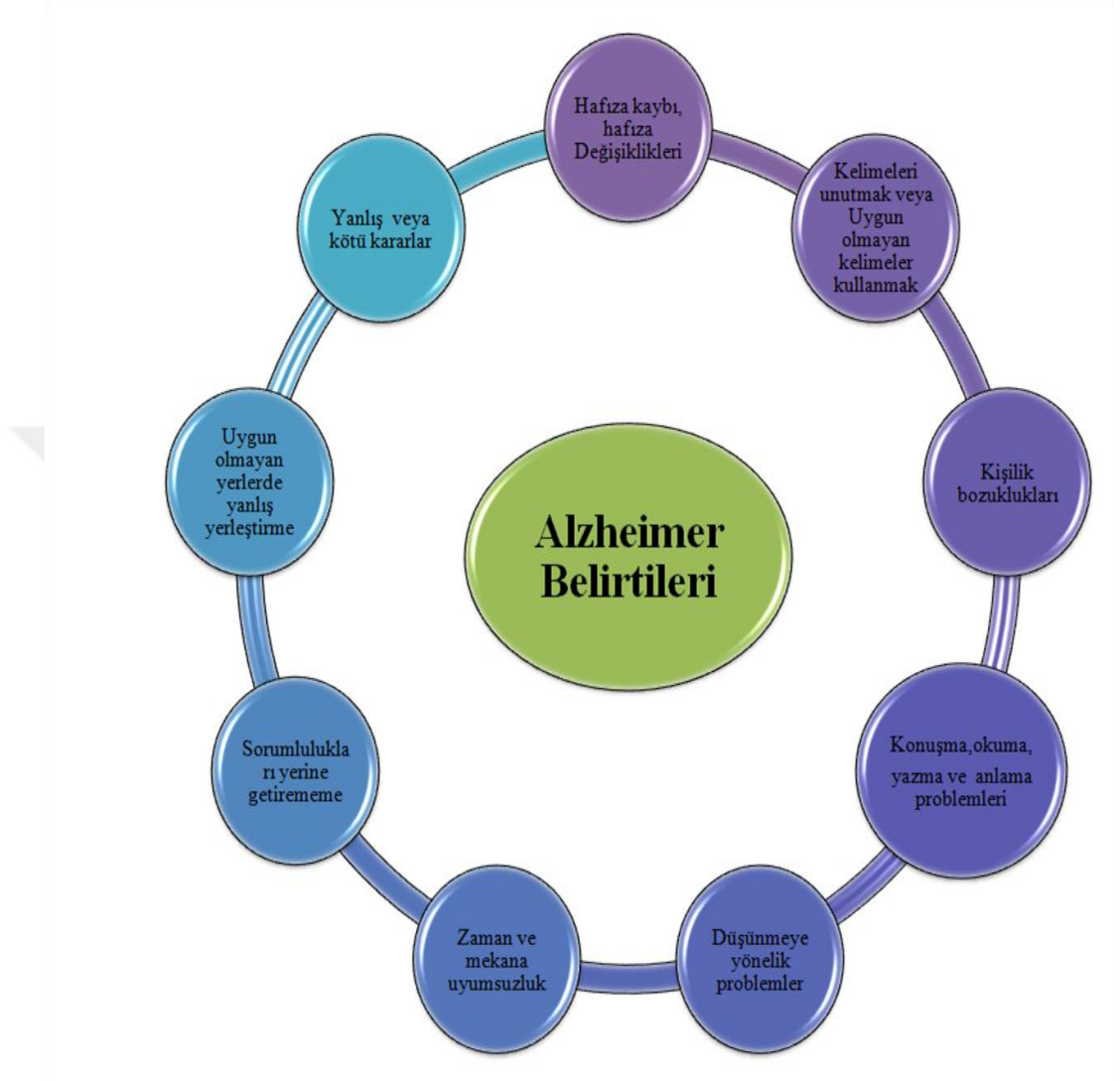
AH Oskar Fischer, Francesco Bonfiglio ve Graetano Perusini tarafından tanımlanmıştır (Lage 2006), bununla birlikte günümüzde bu hastalık Emil Kraepelin tarafından 1910’ da yayınlanan “*Psychiatrie*” kitabının 8. Baskısında Alois Alzheimer tarafından yapılan bir tanımlama içerdiğinden dolayı AH olarak bilinmektedir. Kraepelin Alzheimer (psikiyatrist ve nöropatolojist)’in danışmanıydı ve hastalığın semptomları ve patolojisinin tanımlanmasında Kraepelin, o tarihten itibaren aynı isimle kalan Alzheimer hastalığı adını koymuştur. Alzheimer 1907 yılında Tubingen’de 37. Doğu-Batı Alman Psikiyatristleri Konferansı’nda, 55 yaşındaki hasta Auguste Deter beyin otopsisini üzerinden nöropatolojik lezyonları, nörofibriller iplikleri tasvir eden bir ders verdi. Bu hastanın durumu hafıza bozulması, konuşma zorluğu, psikososyal yetersizlik ve yönelim bozukluğu ile ortaya çıkmış ve ilerleyen zamanlarda halüsinasyonlara ve kötüleşen bilişsel bozukluklara kadar ilerlemiştir. Bu Alzheimer’in karşılaştığı ilk bilişsel bozukluk olgusu olmamakla birlikte Auguste Deter genç yaşından ötürü ilgi çekmiştir. Çünkü daha önceki bilişsel bozukluk yaşayan hastaların yaş ortalaması genelde yetmiş idi. Bu hastanın ölümü ile birlikte Alzheimer hasta beyninin kendine gönderilmesini rica ederek gümüş boyama tekniği ile doku kesitlerini boyamıştır. Bu mikroskopik analizde günümüzde nörofibril iplikler (NFT) ve yaşlılık plakları (SP) olarak bilinen “fibril demetleri” ve “küçük miliyer noktalar” ın varlığını gözlemlemiş ve tanımlamıştır (Lage 2006). AH, 1960’ların sonlarına kadar demansdan yayılan bir hastalık olarak düşünülmekteydi ve yapılan birçok çalışmadan sonra (Blessed vd. 1968), Lage tarafından yazılan araştırma yazısında tartışıldığı üzere SP, NFT ve bilişsel zayıflama arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (Lage 2006). Ek olarak araştırmacılar AH’nin normal yaşlanmadan farklı olduğunu (Kay vd. 1964) ve hastalığın herediter çeşitlerinde bulunan tanımlanmış mutasyonların olduğunu göstermişlerdir (Tanzi vd. 1996). Bu çalışmalar AH’nin kendi başına bir hastalık olduğunun ortaya çıkmasına ve demansın diğer sebeplerinin elenmesi ve semptomların ilerleyişinin izlenmesi ile teşhisin başarılmasına öncülük etmiştir (Khachaturian 1985).

Aksine hastalığın anlaşılması zor doğasından ötürü klinik teşhis “muhtemel” ve “ihtimal” terimlerini içermektedir ve kesin tanı sadece otopside SP ve NFT nöropatolojik lezyonların varlığının doğrulanmasından sonra ortaya çıkmaktadır. Birçok kaynağa göre AH tanısı 10-15 yılın üzerinde devam eden dilin, muhakeme yeteneğinin ve hafızanın geri dönüşümsüz bozulmasından ve ölüm sonrası değerlendirmede SP ve NFT gibi nöropatolojik birikintilerden oluşmaktadır (Braak ve Braak 1997). AH uzun süreli progresyonundan ve hastalığın başlangıç evrelerini güvenilir şekilde tespit etme yetersizliğinden dolayı çalışılması zor bir hastalık olarak kalmaktadır. Günümüzde beyin taramaları ve gelişmiş görüntüleme teknikleri araştırmacılara hastalık etyolojisi hakkında daha fazla bilgi vermektedir ancak AH sebepleri ve patolojik değerlendirme ile görüş birliğinin sağlanmasının beklenmesi hastalığın tedavisini geciktirmekte ve engel olmaktadır.

2.2 Alzheimer hastalığı semptomları ve komplikasyonları

Alzheimer hastalığı 75-89 yaş arası Amerika halkının % 58’ini etkileyen AH’nin 3 baskın semptomu olarak bilinen bilişsel, işlevsel ve davranış üzerindeki etkileri ile başlayan kronik bir durumdur. Konuşma zorluğu ve unutkanlık gibi bazı semptomlar da görülmektedir ve bu sebeple hastalar kendi başlarına hiçbir şey yapamaz duruma gelip başkalarına bağımlı hale gelirler. Bu semptomlar birbirini etkilemektedir; bilişsel bozukluklar işlevsel yetenek kaybını tetikler ve bu yüzden davranışsal değişikliklere yol açar. Örneğin, bazı cihazların nasıl kullanıldığını unutan bir Alzheimer hastası belirgin şeylerin nasıl yapıldığını hatırlayamadığından dolayı sinirli ve tedirgindir. Alzheimer hastaları mental yeteneklerinin günden güne zayıflamasından dolayı 7 gün 24 saat bakıma ihtiyaç duymaktadır. Erken evrelerde yaşlı insanlar kendi kendine iş göremezler. Onlar özellikle yaşadıkları evle ilgili küçük detayları hatırlar, hastalığın orta evrelerinde en yakınındaki insanları unutacak kadar birçok şeyi unuturlar, ailedeki kişiler onlara yabancı gelmeye başlar, onların kim olduğunu, isimlerini, nerde yaşadıklarını unuturlar, kaybolmuş hiseder ve halüsinasyonlarla kuruntusal davranışlar göstererek amaçsızca dolaşmaya başlar. Hastalığın geç evresinde vücut kendini kapatmaya başlar, hasta işlevsel yeteneklerini yerine getiremez. Şekil 2.1’de gösterildiği gibi AH hastaları konuşma, yürüme yeteneklerini kaybeder, günlük yaşam aktivitelerini kendi kendine

yerine getiremez durumdadırlar. Kaslar zayıflamıştır ve günlük yaşam aktiviteleri için başka insanlardan destek almaları gerekmektedir (Simmons 2011).



Şekil 2.1 AH semptomları (Alzheimerott 2015)

Demans ile değerlendirilen insanlar yıllardır doktorların en büyük problemlerinden biri olmuştur, birçok hasta zamanında teşhis edilmemiş ya da geç teşhis konduğu için hastalığın tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır. Hastalığın erken farkında olmak bu hastaları iyileştirmenin kolaylaşmasını sağlamaktadır. Kendi evlerinde kalabilen ve normal günlük aktivitelerini yerine getirebilen AH ile yaşayan insanlar erken teşhisten dolayı bunları yapabilmektedir ve bu durum onlara bu aktivitelerini yerine getirmelerine yardımcı olan ilaç ve tedavileri alma fırsatı vermektedir. Son zamanlarda yapılan

çalışmalarda AH ile yaşayan hastaların hastalıklarının erken evrelerinde günlük yaşamsal aktivitelerini detaylı bir şekilde açıkladığını gösterilmiştir. Alzheimer hastalarının sürekli kendi aktiviteleri tutum ve davranışları hakkında konuşmaları bir örnektir, evde yalnız kalan ve günlük aktivitelerini yerine getirebilen yaşlı bir insan için, bu hastalar tam olarak kendi durumlarının farkında olduklarını düşünür ve erken teşhis konmuştur ve tedavi edilmektedir (Öhman vd. 2008).

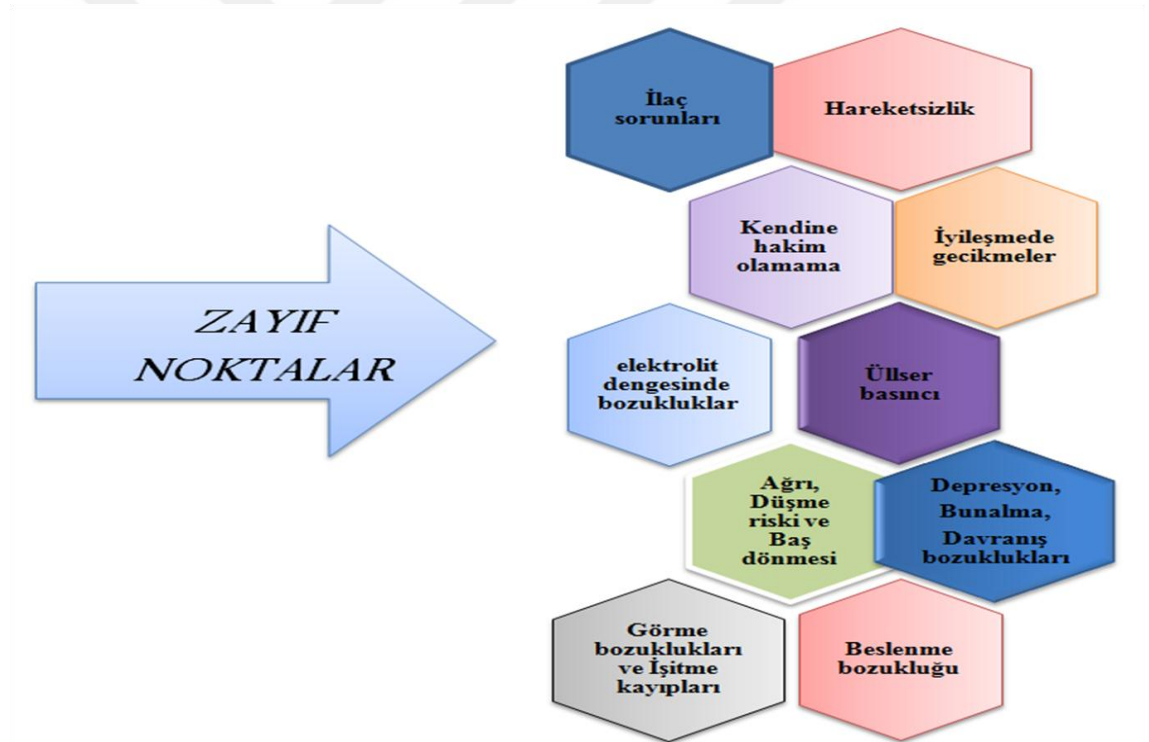
Demans sürecinde tetiklenen nöron hasar seviyeleri arasındaki ilişkiyi aydınlatan biyopsikososyal bir çerçevede Clare tarafından tanıtılmıştır. alışmalar zfarkındalığa ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır. Sosyal bilişsel yaklaşım, kendini, davranışları, tutumları ve inançları içeren karmaşık bir beden olarak tanımlar; kendini tanımanın önemli olduğunu, çünkü kimliklerini, kimlik değişimlerini zaman ve yaşam olayları ve deneyimleriyle tanımlamaya yardımcı olur, demansın başlangıcı bireylere hastanın düşünme sürecine, değişen öz farkındalığına ilişkin değişiklikler getirir (Naylor ve Clare 2008).

Kendinin farkında olmayan birçok demans hastası, hastabakıcılara baskı yapan ve daha çok stres veren bazı hareketler göstermektedir; oysa kendi kendinin farkında olan demans hastaları belirli seviyelerde üzüntüye kapılmaktadır (Hardy vd. 2006). 1990 yılında Birbirine Uymayan Etkileşimler ve Bilinç Deneyi (DICE) modeli Schaefer tarafından oluşturulmuştur ve 1998 yılında Alzheimer hastalarının farkında olmama özelliklerinin farklı formlarını oluşturmak için Agew ve Morris tarafından kullanılmıştır. Bu değerlendirmelerde geçmiş hafıza şimdiki bilgiyle karşılaştırılarak llmekteydi ve bu Alzheimer hastalarının geç evrelerinde şimdiki durumlarının bilgisinin uzun olmayıp yani hatırlanmamış; sadece çocukluk anılarının hatırlandığı bilgisi sağlanmıştı (Hardy vd. 2006).

Alzheimer hastası yaşlı insanların yaşama direnci son zamanlarda yaşlılıkla birlikte gelen farklı komplikasyonların eşlik ettiği vücuttaki organların hasarından kaynaklı birçok kronik hastalık gibi artmaktadır; 2005 yılında İtalya’da yapılan bir çalışmada 65 yaş üstü her iki yaşlı insanın en az iki kronik rahatsızlığı olduğu bildirilmiştir. Genellikle bu hastalıklar psikiyatri ilişkili olmayıp nörolojik, kardiyovasküler, kas-

iskelet sistemi ve ürogenital kaynaklı olabilmektedir. Bu bağlamda şiddetli demans hastaları yatak yarası, kalça kırıkları, malnütrasyon ve diğer hastalıklarla karşılaşmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucu Alzheimer hastalarının % 50'sinde bu hastalığın teşhisinin osteoporotik kırıklarla birlikte olduğu bildirilmiştir. Demans hastalarının “ateroskleroz, hipertansiyon, koroner arter hastalığı” gibi semptomlarla hastanelere girişi yüksek bir oran göstermektedir.

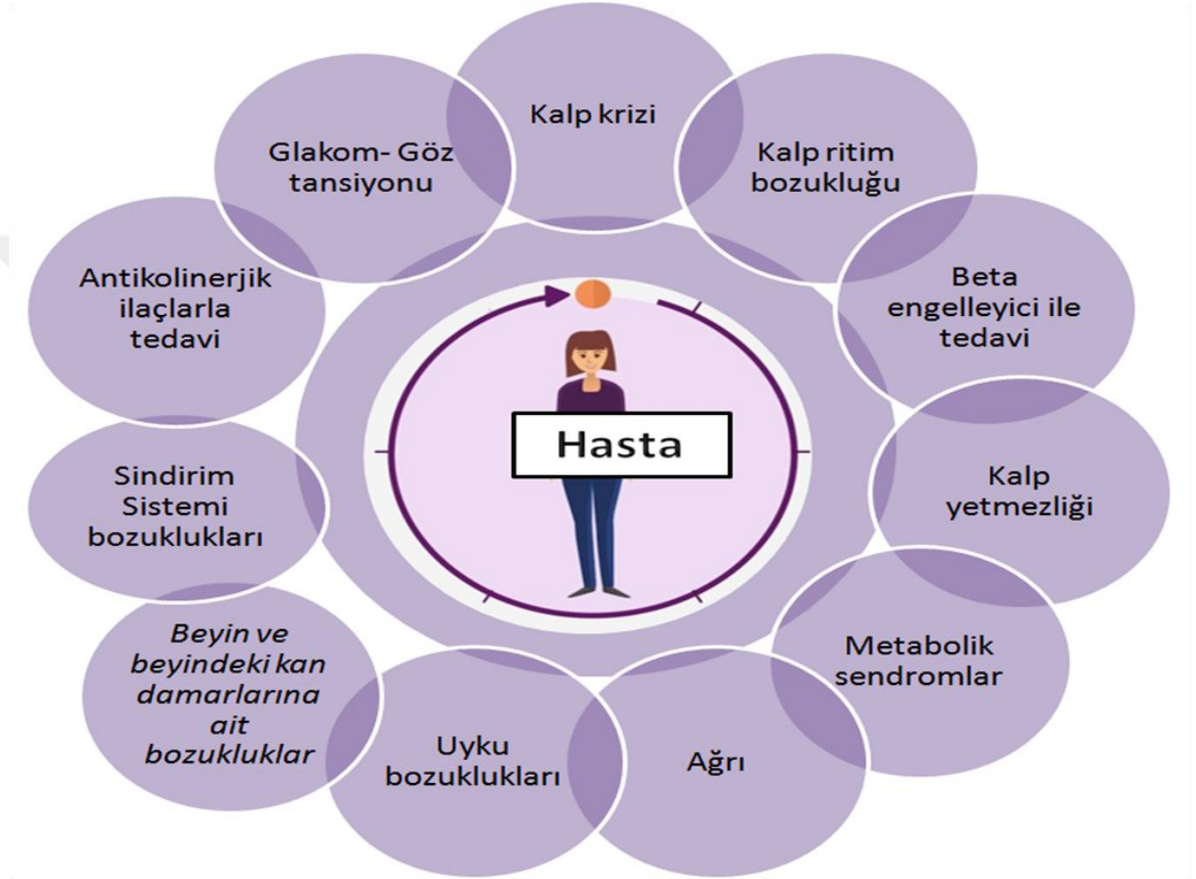
Şekil 2.2’de hastaneye girdiğinde tüm semptomları olan Alzheimer hastaları ilişkili muhtemel semptomlar gösterilmektedir. Birçok demans hastası bu infektöz hastalıklardan dolayı hastanede tedavi edilirken ölmektedir. Alzheimer hastası çeşitli ek hastalıklar ve halsizlik göstermektedir (Clodomiro vd. 2013).



Şekil 2.2 Alzheimer hastalarının bazı komplikasyonları

Donepezil, rivastigmin, galantimin gibi inhibitör ve memantin gibi reseptör blokeri gibi farklı terapötik ilaçlar verilen hastalarda Alzheimer hastalığı ile ilişkili olan hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi diğer sağlık durumları şekil 2.3’de gösterilmiştir. Bu ilaçlar Alzheimer teşhisi konmuş hastalarda işlevsel güçsüzlüğü

azaltmaya yardımcı olmaktadır. Bu ilaçlar reçetelendirilirken diğer hastalıklar dikkate alınmaktadır. Alzheimer hastaları için tedavi planları yapılırken, bu hastalarda organların zayıf doğasından dolayı ek hastalıklar göz önünde bulundurulmaktadır. Alzheimer hastaları birçok ilaç kullanmak durumundadır ve bunlar birçok yan etkiye sebep olmaktadır (Clodomiro vd. 2013).



Şekil 2.3 Alzheimer hastalığı olan hastalarla ilgili yaygın hastalıklar

2.3 Alzheimer Hastalığının Tanısı

Alzheimer tanısı klinik, yavaş gelişen bilişsel zayıflama ve nöro-görüntüleme ile serebral kortikal ve hipokampal atrofi bulgularına bağlı olarak yapılmaktadır. Klinik tanı yaklaşık % 80-90 oranında doğruluk göstermektedir (Förstl ve Kurz 1999).

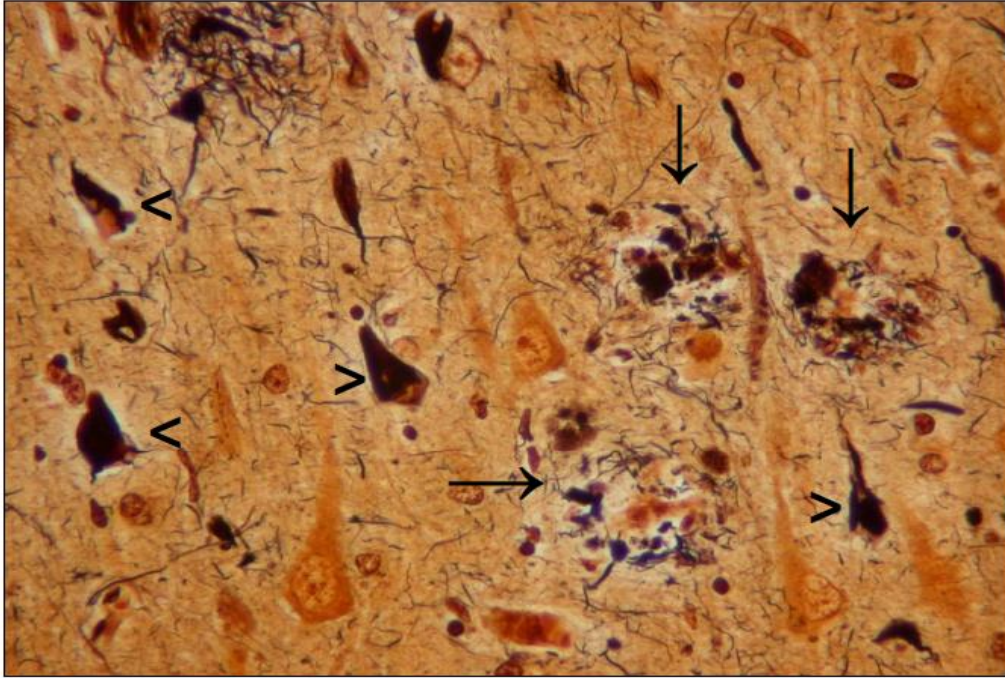
Erken AH tanısı için DSM-IV kriteri kullanılmaktadır (Amerikan Topluluğu 1995). Genel olarak güncel tanı kriteri iki aşamada karakterize edilir: (1) demans semptomunun tespiti (2) nöro-görüntüleme ve biyolojik çalışmalar yaparak demans sendromunun diğer etiyojilerinin hariç tutulması. DSM'ye göre demansın temel özellikleri hafıza noksanlığı, afazi (konuşma zorluğu), apraksi (motor fonksiyonları bozulmamış olmasına rağmen motor aktivitelerinin gerçekleştirme yeteneğinin zayıflaması), agnozi (duyuşsal fonksiyonları bozulmamış olmasına rağmen nesnelere tanıma ya da farketme zorluğu), yönetsel fonksiyonlarındaki (planlama, organize etme, dizileme, soyutlama) zayıflama gibi bir ya da iki bilişsel bozulumdur. Ek olarak bilişsel zayıflama sosyal ya da iş hayatında işlevsel olarak önemli zorluklara sebep olmaktadır ve bir önceki işlevsellik seviyesinde azalma vardır (Association 1994).

AH için yeni tanı kriteri nöropsikolojik testler, serebrospinal sıvı (CSF) testleri ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gerektirmektedir. Böylece AH'nın erken evrelerde dahi daha yüksek doğrulukta teşhisi mümkün olmaktadır. Bu, hem ön belirtili hem de hastalığın daha ileri demans evrelerini aynı tanı çerçevesinde yakalamaktadır (Dubois vd. 2009).

Araştırmalarda büyük ölçüde "NINCDS-ADRDA Alzheimer Kriteri" kullanılmaktadır. AH ihtimalinin klinik tanısı için bilişsel zayıflamaya ve nöropsikolojik testlerle desteklenmiş demans sendromu varlığına ihtiyaç duyulmaktadır. Sekiz bilişsel bölge: hafıza, dil, algısal yetenek, dikkat, yapıcı yetenekler, uyum, problem çözme ve işlevsel yetenekler zayıflama açısından kontrol edilmektedir (McKhann vd. 2011). Ayrıca tam teşhis için histopatolojik onay da gerekmektedir

Bilişsel görüntüleme için CERAD önerilmektedir. Bu cihaz 6 testten oluşmaktadır: sözel akıcılık testi: Hayvan kategorisi, Boston Adlandırma Testinin kısa bir şekli, minimal durum muayenesi (MMSE), kelime listesi öğrenimini içeren sözel hafıza testi, gecikmeli hatırlama, bir tanıma prosedürü ve Yapısal Pratikler (gecikmeli hafızayı içeren), saat çizme testi (Fillenbaum vd. 2008).

Muhtemel AH' nın bir klinik tanısı profesyonel deneyimli doktorlar tarafından % 90'ın üzerinde doğrulukla değerlendirilirken tanının onayı ölüm sonrası doğrulanmaktadır (Polvikoski vd. 2001). Yaşlanma Üzerine Milli Enstitü ve Reagan Enstitüsü Alzheimer Hastalığının Nöropatolojik değerlendirilmesi üzerinde çalışmakta olan gruplardır ve hastalığın iki önemli karakteristiğinin ölçülmesini içerir: SP olarak bilinen hücre dışı amiloid beta birikintileri ve hücre içi NFT. Şekil 2.4'de görüldüğü gibi bu karakteristik belirtilerin teşhisinde etkili olan histolojik tespiti için gümüş emdirme tekniği kullanılmaktadır.



Şekil 2.4 Senil plak (SP; ok) ve nörofibril iplikler (Hannu Kalimo 2011)
(NFT; ok başları Bielschowsky gümüş boyama ile boyandı-Alzheimer hastalığının iki primer belirteci).

2.4 Alzheimer Hastalığının Epidemiyolojisi

AH tüm demans olgularının % 70'inde görülür. Her yıl dünyada 7.7 milyon yeni demans olgusunun oluştuğu ve 2010 yılında 35.5 milyondan fazla insan da demans tesbit edilmiştir. Her 4 saniyede yeni bir demans olgusu meydana geldiğinden, demanslı kişi sayısı her 20 yılda ikiye katlanmakta ve 2040 yılına kadar 90.3 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir (Prince vd. 2013)

Yüksek demans prevalansı sırayla Çin ve Batı Pasifik komşularında (6 milyon) ABD’de (5.5 milyon), Avrupa Birliği (5 milyon) ve Hindistan’da (1,5 milyon) meydana gelmektedir. 2001 ve 2040 yılları arasında gelişmiş ülkelerdeki demans vakalarında % 100, Hindistan, Çin ve diğer Güney Asya ve Batı Pasifik ülkelerinde % 300’lük bir artış olacağı tahmin edilmektedir (Xu vd. 2013). 60 yaş ve üzerindeki insanlar arasında demansın küresel yaygınlığı, bölgeye özgü yaygınlık ile % 4,7 olarak hesaplanmıştır. Afrika için % 2.6, Asya için % 4.0, Avrupa AH yaygınlığı % 6,2 ve Kuzey Amerika için % 6,9 (Sosa-Ortiz vd. 2012).

Demanslı tüm bireylerin üçte ikisi gelişmekte olan ülkelerde yaşamakla birlikte, populasyonun yalnızca % 10’u veya daha azına bağlı, demans ile ilişkili araştırmalar bu bölgelerde yürütülmüştür (Prince 2000). Toplumsal yaşlanma nedeniyle yaklaşan yükselişin büyüklüğü kayda değerdir ve gelecek yıllarda maliyetli bir halk sağlığı yükü olacaktır. AH vakaları geçen otuz yaş kadar erken olarak tanımlanmıştır, ancak vakaların çoğunluğu 65 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. AH’nın prevalansı her on yılda 65 yaş öncesinde % 5’ ten 85 yaşında % 50’ye kadar ikiye katlanır (Pathy vd. 2006). Riskin 85 yaşından sonra artmaya devam edip etmediği belirsizliğini korumaktadır. Bununla birlikte, 90 yaşın üzerinde beyin yaşlanması, sıklıkla AH’nın patolojik karakteristiğidir; ancak hastalık ilerlemesi, daha ileri yaşlarda daha genç yaşlarda hastalığı geliştirenlere göre daha yavaştır. Verilerin kalitesi çalışmaların arasında değişmektedir ve bu nedenle yaşa özgü yaygınlıktaki bölgesel farklılıklar, bu farklılıkların gerçek olup olmadığı veya farklı metodolojilerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı sorusu oluşturmaktadır(Ott vd. 1998).

2.5 Alzheimer Hastalığının Etkileri

AH olduğunu bilen bir kişi için bu kişisel bir yıkımdır. Hastalık bağımsızlığı, ilişkileri ve kendini ifade etme yeteneğini etkiler. Sonunda kim olduklarını ve kendilerine bakma becerilerini kaybederler.

AH’nın erken ve orta evrelerinde, depresyon çok yaygındır, onları izolasyona çekmektedir. AH hastalarının ruh hali ve kişiliği değişir ve daha şaşkın, şüpheli,

depresif, korkulu ve endişeli olurlar. Evde, işyerinde ya da sosyal bağlanma sırasında kendilerini rahat hissettikleri alanlardan çıktığında kolaylıkla üzürlürler. Hafıza kaybı günlük hayatı zorlaştırır; sorunları planlama veya çözme, bildik görevleri gerçekleştirme, bir sohbeti takip etme veya katılma, iş veya sosyaletkinliklerle baş etmede zorluklarla karşılaşırılar. Hastalıklı daha genç bireyler, farklı sorunlarla da yüzleşebilirler, eğer çalışıyorlarsa, çalışma saatlerini azaltmalı ya da işten ayrılmalıdır ki bu da aile gelirlerinde bir eksiklik oluşturacaktır. Demans, bireyin yaşamının % 11.2'sini engelli geçirmesine neden olurken, inme % 9.5'ini, kas-iskelet sistemi hastalıkları % 8.9'unu ve kardiyovasküler hastalıklar % 5'ini engelli geçirmesine sebep olur. AH, bu nedenle, fonksiyonel bozulma ve akıl hastanesine yatırma için potansiyel bir nedendir (Ferri vd. 2005).

Genel olarak aile, bağımsız yaşama yeteneğini kaybeden yaşlılara bakım sağlar. Gelişmiş ülkelerde, ailenin yaşamsal önem taşıyan rolü genellikle göz ardı edilmektedir, çünkü sağlık ve sosyal bakım sistemi daha etkin olmaktadır, oysa gelişmekte olan ülkelerde ise ailenin rolü tahmin edildiğinden daha fazladır. Bununla birlikte, birçok bakıcı yüksek düzeyde stres, psikolojik hastalık ve muhtemelen fiziksel sağlık bozukluğu yaşamaktadır. Hastaların davranışsal ve psikolojik belirtileri bakıcıların yaşam kalitesini en çok etkileyen faktörlerdir. Birçok çalışma bakıcılar arasında psikolojik rahatsızlığın çok yüksek seviyede olduğunu rapor etmiştir, EURO CARE bunun % 40-75 arasında olduğunu tahmin etmektedir (Schneider vd. 1999). Amerika'da % 40'dan fazla aile ve demans hastalarının diğer ücretsiz bakıcıları çok yüksek seviyede duygusal stres göstermektedir (Care 2004). Çalışma hayatının uzun süreli stresi ve fiziksel talepleri, yaşlı bakıcıların biyolojik zafiyetleri ile birlikte, onları fiziksel sağlık sorunları riskine sokmaktadır. Yüksek gelirli ülkelerdeki yüksek düzeyli bakım olanaklarına rağmen, ABD'de aile, arkadaş, komşu gibi yaklaşık 10 milyon insan diğer demans hastası veya AH insanlara ücretsiz bakım sağlamaktadır Amerika'da AH ve demans hastası bakıcılarının 2012 yılında kendi sağlık bakım maliyetlerine ek olarak 9,1 milyar dolar vardı (Stephen 2014). Avrupa'da ise % 85 veya daha fazla çift (biri demansa yakalanmış, diğeri onun bakıcısı olan) kendi başlarına yaşamaktaydı. Oysa 66 pilot çalışmanın 10'una göre resmi olmayan ev bakıcıları bakım için onlara tek kaynak olana kadar (Shaji 2009).

Gelişmekte olan ülkelerde demanslı insanlar çoğunlukla aile sistemlerine katılarak yaşamaktadır (Qiu vd. 2009). Üstelik, kadınların ve ailenin bakıcılık rolleri, eğitim ve iş hayatındaki zorluklar nedeniyle daha az yaygınlaşmaktadır. Göç ve doğurganlığın azalması gibi eğilimler (demografik geçişin son aşamasında) sonucu; Çin’de olduğu gibi insanlar hızla yaşlanır ve bu hastaya verilen bakımı etkiler (Stephen 2014).

Önümüzdeki 30 yıl içinde mevcut Alzheimer hasta sayısının dört kat artacağı tahminleri ile gösterilen demanslı ve AH bireylerin sayısındaki bu hızlı artış toplum ve ekonomi için büyük bir tehdit oluşturmaktadır (Qiu vd. 2009). Demanslı hastaların yaklaşık % 43’ü hastanede bakım gerektirir. Endüstrileşmiş ülkelerde, bakım evlerinde ikamet eden hastaların çoğu demanstan muzdariptir. Gelecek yıllarda gelişmiş ülkelerin başlıca maliyetinin bu olacağı tahmin edilmektedir ve AH ve demans hasta bakımı için muazzam kaynaklara ihtiyaç olacaktır. AH’nın kardiyovasküler hastalık ve kanser sonrası doğrudan ve dolaylı maliyet açısından üçüncü en pahalı hastalık olduğu tahmin edilmektedir. Birincisi engellilikten ziyade daha çok ölüm oranına katkıda bulunur. Populasyon yaşlandıkça ekonomik etki büyümeye devam edecektir ve Alzheimer hasta sayısı artacaktır (Galvin ve Sadowsky 2012).

Demansın dünya çapında tahmin edilen toplam maliyeti 2010 yılında 604 milyar dolardır ve bunların önümüzdeki yirmi yıl içinde % 85 oranında artması beklenmektedir (Wimo vd. 2010). 2012 yılında Amerika, 2011 yılında McDonalds’ın toplam satış kazancının sekiz katından daha fazla olan, 216.4 milyar dolar değerindeki AH ve diğer demans hastalarına 17,5 milyar saatlik ücretsiz bakım sağlayan 15,4 milyon aile ve arkadaşına sahip olmuştur (Stephen 2014).

2.6 Alzheimer Hastalığının Çeşitleri

AH erken başlangıçlı (65 yaş öncesi) ve geç başlangıçlı (65 yaş sonrası) olmak üzere iki sınıfa ayrılabilir (Terry ve Katzman 1983). Zaten 1950’lerde, dominant kalıtılan AH’dan muzdarip ailelerin olduğu, genetik faktörlerin en azından erken başlangıçlı hastaların küçük bir kısmında hastalığa neden olduğunu gösteren bir durum olduğu bilinmekte idi. 1980’lerin sonunda, ailesel erken başlangıçlı AH’na neden olan ilk gen

bulundu (Price vd. 1998). 21. kromozom üzerinde yer alan bu gen A β için öncü protein olan amiloid öncü proteini (APP) genidir. Bu bulgular, kromozomal triplikasyona sahip olan ve APP geninin aşırı ekspresyonunu gösteren tüm Down sendromu (21. kromozom trizomisi) hastalarının niçin AH nöropatolojik bulguları geliştirdiğini ve bunların çoğunun 50 yaşından sonra neden demans gösterdiğini açıklamıştır (Schupf ve Sergievsky 2002). Bugüne kadar, ailesel otozomal dominant AH'nın altında yatan üç gendeki tüm mutasyonların APP üretimini ve/veya metabolizmasını ve beyinde amiloid patolojisini etkilediği gözlenmiştir (Thinakaran ve Parent 2004). APP genine ek olarak, diğer iki hastalığa neden olan genler sırasıyla 14.ve 1. kromozomlarda yer alan presenilin-1 ve 2'dir (Levy-Lahad vd. 1995). Presenilinlerin γ -sekretaz kompleksinin bir parçası olduğu ve bu nedenle APP'nin bölünmesinde önemli bir rol oynadığı ve A β peptitlerinin oluşmasıyla sonuçlandığı öne sürülmüştür. Presenilini kodlayan genlerdeki mutasyonların, tüm aile içi AH vakalarının % 80'inden fazlasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (Rocchi vd. 2003). İlginç bir şekilde, kalıtsal AH için genetik belirleyicilerin hiçbiri nörofibriler patolojiyle doğrudan ilişkili bulunamamıştır.

Sporadik AH hem erken hem de geç başlangıçlı AH'nın en yoğun şeklidir. Hem genetik hem de çevresel risk faktörlerinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Apolipoprotein E (ApoE) polimorfizmi AH'nda en derinlemesine incelenen genetik risk faktörüdür. İnsanlarda 6 farklı fenotiple sonuçlanan 19. kromozomda yer alan üç APOE alleli vardır: APOE ϵ 2, ϵ 3 ve ϵ 4 (Olaisen vd. 1982). ϵ 4 alleli tüm yaşlarda ve tüm ırklarda sporadik AH için en önemli genetik risk faktörüdür, oysa ϵ 2'nin koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (Raber vd. 2004). ApoE ϵ 4 alleli diğer fenotiplerle karşılaştırıldığında erken başlangıçlı AH ile sonuçlandığı ve A β ve nörofibriler patoloji ile daha belirgin ilişkisinin olduğu önerilmektedir(Raber vd. 2004). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda bazı diğer genetik risk genlerinin ve kromozom lokuslarının AH yatkınlığına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (Rocchi vd. 2003).

2.7 Alzheimer Hastalığında Nöropatolojik Bulgular

AH serebral korteks ve belirli subkortikal bölgelerde nöron ve sinapsların kaybı ile karakterizedir. Amiloid kaskad hipotezine göre beta-amiloid (A β) depoları AH'nda

anahtar rol oynamaktadır (Pathy vd. 2006). A β birikimi nörofibril ipliklerin oluşumuna, nöral hücre ölümüne ve demansa yol açan hastalığın ilk patolojik tetikleyicisidir. Bu hipotezi destekleyen birçok çalışma olduğu gibi bununla bağdaşmayan gözlemler de mevcuttur. Ayrıca AH tau proteininin anormal agregasyonundan dolayı “taupati” olarak da bilinir (Ballard vd. 2011). Tau ipliklerinin, demans seviyesi ile A β plaklarından daha yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hipokampal atrofi AH patogenezinin başlangıç noktası olmuştur; beyin dokusu AH progresyonu ile küçülmektedir. AH erken evrelerinde hipokampal hücrelerin bozulmasıyla ya da hipokampal atrofi sonucu kısa süreli hafıza zayıflamaya başlar (Shi vd. 2009). Hacim, hipokampus da dahil olmak üzere medial temporal lob yapılarının küçülmesiyle koronal kesitlerde en belirgindir. Üçüncü ve lateral ventriküllerin yanı sıra temporal boynuzlarda da genişleme söz konusudur. Yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular, hipokampal atrofisinin bilişsel bozukluk gibi fonksiyonel sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir. Tau protein birikimi, nörofibril iplik oluşumu ve A β birikimi hipokampal atrofiye katkıda bulunur (Dhikav ve Anand 2011). AH'nın serebral korteks boyunca yayılımı, muhakemeyi kötüleştirir, duygu taşmasına sebep olur, dili zayıflatır. Hastalığın ilerlemesi, amaçsızca dolaşma ve endişe gibi davranışsal değişikliklerle sonuçlanan daha fazla nöron hücresinin ölümüne yol açar (Stephen 2014).

2.7.1 Amiloid kaskad hipotezi

APP, merkezi sinir sisteminde nöron, astrosit ve mikroglialarda üretilen her yerde eş zamanlı olarak ifadelenebilen transmembran glikoproteindir (LeBlanc vd. 1991). APP'nin alternatif uç birleştirme yöntemiyle oluşan toplam 8 izoformu vardır (Hartmann 1999). APP'nin en önemli üç izoformu 695, 751 ve 770 amino asit büyüklüğündeki proteinlerden oluşur. APP 695 izoformu nöronlarda bol miktarda bulunmaktadır (LeBlanc vd. 1991). Diğer izoformlarla karşılaştırıldığında en büyük farklılık bir serin proteaz inhibitör domainine sahip olmamasıdır (Kunitz proteaz inhibitör domaini olarak da adlandırılmaktadır). APP'nin önerilen işlevleri nöronal hayatta kalma, sinaptik şekillenme ve hücre adezyonunun düzenlenmesini içermektedir (Mattson 2004).

APP işlenmesi ve A β plaklarının oluşumu tam olarak karakterize edilmiştir ve α , β ve γ -sekretaz enzimlerini kapsamaktadır (Nunan ve Small 2000). APP salgısal yolak yoluyla olgunlaşır. APP endoplazmik retikulumda (ER) N-glikolizasyon (Pereira vd. 2005), ve golgi cisimciğinde O-glikolizasyon yoluyla translasyon sonrası değişime uğrar (Katayama vd. 2004). Salgısal ya da endositik yolak yoluyla hücre yüzeyine taşındığında APP'nin kesimi plazma zarında meydana gelir (Hartmann 1999). α -sekretaz ile APP kesimi A β -peptidinin orta kısmında meydana gelir ve APP'nin amiloidogenik olmayan fragmentlerinin oluşumuna yol açar. Aksine γ -sekretazla kesimin takip ettiği β -sekretaz ile APP kesimi hücre içi ve dışı boşlukta serbest kalan potansiyel amiloidogenik peptidlerin oluşumunu sağlar (Mattson 2004).

En yaygın amiloidogenik A β -peptidleri γ kesimine bağlı olarak 40 ya da 42 amino asit içermektedir. Her iki form da normal metabolizma sırasında oluşur ancak A β 42'nin AH için daha kritik olduğu ve aşırı üretildiği önerilmektedir (Younkin 1995). A β 42, A β 40 ile karşılaştırıldığında daha hızlı kümeleşir (Irie vd. 2005). A β 'nin parankimal ipliksi olmayan hücre dışı birikintileri çoğunlukla A β 42'den oluşur. Birikintiler büyüdüğünde, A β 40 da A β 42 birikintileri üzerinde kümelenmeye başlar. Diffüz ve nevritik plaklar (NPlar) Alzheimer hastaları beyinlerinde iki önemli amiloid birikinti türleridir. Diffüz plaklar temel olarak ipliksi olmayan amiloidler içerir. Gelişmiş nevritik plaklar yoğun amiloid fibril demetleri içerir ve distrofik akson, astrosit ve mikroglialarca çevrilmiştir. Plaklarla ilişkili diğer bileşenler serum amiloid P, α 1-antikimotripsin, sülfatlı glikozaminoglikanlar, α 1-antitripsin, apolipoprotein E ve D ve nörotrofik faktör midkinlerdir (Frey vd. 2005).

AH tetikleyici faktör olarak amiloid birikintilerinin beyindeki rolü 1984 yılında yapılan karakterizasyonundan beri yoğun bir şekilde çalışılmaktadır (Glennner vd. 1984). Bununla birlikte, bilişsel bozukluğu olmayan yaşlı insanların da beyinlerinde amiloid plakların bulunması ile "amiloid kaskad hipotezi" ne meydan okunmuştur (Keller 2006). Büyük uğraşlara rağmen bilişsel zayıflama şiddeti ile plakların yayılımı arasında bir korelasyon bulunamamıştır (Neve ve Robakis 1998).

Nörodejenerasyon için protein kümelenmesinin tek başına yeterli olmadığı ve bu protein kümelerinin beyinde diğer zararlı olaylara karşı koruyucu etkisinin olabileceği günümüzde kabul edilmiştir. Günümüzde “amiloid kaskad hipotezi” çözülmüş A β oligomerleri, A β kaynaklı difüz edilebilir ligandlar (ADDLler) ve A β protofibriller ve bunların nöron içi birikiminin AH patogenezinde kritik bir nörotoksik rol oynadığını öneren “A β kaskad hipotezi” olarak değişmiştir (Golde 2003). Yakın zamanlı bulgular bu çözünebilir A β ara ürünlerinin AH ve hafıza kaybının erken olayı olabilen sinaptik bozulmaya sebep olduğunu önermektedir (Pereira vd. 2005).

İlk tetikleyici olarak “A β kaskad hipotezi ” ailesel AH’na sebep olan bilinen tüm mutasyonların APP işlenmesini hedeflemesi ve AH beyinde plak oluşumunun erken olay olduğu tahmin edilmesi gerçeği ile desteklenmektedir. Atipik AH’na sebep olan “Arktik” mutasyona sahip bir İsveçli ailede yapılan çalışmada ek kanıtlar gösterilmiştir. Bu hastalarda hem A β 40 hem de A β 42’nin plazma seviyeleri azalmıştır ve daha az şiddetli serebral amiloid anjiyopati gözlenmiştir ancak bu hastaların klinik özellikleri erken başlangıçlı AH’na benzemektedir. Özellikle çözünen A β ’nin hücre içi birikiminin artmasına yol açan protofibrillerin oluşumu, “Arktik” mutasyonla artmıştır. “Arktik” mutasyon, “A β kaskad hipotezi” ve A β oligomerizasyonunun AH erken patogenezindeki rolünün doğrulanmasına yardımcı olur (Nilsberth vd. 2001).

AH patogenezinde “A β kaskad hipotezi” nin rolünü destekleyen kanıtlara rağmen amiloidin AH’ni tek başına sebep olduğuna karşı çıkan veriler mevcuttur. Örneğin bilinen AH mutasyonları taşıyan transgenik fare modelleri önemli nöronal kayıp, aşırı tau fosforilasyonu ya da yumak oluşumu bulgusu göstermez (Suh ve Checler 2002). İn vivo ve bazı kültür koşullarında nevritik aşırı büyümeyi teşvik eden A β toksisitesini gösteremeyen çalışmalar mevcuttur ve aynı olduğu görünmektedir (Suh ve Checler 2002). AH’nda A β ’nin rolünü destekleyen birçok kanıt olmasına rağmen özellikle sporadik formlarda AH etiyojisi hala tam olarak çözülememiştir.

2.7.2 Tau'dan nörofibriler ipliklere dönüşüm

Tau temel olarak nöronlar tarafından sentezlenen ancak beyinde astrositler ve oligodendrositlerde ve perifer dokularda bulunan bir fosfoproteindir (Kosik vd. 1989). Tau 17. kromozomda yer alan bir gen tarafından kodlanır ve alternatif uç birleştirme ile oluşan 352-441 amino asit uzunluğunda 6 farklı izoform içerir (LaFerla ve Oddo 2005). Tau, nöronlarda yapısal ve fonksiyonel rol oynayan mikrotübüllerin toplanmasını ve stabilitesini uyararak önemli bir mikrotübül ilişkili proteindir. Bu 6 izoform arasındaki temel farklılık mikrotübül bağlanması için önemli üç ya da dört tekrar domaininin varlığından kaynaklanmaktadır. Otuz yıl önce tau ilk olarak mikrotübül toplanmasını kolaylaştıran protein olarak tanımlanmıştır (Weingarten vd. 1975). Bu keşiften 1980'lerin ortasına kadar tau'ya çok az ilgi duyuldu ve 1980'lerin ortasında tau'nun AH'nda NFTleri oluşturan helikal filament çiftlerinde bulunan ana protein olarak bulunmuştur (Grundke-Iqbal vd. 1986).

Tau fonksiyonel olarak fosforilasyonla düzenlenir ve taunun fosforillenmiş şekli mikrotübülleri stabilize edemez (Lee vd. 2005). Tau yaklaşık 30 aday fosforilasyon bölgesine sahip olduğundan oldukça ilgi çekici bir fosfoproteindir (Geschwind 2003). En uzun izoformun tüm amino asitlerin % 20'sine kadar olan fosforilasyonlara sahip olduğu önerilmektedir (Stoothoff ve Johnson 2005).

AH'nda tau aşırı fosforillenmiş, nöron içlerinde PHF ve NFT'lerde kümelenmiş ve sonuç olarak mikrotübüller tau tarafından uzun süre stabilize edilememiştir. Nöronlar öldüğünde NFT'ler hücre dışı hayalet yumaklar oluşturur. Demans şiddeti ile korelasyon gösteren tau fosforilasyonunun AH patogenezinde anahtar rol oynadığı önerilmektedir. 1991 yılında Braak ve Braak AH patolojik değişiminin bir modelini önermişlerdir. Bu modele göre AH'nda NFT'ler, klinik öncesi faz esnasında entorhinal kortekste görülmekte, ara fazda hipokampusu yayılmakta ve en sonda ileri evrelerde neokortekse ilerlemektedir (Braak ve Braak 1991).

NFT'ler, Alzheimer hastası beyinlerinde karakteristik bir belirteç olmalarına rağmen bu hücre içi kümeler patogeneizde ikincil bir süreç olarak önerilmektedir. Bazı çalışmalarda

tau'ya normal hücre fonksiyonunda ihtiyaç duyulmadığı ve nöronların 20 yıldan fazla sürece NFT'lerle yaşayabildiği önerilmektedir (Lee vd. 2005). Aşırı fosforilasyona yol açan temel olayların asıl mekanizmalar örtülü kalsa da kinaz ve fosfataz aktiviteleri arasındaki dengesizliğin bir sonucu olduğu önerilmektedir(Gong vd. 1993). Fosfataz aktivitesinin AH'nda azalabildiği yönde bulgular mevcuttur. Diğer bir hipoteze göre oksidatif stresteki artış, tau aşırı fosforilasyonu ile sonuçlanan kinazların aktivasyonuna yol açmaktadır (Lee vd. 2005). Fosforillenmiş tau oksidatif strese eğilimlidir ve hızlı kümelenmenin takip ettiği karbonillenme meydana gelir. Tau fosforilasyonunun AH'nda artan oksidatif stres sırasında hücre sağ kalımı için koruyucu olduğu açıkça önerilmektedir. Diğer çalışmalar ise A β kümelenmesi için taunun temel olduğunu önermektedir(Pereira vd. 2005).

2.8 Alzheimer Hastalığı ile ilgili Risk Faktörler

2.8.1 Genetik faktörler

Erken başlangıçlı AH (EBAH) 65 yaşından küçük insanlarda meydana gelmektedir. Bu sayı tüm AH olgularının % 5'inden daha azını temsil etmektedir. EBAH bazı durumlarda APP yıkılmasından ve A β oluşumundan sorumlu proteinleri kodlayan amyloid prekürsör protein (APP), presenilin 1 (PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN2) genlerindeki otozomal dominant mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. EBAH'nin klinik olarak geç başlangıçlı AH (GBAH)'ndan ayırt edilmesi imkansızdır ve genel olarak EBAH yüksek hızda progresyonla ve Mendel kalıtımı ile ilişkilidir. A β üretmek için APP'yi kesen γ sekretazlar presenilin proteinlerinden oluşmaktadır ve bu sebeple bu mutasyonlar A β konsantrasyonlarını etkilemektedir (Prince vd. 2013).

GBAH 65 yaş üstü kişilerde görülüp tüm Alzheimer hastalarının % 95'ini oluşturmaktadır. GBAH için gerekli olan genler hastalık riskini bir Mendel kalıtımı olmadan artırmaktadır. GBAH görülen hastaların birinci derece akrabaları, AH'ndan etkilenmeyen kişilerin birinci derece akrabalarından iki kat fazla AH riski taşımaktadır (Reitz ve Mayeux 2009).

APOE bir lipid bağlanma proteindir ve insanlarda eksprese edilir ve sürekli olarak AH ile ilişkilidir ve hem EBAH hem de GBAH için tespit edilen tek genetik faktördür (Qiu vd. 2009). APOE ϵ 3 allelleri ile karşılaştırıldığında iki APOE ϵ 4 alleli bireyler yedi kat fazla risk taşımaktadır. APOE ϵ 4 allellerinin artan sayısı ile AH riski artmaktadır ve AH başlangıç yaşı doza bağımlı bir şekilde azalmaktadır.

AH olgularının çoğu sporadiktir ve risk faktörleri ve nöropatolojik özellikler dikkate alındığında heterojendir. Hem genetic hem de çevresel faktörler AH gelişiminin seyrini doğrudan etkilemektedir (Qiu vd. 2009).

2.8.1.1 EBAH yatkınlık genleri

Kalıtımın otozomal dominant örneklerini gösteren ailelerde yapılan çalışmalar AH genetiğini anlamada önemli bir temel oluşturmaktadır. EBAH için üç gen ana risk faktörü oluşturmaktadır: kromozom 21q'daki APP, kromozom 14q'da yer alan PSEN1 ve kromozom 1q'da yer alan PSEN2 (Çizelge 2.1). Şimdiye kadar 270'den fazla yüksek penetranslı mutasyonlarbu genlerde tespit edilmiş ve ailesel AH'na sebep olmuştur ve her geçen gün daha fazla mutasyon keşfedilmektedir (Cruts vd. 2012).

Çizelge 2. 1 Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı için risk oluşturan genler

Gen	Lokasyon	İşlevi	Yolak
<i>APP</i>	21q21.3	Nöronal gelişim, sinaptik oluşum ve tamiri, β -Amiloid üretimi	APP işlenmesi
<i>PSEN1</i>	14q24.3	γ -Sekretaz aktivitesi, hücre içi haberleşme, β -Amiloid üretimi	APP işlenmesi
<i>PSEN2</i>	1q42.13	γ -Sekretaz aktivitesi, β -Amiloid üretimi, Sinaptik şekillenme	APP işlenmesi

2.8.1.1.1 Amyloid Prekürsör Protein (APP)

APP kodlayan gen kromozom 21q21.3 bölgesinde yer almaktadır. Uç birleştirme “splayzing” mekanizması ile APP'nin APP751, APP770 ve APP695 olmak üzere üç izoformu üretilir. Ana izoformu beyinde bulunan APP695'tir (Thinakaran ve Koo 2008). APP, amiloidogenik ya da amiloidogenik olmayan yollarla proteolitik olarak üç enzimle kesilir: α -, β - ve γ -sekretazlar. APP'nin α - ve γ -sekretazlar ile proteolizi amiloidogenik olmayan yolda patojen olmayan fragmentlerle (sAPP α ve α -C-terminal fragment) sonuçlanır. Amiloidogenik yolda ise APP'nin β - ve γ -sekretaz ile proteolizi iki ana A β türü ile sonuçlanır: sAPP β ve β -CTF (Bekris vd. 2010b). β -CTF üzerindeki γ -sekretaz etkisi Alzheimer hastaları beyinlerinde hücre dışı fibriller olarak bilinen amiloid plakların anahtar bir bileşeni olan A β 'yı oluşturur (Bekris vd. 2010b).

Bugüne kadar 119 ailede 49 APP mutasyonunun AH'na sebep olduğu bilinmektedir (Cruts vd. 2012). APP mutasyonlarının çoğu dominant olarak kalıtılmaktadır ancak iki resesif mutasyon A673V ve E693 Δ 'nın EBAH'a sebep olduğu rapor edilmiştir (Guerreiro vd. 2012). Birçok patojenik APP mutasyonlarının, β - ve γ -sekretazların kesilen bölgesi (APP'nin 16 ve 17. ekzonu) ile birlikte ya da bu bölgeye komşu olarak kümelenmesi bu mutasyonların AH patogenezi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (Cruts vd. 2012). İsveç APP Mutasyonu (KM670/671NL) β -sekretaz bölgesine komşu A β domaininin N ucunda yer alan lizin-metiyonin çiftinin asparajin-lösin ile yer değiştirdiği çift nokta mutasyonudur. İsveç mutasyonunda total A β seviyesi üç kata kadar artar bu sebeple B-sekretaz kesim verimini etkiler (Mullan vd. 1992).

İsveç mutasyonlu bir olgunun otopsisinde kortikal atrofi, serebral ventrikül genişlemesi ve sulkus genişlemesi ortaya çıkmıştır. Down sendromlu (trizomi 21) hastalarda yapılan çalışmalarda bu hastalarda AH patolojisinin normal birine göre daha erken geliştiği gösterilmiştir (Guerreiro vd. 2012). Bu sebeple AH patolojisi APP aşırı ifadenmesi ile ilişkili olabilir. İsveç APP Mutasyonu ile birlikte, Tottori mutasyonu (Asp678Asn) ve Leuven mutasyonları (Glu682Lys) B-sekretaz bölgesine komşu A β domaininin N ucunda yer almaktadır. Londra mutasyonu (V717I) dünya

genelinde en yaygın APP mutasyonlarından biridir. A β domaininin C ucundaki ya da C ucundan sonra olan APP mutasyonu A β 42 seviyesini artırıp A β 40 seviyesini azaltarak A β 42/A β 40 oranını artırarak γ -sekretaz işlevini değiştirir. İngiliz bir ailedeki nöropatolojik bulgular, kortikal Lewy cisimcikleri ve hafif amiloid anjiyopati olduğunu göstermiştir. Amerikan bir ailede ise Lewy cisimcikleri ve amiloid anjiyopati olmadan β -amiloid plaklar ve nörofibril iplik bulunmuştur (Goate vd. 1991). Arktik mutasyon, mutant peptidin agregasyon oranındaki artışla sonuçlanmaktadır (Nilsberth vd. 2001). Beyin görüntüleme şok ya da vasküler lezyonların herhangi bir belirtisini göstermemektedir ancak AH tanısı ile uyumlu nörotikplaklar ve nörofibril iplikler bir mutasyon taşıyıcısında görülmektedir (Kamino vd. 1992).

Flaman mutasyon (A692G) A β domaini bölgesinde yer almaktadır ve A β üretimi için γ -sekretaz aktivitesini etkileyerek A β 42 ve A β 40 seviyelerini iki kattan dört kata kadar artırmaktadır, Flaman mutasyonu beyin kan damarlarında ve senil plaklarda A β birikimi ile sonuçlanmaktadır (Hendriks vd. 1992).

Yukarıda belirtilen örnekler değişen APP işleyişinin ve A β birikiminin AH patogenezinde anahtar rol oynadığını göstermektedir.

2.8.1.1.2 Presenilin 1 (PSEN1)

PSEN1 kromozom 14q24.3 bölgesinde yer alır ve APP'yi A β fragmentlerine kesen γ -sekretaz kompleksinin önemli bir bileşenidir. PSEN1 ilk olarak endoplazmik retikulumda yerleşmiştir ve protein işlenmesine yardım eder. Bugüne kadar PSEN1'de 215 patojenik mutasyon tespit edilmiştir ve bu mutasyonların yaklaşık % 70'i 5, 6, 7 ve 8. ekzonlarda yer almaktadır (Cruts vd. 2012). PSEN1'deki mutasyonlar EBAH'nin % 50'den fazlasında tam penetrans ve erken başlangıç yaşı ile birlikte tespit edilmiştir. Mutant γ -sekretaz A β 42 seviyesini artırırken A β 40 seviyesini azaltır ki bu da A β 42/40 oranında bir artışa yol açmaktadır. Yapılan çalışmalar A β 42'nin A β 40'dan daha amiloidogenik ve beyinde agregasyona daha çok eğilimli olduğunu göstermektedir

(Tanzi ve Bertram 2005). PSEN1 mutasyonundan dolayı A β plaklarındaki morfolojik varyantlar pamuksu plaklarla sonuçlanmaktadır. Pamuksu plak A β birikintisinin genişçe yuvarlanması ile oluşur ve A β 40'dan çok A β 42 için immünpozitif olmaya eğilimlidir (Takao vd. 2002). PSEN1 mutasyonlarının büyük çoğunluğu yanlış anlamli mutasyondur ancak az miktarda insersiyon ve delesyon da gözlenmiştir. Azalan sinaptik şekillenme ile hipokampal CA1 bölgesindeki % 30 luk nöronal kayıp ve A β peptidlerinin nöron içi birikimi ve fibriler birikim türlerinden dolayı hipokampus atrofisinin % 18'indeki kayıp Breyhan vd. tarafından gösterilmiştir (Breyhan vd. 2009). γ -sekretaz aktivitesindeki rollerine ek olarak PSEN1 mutasyonları nöronal fonksiyonu, GSK-3 β aktivitesini ve kinezin-I bağımlı motiliteyi etkileyerek zayıflatmaktadır ve bu da nörodejenerasyona yol açmaktadır (Pigino vd. 2003).

2.8.1.1.3 Presenilin 2 (PSEN2)

PSEN2 kromozom 1q31-q42 bölgesinde yer almaktadır. Yapısal ve işlevsel olarak PSEN1 ile çok benzemektedir. PSEN2 mutasyonları oldukça nadirdir ve günümüze kadar 29 ailede 13 patojenik PSEN2 mutasyonu saptanmıştır (Cruts vd. 2012). PSEN2, PSEN1, nikastrin, Aph-1 ve PEN-2 ile birlikte γ -sekretaz kompleksinin önemli bir bileşenidir (Wakabayashi ve De Strooper 2008). PSEN2 mutasyonu γ -sekretaz aktivitesini değiştirir ve PSEN1 mutasyonlarına benzer biçimde A β 42/40 oranında artışa sebep olmaktadır (Tanzi ve Bertram 2005). PSEN2 mutasyonu taşıyıcıları 39 ile 75 yaş arasında yayılmış bir şekilde başlangıç yaşı daha geçtir. Nevritik plak oluşumu ve nörofibril iplik birikimi PSEN2 mutasyonlu bazı insanlarda nöropatolojik değişimler olarak gözlenmektedir (Jayadev vd. 2010). β -sekretaz aktivitesinin hücre dışı sinyal düzenleyici kinazların reaktif oksijen türleri bağımlı aktivasyonu yoluyla, PSEN2 mutasyonu sonucu arttığını göstermişlerdir (Park vd. 2012). Bununla birlikte PSEN2, PSEN1 ile çok yakın homoloji göstermekte ancak PSEN2 tarafından daha az amiloid plak üretilmektedir (Bentahir vd. 2006).

2.8.1.2 Geç başlangıçlı AH yatkınlık genleri

GBAH çeşitli genlerin ve çevresel faktörlerin dahil olmasından dolayı genetik olarak EBAH'na göre daha karmaşıktır. Birçok GBAH olgusu herhangi bir aile öyküsü olmadan sporadic gelişir. Büyük ölçekli GWAS döneminden önce APOE geninin $\epsilon 4$ alleli GBAHpatogenezinde iyice anlaşılmış tek risk faktörü idi ancak teknolojik ilerlemelerle birlikte araştırmacılar genomda çeşitli derecelerde GBAH riskini artırabilecek çok sayıda bölge tespit etmiştir. GWAS ile tespit edilen çok sayıda genin A β kaskadı ya da tau patolojisi ile bağlantılı olduğunun bildirilmesi oldukça dikkat çekici olmuştur. Aşağıda AH biyolojisi ile ilgili biyolojik yolak ve mekanizmalarda görevli, bilinen GBAH genlerini hakkında kısa bilgiler verilmiştir.

2.8.1.2.1 Kolesterol metabolizmasında görevli genler

Kolesterol metabolizmasına dahi edilen genler APOE, SORL1, ABCA7 ve CLU'dur (Lambert vd. 2013). Orta yaşlarında yüksek kolesterol seviyesine sahip kişilerin ileri yaşlarda AH geliştirme riskinin artmış olduğunu göstermişlerdir (Solomon vd. 2009).

2.8.1.2.1.1 Apolipoprotein E (APOE)

Kromozom 19q13.2'de yer alan APOE geni GBAH için en güçlü genetik risk faktörüdür. APOE beyinde ana kolesterol taşıyıcısıdır. $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, ve $\epsilon 4$ allelleri olmak üzere üç yaygın izoformu vardır. APOE $\epsilon 4$, GBAH riskini artırırken APOE $\epsilon 2$, azalan GBAH riski ile ilişkili bulunmuştur (Saunders 2000). APOE $\epsilon 4$ 'ün bir kopyası AH riskini dört kat arttırmakta iken iki APOE $\epsilon 4$ allelinde olması riski on iki kat artırmaktadır. APOE inflamasyon kontrolünde, kolesterol metabolizmasında, lipid taşınmasında, sinaptik fonksiyonda, nöroenezde ya da APP ve A β oluşumu ve taşınmasında rol oynamaktadır (Gajera vd. 2010).

Geniş Kolombiya akraba çalışmasında APOE4'ün PSEN1 mutasyonlu kişilerde erken başlangıçlı demans ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Pastor vd. 2003). Yakın zamanda

APOE2 allelinin Paisa mutasyonu (PSEN1 E280A) taşıyıcıları için başlangıç yaşını geciktirdiğini rapor etmişlerdir (Velez vd. 2016). APOE4 ve AH arasındaki bağlantının altında yatan mekanizma oldukça karmaşıktır. İnsanda ve transgenik farelerde yapılan çalışmalar, APOE4'ün A β temizlenmesini, agregasyonunu, izoform bağımlı biçimde birikimini etkilediğini göstermiştir (Castellano vd. 2011). Çalışmalar ayrıca ApoE4'ün A β temizliğini inhibe ettiğini ve ApoE3 ve ApoE2 ile karşılaştırıldığında A β temizliğine aracılık etmede daha az verimli olduğunu göstermiştir. Ayrıca ApoE4, sinaptik şekillenme, kolesterol düzenlenmesi, nörovasküler fonksiyonlar ve nöroinflamasyon gibi A β bağımsız mekanizmalarla da AH patogeneze katkı sağlamaktadır. APOE4 taşıyıcılarında taşıyıcı olmayanlara kıyasla senil plaklar olarak hızlanmış bir A β birikimi söz konusudur (Kok vd. 2009).

Total tau (t-tau) ve fosforlanmış tau (p-tau) 181 seviyeleri APOE4 homozigot Alzheimer hastalarında artmıştır (Han vd.2010). Aksine düşük serebrospinal sıvı (CSF) p-tau ve t-tau konsantrasyonları ve hipokampal atrofinin azalan oranı APOE2 taşıyıcılarında gösterilmiştir. Bu da APOE2'nin azalan AH patolojisi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Chiang vd. 2010). APOE2 A β için APOE4'den daha yüksek eğilime sahiptir (LaDu vd. 1994). Bu yüzden APOE2, hücre dışı alanda A β fragmentelerinin temizlenmesinde APOE4'den daha etkili olabilir (Poirier 2000). APOE4 taşıyıcılarının nörogörüntüleme çalışmaları yaşla birlikte azalan boz madde hacmi, hipokampal atrofi artışı, amiloid yükün artışı, glikoz metabolizmasının bozulması ve artmış mikrosızıntılarla serebral amiloid anjiyopati göstermiştir (Yates vd. 2014).

2.8.1.2.1.2 Clusterin (CLU)

“clusterin” (CLU) geni ikiden fazla GWAS'a göre AH için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Harold vd. 2009). Bu GWAS'larda CLU için üç SNP'nin (rs11136000, rs2279590 ve rs9331888) AH hastalığı ile istatistiksel olarak önemli ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. Apolipoprotein J olarak da bilinen CLU hem periferde hem de beyinde bol miktarda ifadenmektedir (Nuutinen vd. 2009). CLU 8p21-p12 bölgesinde lokalizedir. CLU'nun lipid taşınmasında, kompleman

düzenlenmesinde, apoptoz, sperm olgunlaşması, endokrin salgılama ve membran korunmasında önemli rol oynayan bir hücre dışı şaperon olduğu önerilmektedir (Jones ve Jomary 2002).

Alzheimer hastaları frontal korteks ve hipokampusta artmış CLU seviyesine sahiptir (Lidström vd. 1998). CLU konsantrasyonu Alzheimer hastalarının CSF'sinde artmıştır bu durum AH için CLU'nun prognostik ve diagnostik bir biyobelirteç olarak kullanımını önermektedir. Plazma CLU seviyesi, beyin atrofisi, hastalığın şiddeti, Alzheimer hastalarının klinik seyri ile bağlantılı görülmektedir. CLU mRNA ifade seviyesi artmış Alzheimer hastaları normal kişilerden daha hızlı kötüleşmektedir (Karch vd. 2012).

APOE'ye benzer olarak CLU, amiloid plaklarda vardır, A β peptidlerine bağlanır ve A β 40 ve A β 42 ile etkileşim kurar. Bu sebeple CLU'nun AH patolojisinde önemli rol oynayabilme ihtimali vardır.

Yakın zamanlarda CLU seviyelerinin AH durumu ve CSF tau/A β oranı ile önemli derecede ilişkili olduğunu; bu sebeple AH'nda immün sistem ve nörogenezi etkilediğini bulmuşlardır (Deming vd. 2016).

CLU AH'nda A β birikimini baskılar, inflamasyonu önlemek için kompleman sistemi inhibe eder, apoptoz ve oksidatif stresi azaltır. Bu bulgular genel olarak AH patogenezinin gelişiminde CLU'nun biyokimyasal bir rolü olduğunu desteklemektedir.

2.8.1.2.1.3 ATP Binding Cassette Subfamily A Member 7 (ABCA7)

ABCA7 19p13.3'de yer almaktadır ve son zamanlarda GWAS'larda GBAH ile yüksek ilişkili genetik lokus olarak tanımlanmaktadır (Hollingworth vd. 2011).

ABCA7 ATP-bağlanma kaset genlerinin bir üyesidir ve beyinde hipokampal ve mikroglia hücrelerinde ifadelendiği tespit edilmiştir (Kim vd. 2006). ABCA7 yüksek yoğunluklu lipoprotein kolestrolün taşınmasına, lipidlerin hücreden lipoprotein partiküllerine doğru dışa akışına ve fosfolipidlerin oluşumuna aracılık eder. Kolestrol homeostazisinde ve immün sistemde aktif rol oynar. Tüm verilerin meta-analizleri, ABCA7 yanındaki rs3752246 ve rs3764650 SNP'lerinin GBAH ile ilişkili olduğuna dair güçlü bir kanıt sağlamıştır (Holton vd. 2013). Son zamanlarda ABCA7 varyant SNP (rs115550680) Afrika kökenli Amerikanlarda GBAH için yaklaşık iki kat riskli bulunmuştur (Reitz vd. 2013). ABCA7 ayrıca makrofajla fagositozu düzenler ve APP işlenmesine aracılık eder (Kim vd. 2013).

Yapılan bir çalışmada İzlanda popülasyonunda ABCA7 AH için en önemli gen olarak tanımlanmıştır (Steinberg vd. 2015). Yetişkin farelerdeki çalışmalarda ABCA7'nin makrofajlarca bol miktarda ifadelendiği ve ABCA7-eksik farelerin beyinde A β 'nin bol miktarda biriktiği gösterilmiştir (Kim vd. 2013). Yeni veriler ABCA7'nin muhtemelen A β birikimini, lipid metabolizmasını ve fagositozu içeren birçok yolak aracılığı ile AH ile ilişkili olduğunu önermektedir.

2.8.1.2.1.4 Sortilin Related Receptor 1 (SORL1)

SORL1 (SorLAve LR11 olarak da bilinir) kromozom 11q23.2-q24.2 bölgesinde yer almaktadır ve A β peptid üretiminde azalışla sonuçlanan APP'nin hücre içi taşınmasında ve işlenmesinde görev almaktadır (Fjorback vd. 2012). SORL1 geninin asıl fonksiyonel riski hala tam olarak bilinmemesine rağmen yapılan çalışmalar SORL1'in AH yatkınlığında anahtar bir rol oynadığını göstermektedir (Gustafsen vd. 2013). SORL1 yıkımının AB yolağını ve tau ilişkili hücrenel süreçleri etkilediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Capsoni vd. 2013). SORL1 genetik varyantları ve AH arasındaki önemli ilişkiler birtakım etnik gruplarda rapor edilmiştir (Reitz vd. 2011). SORL1 risk varyantları hipokampal atrofi ve değişen CSF A β seviyesi ile ilişkili bulunmuştur ki bu da GBAH patogeneğinde potansiyel rolü olduğunu öne sürmektedir (Cuenco vd. 2008). Son veriler SORL1 ekspresyonundaki azalmanın A β aşırı ifadesine yol açtığı ve AH gelişiminin yüksek riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Offe vd. 2006). SORL1

ayrıca endositotik yolak aracılığıyla APP işlenmesine aracılık eder ve A β üretiminde anahtar rol oynar (Offe vd. 2006). SORL1 varyantları ve AH arasındaki ilişkinin meta analizi SNPrs12285364'ün AH'nın artan riski ile önemli derecede ilişkili olduğunu göstermiştir (Wang vd. 2016b).

2.8.1.2.2 Bağışıklık yanıtında görevli genler

GBAH patogenezinde immün sistem gerekliliği birtakım GWAS'ta gösterilmiştir. Nöroinflamasyon AH'nın patolojik bir belirteçidir. İmmün cevapta rol alan GBAH genleri CR1, CD33, MS4A ve TREM2'dir (Lambert vd. 2013).

2.8.1.2.2.1 Complement Receptor 1 (CR1)

CR1 (C3b/C4b reseptör ya da CD35 olarak da bilinir) 1q32 bölgesinde yer almaktadır ve kompleman aktivasyon reseptör ailesinin bir üyesidir. CR1 temel olarak eritrosit, lökosit ve dalak dendritic hücrelerinde ifadenmektedir (Wilson vd. 1987). CR1 klasik yolak ve alternatif yolda reseptör görevi görür; fagoositlerde CR1 immün komplekslerin alımını ve dışarı atılmasını kolaylaştırır; CR1 bileşenleri AH'nda nörokoruyucu etkiye sahiptir. Bu sebeple CR1 kompleman düzenleyici protein olarak görev görür ve immün düzenlenmesine yardımcı olur (Khera ve Das 2009). Son yapılan GWAS'larda CR1 içindeki SNP'ler GBAH riski ile ilişkili bulunmuştur (Hollingworth vd. 2011). CR1'deki SNP rs3818361 ve rs6656401'in AH artan riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Harold vd. 2009). SNP rs1408077 Alzheimer hastası bireylerin beyindeki plak yükü ile ilişkili bulunmuştur (Kok vd. 2011). CR1, kompleman kaskad aktivitesinin azalması yoluyla AH patogenezinde önemli rol oynamaktadır. CR1 varyantı, artmış CSF A β 42 seviyeleri ile ilişkili olup bazı varyantları vasküler amiloid birikimine yol açmaktadır (Biffi vd. 2012). CR1 mRNA nörofibril ipliklerin oluşumunda rol oynamaktadır ve bu sebeple bilişsel zayıflamaya sebep olmaktadır (Karch vd. 2012).

2.8.1.2.2.2 CD33

CD33 kromozom 19q13.3 üzerinde yer almaktadır ve miyeloid hücrelerde ve mikroglia da ifadelenen tip I transmembrane proteindir. CD33 hücre-hücre etkileşiminde rol oynamakla birlikte klatrin bağımsız endositozu kolaylaştırır, immün hücre fonksiyonlarını inhibe eder, hücre büyümesini, hücre sağkalımını apoptozu indükleyerek düzenler (Jandus vd. 2011).

Son yapılan GWASlarda, CD33'ün GBAH ile güçlü ilişkili bir lokus olduğunu tanımlamışlardır. CD33 gen kümesindeki iki SNP rs3865444 ve rs3826656 GBAH ile ilişkili bulunmuştur (Hollingworth vd. 2011). Alzheimer hastalarında CD33 SNP rs3865444'ün minor alleli hem beyindeki CD33 seviyesi hem de amiloid plak yükündeki azalma ile ilişkili bulunmuştur (Griciuc vd. 2013). Plak yükü olan mikroglia'daki CD33 ekspresyonu ile zayıflamış bilişsel fonksiyon arasında pozitif bir korelasyon vardır. CD33 risk allel rs3865444'ün monositlerde CD33 ekspresyonunu artırdığını ve Alzheimer hastalarında artan amiloid patolojisi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Bradshaw vd. 2013). CD33, mikroglia aracılı A β temizliğini zayıflatarak GBAH patogeneze katkıda bulunur. Bununla birlikte in vivo ve in vitro artan A β temizliği ve azalan A β seviyeleri CD33'ün delesyonundan kaynaklanmaktadır.

2.8.1.2.2.3 Membrane Spanning 4-domain family, subfamily A (MS4A)

MS4A geni 11q12.2 bölgesinde yer almaktadır. MS4A genleri miyeloid hücreler ve monositler gibi hematopoietik hücrelerde yüksek seviyede ifadelenir. MS4A geni çok az karakterize edilmiş olmasına rağmen MS4A1, MS4A2 ve MS4A3 immünette önemli bir role sahiptir (Zuccolo vd. 2013). MS4A1 kalsiyum akışını düzenlemek için aktif B-hücre reseptör kompleksi ile etkileşim içindedir. Hücre içi kalsiyum sinyalinin bozulması AH patogenezinde önemli rol oynamaktadır.

Güncel GWAS'arda MS4A ailesinin üç üyesi GBAH ile ilişkili olarak tanımlanmıştır: MS4A4A, MS4A4E ve MS4A6E (Naj vd. 2011). Bugüne kadar GBAH GWAS'larda

birçok SNP tanımlanmıştır: MS4A4E’de rs670139, MS4A4E ve MS4A4A arasında yer alan rs4938933 ve rs1562990, MS4A6A’da rs610932 ve rs983392 (Antúnez vd. 2011). MS4A6A’daki rs983392 dışında SNP rs4938933 azalan risk ile ilişkili iken SNPs rs670139 ve rs610932 GBAH’ın artan riski ile ilişkilidir. MS4A6A ekspresyon seviyesi ve allele of MS4A6E’deki rs670139 minör alleli Alzheimer hastalarında iplik ve plak ilişkili bulunmuştur (Karch vd. 2012). MS4A ailesi AH ilerleyişini ve A β oluşumunu, tau fosforilasyonunu ve kalsiyum homeostazisini içeren AH patogenezi etkilemektedir. Artan MS4A4A ve MS4A6A seviyeleri GBAH patogenezi üzerinde zararlı etkiye sebep olabilmektedir.

2.8.1.2.2.4 *Triggering Receptor expressed on Myeloid cells 2 (TREM2)*

6q21.1’de yerleşmiş olan TREM2 geni hücre dışı immünglobulin benzeri domain, bir transmembrane domain ve bir sitoplazmik kuyruktan oluşan DAP12 ya da TYROBP ile etkileşime giren tek geçişli tip I membrane proteini kodlar (Jonsson vd. 2013). TREM2 fagositozu ve inflamasyonun baskılanmasını kolaylaştıran, mikroglia üzerinde yüksek seviyede ifadelenen hücre yüzey reseptörlerinden biridir. TREM2, en yüksek konsantrasyonda bulunduğu ak madde ve en düşük konsantrasyonda bulunduğu serebellum dahil tüm merkezi sinir sistemi boyunca ifadelendir (Seshadri vd. 2010). Jonsson ve ark, İzlanda popülasyonunda tüm genom sekanslama çalışmış ve yanlış anlamlı mutasyon R47H (rs75932628) içeren TREM2 ile AH arasında güçlü bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (Jonsson vd. 2013). Benzer ilişkiler Amerika, Almanya, Hollanda ve Norveç’de de bulunmuştur (Jin vd. 2014). TREM2’deki yanlış anlamlı mutasyon R47H, GWAS’ların verilen üç veri setinin (EADI, GERAD ve ANM) meta-analizinde artan GBAH riskinde rapor edilmiştir (Guerreiro vd. 2013).

Yapılan çalışmada TREM2’nin 16 nadir kodlanan varyantı bulunmuştur ki bu varyantlardan R47H ve R62H yüksek GBAH riski ile ilişkili bulunmuştur (Guerreiro vd. 2013). TREM2’nin homozigot bir mutasyonu Nasu-Hakola hastalığı olarak adlandırılan erken başlangıçlı demansın otozomal resesif bir şekli ile ilişkili bulunmuştur (Paloneva vd. 2002). Bu hastalar patolojik kırılmalara zemin hazırlayan çoklu kemik kistlerine sahiptir. Heterozigot fanksiyon kaybı mutasyonları olan hastalar GBAH için artan riske

sahiptir (Jonsson vd. 2013). TREM2 varyantı R47H, frontotemporal demans, Parkinson hastalığı ve amiyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıkların riskini artırmaktadır (Cady vd. 2014). TREM2 R47H varyantı hızlı CSF tau ve hiperfosforillenmiş tau proteini gösterir (Cruchaga vd. 2013). TREM2 mutasyonu taşıyan Alzheimer hastalarında bu mutasyonu taşımayanlara göre daha geniş çaplı beyin atrofisi görülür (Rajagopalan vd. 2013).

2.8.1.2.3 Endositoz/vezikül aracılı taşımada görevli genler

Sinaptik geçişte ve nöral hasara cevapta endositoz kritik bir süreçtir. Son zamanlarda yapılan GBAH GWAS'larda endositozu düzenleyen bazı genler tanımlanmıştır. Bu genler BIN1,CD2AP,PICALM vb. (Lambert vd. 2013). Bu genlerin çoğu AH patogenezinde anahtar role sahip APP trafiğinde önemli rol oynamaktadır.

2.8.1.2.3.1 Bridging İntegrator 1 (BIN1)

BIN1 2q14.3 bölgesinde lokalizedir ve alternatif uç birleştirme ile ondan fazla izoformu vardır. BIN1 sinaptik vezikül endositozunda, hücre içi APP trafiğinde, immün cevapta, apoptoz ve klatrin aracılı endositozda gösterilmiştir (Tan vd. 2013). Başlangıçta BIN1gen lokusu geniş GWAS'larda AH ile muhtemel ilişkiye sahip olduğu tanımlanmıştır (Kamboh vd. 2012). Birçok bağımsız aday gen çalışması BIN1 kodlayan bölge yakınında yer alan rs744373 ve rs7561528 SNP'lerin GBAH riski ile ilişkili olduğu tekrar edilmiş ve onaylanmıştır. Nörogörüntüleme ölçümleri BIN1 risk varyantı (SNP rs7561528) temporal havuzun ve entorhinal korteksin kalınlaşması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Biffi vd. 2010). Alzheimer hastalarında BIN1 ile birlikte rs59335482 SNP üstünün artmış tau yükü ile ilişkilidir ancak A β ile ilişkili değildir. Bu da BIN1'in tau-ilişkili AH patogenezinde etkili olduğunu önermektedir (Chapuis vd. 2013). BIN1 susturulması tau aracılı nörotoksisiteyi baskılar bu yüzden BIN1 AH için terapötik bir hedef olarak rol oynayabilir ve AH patogenezinde BIN1'in rolünün tam anlaşılması için daha fazla araştırmalar yapılması gerekmektedir.

2.8.1.2.3.2 CD2 Associated Protein (CD2AP)

CD2AP 80kD ağırlığında sitoplazmik iskele proteinidir ve kromozom 6p12'de yer alır. Sitoiskelet yapının düzenlenmesinden sorumludur. (Monzo vd. 2005). Son zamanlarda CD2AP AH için bazı GWAS'larda bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (Lambert vd. 2013). GBAH GWAS'ları CD2AP'de AH yatkınlık lokusları olarak rs9296559 ve rs9349407 SNP'lerini tanımlamışlardır. SNP rs9349407 nevritik plak patolojisi ile ilişkilidir (Shulman vd. 2013). CD2AP, nöroksin adı verilen presinaptik transmembrane proteini ile etkileşime girer ve böylece vezikül trafiğine ve hücre adezyonuna yardım eder. Bir APP transgenik fare modelinde CD2AP ifadesi baskılandığında A β seviyesinin değiştiği ve A β 42/A β 40 oranının in vitro azaldığı gözlemlenmiştir. In vivo CD2AP A β seviyesinde farkedilemeyecek kadar az değişikliklerle ilişkili bulunmuştur (Liao vd. 2015). Daha önceki GWAS'lar Çin, Japon, Afrikan-Amerikan, Kanadalı ve Avrupalı popülasyonlarda SNP rs9349407 ve CD2AP arasındaki ilişkinin önemini göstermede başarısız olmuştur (Hollingworth vd. 2011). Son zamanlarda, Doğu Asya, Amerika, Kanadalı ve Avrupalı popülasyonlarda CD2AP rs9349407 polimorfizmi ile AH arasında önemli bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (Chen vd. 2015).

2.8.1.2.3.3 Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein (PICALM)

11q14 bölgesinde yer alan PICALM geni özellikle nöronlarda yüksek seviyede olmak üzere her hücrede sentezlenmektedir. BIN1'e benzer şekilde PICALM klathrin aracılı endositoz ve hücre içi trafikte görev alır. rs3851179 ve rs541458 SNP'leri yapılan GWAS'larda GBAH ile ilişkili bulunmuştur (Lambert vd. 2013). PICALM, VAMP2'nin taşınmasında sinaptik geçişlerde anahtar rol oynar. Hücre kültürü modellerinde ve APP/PS1 farelerde, PICALM'ın APP'nin içe alımı ile A β üretimini kolaylaştırdığını ancak PICALM'ın susturulmasının APP içe alımını etkilediğini ve A β üretiminin azaldığını bildirmişlerdir (Xiao vd. 2012). Bu sebeple PICALM, beyin A β üretiminin, amiloid plak yükünün ve APP içe alımının anahtar düzenleyicisi olarak görülmektedir. PICALM'daki rs3851179SNP'si entorhinal korteks kalınlaşması ve hipokampal bozulma ile ilişkili bulunmuştur (Melville vd. 2012). CSF A β 42 azalan seviyesinin doz bağımlı bir biçimde PICALM SNP rs541458 risk alleli ile ilişkili

olduğunu bildirmişlerdir (Schjeide vd. 2011). PICALM, A β kan-beyin bariyeri transitozu ve temizlenmesinde önemli rol oynar (Zhao vd. 2015). PICALM ayrıca otofaji ve tau temizlenmesinde role sahiptir (Moreau vd. 2014). PICALM'ın bir maya modelinde endositoza zarar vererek A β ile indüklenen toksisiteye aracılık ettiğini bildirmişlerdir (Treusch vd. 2011). PICALM (rs3851179) ve APOE ϵ 4 alleli arasındaki sinerjik etkileşimin AH'de zayıflamış bilişsel fonksiyon ve beyin atrofisi ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (Morgen vd. 2014).

2.8.1.3 Yeni belirlenen risk genleri

Bugüne kadar en kapsamlı GBAH GWAS'ta tanımlanan ek lokuslar CASS4, CELF1, DSG2, FERMT2, HLA-DRB5-DRB1, INPP5D, MEF2C, NME8, PTK2B, SLC24H4-RIN3 ve ZCWPW1 genlerini içermektedir (Lambert vd. 2013). Bu genlerin AH'ndaki rolü daha az bilinmektedir; bununla birlikte bu genlerin büyük çoğunluğu AH'nı değiştiren bilinen yollara yerleşmiştir. HLA-DRB5-DRB1 ve INPP5D immün cevapta görevlidir. MEF2C immün cevap ve sinaptik fonksiyonda görevlidir. PTK2B hücre göçü ve sinaptik fonksiyonda rol oynamaktadır. CELF1, NME8 ve CASS4 hücre iskeleti fonksiyonunda ve aksonal taşımada görevlidir. CASS4 APP ve tau metabolizmasında görevlidir. FERMT2 de tau metabolizmasında görevlidir (Lambert vd. 2013). Bu yatkınlık lokuslarının bazıları gen bakımından zengin bölgelerde oluşur; AH ilişkisinde hangi genin sorumlu olduğu bu sebeple tam aydınlatılamamıştır.

2.8.2 Kardiyovasküler faktörler

Hipertansiyon yıllardır AH'ndan önce gelen kardiyovasküler bir risk olmuştur. Yüksek kan basıncı AH'nın nöropatolojik belirtileri ile ilişkilidir. Hipertansiyon, diyabet, obezite ve hiperkolestrolemiyi içeren diğer vasküler risk faktörleri ile birleşir. Bu ilişkileri düzenleyen temel mekanizma henüz anlaşılamamıştır. Hipertansiyon, AH ensefalopatili hastalarda demans sendromu ifade edilebilen cerebrovasküler hastalıklara yol açar. Bununla birlikte hipertansiyon AH sürecini hızlandırır ve belirtisiz AH kan basıncındaki artışa sebep olabilir. Her iki hastalığın patogenezinde de benzer biyolojik mekanizmalar görülebilmektedir. Hipertansiyon; şok, ak madde lezyon iskemisi, sesil

enfarktüs, genel ateroskleroz, miyokardiyal enfarktüs (kalp krizi) ve kardiyovasküler hastalık ve ölüm oranı için risk faktörü oluşturmaktadır. Bu risk artan kan basıncı ile birlikte artar. Bu kardiyovasküler durumların yüksek miktarı nörolojik bozulmalara sebep olabilen normal kan ya da hafif tansiyonla meydana gelir (Skoog ve Gustafson 2003).

Antihipertansiyon ilaçlar dikkate alındığında; anti-hipertansiyon ilaçların kullanımının AH ve demansa karşı koruyucu bir etkisi vardır. Bu etki hastaların ilaç tedavisini almaya başladığı zamana ve yaşa bağımlı olabilmektedir. Etki 75 yaşın altındaki insanlarda görülür. Bu durum serebrovasküler lezyonların sayısının azaldığı ve serebral perfüzyonun olduğu ertelenmiş aterosklerotik süreç mekanizması yoluyla çalışabilir (Haag vd. 2009). Ayrıca kalsiyum kanal antagonisti nörokoruyucu etkiye sahip olabilir (Wildburger vd. 2009).

Renin anjiyotensin sisteminin belirli bileşenleri öğrenme ve hafıza süreçlerinde önemli role sahip olduğu kanıtlanmıştır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) AH'nın hipokampusunda, frontal korteksinde ve kaudat çekirdeğinde aşırı ifadenmektedir. ACE inhibitörlerinin beyinde dağılımı nöronal hasardan kurtardığı ve hayvan modellerinde davranışı iyileştirdiği rapor edilmiştir (Ohruı vd. 2004). Beyne nüfuz eden ACE inhibitörleri yaşlı hipertansiyon hastalarında AH insidansını azaltabilmektedir. Ayrıca beyne nüfuz eden ACE inhibitörleri ile tedavi, diğer antihipertansif ilaçlarla karşılaştırıldığında ılımlı ve orta şiddetli AH'nda bilişsel zayıflama oranını azaltabilir. Bu olumlu etki beyne nüfuz eden ACE inhibitörlerinin beyinde rennin anjiyotensin sistemi üzerindeki doğrudan etkisinden kaynaklı olabilir. Dahası, ACE inhibitörleri tarafından beyin P maddesi seviyesinin artması muhtemel mekanizma olabilir; bu P maddesi beyinde A β peptidini parçalayan enzim olan neprilisin aktivitesini artırabilir ve böylece AH seyrini olumlu yönde etkileyebilir (Ohruı vd. 2004).

Orta yaşlarda serumdaki yüksek kolesterol ileriki yaşlarda (20 yıl sonra) AH gelişimi için büyük risk oluşturmaktadır (Solomon vd. 2007). Plazma kolesterol seviyeleri ve amiloidogenez in vivo çalışmalarda gösterildiği gibi birbiri ile yakın ilişkilidir (Ghribi 2008). Besinsel kolesterol alımındaki artış A β seviyelerini artırmakta ve beyin

dokusunda senil nevritik plakların birikmesine sebep olmakta olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Hatta Hiyasama'da yapılan bir çalışmada anormal lipid metabolizması ve dislipideminin plak ilişkili patoloji ve AH riskini artırdığı bulunmuştur (Matsuzaki vd. 2011).

Diabetes mellitus (DM), AH için diğer bir risk faktörüdür. Orta yaşlar ya da uzun süreli DM demans ve AH'nda temel rol oynamaktadır (Xu vd. 2009). Ayrıca DM süreci ile ilişkili bulunan AH riskinin artması, DM'ün AH patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir (Huang vd. 2014). Bu durum, kontrol altına alınamayan uzun süreli hiper gliseminin beyindeki nörodejeneratif değişimler üzerindeki direkt etkisinden ya da bazı DM-spesifik faktörler aracılığıyla merkezi sinir sistemi üzerindeki zararlı etkilerinin birleşiminden kaynaklanabilmektedir. Bu ilişkinin diğer bir yorumu ise hiperinsülinemi ya da bozulmuş insülin cevabı ya da hipertansiyon ve dislipidemi gibi diyabet ilişkili ek hastalıkların etkisinden dolayı olabileceğidir.

Diyabet hastalarında AH riski % 40 kadar artmaktadır. APOE ε4 allelinin varlığı ise diyabet hastalarında AH riskini daha da artırmaktadır (Biessels vd. 2006). Diyabet hastalarında ε4 allel varlığı diğer risk faktörleri ile kıyaslandığında demansın göreceli riskini iki katına çıkarmaktadır (Irie vd. 2008). Anti-diyabetik ilaçların kullanımı azalan AH riski ile ilişkilidir (Huang vd. 2014).

Serebral ve kardiyovasküler hastalıklar AH için risk faktörüdür. Kardiyovasküler Sağlık Çalışması tarafından gösterildiği üzere kardiyovasküler hastalıklar demans ve AH'nın artan insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Perifer arter hastalık görülen kişilerde demans riski en yüksek bulunup ateroskleroz AH için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (Heyman vd. 1998). Manyetik rezonans görüntüleme taramalarında görünen şok, sesil beyin enfarktüsü ve ak madde hiperyoğunlaşması, demans ve AH riskini önemli derecede artıran faktörlerdendir (Honig vd. 2003).

2.8.3 Depresyon

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada depresyon ve AH arasında nörobiyolojik ve klinik bir bağlantının olduğu gösterilmiştir. Depresyon AH gelişiminde bir risk faktörüdür ve depresif semptomların varlığı Hafif Bilişsel Zayıflama (MCI)'nin AH'na dönüşmesini önemli derecede artırmaktadır. Anormal tümör nekroz faktör- α (TNF- α) sinyali ve Beyin-Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) ve Dönüştürücü Büyüme Faktörü (TGF- β 1) sinyallerinin zayıflaması ile oluşan nöroinflamasyonu içeren yaygın patofizyolojik olaylar depresyon ve AH'nda tanımlanmıştır. TGF- β 1, A β ile indüklenen nörodejenerasyona karşı nöro-koruyucu etki gösteren bir anti-inflamatuvar sitokindir. Hafıza şekillenmesinde ve sinaptik şekillenmede anahtar rol oynamaktadır. TGF- β 1 plazma seviyeleri major depresyon hastalarında (MDD) azalır ve depresyon şiddeti ile koreledir. MDD'de tedaviye direnç önemli derecede katkı sağlar. Seçici-serotonin-geri alım inhibitörleri (SSRIs) gibi antidepresanların uzun süreli alımı depresyon görülen hastalarda AH riskini azalttığı bilinmektedir ve fluoksetin gibi SSRI'lar astrositlerden TGF- β 1'in salınımını artırdığı ve AH deneysel modellerinde nöro-koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir (Caraci vd. 2018). Ayrıca depresyon öyküsü olan kişiler normal kişilere göre demans için iki kat fazla risk göstermektedirler (Saczynski vd. 2010).

2.8.4 Yaşam şekli risk faktörleri

Sigara içme ve bunun AH ile arasındaki ilişki incelendiğinde sigara içenlerde içmeyenlerle karşılaştırıldığında AH prevalansı daha düşük bulunmuştur (Almeida vd. 2002). Ancak bu sonuçlar etkin olgular arasındaki sigara içiciler az sayıda olduğundan sigara ile ilişkili olarak sağkalım eğilimine bağlıdır. Nikotinin görsel algıda ve dikkatte etkili olan kortikal mekanizmada rol oynadığı, uyanıklık ve ayırmsamayı düzenleyen asetilkolin geçişini desteklediği tartışmalıdır. Bu yüzden nikotin bazı dozlarda Alzheimer hastalarının dikkat ve bilgi eksikliğinde etkili olabilir (Sahakian vd. 1989).

Bununla birlikte, sigara içmenin kardiyovasküler sisteme yan etkisi vardır ve bu AH ilişkili patolojiye dönüşebilir. Yeni enine kesitsel çalışmalarda APOE ϵ 4 alleli taşımayan kişiler arasında sigara içme ile AH artan riski arasında ilişki bulunmuştur

(Merchant vd. 1999). Takip çalışmalarının meta-analizi, sigara içmenin AH riskini yaklaşık iki kat artırdığını ortaya koymuştur (Peters vd. 2008).

Hafiften orta dereceye alkol tüketimi 55 yaşlarındaki ya da daha yaşlı bireylerde demans riskini azaltmaktadır. Oysa orta yaşlardaki alkolik kişiler özellikle APOE ε4 alleli taşıyıcıları ileriki yaşlarında AH ve demans için üç kattan fazla risk taşımaktadırlar (Anttila vd. 2004).

Aşırı alkol tüketimi beyine hasar verici etkiye sahiptir ve hafiften orta dereceye alkol tüketimi beyin atrofini ve küçülen beyin hacmi ile ilişkilidir. Obezite AH ile doğrudan ilişkili görünmektedir. Yüksek orta yaş BMI ($>30 \text{ kg/m}^2$)20-25 yaş sonrası için AH ve demans için risk faktörü taşımaktadır (Fitzpatrick vd. 2009).

Obezitenin kardiyovasküler sistem üzerindeki zararlı etkisi iyi bilinmektedir. Diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler anomalilerin oluşumuna sebep olan insülin direncine yol açar. Obezitenin vasküler etkileri AH gelişiminde rol oynayabilir (Naderali vd. 2009).

E ve C vitaminleri gibi antioksidanların besinle ya da ek olarak alınmadaki artış azalan AH riski ile ilişkilidir (Barberger-Gateau vd. 2007). Oksidatif stres AH'nda temel rol oynar. Yapılan çalışmalarda meyve, sebze, balık gibi antioksidanlarca zengin bir diyeti takip eden kişilerde vasküler yoldan bağımsız AH riskinin azaldığı gözlenmiştir (Scarmeas vd. 2006). Doymuş yağ ve kolesterolce zengin besinler AH riskini artırmaktadır. Oysa doymamış yağ asitleri ve balık demansa karşı koruyucu etki gösterebilmektedir (Schaefer vd. 2006). Doymamış yağ asitleri anti-inflamatuvar özellikleri yoluyla da koruma sağladığı düşünülebilir. Yağ asitleri sinir hücresi membranlarının sentezinde ve akışkanlığında ve sinaptik şekillenme ve nöronal dejenerasyonda rol oynar. Ayrıca orta yaşlarda kahve tüketimi ileri yaşlarda AH ve demans için risk faktörünü azaltmaktadır. Kahve tüketen kişiler AH ve demans için hiç kahve içmeyen veya çok az tüketen kişilere göre daha az risk taşımaktadır. Örneğin en az risk (% 65 azalma) günde 3-5 kupa kahve içen kişilerde görülmüştür (Eskelinen vd. 2009).

2.8.5 İnflamasyon

İnflamatuvar belirteçleri hem peripherel hastalıklarda hem de serebral mekanizmalarda demans ile ilişkili görülmektedir; bu süreçler demans belirtilerinden önce uzun süreli ölçülebilirdir. Yaşlı bireylerin takip çalışmalarında CRP, interlökin-6 gibi serumdaki inflamatuvar belirteçlerinin artışı ile demans ve AH insidansı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Tan vd. 2007). Deneysel çalışmalarda beyindeki nevritik plakların inflamatuvar proteinleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu sebeple inflamatuvar mekanizmaların nörodejenerasyona yol açan süreçlerde rol oynadığı hipotezi geçerli görünmektedir. Deneysel araştırmalar, beyindeki nöritik plakların inflamatuvar proteinlerle ilişkili olduğunu bulmuştur. Bu nedenle, inflamatuvar mekanizmalar nörodejenerasyonun da rol oynadığını söyleyebiliriz.

Steroid yapısında olmayan anti-inflamatuvar ilaçların (NSAIDs) iki yıldan daha fazla kullanımı AH ve demansa karşı yararlı etki gösterebilir (Imbimbo vd. 2010). Aynı zamanda NSAIDler, AH patogeneizinin geç evrelerinde yan etkiye sahiptir, naproksen gibi konvensiyonel NSAIDler ile tedavi gören asemptomatik bireyler AH insidansında azalmayı ancak sadece 2-3 yıl sonra yaşamaktadır (Breitner vd. 2011). Bununla birlikte NSAIDler, böbrek fonksiyonlarındaki değişim, kan basıncına etki, karaciğer hasarı ve kanama artışı ile sonuçlanabilen platelet inhibisyonu gibi çok sayıda yan etki göstermektedir. Ayrıca NSAIDlerin ve COX-2 inhibitörlerinin en önemli yan etkiler sırasıyla gastrointestinal ve kardiyovasküler yan etkilerdir. Son zamanlarda yapılan klinik uygulamalarda COX-2 inhibitörü alan hastalarda kardiyovasküler yan etki riskinin görünür derecede arttığı gösterilmiştir (Ong vd. 2007). Ayrıca NSAIDler zararlı gastrointestinal etkilerinin sıklığı ve ciddiyetinden dolayı endişe oluşturmaktadır. Bu sebeple yaşlı birey popülasyonu NSAIDleri dikkatli kullanmalıdır.

2.8.6 Toksik maruziyeti

Yaşam boyu bedensel işle uğraşan bireylerin AH gelişimi riski ile ilişkilidir. Bu da toksik maruziyeti olan meslekler demans hastalığı geliştirme için risk oluşturma ihtimalini doğurmaktadır (Qiu vd. 2003). Alüminyum ve civa gibi ağır metaller AH için

risk faktörü olarak önerilmektedir. Üstelik, çok alçak frekanslı elektromanyetik alanlarda yapılan takipli çalışmalarda AH riskinin arttığı gözlenmiştir (Qiu vd. 2004). Elektromanyetik dalga şekilleri gamma ışınları, X-ray, ultraviyole radyasyon, görünebilir ışık, kızıl ötesi radyasyon, mikrodalga ve radyo frekanslarını içermektedir. Elektromanyetik alanlara maruz kalınan meslekler elektrik güç kurucuları ve tamircileri, elektrik santrali operatörleri, elektrik tesisatçıları, elektronik eşya tamircileri, telefon hattı teknisyenleri, kurucuları ve tamircileri ve kaynakçı, marangoz ve makinistler gibi elektronik cihazları kullanan işçilerdir (García vd. 2008).

2.8.7 Travmatik beyin hasarı

Travmatik Beyin Hasarı (TBH), AH için muhtemel bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Vaka-kontrol çalışmalarının bir meta-analizinde kafa hasarı öyküsü ve AH gelişim riski arasında bir ilişki bulunmuştur (Fleminger 2003). Ayrıca bazı uzun süreli çalışmalarda sadece birkaç kafa travması ile pozitif ilişki bulunmuştur (Himanen vd. 2006). TBH görülen kişilerin yaklaşık yarısı hasardan sonra alkol alımını ya azaltmış ya da tamamıyla bırakmıştır ancak TBI yaşayan bazı kişiler aşırı alkol alımına devam etmiştir ki bu da tekrar hasar geçirme, bilişsel zayıflamanın kötüye gitmesi ve depresyon gibi ruhsal problemlerin artması gibi negatif sonuçların riskini artırmaktadır. Alkol kullanımı ve travmatik beyin hasarı yakın ilişkilidir. TBI yaşayan insanların üçte ikisinden fazlası alkol bağımlılığı veya tehlikeli tüketim öyküsüne sahiptir. TBI yaşayan insanların % 30-50'si alkol alımı sırasında hasar geçirmişlerdir. Hatta alkol tüketimi beyin hasarı tamirini azaltabilir (Stephen 2014). Bu faktörler nörolojik zayıflamaya katkıda bulunmakta ve AH patolojisine dolaylı olarak katkıda bulunmaktadır.

2.8.8 Eğitim

Düşük eğitim düzeyi AH riskini artırırken APOE ϵ 4 taşıyıcılarının daha iyi eğitim görmesinin, demans/AH klinik belirtilerine karşı koruduğu rapor edilmiştir (Ferrari vd. 2014). Bir sosyalleşme süreci olarak eğitim yaşam boyu öğrenme stratejilerini, bağlamından ayrılmış düşünce şekillerinin gelişimini teşvik eder. Boş vakitlerin zihinsel ve sosyal aktivitelerle doldurulduğu yaşam biçiminin sağlıklı yaşlı popülasyonda daha

yavaş bilişsel zayıflama ile ilişkili olduğu ve demans riskini azaltabildiği gösterilmiştir (Scarmeas ve Stern 2004).

İş hayatı yanı sıra eğitim bilişsel birikimin bir belirteçidir ve azalan demans riski ile bağlantılıdır. Bu demans ilişkili nöropatolojinin azalmasından dolayı değildir ancak bu patolojik değişikliklerin klinik olarak gösterimindeki artıştan dolayıdır (Brayne vd. 2010). Kortikal kalınlık ve beyin hacmi için yapılan yapısal MRI analizi yoluyla uzun yıllar eğitim alan Alzheimer hastalarında klinik olarak gözlemlenen beyin atrofisi başlangıcının arttığı bulunmuştur (Liu vd. 2012). İyi eğitim almış bireyler ak madde lezyonlarının kavrama üzerindeki zararlı etkisine karşı dirençli oldukları bulunmuştur (Mortamais vd. 2014). Ayrıca fazla bilişsel birikimin normal bilişten CSF'deki amiloid seviyesinden bağımsız klinik AH semptomlarının başlangıcına doğru ilerlemesine karşı koruduğu gösterilmiştir (Soldan vd. 2013). Üstelik eğitim bilişsel birikimde anahtar rol oynadığı gibi özellikle beyindeki dil sistemlerini geliştirir.

2.8.9 Sosyal ilişkiler

Sosyal ilişkinin kesilmesi bilişsel zayıflama ile ilişkilendirilmiştir. Sosyal izolasyonu artan yaşlı bireylerde demans ve AH için artan bir risk söz konusudur. Yüksek dışa dönüklükle birlikte düşük nevrozluğun demansın azalan riski ile ilişkili kişilik özelliği olduğu gösteren kanıtlar vardır. Orta yaşlardan geç yaşlara kadar az sosyal bağlanma AH ve demans riskini geç iki kat artırmaktadır. Geniş ve kalabalık sosyal ilişkiler bilişsel fonksiyonları ve davranışsal, psikolojik ve fizyolojik yollarla farklı sağlık sonuçlarını etkileyen etkili ve zihinsel simülasyonları sağlamaktadır (Uda vd. 2006).

2.8.10 Zihin aktivitesi

Örgü, bahçe işleri, dans, masa üstü oyunlar, müzik enstrümanları, okuma, sosyal ve kültürel aktiviteler, belirli televizyon programlarının izlenmesi gibi birçok zihin yorucu aktivitelerin yapılan çalışmalarla AH ve demansla ilişkili olup bu hastalıklardan

koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Crowe vd. 2003). İşveçli İkiz Çalışmasında yapılan için karmaşıklığı ile AH gelişimi arasında ters bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (Andel vd. 2005). Bir nörögörüntüleme çalışması ile, karmaşık zihinsel aktivite ile hipokampal atrofi oranının azaldığı gösterilmiştir. Zihnin uyarılma süreci bilişsel koruma rolü oynamaktadır. Sürecin kontrolünde düşünme ve dikkat gerektiğinden ileri yaşlarda beyin birikimini artırabilmektedir. Zihinsel zorlu aktivitelere sürekli katılmadan dolayı bilişsel performans artabilmektedir.

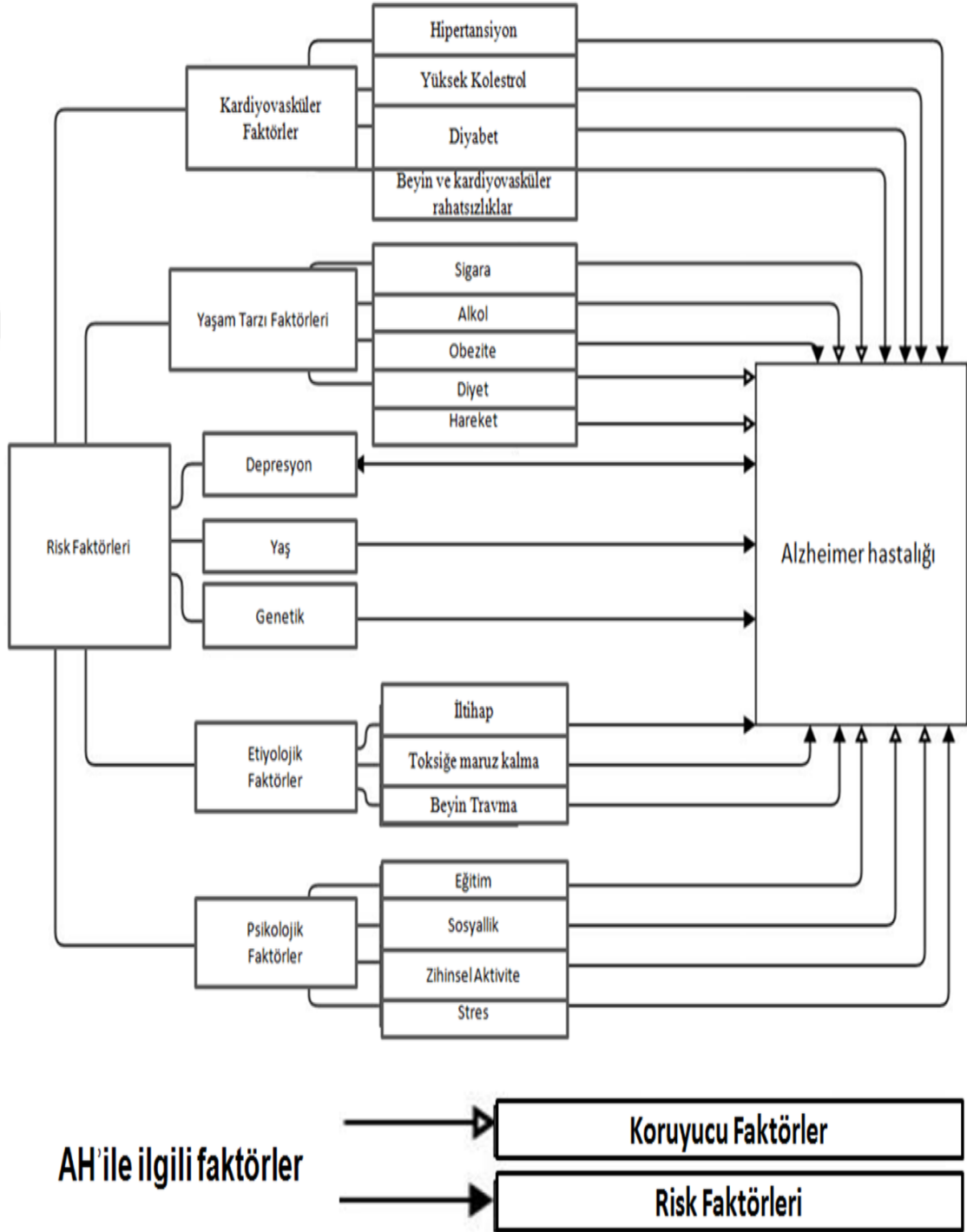
Nörotransmitter noradrenalin, AH riskinin azalması ve ayrımı arasında aracılık eden aday bir mekanizmadır (Robertson 2014). Yakın zamanlı bir çalışmada noradrenerjik aktivitenin koruyucu bir rolü olduğu ortaya çıkmıştır (Wilson vd. 2013). Yaşam boyu tekrarlanan nöradrenerjik aktivasyon, dopamin ve noradrenalin gibi önemli diğer nörotransmitter sistemlerin korumasının yanı sıra sinaptogenez ve nörogenez etkilerinden dolayı beyin depolamasını artırabilmektedir. Noradrenerjik aktivite hayvan modellerinde gösterildiği üzere beyinde amiloid plakların birikimini baskılayabilmekte, agregasyonu azaltabilmekte ya da çevre hücrelere amiloidin inflamatuvar toksisitesini azaltabilmektedir (Heneka vd. 2010).

2.8.11 Stres

Düşük iş kontrolü ve yüksek iş gerginliği ile karakterize uzun yaşam ilişkili psikososyal stres diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak geç yaşlarda AH ve demans riskini artırmaktadır (Wang vd. 2012). Orta yaş kadınlardaki psikolojik stres ve demans özellikle de AH gelişimi arasında bir ilişki bulunmuştur (Johansson vd. 2010).

Stres hafıza çalışmasında zayıflığa sebep olmaktadır ve patofizyolojik olarak AH ile ilişkilidir. Strese duyarlı hipokampus uzun süreli bellekte çeşitli olayların depolanmasında önemli rol oynayan bir yapıdır. Hipokampal atrofinin nörodejeneratif mekanizmaların patofizyolojisinde ve bu mekanizmaların stresle ilişkisinde rol aldığı düşünölmektedir (Wimo vd. 2013). Özellikle hipokampal alanda nöronların kaybı ve hafıza performansının hasarına yol ačan stres ile hipokampal aktivite baskılanmaktadır.

Ayrıca yaşlanmış hipokampus strese daha yatkındır ve bu hassasiyet AH riskini artırabilmektedir.



Şekil 2.5 Alzheimer hastalığı ile ilgili faktörler

2.9 Mitokondri ve AH ile İlişkisi

Mitokondriler enerji üretimi, iyon homeostazisi, lipid ve aminoasit metabolizması, kendini yenileme ve apoptozdan sorumlu yarı-otonom organellerdir ve hücre canlılığı için mitokondrilerin varlığı önemlidir. Mitokondriyal bozulma AH'nı da içeren nörodejeneratif hastalıkların temel karakteristiğidir (Swerdlow vd. 2014). AH'nda, mitokondriyal bozulma insanda ve hayvan modellerinde tespit edilebilir amiloid patolojisinden önce görülür (Perkins vd. 2016). AH'nda mitokondriyal bozulmanın temeli ve altında yatan sebepler henüz tanımlanmamıştır ancak biyoenerjetik genlerin değişen ekspresyonları ile ilişkili bulunmuştur (Liang vd. 2008). Çevresel toksinlere maruziyet (Richardson vd. 2014), mitokondriyal DNA'daki mutasyonlar (Silva vd. 2013), oksidatif hasar (Hirai vd. 2001) ve ApoE ε4 fragmentlerinin birikimi (Chen vd. 2011) veya beta-amiloid peptidlerin mitokondri matriksinde birikimi ile de ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Petersen vd. 2008).

40 yıl kadar önce Alzheimer hastaları beyinlerinin elektronmikroskop (EM) görüntüleri mitokondriyal altyapının değiştiğini göstermiştir (Johnson ve Blum 1970). İlk raporlar, bu temel gözlemin nedenine veya önemine sınırlı spekülasyonlar sunmuştur. Daha sonraki çalışmalar bulguları genişletmiş ve onaylamıştır (Baloyannis 2006). 1980'lerin ilk dönemlerinde florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografi (FDG PET) çalışmaları, Alzheimer hastaları beyinlerinde normal kontrol bireylerinin beyninden, bu hastalık için potansiyel bir metabolizma bileşeni ile ilgili merak uyandıran (Beal 1995), daha az glikoz kullandığını göstermiştir (de Leon vd. 1983). Araştırmacılar akabinde Alzheimer hastaları beyninde azalan glikoz kullanımını açıklamak için girişimde bulunmuşlardır. Hedeflenen hipotezler zayıflamış kan-beyin bariyeri glikoz taşınımı (Marcus ve Freedman 1997), azalan sinaptik aktiviteden dolayı azalmış doku enerji gereksinimi, kayıp doku yapısı ve enerji metabolizma enzimlerindeki lezyonları içermektedir (Blass ve Zemcov 1984). Bu zaman zarfında ve bundan kısa bir süre sonra FDG PET glikoz kullanımının azaltılması ile ilişkili olsa da olmasa da, yapılan çalışmalar, biyoenerjetik akı ile ilişkili birkaç enzimde aktivite eksikliklerini ortaya çıkarmıştır. Bazı çalışmalarda glikoliz enzimlerindeki azalmaları belirtilmiştir (Meier-Ruge vd. 1984). Başlangıçta gösterilen mitokondride yerleşen enzimler piruvat

dehidrogenaz kompleksini (PDHC) ve α -ketoglutarat dehidrogenaz kompleksini (KGDHC) içermektedir (Gibson vd. 1988).

1987 yılındaki bir çalışmada demans hastalarının beyin biyopsi homojenatlarında oksijen tüketimi analiz edilmiştir (Sims vd. 1987a). İlginç bir şekilde, submaksimal koşullar altında demans hastaları homojenatlarındaki oksijen tüketimi kontrol grubu homojenatlarındaki tüketimi aşmıştır. Aksine PET ile beyinde oksijen tüketim miktarını in vivo ölçüldüğünde AH beyinlerinde oksijen tüketiminin azaldığı tespit edilmiştir (Fukuyama vd. 1994). Oksijen tüketimi ile ilgili PET verileri tarafından rapor edilen Alzheimer hastalarında sitokrom oksidaz (COX) aktivitesindeki azalma ile tutarlı sonuç göstermiştir (Parker vd. 1990).

Bu özgün ancak tanımlayıcı gözlemlerin kökeni ve sonuçları hala tam olarak açıklanamamıştır. Açık bir nokta ise, mitokondriyal veya diğer biyoenerjetik lezyonların AH'na katkıda bulunup bulunmadığı ya da basitçe bu enzimlerin hastalığın bir ara ürününü yansıtıp yansıtmadığıdır. İlk kez 1990'ların ilk yıllarında oluşturulan amiloid kaskad hipotezi varsayımına göre ikinci ihtimalin olması daha muhtemeldir (Hardy ve Higgins 1992). Bu açıdan bakıldığında son yirmi yıldır biriken veriler, aslında mitokondriyal-biyoenerjetik bozulma daha temel AH olaylarının bir ara ürününü yansıtırsa, bu bozulmanın AH bozulma ve dejenerasyonunda önemli ve muhtemel yukarı yönde rol oynadığını önermektedir. Diğer bir veri ise mitokondriyal bozulma AH'nda bağımsız ya da muhtemel bir primer olay sunabilmektedir.

2.10 Mitokondriyal Kaskadlar

2.10.1 AH'nda sekonder mitokondriyal kaskad bulguları

A β prekürsör proteinin (A β PP) ardışık kesimi A β adı verilen peptid ürünlerini üretmektedir. AH araştırmalarının dikkat çeken bir alanı, A β 'nin ve muhtemelen 42 amino asit uzunluğundaki A β türlerinin özel oligomerik konformasyonlarının nörodejenerasyonu başlatacağını savunmaktadır (Walsh ve Selkoe 2007). A β varlığında

elde edilen kültüre edilmiş hücreler elektron taşıma zinciri enzimleri aktivitesinde azalma göstermektedir (Pereira vd. 1998). Ayrıca A β izole edilmiş mitokondrilerde solunum zinciri fonksiyonlarını zayıflatmıştır (Casley vd. 2002).

Bazı veriler A β ve mitokondriler arasındaki potansiyel önemli ilişkilerin var olabileceğini gösterirken, bir mitokondriyal kaskad sonucunun varlığı bir yana bir A β ile indüklenen mitokondriyal lezyonun AH ile ilişkisini güçlü bir şekilde ele almamaktadır.

Sunulan bir raporda bu sorun daha doğrudan incelenmiştir (Cardoso vd. 2001). Araştırmacılar insan nöronal NT2 hücrelerinin besiyerine hücre ölümünü tetikleyen A β eklemiştir. Benzer şekilde mitokondriyal DNA (mtDNA)'ları önceden bertaraf edilen NT2 hücreleri olan NT2 p0 hücreleri besiyerine de A β eklemiştir. Çünkü mtDNA yokluğunda p0 hücreler solunum zinciri alt ünitelerini üretemezler ve solunum yetersiz kalır. A β uygulaması p0 hücrelerine zarar vermez. Bu çalışmada genel olarak mitokondrilerin ve özellikle solunum zincirinin A β toksisitesine aracılık edebileceği önerilmiştir. Bu alışma muhtemelen AH'da A β kaynaklı mitokondriyal kaskad için bir olgu oluşturan ilk çalışmadır.

Mitokondrilerde yerleşen A β 'nın nasıl mitokondriyal bozulmaya aracılık ettiğini ve aşağı yönde patolojik kaskadlarla sonuçlandığı araştırılmıştır. Bu çalışmaların ilkinde A β 'nın araştırmacılar tarafından A β -bağlanan alkol dehidrogenaz (ABAD) olarak adlandırılan bir dehidrogenaz proteine bağlandığını gözlemlemişlerdir (Lustbader vd. 2004). ABAD-A β fiziksel etkileşimlerinin baskılanması oksidatif stress ve apoptozu azaltmıştır.

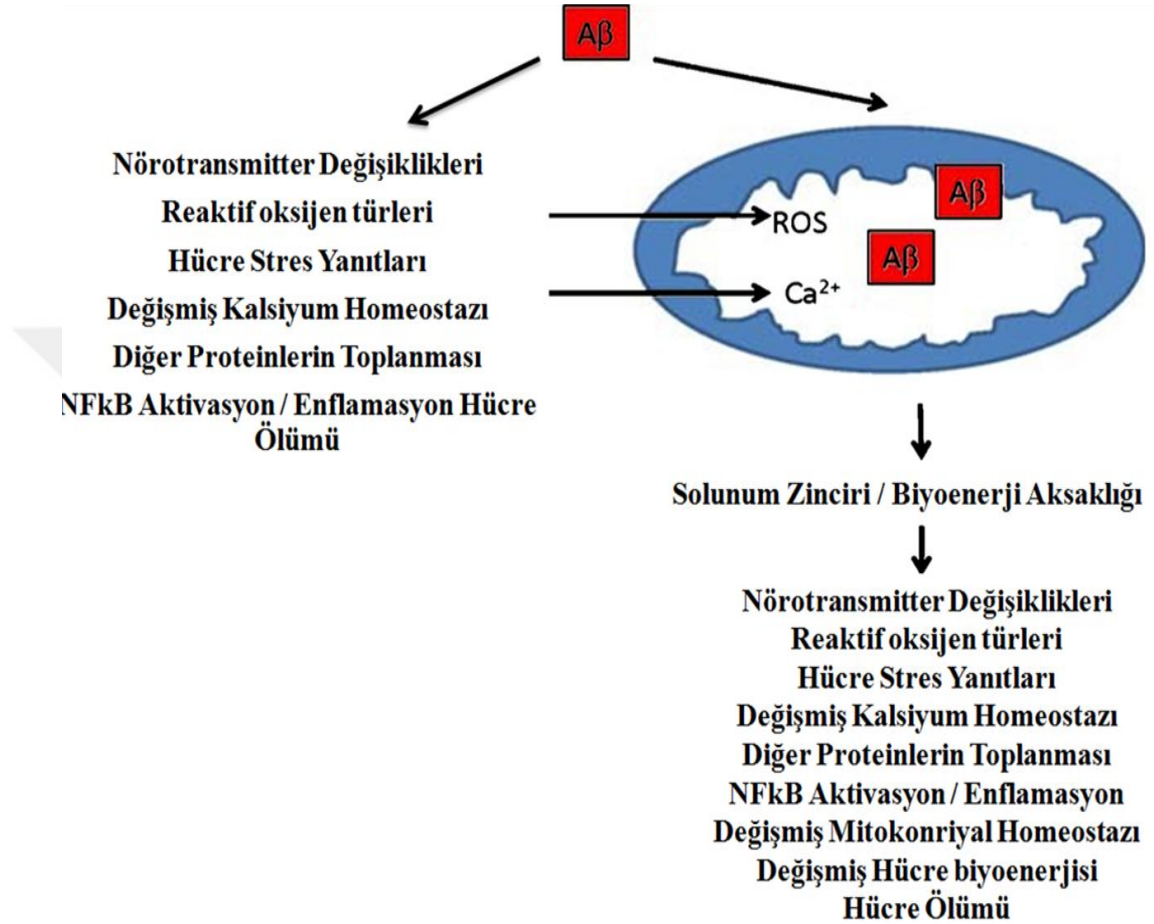
Yapılan ikinci çalışmada ise A β mitokondriyal geçiş porunun bir bileşeni olan siklofilin D (cypD)'ye bağlanmıştır. CypD baskılanması oksidatif stress ve apoptozu azaltmış ve yine cypD baskılanması A β PP transgenik farelerde bilişsel performansın korunmasını sağlamıştır (Du vd. 2008). Bu çalışmaların sonuçları ile AH'nda fonksiyonel olarak önemli A β kaynaklı, mitokondriyal aracılı patolojik kaskadların muhtemel varlığı birbirini desteklemektedir.

A β PP bir mitokondriyal hedef motifi içermektedir (Wang vd. 2016a). A β PP mitokondriye girdiğinde dış mitokondriyal membrana translokazı 40 kilodalton (TOMM40) protein porunu içeren mitokondriyal giriş aparatlarını doğrudan geçer. Bu geçiş A β PP asidik domaininin varlığından dolayı tam olarak tamamlanmaz ve mitokondriyal içe alımda tutulan A β PP hem alt kısmı tıkar hem de mitokondriden sitoplazma içine çıkıntı yapar. Mitokondrilerde tutulmuş A β PP varlığının (sitozole doğru uzanan C-terminal ucu ile ilişkil olarak) COX aktivitesini azalttığı rapor edilmiştir (Anandatheerthavarada vd. 2003).

Değişmiş kalsiyum homeostazisi, A β 'nın indükleyebildiği başka bir temel fizyolojik değişimi yansıtmaktadır (Supnet ve Bezprozvanny 2010b). Hem hücre hem de hayvan modellerinde A β hem kalsiyumun sitoplazmaya girme yeteneğini artırmakta hem de hücrelerin sitozolik kalsiyum seviyelerinin düşme yeteneğini azaltmaktadır. Yüksek kalsiyum ATP üretimini azaltan mitokondriyal fonksiyonlara engel olur. Ek olarak oksidatif fosforilasyonun inhibisyonu mitokondriyi depolarize eder ve böylece hücrelerin kalsiyum yükünü tamponlama yeteneğini bozar. Buna bağlı olarak bazı araştırmacılar AH'nda "kalsiyum hipotezi" ni hedeflemişlerdir (Supnet ve Bezprozvanny 2010a). Bu kurguya göre kalsiyum homeostazisindeki A β kaynaklı değişimler mitokondriyal fonksiyonları olumsuz etkiler ve beyin fonksiyonunda AH ilişkili diğer değişimleri tetikler.

Transgenik kullanılarak çalışılan diğer araştırmalarda, örneğin mutant insan A β PP transgenini ifadeleyen farelerde solunum zinciri enzimi altünitelerinin belirgin dengeleyici bir aşırı düzenlenmesi hem A β plak birikimi hem de davranışsal değişimlerden önce görülmüştür (Reddy vd. 2004). Yapılan son çalışmalarda A β PP aşırı ifadelenmesi ya da A β maruziyetinin mitokondriyal fonksiyonu çeşitli açılardan etkilediği gösterilmiştir (Pagani ve Eckert 2011). A β PP transgenik farelerde ve A β uygulanmış kültür hücrelerinde mitokondriyal fizyon ve füzyon arasındaki denge fizyon lehinde kaymıştır (Manczak, Calkins ve Reddy 2011). Ayrıca az sayıda mitokondri dendritler boyunca dağılmıştır. Alzheimer hastalarının beyin analizleri benzer değişiklikler göstermiştir (Hirai vd. 2001). Eğer A β otopsi beyinlerinde bu mitokondriyal bozulmalara sebep olursa ve bu mitokondriyal bozulmalar nörolojik

fonksiyon kaybına veya nörodejenerasyona sebep olursa, bu durum A β kaynaklı mitokondri aracılı kaskadın bir kanıtını yansıtmış olmaktadır (Wang vd. 2016a). Sekonder mitokondriyal kaskadın sebep ve sonuçları şekil 2.6’da gösterilmiştir.



Şekil 2.6 Sekonder mitokondriyal kaskad

Sekonder mitokondriyal kaskadlar amiloid kaskad hipotezi ile uyumludur ve A β toksisitesine aracılık edebilmektedir. Şekilde gösterildiği gibi A β çeşitli AH ilişkili fonksiyonel değişimlere ve patolojilerine doğrudan dahil olabilmekte ve doğrudan ya da dolaylı olarak mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna sebep olabilmektedir. A β kaynaklı mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ek AH ilişkili fonksiyonel değişimleri ve patolojileri başlatmakta ya da bunlara katkı sağlamaktadır.

2.10.2 AH’nda primer mitokondriyal kaskad bulguları

Enerji metabolizması enzimlerinin değişimini keşfeden daha ilgi çekici bazı çalışmalar beyin dışı dokulardan kaynaklanmaktadır. Plateletlerde düşük AH COX aktivitesini ilk kez bildirmişlerdir (Parker vd. 1990). Fibroblastlarda azalmış KGDHC aktivitesini ve

kırmızı kan hücrelerinde düşük transketolaz aktivitesini ilk kez göstermişlerdir (Gibson vd. 1988). 1980'lerin ortalarında yapılan çalışmalarda AH örneklerinden alınan fibroblastlarda glikoz ve oksijen tüketiminin değişen örnekleri rapor edilmiştir (Sims vd. 1987b). AH beyinlerindeki biyokimyasal hasarlar nörodejenerasyonun bir sonucunu yansıttığı gibi, nörodejenerasyon tek başına beyin-omurilik ekseninde dışında ve dejenere olmayan dokularda spesifik biyokimyasal hasarlara doğrudan sebep olamamaktadır. Enerji metabolizmasını etkileyen sinaptik kayıp gibi diğer yapısal beyin değişimleri benzer şekilde nöronal olmayan biyokimyasal hasarları doğrudan etkilememektedir.

A β PP ya da A β farklı dokularda kendi üretim ve ekspresyonlarını sağlayarak biyokimyasal değişimleri muhtemelen tetiklemektedir. Bu noktada A β PP beyin dışında görünür ancak farklı izoformları ifade edilir. A β beyin dışındaki kan damarları, deri, derialtı dokular, bağırsak ve kas gibi çeşitli dokularda mevcuttur (Joachim vd. 1989). A β PP'nin A β 'ya periferik işlenmesi bölgesel olarak meydana gelmektedir ya da bazı dokularda A β 'nin bölgesel oluşumunun artan bir şekilde görülmesine rağmen A β 'nin bu dokulara kolayca taşınıp taşınmadığı henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bunun iki örneği ise kas ve platelet dokularını içermektedir (Caticala vd. 2012).

AH örneklerinde beyin dışı dokularda farklı, tanımlanabilir biyokimyasal özelliklerin varlığı biyokimyasal seviyede AH'nın beyinle sınırlı kalmayan bir hastalık olduğunu önermektedir. En azından tek bir rasgele beyinde A β 'nin oligomerizasyon-agregasyon olayının enerji metabolizması ya da A β PP homeostazisini diğer dokulara kıyasla nasıl değiştirdiğini gözlemlemek oldukça zordur. Değişmiş A β homeostazisi AH örneklerinde beyin dışı biyoenerjetik ya da mitokondriyal özelliklere katkıda bulursa da A β homeostazinin kendi kendine çeşitli dokularda neden değiştiği sorusu dikkate alınmaktadır.

AH olan bireylerde enerji metabolizmasının değişmesinin, A β PP veya A β 'dan bağımsız olarak var olduğu ve değişmiş enerji metabolizmasının, A β PP ve A β homeostazinde değişikliklere yol açtığı ihtimali vardır. Mevcut veriler bu olasılığı desteklemektedir.

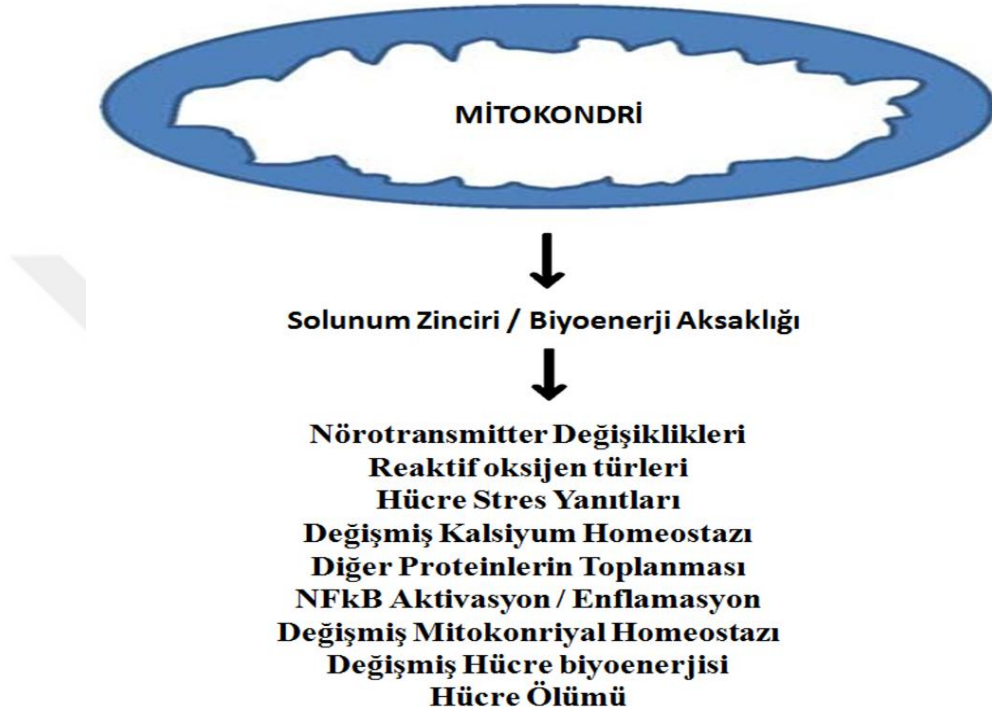
Hücre kültürü deneylerinde COX inhibisyonunun, A β üreten amiloidogenik yolak yoluyla A β PP işlenmesini değiştirdiğini bulmuşlardır (Gabuzda vd. 1994). Mitokondrilerde oluşan reaktif oksijen türleri, A β PP lerin A β 'ya işlenmesinin değişmesinde önemli rol oynayabilmektedirler (Leuner vd. 2012). Diğer bir hücre kültürü çalışması, hücre biyoenerjistiklerinin dahil olmasının A β PP işleyişini amiloidogenik olmayan yollardan kaçarak muhtemelen amiloidogenik yolak yoluyla değiştirdiğini önermiştir (Webster vd. 1998).

Transgenik farelerde yapılan bir çalışmada mutant insan A β PP geninin ve düzeltme okuması hasarlı mtDNA polimeraz γ (mtPOLG)'nın eş zamanlı olarak ifadenmesinin A β plak birikimini artırdığı gösterilmiştir (Kukreja vd. 2014). Mutant mtPOLG transgeninin varlığından dolayı bu fareler aşırı somatik mtDNA mutasyonları ve mitokondriyal fonksiyon kaybı kazanır (Kujoth vd. 2005). Bu bulgu mitokondriyal fonksiyon kaybını plak birikimine bağlamaktadır.

Yapılan başka bir çalışmada A β PP transgenik fareler oluşturmak için farelerin mitokondrileri orijinlerinde ilk olarak değiştirilen özel bir soy stratejisi kullanılmıştır (Scheffler vd. 2012). Daha özel olarak, araştırmacılar farklı fare soylarından mitokondrileri içeren fareler oluşturmuştur. Sonuçta, çeşitli fare gruplarında sadece mtDNA dizileri değişmiştir. Bu çalışma araştırmacıların farklı bireylerin mtDNA'sını içeren insan hücre hatlarını oluşturduğu sitoplazmik hibrid (sibrid) hücre hatlarında çalışılan önceki iki çalışmayı temsil etmektedir (Onyango vd. 2010). Her iki çalışmada da AH gösteren bireylerden gelen mtDNA'ların olduğu ve yaşları eşleşen control grubundan gelen mtDNA'ların olduğu bir grup sibrid hücre hattı oluşturulmuştur. Her olguda AH bireylerinden gelen mtDNA içeren sibrid hücre hatlarında daha fazla A β üretilmiştir.

“Mitokondriyal kaskad hipotezi” mitokondrilerin AH'nın primer kaynakları olarak nasıl iş gördüklerini açıklama teşebbüsünde bulunan bir düşünciyi temsil etmektedir (Swerdlow vd. 2014). Ayrıca mitokondriyal fonksiyon yaşlanma ile birlikte genel olarak azalmaktadır (Swerdlow vd. 2017), niçin ilerleyen yaşların AH'nın temel ve en büyük risk faktörü olduğunu açıklayan bir platform sağlayarak yaşlanma ve AH

arasında bir köprü kurar (Swerdlow 2007). Mitokondriyal kaskad hipotezi elde edilen veriler ışığında iki açıdan desteklenmektedir: (i) kalıtsal mtDNA varyantları mitokondriyal fonksiyonları ve yaşlanmayı etkiler ve (ii) beyindeki somatic mtDNA mutasyonları ilerleyen yaşla birlikte biriken mitokondriyal fonksiyonları etkiler.



Şekil 2.7 Primer mitokondriyal kaskad

Primer mitokondriyal kaskad amiloid kaskad hipotezi ile uyumlu değildir. Bu kurgu ile zayıflamış mitokondriyal fonksiyon ve ilişkili biyoenerjistik değişimler A β hemoastazisini değiştirmekte ve A β birikimine yol açmaktadır. A β diğer AH ilişkili fonksiyonel değişikliklerin ve patolojilerin gelişimine katkı sağlayabilir sağlamayabilir.

Mitokondriyal kaskadın (primer ya da sekonder olayların) aslında AH'nda bir öneminin olmaması hala muhtemeldir. Eğer öyleyse, AH bireylerden alınan mitokondriler ile AH olmayan bireylerden alınan mitokondriler arasında gözlenen farklılıkların sorumlu sürecin hastalık ile ilişkili fakat katkıda bulunmayan bir biyo-belirticini veya sorumlu sürecin son aşamalı bir yapısını oluşturduğunu ima eder. Mitokondrilerde ve mitokondriyal fonksiyondaki beyin dışı farklılıkların nedenini açıklamak oldukça zordur ancak potansiyel açıklamaların olması hala muhtemeldir. Örneğin, AH riskini etkileyen genetik bir parametre mitokondrilerdeki ya da onların fonksiyonlarındaki ilişkili olmayan değişimin fizyolojik olarak bir dağılıma yol

açabilir. APOE ya da muhtemelen TOMM40 genotipleri belirli bir dereceye kadar bir fenomen olarak aracılık edebilir (Wilkins vd. 2017). Bu uyarılara rağmen birçok kaynak, AH bireylerden alınan mitokondrinin ya da indüklenmiş mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun AH ilişkili birçok moleküler olayın tekrar olduğunu ortaya koymaktadır. Mitokondri şüphesiz oksidatif stress, kalsiyum homeostazisi ve hücre ölümünü içeren hücre sel süreçlere önemli bir şekilde katkıda bulunmaktadır.

Bu faktörler, AH olgularında anatomik olarak yayılan mitokondriyal fonksiyon değişikliklerinin basitçe rastlantısal olaylardan veya hastalık eserlerinden daha fazlasını temsil ettiğini ileri sürmektedir.

2.11 TOMM40

Yakın zamanda başka bir gen mitokondriyal membran dış zarı translokazı (TOMM40), AH riski ile ilişkili bulunmuştur. TOMM40 geni (12470 bp, 10 ekzon) kromozom 19q13 bölgesinde *APOE*, *APOC1*, *APOC2* ve *APOC4* genleri ile aynı gen kümesinde yer almaktadır. Bu gen 361 amino asitten oluşan tom40 proteinini kodlar. Tom40 proteini mitokondrilerin normal fonksiyonu için gerekli tüm proteinlerin taşınmasında görevli TOM kompleksinin merkez altünitesini oluşturur (Johnson vd. 2011). TOMM40 homolog geninin 6. intronu ile birlikte poli-T nükleotid tekrar uzunluğu (rs10524523, ya da kısaca “523”) AH riski ile ilişkili bulunmuştur (Lutz vd. 2010). TOMM40 üç allelik varyasyona sahiptir: kısa (S), uzun (L) ve çok uzun (VL). Kısa poli-T tekrarları (örneğin; ≤ 16) koruyucu olabilirken uzun poli-T tekrarları (örneğin; ≥ 27) AH ve erken başlangıçlı AH riski ile ilişkilidir (Li vd. 2013).

AH Nörogörüntüleme Girişim çalışmaları Alzheimer hastalarında ve MCI’da VL/VL genotipinin iki kat daha yaygın olduğunu ve hipokampal atrofi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Shen vd. 2010). Bir vaka kontrol çalışmasında S/S genotip ile karşılaştırıldığında tek uzun allele sahip bireylerin AH için 2.96 kat daha fazla risk taşıdığı ve iki uzun allel taşıyan bireylerin ise 5.66 kat fazla risk taşıdığı; ek olarak bu uzun allel taşıyan bireylerin kısa allel taşıyan bireylerde AH başlama yaşınının 3 yıl daha erken olduğu bulunmuştur (Li vd. 2013). Dahası poli-T allelleri sayısı beyinde oluşan

nevritik ipliklerin sayısı ile pozitif ilişkilidir (Li vd. 2013). Diğer çalışmalarda uzun TOMM40 poli-T uzunluğunun eylemsel bellek üzerinde daha zayıf performans (Johnson vd. 2011) ve daha küçük hipokampal hacim ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Bis vd. 2012).

TOMM40'ın bağımsız olarak AH riski ile ilişkili olup olmadığı ya da APOE genotipi ile ilişkili riske tabi olup olmadığı tam olarak henüz anlaşılamamıştır (Ferencz vd. 2013). Bu iki genin etkisini ayırmak çok zordur çünkü bu genler bağlantı dengesizliğindedir. Yani raslantısal oluşumda olduklarından daha az olarak yeniden birleşmektedir (Mastaglia vd. 2013).

APOE'den bağımsız olarak TOMM40'ın rolünün tespit edilmesine yardım etmek için sadece APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotipi taşıyan bireylerde bazı çalışmalar yapılmıştır (Li vd. 2013). Bu karmaşıklığa rağmen bazı çalışmalarda serebrospinal sıvıda TOMM40'ın APOE seviyeleri ve hipokampusta APOE ekspresyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Bekris vd. 2010a), bu da TOM40'ın AH gelişimi ve riskinde fonksiyonel bir rol oynadığını önermektedir (Li vd. 2013). TOMM40 ile ilgili kısmen küçük bir araştırma külesinden ve çoğu çalışmanın öncelikli olarak beyaz ırklı kişilerin örneklerinde yürütüldüğünden, TOMM40 ekspresyonunun ve poli-T tekrarlarının uzunluğunun ırk veya etnik gruba göre değişme derecesi bilinmemektedir (Roses vd. 2014). Bununla birlikte ilk bulgular APOE gibi AH ile ilişkili olduğunu ve poli-T tekrar uzunluğunun ırk ya da etnik gruba göre değiştiğini önermiştir. Örneğin, beyaz ırklıkların popülasyonlarındaki poli-T tekrar sayıları 14 ile 39 arasında yayılmaktadır ancak Afrika kökenli Amerikan popülasyonlarında poli-T tekrar sayıları 14 ile 54 arasında yayılmaktadır; bu farklılığın GBAH ve GBAH başlangıç yaşını nasıl etkilediği henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Roses vd. 2014). TOMM40 ifadesinde herhangi bir ırk veya etnik grup farkını ortaya çıkarmak için daha çeşitli örneklerde yürütülen gelecekteki araştırmalara ihtiyaç vardır. Son olarak TOMM40, $\epsilon 4$ aleli olmayan bireylerin de AH geliştirmede genetik riskinin artmış olabileceğini öne sürdüğü için önemlidir.

2.11.1 TOMM40 ve mitokondriyal fonksiyon bozulması

TOMM40'daki mutasyonlar AH'nın yeni bir belirteci olan mitokondriyal fonksiyon bozulmasında yüksek potansiyele sahiptir (Grimm, Friedland ve Eckert 2016). TOMM40 mitokondriye sitoplazmik peptid ve protein taşınmasında rol alan TOM kompleksinin kanal oluşturan alt ünitesi olan Tom40'ı kodlar. Tom22 altünitesine bağlanan üç Tom40 alt ünitesinden oluşan Tom40 porları Tom kompleksi içinde temel rol oynar. Her Tom40 altünitesi sitoplazmadan mitokondri iç ve dış zar arasındaki boşluğa taşınacak olan prekürsör proteinlerin membran boyunca geçebileceği bir por oluşturur. Tom5, Tom6 ve Tom7 altüniteleri porların dış çevresinde yer alır. Yaklaşık 1500 çekirdekte kodlanan mitokondriyal protein sitozolden mitokondriye Tom kompleksi aracılığıyla taşınır.

Deneysel çalışmaların sonuçları Tom40'ın değişen ekspresyonunun nörolojik hastalıkların büyük bir kısmı ile bağlantılı olabileceğini önermektedir (Gottschalk vd. 2014). Özellikle normal mitokondriyal fonksiyon için ihtiyaç duyulan proteinlerin geçişini engelleyen A β PP, Tom40 porunu bozabilmektedir. TOMM40 geninin genetik varyantları ve AH arasındaki güçlü bağlantı bu hastalığın genetik ilişkili birçok çalışmada tespit edilmiştir. TOMM40 genindeki polimorfizmlerin meta-analizi (Bao vd. 2016) rs157580 minör allelinin (TOMM40 intron bölgesi) azalan AH riski ile önemli derecede ilişkili olduğunu göstermiştir. Oysa rs2075650 minör alleli (TOMM40 intron bölgesi) AH artan riski ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca Kanada popülasyonunda yapılan AH vaka kontrol çalışmasında rs2075650'nin bu hastalık ile ilişkisi kanıtlanmıştır (Omoumi vd. 2014). AH risk faktörlerinden depresyon ile rs2075650 arasındaki ilişki çalışılmış ve rs2075650 G alleli yaşam boyu değpresyon için önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur ve depresif bireylerde düşük dışadönüklüğün önemli bir belirteci olmuştur (McFarquhar vd. 2014). Bununla birlikte yapılan analizlerde Çin popülasyonunda AH ve rs2075650 arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır (He vd. 2016).

AH gelişiminde mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun rolünü açıklamak için mitokondriyal kaskad hipotezi ortaya atılmıştır (Swerdlow 2016). Bu hipotez, A β

birikimi, sinaptik bozulma, NFTlerin oluşumu ve nötonal ölüme sebep olduğu için mitokondriyal fonksiyon bozulmasının sporadik AH'nda primer olay olduğunu savunmaktadır. Aslında mitokondriyal fonksiyon bozulmasının AH'nda yaygın görülen bir olay olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir.

TOMM40 SNPleri ile ilişkili olarak meydana gelen mitokondrinin fonksiyonel bozulması yetersiz ATP (ve/veya ROS) üretimine yol açmaktadır ki bu durum nöron ve glia metabolizmasını olumsuz etkileyerek ilgili hücre türlerinin ölümünü hızlandırmaktadır. Mitokondriyal fonksiyon bozulması ATP çıkışını azaltırsa, NFT oluşumu için gerekli olan tau fosforilasyonunu da içeren protein fosforilasyon miktarını ve genel oranını olumsuz olarak etkiler.

2.11.2 TOMM40 polimorfizmleri ve AH

GBAH poligenik analizi ile ilişkili olarak Çin'de yapılan bir çalışmada SNP sayısının GBAH ile ilişkili olduğu genom çapında ilişki çalışması yoluyla tespit edilmiştir. SNP-SNP etkileşiminin tanımlanması GBAH'ın genetik temellerinin anlaşılmasında önemli rol oynamıştır. Bu çalışmada 229 GBAH vakasında ve 318 kontrol bireyinden oluşan Çin halkı topluluğunda 58 SNP taranmıştır ve birbirleriyle etkileşimi bir seri analiz yöntemleri ile tespit edilmiştir. 7 risk oluşturan SNP ve 6 koruyucu SNP GBAH ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. TOMM40 rs1160985 SNP'si risk oluşturan SNP olarak tanımlanmışken TOMM40 rs157581 SNP'si koruyucu SNP olarak önerilmiştir. Her ikisi de AH'nın bir türü olan GBAH için önem taşımaktadır (Jiao vd. 2015). 8 althaplotip TOMM40'ın üç SNP'si ile birleştirilmiş ve sadece althaplotip G-T-C (rs157581-rs11556505-rs1160985) GBAH riskine önemli derecede yatkın bulunmuştur. Yapılan ilgi çekici bir çalışmada rs1160985 SNP'sinin serum gliserid konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Jiao vd. 2015).

Rus populasyonunda TOMM40'ın polimorfik varyantlarının ilişkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise farklı genotip taşıyıcıları arasında total kolesterol, HDL kolesterol ve glikoz seviyelerinde istatistiksel olarak önemli farklılıklar bulunmamıştır. Üç polimorfik varyant (rs741780, rs1160985 ve rs8106922) kan serumundaki trigliserid

içeriği ile ilişkisi bulunmuş ve *TC**rs741780, *CT**rs1160985 ve *AG**rs8106922 heterozigot genotiplerini taşıyan bireylerde TG seviyesi homozigot taşıyıcılardan daha yüksek bulunmuştur. Bu sebeple TG seviyelerindeki çeşitlilik TOMM40 geninin rs741780, rs1160985 ve rs8106922 varyantları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Salakhov vd. 2014). Ayrıca TOMM40 geninin rs741780, rs1160985 ve rs8106922 polimorfik varyantları ile TG arasında rs741780 varyantı ile DBP arasında yeni ilişkiler olduğunu göstermişlerdir. Çünkü TOMM40'ın çalışılan polimorfik varyantları genin intron bölgesinde yer almaktadır, bu lokuslar TOMM40 geninin fonksiyonel aktivitesini düzenleyici bir etkiye sahiptir ve apolipoprotein kodlayan genlerin oldukça yakınında yer almaktadır. Örneğin yapılan çalışmada TOMM40 ve APOE genlerinin polimorfik varyantlarının karşılıklı olarak birbirinin promotor aktivitesini etkilediği gösterilmiştir (Bekris vd. 2012).

Bunun yanısıra TOMM40 polimorfizmlerinin, GBAH patogenezi ve teşhisinde önemli olabilen hipokampal atrofi (Hwang vd. 2011), CSF biyobelirteçleri (Kim vd. 2011) ve APOE protein seviyeleri (Bekris vd. 2010) ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Önemli bir şekilde, APOE ve TOMM40 polimorfizmleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir etkileşim olduğu gözlenmiştir, APOE e4 APOE ve TOMM40 arasındaki bölgesel etkileşimde en önemli GBAH alleli olarak kalmıştır. TOMM40 polimorfizmlerinin Alzheimer hastalarında hipokampustaki ve bilişsel olarak normal bireylerin CSF'sinde APOE protein seviyesini etkilediğini rapor etmişlerdir (Bekris vd. 2010a).

Ayrıca TOMM40 varyantları ile APOE arasındaki etkileşimin CSF'deki nörofilament seviyelerini etkilediğini ve APOE e4 ile ilişkili olarak subkortikal bozulmayı etkilediği rapor edilmiştir (Bruno vd. 2012) ve TOMM40 varyantlarının APOE-e2, e3 ya da e4 tarafından kodlanan APOE izoformları ile karmaşık bir şekilde etkileşimde olan spesifik Tom40 izoformlarının üretimini etkileyebildiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Roses vd. 2010).

Aynı zamanda bu tür çalışmalar Çin popülasyonlarında başarıyla tamamlanmıştır ve etnik olarak homojen olan Kuzey Çin Halk popülasyonunda GBAH riskini etkileyip etkilemediğini tespit etmek için TOMM40 geninde 4 SNP (rs157580, rs2075650,

rs11556505 ve rs1160985) seçilmiştir. Ayrıca birçok ilişki çalışması bu 4 SNP ile AH riski arasında önemli ilişkinin olduğunu göstermiştir (Ma vd. 2013). rs1160985'ye ilişkin olarak araştırmacılar tüm örneklerde ya da APOE e4 taşıyıcısı olmayan bireylerde önemli bir ilişki gözlemlenmemişlerdir ancak GBAH hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek sıklıkta bu SNP'nin T allelini gözlemlenmişleridir.

Japon popülasyonunda yapılan Japon Alzheimer hastası bireylerde TOMM40 ve APOE gen ekspresyonları ve bilişsel zayıflama arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka bir çalışmada TOMM40'ın APOE ile çok yakın bölgelerde olduğu ve dengesiz bağlantı oluşturdıkları gösterilmiştir (Humphries vd. 2005). TOMM40'ın rs59007384 polimorfizminin genom çapında ilişki çalışmalarında kortikal A β birikimi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Ramanan vd. 2014). Ayrıca temporal ve oksipital kortekste *TOMM40* 523 poli-T genotiplerinin TOMM40 mRNA ekspresyon seviyesini etkilediği bulunmuştur (Goh vd. 2015). Periferal kanda *TOMM40* mRNA ekspresyon seviyesi AH sürecinde baskılanmıştır bu sebeple yararlı bir diyagnostik belirteç olabilir (Valente vd. 2004).

Ancak TOMM40 mRNA seviyesi beyaz ırıklı AH bireylerde sağlıklı kontrol bireyleri ile karşılaştırıldığında temporal kortekste önemli derecede artmıştır (Goh vd. 2015). AH bireylerin ölüm sonrası frontal korteksinde *TOMM40* mRNA ekspresyonu kontrole kıyasla patolojik düzeyde göz ardı edilerek hem baskılanmış ve fazla ekspres gözlemlenmiştir. (Manczak vd. 2011). Bu sonuçlar neticesinde TOMM40 mRNA ekspresyonunu tespit etmek için kullanılan kan ve beyin örnekleri arasında çapraz bir ilişkinin olup olmadığı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ancak periferal kandaki azalmış TOMM40 mRNA ekspresyon seviyesi AH erken evreleri için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Son olarak bu hastalıkla ilgili çalışmalarda TOMM40 gen ürününün (tom40) amiloid β prekürsör proteinine bağlandığı stabil bir kompleks oluşturduğu ve solunum zinciri öncü proteinlerinin transmembran geçişini engellediği bu yüzden mitokondriyal fonksiyon bozulmasına sebep olduğu gösterilmiştir (Devi vd. 2006). Mitokondriyal bozulmanın takip ettiği mitokondriyal geçişin ihlali, çalışılan genlerin allelik varyantlarının demans özellikle de AH için risk faktörleri ile ilişkisine aracılık eden mekanizmalardan biri olabilir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Kan Örneklerinin Toplanması

Bu çalışmada araştırmaya dâhil edilen hasta ve kontrol grubu kanları, daha önceden Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran Türk 38 Alzheimer tanılı hasta ve 100 sağlıklı bireylerden elde edilen kan örnekleri '*Türk Populasyonundaki Alzheimer Hastaları İle Presenilin- 2 Geninin İlişkisi, 2010/09/11.5*' konulu proje kapsamında toplanarak, saklanmıştır. Çalışmada bu kan örneklerinin önceden izole edilmiş DNA'ları kullanılmıştır.

3.2 Kandan Genomik DNA İzolasyonu

Hastalardan ve sağlıklı bireylerden alınan peripheral kan örneklerinden Fenol-kloroform yöntemiyle genomik izolasyonu yapılmıştır. Ailelerden ve bireylerden venöz yolla 10 cc lik kan içinde 0.5 M EDTA bulunan tüp içine alınmıştır. Daha sonra +4 °C'de 2000 rpm'de 15 dk santrifüj edilip kanın süpernatant kısmı atılmıştır. Kalan pellet üstüne 25 ml RBC buffer eklenip, çalkalanıp ve buza gömülerek kararınca kadar 20-30 dk bekletilmiştir. Daha sonra 4000 rpm'de +4 °C'de 20dk santrifüjlenip, üsteki süpernatant atılmıştır. Bu sırada tüpün dibinde, oluşan lökosit halkasının süpernatantla birlikte boşaltılmamasına dikkat edilmiştir. Lökosit pelte üzerine, 1 Ml RBClyiss buffer eklenmiş, kısaca vortekslenmiştir. Tüp içinde 200 mikrolitre pellet (lökositsolüsyonundan) alınarak bir başka tüpe aktarılmıştır. Bunun üzerine, STE, % 10'luk SDS ve Proteinaz K eklenmiş ve bir gece 37 °C'lik su banyosu içinde bekletilmiştir. Ertesi gün 1:1 oranında phenol/kloroform konup 10 dk çalkalanarak 10 dk buza gömülmüştür. Dahasonra 4000 rpm'de +4 °C'de 20 dk santrifüjlenmiştir, Santrifüjden sonra süpernatant başka birtüpe alınmış ve üzerine 1/10'u kadar 2M Na asetat ve toplam hacmin 2 kadar % 95'lik etanol konularak, hafifçe çalkalanmıştır. Bu aşamada DNA görülür hale gelmiştir.

DNA -20 °C'de bir gece bekletilmiştir. Ertesi gün 4000 rpm'de +4 °C'de 20 dakika santrifüjlenmiştir. Bu durumda DNA dibe çökmüş olacağından, süpernatant atılmıştır. Üzerine 500 mikrolitre % 70'lik etanol ilave edilmiştir ve 4000 rpm'de +4 °C'de 20 dk santrifüjlenmiştir. Süpernatant atılarak, pellet, etanol kokusu geçinceye kadar oda ısısında bekletilerek kuruması sağlanmıştır. Pellet üzerine 1mM TE (Tris-edta) ilave edilerek, 37 °C'lik sıcak su banyosunda DNA'lar bir gece bekletilmiştir. Böylece Alzheimer'lı Türk hastalarının ve sağlıklı bireylerin DNA örnekleri gen bankası olarak elde edilmiştir ve ilerideki çalışmaları için ana kütüphane oluşturmuş olmaktadır.

3.3 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

1985 yılında K.Mullis ve arkadaşları Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)'nin bulunmasıyla moleküler biyoloji ve moleküler tıp alanlarında büyük bir ilerleme kaydetmiştir. PZR, kendine ait bir DNA parçasının kopyalarının primerler tarafından yönlendirilerek, enzimatik olarak sentezlenmesi ile tanımlanan in vitro bir yöntemdir. PZR ile insan genomik DNA'sı gibi karmaşık DNA kalıplarından özgül DNA parçalarının sentezinin birkaç saat içinde gerçekleştirilebilir hale gelmesi, bu teknolojinin yaygınlaşmasında başlıca rol oynamıştır. Günümüzde bu teknolojiyi, alelik dizi varyasyonlarının tespit edilebilmesi ile doku transplantasyonu için doku tipinin belirlenmesi, adli tıp örneklerinin genetik tiplendirilmesi (analık-babalık tayini) gibi tıbbın diğer kollarında, tarımda (tohum saflığının belirlenmesi), sistematik ve evrim çalışmaları gibi birçok alanda (doğadaki çeşitli canlı türlerinin tanısı, türler arası polimorfizmin belirlenmesi) kullanılmaya başlanmıştır.

Polimeraz zincir reaksiyonu, çift zincirli bir DNA molekülündeki hedef dizilere iki oligonükleotid primerin bağlanması ve uzaması esasına bağlı olarak yapılır. Primerler, kalıp DNA molekülü denatüre edildikten sonra, tek iplikli DNA molekülleri üzerinde kendilerine tamamlayıcı olan bölgelere hibridize olurlar. Primerlerin özgül olarak dizilere bağlanması düşük sıcaklık derecelerinde gerçekleşir. DNA polimeraz enzimi, uygun tampon ve dört çeşit deoksiribonükleotid trifosfat (dNTP) varlığında primerin 3'hidroksil ucundan uzamasını sağlar. Bu şekilde kalıp DNA ipliğine tamamlayıcı olan yeni DNA molekülü sentezlenmiş olur. Bir PCR döngüsü; denatürasyon, primerin

bağlanması (annealing) ve uzama (extension) olarak adlandırılan üç aşamadan oluşur. Artarda tekrarlanan bu evrelerle DNA parçaları üssel olarak artış gösterir. Bu üssel artışın nedeni, bir döngü sonucu sentezlenen ürünün ardışık döngüde diğer primerler için kalıp görevi yapmasıdır. PZR boyunca biriken ürünlerin boyu iki primerin boyu ve hedef DNA bölgeleri arasındaki mesafelerin toplamı kadardır.

Matematiksel olarak amplifikasyon 2^n formülü ile ifade edilir. “n” döngü sayısı olarak belirtilir ve potansiyel olarak her döngünün % 100 verimle gerçekleştiği varsayılırsa; örneğin 20 döngü sonucunda 2^{20} kat ürün meydana gelir.

PZR’ın temel bileşenleri olan kalıp DNA molekülü, DNA polimeraz enzimi, primerler, dNTP karışımı, tampon ve $MgCl_2$ aynı zamanda PZR verimini de tetikleyen önemli parametrelerdir(Temizkan ve Arda 2004).

3.3.1 TOMM40 geninde rs1160985 ve rs157581 SNP’leri PZR ile çoğaltılması

Çalışma kapsamında kullanılacak olan primer çiftleri Primer3 (v. 0.4.0) programı kullanılarak tarafımızdan dizayn edilmiştir.

rs1160985 C>T polimorfizmini incelemek için, F5’-GTACCCTGCTAGGCTCGAAA-3’ ve R5’-GCTGGCATCATCTCTCTGTG-3’ primer çifti kullanılarak 225 bç’lik bölge çoğaltılacak ve Tail (*MaeII*) restriksiyon enzimiyle kesilecektir. *TOMM40* geni ekzon içi polimorfizmi olan rs157581 T>C değişikliğini belirlemek için ise F5’-GGGTGGTAGGGAAGGAAGAG-3’ ve R5’ GAGTAATTGGGCCGAGTGTG-3’ primer çiftleri kullanılarak PCR yapılacaktır. PCR ile çoğaltılan T>C polimorfizmini içeren 224 bç’lik bölge EcoRII restriksiyon enzimi ile kesilerek RFLP analizi yapılacaktır.

Çizelge 3. 1 *TOMM40* genin ekzon bölgelerinin çoğaltımı için kullanılan primer çiftleri

Primerler	5'-3' dizisi	Ürün boyutu
rs1160985-F (ileri) rs1160985-R (geri)	F5'-GTACCCTGCTAGGCTCGAAA-3' R5'-GCTGGCATCATCTCTCTGTG-3'	225 bç
<i>rs157581-F</i> (ileri) <i>rs157581-R</i> (geri)	F5'-GGGTGGTAGGGAAGGAAGAG-3' R5' GAGTAATTGGGCCGAGTGTG-3'	224 bç

TOMM40 genin belirtilen ekzon bölgelerinin çoğaltımı için gerekli koşulları sağlayan PZR karışımı aşağıda belirtildiği şekilde hazırlanmıştır [Çizelge 3.2]

Çizelge 3.2 *TOMM40* genin ekzon bölgelerinin çoğaltımını gerçekleştirmek üzere belirlenen reaksiyon bileşen miktarları

Reaksiyon Bileşenleri	1X20µL
Kalıp DNA	2 µl
PZR Master mix (12.5 mM MgCl ₂ içerir)	4 µl
İleri primer (F) (10 pmol/ µl)	0.5 µl
Geri primer (R) (10 pmol/ µl)	0.5 µl
Steril distile H ₂ O	13 µl
Toplam Hacim	20 µl

PZR aşağıda belirtilen koşulda yapılmıştır.

95 °C 4dk 1 döngü

95°C 30s
59 °C 45s
72 °C 30s

30 döngü

72 °C 5dk 1 döngü

3.4 PZR Ürünlerinin (rs1160985 ve rs157581 SNP'leri) Agaroz Jel Elektroforezi ile Kontrolü

Reaksiyonlar sonucunda elde edilen *rs1160985* ve *rs157581* SNP'lerine ait PZR ürünleri % 2 agaroz jelde kontrol edilmiştir. Agaroz jel elektroforezi yöntemi, büyüklükleri 100 bp ve 25 kb arasında değişen DNA fragmentlerinin ayrılmasında en etkili yoldur. Agaroz, *Gelidium* ve *Gracilaria* cinsi deniz yosunlarından izole edilmiştir ve 'L ve D-galaktoz' subunitleri tekrarlarından oluşur. Jelleşme sırasında, agaroz non-kovalent şekilde polimerleşir ve jelin moleküler eleme özelliğini belirleyen art arda gelen dizi ağlarını oluşturur. Agaroz jelin kullanımı DNA ayırımı için çağ niteliğinde olmuştur. Agaroz jel kullanımına geçişten önce, DNA temel olarak yalnızca molekül büyüklüğüne göre ayırım yapabilen sükröz-yoğunluk gradient santrifigasyonu ile ayrıştırılıyordu. DNA'nın agaroz jel elektroforezi ile ayırımında DNA, önceden jel içerisindeki kuyucuklara yüklenir ve akım uygulanır. DNA (ve RNA)'nın fosfat omurgası negatif yüklüdür; bu nedenle elektriksel bölge oluşturulduğunda pozitif yüklü anoda hareket ederler. DNA, homojen kütle oranına sahip olması nedeniyle agaroz jelde büyüklüklerine göre gruplandırılır ve moleküler ağırlığının logaritması ile ters orantılı olarak göç eder. DNA molekülünün jel boyunca göç oranı; 1)DNA konformasyonuna, 2)Etidyum bromür (EtBr) varlığına, 3)DNA molekülünün büyüklüğüne 4) Uygulanan voltaja 5) Agaroz konsantrasyonuna 6) Agaroz ve elektroforez tamponunun özelliğine bağlıdır (Lee vd. 2012a).

Agaroz 0.5X TBE tamponu (Tris-Borat-EDTA) içerisinde kaynatılarak çözülmüştür, soğutma işlemini takiben 2.5 µl EtBr (interkalasyon ajanı) eklenerek, elde edilen karışım, tarakları yerleştirilerek hazırlanan yatay elektroforeze dökülmüştür. Jelin polimerizasyonu tamamlandıktan sonra içinde 0.5X TBE yürütme tamponu bulunan elektroforez tankına yerleştirilmiştir. 4 µl DNA örneği, hazırlanan jele yüklenmiş ve 100 volt (V) sabit voltaj verilerek 30 dakika süreyle yürütülmüştür. Son olarak jel Ultra Violet transillüminatör cihazıyla incelenmiştir.

5X TBE tamponu (pH= 8.3, 1L) Hazırlanması

54 g Tris-Baz (Ma: 121.14, Sigma®)

27.5 g Borik asit (Ma: 61.83,Sigma®)

20 ml 0.5 M EDTA (Ma: 372.24, Sigma®)

3.5 Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP)

PZR-Restriksiyon Fragment Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) temelli analizler, genotipleme için yaygın olarak kullanılır. PZR-RFLP analizinde ki ilk adım, varyasyon içeren fragmentin çoğaltılmasıdır. Bunun ardından çoğaltılmış fragment özel restriksiyon enzimi ile muamele edilir. Restriksiyon enziminin tanıma bölgesinin varlığı ya da yokluğu farklı boyutlarda restriksiyon fragment ürünlerinin oluşumu ile sonuçlanır. Allelik belirleme, fragmentlerin elektroforetik ayrımı ile meydana gelir (Rasmussen 2012).

rs1160985 alellerini belirlemek üzere PZR ile çoğaltılan bölgenin RFLP analizi için uygulanan protokol çizelge 3.3’de belirtilmiştir.

Çizelge 3.3 TOMM40 genin rs1160985 RFLP analizi için hazırlanan reaksiyon bileşen miktarları

Reaksiyon Bileşenleri	
PZR ürünü	6 µl
10X Buffer R (Reaksiyon Tamponu) <u>1X Buffer R içeriği</u> 10 mM Tris HCl (pH 8.5) 10 mM MgCl ₂ 100 mM KCl 0.1 mg/ml BSA	2 µl
Tail (<i>MaeII</i>) 10 U / µl (Thermo Scientific®)	1 µl
Steril distile H ₂ O	11 µl
Toplam hacim	20 µl

Reaksiyon karışımı belirtilen miktarlar kullanılarak hazırlanmış 65 °C’de bir gece boyu inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda kesim örnekleri % 3’lük Agaroz Jel Elektroforez’ile analize ile uygun hale getirilmiştir. rs157581 geninin alellerini

belirlemek üzere PZR ile çoğaltılan bölgenin RFLP analizi için izlenen protokol çizelge 3.4’de belirtilmiştir.

Çizelge 3.4 TOMM40 genin rs157581 RFLP analizi için hazırlanan reaksiyon bileşen miktarları

Reaksiyon Bileşenleri	
PZR ürünü	6µl
10X Buffer 0 (Reaksiyon Tamponu) 1X Buffer 0 içeriği 50 mM Tris HCl (pH 7.5) 10 mM MgCl ₂ 100 mM NaCl 0.1 mg/ml BSA	2 µl
<i>EcoRII</i> 10 U / µl (Thermo Scientific®)	1 µl
Steril distile H ₂ O	11 µl
Toplam hacim	20 µl

Reaksiyon karışımı belirtilen miktarlar kullanılarak hazırlanmış 37 °C’de bir gece boyu inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda kesim örnekleri % 4’lük (2g Agarose + 2g NuSieve) Agaroz Jel Elektroforez’ile analize ile uygun hale getirilmiştir.

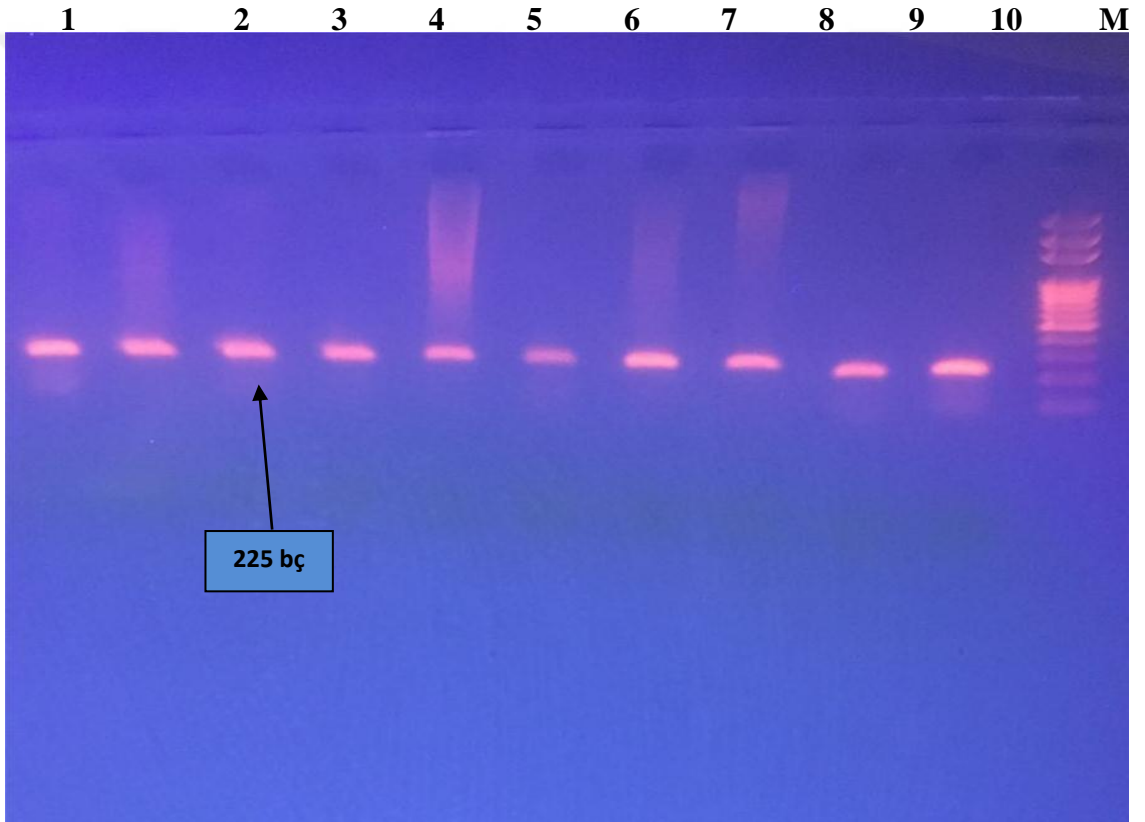
3.6 İstatistiksel Değerlendirme

Her polimorfizm için genotip dağılımları ve allel frekansları hesaplanarak hastalar kendi içinde ve kontrollerle kıyaslanmıştır. Sonuçların analizi için Minitab 16 programı ile Binary Logistic Regresyon metodu kullanılacak ve Odds ratio belirlenecektir p değeri 0.05 in altında oluşu istatistiki olarak anlamlı kabul edilecektir.

4. BULGULAR

4.1 TOMM40 Genin rs1160985'in Analizi

Teşhisi yapılan 38 AH'sı ve 100 sağlıklı kontrol gruplarında TOMM40 genin rs1160985 bölgesi PCR yöntemiyle çoğaltılmıştır. Çoğaltılan örnekler % 2'lik agaroz jelde 100V'de 30 dk yürütülmüştür. PCR sonunda elde edilen ürünün boyutu 225 bç uzunluğundadır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 TOMM40 rs1160985 (225 bç) genine ait bölgenin PCR ürününün % 2'lik agaroz jeldeki Görüntüsü

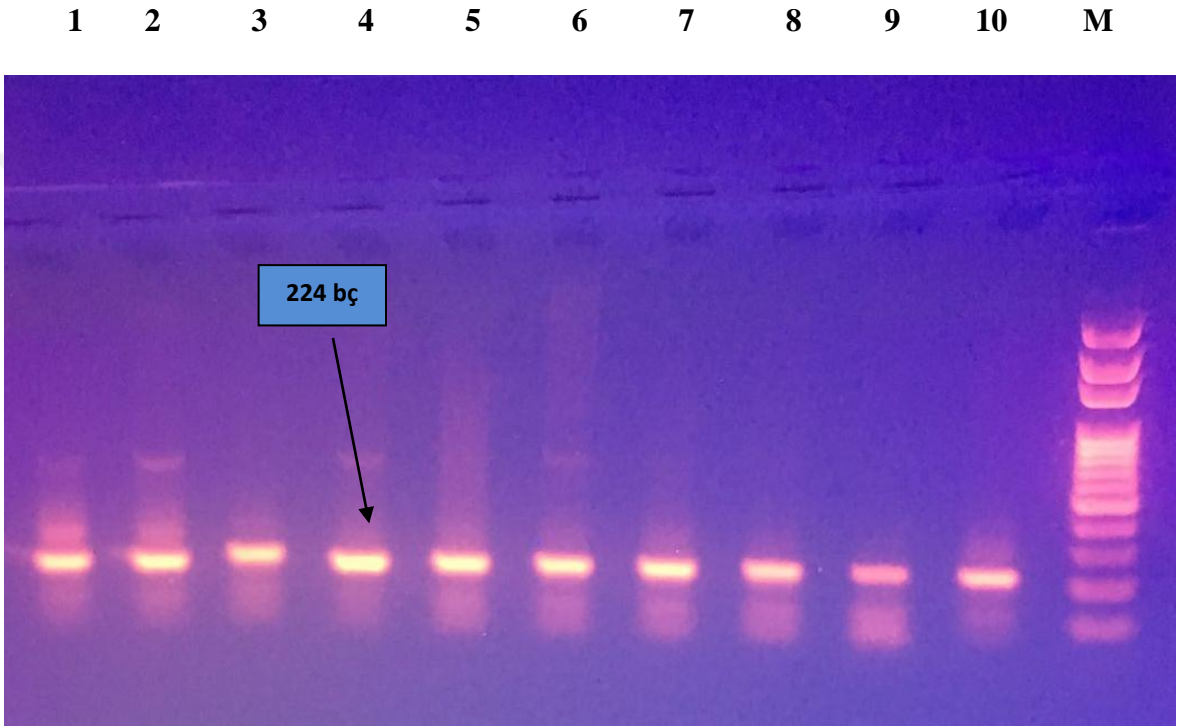
M: Marker, 100 bp DNA Ladder

1-10: 225 bç'lik PCR ürünü

TOMM40 genindeki rs1160985 C>T polimorfizmini saptanması için *MaeII* restriksiyon enzimiyle kesilmiştir. Homozigot bireylerde (TT) 124 ve 101 baz çiftlik 2 bant

4.2 TOMM40 Genin rs157581'in Analizi

Teşhisi yapılan 38 AH'sı ve 100 sağlıklı kontrol gruplarında, TOMM40 genin rs157581 bölgesi PCR yöntemiyle çoğaltılmıştır. Çoğaltılan örnekler % 2'lik agaroz jelde 100V'de 30 dk yürütülmüştür. PCR sonunda elde edilen ürün boyutu 224 bç uzunluğundadır (Şekil 4.3).

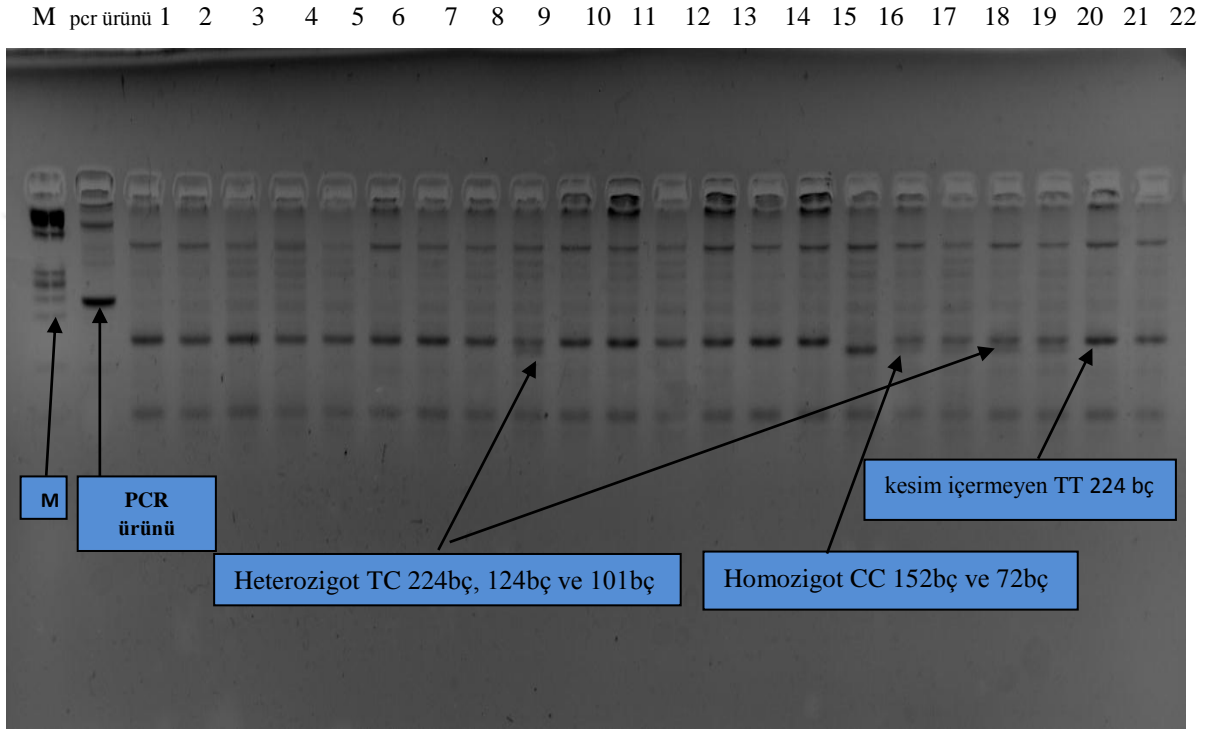


Şekil 4.3 TOMM40 rs157581 (224 bç) genine ait bölgenin PCR ürününün % 2'lik agaroz jeldeki görüntüsü

M: Marker, 100 bp DNA Ladder

1-10: 224 bç'lik PCR ürünü

TOMM40 genindeki rs157581 T>C polimorfizmini saptanması için *EcoRII* restriksiyon enzimiyle kesilmiştir. Homozigot bireylerde (TT) 152 ve 72 baz çiftlik 2 bant gözlenmiştir. Heterozigot bireylerde ise (TC) 139, 72 ve 13 baz çiftlik 3 bant gözlenmiştir. *EcoRII* enzimi için kesim bölgesi içermeyen bireylerde ise (CC) sadece 224 baz çifti uzunluğunda tek bant gözlenmiştir.



Şekil 4.4 TOMM40 genindeki rs157581 T>C değişiminin *EcoRII* restriksiyon endonükleaz enzimi ile tayinini gösteren % 4'lük agaroz jel görüntüsü.

M: Marker, 100 bp DNA Ladder
PCR ürünü: Kesilmemiş PCR ürünü
1-22: Kesilmiş PCR ürünü

TOMM40 genindeki rs157581 nükleotidindeki değişim için, PCR ürünlerinin restriksiyon endonükleaz enzimi ile kesimi sonucu agaroz jelde (% 2 Nusievli) yürütülerek elde edilen görüntüler yorumlandıktan sonra istatistiksel analiz programı kullanılarak risk değerlerine bakılmıştır.

4.3 İstatistiksel Analiz

Gen taramaları sonucunda ortaya konulan gen değişimlerinin risk getirisini saptamak amacıyla Minitab 16 programını kullanarak Binary Logistic Regresyon metoduyla (p değeri) ve Odds değeri (OR) hesaplanmıştır. $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

4.3.1 TOMM40 rs1160985 gen taramasına ilişkin analiz

TOMM40 rs1160985 gen taramasında 38 AH ve 100 kontrol grubunda CC, CT, TT genotiplerine ait çizelge 4.1'deki sonuçlara ulaşılmıştır.

Çizelge 4.1 TOMM40 rs1160985 geninin hasta ve sağlıklı kontrol grubunda p ve OR değeri

TOMM40 rs1160985 C>T	AH (n=38)		Sağlıklı kontrol (n=100)		OR	P	95% CI
		%		%			
Genotip							
CC	12	31.57	42	42			
CT	20	52.63	40	40	1.75	0.190	0.76 – 4.04
TT	6	15.78	18	18	1.17	0.788	0.38 – 3.59
Alel							
C	44	57.89	124	62			
T	32	42.10	76	38	1.19	0.553	0.69 – 2.03

Polimorfizmdaki değişimlerin hastalardaki ve kontrol gruplarındaki dağılımına bakıldığında; hasta grubunda TOMM40 rs1160985 CC genotipine sahip 12 (% 31.57) birey, CT genotipine sahip 20 (% 52.63) birey, TT genotipine sahip 6 (% 15.78) birey bulunmuştur. Kontrol grubunda ise TOMM40 rs1160985 CC genotipine sahip 42 (%42) birey, CT genotipine sahip 40 (% 40) birey, TT genotipine sahip 18 (% 18) birey olduğu görölmüştür.

Bu çalışmada incelediğimiz TOMM40 genindeki rs1160985 polimorfizmi için T minör aleli heterozigot C/T pozisyonunda hastalarda sağlıklı kontrollere oranla yüksek bulunmuştur, fakat elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (OR:1.19, P=0.553).

4.3.2 TOMM40 rs157581 gen taramasına ilişkin analiz

TOMM40 rs157581 gen taramasında 38 AH ve 100 kontrol grubunda TT, TC, CC genotiplerine ait çizelge 4.2'deki sonuçlara ulaşılmıştır.

Çizelge 4.2 TOMM40 rs157581 geninin hasta ve sağlıklı kontrol grubunda p ve OR değeri

TOMM40 rs157581 T>C	AH (n=38)		Sağlıklı kontrol (n=100)		OR	P	95% CI
		%		%			
Genotip							
TT	27	71	65	65			
TC	11	29	33	33	0.80	0.597	0.35 – 1.82
CC	0	0	2	2			
Alel							
T	65	86	163	81,5			
C	11	14	37	18,5	0.75	0.432	0.36 – 1.55

Polimorfizmdeki değişimlerin hastalardaki ve kontrol gruplarındaki dağılımına bakıldığında; hasta grubunda TOMM40 rs157581 TT genotipine sahip 27 (% 71) birey, TC genotipine sahip 11 (% 29) birey, CC genotipine sahip 0 (% 0) birey bulunmuştur. Kontrol grubunda ise TOMM40 rs157581 TT genotipine sahip 65 (% 65) birey, TC genotipine sahip 33 (% 33) birey, CC genotipine sahip 2 (% 2) birey olduğu görülmüştür.

TOMM40 rs157581 gen taramasına ait uygulanan Binary Logistic Regression analizi sonucunda istatistik olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (OR: 0.75, P=0.432).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

GBAH güçlü genetik bileşenleri ile yaygın bir hastalıktır (Gatz vd. 2006). APOE ε4 GBAH' ın bir kısmını açıklamaktadır, özellikle GBAH'ın GWAS yoluyla tanımlanan diğer lokusları muhtemelen GBAH sürecine katkıda bulunmaktadır (Coram vd. 2013). Bu varyantların araştırılması, GBAH riskinin hesaplanması, teşhisi ve GBAH için yeni tedavilerin geliştirilmesinde yardımcı olabilecek bu genin biyolojik fonksiyonunun daha iyi araştırılmasına yol açacaktır.

Mitokondriyal fonksiyon bozuklukları Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere nörodejeneratifin hastalıkların temel bir özelliğidir. TOM kompleksi oluşturan TOMM40 mitokondrinin dış zarına yerleşen, ve mitokondriye protein girişinde önemli olan bir kanal protein alt-birimidir.

Alzheimer hastalarında, benzer yaşta sağlıklı kişilere kıyaslandığında kandaki TOMM40 ekspresyonunun daha düşük olduğu bilinmektedir (Kahli Zeitlow 2017). TOMM40 geninde intron 6 da bulunan bir değişken uzunluklu poli-T varyantının (rs10524523), AH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Beyaz ırkta, bu lokustaki çok uzun (VL) allelin kısa (S) allele göre koruyucu olduğu bununda çok uzun allelin genin ekspresyonunu arttırdığı için olduğu iddia edilmiştir (Li vd. 2013). Hedskog ve arkadaşları ise TOMM40 genindeki intron 6 varyantları arasında Tom40, ApoE veya PSEN2 seviyelerine açısından hiçbir fark olmadığını söylemektedirler.

Bu çalışmanın amacı TOMM40 geninde sıklıkla incelenen ve risk faktörü olduğu söylenen poli-T varyantı (rs10524523), dışında başka polimorfizmlerin incelenmesi olmuştur.

Bu tezde, Türk popülasyonunda TOMM40 genindeki iki SNP (rs1160985 ve rs157581) çalışılmıştır. TOMM40 geni APOE genine komşu yerleşmiştir. Henüz mekanizmaları tam olarak açıklanmış olmasa da bu iki protein mitokondriyal dinamikleri etkilemek için birbiriyle etkileşim içinde olabilir.

Dikkat çeken bir çalışmada SNP rs1160985'in serumdaki trigliserid konsantrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Jiao vd. 2015). Rus populasyonunda TOMM40'ın polimorfik varyantlarının ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise farklı genotip taşıyıcıları arasında total kolesterol, HDL kolesterol ve glikoz seviyelerinde istatistiksel olarak önemli farklılıklar bulunmamıştır. Üç polimorfik varyant (rs741780, rs1160985 ve rs8106922) kan serumundaki trigliserid içeriği ile ilişkisi bulunmuş ve *TC**rs741780, *CT**rs1160985 ve *AG**rs8106922 heterozigot genotiplerini taşıyan bireylerde TG seviyesi homozigotlardan daha yüksek bulunmuştur. Bu sebeple TG seviyelerindeki çeşitlilik TOMM40 geninin rs741780, rs1160985 ve rs8106922 varyantları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Salakhov vd. 2014). Ayrıca TOMM40 geninin rs741780, rs1160985 ve rs8106922 polimorfik varyantları ile TG arasında rs741780 varyantı ile DBP arasında yeni ilişkiler olduğunu göstermişlerdir. TOMM40'ın çalışılan polimorfik varyantları genin intron bölgesinde yer almaktadır, bu lokuslar TOMM40 geninin fonksiyonel aktivitesini düzenleyici bir etkiye sahiptir ve apolipoprotein kodlayan genlerin oldukça yakınında yer almaktadır. Örneğin, Bekris ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada TOMM40 ve APOE genlerinin polimorfik varyantlarının karşılıklı olarak birbirinin promotor aktivitesini etkilediği gösterilmiştir (Bekris 2012).

Bunun yanısıra TOMM40 polimorfizmlerinin, GBAH patogenezi ve teşhisinde önemli olabilen hipokampal atrofi (Hwang vd. 2011), CSF biyobelirteçleri (Kim vd. 2011) ve APOE protein seviyeleri (Bekris vd. 2010) ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. APOE ve TOMM40 polimorfizmleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir etkileşim olduğu gözlenmiştir, APOE e4 APOE ve TOMM40 arasındaki bölgesel etkileşimde en önemli GBAH alleli olarak bildirilmiştir. Bekris ve arkadaşları TOMM40 polimorfizmlerinin Alzheimer hastalarında hipokampustaki ve bilişsel olarak normal bireylerin CSF'sinde APOE protein seviyesini etkilediğini rapor etmişlerdir (Bekris vd. 2010).

Ayrıca Bruno ve arkadaşları tarafından TOMM40 varyantları ile APOE arasındaki etkileşimin CSF'deki nörofilament seviyelerini etkilediğini ve APOE e4 ile ilişkili olarak subkortikal bozulmayı etkilediği rapor edilmiştir (Bruno vd. 2012). TOMM40 varyantlarının APOE-e2, e3 ya da e4 tarafından kodlanan APOE izoformları ile

karmaşık bir şekilde etkileşimde olan spesifik Tom40 izoformlarının üretimini etkileyebildiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Roses vd. 2010).

Takei vd. (2009), rs1160985 T-allelinin GBAH riskini değiştirmek için APOE ε4 allelini işaret ettiğini kanıtlamışlardır. Daha önceki çalışmalarla birlikte TOMM40'dan APOE promotoruna yayılan haplotiplerin gösteren beyin bölgesine göre çeşitli hücre türlerinde APOE ekspresyon seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bekris vd. 2012).

Burada gözlenen APOEε4 ve rs1160985 polimorfizminin birleşmiş etkisi, rs1160985 polimorfizminin T allelinin beyindeki bazı hücre türlerinde APOE ε4'ün daha düşük yeteneğini telafi etmek amacıyla APOE ekspresyon seviyelerini etkilediğini önerebilir.

TOMM40/APOE/APOC1 bölgesindeki yaygın varyantların bir Çin popülasyonundaki insan uzun ömrü ile ilişkili araştırma çalışmasında dört TOMM40 SNP'i arasında rs1160985'in T alleli Çinlilerde ve Afrikalı Amerikalılarda düşük LDL seviyesi ile önemli derecede ilişkili bulunmuştur (Coram vd. 2013) ancak Hispanik Amerikalılarda ilişkili bulunmamıştır (Zhou vd. 2013). Düşük LDL seviyeleri kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu bir faktördür. Bu durumla tutarlı bir şekilde bu çalışmada T alleli bireyler T alleli olmayan (yani C/C genotipli bireyler) bireylerle karşılaştırıldığında daha uzun yaşam süresine eğilimlidir.

Başka bir çalışmada (TOMM40 gen polimorfizmi ve amnezik hafif bilişsel zayıflama (aMCI) arasındaki ilişkiyi gösteren), TOMM40 rs157581 SNP polimorfizminin aMCI hastalarında ve normal bireylerde eş zamanlı spontan bölgesel beyin aktivitesini etkilediği ilk kez gösterilmiştir. Ayrıca aMCI hastalarındaki bulgular hafıza, dikkat, idare, dilin şekillenmesi ve beyin aktivitelerinin dinlenme hali noksanlığını içeren bilişsel fonksiyonların çeşitli gruplarında değişiklikler içermektedir.

TOMM40 rs157581 C T allelinin, Japon ve beyaz ırıklı hastalarda GBAH gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Takei vd. 2009). Bir genom çaplı taramada kantitatif

fenotip olarak hipokampal atrofi kullanılarak TOMM40'nin GBAH için aday bir risk geni olduğu gösterilmiştir (Potkin vd. 2009). Diğer bir beyin yapısal görüntüleme çalışması, çok uzun TOMM40 polimorfizmi için homozigot bireylerde, doza bağlı bir artışın, ventral arka singulat ve orta ventral prekuneusta azalmış gri madde hacmi ile ilişkili olduğunu önermektedir (Johnson vd. 2011).

Genel olarak şu anda mevcut çalışmalar TOMM40'nin AH'na yatkın olan beyin bölgelerini etkileyebileceğini önermektedir. Bununla birlikte, bildiğimiz kadarıyla TOMM40 rs157581'in beyin yapısal ve fonksiyonel değişimleri üzerindeki genetik etkisini daha önce çalışılmamıştır. Bu çalışmada, TOMM40 rs157581 polimorfizmi merkez beyin aktiviteleri için normal bireyler ve aMCI hastaları arasında karşılaştırılmıştır. İlginç bir şekilde TOMM40 rs157581 GG/AG genotipli bireyler AA taşıyıcılarından kolayca farkedilebilir bir farklılık göstermemelerine rağmen "grup x genotip" etkileşiminde önemli farklılıklar bazı bölgelerde görülmüştür ve bu TOMM40 rs157581 GG/AG genotip riskini gösteren bireylerin potansiyel olarak fonksiyonel beyin anomalilerinin kanıtını gösterdiği ve hastalık süreci ile ilişkili olarak anomalilerin derecesine bağlı olduğunu önermektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada beynin alt frontal beyin kıvrımı, dilsel beyin kıvrımı, insula ve arka singulat bölgelerinde aMCI hastalarında ALFF değiştiği ilk kez gösterilmiştir. Ayrıca aMCI'da TOMM40'nin rolünün keşfi için yapılan bir çalışmada rs157581 GG/AG genotipinin bölgesel beyin aktivitesini etkileyebileceği gösterilmiştir.

Bu çalışmada incelediğimiz TOMM40 genindeki rs1160985 polimorfizmi için T minör aleli heterozigot C/T pozisyonunda hastalarda sağlıklı kontrollere oranla yüksek bulunmuştur, fakat elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (OR:1.19, P=0.553). Bu tezde ele alınan diğer TOMM40 polimorfizmi rs157581, genotip ve alel sıklıkları açısından hasta ve kontrollerde karşılaştırılmış fakat anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (OR:0.75, P=0.432).

Elde edilen sonuçlar TOMM40 genindeki polimorfizmlerle Alzheimer hastalığı arasında bir ilişkiyi doğrulamamaktadır, yine de TOMM40 geninin AH için risk faktörü

olmadığını söylemek mümkün değildir. Sonuçların anlamlı çıkmamasının bir nedeni hasta grubunun sayısının yeterli olmaması olabilir. Özellikle rs116085 polimorfizmi için bulunan OR yüksekliğinin anlamlı olabilmesi için daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bir diğer neden ise bu çalışmada seçilen polimorfizmler olabilir, gendeki başka değişikliklerin, özellikle promoter bölgedeki ekspresyonu etkileyebilecek varyasyonların incelenmesi hastalarda gözlenen kandaki TOMM40 ekspresyonu düşüklüğünü de açıklayabileceği için daha anlamlı olacaktır



KAYNAKLAR

- Almeida, O.P., Hulse, G.K., Lawrence, D. and Flicker, L. 2002. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction*, 97(1), 15-28.
- Alzheimer, A. 1907. Ueber eine einartige Erkrankung der Hirnrinde. *Zblatt für ges Neurologie u Psychiatrie*, 18, 177-179.
- Anandatheerthavarada, H.K., Biswas, G., Robin, M.A. and Avadhani, N.G. 2003. Mitochondrial targeting and a novel transmembrane arrest of Alzheimer's amyloid precursor protein impairs mitochondrial function in neuronal cells. *The Journal of cell biology*, 161(1), 41-54.
- Andel, R., Crowe, M., Pedersen, N. L., Mortimer, J., Crimmins, E., Johansson, B. and Gatz, M. 2005. Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 60(5), P251-P258.
- Anttila, T., Helkala, E.L., Viitanen, M., Kåreholt, I., Fratiglioni, L., Winblad, B. Kivipelto, M. 2004. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *Bmj*, 329(7465), 539.
- Antúnez, C., Boada, M., González-Pérez, A., Gayán, J., Ramírez-Lorca, R., Marín, J., . López-Arrieta, J. 2011. The membrane-spanning 4-domains, subfamily A (MS4A) gene cluster contains a common variant associated with Alzheimer's disease. *Genome medicine*, 3(5), 33.
- Association, A.P. 1994. *DSM-IV® Sourcebook* (Vol. 1): American Psychiatric Pub.
- Association, A.S. 2011. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(2), 208.
- Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D. and Jones, E. 2011. Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*, 377(9770), 1019-1031.
- Baloyannis, S. J. 2006. Mitochondrial alterations in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 9(2), 119-126.
- Bao, J., Wang, X.-j. and Mao, Z.-f. 2016. Associations between genetic variants in 19p13 and 19q13 regions and susceptibility to Alzheimer disease: A meta-analysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 22, 234.
- Barberger-Gateau, P., Raffaitin, C., Letenneur, L., Berr, C., Tzourio, C., Dartigues, J.F. and Alpérovitch, A. 2007. Dietary patterns and risk of dementia The Three-City cohort study. *Neurology*, 69(20), 1921-1930.
- Beal, M.F. 1995. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annals of neurology*, 38(3), 357-366.

- Beck, S.J., Guo, L., Phensy, A., Tian, J., Wang, L., Tandon, N. Kroener, S. 2016. Deregulation of mitochondrial F1FO-ATP synthase via OSCP in Alzheimer's disease. *Nature communications*, 7, 11483.
- Bekris, L.M., Galloway, N.M., Montine, T.J., Schellenberg, G.D. and Yu, C.E. 2010. APOE mRNA and protein expression in postmortem brain are modulated by an extended haplotype structure. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153(2), 409-417.
- Bekris, L.M., Lutz, F. and Yu, C.E. 2012. Functional analysis of APOE locus genetic variation implicates regional enhancers in the regulation of both TOMM40 and APOE. *Journal of human genetics*, 57(1), 18.
- Bekris, L.M., Yu, C.E., Bird, T.D. and Tsuang, D.W. 2010. Genetics of Alzheimer disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 23(4), 213-227.
- Bentahir, M., Nyabi, O., Verhamme, J., Tolia, A., Horr , K., Wiltfang, J. Strooper, B. 2006. Presenilin clinical mutations can affect γ -secretase activity by different mechanisms. *Journal of neurochemistry*, 96(3), 732-742.
- Biessels, G.J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C. and Scheltens, P. 2006. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurology*, 5(1), 64-74.
- Biffi, A., Anderson, C.D., Desikan, R.S., Sabuncu, M., Cortellini, L., Schmansky, N. Rosand, J. 2010. Genetic variation and neuroimaging measures in Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 67(6), 677-685.
- Biffi, A., Shulman, J., Jagiella, J., Cortellini, L., Ayres, A., Schwab, K., Worrall, B. 2012. Genetic variation at CR1 increases risk of cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 78(5), 334-341.
- Bis, J.C., DeCarli, C., Smith, A.V., Van Der Lijn, F., Crivello, F., Fornage, M., Srikanth, V. 2012. Common variants at 12q14 and 12q24 are associated with hippocampal volume. *Nature genetics*, 44(5), 545.
- Blass, J.P. and Zemcov, A. 1984. Alzheimer's disease. *Neurochemical pathology*, 2(2), 103-114.
- Blessed, G., Tomlinson, B. E. and Roth, M. 1968. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *The British Journal of Psychiatry*, 114(512), 797-811.
- Braak, H. and Braak, E. 1991. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), 239-259.
- Braak, H. and Braak, E. 1997. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiology of aging*, 18(4), 351-357.
- Bradshaw, E.M., Chibnik, L.B., Keenan, B.T., Ottoboni, L., Raj, T., Tang, A. and Von Korff, A. 2013. CD33 Alzheimer's disease locus: altered monocyte function and amyloid biology. *Nature neuroscience*, 16(7), 848.
- Brayne, C., Ince, P. G., Keage, H.A., McKeith, I.G., Matthews, F.E., Polvikoski, T. and Sulkava, R. 2010. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? EClipSE Collaborative Members. *Brain*, 133(8), 2210-2216.

- Breitner, J.C., Baker, L.D., Montine, T.J., Meinert, C.L., Lyketsos, C.G., Ashe, K.H. and Green, R.C. 2011. Extended results of the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial. *Alzheimer's and dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(4), 402-411.
- Bruno, D., Pomara, N., Nierenberg, J., Ritchie, J. C., Lutz, M.W., Zetterberg, H. and Blennow, K. 2012. Levels of cerebrospinal fluid neurofilament light protein in healthy elderly vary as a function of TOMM40 variants. *Experimental gerontology*, 47(5), 347-352.
- Cady, J., Koval, E.D., Benitez, B.A., Zaidman, C., Jockel-Balsarotti, J., Allred, P. and Appel, S.H. 2014. TREM2 variant p. R47H as a risk factor for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA neurology*, 71(4), 449-453.
- Capsoni, S., Carlo, A.S., Vignone, D., Amato, G., Criscuolo, C., Willnow, T.E. and Cattaneo, A. 2013. SorLA deficiency dissects amyloid pathology from tau and cholinergic neurodegeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 33(2), 357-371.
- Caraci, F., Spampinato, S.F., Morgese, M.G., Tascetta, F., Salluzzo, M.G., Giambirtone, M.C. and Leggio, G.M. 2018. Neurobiological links between depression and AD: The role of TGF- β 1 signaling as a new pharmacological target. *Pharmacological research*.
- Cardoso, S.M., Santos, S., Swerdlow, R.H. and Oliveira, C.R. 2001. Functional mitochondria are required for amyloid β -mediated neurotoxicity. *The FASEB Journal*, 15(8), 1439-1441.
- Care, F. 2004. Alzheimer's Caregiving in the United States. *Report by the Alzheimer's Association and National Alliance for Caregiving*.
- Casley, C., Canevari, L., Land, J., Clark, J. and Sharpe, M. 2002. β -Amyloid inhibits integrated mitochondrial respiration and key enzyme activities. *Journal of neurochemistry*, 80(1), 91-100.
- Castellano, J.M., Kim, J., Stewart, F.R., Jiang, H., DeMattos, R.B., Patterson, B.W., . Cruchaga, C. 2011. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. *Science translational medicine*, 3(89), 89ra57-89ra57.
- Catricala, S., Torti, M. and Ricevuti, G. 2012. Alzheimer disease and platelets: how's that relevant. *Immunity and Ageing*, 9(1), 20.
- Chapuis, J., Hansmannel, F., Gistelinck, M., Mounier, A., Van Cauwenberghe, C., Kolen, K. and Dourlen, P. 2013. Increased expression of BIN1 mediates Alzheimer genetic risk by modulating tau pathology. *Molecular psychiatry*, 18(11), 1225.
- Chen, H.-K., Ji, Z.-S., Dodson, S. E., Miranda, R. D., Rosenblum, C. I., Reynolds, I. J., Mahley, R. W. 2011. Apolipoprotein E4 domain interaction mediates detrimental effects on mitochondria and is a potential therapeutic target for Alzheimer disease. *Journal of Biological Chemistry*, 286(7), 5215-5221.
- Chen, H., Wu G., Jiang Y., Feng R., Liao M., Zhang L., Ma G., Chen Z., Zhao B. and Li K. 2015 Analyzing 54,936 samples supports the association between CD2AP

- rs9349407 polymorphism and Alzheimer's disease susceptibility. *Molecular neurobiology*, 52, 1-7.
- Chiang, G., Insel, P., Tosun, D., Schuff, N., Truran-Sacrey, D., Raptentsetsang, S. and Weiner, M. 2010. Hippocampal atrophy rates and CSF biomarkers in elderly APOE2 normal subjects. *Neurology*, 75(22), 1976-1981.
- Clodomiro, A., Gareri, P., Puccio, G., Frangipane, F., Lacava, R., Castagna, A. and Bruni, A.C. 2013. Somatic comorbidities and Alzheimer's disease treatment. *Neurological Sciences*, 34(9), 1581-1589.
- Coram, M.A., Duan, Q., Hoffmann, T.J., Thornton, T., Knowles, J.W., Johnson, N.A. and Eaton, C.B. 2013. Genome-wide characterization of shared and distinct genetic components that influence blood lipid levels in ethnically diverse human populations. *The American Journal of Human Genetics*, 92(6), 904-916.
- Crowe, M., Andel, R., Pedersen, N.L., Johansson, B., and Gatz, M. 2003. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 58(5), P249-P255.
- Cruchaga, C., Kauwe, J.S., Harari, O., Jin, S.C., Cai, Y., Karch, C.M. and Carrell, D. 2013. GWAS of cerebrospinal fluid tau levels identifies risk variants for Alzheimer's disease. *Neuron*, 78(2), 256-268.
- Cruts, M., Theuns, J. and Van Broeckhoven, C. 2012. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Human mutation*, 33(9), 1340-1344.
- Cuenco, K. T., Lunetta, K. L., Baldwin, C. T., McKee, A. C., Guo, J., Cupples, L. A., DeCarli, C. 2008. Association of distinct variants in SORL1 with cerebrovascular and neurodegenerative changes related to Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 65(12), 1640-1648.
- de Leon, M.J., Ferris, S.H., George, A.E., Christman, D.R., Fowler, J.S., Gentes, C. and Yonekura, Y. 1983. Positron emission tomographic studies of aging and Alzheimer disease. *American Journal of Neuroradiology*, 4(3), 568-571.
- Deming, Y., Xia, J., Cai, Y., Lord, J., Holmans, P., Bertelsen, S. and Pickering, E. H. 2016. A potential endophenotype for Alzheimer's disease: cerebrospinal fluid clusterin. *Neurobiology of aging*, 37, 208. e201-208. e209.
- Devi, L., Prabhu, B.M., Galati, D.F., Avadhani, N.G. and Anandatheerthavarada, H. K. 2006. Accumulation of amyloid precursor protein in the mitochondrial import channels of human Alzheimer's disease brain is associated with mitochondrial dysfunction. *Journal of Neuroscience*, 26(35), 9057-9068.
- Dhikav, V. and Anand, K. 2011. Potential predictors of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Drugs and aging*, 28(1), 1-11.
- Du, H., Guo, L., Fang, F., Chen, D., Sosunov, A.A., McKhann, G.M. and Molkentin, J.D. 2008. Cyclophilin D deficiency attenuates mitochondrial and neuronal perturbation and ameliorates learning and memory in Alzheimer's disease. *Nature medicine*, 14(10), 1097.

- Dubois, B., Picard, G. and Sarazin, M. 2009. Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(2), 135.
- Eskelinen, M.H., Ngandu, T., Tuomilehto, J., Soininen, H. and Kivipelto, M. 2009. Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *Journal of Alzheimer's disease*, 16(1), 85-91.
- Ferencz, B., Laukka, E.J., Lövdén, M., Kalpouzos, G., Keller, L., Graff, C. and Bäckman, L. 2013. The influence of APOE and TOMM40 polymorphisms on hippocampal volume and episodic memory in old age. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 198.
- Ferrari, C., Nacmias, B., Bagnoli, S., Piaceri, I., Lombardi, G., Pradella, S. and Sorbi, S. 2014. Imaging and cognitive reserve studies predict dementia in presymptomatic Alzheimer's disease subjects. *Neurodegenerative Diseases*, 13(2-3), 157-159.
- Ferri, C.P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M. and Huang, Y. 2005. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*, 366(9503), 2112-2117.
- Fillenbaum, G.G., van Belle, G., Morris, J.C., Mohs, R.C., Mirra, S.S., Davis, P.C. and Welsh-Bohmer, K. A. 2008. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimer's and dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 4(2), 96-109.
- Fitzpatrick, A.L., Kuller, L.H., Lopez, O.L., Diehr, P., O'Meara, E.S., Longstreth, W. and Luchsinger, J.A. 2009. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Archives of neurology*, 66(3), 336-342.
- Fjorback, A.W., Seaman, M., Gustafsen, C., Mehmedbasic, A., Gokool, S., Wu, C. and Nyengaard, J.R. 2012. Retromer binds the FANSHY sorting motif in SorLA to regulate amyloid precursor protein sorting and processing. *Journal of Neuroscience*, 32(4), 1467-1480.
- Fleminger, S. 2003. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease.(BNPA Abstracts: Recovering From Head Injury). *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74(6), 832-833.
- Förstl, H. and Kurz, A. 1999. Clinical features of Alzheimer's disease. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 249(6), 288-290.
- Frey, H., Mattila, K., Korolainen, M. and Pirttilä, T. 2005. Problems associated with biological markers of Alzheimer's disease. *Neurochemical research*, 30(12), 1501.
- Fukuyama, H., Ogawa, M., Yamauchi, H., Yamaguchi, S., Kimura, J., Yonekura, Y. and Konishi, J. 1994. Altered cerebral energy metabolism in Alzheimer's disease: A PET study. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 35(1), 1-6.
- Gabuzda, D., Busciglio, J., Chen, L.B., Matsudaira, P. and Yankner, B.A. 1994. Inhibition of energy metabolism alters the processing of amyloid precursor protein and induces a potentially amyloidogenic derivative. *Journal of Biological Chemistry*, 269(18), 13623-13628.

- Gajera, C.R., Emich, H., Lioubinski, O., Christ, A., Beckervordersandforth-Bonk, R., Yoshikawa, K. and Kempermann, G. 2010. LRP2 in ependymal cells regulates BMP signaling in the adult neurogenic niche. *J Cell Sci*, 123(11), 1922-1930.
- Galvin, J.E. and Sadowsky, C.H. 2012. Practical guidelines for the recognition and diagnosis of dementia. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 25(3), 367-382.
- García, A.M., Sisternas, A. and Hoyos, S.P. 2008. Occupational exposure to extremely low frequency electric and magnetic fields and Alzheimer disease: a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 37(2), 329-340.
- Gatz, M., Reynolds, C.A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Mortimer, J.A., Berg, S. and Pedersen, N.L. 2006. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Archives of general psychiatry*, 63(2), 168-174.
- Geschwind, D.H. 2003. Tau phosphorylation, tangles, and neurodegeneration: the chicken or the egg? *Neuron*, 40(3), 457-460.
- Ghribi, O. 2008. Potential mechanisms linking cholesterol to Alzheimer's disease-like pathology in rabbit brain, hippocampal organotypic slices, and skeletal muscle. *Journal of Alzheimer's disease*, 15(4), 673-684.
- Gibson, G.E., Sheu, K.F.R., Blass, J.P., Baker, A., Carlson, K.C., Harding, B. and Perrino, P. 1988. Reduced activities of thiamine-dependent enzymes in the brains and peripheral tissues of patients with Alzheimer's disease. *Archives of neurology*, 45(8), 836-840.
- Glenner, G., Wong, C., Quaranta, V. and Eanes, E. 1984. The amyloid deposits in Alzheimer's disease: their nature and pathogenesis. *Applied pathology*, 2(6), 357-369.
- Goate, A., Chartier-Harlin, M.C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L. and James, L. 1991. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349(6311), 704.
- Goh, L.K., Lim, W.S., Teo, S., Vijayaraghavan, A., Chan, M., Tay, L. and Chong, M.S. 2015. TOMM40 alterations in Alzheimer's disease over a 2-year follow-up period. *Journal of Alzheimer's disease*, 44(1), 57-61.
- Golde, T.E. 2003. Alzheimer disease therapy: can the amyloid cascade be halted? *The Journal of clinical investigation*, 111(1), 11-18.
- Gong, C.X., Singh, T.J., Grundke-Iqbal, I. and Iqbal, K. 1993. Phosphoprotein phosphatase activities in Alzheimer disease brain. *Journal of neurochemistry*, 61(3), 921-927.
- Gottschalk, W.K., Lutz, M.W., He, Y.T., Saunders, A.M., Burns, D.K., Roses, A.D. and Chiba-Falek, O. 2014. The broad impact of TOM40 on neurodegenerative diseases in aging. *Journal of Parkinson's disease and Alzheimer's disease*, 1(1).
- Griciuc, A., Serrano-Pozo, A., Parrado, A.R., Lesinski, A.N., Asselin, C.N., Mullin, K. and Tanzi, R.E. 2013. Alzheimer's disease risk gene CD33 inhibits microglial uptake of amyloid beta. *Neuron*, 78(4), 631-643.

- Grimm, A., Friedland, K. and Eckert, A. 2016. Mitochondrial dysfunction: the missing link between aging and sporadic Alzheimer's disease. *Biogerontology*, 17(2), 281-296.
- Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Quinlan, M., Tung, Y.-C., Zaidi, M. S. and Wisniewski, H. M. 1986. Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *Journal of Biological Chemistry*, 261(13), 6084-6089.
- Guerreiro, R., Wojtas, A., Bras, J., Carrasquillo, M., Rogaeva, E., Majounie, E and Younkin, S. 2013. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 368(2), 117-127.
- Guerreiro, R.J., Gustafson, D.R. and Hardy, J. 2012. The genetic architecture of Alzheimer's disease: beyond APP, PSENs and APOE. *Neurobiology of aging*, 33(3), 437-456.
- Gustafsen, C., Glerup, S., Pallesen, L.T., Olsen, D., Andersen, O.M., Nykjær, A. and Petersen, C. M. 2013. Sortilin and SorLA display distinct roles in processing and trafficking of amyloid precursor protein. *Journal of Neuroscience*, 33(1), 64-71.
- Haag, M., Hofman, A., Koudstaal, P.J., Breteler, M. and Stricker, B. 2009. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia A prospective cohort study. *Neurology*, 72(20), 1727-1734.
- Han, M.R., Schellenberg, G.D. and Wang, L.S. 2010. Genome-wide association reveals genetic effects on human A β 42 and τ protein levels in cerebrospinal fluids: a case control study. *BMC neurology*, 10(1), 90.
- Hardy, J.A. and Higgins, G.A. 1992. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184.
- Hardy, R.M., Oyebode, J.R. and Clare, L. 2006. Measuring awareness in people with mild to moderate Alzheimer's disease: Development of the Memory Awareness Rating Scale-adjusted. *Neuropsychological rehabilitation*, 16(2), 178-193.
- Harold, D., Abraham, R., Hollingworth, P., Sims, R., Gerrish, A., Hamshere, M.L and Williams, A. 2009. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nature genetics*, 41(10), 1088.
- Hartmann, T. 1999. Intracellular biology of Alzheimer's disease amyloid beta peptide. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 249(6), 291-298.
- He, Y., Li, C., Yang, Y., Li, Y., Wang, Y., Yang, H. and Chen, S. 2016. Meta-analysis of the rs2075650 polymorphism and risk of Alzheimer disease. *Aging clinical and experimental research*, 28(5), 805-811.
- Hendriks, L., Van Duijn, C. M., Cras, P., Cruts, M., Van Hul, W., Van Harskamp, F. and Martin, J.J. 1992. Presenile dementia and cerebral haemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the β -amyloid precursor protein gene. *Nature genetics*, 1(3), 218.
- Heneka, M.T., Nadrigny, F., Regen, T., Martinez-Hernandez, A., Dumitrescu-Ozimek, L., Terwel, D. and Hanisch, U.K. 2010. Locus ceruleus controls Alzheimer's disease pathology by modulating microglial functions through norepinephrine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(13), 6058-6063.

- Heyman, A., Fillenbaum, G., Welsh-Bohmer, K., Gearing, M., Mirra, S., Mohs, R. and Pieper, C. 1998. Cerebral infarcts in patients with autopsy-proven Alzheimer's disease CERAD, part XVIII. *Neurology*, 51(1), 159-162.
- Himananen, L., Portin, R., Isoniemi, H., Helenius, H., Kurki, T. and Tenovuo, O. 2006. Longitudinal cognitive changes in traumatic brain injury A 30-year follow-up study. *Neurology*, 66(2), 187-192.
- Hirai, K., Aliev, G., Nunomura, A., Fujioka, H., Russell, R. L., Atwood, C.S. and Tabaton, M. 2001. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 21(9), 3017-3023.
- Hollingworth, P., Harold, D., Sims, R., Gerrish, A., Lambert, J.C., Carrasquillo, M.M. and Moskvina, V. 2011. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nature genetics*, 43(5), 429.
- Holton, P., Ryten, M., Nalls, M., Trabzuni, D., Weale, M.E., Hernandez, D. and Haines, J. L. 2013. Initial assessment of the pathogenic mechanisms of the recently identified Alzheimer risk Loci. *Annals of human genetics*, 77(2), 85-105.
- Honig, L.S., Tang, M.X., Albert, S., Costa, R., Luchsinger, J., Manly, J. and Mayeux, R. 2003. Stroke and the risk of Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 60(12), 1707-1712.
- Huang, C.C., Chung, C.-M., Leu, H.-B., Lin, L.-Y., Chiu, C.-C., Hsu, C.-Y., Lin, S.-J. 2014. Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based study. *PloS one*, 9(1), e87095.
- Humphries, A.D., Streimann, I.C., Stojanovski, D., Johnston, A.J., Yano, M., Hoogenraad, N.J. and Ryan, M.T. 2005. Dissection of the mitochondrial import and assembly pathway for human Tom40. *Journal of Biological Chemistry*, 280(12), 11535-11543.
- Hwang, K.S., Coppola, G., Johnson, S., Thompson, P.M., Lee, J.J., Ringman, J.M. and Apostolova, L. G. 2011. *Mapping the effects of TOMM40 and APOE4 on hippocampal atrophy in cognitively normal elderly and MCI*. Paper presented at the Oral presentation—Alzheimer's Disease Imaging Platform Session at the 2011 AAN meeting.
- Hynninen, N., Saarnio, R. and Isola, A. 2015. The care of older people with dementia in surgical wards from the point of view of the nursing staff and physicians. *Journal of clinical nursing*, 24(1-2), 192-201.
- Imbimbo, B.P., Solfrizzi, V. and Panza, F. 2010. Are NSAIDs useful to treat Alzheimer's disease or mild cognitive impairment? *Frontiers in aging neuroscience*, 2, 19.
- Irie, F., Fitzpatrick, A.L., Lopez, O.L., Kuller, L.H., Peila, R., Newman, A.B. and Launer, L. J. 2008. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE ε4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Archives of neurology*, 65(1), 89-93.

- Irie, K., Murakami, K., Masuda, Y., Morimoto, A., Ohigashi, H., Ohashi, R. and Shirasawa, T. 2005. Structure of β -amyloid fibrils and its relevance to their neurotoxicity: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of bioscience and bioengineering*, 99(5), 437-447.
- Jandus, C., Simon, H.U. and von Gunten, S. 2011. Targeting siglecs—a novel pharmacological strategy for immuno- and glycotherapy. *Biochemical pharmacology*, 82(4), 323-332.
- Jayadev, S., Leverenz, J. B., Steinbart, E., Stahl, J., Klunk, W., Yu, C.-E., and Bird, T. D. 2010. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain*, 133(4), 1143-1154.
- Jiao, B., Liu, X., Zhou, L., Wang, M. H., Zhou, Y., Xiao, T., Tang, B. 2015. Polygenic analysis of late-onset Alzheimer's disease from mainland China. *PloS one*, 10(12), e0144898.
- Jin, S. C., Benitez, B. A., Karch, C. M., Cooper, B., Skorupa, T., Carrell, D., Cai, Y. 2014. Coding variants in TREM2 increase risk for Alzheimer's disease. *Human molecular genetics*, 23(21), 5838-5846.
- Joachim, C. L., Mori, H., and Selkoe, D. J. 1989. Amyloid β -protein deposition in tissues other than brain in Alzheimer's disease. *Nature*, 341(6239), 226.
- Johansson, L., Guo, X., Waern, M., Östling, S., Gustafson, D., Bengtsson, C. and Skoog, I. 2010. Midlife psychological stress and risk of dementia: a 35-year longitudinal population study. *Brain*, 133(8), 2217-2224.
- Johnson, A.B. and Blum, N.R. 1970. Nucleoside phosphatase activities associated with the tangles and plaques of Alzheimer's disease: a histochemical study of natural and experimental neurofibrillary tangles. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 29(3), 463-478.
- Johnson, S.C., La Rue, A., Hermann, B.P., Xu, G., Kosciak, R.L., Jonaitis, E. M. and Saunders, A.M. 2011a. The effect of TOMM40 poly-T length on gray matter volume and cognition in middle-aged persons with APOE ϵ 3/ ϵ 3 genotype. *Alzheimer's and dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(4), 456-465.
- Johnson, S.C., La Rue, A., Hermann, B.P., Xu, G., Kosciak, R.L., Jonaitis, E.M. and Saunders, A.M. 2011b. The effect of TOMM40 poly-T length on gray matter volume and cognition in middle-aged persons with APOE ϵ 3/ ϵ 3 genotype. *Alzheimer's and Dementia*, 7(4), 456-465.
- Jones, S.E. and Jomary, C. 2002. Clusterin. *The international journal of biochemistry and cell biology*, 34(5), 427-431.
- Jonsson, T., Stefansson, H., Steinberg, S., Jonsdottir, I., Jonsson, P.V., Snaedal, J and Lah, J.J. 2013. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 368(2), 107-116.
- Kamboh, M., Demirci, F., Wang, X., Minster, R., Carrasquillo, M.M., Pankratz, V. and Baldwin, C. 2012. Genome-wide association study of Alzheimer's disease. *Translational psychiatry*, 2(5), e117.

- Kamino, K., Orr, H.T., Payami, H., Wijsman, E.M., Alonso, M.E., Pulst, S.M., . . . and White, J.A. 1992. Linkage and mutational analysis of familial Alzheimer disease kindreds for the APP gene region. *American journal of human genetics*, 51(5), 998.
- Karch, C.M., Jeng, A.T., Nowotny, P., Cady, J., Cruchaga, C. and Goate, A. M. 2012. Expression of novel Alzheimer's disease risk genes in control and Alzheimer's disease brains. *PloS one*, 7(11), e50976.
- Katayama, T., Imaizumi, K., Manabe, T., Hitomi, J., Kudo, T. and Tohyama, M. 2004. Induction of neuronal death by ER stress in Alzheimer's disease. *Journal of chemical neuroanatomy*, 28(1-2), 67-78.
- Kay, D. W., Beamish, P. and Roth, M. 1964. Old age mental disorders in Newcastle upon Tyne: Part I: a study of prevalence. *The British Journal of Psychiatry*, 110(465), 146-158.
- Khachaturian, Z.S. 1985. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Archives of neurology*, 42(11), 1097-1105.
- Khera, R. and Das, N. 2009. Complement receptor 1: disease associations and therapeutic implications. *Molecular immunology*, 46(5), 761-772.
- Kim, S., Swaminathan, S., Shen, L., Risacher, S., Nho, K., Foroud, T. and Huentelman, M. 2011. Genome-wide association study of CSF biomarkers A β 1-42, t-tau, and p-tau181p in the ADNI cohort. *Neurology*, 76(1), 69-79.
- Kim, W.S., Guillemain, G.J., Glaros, E.N., Lim, C.K. and Garner, B. 2006. Quantitation of ATP-binding cassette subfamily-A transporter gene expression in primary human brain cells. *Neuroreport*, 17(9), 891-896.
- Kim, W.S., Li, H., Ruberu, K., Chan, S., Elliott, D.A., Low, J.K. and Garner, B. 2013. Deletion of Abca7 increases cerebral amyloid- β accumulation in the J20 mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 33(10), 4387-4394.
- Kok, E., Haikonen, S., Luoto, T., Huhtala, H., Goebeler, S., Haapasalo, H. and Karhunen, P. J. 2009. Apolipoprotein E-dependent accumulation of Alzheimer disease-related lesions begins in middle age. *Annals of neurology*, 65(6), 650-657.
- Kok, E.H., Luoto, T., Haikonen, S., Goebeler, S., Haapasalo, H. and Karhunen, P. J. 2011. CLU, CR1 and PICALM genes associate with Alzheimer's-related senile plaques. *Alzheimer's research and therapy*, 3(2), 12.
- Kosik, K.S., Crandall, J.E., Mufson, E.J. and Neve, R.L. 1989. Tau in situ hybridization in normal and Alzheimer brain: localization in the somatodendritic compartment. *Annals of neurology*, 26(3), 352-361.
- Kujoth, G., Hiona, A., Pugh, T., Someya, S., Panzer, K., Wohlgemuth, S. and Jobling, W. 2005. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science*, 309(5733), 481-484.
- Kukreja, L., Kujoth, G.C., Prolla, T.A., Van Leuven, F. and Vassar, R. 2014. Increased mtDNA mutations with aging promotes amyloid accumulation and brain atrophy in the APP/Ld transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 9(1), 16.

- LaDu, M.J., Falduto, M.T., Manelli, A.M., Reardon, C.A., Getz, G.S. and Frail, D.E. 1994. Isoform-specific binding of apolipoprotein E to beta-amyloid. *Journal of Biological Chemistry*, 269(38), 23403-23406.
- LaFerla, F.M. and Oddo, S. 2005. Alzheimer's disease: A β , tau and synaptic dysfunction. *Trends in molecular medicine*, 11(4), 170-176.
- Lage, J.M.M. 2006. 100 Years of Alzheimer's disease (1906–2006). *Journal of Alzheimer's disease*, 9(s3), 15-26.
- Lambert, J.C., Ibrahim-Verbaas, C.A., Harold, D., Naj, A.C., Sims, R., Bellenguez, C. and Beecham, G. W. 2013. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nature genetics*, 45(12), 1452.
- LeBlanc, A., Chen, H., Autilio-Gambetti, L. and Gambetti, P. 1991. Differential APP gene expression in rat cerebral cortex, meninges, and primary astroglial, microglial and neuronal cultures. *FEBS letters*, 292(1-2), 171-178.
- Lee, H.G., Perry, G., Moreira, P.I., Garrett, M.R., Liu, Q., Zhu, X. and Smith, M.A. 2005. Tau phosphorylation in Alzheimer's disease: pathogen or protector? *Trends in molecular medicine*, 11(4), 164-169.
- Lee, P.Y., Costumbrado, J., Hsu, C.Y. and Kim, Y.H. 2012. Agarose gel electrophoresis for the separation of DNA fragments. *Journal of visualized experiments: JoVE*(62).
- Leuner, K., Schütt, T., Kurz, C., Eckert, S. H., Schiller, C., Occhipinti, A. and Kruse, S. E. 2012. Mitochondrion-derived reactive oxygen species lead to enhanced amyloid beta formation. *Antioxidants and redox signaling*, 16(12), 1421-1433.
- Levy-Lahad, E., Wasco, W., Poorkaj, P., Romano, D. M., Oshima, J., Pettingell, W. H. . . . Wang, K. 1995. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*, 269(5226), 973-977.
- Li, G., Bekris, L.M., Leong, L., Steinbart, E. J., Shofer, J.B., Crane, P.K., Yu, C. and -E. 2013. TOMM40 intron 6 poly-T length, age at onset, and neuropathology of AD in individuals with APOE ϵ 3/ ϵ 3. *Alzheimer's and dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 9(5), 554-561.
- Liang, W.S., Reiman, E.M., Valla, J., Dunckley, T., Beach, T.G., Grover, A. and Caselli, R. 2008. Alzheimer's disease is associated with reduced expression of energy metabolism genes in posterior cingulate neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(11), 4441-4446.
- Liao, F., Jiang, H., Srivatsan, S., Xiao, Q., Lefton, K.B., Yamada, K. and Holtzman, D.M. 2015. Effects of CD2-associated protein deficiency on amyloid- β in neuroblastoma cells and in an APP transgenic mouse model. *Molecular neurodegeneration*, 10(1), 12.
- Lidström, A., Bogdanovic, N., Hesse, C., Volkman, I., Davidsson, P. and Blennow, K. 1998. Clusterin (apolipoprotein J) protein levels are increased in hippocampus and in frontal cortex in Alzheimer's disease. *Experimental neurology*, 154(2), 511-521.

- Liu, Y., Julkunen, V., Pajanen, T., Westman, E., Wahlund, L.O., Aitken, A. and Vellas, B. 2012. Education increases reserve against Alzheimer's disease—evidence from structural MRI analysis. *Neuroradiology*, 54(9), 929-938.
- Lustbader, J.W., Cirilli, M., Lin, C., Xu, H.W., Takuma, K., Wang, N. and Chaney, M. 2004. Aβ directly links Aβ to mitochondrial toxicity in Alzheimer's Disease. *Science*, 304(5669), 448-452.
- Lutz, M.W., Crenshaw, D.G., Saunders, A.M. and Roses, A.D. 2010. Genetic variation at a single locus and age of onset for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 6(2), 125-131.
- Ma, X.Y., Yu J.T., Wang W., Wang H.F., Liu Q.Y., Zhang W. and Tan L. 2013. Association of TOMM40 polymorphisms with late-onset Alzheimer's disease in a Northern Han Chinese population. *Neuromolecular medicine*, 15, 279-287.
- Manczak, M., Calkins, M.J. and Reddy, P.H. 2011. Impaired mitochondrial dynamics and abnormal interaction of amyloid beta with mitochondrial protein Drp1 in neurons from patients with Alzheimer's disease: implications for neuronal damage. *Human molecular genetics*, 20(13), 2495-2509.
- Marcus, D.L. and Freedman, M.L. 1997. Decreased brain glucose metabolism in microvessels from patients with Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 826(1), 248-253.
- Mastaglia, F., Rojana-Udomsart, A., James, I., Needham, M., Day, T., Kiers, L. and Roses, A. 2013. Polymorphism in the TOMM40 gene modifies the risk of developing sporadic inclusion body myositis and the age of onset of symptoms. *Neuromuscular Disorders*, 23(12), 969-974.
- Matsuzaki, T., Sasaki, K., Hata, J., Hirakawa, Y., Fujimi, K., Ninomiya, T. and Iwaki, T. 2011. Association of Alzheimer disease pathology with abnormal lipid metabolism The Hisayama Study. *Neurology*, 77(11), 1068-1075.
- Mattson, M. P. 2004. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, 430(7000), 631.
- McFarquhar, M., Elliott, R., McKie, S., Thomas, E., Downey, D., Mekli, K., . . . Juhasz, G. (2014). TOMM40 rs2075650 may represent a new candidate gene for vulnerability to major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 39(7), 1743.
- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Kawas, C. H. and Mayeux, R. 2011. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263-269.
- Meier-Ruge, W., Iwangoff, P. and Reichlmeier, K. 1984. Neurochemical enzyme changes in Alzheimer's and Pick's disease. *Archives of gerontology and geriatrics*, 3(2), 161-165.

- Melville, S.A., Buros, J., Parrado, A.R., Vardarajan, B., Logue, M.W., Shen, L. and DeCarli, C. 2012. Multiple loci influencing hippocampal degeneration identified by genome scan. *Annals of neurology*, 72(1), 65-75.
- Merchant, C., Tang, M.-X., Albert, S., Manly, J., Stern, Y. and Mayeux, R. 1999. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology*, 52(7), 1408-1408.
- Monzo, P., Gauthier, N.C., Keslair, F., Loubat, A., Field, C.M., Le Marchand-Brustel, Y. and Cormont, M. 2005. Clues to CD2-associated protein involvement in cytokinesis. *Molecular biology of the cell*, 16(6), 2891-2902.
- Moreau, K., Fleming, A., Imarisio, S., Ramirez, A.L., Mercer, J.L., Jimenez-Sanchez, M. and Siddiqi, F. 2014. PICALM modulates autophagy activity and tau accumulation. *Nature communications*, 5, 4998.
- Morgen, K., Ramirez A., Frölich L., Tost H.M., Plichta M., Kölsch H., Rakebrandt F., Rienhoff O., Jessen F. and Peters O. 2014. Genetic interaction of PICALM and APOE is associated with brain atrophy and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 10, S269-S276.
- Mortamais, M., Portet, F., Brickman, A.M., Provenzano, F.A., Muraskin, J., Akbaraly, T.N. and Le Bars, E. 2014. Education modulates the impact of white matter lesions on the risk of mild cognitive impairment and dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(11), 1336-1345.
- Mullan, M., Crawford, F., Axelman, K., Houlden, H., Lilius, L., Winblad, B. and Lannfelt, L. 1992. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of β -amyloid. *Nature genetics*, 1(5), 345.
- Naderali, E.K., Ratcliffe, S.H. and Dale, M.C. 2009. Obesity and Alzheimer's disease: a link between body weight and cognitive function in old age. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*®, 24(6), 445-449.
- Naj, A.C., Jun, G., Beecham, G.W., Wang, L.S., Vardarajan, B.N., Buros, J. and Crane, P. K. 2011. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nature genetics*, 43(5), 436.
- Naylor, E. and Clare, L. 2008. Awareness of memory functioning, autobiographical memory and identity in early-stage dementia. *Neuropsychological rehabilitation*, 18(5-6), 590-606.
- Neve, R.L. and Robakis, N.K. 1998. Alzheimer's disease: a re-examination of the amyloid hypothesis. *Trends in neurosciences*, 21(1), 15-19.
- Nilsberth, C., Westlind-Danielsson, A., Eckman, C.B., Condron, M.M., Axelman, K., Forsell, C. and Younkin, S.G. 2001. The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced A β protofibril formation. *Nature neuroscience*, 4(9), 887.
- Nunan, J. and Small, D.H. 2000. Regulation of APP cleavage by α -, β - and γ -secretases. *FEBS letters*, 483(1), 6-10.
- Nuutinen, T., Suuronen, T., Kauppinen, A. and Salminen, A. 2009. Clusterin: a forgotten player in Alzheimer's disease. *Brain research reviews*, 61(2), 89-104.

- Offe, K., Dodson, S.E., Shoemaker, J.T., Fritz, J.J., Gearing, M., Levey, A.I. and Lah, J.J. 2006. The lipoprotein receptor LR11 regulates amyloid β production and amyloid precursor protein traffic in endosomal compartments. *Journal of Neuroscience*, 26(5), 1596-1603.
- Ohru, T., Tomita, N., Sato-Nakagawa, T., Matsui, T., Maruyama, M., Niwa, K. and Sasaki, H. 2004. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology*, 63(7), 1324-1325.
- Olaisen, B., Teisberg, P. and Gedde-Dahl, T. 1982. The locus for apolipoprotein E (apoE) is linked to the complement component C3 (C3) locus on chromosome 19 in man. *Human genetics*, 62(3), 233-236.
- Omoumi, A., Fok, A., Greenwood, T., Sadovnick, A.D., Feldman, H.H. and Hsiung, G.-Y. R. 2014. Evaluation of late-onset Alzheimer disease genetic susceptibility risks in a Canadian population. *Neurobiology of aging*, 35(4), 936. e935-936. e912.
- Ong, C., Lirk, P., Tan, C. and Seymour, R. 2007. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical medicine and research*, 5(1), 19-34.
- Onyango, I.G., Ahn, J.Y., Tuttle, J.B., Bennett Jr, J.P. and Swerdlow, R.H. 2010. Nerve growth factor attenuates oxidant-induced β -amyloid neurotoxicity in sporadic Alzheimer's disease cybrids. *Journal of neurochemistry*, 114(6), 1605-1618.
- Ott, A., Slooter, A., Hofman, A., van Harskamp, F., Witteman, J., Van Broeckhoven, C. and Breteler, M. 1998. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *The Lancet*, 351(9119), 1840-1843.
- Öhman, A., Josephsson, S. and Nygård, L. 2008. Awareness through interaction in everyday occupations: experiences of people with Alzheimer's disease. *Scandinavian journal of occupational therapy*, 15(1), 43-51.
- Pagani, L. and Eckert, A. 2011. Amyloid-Beta interaction with mitochondria. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2011.
- Paloneva, J., Manninen, T., Christman, G., Hovanes, K., Mandelin, J., Adolfsson, R. and Salmaggi, A. 2002. Mutations in two genes encoding different subunits of a receptor signaling complex result in an identical disease phenotype. *The American Journal of Human Genetics*, 71(3), 656-662.
- Park, M.H., Choi, D.Y., Jin, H.W., Yoo, H.S., Han, J.Y., Oh, K.W. and Hong, J.T. 2012. Mutant Presenilin 2 Increases β -Secretase Activity Through Reactive Oxygen Species-Dependent Activation of Extracellular Signal-Regulated Kinase. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 71(2), 130-139.
- Parker, W.D., Filley, C.M. and Parks, J.K. 1990. Cytochrome oxidase deficiency in Alzheimer's disease. *Neurology*, 40(8), 1302-1302.
- Pastor, P., Roe, C.M., Villegas, A., Bedoya, G., Chakraverty, S., Garcia, G. and Martínez, M. 2003. Apolipoprotein E ϵ 4 modifies Alzheimer's disease onset in an E280A PS1 kindred. *Annals of neurology*, 54(2), 163-169.

- Pathy, M.J., Sinclair, A.J. and Morley, J. E. 2006. *Principles and practice of geriatric medicine*: John Wiley and Sons.
- Pereira, C., Agostinho, P., Moreira, P., Cardoso, S. and Oliveira, C. 2005. Alzheimer's disease-associated neurotoxic mechanisms and neuroprotective strategies. *Current Drug Targets-CNS and neurological disorders*, 4(4), 383-404.
- Pereira, C., Santos, M.S. and Oliveira, C. 1998. Mitochondrial function impairment induced by amyloid β -peptide on PC12 cells. *Neuroreport*, 9(8), 1749-1755.
- Perkins, M., Wolf, A.B., Chavira, B., Shonebarger, D., Meckel, J., Leung, L. and Jones, T. 2016. Altered energy metabolism pathways in the posterior cingulate in young adult apolipoprotein E ϵ 4 carriers. *Journal of Alzheimer's disease*, 53(1), 95-106.
- Peters, R., Poulter, R., Warner, J., Beckett, N., Burch, L. and Bulpitt, C. 2008. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC geriatrics*, 8(1), 36.
- Petersen, C.A.H., Alikhani, N., Behbahani, H., Wiehager, B., Pavlov, P.F., Alafuzoff, I. and Glaser, E. 2008. The amyloid β -peptide is imported into mitochondria via the TOM import machinery and localized to mitochondrial cristae. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(35), 13145-13150.
- Pigino, G., Morfini, G., Pelsman, A., Mattson, M.P., Brady, S.T. and Busciglio, J. 2003. Alzheimer's presenilin 1 mutations impair kinesin-based axonal transport. *Journal of Neuroscience*, 23(11), 4499-4508.
- Poirier, J. 2000. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease a role in amyloid catabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 924(1), 81-90.
- Polvikoski, T., Sulkava, R., Myllykangas, L., Notkola, I.L., Niinistö, L., Verkkoniemi, A. and Hardy, J. 2001. Prevalence of Alzheimer's disease in very elderly people A prospective neuropathological study. *Neurology*, 56(12), 1690-1696.
- Potkin, S.G., Guffanti, G., Lakatos, A., Turner, J.A., Kruggel, F., Fallon, J.H. and Salvi, E. 2009. Hippocampal atrophy as a quantitative trait in a genome-wide association study identifying novel susceptibility genes for Alzheimer's disease. *PloS one*, 4(8), e6501.
- Price, D.L., Tanzi, R.E., Borchelt, D.R. and Sisodia, S.S. 1998. Alzheimer's disease: genetic studies and transgenic models. *Annual review of genetics*, 32(1), 461-493.
- Prince, M. 2000. Dementia in developing countries. A consensus statement from the 10/66 Dementia Research Group. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(1), 14-20.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W. and Ferri, C.P. 2013. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's and dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 9(1), 63-75. e62.
- Qiu, C., Fratiglioni, L., Karp, A., Winblad, B. and Bellander, T. 2004. Occupational exposure to electromagnetic fields and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology*, 15(6), 687-694.

- Qiu, C., Karp, A., von Strauss, E., Winblad, B., Fratiglioni, L., and Bellander, T. 2003. Lifetime principal occupation and risk of Alzheimer's disease in the Kungsholmen project. *American Journal of Industrial Medicine*, 43(2), 204-211.
- Qiu, C., Kivipelto, M. and von Strauss, E. 2009. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(2), 111.
- Raber, J., Huang, Y. and Ashford, J.W. 2004. ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. *Neurobiology of aging*, 25(5), 641-650.
- Rajagopalan, P., Hibar, D.P. and Thompson, P.M. 2013. TREM2 risk variant and loss of brain tissue. *The New England journal of medicine*, 369(16), 1565.
- Ramanan, V.K., Risacher, S.L., Nho, K., Kim, S., Swaminathan, S., Shen, L. and Aisen, P. S. 2014. APOE and BCHE as modulators of cerebral amyloid deposition: a florbetapir PET genome-wide association study. *Molecular psychiatry*, 19(3), 351.
- Rasmussen, H.B. 2012. Restriction fragment length polymorphism analysis of PCR-amplified fragments (PCR-RFLP) and gel electrophoresis-valuable tool for genotyping and genetic fingerprinting *Gel electrophoresis-principles and basics*: InTech.
- Reddy, P.H., McWeeney, S., Park, B.S., Manczak, M., Gutala, R.V., Partovi, D. and Mori, M. 2004. Gene expression profiles of transcripts in amyloid precursor protein transgenic mice: up-regulation of mitochondrial metabolism and apoptotic genes is an early cellular change in Alzheimer's disease. *Human molecular genetics*, 13(12), 1225-1240.
- Reitz, C., Cheng, R., Rogaeva, E., Lee, J.H., Tokuhira, S., Zou, F. and Kimura, R. 2011. Meta-analysis of the association between variants in SORL1 and Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 68(1), 99-106.
- Reitz, C., Jun, G., Naj, A., Rajbhandary, R., Vardarajan, B.N., Wang, L.S. and Graff-Radford, N.R. 2013. Variants in the ATP-binding cassette transporter (ABCA7), apolipoprotein E ϵ 4, and the risk of late-onset Alzheimer disease in African Americans. *Jama*, 309(14), 1483-1492.
- Reitz, C. and Mayeux, R. 2009. Use of genetic variation as biomarkers for Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1180(1), 75-96.
- Richardson, J.R., Roy, A., Shalat, S.L., von Stein, R.T., Hossain, M.M., Buckley, B. and German, D. C. 2014. Elevated serum pesticide levels and risk for Alzheimer disease. *JAMA neurology*, 71(3), 284-290.
- Robertson, I.H. 2014. A right hemisphere role in cognitive reserve. *Neurobiology of aging*, 35(6), 1375-1385.
- Rocchi, A., Pellegrini, S., Siciliano, G. and Murri, L. 2003. Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review. *Brain research bulletin*, 61(1), 1-24.
- Roses, A., Lutz, M., Amrine-Madsen, H., Saunders, A., Crenshaw, D., Sundseth, S. and Reiman, E. 2010. A TOMM40 variable-length polymorphism predicts the age of late-onset Alzheimer's disease. *The pharmacogenomics journal*, 10(5), 375.

- Roses, A.D., Lutz, M.W., Saunders, A.M., Goldgaber, D., Saul, R., Sundseth, S. S. W and hitfield, K. E. 2014. African-American TOMM40'523-APOE haplotypes are admixture of West African and Caucasian alleles. *Alzheimer's and dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 10(6), 592-601. e592.
- Saczynski, J.S., Beiser, A., Seshadri, S., Auerbach, S., Wolf, P. and Au, R. 2010. Depressive symptoms and risk of dementia The Framingham Heart Study. *Neurology*, 75(1), 35-41.
- Sahakian, B., Jones, G., Levy, R., Gray, J. and Warburton, D. 1989. The effects of nicotine on attention, information processing, and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *The British Journal of Psychiatry*, 154(6), 797-800.
- Salakhov, R., Goncharova, I., Makeeva, O., Golubenko, M., Kulish, E., Kashtalap, V. and Puzyrev, V. 2014. TOMM40 gene polymorphism association with lipid profile. *Genetika*, 50(2), 222-229.
- Saunders, A.M. 2000. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: an update on genetic and functional analyses. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 59(9), 751-758.
- Scarmeas, N. and Stern, Y. 2004. Cognitive reserve: implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Current neurology and neuroscience reports*, 4(5), 374-380.
- Scarmeas, N., Stern, Y., Mayeux, R. and Luchsinger, J.A. 2006. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Archives of neurology*, 63(12), 1709-1717.
- Schaefer, E.J., Bongard, V., Beiser, A.S., Lamon-Fava, S., Robins, S.J., Au, R. and Wolf, P. A. 2006. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Archives of neurology*, 63(11), 1545-1550.
- Scheffler, K., Krohn, M., Dunkelmann, T., Stenzel, J., Miroux, B., Ibrahim, S and Gsponer, J.A. 2012. Mitochondrial DNA polymorphisms specifically modify cerebral β -amyloid proteostasis. *Acta neuropathologica*, 124(2), 199-208.
- Schjeide, B.M.M., Schnack C., Lambert J.C., Lill C.M., Kirchheiner J., Tumani H., Otto M., Tanzi R. E., Lehrach H. and Amouyel P. 2011. The role of clusterin, complement receptor 1, and phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein in Alzheimer disease risk and cerebrospinal fluid biomarker levels. *Archives of general psychiatry*, 68, 207-213.
- Schneider, J., Murray, J., Banerjee, S. and Mann, A. 1999. EURO CARE: a cross-national study of co-resident spouse carers for people with Alzheimer's disease: I—factors associated with carer burden. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(8), 651-661.
- Schupf, N. and Sergievsky, G. H. 2002. Genetic and host factors for dementia in Down's syndrome. *The British Journal of Psychiatry*, 180(5), 405-410.

- Seshadri, S., Fitzpatrick, A. L., Ikram, M.A., DeStefano, A.L., Gudnason, V., Boada, M. and Lambert, J. C. 2010. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *Jama*, 303(18), 1832-1840.
- Shaji, K. 2009. Dementia care in developing countries: The road ahead. *Indian Journal of Psychiatry*, 51(Suppl1), S5.
- Shen, L., Kim, S., Risacher, S.L., Nho, K., Swaminathan, S., West, J.D. and Sloan, C.D. 2010. Whole genome association study of brain-wide imaging phenotypes for identifying quantitative trait loci in MCI and AD: A study of the ADNI cohort. *Neuroimage*, 53(3), 1051-1063.
- Shi, F., Liu, B., Zhou, Y., Yu, C. and Jiang, T. 2009. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*, 19(11), 1055-1064.
- Shulman, J.M., Chen, K., Keenan, B.T., Chibnik, L.B., Fleisher, A., Thiyyagura, P. Corneveaux, J.J. 2013. Genetic susceptibility for Alzheimer disease neuritic and plaque pathology. *JAMA neurology*, 70(9), 1150-1157.
- Silva, D.F., Selfridge, J.E., Lu, J., E, L., Roy, N., Hutfles, L. and Cardoso, S.M. 2013. Bioenergetic flux, mitochondrial mass and mitochondrial morphology dynamics in AD and MCI cybrid cell lines. *Human molecular genetics*, 22(19), 3931-3946.
- Simmons, D. 2011. Sustainable living In long-term care: for people with Dementia/Alzheimer's. *Educational Gerontology*, 37(6), 526-547.
- Sims, N., Finegan, J., Blass, J. P., Bowen, D. and Neary, D. 1987. Mitochondrial function in brain tissue in primary degenerative dementia. *Brain research*, 436(1), 30-38.
- Sims, N.R., Finegan, J.M. and Blass, J.P. 1987. Altered metabolic properties of cultured skin fibroblasts in Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 21(5), 451-457.
- Skoog, I. and Gustafson, D. 2003. Hypertension, hypertension-clustering factors and Alzheimer's disease. *Neurological research*, 25(6), 675-680.
- Soldan, A., Pettigrew, C., Li, S., Wang, M.C., Moghekar, A., Selnes, O.A. and O'Brien, R. 2013. Relationship of cognitive reserve and cerebrospinal fluid biomarkers to the emergence of clinical symptoms in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 34(12), 2827-2834.
- Solomon, A., Kåreholt, I., Ngandu, T., Winblad, B., Nissinen, A., Tuomilehto, and J. Kivipelto, M. 2007. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition twenty-one-year follow-up study. *Neurology*, 68(10), 751-756.
- Solomon, A., Kivipelto, M., Wolozin, B., Zhou, J. and Whitmer, R. A. 2009. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 28(1), 75-80.
- Sosa-Ortiz, A.L., Acosta-Castillo, I. and Prince, M.J. 2012. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Archives of medical research*, 43(8), 600-608.

- Steinberg, S., Stefansson, H., Jonsson, T., Johannsdottir, H., Ingason, A., Helgason, H., . . . Unnsteinsdottir, U. 2015. Loss-of-function variants in ABCA7 confer risk of Alzheimer's disease. *Nature genetics*, 47(5), 445.
- Stephen, R. 2014. Association between Physical Activity and Alzheimer's Disease.
- Stoothoff, W.H. and Johnson, G.V. 2005. Tau phosphorylation: physiological and pathological consequences. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1739(2-3), 280-297.
- Suh, Y.H. and Checler, F. 2002. Amyloid precursor protein, presenilins, and α -synuclein: molecular pathogenesis and pharmacological applications in Alzheimer's disease. *Pharmacological reviews*, 54(3), 469-525.
- Supnet, C. and Bezprozvanny, I. 2010a. The dysregulation of intracellular calcium in Alzheimer disease. *Cell calcium*, 47(2), 183-189.
- Supnet, C. and Bezprozvanny, I. 2010b. Neuronal calcium signaling, mitochondrial dysfunction, and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 20(s2), S487-S498.
- Swerdlow, R., Koppel, S., Weidling, I., Hayley, C., Ji, Y. and Wilkins, H. 2017. Mitochondria, Cybrids, Aging, and Alzheimer's Disease *Progress in molecular biology and translational science* (Vol. 146, pp. 259-302): Elsevier.
- Swerdlow, R.H. 2007. Is aging part of Alzheimer's disease, or is Alzheimer's disease part of aging? *Neurobiology of aging*, 28(10), 1465-1480.
- Swerdlow, R.H. 2016. Bioenergetics and metabolism: a bench to bedside perspective. *Journal of neurochemistry*, 139(S2), 126-135.
- Swerdlow, R.H., Burns, J.M. and Khan, S.M. 2014. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1842(8), 1219-1231.
- Takao, M., Ghetti B., Hayakawa I., Ikeda E., Fukuuchi Y., Miravalle L., Piccardo P., J. Murrell R., Glazie, B.S.R. and Koto A. 2002. A novel mutation (G217D) in the Presenilin 1 gene (PSEN1) in a Japanese family: presenile dementia and parkinsonism are associated with cotton wool plaques in the cortex and striatum. *Acta neuropathologica*, 104, 155-170.
- Takei, N., Miyashita, A., Tsukie, T., Arai, H., Asada, T., Imagawa, M. and Kimura, H. 2009. Genetic association study on in and around the APOE in late-onset Alzheimer disease in Japanese. *Genomics*, 93(5), 441-448.
- Tan, M.S., Yu, J.T. and Tan, L. 2013. Bridging integrator 1 (BIN1): form, function, and Alzheimer's disease. *Trends in molecular medicine*, 19(10), 594-603.
- Tan, Z., Beiser, A., Vasan, R., Roubenoff, R., Dinarello, C., Harris, T. and Wolf, P. 2007. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease The Framingham Study. *Neurology*, 68(22), 1902-1908.
- Tanzi, R.E. and Bertram, L. 2005. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*, 120(4), 545-555.

- Tanzi, R.E., Kovacs, D.M., Kim, T.W., Moir, R.D., Guenette, S.Y. and Wasco, W. 1996. REVIEW The Gene Defects Responsible for Familial Alzheimer's Disease. *Neurobiology of disease*, 3(3), 159-168.
- Temizkan, G. and Arda, N. 2004. Moleküler biyolojide kullanılan yöntemler. Nobel Tıp Kitabevleri, 62.
- Terry, R.D. and Katzman, R. . 1983. Senile dementia of the Alzheimer type. *Annals of neurology*, 14(5), 497-506.
- Thinakaran, G. and Koo, E. H. 2008. Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. *Journal of Biological Chemistry*, 283(44), 29615-29619.
- Thinakaran, G. and Parent, A.T. 2004. Identification of the role of presenilins beyond Alzheimer's disease. *Pharmacological research*, 50(4), 411-418.
- Tilly, J. and Reed, P. 2004. *Evidence on interventions to improve quality of care for residents with dementia in nursing and assisted living facilities*: Alzheimer's Association.
- Treusch, S., Hamamichi S., Goodman J.L., Matlack K. E., Chung C. Y., Baru V., J. Shulman M., Parrado A., Bevis B.J. and Valastyan J. S. 2011. Functional links between A β toxicity, endocytic trafficking, and Alzheimer's disease risk factors in yeast. *Science*, 334, 1241-1245.
- Uda, M., Ishido, M., Kami, K. and Masuhara, M. 2006. Effects of chronic treadmill running on neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus of adult rat. *Brain research*, 1104(1), 64-72.
- Valente, E.M., Abou-Sleiman, P.M., Caputo, V., Muqit, M.M., Harvey, K., Gispert, S. and Healy, D.G. 2004. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*, 304(5674), 1158-1160.
- Velez, J., Lopera, F., Sepulveda-Falla, D., Patel, H., Johar, A., Chuah, A., Tobon, C., Rivera, D., Villegas, A. and Cai, Y. 2016. APOE* E2 allele delays age of onset in PSEN1 E280A Alzheimer's disease. *Molecular psychiatry*, 21, 916.
- Yates, P.A., Desmond, P. M., Phal, P. M., Steward, C., Szoeki, C., Salvado, O., Ellis, K.A., Martins, R.N., Masters, C.L. and Ames, D. 2014. Incidence of cerebral microbleeds in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, 82, 1266-1273.
- Younkin, S.G. 1995. Evidence that A β 42 is the real culprit in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 37(3), 287-288.
- Yu, Seltman C.E.H., Peskind E. R., Galloway N., Zhou P.X., Rosenthal E., Wijsman E. M., Tsuang D.W., Devlin B. and Schellenberg G.D. 2007. Comprehensive analysis of APOE and selected proximate markers for late-onset Alzheimer's disease: patterns of linkage disequilibrium and disease/marker association. *Genomics*, 89, 655-665.
- Zeitlow, Kahli, 2017. "The biological foundation of the genetic association of TOMM40 with late-onset Alzheimer's disease." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1863.11: 2973-2986.

- Zhao, Z., Sagare, A.P., Ma, Q., Halliday, M.R., Kong, P., Kisler, K. and Bu, G. 2015. Central role for PICALM in amyloid- β blood-brain barrier transcytosis and clearance. *Nature neuroscience*, 18(7), 978.
- Zhou, L., He, M., Mo, Z., Wu, C., Yang, H., Yu, D. and Sun, J. 2013. A genome wide association study identifies common variants associated with lipid levels in the Chinese population. *PLoS one*, 8(12), e82420.
- Zuccolo, J., Deng, L., Unruh, T., Sanyal, R., Bau, J. A., Storek, J., . . . Mansoor, A. 2013. Expression of MS4A and TMEM176 genes in human B lymphocytes. *Frontiers in immunology*, 4, 195.
- Wakabayashi, T., and De Strooper, B. 2008. Presenilins: members of the γ -secretase quartets, but part-time soloists too. *Physiology*, 23(4), 194-204.
- Walsh, D.M. and Selkoe, D.J. 2007. A β oligomers—a decade of discovery. *Journal of neurochemistry*, 101(5), 1172-1184.
- Wang, H.X., Wahlberg, M., Karp, A., Winblad, B. and Fratiglioni, L. 2012. Psychosocial stress at work is associated with increased dementia risk in late life. *Alzheimer's and dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 8(2), 114-120.
- Wang, Z., Lei, H., Zheng, M., Li, Y., Cui, Y. and Hao, F. 2016. Meta-analysis of the association between Alzheimer disease and variants in GAB2, PICALM, and SORL1. *Molecular neurobiology*, 53(9), 6501-6510.
- Webster, M.T., Pearce, B., Bowen, D. and Francis, P. 1998. The effects of perturbed energy metabolism on the processing of amyloid precursor protein in PC12 cells. *Journal of neural transmission*, 105(8-9), 839-853.
- Weingarten, M.D., Lockwood, A.H., Hwo, S.Y. and Kirschner, M. W. 1975. A protein factor essential for microtubule assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 72(5), 1858-1862.
- Wierenga, C. and Bondi, M. 2011. Dementia and Alzheimer's disease: What we know now. *Generations*, 35(2), 37-45.
- Wilkins, H.M., Koppel, S.J., Bothwell, R., Mahnken, J., Burns, J.M. and Swerdlow, R. H. 2017. Platelet cytochrome oxidase and citrate synthase activities in APOE ϵ 4 carrier and non-carrier Alzheimer's disease patients. *Redox biology*, 12, 828-832.
- Wilson, J.G., Andriopoulos, N.A. and Fearon, D.T. 1987. CR1 and the cell membrane proteins that bind C3 and C4. *Immunologic research*, 6(3), 192-209.
- Wilson, R.S., Nag, S., Boyle, P.A., Hizek, L.P., Yu, L., Buchman, A.S. and Bennett, D.A. 2013. Neural reserve, neuronal density in the locus ceruleus, and cognitive decline. *Neurology*, 80(13), 1202-1208.
- Wimo, A., Jönsson, L., Bond, J., Prince, M. and Winblad, B. 2010. Alzheimer disease international. *The worldwide economic impact of dementia*, 1-11.
- Wimo, A., Jönsson, L., Bond, J., Prince, M. and Winblad, B. 2013. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's and dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 9(1), 1-11. e13.

- Xiao, Q., Gil, S.C., Yan, P., Wang, Y., Han, S., Gonzales, E. and Lee, J.M. 2012. Role of phosphatidylinositol clathrin assembly lymphoid-myeloid leukemia (PICALM) in intracellular amyloid precursor protein (APP) processing and amyloid plaque pathogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 287(25), 21279-21289.
- Xu, W., Ferrari, C. and Wang, H.X. 2013. Epidemiology of Alzheimer's disease *Understanding Alzheimer's Disease: InTech*.
- Xu, W., Qiu, C., Gatz, M., Pedersen, N.L., Johansson, B. and Fratiglioni, L. 2009. Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia: a population-based twin study. *Diabetes*, 58(1), 71-77.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mustafa Fahmi RAJAB
Doğum Yeri : İrak - Erbil
Doğum Tarihi : 04.09.1991
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce, Türkçe , Rusca

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Hawler Typical Secondary School (2003 – 2009)

Lisans : Salahaddin Üniversitesi Fen Bilimleri Fakültesi Biyoloji Bölümü
(2009-2013)

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı
(2015 - 2018)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

Öğretim Üyesi: Salahaddin Üniversitesi Fen Bilimleri Fakültesi Biyoloji Bölümü
(2013-2015).

Medicare labortuvarında hastaların biyokimyasal hormonlar çalışması (2013-2015).

British Medical Centre labortuvarında teknisiyenlik (2014 Erbil).