



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
BİYOMÜHENDİSLİK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Alzheimer ve MS Hastalıklarında DNA Metilasyon ve Gen Ekspresyon
Verileri İncelenerek Ortak Mekanizma Belirlenmesi**

Fatih Özen

Tez Danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Tuba Sevimoğlu

İSTANBUL-2021

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
BİYOMÜHENDİSLİK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Alzheimer ve MS Hastalıklarında DNA Metilasyon ve Gen Ekspresyon
Verileri İncelenerek Ortak Mekanizma Belirlenmesi**

Fatih Özen

Tez Danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Tuba Sevimoğlu

İSTANBUL-2021

ÖZET

Alzheimer ve MS Hastalıklarında DNA Metilasyon ve Gen Ekspresyon Verileri İncelenerek Ortak Mekanizma Belirlenmesi

Genler yaşamsal faaliyetleri sağlayan proteinlerin üreticisidir. Genlerin oluşturduğu proteinler birbirleri ile etkışime girer. Bu protein protein etkileşimi hücreden hücreye etkileşim, metabolik ve gelişimsel kontrol süreçlerini yönetir. Metilasyon, gen ekspresyonunun düzenlenmesini sağlayan bir mekanizmadır. Mikrodizin analizi ile bu süreçler analiz edilebilir. Alzheimer hastalığı (AD) demansın en yaygın nörodejeneratif nedenidir ve hiperfosforile tau proteinine ve amiloid β plak oluşumuna bağlıdır. Multipl Skleroz (MS) merkezi sinir sisteminde olan nöro-otoimmün bir hastalıktır ve demiyelinizasyondan sonra nöron hasarı olur. Bu tez çalışmasında AD ve MS ortak genetik mekanizmasının belirlenmesi amacıyla Gene Expression Omnibus'tan AD ve MS için DNA metilasyon ve gen ekspresyon veri setleri seçildi ve istatistiksel analizi yapıldı. Elde edilen metile olmuş aşağı ve yukarı eksprese olmuş genlerin protein-protein etkileşimleri ve sinyal yolları ortaya çıkarıldı. Ayrıca analiz sonucunda elde edilen genlerle incelenen hastalıklarla ilintili olabilecek hastalıklar ve yeni aday terapötik molekülleri belirlendi. Elde edilen sonuçlar ışığında her iki hastalık için yeni biyobelirteç genler; SNA1, SMURF1, NHLRC2, CLTA, AP1S1 ve HNRNPH, AGRN ve STARD3 olabileceği gösterilmiştir. Yeni aday moleküllerin; STOCK1N-35874, flucloxacillin, butamben, acetohexamide, GW-8510, F0447-0125, strophanthidin, lomustin, PHA-00745360, dakarbazin, risinin, sülfabenzamid, pentoksiverin, pirazinamid, tiloksapol, 8azaguanin, Prestwick-860, aleksidin, kloramfenikol, norsiklobenzaprin, demeclocycline, ksilazin, befenium hidroksinaftoat, proksifilin, torasemid butil hidroksibenzoat olabileceği ve ilişkili olan hastalıklarla ortak sinyal yollarının olabileceğini gösterilmiştir. Bu aday biyobelirteçler için deneysel çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Multipl Skleroz, Gen Ekspresyonu, DNA Metilasyon, Mikrodizin Analizi

ABSTRACT

Determination of Mutual Mechanism of Alzheimer's and MS Diseases through Analysis of DNA Methylation and Gene Expression Data

Genes are the producers of proteins that provide vital activities. Proteins interact with each other. These protein interactions govern our cell-to-cell interaction, metabolic and developmental controls. Methylation is a mechanism by which gene expression is regulated. These processes can be analyzed through microarray analysis. Alzheimer's Disease (AD) is the most common neurodegenerative cause of dementia and is due to the formation of hyperphosphorylated tau protein and amyloid plaque. Neuro-autoimmune, which is the functioning of the multiplexosis (MS) center, ends and is resolved after demyelination. In this thesis, DNA Methylation and Gene expression sets for AD and MS from Gene Expression Omnibus were obtained and statistically analyzed to identify a mutual mechanism. Protein-protein interactions and signaling pathways of the obtained methylated, up/down regulated genes were revealed. The results indicated new biomarker candidates for both diseases; SNA1, SMURF1, NHLRC2, CLTA, AP1S1 and HNRNPH, AGRN and STARD3. Additionally candidate small molecules that can be used as therapeutics were identified; STOCK1N-35874, flucloxacillin, butamben, acetohexamide, GW-8510, F0447-0125, strophanthidine, lomustine, PHA-00745360, dacarbazine, ricinin, sulfabenzamide, pentoxyverine, pyrazinamide, tyoxapol, chlorphenoxidinzipolizaningualin, demeclocycline, xylazine, befenium hydroxynaphthoate, proxiphylline, torasemide butyl hydroxybenzoate. Further experimental research is necessary to help identify new personalized treatments for both diseases.

Keywords: Alzheimer's Disease, Multiple Sclerosis, Gene Expression, DNA Methylation, Microarray Analysis

TEŞEKKÜR

Bu zorlu süreçte bana her zaman güvenini gösteren, bilgisiyle ve derin deneyimiyle her zaman yol gösteren, emekleri ve sabrı için çok değerli danışman hocam Tuba SEVİMOĞLU'na, bugünlere kadar gelmemde emeği geçen aileme, öğretmenlerime, çalışma arkadaşlarıma ve dostlarıma teşekkürlerle...



BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, tarafımdan üretildiğini ve Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim



18.06.2021
Fatih ÖZEN

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Gen Nedir?	1
1.1.1. Gen Ekspresyonu	1
1.1.2. DNA Metilasyonu	2
1.1.3. DNA Metilasyonu ve Gen Ekspresyonu Arasındaki İlişki	3
1.1.4. Transkripsiyon Faktörü	4
1.1.5. Protein-Protein Etkileşimi (PPI)	5
1.1.6. Mikrodizin Analizi	6
1.2. Alzheimer Hastalığı	7
1.2.1. Amiloid Kaskat Hipotezi	8
1.2.2. Amiloid Öncü Protein Trafığı	8
1.2.3. Tau Proteini	9
1.2.4. Alzheimer Hastalığı Patolojisini Tetikleyen Olası Mekanizmalar	10
1.3. Multipl Skleroz	11
1.3.1. İmmünopatogenez	11
1.3.2. Genetik ve Çevresel Faktörler	12

1.4.Lizozom.....	14
1.4.1.Lizozom ve Nörolojik Otoimmün Hastalıklar.....	14
1.4.2.Lizozom ve Nörodejeneratif Bozukluklar.....	14
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
2.1. AD ve MS Hastalıkları ile ilgili DNA Metilasyon ve Geni Ekspresyon Veri Eldesi.....	16
2.2. DNA Metilasyon ve Transkriptom Veri Analizi.....	16
2.3. İncelenen Hastalıklarla İlgili Protein-Protein Etkileşimi (PPI) ve Merkezi Protein Tayini.....	16
2.4. İncelenen Hastalıklar ile ilgili Zenginleştirme Analizi.....	17
2.5. Aday Molekülü Tayini.....	17
3. SONUÇLAR.....	18
Eldesi.....	18
3.2. DNA Metilasyon ve Transkriptom Veri Analizi.....	19
3.3. İncelenen Hastalıklarla İlgili Protein-Protein Etkileşimi (PPI) ve Merkezi Protein Tayini.....	22
3.4. İncelenen Hastalıklar ile ilgili Zenginleştirme Analizi.....	30
3.5. Aday Molekülü Tayini.....	34
4. TARTIŞMA.....	35
5.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
KAYNAKLAR.....	48
EKLER.....	59
Ek 1. GSE15222, GSE66351 ve GSE74486 Veri Setlerinin Ortak Gen Listesi.....	59
Ek 2. GSE15222, GSE66351 ve GSE74486 Veri Setlerinin Lizozomda da Bulunan Ortak Gen Listesi.....	62
Ek 3. E-MTAB-2973, GSE106648 ve GSE88824 Veri Setlerinin Ortak Gen Listesi	62

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Çalışmada Kullanılan Veri Setleri	17
Tablo 2: Merkezi Proteinlerin Etkileşim Sayıları	29
Tablo 3: Merkezi Proteinlerin İşlevleri	30
Tablo 4: AD İçin Ortak Sinyal Yolakları	32
Tablo 5: MS İçin Ortak Sinyal Yolakları	33
Tablo 6: AD ve MS İçin İlişkili Olabilecek Ortak Hastalıklar	33
Tablo 7: AD ve MS İçin Aday Terapötik Ajanlar	36



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: AD'de Ortak Gen Sayıları	18
Şekil 2: AD'de Lizozom da Eksprese ve Metile olan Ortak Gen Sayıları	19
Şekil 3: MS'te Ortak Gen Sayıları	20
Şekil 4: MS'te Lizozom da Eksprese ve Metile olan Ortak Gen Sayıları	21
Şekil 5: AD İçin PPI Etkileşim Ağı	22
Şekil 6: Derece Ölçütüne Göre AD Merkezi Proteinleri	23
Şekil 7: Merkezi Olma Ölçütüne Göre AD Merkezi Proteinleri	23
Şekil 8: AD ve Lizozomda İfade Edilen Ortak Genlerin PPI Etkileşim Ağı	24
Şekil 9: Derece Olma Ölçütüne Göre AD ve Lizozomda İfade Edilen Ortak Genlerin Merkezi Proteinleri	25
Şekil 10: Merkezi Olma Ölçütüne Göre AD ve Lizozomda İfade Edilen Ortak Genlerin Merkezi Proteinleri	25
Şekil 11: MS İçin PPI Etkileşim Ağı	26
Şekil 12: Derece Ölçütüne Göre MS Merkezi Proteinleri	27
Şekil 13: Merkezi Olma Ölçütüne Göre MS Merkezi Proteinleri	27
Şekil 14: MS ve Lizozomda İfade Edilen Ortak Genlerin PPI Etkileşim Ağı	28
Şekil 15: Derece Olma Ölçütüne Göre MS ve Lizozomda İfade Edilen Ortak Genlerin Merkezi Proteinleri	28
Şekil 16: Merkezi Olma Ölçütüne Göre MS ve Lizozomda İfade Edilen Ortak Genlerin Merkezi Proteinleri	29

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AD: Alzheimer Hastalığı

AGM: Akson Rehber Molekülleri

ANT-1: Adenin Nükleotid Translokaton

APP: Amiloid Öncü Proteini

A β : Amioloid Beta

Cmap2: Bağlantı Haritası-2

DNA: Deoksiriboz Nüklerik Asit

EBV: Epstein-Barr Birüsü

GC: Germinal Merkez

GEO: Gen Ekspresyon Omnibus

GWAS: Genom Çapında İlişkili Çalışma **HLA:**

İnsan Lökosit Antijeni

HNRNP: Heterojen ribonükleoproteinler

IGF: İnsülin Büyüme Faktörü

KEGG: Kyoto Gen ve Genler Ansiklopedisi

LIMMA: Mikroarray Veriler İçin Doğrusal Modeller

MMP: Metaloproteinaz

MS: Multipl Sekleroz

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

MTORC1: Rapamisin Kompleksi

PPI: Protein Protein Etkileşimi

RNA: Reoksiriboz Nükleik Asit

SAM: S-adenil Metiyonin

SCG: Hücre Tipine Özgü Lineage Genler

SIG: Hücre Tipine Özgü Uyarılabilir Genler

SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz

TGN: trans Golgi Ağı

TNF: Tümör Nekroz Faktör

UGG: Houskeeping Gen

UIG: Uyarılabilen Genler

T2DM: Tip 2 Diyabet Mellitus

TF: Transkripsiyon Faktörü

TLR4: Toll Benzeri Reseptör 4

1. GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) ve Alzheimer hastalığı (AD), en çok çalışılan merkezi sinir sistemi (MSS) patolojilerinden ikisidir. MS genç erişkinlerde en sık görülen inflamatuvar nörolojik hastalıktır, oysa AD yaşlı popülasyonda daha sık görülen ve en yaygın demans türü olan nörodejeneratif bir hastalıktır. MS ve AD hastalarının sayısı sürekli artmakta ve yeni hastalık mekanizmaları ve yeni terapötik yaklaşımlar bulma ihtiyacını vurgulamaktadır. MS ve AD multifaktöriyel hastalıklardır ve bunların etiyopatogenetik mekanizmalarının tanımlanması zordur. Genetik risk faktörleri ve çevresel tetikleyiciler hem MS hem de AD için temel risk faktörleridir (Rossi ve ark., 2021).

1.1. Gen Nedir?

Gen, azot içeren bazlar (adenin, timin, guain ve sitozin), şeker ve fosfattan oluşan moleküllerin bir araya gelmesiyle oluşan ve kromozom üzerinde bulunan DNA sekanslarıdır. Kalıtımın en küçük birimi olarak kabul edilir. Genler hücrelerin kalıtsal karakterlerinin oluşmasına yani yaşamsal faaliyetler için gerekli olan proteinlerin üretilmesine kaynak bilgiyi sağlar. Sentezlenen bu proteinler hücrenin fonksiyonu ve işlevini belirler. Genlerin büyüklüğü kodlayacak oldukları proteine göre değişiklik gösterir (Pearson H, 2006).

1.1.1. Gen Ekspresyonu

Çok hücreli organizmalarda, gen ekspresyonunun temel modelleri iki kritere göre tanımlanabilir. Birincisi gen ekspresyonunun yapıcı veya indüklenabilir olabilmesidir. İkinci olarak gen ekspresyonunun her yerde bulunabilir veya hücre tipine özgü olmasıdır. Bu ifade modellerine göre tanımlanan dört gen kategorisi ile sonuçlanır. Her yerde bulunan housekeeping genler (UCG), her yerde bulunan uyarılabilir genler (UIG), hücre tipine özgü soy genler (SCG) ve hücre tipine özgü uyarılabilir genler (SIG). Bunlar idealize edilmiş ayrık kategorilerdir ve gerçekte bu özelliklerin çoğu ayrık değil süreklidir. Bununla birlikte, bu basitleştirilmiş görünüm bilgilendirici olabilir çünkü birkaç işlevsel özellik bu sınıflandırmayla birlikte gelir (Signor ve Nuzhdin, 2018):

- UCG'ler çoğunlukla çoğu hücrede çalışan çekirdek hücresel işlevleri kontrol eden genleridir. Bu genlerin ifadesi Sınıf-A Transkripsiyon Faktörü (TF)'ler tarafından düzenlenir.

- UIG'ler, çoğu hücre tipinde talep üzerine hızlı bir şekilde indüklenen genlerdir. Tipik olarak UIG'ler birincil yanıt genleridir. UIG'lerin ifadesi, Sınıf-B TF'ler tarafından indüklenir. UIG'ler, stres ve inflamasyon kaynaklı genlerin yanı sıra mikro ortamlarına metabolik adaptasyona dahil olan genleri içerir. UIG'lerin bir alt kümesi sırasıyla ikincil yanıt genlerinin ifadesini kontrol eden Sınıf-C TF'lerdir.
- SCG'ler yapıcı olarak ifade edilir ancak yalnızca belirli hücre tiplerinde (örneğin, nörona veya kasa özgü genler) ifade edilir. Ekspresyon örüntüleri, belirli soylara hücre farklılaşması sırasında Sınıf-D TF'ler tarafından oluşturulur ve korunur. Bu transkripsiyon faktörleri, hücre tipine özgü SCG geliştiricilerini aktive eder.
- SIG'ler, uyarılabilen, ancak yalnızca belirli hücre tiplerinde olan genlerdir. Bunların indüklenebilir ekspresyonu, Sınıf-D TF'lerin (hücre tipi spesifikliğini kontrol etmek için) ve Sınıf-B ve Sınıf-C TF'lerin (indüklenebilirliği kontrol etmek için) birleşik bir etkisi ile düzenlenir. İndüklenebilir TF'nin Sınıf-B veya Sınıf-C olmasına bağlı olarak, SIG'ler birincil veya ikincil yanıt genleri olabilir. SIG'lerin önemli bir özelliği, transkripsiyonel indüksiyonlarının Swi / Snf kompleksleri tarafından kromatinin yeniden modellenmesini gerektirmesidir (Scarpulla, 2002).

Birincisi yapısal olarak ifade edilen bir gen, farklı hücre tipleri ve koşullarında hala farklı seviyelerde ifade edilebilir. İkinci olarak, bazı genler geniş bir şekilde ifade edilebilir (yani çoğu hücre tipinde) ancak her yerde bulunmayabilir (örneğin, bazı özel hücre türleri onları ifade etmeyebilir). Üçüncüsü, hücre tipi özgüllüğünün bir hiyerarşisi vardır: örneğin, gen ekspresyonu tüm lenfositlerle veya yalnızca çeşitli T lenfosit ve alt kümeleriyle sınırlandırılabilir. Yine de "kurucuya karşı uyarılabilir" ve "her yerde bulunabilene karşı özgül" boyutlar tartışmalı bir şekilde karşılık gelen işlevsel TF sınıfları ile gen ifadesinin en temel modellerini tanımlar. Bu basit çerçevedeki birçok varyasyon, aslında dört temel kontrol stratejisinin kombinasyonları olarak açıklanabilir (Pope ve Medzhitoy, 2018).

1.1.2. DNA Metilasyonu

DNA metilasyonu, bir metil grubunu S- adenil metiyoninden (SAM) bir sitozin kalıntısının beşinci karbonuna 5mC bağlanmasıdır. Dnmt3a ve Dnmt3b, modifiye edilmemiş DNA'ya yeni bir metilasyon modeli oluşturabilir. Öte yandan Dnmt1 DNA metilasyon modelini kalıp DNA zincirinden yeni sentezlenen yavru zincirine kopyalamak için DNA replikasyonu sırasında işlev görür. Her üç Dnmts, bir embriyonun gelişiminde

geniş ölçüde yer alır. Hücreler terminal farklılaşmaya ulaştığında, Dnmt ekspresyonu çok azalır. Bu postmitotik hücrelerdeki DNA metilasyon modelinin kararlı olduğunu göstermektedir. Beyin, vücuttaki herhangi bir dokuda en yüksek DNA metilasyon seviyelerinden bazılarını içermesine rağmen 5mC, insan genomundaki nükleik asitlerin yalnızca ~%1'ini oluşturur. DNA metilasyonunun çoğu, bir guanin nükleotidinden veya CpG adalarından önce gelen sitozinler üzerinde meydana gelir. Genel olarak memeli genomları timine deaminasyon yapabilen 5mC'nin mutajenik potansiyelinden kaynaklanabilecek CpG alanlarından yoksun bırakılmıştır. İlginç bir şekilde fare ve insan embriyonik kök hücrelerinde CpG olmayan metilasyon kanıtı vardır ancak bu metilasyon olgun dokularda kaybolur. Murin frontal korteksinin daha kapsamlı analizi yakın zamanda metilasyonun çoğunluğunun CpG bölgelerinde meydana gelmesine rağmen metillenmiş CpG olmayan bölgelerin önemli bir yüzdesinin olduğunu ortaya çıkarmıştır. DNA metilasyonunu oluşturan, tanıyan ve ortadan kaldıran enzimler üç sınıfa ayrılır: yazarlar, silgiler ve okuyucular. Yazarlar, metil gruplarının sitozin kalıntısına eklenmesini katalize eden enzimlerdir. Silgiler metil grubunu değiştirir ve kaldırır. Okuyucular, nihayetinde gen ifadesini etkilemek için metil gruplarını tanır ve bunlara bağlanır. Embriyonik gelişim sırasında epigenetik manzaranın nasıl silindiğini ve yeniden şekillendirildiğini anlamaya adanmış uzun yıllar süren araştırmalar sayesinde, DNA metilasyonunda yer alan birçok protein ve mekanizma zaten tanımlanmıştır (Moore ve ark., 2012).

1.1.3. DNA Metilasyonu ve Gen Ekspresyonu Arasındaki İlişki

DNA metilasyonu, retroviral elementleri susturmak, dokuya özgü gen ekspresyonunu düzenlemek, genomik baskı ve X kromozomu inaktivasyonunu düzenlemek için gereklidir. Önemli olarak farklı genomik bölgelerdeki DNA metilasyonu, altta yatan genetik diziyeye dayalı olarak gen aktiviteleri üzerinde farklı etkiler uygulayabilir (Han ve ark., 2007). CpG adalarının metilasyonu, transkripsiyon faktörü bağlanmasını bozabilir, baskılayıcı metil bağlayıcı proteinleri devreye sokabilir ve gen ekspresyonunu kararlı bir şekilde susturabilir. Bununla birlikte, CpG adaları, özellikle gen promoterleriyle ilişkili olanlar nadiren metillenir. CpG adalarının DNA metilasyonunun gen ekspresyonunu ne ölçüde düzenlediğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Memeli genomundaki CpG bölgelerinin çoğu metillendiğinden, genlerin kendileri de metilasyon içermelidir. Gen gövdesi, genin ilk ekzonu geçen bölgesi olarak kabul edilir çünkü ilk

ekzonun metilasyonu promoter metilasyonu gibi gen susturulmasına yol açar (Bird, 1980). Kanıtlar gen gövdesinin DNA metilasyonunun bölünen hücrelerde daha yüksek düzeyde gen ifadesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte beyin gibi yavaş bölünen ve bölünmeyen hücrelerde, gen gövdesi metilasyonu artmış gen ekspresyonu ile ilişkili değildir. Ayrıca murin frontal kortekste, gen gövdeleri içindeki CpG olmayan alanların metilasyonu, gen ekspresyonu ile negatif korelasyon gösterir. Gen gövdesinin DNA metilasyonunun gen düzenlemesine nasıl katkıda bulunduğu hala belirsizdir (Jones, 2012).

1.1.4. Transkripsiyon Faktörü

Tüm organizmalar tarafından taşınan genetik bilgi, DNA transkripsiyonu ile başlayan bir dizi işlem aracılığıyla herhangi bir biyolojik işlevde ifade edilir. Bu işlemle, her hücrenin DNA'sında kodlanan bilgiler bir RNA molekülüne kopyalanır. Bu, üç adımda gerçekleşir. İlk aşama başlatma enzimi, RNA polimerazının bağlanma bölgesinde tek sarmallı hale gelen çift sarmallı DNA'ya bağlanmasından oluşur. RNA polimeraz tarafından bağlanan DNA bölgesi, transkripsiyon için gerekli genel transkripsiyon faktörleri ile destekleyicidir. İkinci adım olan uzama, büyüyen polinükleotid zincirinin 3 'ucuna nükleotidlerin kovalent eklenmesini içerir. Üçüncü adım sonlandırma dizisinin tanınması ve RNA polimerazın salınmasıdır. RNA polimeraz, transkripsiyona aracılık eden enzimdir (Kaminska ve ark., 1994). Bununla birlikte ökaryotik hücrelerde, bu enzim tek başına verimli bir şekilde işlev görmez ve transkript üretmek için transkripsiyon faktörleri olarak bilinen diğer proteinlerle etkileşime girmesi gerekir. Bu faktörler ya doğrudan RNA polimeraz ile etkileşime girer ya da cis-etkili DNA dizilerine veya başka bir transkripsiyon faktörüne bağlanarak katalitik fonksiyonunu düzenler. RNA polimeraz ve onunla doğrudan etkileşime giren transkripsiyon faktörleri bazal transkripsiyon mekanizmalarıdır (Mack ve ark., 1992). Bu aparat doğrudan transkripsiyondan sorumludur. Bununla birlikte, kendi başına, bazal transkripsiyon verimli bir şekilde düzenlenmez ve bu nedenle de transkripsiyonu hızlandırmak veya bastırmak için ek transkripsiyon faktörleri gerektirir. Bunlar upstream (yukarı akış) faktörleri olarak bilinir. Transkripsiyon faktörü gen ekspresyonunda ilk düzenleyici adımdır. Belirli bir zamanda belirli genlerin transkripsiyonuna aracılık etmek için bir araya gelen çok sayıda bazal ve düzenlenmiş transkripsiyon faktörünün uyumlu eylemi aracılık eder. Bu nedenle transkripsiyon her bir hücre bağlamında belirli bir zamanda her genin ekspresyonunun

moleküler imzasını temsil eder ve her hücre tipinin belirli çevresel uyarılara zaman içinde fonksiyonel yanıtının düzenlenmesinin ilginç bir örneğini sağlar (Alberini, 2009).

1.1.5. Protein-Protein Etkileşimi (PPI)

İhtiyaç duyulan ilk adım protein-protein etkileşimlerinin tam olarak tanımlanmasıdır. Genellikle bir hücrede veya canlı bir organizmada *in vivo* meydana gelen proteinler arasında moleküler kenetlenme ile fiziksel temas olarak anlaşılırlar. İki proteinin bir "işlevsel teması" paylaşıp paylaşmadığı konusu, aynı iki proteinin birbiriyle doğrudan etkileşime girip girmediği sorusundan oldukça farklıdır. Ribozomdaki veya bazal transkripsiyondaki herhangi bir protein, kompleksteki diğer proteinlerle fonksiyonel bir teması paylaşır ancak belirli bir kompleksteki tüm proteinler kesinlikle etkileşime girmez. PPI'larda dikkate alınan fiziksel temas, sadece tesadüfen birbirine çarpan tüm proteinler değil, spesifik olanlardır. Ayrıca, bir proteinin üretilirken, katlanırken, kalite kontrol edilirken veya bozulurken yaşadığı etkileşimleri dahil etmemelidir. Örneğin, bir noktada tüm proteinler ribozoma dokunur, çoğu şaperonlara dokunur ve çoğu bozunma mekanizmasıyla temas eder. Birçok deneysel analizde, bu tür genel etkileşimler haklı olarak filtrelenir. Bu nedenle, PPI'nın tanımında; etkileşim arayüzünün kasıtlı olması ve tesadüfi olmaması gerektiğini, yani belirli seçilmiş biyomoleküler olayların/kuvvetlerin sonucunu dikkate alması gerekir ve etkileşim arayüzü jenerik olmamalıdır, yani protein üretimi bozunma ve diğerleri gibi tamamen jenerik işlevlerden farklı belirli bir amaç için geliştirilmiş olmalıdır (Mackay ve ark., 2007). PPI'ların proteinler arasında fiziksel teması ifade etmesi, bu tür temasların statik veya kalıcı olduğu anlamına gelmez. Hücre sürekli devir ve yeniden birleştirme işlemine tabi tutulur. Bazı protein toplulukları kararlıdır çünkü makromoleküler protein kompleksleri ve hücresel yapılar oluştururlar, örneğin ATP sentaz (memelilerde sekiz farklı protein) veya sitokrom oksidaz (memelilerde 13 protein). Komplekslere dahil olan bu proteinlere "alt birimler" denir. Diğer protein toplulukları örneğin bir genin DNA promoter bölgesi üzerindeki transkripsiyon faktörlerinin ve aktivatörlerinin bağlanmasıyla gen ekspresyonunun aktivasyonu gibi sadece geçici eylemleri gerçekleştirmek için oluşturulur (Berggard ve ark., 2007). PPI'ların tanımlanması için bir diğer önemli unsur biyolojik bağlamdır. Herhangi bir zamanda herhangi bir hücrede olası tüm etkileşimler gerçekleşmeyecektir. Bunun yerine etkileşimler, hücre tipine, hücre döngüsü fazına ve durumuna, gelişim aşamasına, çevresel

koşullara, protein modifikasyonlarına (örneğin metilasyon), kofaktörlerin varlığına ve diğer bağlanma ortaklarının varlığına bağlıdır (Las Rivas ve Fontanillo, 2010).

1.1.6. Mikrodizin Analizi

Mikro diziler, "on yıl önce polimeraz zincir reaksiyonunun ortaya çıkmasından bu yana biyoloji ve tıpta en sıcak şey" olarak tanımlandı. Bu teknoloji 1996'da ortaya çıktı ve ilk yüksek profilli kullanımlarını 1998 ve 1999'da yaptı. "Sıcak" olan şey, mikrodizilerin numunelerden alınan binlerce genden mRNA ekspresyon seviyelerinin aynı anda ölçülmesine izin vermesidir. İnsan dahil çeşitli türler için DNA mikroarray çalışmaları zaten yayınlanmıştır. Bir mikrodizi, üzerinde birçok farklı sens veya anti-sens (teknolojiye bağlıdır) cRNA veya cDNA'nın belirli yerlerde tespit edildiği katı bir substrattır. Normal olarak, birçok farklı cDNA, bir ızgara modelinde tek bir dizi üzerine spotlanır ve cDNA'lar, poli A + RNA'yı kodladığı bilinen genlerden veya EST dizilerinden alınır. İlk olarak bir doku örneğinden RNA çıkarılır ve floresan boyalar veya radyoaktif nükleotidler ile etiketlenir. Bu etiketli RNA daha sonra dizi üzerinde hareketsizleştirilmiş cDNA'ya hibridize edilir (Yang ve ark., 2001). Etiketli RNA bir numunedeki her bir mRNA transkriptinin miktarı ile yaklaşık orantılı olarak tamamlayıcı dizisine bağlanır. Floresansın radyoaktivite miktarı numunedeki her bir transkript için RNA miktarının tahmin edilmesine izin vererek ölçülebilir. İncelenmekte olan türlere bağlı olarak çeşitli farklı mikrodizi teknolojileri kullanım için mevcut olabilir. Genel olarak, teknolojiler 3 genel gruba ayrılabilir: kısa oligonükleotidler (Affymetrix, NimbleGen), uzun oligonükleotidler (Agilent, Illumina, Amersham) ve "spotted" cDNA amplikonları (Ulusal Yaşlanma Enstitüsü (NIA), Stanford, vb.). Her özel teknolojinin avantajları ve dezavantajları vardır. "Kısa oligolar", yüksek standartlarda üretilmeleri bakımından belirli avantajlara sahiptir. Bu diziler birkaç probun toplamını kullandığından, RNA seviyelerinin nicelendirilmesi sağlam görünmektedir. Ek olarak, prob dizileri bilinmektedir. Ayrıca dezavantajlı olabilecek bazı faktörler de vardır; özellikle, polimorfizmlere karşı özellikle dayanıklı değildirler. Uzun oligos dizileri (5080 mers), bazı polimorfizmlere karşı sağlam olmaları, sıklıkla ilgili türlerde kullanılabilmeleri, dizinin bilinmesi, noktalar bilinen bir konsantrasyonda uygulanabilmeleri ve problemlerin tek sarmallı olmaları bakımından avantajlar sunar. Bununla birlikte, uzun oligolar yüksek bir sentezleme maliyetine sahiptir ve yenilenemezler, ancak kısa oligo platformlarından daha ucuzdur. cDNA amplikonları

veya benekli diziler bir dizi üzerinde lekelenecek sekansı oluşturmak için tam veya kısmi uzunlukta sekanslar olabilen spesifik cDNA'ların plazmid setleri kullanılır (Strack ve ark., 2007). cDNA mikrodizileri, araştırmacıların bir klonun elde edilebileceği herhangi bir türden herhangi bir geni yazdırmasına izin verir. cDNA ve bazı uzun oligo dizileri örneğin (genellikle Cy3 ve Cy5 olarak etiketlenir) bir seferde tek bir diziyeye hibridize edilmesine izin verir. Dizinin tasarımı hızla değiştirilebilir ve kitaplıklar kurulduktan sonra dizi başına maliyet düşüktür. Ayrıca, cDNA yenilenebilir bir kaynaktır. Mikrodizi verilerinin depolanması ve yayılmasına, veri tabanlarının kullanılmasıyla yardımcı olunabilir. Dahili kullanımlar için birkaç mikro dizi veritabanı kurulabilir. Bunlar arasında Stanford Microarray Veritabanı (SMD), Longhorn Veritabanı (LMD) ve Yale Mikroarray Veritabanı (YMD). Bu veritabanlarının kurulumu ve bakımı büyük miktarda çaba gerektirebilir. Sonuçların saklanması ve yayılması için birkaç araştırmacılara açık veri tabanı mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri'nde Gene Expression Omnibus (GEO) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) ve Avrupa'da ArrayExpress (<http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/>) vardır (Page ve ark., 2007).

1.2. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AD) ilk olarak 1906'da Emil Kraepelin'in meslektaşı Alman psikiyatrist Alois Alzheimer tarafından "presenil demans" olarak tanımlandı. 1901'de AD, Auguste D. adlı bir hastayı ilerleyen bilişsel işlev kaybı (kavrama ve hafıza, öngörülemeyen davranış vb.) ile gözlemlendi. Auguste D., Nisan 1906'da öldü. Alzheimer, beyin ölümünden sonra histolojik yöntemler kullanarak analiz etti ve "Üst katmanlarda çok sayıda küçük miliyer odak bulunur. Kortekste özel materyallerin depolanmasıyla belirlenirler". Alzheimer şöyle devam etti: "Sonuçta tuhaf bir hastalık süreciyle yüzleşmek zorundayız. Bu tür tuhaf hastalık süreçleri son zamanlarda hatırı sayılır sayıda doğrulanmıştır". Emil Kraepelin, "presenil demans" için "Alzheimer hastalığı" adını verdi. AD'nin tanımlanmasından 100 yıldan fazla bir süre sonra, Alois Alzheimer tarafından hâlihazırda gözlemlenen iki ana patolojik süreç (amiloid beta ve tau protein birikimi), bazı çok önemli moleküler, genetik ve epidemiyolojik hipotezler ifade edilmiş olsa da AD'nin patogenezinin ana açıklaması olmaya devam etmektedir. AD'nin patofizyolojisinin açıklanmasındaki ana problem, AD'de gözlemlenen patolojileri serbest bırakan anahtar mekanizmaları hala tanımlayamamaktayız (Høgh, 2017).

1.2.1. Amiloid Kaskat Hipotezi

İnsan amiloid öncü proteini (APP) ilk olarak 1987'de birkaç laboratuvar tarafından tanımlanmıştır. APP geni daha sonra kromozom 21 ile eşleştirildi. APP geninin 19 ekson içerdiği ve 170 kb'den fazla olduğu tespit edilmiştir. Amiloid öncü proteini tip I transmembran proteinidir. Amiloid öncü proteini endoplazmik retikulumda sentezlenir ve daha sonra Golgi aparatından trans-Golgi ağına (TGN) taşınır ve burada kararlı durumda daha yüksek konsantrasyonda depolanır. 85 ailede 32'den fazla farklı APP hatalı mutasyonu tanımlanmıştır. APP içindeki mutasyonlar erken başlangıçlı ailesel AD'nin %10 ila %15'ini oluşturur (McInnes, 2013). APP mutasyonları içeren çoğu vakanın başlangıç yaşı 40'ların ortalarında ve 50'lerin arasındadır. Amiloid birikintileri, AD'li hastaların 40'lı yaşlarında nöropatolojik özelliklerine neden olur. AD hastalarının beyinde amiloid birikiminin üç morfolojik alt tipi gözlenir:

- A β peptidinin amiloid içinde toplanmadığı dağınık birikintiler
- A β peptidinin amiloid içinde toplandığı ve distrofik ile ilişkili olduğu ilkel birikintiler nörit ve sarmal filamentler
- İçinde A β 'nin bir distrofik nörit "halkası" ile çevrili bir merkezi amiloid "çekirdek" oluşturmak için yüksek oranda toplandığı klasik birikinti

Östrojenin yararlı etkisine rağmen maksimum beta-amiloid üretimini engelleyen transGolgi ağı (TGN) aracılığıyla beta APP'nin hızlandırılmış trafiğinin aracılık ettiği tespit edilmiştir. Amiloid öncü protein, biyolojik işlevlere sahip birkaç peptide kadar farklı proteazlar tarafından farklı bölünme bölgelerinde işlenebilir (Barage ve Sonawane, 2015).

1.2.2. Amiloid Öncü Protein Trafiği

Amiloid öncü proteini, endoplazmik retikulumda sentezlenir ve anterograd olarak Golgi aparatına ve ardından geleneksel kinesin ile farklı taşıma veziküllerinde trans-Golgi ağına taşınır. Trans-Golgi ağında APP çeşitli post-translasyonel modifikasyonlara (fosforilasyonlar, tirozin sülfasyonlar ve N- ve O-glikosilasyonlar) uğrar. Son zamanlarda kalsitenin-1'in APP ile aksonlar boyunca birlikte taşındığı gösterilmiştir. AD olan kişilerde kalsitenin-1 beyin hücresel seviyesi azalır ve kalsitenin-1 azalmasının derecesi, artan A β seviyeleri ile ilişkilidir. Ekzositozun son aşamalarında yer alan Rab ailesinin

küçük bir G-proteini olan Rab3'ün GTPaz aktivitesi, APP taşıma vezikülleri için gereklidir. APP'nin plazma membranına yerleştirilmesinden sonra hızlı klatrin aracılı endositoza uğrar. Dört amino asit sekanslı APP'nin C-terminali YENPY, klatrin aracılı APP endositozunun ana sinyolidir. Birçok hücre içi adaptör APP'nin bu C-terminal kısmına bağlanır örnek olarak Fe65, Mint proteinleri, Dab1 veya JIP verilebilir. Lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein (LRP1) ve apolipoprotein E reseptörü 2, APP ile doğrudan etkileşime girebilir (Knight ve ark., 2018). İlgili bağlayıcı proteine bağlı olarak apolipoprotein E reseptörü 2 ve APP hücre içi olarak Dab1 (engelli aile üyesi), Mint1 veya Fe65 adaptörleri veya hücre dışı olarak F-spondin ile bağlanır. İçselleştirmeden sonra APP'nin alternatif yolları vardır. Amiloid öncü protein, hızlı ve doğrudan hücre yüzeyinden lizozomlara taşınabilir. Amiloid öncü protein, proteazomda da parçalanabilir. Amiloid öncü protein, endozomlardan Golgi aygıtına ve / veya TGN'ye nakledilebilir ve buradan plazma zarına geri dağıtılabılır (Barage ve Sonawane, 2015).

1.2.3. Tau Proteini

Tau proteini için insan geni (MAPT geni) kromozom 17'de bulunur ve 15 ekson içerir. Eksonlar 2, 3 ve 10, alternatif olarak birleştirilerek altı izoform elde edilir. En uzun tau izoformunda 79 potansiyel serin ve treonin fosfat alıcı kalıntısı vardır. Tau, 30'dan fazla fosforile edilmiş bölgeye sahiptir. Normal tau proteini, nöronların hücre iskeletindeki mikrotübülleri stabilize eder, nörit büyümesini, membran etkileşimlerini teşvik eder, enzim ankrajını kolaylaştırır ve organellerin terminallerine aksonal taşınmasını kolaylaştırır. Tau proteininin fosforilasyonu, mikrotübül bağlanmasını ve birleşmesini düzenler. AD'de, tau proteini hiperfosforile edilir, ardından nöronlarda birikir ve çift sarmal lifler oluşturur. Tau proteini, mikrotübüllerle bağlanma kabiliyetini kaybeder ve nörodejenerasyona yol açar. Astrositler, birincil nöronlarda gözlenen A β kaynaklı tau fosforilasyonu için gereklidir. Hiperfosforile tau proteininin AD hastalarına özgü mikrotübüller üzerindeki anormal bağlanması, mikrotübüllerin kararsızlığına neden olur ve mikrotübüllere bağlı anormal aksonal taşınmaya yol açar (Hanger ve Wray, 2010). A β ve mitokondri, mikro tüpler boyunca moleküler motorlarla taşınır. Aksonal taşınmanın engellenmesi, hücre gövdesinde APP'nin birikmesine yol açar. Mitokondri dahil organellerin aksonal taşınmasının bozulmuş oksidatif strese neden olduğu bulunmuştur. Tau geninde AD ile ilgili bir mutasyon bulunmadı. MAPT geninin H1c subhaplotipi ile Alzheimer hastalığı riski arasında 65 yaşın üzerinde ölümle sonuçlanan 360 otopsi ile

doğrulanmış vaka ve 252 kontrol arasında ilişki bildirilmiştir. H1c subhaplotipinin bir parçası olan MAPT geni rs242557 polimorfizminin MAPT gen ekspresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar ayrıca H1/H2 MAPT haplotipinin Alzheimer hastalığı riskini etkilemek için GSK3B genindeki fonksiyonel SNP'ler ile etkileşime girdiğine dair kanıt da sağlamışlardır. Tau proteini ve mitokondri arasındaki ilişki yakın zamanda açıklandı. Tau proteini mitokondriyal zarlarda bulundu. Sinapslar da dahil olmak üzere enerji ve Ca^{+2} tamponlama gereksinimleri olan hücre altı lokasyonlarında mitokondriye trafiğinin ve yoğunluğunun doğru nöronal fonksiyon için önemli olduğu giderek daha fazla kabul edilmektedir. Mitokondrinin akson ve dendritlerdeki dağılımı, bu bölmelerin öngörülen enerji kullanımıyla yakından ilişkilidir. Mitokondri, akson ve dendritlerde hızlı trafiğe girer. Sinaptik aktivite, mitokondriyal motiliteyi ve morfolojiyi modüle eder ve dendritlerdeki mitokondriyal dağılımı ve bunların dendritik dikenlerin tabanına toplanmasını kontrol eder (Pirşcoveanu ve ark., 2017).

1.2.4. Alzheimer Hastalığı Patolojisini Tetikleyen Olası Mekanizmalar

AD patogenezinin vasküler ve mitokondriyal hipotezleri de belirtildi. Birkaç vasküler risk faktörü, örn. diabetes mellitus, hipertansiyon, ateroskleroz, hiperkolesterolemi, metabolik sendrom ve obezitenin Alzheimer hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kolesterol taşınmasının dinamikleriyle bağlantılı apolipoprotein E genotipi de AD'yi etkilemede vasküler bir risk faktörü olarak rol oynamaktadır. AD hastaları sıklıkla serebral mikro kanama ve serebral mikroyinfarktlar dahil olmak üzere çeşitli serebrovasküler patolojiler sergiler. Mikroyinfarktlar vasküler demans (ağırlıklı ortalama %62), Alzheimer hastalığı (%43) ve hem Alzheimer tipi hem de serebrovasküler patolojisi olan demanslı hastalarda (%33) demanssız yaşlı bireylere (%24) kıyasla yaygındır. Serebral hipoperfüzyon, amiloid birikimine, sinaptik ve nöral disfonksiyona neden olan nörodejenerasyon zincirini başlatabilir veya hızlandırabilir ve bilişsel bozukluğa yol açabilir (Pantoni ve ark., 2006). Kapiller duvarda aşırı birikme, bir risk faktörü olarak ApoE4 alleli ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Hipoksiden ve ayrıca mitokondriyal disfonksiyondan etkilenebilen oksidatif stres, AD patogenezi ile ilişkilidir. AD ile mitokondriyal disfonksiyon ilişkisi, mitokondriyal metabolizma, biyogenez, aksonal transport, füzyon ve fisyon süreçlerindeki anormallikler ve otofaji ile açıklanabilir. Fonksiyonel mitokondri, sinaptik terminallere mikrotübül ile ilişkili protein kinesin tarafından anterograd taşınması ile sağlanır ve disfonksiyonel mitokondri, dynein

tarafından hücre soma'sına geri taşınır. Tau proteininin hiperfosforilasyonu, mitokondrinin sinapslara ve geri taşınmasını olumsuz etkiler. Sinaptik terminallerdeki ATP enerjisinin eksikliği sinaptik işlevi etkiler ve sinaptik hasara yol açar. Transmembran tutuklanan APP birikimi protein translokasyonunu bloke eder, mitokondriyal fonksiyonu bozar ve beyin enerji metabolizmasını bozar. A β ve NH₂-tau fragmanı arasındaki etkileşimin mitokondriyal adenin nükleotid translokator-1'i (ANT-1) inhibe ettiği gösterilmiştir. ANT-1, mitokondriyal adenzin trifosfatın sitozole ihraç edilmesinde bir işleve sahiptir ve intrinsik apoptoz yolunun düzenlenmesinde rol oynar (Sery ve ark., 2013).

1.3. Multipl Skleroz

Multipl skleroz (MS), ağırlıklı olarak 20 ila 40 yaşları arasındaki hastaları etkileyen, merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik enflamatuar bir hastalığıdır. Demiyelinizasyona ardından nöronal hasara ve akson kaybına yol açan dejenerasyon ile karakterizedir. En yüksek raporlar Kuzey Amerika ve Avrupa'dan gelmekle birlikte, insidans ve yaygınlık oranları dünya çapında artmaya devam ediyor. Kesin etiyoloji bilinmemekle birlikte, MS'nin doğal seyri ve immünopatogenezi hakkındaki anlayışımız genetik yatkınlıklar ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanan bir immün düzensizliğe işaret etmektedir (Kaminska ve ark., 2017).

1.3.1. İmmünopatogenez

MS, B hücrelerinden önemli bir katkının geliştiğine dair kanıtlarla birlikte, esas olarak aktive T hücreleri aracılığıyla oluşan bir otoimmün bozukluktur. Bağışıklık saldırısı, miyelin ve diğer MSS antijenlerine karşı kendi kendine toleransın ihlali sonrasında otoreaktif T hücrelerinin periferik aktivasyonu ile yönlendirilir. Tetikleyici, T hücrelerinin seyirci aktivasyonu ile sonuçlanan bir çevresel antijen (örn., Bir virüs) veya bir endojen protein (örn., Miyelin bazik protein) ile patojenik bir eksojen protein (örn., Viral antijen) arasında çapraz reaktivite ile sonuçlanan bir çevresel antijen (örn., Bir virüs) olabilir. Moleküler taklit olarak bilinen süreç. Daha sonra, miyelin-reaktif T hücreleri, çeşitli adezyon moleküllerinin, kemokinlerin ve matris metaloproteinazların (MMP'ler) ekspresyonu ve yukarı regülasyonu ile kolaylaştırılan bir süreç olan kan-beyin bariyerinden geçebilir. MSS'ye girdikten sonra otoreaktif T hücreleri yerel antijen sunan hücreler (dendritik hücreler, makrofajlar ve B hücreleri) tarafından "alıcı" MSS'de

yeniden aktive edilerek, sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına ilave inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açan bir inflamatuvar kaskad tetiklenebilir (Magliozzi ve ark., 2010). T hücreleri, monositler, B hücreleri ve makrofajların kalıcı aktivasyonu, oligodendrosit kaybına ve miyelin hasarına neden olur. Bu ayrıca reaktif T hücreleri için ek hedeflerin devam eden lokal enflamasyon tarafından açığa çıkarıldığı "epitop yayılması" ile sonuçlanır. Demiyelinizasyona ek olarak, aksonal yaralanma ya erken inflamatuvar evrelerde ya da onarım mekanizmaları, mikroglia / makrofajların ve komplemanların kalıcı aktivasyonu ve tümör nekroz faktörü (TNF) - α , nitrik gibi proinflamatuvar sitokinlerin dolaylı etkileriyle tükendiğinde ortaya çıkabilir. Oligoklonal immüoglobulinlerin intratekal sentezinin on yıllardır tanınmasına rağmen, MS araştırmalarında B hücreleri ve antikörleri ihmal edilmiştir. Klonal B hücresi çoğalması hem MSS'de hem de çevresinde kaydedilmiştir (Stromnes ve ark., 2008). MS'de B hücresi katılımının ilk göstergesi, sekonder progresif multipl skleroz (SPMS) hastalarının meninkslerinde ektopik B hücresi foliküllerinin tanımlanmasından geldi. Bu lokal B hücresi çoğalması, özellikle ilerleyen aşamalarda meningeal inflamasyonun sürdüğüne işaret ederek, meningeal kompartmandan difüze olan sitotoksik faktörlerin subpial kortikal lezyonlara (kortikal demiyelinizasyon) ve bunun sonucunda klinik yetersizlikte artışa katkıda bulunduğu hipotezini desteklemektedir. B hücrelerinin MS patogenezinin katkısı, B hücre bazlı immünoterapilerin başarısıyla da desteklenmiştir (Lazibat ve ark., 2018).

1.3.2. Genetik ve Çevresel Faktörler

Ailelerde etkilenen iki veya üç birey olmasına rağmen MS, herhangi bir kalıtım göstermemektedir. MS hastalarının birinci derece akrabalarında MS riski genel popülasyona göre daha yüksektir (mutlak risk, %2). İkizlerde yapılan çalışmalar, monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere kıyasla önemli ölçüde fazla uyum (%25) göstermiştir. Birçok bağlantı ve ilişki çalışmasına rağmen, kromozom 6p21 üzerindeki HLA-DR2 haplotipinin yalnızca insan lökosit antijeni (HLA) sınıf II bölgesinin MS ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiş ve HLADRB1 15:01, MS'deki ana duyarlılık alleli olmaya devam etmektedir. Güçlendirilmiş genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS), 20'den fazla ek risk lokusunun tanımlanmasını sağlamıştır. MS ile bağlantılı bazı genetik bağlantılar diğer otoimmün hastalıklarda bulunsa da çok azı AD ve Parkinson hastalıkları gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarla paylaşılmaktadır (Farh ve ark., 2015).

Hastalıkla ilişkili birçok allelik varyant tanımlanmış olsa da her varyant tek başına hastalık riskinde küçük bir artış taşır. Bu nedenle birden çok varyantın birlikte, tek başına bireysel varyantlardan daha büyük bir kümülatif yükü temsil etmesi muhtemeldir. Esas olarak bağışıklık tepkileri ve sitokin sinyalleme ile bağlantılı sınırlı sayıda sinyalleşme kaskadına girer. Özellikle NFκB sinyalleşme kaskadı içindeki varyantlar ve ayrıca STAT3/4/5 sinyalleşme kaskadları MS'de yüksek oranda temsil edilmektedir. RRMS hastalarından alınan CD4 hücrelerinin, IL6 stimülasyonundan sonra değiştirilmiş STAT3 sinyalleşmesi sergilediği gösterilmiştir. Ek olarak, MS hastalarından alınan saf CD4 hücrelerinin p65 NFκB'nin yapısal aktivasyonunu sergilediğini gösterilmiştir. Bu yol, hem inflamasyon hem de nörodejenerasyon süreçlerinde yer aldığından, bu nedenle muhtemelen uzun vadeli hastalık progresyonuna katkıda bulunduğu için MS için özel bir ilgi konusudur (Axisa ve Hafler, 2016). Çevresel faktörler arasında, Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, sigara ve D vitamini eksikliği MS riski ile güçlü bir şekilde bağlantılıydı. Erken çocukluk döneminde EBV enfeksiyonu öyküsü olan kişilerde MS geliştirme riski 15 kat, daha sonraki yaşamlarında EBV ile enfekte olanlar arasında 30 kat daha yüksektir. MS riski, enfeksiyöz mononükleoz öyküsü ile daha da artar. Çeşitli çalışmalar, D vitamini eksikliğinin MS riski ile ilişkisini incelemiştir. Çalışmalar, 6-15 yaşları arasında sonbahar / kış aylarında daha düşük ultraviyole radyasyon ve düşük güneşe maruz kalan bölgelerde MS prevalansının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Daha yüksek D vitamini seviyeleri, bazı hassas hasta popülasyonlarında olası koruyucu bir role sahiptir. Ayrıca birkaç çalışma, daha yüksek serum D vitamini seviyelerine sahip hastalarda daha düşük bir MS relaps oranını göstermiştir. Bununla birlikte, yakın tarihli bir meta-analiz, yüksek doz D vitamini tedavisi ile MS relaps riski arasında önemli bir ilişki bulamamıştır, bu da metodolojik sınırlamalarla, yani geriye dönük tasarım ve kısa tedavi süresi ile ilişkili olabilir. Nüfus temelli birkaç çalışma, MS insidansının sigara içenlerde daha yüksek olduğunu ve bu durum maruziyet yaşına bakılmaksızın sigara içme süresi ve yoğunluğu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Sigara içenler MS hastalığına yakalanma olasılığının 1,5 katıydı ve pasif içiciliğe maruz kalanların maruz kalmayanlara göre MS riski daha yüksekti. MS için risk faktörleri olduğunu düşündüren diğer çevresel faktörler arasında doğum ayı, bağırsak mikrobiyotası ve oral kontraseptif haplar bulunur (Yamout ve Alroughani, 2018).

1.4. Lizozom

1950'lerde Christian de Duve tarafından keşfedilen lizozomlar, proteinler, lipitler, nükleik asitler ve polisakkaritler gibi biyolojik polimerleri parçalayabilen çok sayıda hidrolitik enzim içeren zara bağlı veziküllerdir. Lizozomların, hücre dışı materyalin endositoz ve fagositoz yoluyla, hücre içi materyalin otofaji yoluyla bozulması ve geri dönüşümünde anahtar bir role sahip olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bu süreçler yoluyla lizozomal bozunma ürünleri, bağışıklık sistemi süreçlerinde önemli olan lizozomal ekzositoz yoluyla yeniden kullanım veya hücreden salınması için Golgi cisimciğine gönderilebilir. Buna ek olarak, lizozomların besin algılama ve enerji metabolizmasının kontrolü dahil olmak üzere diğer hücresel süreçlerde önemli bir role sahip olduğu daha yakın zamanlarda netleşmiştir (Kaushik ve Cuervo, 2018).

1.4.1. Lizozom ve Nörolojik Otoimmün Hastalıklar

Nörolojik otoimmün hastalıklarda meydana gelen bağışıklık toleransındaki bozulmanın kaynağı bilinmemektedir. Ancak son zamanlarda yapılan araştırmalar, bu hastalıkların bazılarında otofaji süreçlerinin değiştiğini keşfetti. Bu hastalıklarda lizozomal disfonksiyon üzerine yayınlanmış sadece birkaç çalışma vardır. Bunlar, özellikle miyelinli aksonlardan oluşan bir merkezi sinir sistemi (MSS) alanı olan beyin dokusunun beyaz maddesinde MS hastalarında gözlenen lizozom kırılmasını içerir (Muller ve ark., 2017). MS'de beyaz madde üzerinde yapılan çalışmalar, lizozomların miyelin kılıfı dejenerasyonunda ve parçalanmış protein oluşumunda rol oynadığını göstermiştir. Astrositlerin dejenere olmuş materyallerinin yakınında lizozomal şişme gözlemlendi ve bir lipit birikimi bulundu. Lizozomal şişme / geçirgenleşmenin, doğal proteinleri etkilediği sitozolda hidrolazların salınmasına neden olabileceği varsayılmıştır (McKeown ve Allen, 1979).

1.4.2. Lizozom ve Nörodejeneratif Bozukluklar

Otofaji-lizozomal ağ tarafından nörotoksik proteinlerin yetersiz klirensi çok sayıda nörodejeneratif bozuklukta rol oynamıştır. AD'de modifiye edilmiş veya yanlış katlanmış proteinler beynin belirli bölgelerinde anormal şekilde birikir. Bu anormal proteinlerin her bir hastalık için karakteristik olan hücre içi ya da hücre dışı inklüzyonlar agregatlar, birikimler oluşturur. Bu alanda önemli araştırmalar yapılmış olsa da özellikle lizozom-otofagozom sistemi gibi karmaşık 'kalite kontrol' sistemlerinin beyne bu tür protein

birikimine karşı korumakta neden bazı durumlarda başarısız olduğu hala açık değildir. En yaygın nörodejeneratif bozukluklardan biri olan AD'de endo / lizozomal yollardaki bazı değişiklikler tanımlanmıştır. Amiloid öncü protein (APP), β sekretazlar tarafından amiloid- β peptit ($A\beta$) parçalarına özellikle Ap40 ve Ap42'ye bölünür (Hamphel ve ark., 2010). Bu fragmanlar, AD'nin ayırt edici özelliklerinden biri olan amiloid plaklarda bulunur ve yaygın olarak AD patogeneğinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. AD hastalarında lizozomal disfonksiyon gözlenmiştir ve nöronal hücrelerde Ap42 fragmanının birikiminin nöronal hücre ölümüne neden olan lizozomal membran değişikliklerine yol açtığı gösterilmiştir (Cataldo ve ark., 1991).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. AD ve MS Hastalıkları ile ilgili DNA Metilasyon ve Geni Ekspresyon Veri Eldesi

AD ve MS Hastalıkları için toplam 6 (GSE15222, GSE66351, GSE74486, E-MTAB-2973, GSE106648, GSE88824) yüksek verimli DNA metilasyon ve gen ekspresyonu veri setlerinin ham verileri, Gene Expression Omnibus'tan (GEO) elde edilmiştir (Haertle L ve ark., 2019). Lizozom da ifade edilen genler “The Human Lysosome Gene Database” ve “Gene Set Enrichment Analysis” veri tabanlarından elde edilmiştir (Subramanian ve ark., 2005).

2.2. DNA Metilasyon ve Transkriptom Veri Analizi

DNA metilasyon ve gen ekspresyon analizleri GEO veri bankasının geliştirmiş olduğu GEO2R aracı ile yapılmıştır. DNA Metilasyon analizinde Benjamini-Hochberg yöntemi (Debashis G, 2019) ile FDR kontrol edilmiş, istatistiksel anlamlılık için kesme değerleri olarak p değeri <0.05 ve $|t| > 2$ seçilmiştir. Farklı şekilde eksprese edilmiş genlerin belirlenmesi amacıyla RMA normalizasyonu (Irizarry RA ve ark., 2003) ve mikroarray verileri için doğrusal modeller (LIMMA) yöntemleri (James M ve ark., 2004) kullanılmış ve her veri setinin istatistiksel analizi gerçekleştirilmiştir. Bunun için p değeri $0,05$ 'ten küçük olan genler içinde kat değişimi $0,5$ ten küçük olanlar aşağı regüle, 2 'den büyük olanlar yukarı regüle olarak değerlendirilmiştir.

2.3. İncelenen Hastalıklarla İlgili Protein-Protein Etkileşimi (PPI) ve Merkezi Protein Tayini

Elde edilen farklı metile olmuş yukarı ve aşağı eksprese edilmiş genlerin PPI ağları, BioGRID Veritabanından (Oughtred R ve ark., 2019) elde edilen protein etkileşim verileri ile her bir hastalık için yapılandırılmıştır. PPI ağlarının görüntüleme ve topolojik analizleri Cytoscape ile gerçekleştirilmiştir (Shannon P., 2003). Merkezi proteinler, eşzamanlı olarak derece ve merkezi olma ölçütlerinin Cytohubba eklentisinin kullanılarak çift metrik yaklaşım ile tanımlanmıştır (Çe-ne CH ve ark., 2014).

2.4. İncelenen Hastalıklar ile ilgili Zenginleştirme Analizi

Seçilen hastalıklarla ilgili sinyal yolları, gen ontoloji terimleri ve ilişkili hastalıklar DAVID biyoinformatik aracı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve bu analiz sonucu p değeri <0.05 olanlar AD ve MS hastalıklarının ortak sinyal yolları vb. belirlenmiştir (Huang ve ark., 2009).

2.5. Aday Molekölü Tayini

Bağlantı Haritası 2 (Cmap 2), çalışmanın temel DEG'leri için ilaç hedefleri olarak hizmet edebilecek aday terapötik ajanlar olarak küçük moleküllerin tahmininde kullanılmıştır (Lamb ve ark. 2006). Bu araç, moleküler ajanları sağlanan yukarı / aşağı düzenlenmiş gen imzalarına benzerliklerine göre sıralamak için bir Kolmogorov-Smirnov test istatistiği kullanır. İstatistiksel anlamlılık için p değeri $<0,05$ seçilmiştir ve negatif ortalama değerlere ve negatif zenginleştirme değerlerine sahip ilk 20 molekül seçilmiştir.

3. SONUÇLAR

3.1. Alzheimer ve MS Hastalıkları ile ilgili DNA Metilasyon ve Geni Ekspresyon

Veri Eldesi

Yapılan bu çalışmada toplam 6 (GSE15222, GSE66351, GSE74486, E-MTAB-2973, GSE106648, GSE88824) yüksek verimli DNA metilasyon ve gen ekspresyon veri setlerinin (Tablo 1) ham analizi yapıldı ve bunlara ek olarak lizozomda ifade edilen genler “The Human Lysosome Gene Database” ve “Gene Set Enrichment Analysis” veri tabanlarından elde edildi.



Tablo 1: Çalışmada Kullanılan Veri Setleri

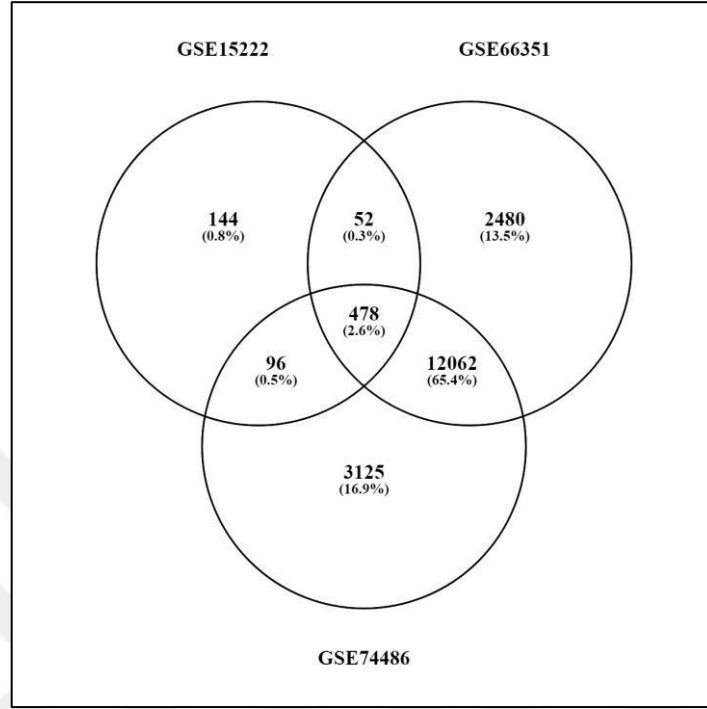
No	Hastalık	Veri Set	Platform	Örnek Tipi	Hasta-Kontrol	Açıklama	Referans
1	AD	GSE66351	GPL13534 Illumina HumanMethylation450 BeadChip	Frontal Korteks	37-26	Postmortem insan beyin dokularından sıralanmış nöronal ve nöronal olmayan (çoğunlukla glia) çekirdeklere dayanan ilk EWAS çalışması.	Gasporini G ve ark., 2018
		GSE74486	GPL13534 Illumina HumanMethylation450 BeadChip Affymetrix 500K chip for	Frontal Korteks Nöron	3-11	Yetişkin bireylerde kontrol grubu ve AD deneklerinin frontal korteksinde metilasyon profillemesi çalışması	Mendioroz M ve ark., 2015
		GSE15222	genotyping, Illumina ref-seq 8 chip for expression GPL13534	Frontal Korteks	176-40	Kontrol ve AD deneklerinin frontal kortek bölgesinden elde edilmiş gen ekspresyon çalışması	Patel H ve ark., 2019
2	MS	GSE106648	GPL13534 Illumina HumanMethylation450 BeadChip	Periferik Kan	69-72	MS hastları ve kontrol grubunun periferik kan metilasyon seviyesi	Kular L ve ark., 2018
		GSE88824	GPL13534 Illumina HumanMethylation450 BeadChip A-AGIL-28 - Agilent Whole	Periferik Kan	13-14	MS hastları ve kontrol grubunun tam kan metilasyon profili	Fox AD ve ark., 2018
		E-MTAB-2973	Human Genome Microarray 4x44K 014850 G4112F	Periferik Kan	7-7	MS hastları ve kontrol grubunun tam kan gen ekspresyonu	Almansa R, 2015

3.2. DNA Metilasyon ve Transkriptom Veri Analizi

AD ve MS hastlıkları veri setlerinin istatistiksel analizi yapılmış ve her bir veri setinden eksprese edilmiş gen ve metile edilmiş gen listeleri elde edilmiş ve her bir hastalık için ortak genler belirlenmiştir. Buna ek olarak elde edilen her bir hastalık grubu için ortak gen listeleri lizozomda ifade edilen genlerle karşılaştırılmış ve her bir hastalık için lizozomda ifade edilen genlerle ortak gen listesi oluşturulmuştur.

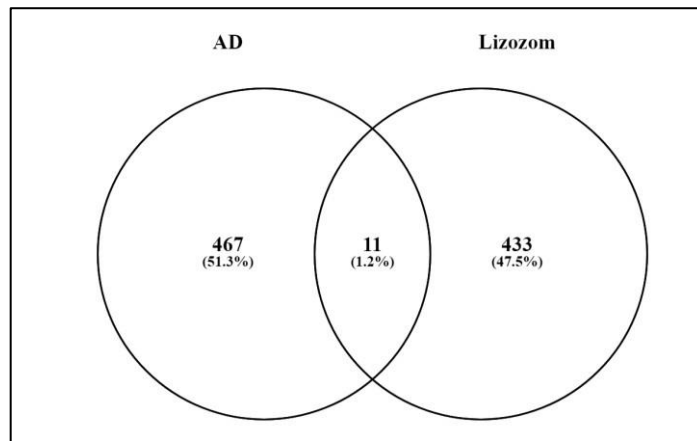
AD'ye ait veri setlerinin (GSE15222, GSE66351 ve GSE74486) analiz edilmesiyle GSE15222 verisine ait 770 eksprese edilmiş gen, GSE66351 verisine ait

15072 metile edilmiş gen ve GSE74486 verisine ait 15761 metile edilmiş toplam gen bulunmuştur ve bununla birlikte bu üç veri setinin de 478 ortak geni olduğu bulunmuştur (Şekil 1) ve toplam ortak gen listesi de (Ek 1) de gösterilmiştir.



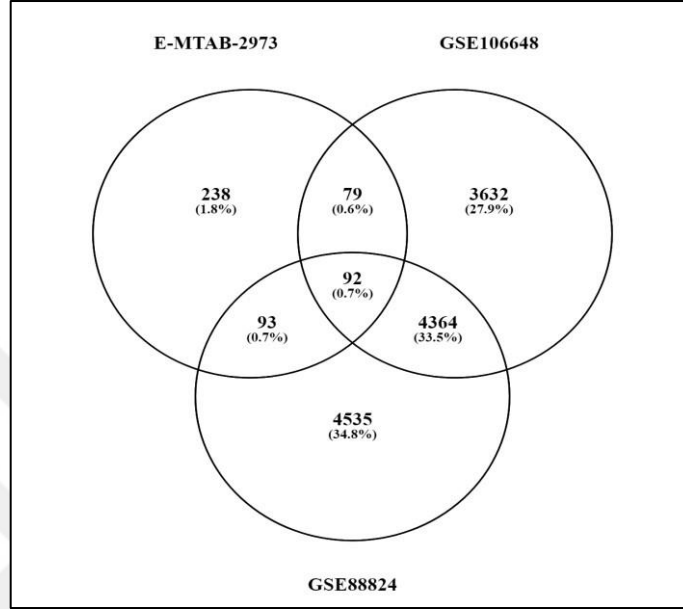
Şekil:1 AD'de Ortak Gen Sayıları

Yukarıda belirtilen AD için olan veri setlerinin ortak gen listesi lizozomda ifade edilen gen listesiyle karşılaştırılınca 11 ortak gen bulunmuş ve bu genler (Ek 2) de gösterilmiştir.



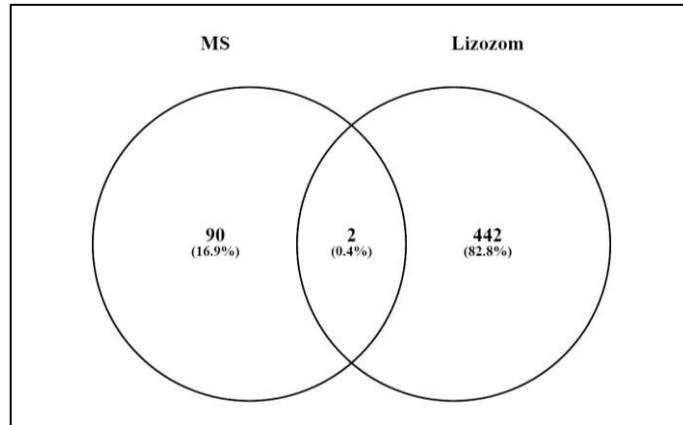
Şekil 2: AD'de Lizozom da Eksprese ve Metile olan Ortak Gen Sayıları

MS'e ait veri setlerinin (E-MTAB-2973, GSE106648 ve GSE88824) analiz edilmesiyle E-MTAB-2973 verisine ait 502 eksprese edilmiş gen, GSE106648 verisine ait 8167 metile edilmiş gen ve GSE88824 verisine ait 9084 metile edilmiş toplam gen bulunmuştur. Bu üç veri setinin de 92 ortak geni olduğu bulunmuş ve Şekil 3'te gösterilmiştir. Tespit edilen bu ortak gen listesi de (Ek 3) te vermiştir.



Şekil 3: MS'te Ortak Gen Sayıları

MS için kullanılan veri setlerinin lizozomda ifade edilen genlerle karşılaştırıldığında 2 tane ortak gen bulunmuş ve Şekil 4'te gösterilmiştir. Bulunan bu ortak genler (Ek 4) te verilmiştir.

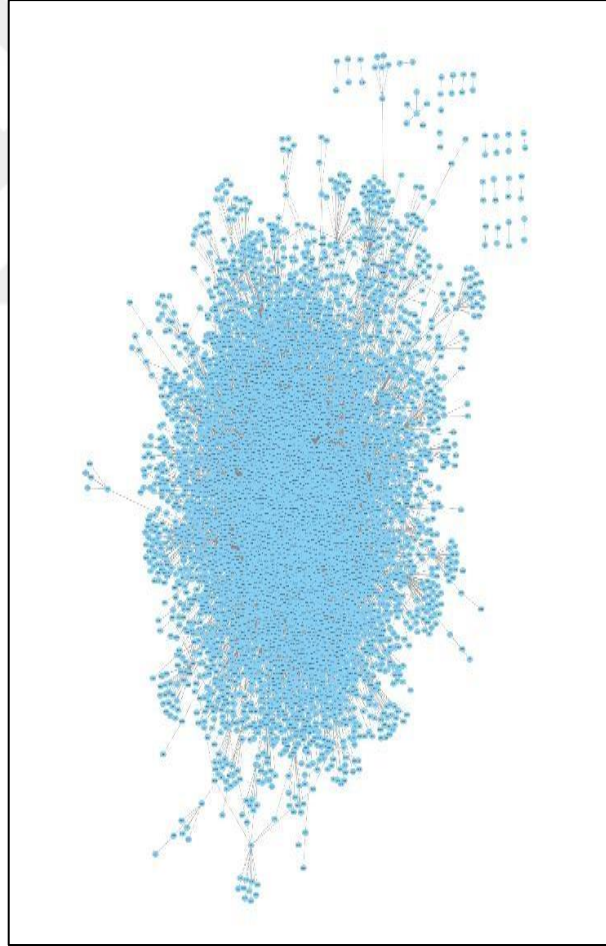


Şekil 4: MS'te Lizozom da Eksprese ve Metile olan Ortak Gen Sayıları

3.3. İncelenen Hastalıklarla İlgili Protein-Protein Etkileşimi (PPI) ve Merkezi Protein Tayini

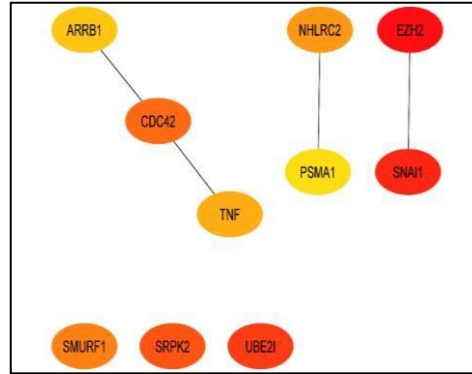
AD ve MS için elde edilen veri setlerinden metile olmuş, yukarı ve aşağı eksprese edilen genler ve aynı zaman bu elde edilen gen listesinin lizozomda ifade edilen genlerle karşılaştırılarak belirlenen ortak genlerden elde edilen protein protein etkileşimleri (PPI) yapılandırılmıştır. Cytoscape ile görüntüleme ve topolojik analizi yapılmış ve Cytohubba eklentisiyle merkezi proteinler derece ve merkezi olma ölçütü çift metrik yaklaşımla tanımlanmıştır.

AD için PPI etkileşimi oluşturulmuştur. Bu ağda sekiz merkezi protein (EZH2, SNAI1, UBE2I, SRPK2, CDC42, SMURF1, NHLRC2, TNF) bulunmuştur ve bu ağ Şekil 5'te gösterilmiştir.

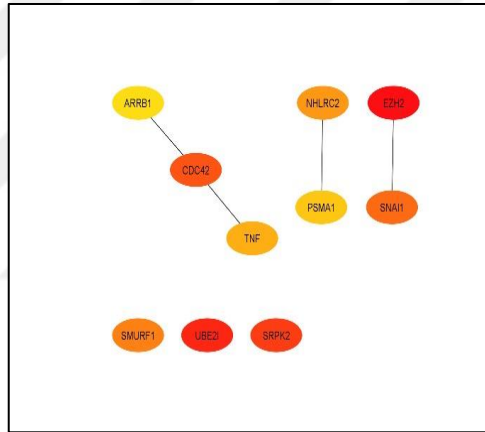


Şekil 5: AD İçin PPI Etkileşim Ağı

AD için merkezi proteinlerin, derece olma ölçütü kırmızı renkten sarı renge doğru Şekil 6'da ve merkezi olma ölçütü kırmızı renkten sarı renge doğru (Şekil 7)'de gösterilmiştir.

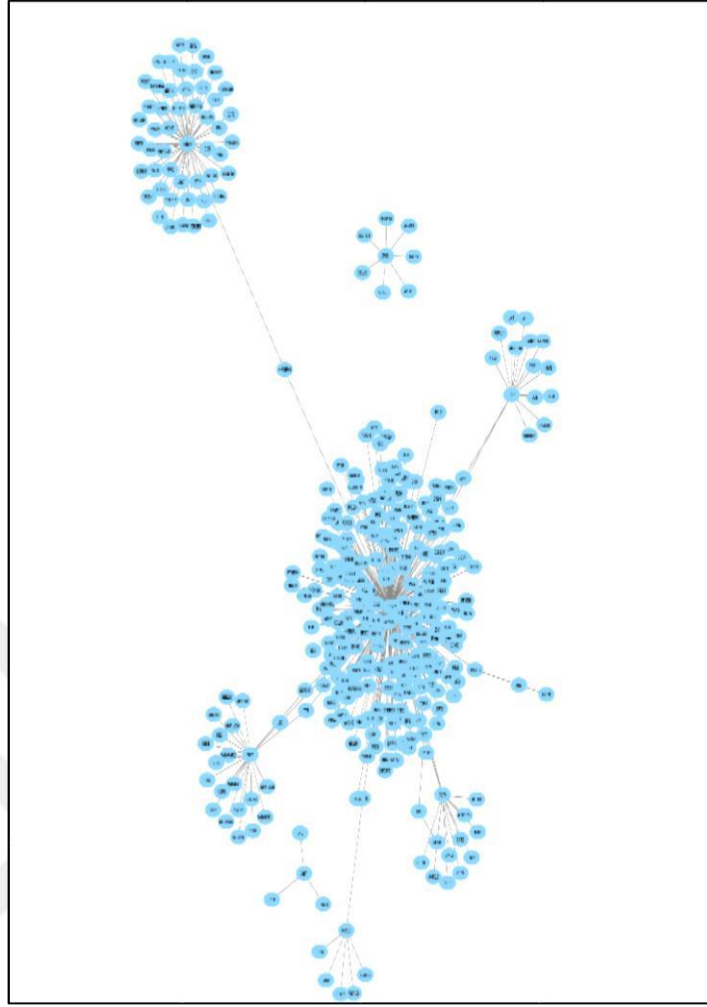


Şekil 6: Derece Ölçütüne Göre AD Merkezi Proteinleri



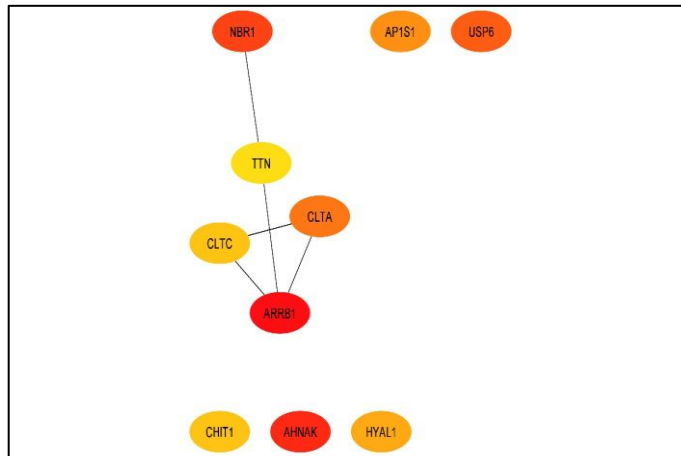
Şekil 7: Merkezi Olma Ölçütüne Göre AD Merkezi Proteinleri

AD için belirlenen ortak genlerin lizozomda ifade edilen genlerle karşılaştırılarak elde edilen ortak genlerin PPI ağı oluşturulmuştur. Bu ağda sekiz merkezi protein (ARRB1, AHNAK, NBR1, USP6, CLTA, AP1S1, CHIT1, HNRNPH1) bulunmuştur ve bu ağ Şekil 8'de gösterilmiştir.

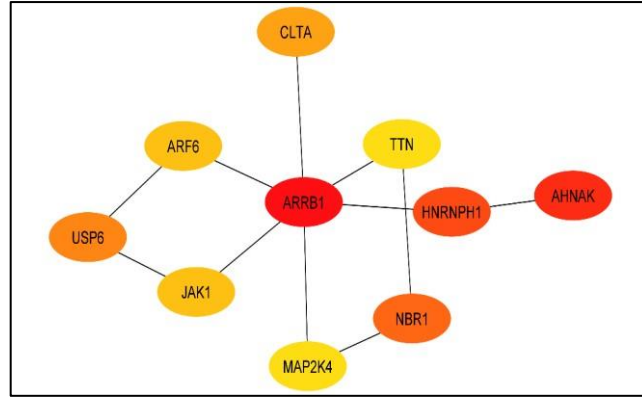


Şekil 8: AD ve Lizozomda İfade Edilen Ortak Genlerin PPI Etkileşim Ağı

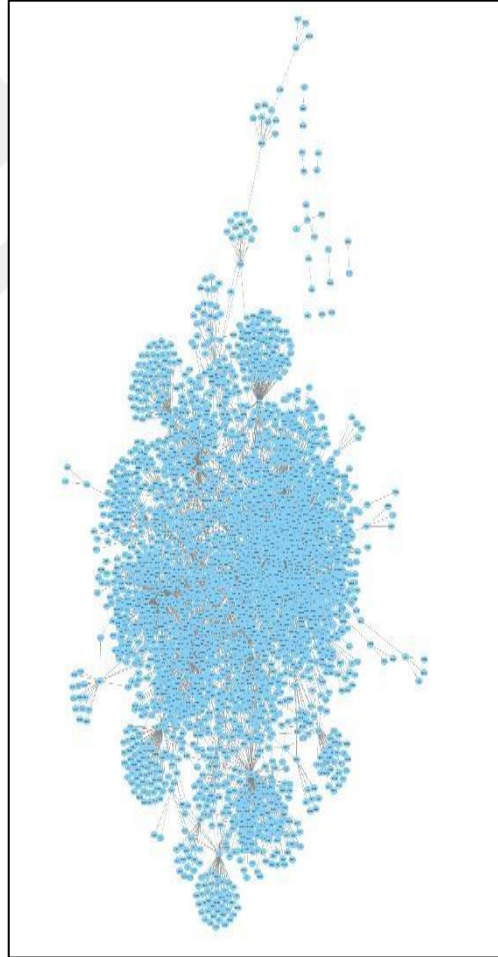
AD ve lizozomda ifade edilen ortak genlerin merkezi protein derece olma ölçütü kırmızı renkten sarı renge doğru Şekil 9’da ve merkezi olma ölçütü Şekil 10’da gösterilmiştir.



Şekil 9: Derece Olma Ölçütüne Göre AD ve Lizozomda İfade Edilen Ortak Genlerin Merkezi Proteinleri



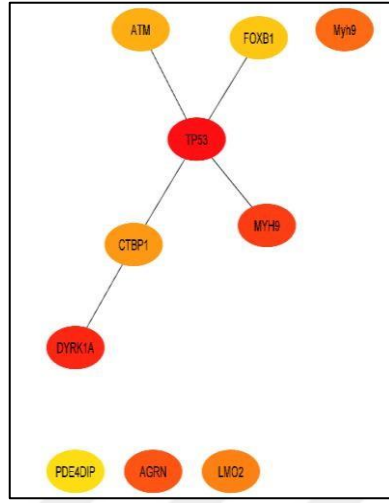
Şekil 10: Merkezi Olma Ölçütüne Göre AD ve Lizozomda İfade Edilen Ortak Genlerin Merkezi Proteinleri



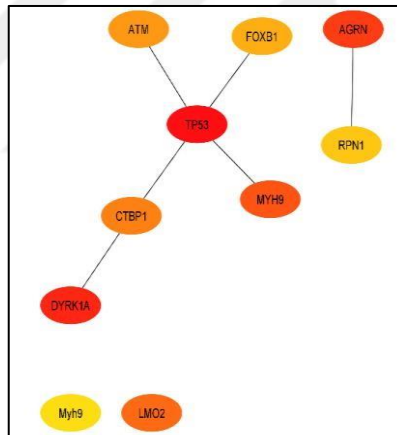
Şekil 11: MS İçin PPI Etkileşim Ağı

MS için PPI ağı oluşturulmuştur. Bu ağda yedi merkezi protein (TP53, DYRK1A, MYH9, AGRN, LMO2, CTBP1, ATM) bulunmuştur ve bu ağ Şekil 11’de gösterilmiştir.

MS için merkezi proteinlerin, derece olma ölçütü kırmızı renkten sarı renge doğru Şekil 12’da ve merkezi olma ölçütü kırmızı renkten sarı renge doğru Şekil 13’de gösterilmiştir.

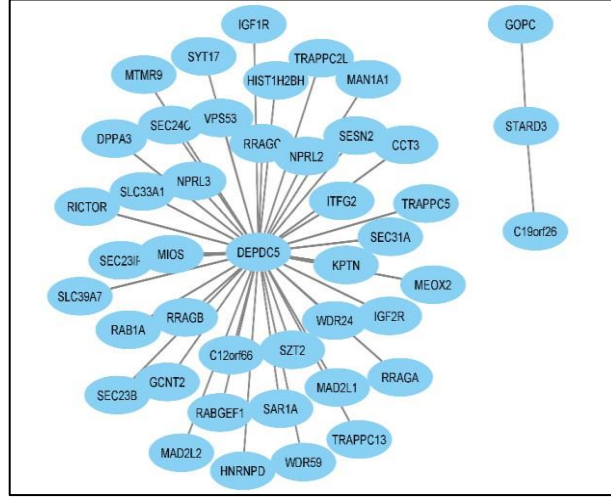


Şekil 12: Derece Ölçütüne Göre MS Merkezi Proteinleri



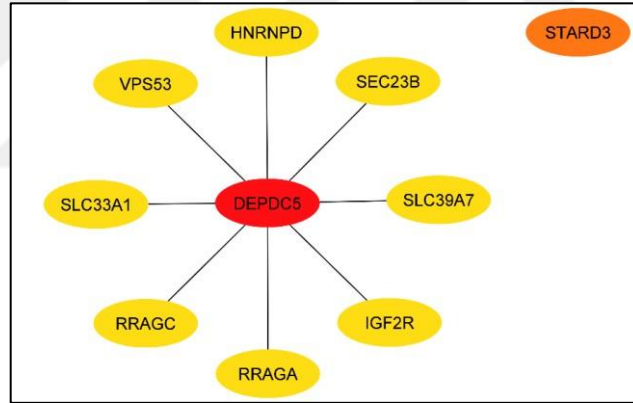
Şekil 13. Merkezi Olma Ölçütüne Göre MS Merkezi Proteinleri

MS için belirlenen ortak genlerin lizozomda ifade edilen genlerle karşılaştırılarak elde edilen ortak genlerin PPI etkileşim ağı oluşturulmuştur. Bu ağda iki merkezi protein (DEPDC5, STARD3) bulunmuştur ve bu ağ Şekil 14’de gösterilmiştir.

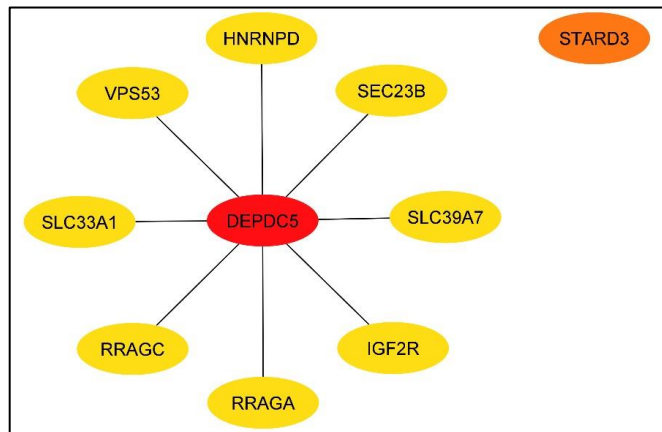


Şekil 14: MS ve Lizozomda İfade Edilen Ortak Genlerin PPI Etkileşim Ağı

MS ve lizozomda ifade edilen ortak genlerin merkezi protein derece olma ölçütü kırmızı renkten sarı renge doğru Şekil 15'te ve merkezi olma ölçütü Şekil 16'da gösterilmiştir.



Şekil 15: Derece Ölçütüne Göre MS ve Lizozomda İfade Edilen Ortak Genlerin Merkezi Proteinleri



Şekil 16: Merkezi Olma Ölçütüne Göre MS ve Lizozomda İfade Edilen Ortak Genlerin Merkezi Proteinleri

Oluşturulan dört PPI ağında AD ve MS için ortak bir merkezi protein bulunamamıştır. Bu dört çalışma gurubundaki merkezi proteinler, bunların etkileşim sayıları, yukarı regüle olanlar (↑) ve aşağı regüle olanlar (↓) Tablo 2’de gösterilmiştir.

Bulunan merkezi proteinin işlevleri Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 2: Merkezi Proteinlerin Etkileşim Sayıları

AD	Etkileşim	AD ve Lizozom Ortak Genleri	Etkileşim	MS	Etkileşim	MS ve Lizozom Ortak Genleri	Etkileşim
EZH2 ↑	683	ARRB1 ↑	231	TP53 ↑	1083	DEPDC5↓	40
SNAI1 ↑	476	AHNAK↑	50	DYRK1A↓	355	STARD3↑	2
UBE2I ↑	450	NBR1 ↑	22	MYH9 ↓	237		
SRPK2 ↑	445	USP6 ↓	15	AGRN ↑	196		
CDC42 ↓	439	CLTA ↓	14	LMO2↑	182		
SMURF↑	404	AP1S1↓	7	CTBP1↑	172		
NHLRC2↓	331	CHIT1 ↑	3	ATM↓	167		
TNF ↑	259	HNRNPH2↑	2				

Tablo 3: Merkezi Proteinlerin İşlevleri

Merkezi Proteinler	Açıklama
AGRN	PcG ailesi üyesidir ve transkripsiyonel baskıcı durumun korunmasını sağlayan protein kompleksini oluşturur. Yapısal iskele proteindir ve kan-beyin bariyeri oluşumu, hücre yapısı ve göçü, kardiyak kalsiyum kanalı regülasyonu ve tümör metastazı gibi çok çeşitli işlemlerde rol oynayabilir.
AHNAK	
AP1S1	Bu gen tarafından kodlanan protein, klatrini kaplı keseciklerde reseptörlere bağlayan klattrin kaplama birleştirme kompleksinin bir parçasıdır.

	Arestin / beta-arrestin protein ailesinin üyelerinin, G-protein-bağlı reseptörlerin agonist aracılı duyarsızlaşmasına katıldıkları, hormonlar, nörotransmitterler veya duyuşal sinyaller gibi uyarılara karşı hücreşel tepkilerin spesifik olarak azalmasına neden oldukları düşünölmektedir.
ARRB1	
	Fosforile olan önemli bir hücre döngüsü kontrol noktası kinazıdır ve P53, BRCA1, CHK2, RAD17, RAD9 NBS1 düzenleyicisidir.
ATM	
	Bu gen tarafından kodlanan protein, hücre morfolojisi, göç, endositoz ve hücre döngüsü ilerlemesi dahil olmak üzere çeşitli hücreşel fonksiyonları kontrol eden sinyal yollarını düzenler.
CDC42	
CHIT1	Bu enzim, kitin içeren patojenlerin degradasyonunda rol oynar.
	Reseptör aracılı endositoz sırasında spesifik makromolekülleri hapseden kaplanmış çukurların ve veziküllerin kafes tipi sitoplazmik yüzünün ana yapısal bileşeni olarak işlev görür.
CLTA	
	Bu gen, adenovirüs E1A proteinlerinin C terminaline bağlanan bir proteini kodlar. Bu fosfoprotein, transkripsiyonel bir baskılayıcıdır ve hücreşel proliferasyon sırasında bir rol oynayabilir.
CTBP1	
	G-protein sinyal yollarında yer alan IML1 protein ailesinin bir üyesini kodlar. Rapamisin kompleksi 1 (mTORC1) yolunun mekanik hedefi, besinlerin mevcudiyetini algılayarak hücre büyümesini düzenler.
DEPDC5	
	Serin / treonin ve tirozin kalıntıları üzerindeki otofosforilasyonunu katalize eder. Hücre çoğalmasını düzenleyen bir sinyal yolağında önemli bir rol oynayabilir ve beyin gelişiminde rol oynayabilir.
DYRK1A	
	PcG ailesi üyesidir ve transkripsiyonel baskıcı durumun korunmasını sağlayan protein kompleksini oluşturur.
EZH2	
	Her yerde eksprese edilen heterojen nükleer ribonükleoproteinlerin (hnRNP'ler) bir alt ailesinin bir üyesini kodlar. HnRNP'ler, heterojen nükleer RNA ile kompleks oluşturan RNA bağlayıcı proteinlerdir. Bu proteinler, çekirdekdeki pre-mRNA'larla ilişkilidir ve mRNA öncesi işlemeyi ve mRNA metabolizması ve taşınmasının diğer yönlerini etkilediği görölmektedir.
HNRNPH1	
	LMO2 proteini, hematopoietik gelişimde merkezi ve önemli bir role sahiptir ve yüksek oranda korunur.
LMO2	
MYH9	Geleneksel bir kas olmayan miyozini kodlar
	Her yerde bulunan otofajik substratlar ile hücre içi inklüzyonlar oluşturarak peroksizomların seçici otofajik degradasyonu için spesifik bir otofaji reseptörü olarak işlev görür.
NBR1	
NHLRC2	NHLRC2- 2 içeren NHL tekrarı
	SMAD proteinleri için spesifik olan bir ubiquitin ligazı kodlar ve bu protein, hücre hareketliliğinin, hücre sinyalleşmesinin ve hücre polaritesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar.
SMURF1	
	Mezoderm içindeki ektodermal genlerin ekspresyonunu azaltan bir çinko parmak transkripsiyonel baskılayıcıdır.
SNAI1	

Serin / arginin alan içeren proteinleri fosforile eden ve nöronlarda net olmayan fonksiyonla pre-mRNA eklemesine aracılık eden hücre döngüsü regüle edilmiş bir kinazdır.

SRPK2

STARD3

Endozomların zarlarında lokalize olur ve kolesterolün ihraç edilmesine dahil olabilir.

Çok işlevli bir proinflamatuvar sitokini kodlar ve hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptoz, lipid metabolizması ve pıhtılaşma dâhil olmak üzere geniş bir biyolojik süreç yelpazesinin düzenlenmesinde rol oynar.

TNF

Transkripsiyonel aktivasyon, DNA bağlanması ve oligomerizasyon alanlarını içeren bir tümör baskılayıcı proteini kodlar. Kodlanmış protein, hedef genlerin ekspresyonunu düzenlemek için çeşitli hücresel streslere yanıt verir, böylece hücre döngüsü durmasını, apoptozu, yaşlanmayı, DNA onarımını veya metabolizmadaki değişiklikleri indükler.

TP53

UBE2I

E2 ubiquitin-konjüge edici enzim ailesinin bir üyesini kodlar.

USP6

Ubikuitine özgü peptidaz

3.4. İncelenen Hastalıklar ile ilgili Zenginleştirme Analizi

Bu çalışmada belirtilen hastalıkların ortak gen listelerinde zenginleştirme analizi yapılarak sinyal yolları ve ilişkili olduğu hastalıklar bulunmuştur. AD için GSE15222, GSE66351, GSE74486 veri setlerinden MS için E-MTAB-2973, GSE106648, GSE88824 veri setlerinden elde edilen ortak genler KEGG (Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi) veri tabanı kullanılarak ve $p < 0.05$ değeri kabul edilerek ortak sinyal yolları belirlenmiştir. Belirlenen bu sinyal yolları ve p-Değerleri Tablo 4 ve Tablo 5'te gösterilmiş ve iki hastalık için ortak bir sinyal yolağı bulunamamıştır. Aynı veri setlerinin lizozomda bulunan genlerle karşılaştırılıp elde edilen ortak genlerin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde bir sinyal yolağı bulunamamıştır.

Tablo 4: AD İçin Ortak Sinyal Yolları

Sinyal Yolağı	P-Değeri
hsa04010 MAPK Sinyal Yolağı	6.64E-04
hsa04080 Nöroaktif Ligand-Reseptör Etkileşimi	0.0018
hsa04015 Rap1 Sinyal Yolağı	0.0021
hsa04360 Akson Rehberliği	0.0022
hsa05033 Nikotin Bağlılığı	0.0048
hsa05218 Melanom	0.0139
hsa04660 T-Hücre Sinyal Yolağı	0.0214
hsa04380 Osteoklast Farklılaşması	0.0298

hsa05322 Sistemik Lupus Eritematoz	0.0334
hsa05412 Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati (ARVC)	0.0385
hsa05032 Morfin Bağımlılığı	0.0412

Tablo 5: MS İçin Ortak Sinyal Yolakları

Sinyal Yolağı	P-Değeri
hsa05202 Kanserde Transkripsiyonel Yanlış Düzenlenme	3.14E-04
hsa04151 PI3K-Akt Sinyal Yolağı	0.0438

AD için GSE15222, GSE66351, GSE74486 veri setlerinden MS için E-MTAB2973, GSE106648, GSE88824 veri setlerinden elde edilen ortak genler DAVID Biyoinformatik aracında GAD DISEASE (Hastalık Sayısı) kullanılarak ve $p < 0.05$ değeri kabul edilerek hastalık sayıları ve isimleri belirlenmiştir. AD için toplamda 76 tane ilişkili hastalık olabileceği yapılan analizde gösterilmiş ve bu 76 hastalık içinde MS hastalığı tespit edilmiştir. MS için toplamda 50 tane ilişkili olabilecek hastalık tespit edilmiştir. İki hastalık grubu için altı ortak ilişkili hastalık (Kardiyovasküler hastalıklar, Ödem, Rosiglitazone, Şizofreni, İnme, Tip 2 Diyabet Mellitus) belirlenmiştir ve bunlar Tablo 6'da kalın renkte gösterilmiştir. AD'nin ilişkili olduğu hastalıklar için MS bulunmuştur ve Tablo 6'da kalın ve altı çizili yazı stili ile gösterilmiştir. Aynı veri setlerinin lizozomda bulunan genlerle karşılaştırılıp elde edilen ortak genlerin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde bir ilişkili hastalık bulunamamıştır.

Tablo 6: AD ve MS İçin İlişkili Olabilecek Ortak Hastalıklar

AD		MS	
Hastalık İsimleri	P-Değeri	Hastalık İsimleri	P-Değeri
Adiponektin	1.26E-07	Apopleksi	0.0489
Ağrı, Postoperatif	0.0334	Aşırı duyarlılık	0.0117
Alkol bağımlılığı	3.77E-06	Behçet hastalığı	0.0197
Alkol kötüye kullanımı	2.25E-06	Beyin kanaması	0.0489
Alkol tüketimi	2.30E-06	Beyin Neoplazmaları	0.0403
Alkol yoksunluğu	8.38E-05	Böbrek Yetmezliği, Kronik	0.0378

Alkolizm	1.81E-04	Bronşektazi	0.0403
Alzheimer hastalığı	2.20E-04	Dang hastalığı	0.0117
Ani Bebek Ölümü	0.0470284	Diyabetik nefropati	0.0297
Artrit, Psoriatik	7.48E-04	Diyabetik Nefropatiler	0.0290
Artrit, Romatoid	8.33E-04	DNA Hasarı	0.0290
Astım	9.03E-04	Doğum ağırlığı	0.0332
Beyin İskemisi	0.0031	Ekinokokkoz	0.0232
Bipolar bozukluk	0.002	Glioma	0.0403
Psikiyatrik bozukluk	0.0390	İdrar taşı	0.0459
Bronşiolit, Viral	0.0037	İnflamatuvar ürogenital hastalık	0.0117
Bulimia	0.0058	İnme	0.0489
C-reaktif protein	0.0115	İnterferon yanıtı	0.0232
DEHB	1.16E-07	Kafa İçi Kanamalar	0.0489
Dev hücreli arterit	0.0137	Kardiyovasküler hastalıklar	0.0347
Dikkat eksikliği bozukluğu	0.0011	Karsinom, Papiller	0.0290
Diş Anormallikleri	0.01044	Kistik fibrozis	0.0468
Diyabetik Retinopati	0.01181	Kromozom anormallığı	0.0290
Duygudurum bozuklukları	0.0224	Kromozom Sapmaları	0.0289
Epilepsi	0.0135	Kronik böbrek yetmezliği	0.0378
Eroin kötüye kullanımı	0.0154	Kronik Lenfositik Lösemi	0.0290
Esrar İstismarı	0.0198	Lösemi	0.0332
Greft ve Konak Hastalığı	0.0139	Lösemi, Kronik, B Hücreli	0.0290
Hematolojik Neoplazmalar	0.0137	Lösemi, Myeloid, Akut	0.0332
Hemoglobinler	0.0149	Lupus Eritematozus, Sistemik	0.0122
Hiperkolesterolemi	0.0178	Menenjiyom	0.0403
Hücre Yapışma Molekülleri	0.0071	Meningeal Neoplazmalar	0.0347
İltihap	0.0181	Metabolik Sendrom X	0.0347
İnme	0.0030	Multiple skleroz; IgA nefropati	0.0290
İntihar	0.0483	Neoplazmalar, Radyasyona Bağlı	0.0290
Kardiyovasküler hastalıklar	0.0059	Ödem	0.0257
		Öncü Hücreli Lenfoblastik Lösemi-	
Karotis Arter Hastalıkları	0.0066	Lenfoma	0.0332
Kemik mineral yoğunluğu	0.0029	Papillomavirüs Enfeksiyonları	0.0403
Kilo almak	0.0499	Romatizmal eklem iltihabı	0.0403
Kireçlenme	0.0331	Rosiglitazone	0.0257
Kişilik	0.0366	Servikal İntraepitelyal Neoplazi	0.0012
Koroner arter hastalığı	0.0115	Şizofreni	0.0159
LDLC seviyeleri	0.0178	Skleroz, sistemik	0.0208
Lenfödem	0.0188	Subaraknoid hemoraji	0.0489

Madde Kaynaklı Psikozlar	0.0198	Tip 1 Diyabet	0.0249
Miyokardiyal enfarktüs	0.0262	Tip 2 Diyabet Mellitus	0.0290
MS	0.0235	Tiroid Neoplazileri	0.0290
Neoplazma Nüksü, Lokal	0.0139	Uterin Servikal Neoplazmalar	0.0030
Nikotin bağımlılığı	0.0312	Yükseklik	0.0114
Nöroblastom	0.0263		
Nötrofiller	0.0277		
Obezite	0.0317		
Ödem	0.0493		
Oküler Fizyolojik Olaylar	0.0317		
Otizm	0.0015		
Paratifoid feber tifo ateşi	0.0347		
Parkinson hastalığı	0.0351		
Prostat kanseri	0.0366		
Psoriatik artropati	7.48E-04		
Refleks Sempatik Distrofi	0.0334		
Respiratuvar Sinsityal Virüs			
Enfeksiyonları	0.0011		
Respiratuvar Sinsityal Virüs			
Enfeksiyonları	0.0037		
Rosiglitazone	0.0493		
Sedef hastalığı	7.48E-04		
Sigara içmek	0.0394		
Siroz	0.0079		
Sıtma, Falciparum	0.0195		
Şizofreni	0.0375		
Solunum sinsityal virüs			
bronşiyolit	0.0375		
Tip 2 Diyabet Mellitus	0.0493		
Tütün Kullanım Bozukluğu	0.0492		
Vücut ağırlığı	0.0024		
Vücut kitle indeksi	0.0020		
Yarıçap Kırıkları	0.0334		
Yarık dudak	0.0099		

3.5. Aday Molekölü Tayini

Her bir hastalık grubu için belirlenen ortak genlerden Cmap kullanılarak $p < 0.05$ olan ve negatif ortalama değeri olanlar kabul edilerek aday terapötik ajanlar olarak küçük moleküllerin tahmininde bulunuldu. AD için bulunan 18 aday ajan ve MS için belirlenen ilk 20 ajan ve p-değeri Tablo 7’de gösterilmiştir. Her iki hastalık için ortak bir terapötik ajan tespit edilemedi ve ayrıca veri setleri lizozomdaki genlerle karşılaştırılarak elde edilen ortak genler için istatikselsel olarak anlamlı aday terapötik ajan bulunamadı.

Tablo 7: AD ve MS İçin Aday Terapötik Ajanlar

AD			MS		
Aday Ajan	Ortalama Değer	P-Değeri	Aday Ajan	Ortalama Değer	P-Değeri
proscillaridin	-0.53000	0.0117	pentoxyverine	-0.694	0.0066
STOCK1N-35874	-0.52900	0.0282	pyrazinamide	-0.670	0.0010
telenzepine	-0.47800	0.0180	omeprazole	-0.666	0.0006
flucloxacillin	-0.45600	0.0210	tyloxapol	-0.664	0.0121
butamben	-0.43900	0.0287	liothyronine	-0.650	0.0057
acetoexamide	-0.42500	0.0033	8-azaguanine	-0.643	0.0007
GW-8510	-0.41200	0.0467	parthenolide	-0.618	0.0049
F0447-0125	-0.38100	0.0021	Prestwick-860	-0.602	0.0031
strophanthidin	-0.36500	0.0335	alexidine	-0.594	0.0153
flutamide	-0.35000	0.0185	idazoxan	-0.593	0.0041
lomustine	-0.32200	0.0267	chloramphenicol	-0.591	0.0222
rifampicin	-0.31900	0.0161	norcyclobenzaprine	-0.586	0.0187
isoniazid	-0.29800	0.0171	demeclocycline	-0.582	0.0005
PHA-00745360	-0.28600	0.0440	calcium pantothenate	-0.576	0.0158
dacarbazine	-0.28200	0.0427	xylozine	-0.563	0.0098
methotrexate	-0.24900	0.0045	bephenium hydroxynaphthoate	-0.557	0.0061
ricinine	-0.24000	0.0299	proxiphylline	-0.549	0.0482
sulfabenzamide	-0.22600	0.0430	torasemide	-0.542	0.0139
			butyl hydroxybenzoate	-0.540	0.0066
			solasodine	-0.538	0.0173

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada AD ve MS arasındaki ortak genetik mekanizması araştırılmıştır. Bu sebeple ilk olarak Gen Ekspresyon Omnibus'tan DNA metilasyon ve gen ekspresyon verileri elde edilmiş ve istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Elde edilen veri setlerinden her bir hastalık için ortak genler belirlenmiştir. Daha sonra protein-protein etkileşimi ağı kurulmuş ve merkezi proteinler merkezi olma ölçütü ve derece olma ölçütü ile belirlenmiştir. Yapılan zenginleştirme analiziyle de her bir hastalık grubunun ilişkili olabileceği hastalıklar ve sinyal yolları bulunmuştur. Son olarak da ilaç hedefleri olarak hizmet edebilecek aday terapötik ajanlar olarak küçük moleküllerin tahmininde bulunulmuştur.

Bu iki hastalık grubunda ortak merkezi protein ve ortak bir sinyal yolağı bulunmazken AD'nin ilişkili olabileceği hastalıklar içinde MS tespit edilmiştir.

EZH2 histon H3'ün (H3K27me3) lizin 27'sine üç metil grubu ekleyen bir histon metiltransferazdır. EZH2'nin ATM tarafından fosforilasyonu bozunmaya işaret eder ve böylece normal hücrelerde seviyelerini düşük tutar. ATM'nin yokluğunda fosforile olmayan EZH2 birikir ve H3K27me3 seviyeleri artar. ATM sinyallemesinin kaybının AD'ye özgü bir fenomen olabileceği düşündürmektedir (Shen ve ark., 2016). ATM proteinini inaktive eden ve/veya destabilize eden gen mutasyonları, serebellar dejenerasyon, demiyelinizasyon, progresif ataksi, immün yetmezlik ve T hücresi reseptörünün anormal VDJ antikor rekombinasyonu, okülokütan telanjiektazi, büyüme geriliği, yaşlanma ile karakterize resesif ve pleiotropik AT fenotipine yol açar. Hem ATM hem de P53 bağışıklık, hücre döngüsü kontrolü, apoptoz ve tümör baskılamasında iyi belirlenmiş rollere sahiptir. (Clarke ve ark., 2002).

Kanda dolaşan UBE2'nin mRNA spesifik ekspresyonu, AD hastaları için gerekli olabilir ve yüksek özgüllükle hızlı tanı veya prognoza katkıda bulunabilir (Lim ve Joo, 2020).

SRPK2'nin anormal aktivasyonu AD patolojilerini koordine eden kusurlu hücre döngüsü mekanizmasını nöronal hücre ölümüne bağlayan çok sayıda substratı fosforile edebilir. Küçük moleküler inhibitör tarafından SRPK2 yıkıcı nörodejeneratif hastalık için yenilikçi bir terapötik tedavi sağlayabilir (Wang ve ark., 2017).

CDC42'nin öğrenme ve hafıza için çok önemli olduğu bilinmektedir. Ekspresyon seviyeleri farklı beyin bölgelerinde farklılıklar göstermektedir. Korteks içinde CDC42 ekspresyonu yaşla birlikte büyük ölçüde artarken, hipokampusta azalır. CDC42'nin işlevi ayrıca GTP bağlanması gibi çeviri sonrası değişikliklere de bağlıdır. CDC42'nin iki ekleme varyantı vardır. Kanonik prenil edilmiş izoform (CCD42-prenil) baskın ekleme varyantıdır. Çeşitli hücre çizgilerinde ve beyincikte geniş ölçüde eksprese edilir. Karşılaştırıldığında beyne özgü izoform (CDC42-palm), hipokampustaki ekleme varyantıdır ve esas olarak dendritik filopodi ve dikenlerin oluşumunda rol oynar. CDC42 hipokampus ile hafızayı ve duyguyu yöneten prefrontal korteks arasındaki etkileşimde anahtar unsur olabilir (Xu ve ark., 2018).

TNF, merkezi sinir sistemindeki çok sayıda fizyolojik süreci kontrol eder. Birçok çalışma merkezi sinir sisteminde TNF sinyalleşmesine artan sayıda fizyolojik ve zararlı fonksiyonlar belirlenmiştir. AD biyolojik sıvılarında yüksek seviyede TNF- α tanımlanmıştır. Nörodejeneratif bozukluklar, kronik merkezi inflamasyon ile ilişkilidir. TNF- α , anti-inflamatuar sitokinler tarafından dengelenmediğinde kronik inflamasyon gelişimine katılabilen IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır. TNF- α 'nın tau hiperfosforilasyonundaki rolü ve ilgili moleküler yollar hakkında çok daha az şey bilinmektedir, ancak son in vivo veriler bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir (Decourt ve ark., 2018). β -arrestin1'in (ARRB1) otofajinin aktivasyonunda rol oynadığı ve iskemik stres sırasında nöroprotektif bir rol sergilediği bildirilmiştir. ARRB1 ve ARRB2'nin yukarı regülasyonunun, otofajinin indüksiyonu ile ilişkilidir. Elde edilen bulgular, ARRB1'in otofagozom oluşumunun düzenlenmesinde nöronal hasara karşı nöroprotektif bir rolünü desteklemektedir (Liu ve ark., 2017).

AHNAK'ın gelişmekte olan ve yetişkin periferik sinir sisteminde önemli bir rol oynadığını, özellikle Schwann hücrelerinin hücre matriks temaslarının kurulması sırasında bunların son morfolojik farklılaşması, aksonların miyelinasyonu ve miyelin bakımı için bir ön koşul olduğunu göstermiştir (Salim, 2009). Gelişim, nöronal plastisite ve nöro-re- / de-jenerasyon olayları sırasındaki miyelinasyon süreçlerinde AHNAK'ın önemli rolünü ortaya koymuştur; AD'de tau lezyonlarının gelişimi, erken ve geç olgunlaşan oligodendrositler arasındaki farklılıklara ve insan beyнинin geç gelişen kısımlarının istisnai olarak uzatılmış miyelinasyonuna kadar izlenebilir olduğundan AHNAK, gelecekteki araştırmalar için çok önemli hale gelir (Manavalan ve ark., 2013).

Memeli hücrelerinde, NBR1 ve SQSTM1 / p62'nin peksofaji için otofaji reseptörleri olduğu bildirilmektedir. Bu reseptörler, iki benzer fonksiyonel alanı paylaşır. SQSTM1, peksofajide önemli bir rol oynasa da NBR1 yeterli olduğunda peksofaji için gerekli değildir. Bununla birlikte, SQSTM1, NBR1 ile bağlanarak NBR1 aracılı peksofajinin etkinliğini artırabilir. NBR1 yukarı regülasyonunun, peroksizomları toplayarak ve lizozomlar tarafından tanınacak bir "beni gör" sinyali olarak hareket ederek peksofajiyi desteklediği bildirilmektedir. Aggregafaji SQSTM / p62, NBR1, histon deasetilaz 6 (HDAC6) ve ALFY (otofajiye bağlı FYVE alanı içeren protein) gibi adaptörlerin işlevlerine bağlıdır. Yanlış katlanmış proteinlerin aynı anda katlanması, protein agregalarının agregat tarafından tanınması ve parçalanmasında önemli bir araçtır. Aggregafaji bozukluğunun AD'nin kritik bir mekanizması olduğu bildirilmiştir. otofaji-lizozom yolunun, A β klirensi için önemli bir nokta olarak altı çizilmiştir. Artan kanıtlar, AD'nin erken evrelerinde (nörofibriler yumaklar veya Amiloid- β proteinlerinin birikimi olmaksızın) otofaji-lizozomal sistemde işlev bozukluğu olduğunu ve dolayısıyla normal otofajinin sürdürülmesinin AD tedavisinde umut verici bir rejim olarak kabul edildiğini göstermektedir (Xu ve ark., 2021)

Genomik USP6 lokusu, genomik yeniden düzenleme ve bunun sonucunda USP6 ekspresyonunun aşağı regülasyonunun muhtemelen zihinsel bozulmaya ve zihinsel gerilik ve otizm spektrum bozukluğu gibi sosyal davranışta anormalliklere yol açtığı sık kromozomal kırılma ve translokasyon olaylarına eğilimlidir. NMDAR'a bağlı kalsiyum sinyal yollarının uyarılması, AMPA reseptörlerinin (AMPAR'lar) yeniden dağıtılmasına yol açar ve bu da fizyolojik temeli oluşturan uzun vadeli güçlendirme (LTP) veya uzun süreli depresyon (LTD) gibi öğrenme ve hafıza ile ilgili sinaptik değişikliklere neden olur. (Zeng ve ark., 2019).

Kitinaz enzim aktivitesinin ve stathmin protein seviyesinin AD'nin biyobelirteçlerini temsil ettiğini göstermektedir. Bu markör proteinlerin AD'li hastaların beynindeki DNA hasarı birikimiyle bağlantısı ve bunun AD gelişimindeki fonksiyonel rolü ilerideki çalışmalarda değerlendirilmelidir (Rudolph ve ark., 2012).

TP53, geniş bir hedef gen repertuarına sahip önemli bir transkripsiyon faktörü olan P53'ü kodlar. Proinflamatuvar sitokinler P53'ü indükleyebilir ve P53 aracılı apoptozun artmasında rol oynar. Nöronlarda, tümör baskılayıcı protein P53'ün hem fizyolojik apoptozda hem de Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve inme gibi bozukluklarda

meydana gelen nöronal ölüme rol oynadığına inanılmaktadır MS'deki nöroinflamasyon, lenfosit / makrofaj infiltrasyonu, mikrogliyal / astrositik aktivasyon ve sitokin / kemokin üretimi ile demiyelinizasyonu indükler. Nörodejenerasyon, MS'in erken evrelerinden beri inflamasyona bağımsız olarak eşlik eder. Apoptotik yolların, Alzheimer hastalığı gibi klasik nörodejeneratif hastalıkların ve MS gibi inflamatuvar nörodejeneratif hastalıkların erken aşamalarında aktif olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, inflamasyona bağlı nörodejenerasyonun moleküler mekanizmaları hala büyük ölçüde belirsizdir (Rossi ve ark., 2014).

Bir serin treonin kinaz olan DYRK1A bir aday AD biyobelirteci olarak ilgi çekmektedir. DYRK1A eksitasyon / inhibisyon dengesinin anti-inflamatuvar proses ve tau proteininin aşırı fosforilasyonunun kontrolünde rol oynar. Ayrıca NF-kappa B ve NFAT ile ilişkili mekanizmalar yoluyla inflamasyonun kontrolünde rol oynar. AD'li ve AD'ye bağlı demanslı bireylerin plazmasında DYRK1A seviyelerinin düştüğünü gösterilmiştir. Ancak bizim yaptığımız meta analizde MS hastalarında DYRK1A inhibe olduğu bulunmuş ve bu da AD ve MS için ortak bir protein olabilir (Janel ve ark., 2017).

LMO2 proteini, DLBCL'de gen ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyonel kompleks oluşturur ve ifadesi artan sentrozom sayısı ile ilişkilidir (Vazquez ve ark., 2020).

Aşırı ifade edilen CTBP1'in hipokampal ve kortikal nöronların apoptozunu inhibe ederek ve canlılıklarını artırarak hipokampal ve kortikal nöronların dejenerasyonuna karşı potansiyel olarak koruyabileceğini gösterdi. CTBP1'in nöron dejenerasyonunu inhibe ederek AD'de koruyucu bir rol oynadığını ileri sürdü (Hu ve ark., 2019).

DEPDC5 ve NPRL3 gen varyantları nöbetler, zihinsel engellilik, dil gecikmesi, anksiyete, dikkat eksikliği bozukluğu ve otizm spektrum bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. DEPDC5, NPRL3 ve NPRL2'deki mutasyonlar, tıbbi olarak inatçı epilepsi ile ilişkilidir. DEPDC5 veya NPRL3'teki fonksiyon kaybı mutasyonları hem deneysel modellerde hem de rezeke edilen insan dokusunda mTORC1 hiperaktivasyonu ile ilişkilidir (Iffland ve ark., 2019).

Mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAPK'ler) çoğalma, farklılaşma, apoptoz, hayatta kalma, iltihaplanma ve doğuştan gelen bağışıklık dahil olmak üzere çeşitli hücrel aktiviteleri düzenleyen serin-treonin protein kinazlardır. Oksidatif stres, AD'nin

patogenezinde önemli bir risk faktörüdür. A β tarafından indüklenen oksidatif stres, p38 MAPK'nın aktivasyonu ve bunun sonucunda tau'nun hiperfosforilasyonu ile sonuçlanır. Beyindeki mikroglia ve astrositler tarafından Amiloid- β birikintilerinin temizlenmesinin indüksiyonu, AD tedavisi için potansiyel bir strateji olarak kabul edilir. P38 inhibitörü CNI-1493'ün, A β plak yükünü ve ayrıca A β ile indüklenen IL-6 ve TNF-a üretimini azalttığı bulunmuştur (Kim ve Choi, 2015). MS'te bağışıklık sistemi kronik olarak aktive olur ve bu da merkezi sinir sisteminde spesifik hasara yol açar. Bağışıklık sistemindeki çeşitli yollar, TCR, IL-2, IL-7, TNF α veya NF κ B tarafından yönlendirilenler de dahil olmak üzere MS patogeneziyle ilişkilendirilmiştir ancak yine de bağışıklık sisteminin nasıl etki ettiğine dair kapsamlı bir anlayışa sahip değiliz. ERK alt yolu olmak üzere MS hastalarının periferik bağışıklık sisteminde MAPK yolağının önemli rolünü vurgulanmıştır. MS hastalarının bağışıklık hücrelerinde MAPK yolağının spesifik aktivasyonunun kanıtını sağlamış ve bu MS için MAPK hedefli tedavilerin geliştirilmesini teşvik edebilir. AD ve MS için ortak bir hedef olabilir (Kotelnikove ve ark., 2019).

Nöroaktif ligand-reseptör etkileşim sinyal yolu doğrudan nörolojik fonksiyonla ilişkilidir. Nöroaktif ligandları transkripsiyon faktörlerinin bağlanması ve gen ekspresyonu regüle kapasitesine sahip hücre içi reseptörler, bağlanarak nöron işlevini etkileyebilir. Nöroaktif ligand-reseptör etkileşimine dahil olan genlerin bozulması, hafıza fonksiyonunun azalmasına neden olur (Wei ve ark., 2020).

Ca⁺², fertilizasyon, proliferasyon, kontraksiyon ve sinaptik plastisite, nöronal hayatta kalma, bağışıklık hücrelerinin kemotaksisi, trombosit agregasyonu, vazodilasyon gibi nöral sinyal ve öğrenme dahil olmak üzere sayısız anahtar hücre sürecini kontrol etmekten sorumlu, her yerde bulunan ikincil bir habercidir. Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz-1 (ERK) sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla, Rap1, nöronal uyarılabilirlik, sinaptik plastisite, uzun vadeli kuvvetlendirme ve gen transkripsiyonu gibi bir dizi Ca⁺² bağımlı süreçte yer alır (Kosuru ve Chrzanowska 2020). A β 'dan ayrı olarak, AD'nin ilerlemesi için çok önemli olan ikinci büyük toplayıcı protein olan Tau, Ca⁺² içeren sinyal fonksiyonlarına sahiptir ve uyarılabilirlik ve ağ senkronizasyonunda rol oynar. Anormal Ca⁺² sinyalinin, sırasıyla nörofibriler yumaklar ve amiloid plakları olan iyi bilinen AD özelliklerinin öncüleri olan Tau fosforilasyonunu ve A β o üretimini

kolaylaştırdığı gösterilmiştir. AD ve epilepsi gibi nöronal hiperaktivite ile karakterize edilen bozukluklar için umut verici terapötik potansiyele sahiptir (Dumbcher, 2018).

Akson rehberlik molekülleri (AGM'ler) vücut eksenini oluşturma, nöronal göç ve aksonal büyüme gibi yönlülüğün belirlenmesinin önemli olduğu çeşitli gelişimsel süreçlerde yer alırlar. Bununla birlikte, son çalışmalar AGM'lerin ayrıca periferik organ / dokularda ve merkezi sinir sisteminde (CNS) doğum sonrası immün ve inflamatuvar yanıtlarda rol oynadığını ortaya çıkarmıştır. Özellikle, AGM ligand-reseptör etkileşimlerinin farklı kombinasyonlarının nöroinflamasyonda rol oynadığına dair kanıtlar vardır. Viral veya bakteriyel enfeksiyonlar, otoimmün yanıtlar, travmatik yaralanmalar ve proteinopatiler gibi patojenik etkiler dahil olmak üzere çeşitli proinflamatuvar uyaranlar bu süreçleri aktive eder. Nöroinflamasyonun Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, amiotrofik lateral skleroz ve multiple skleroz gibi dejeneratif beyin hastalıkları için kritik öneme sahip olduğu düşünülmektedir. İnflamasyonun tetiklenmesi ve çözülmesi dahil olmak üzere, inflamatuvar sürecin bu adımlarının çoğunda AGM'lerin rol oynadığını ortaya çıkarmıştır. Genel olarak proinflamatuvar sitokinler, makrofajlar ve nötrofiller gibi immün ve inflamatuvar hücrelerin kemoatraksiyonunda rol oynar (Lee ve ark., 2019).

Birçok çalışma sigara içme ve MS arasındaki bağlantıyı değerlendirmiş ve hepsi önemli bir zararlı etkisi olduğunu göstermiştir. Sigara dumanı, akciğer hücrelerinde oksidatif strese ve proinflamatuvar tepkilere neden olur. Dahası, akciğerlerdeki proteinlerin post-translasyonel modifikasyonları, antijenisitelerini derinden etkileyebilecek sigara içmenin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu nedenle, sigara içimi ve MS duyarlılığını birbirine bağlayan mekanizmanın, merkezi sinir sistemi antijenleri ile çapraz reaktif olan post-translasyonel modifikasyonlara sahip proteinlere karşı otoimmüniteyi içermesi mümkündür. Kümülatif sigara içme dozu ile MS riski arasında açık bir doz yanıt ilişkisi vardır (Hedström, 2013). Sigara içmenin, beyin nörobiyolojik ve nörobilişsel anormallikleri (örneğin, hipokampal hacim kaybı, öğrenme ve hafıza kusurları) içerdiği açıktır. Sigara içiminin AD hastalığı patofizyolojisi ve ilişkili demans için önemli ölçüde artmış risk ile ilişkili olduğunu gösteren meta-analizlerden ve kohort tabanlı çalışmalardan elde edilen önemli epidemiyolojik kanıtlar bulunmaktadır. (Durazzo ve ark., 2014).

APOE organizma metabolizması ve bağışıklık üzerinde pleiotropik etkiler uygular. APOE, bir dizi farklı bağışıklık tepkilerini modüle eder. Kanserde APOE, miyeloid

başıklık hücreleri popülasyonlarını 4 modüle ederek anti-tümör başıklığını artırır. (Ostendorf ve ark., 2020).

CD45'in T hücreleri reseptörü ve T hücreleri reseptörü aracılı sinyalizasyonun T'nin aktivasyonu ve gelişimi için kritik bir pozitif düzenleyicisi olduğu açıkça belirlenmiştir. CD45'i kodlayan gendeki mutasyonlar ve CD45 ekleme varyantlarının ekspresyonundaki anormallikler, şiddetli kombine immün yetmezliklere neden olur. CD45, bilinen tüm JAK ailesi molekülleri JAK1, JAK2, TAK3 ve Tyk2'yi defosforile edebilir ve bu nedenle sitokin reseptör sinyallemesini negatif olarak düzenler ve sitokin reseptör aracılı proliferasyonu, farklılaşmayı ve antiviral yanıtları etkiler. CD45 ekspresyonu, Alzheimer hastalarının mikroglia hücrelerinde yukarı regüle edilir ve CD45'in çapraz bağlanması, CD40L ve amiloid- β peptid kaynaklı mikroglial aktivasyonu baskılayabilir. CD45 eksikliği olan Alzheimer hastalığının transgenik fare modelinden alınan beyinler, kontrol farelerine kıyasla TNF- α üretimini artırmıştır. Farelerde, CD45 lupus benzeri bir otoimmün hastalık geliştiren T hücrelerinin birikiminde rol oynamaktadır. Bu nedenle, CD45'in hedeflenmesi ve / veya terapötik modülasyonu, klinik transplantasyona, otoimmün hastalıkların tedavisine veya Alzheimer hastalığı ile ilişkili mikroglial aktivasyona doğrudan uygulanabilirliğe sahip olabilir (Irie-Sasaki ve ark., 2003).

AD hastalarının aynı yaşlı normal popülasyona kıyasla sıklıkla daha düşük kemik mineral yoğunluğu (BMD) ve daha yüksek kalça kırığı oranı vardır. AD hastalarında tanımlanan çeşitli risk genleri / lokusları, osteoklastik aktivasyon ve / veya kemik kütlesi homeostazı için kritik olan proteinleri kodlar (Guo ve ark., 2015).

Toll benzeri reseptör 4 (TLR4), insan savunma mekanizmasında anahtar rol oynayan ve istilacı patojenlere yüksek seçicilik ve duyarlılıkla yanıt veren örüntü tanıma reseptör ailesine aittir. TLR4 mantarlardan, virüslerden ve mikoplazmalardan gelen patojenle ilişkili moleküler modelleri tanır. TLR4, doku hasarı ve / veya enflamasyona bağlı olarak üretilen belirli endojen ligandlar tarafından aktive edilebilir. Bu reseptör-ligand etkileşimi, müteakip proinflatuar yanıtı açan bir hücre içi sinyalleme zincirini başlatır. LR4 aracılı sinyallemenin herhangi bir düzensizliğinin otoimmün, kardiyovasküler, nörolojik ve bulaşıcı hastalıklara neden olabileceğini göstermektedir. TLR'ler, sepsis, romatoid artrit, enflamatuar bağırsak hastalığı, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz, kanser ve sistemik lupus eritematozus gibi çeşitli enflamatuar, otoimmün ve nörodejeneratif bozukluklarda hayati bir rol oynar. TLR'ler, özellikle TLR4, bu

hastalıkların tedavisi için potansiyel ilaç hedefleri olarak tanımlanmıştır ve birkaç ilgili bileşik, klinik öncesi ve klinik değerlendirme altındadır (Ain ve ark., 2020).

PI3K/Akt/mTOR sinyalizasyonu, hücrel sinyal yollarının geniş bir spektrumunda yer alır. Enflamasyonu düzenlemede merkezi bir rol oynar ve bu yoldaki anormallikler otoimmüitenin gelişmesiyle bağlantılı olabilir. Aynı zamanda, hayatta kalma, metabolizma, protein sentezi, otofaji hücrel proliferasyon ve farklılaşmada rol oynar. PI3K/Akt/mTOR yolağındaki düzensizlik birçok hastalıkta bulunmuştur ve özellikle anormal aktivasyonu kanser gelişimi ile ilişkilidir. Bu yol, bilişsel işlev bozukluğu ve nörolojik hastalıkların patogeneğinde geniş çapta araştırılmıştır. Özellikle PI3K / Akt / mTOR sinyallemesinin inhibisyonunun, Parkinson hastalığı, şizofreni ve beyin iskemisinde dejenerasyona yol açan sağkalım yanlısı sistemi durdurduğu bilinmektedir. Çeşitli kanıtlar bu yolu MS sırasındaki bağışıklık saldırısının birincil hedefi olan gelişimsel miyelinleşmenin ana düzenleyicisi olarak tanımlamıştır. Özellikle PI3K / Akt'ın temel downstream medyatörü olan mTOR, in vitro oligodendrosit farklılaşmasında ve gelişimsel miyelinyonda rol oynar. mTOR inhibisyonunun gelişim sırasında miyelinyonu sınırladığı bulunmuştur ve bu nedenle MS'te miyelin kaybına yol açan nedenlerden birini temsil etmektedir (Giacoppo, 2017). AD'li beyinde, PI3K-Akt yolağındaki değişiklikler, öncelikle, insülin-PI3K-Akt sinyalleme kademesindeki bileşenlerin fosforilasyonunda veya toplam seviyelerinde azalma olarak kendini gösterir. Ölüm sonrası AD beyin örneklerinin analizi, PI3K alt birimlerinin (hem p85 hem de p110) azaldığını ve Akt ve GSK3β'nin fosforilasyonunun azaldığını gösterdi. Otofajideki rahatsızlıklar, toksik hücre içi protein kümelerinin birikmesiyle karakterize edilen AD dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalıkta önemli bir rol oynar. Otofaji indüksiyonunun önemli bir düzenleyicisi olan mTOR, her ikisi de PI3K-Akt sinyal yolağında önemli aşağı akış faktörleri olan iki kompleks, mTORC1 ve mTORC2'de merkezi bir proteindir. mTORC1'i otofaji ve protein sentezi arasındaki dengeyi düzenleyen çok önemli bir faktördür. İnsülin, IGF'ler, büyüme faktörleri ve amino asitler gibi farklı uyarılar, PI3K-Akt-mTORC1 yolunu aktive eder ve otofajiyi inhibe ederken örneğin açlık bu yolu etkisiz hale getirerek artan otofajiye yol açar. Yapısal otofajinin, sağlıklı nöronlarda oldukça etkili olduğu düşünülmektedir (Gabbouj ve ark, 2019).

Alzheimer Hastalığının ilerlemesinde vaskülatürün rolü, birincil olarak azalmış serebral kan akışıyla ilişkilendirilen bir roldür. Beyin kan akışının azalmasına ve AD'nin

ilerlemesine katkıda bulunur. A β birikiminden önce azalmış serebral kan akışına yol açan makro ve mikro enfarktüsler, beyaz cevher hiperintensiteleri, ateroskleroz ve hipertansiyon gibi vasküler faktörler AD ilerlemesini hızlandıracaktır (Tublin, 2019). Sistemik vasküler hastalığın genç MS vakalarında daha düşük olduğuna, ancak eşleşen kontrol deneklerine kıyasla ölüm yaşı ile daha dik bir artış gösterdiğine dair kesin kanıtlar sunulmuştur. Verilerimiz, MS ve ateroskleroz için ortak bir birincil tetikleyiciye karşı çıkıyor ve MS beyindeki küçük damar hastalığının, vasküler risk faktörleri ile hastalıktaki daha kötü klinik sonuçlar arasındaki önemli bağlantı olabileceğini vurguluyor (Grealdes ve ark., 2020).

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) yakın zamanda bir otoimmün hastalık olarak tanınmasına rağmen, T2DM ve MS'yi bağlayan kanıtlar hala yetersizdir. T2DM'li hastalarda insülin direnci ve pankreas adacığı antijenlerine karşı otoantikolar ile ilişkili IgG antikoları için potansiyel hedefler de bildirmiştir. Bu nedenle T2DM, HLA-DR genetik duyarlılık veya çevresel tetikleme faktörleri yoluyla MS oluşumuna yol açabilir. 9 yıllık bir dönemdeki bu büyük popülasyon temelli çalışmada, T2DM'nin artmış MS insidansı riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulundu. Bu tür yüksek risk, özellikle ≤ 50 yaşındaki kadınlarda erkeklere göre kadınlarda daha belirgindi. Kadınlarda belirtilen daha yüksek görünür risk, kadınlar arasında meydana gelen daha fazla sayıda MS vakasına bağlanabilir (Hou ve ark., 2017). AD ve T2DM arasındaki klinik ve histolojik özelliklerdeki benzerlikler nedeniyle AD giderek daha fazla "tip III diyabet" olarak anılmaktadır. Paylaşılan klinik özellikler, hastalık gelişimi ve ilerlemesinin ortak moleküler temellerini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, anormal sinyal zincirleme aktivitesinin örneğin insülin büyüme faktörü (IGF), TNF- α , PI3K / AKT ve MAPK yolları AD ve T2DM'nin temel bir belirleyicisi olduğu giderek daha açık hale gelmektedir. Nöronlarda, PI3K / AKT ve MAPK aktivasyonu sırasıyla sinaptik plastisite ve LTP için önemlidir. Pankreas β hücrelerinde, PI3K / AKT aktivasyonu glikoz taşınmasını ve glikojen sentezini uyarırken, MAPK aktivasyonu hücre proliferasyonunda yer alan genlerin transkripsiyonuna yol açar. Hipokampus ve pankreas β hücrelerinde Schaffer kollateral CA1 sinapslarında membran aksiyon potansiyellerinin oluşumu önemlidir. Ca⁺² gibi bu iki farklı hücrede ortak moleküler olaylara bakarak T2DM hastalarında AD duyarlılığının moleküler temeli bulunabilir. PI3K/AKT ve MAPK sinyal yollarının aktivasyonuna hem CA1 piramidal nöronlarında hem de pankreas β hücrelerinde zar

yüzeyinde Ca^{+2} ile indüklenen anyonik lipid kümeleri aracılık edebilir. AD ve T2DM patolojik durumlarında hücre içi Ca^{+2} kronik olarak yükselir. Böyle bir koşul altında, Src ve p52shc'nin SH3, SH2 veya PTB alanları aracılığıyla anyonik lipid kümelerine bağlanarak membran yüzeyinde birikmesi beklenir. AD ve T2DM hastalarında membranlarda artmış doymuş yağ asitleri bulunduğu için bu patolojik bir moleküler olaydır. Bu hastalık modelinde, Ca^{+2} ile yüksek doymuş yağ asitleri Src ve JNK'nin membran yüzeyinde birlikte lokalize olmasına neden olarak insülin reseptörü substrat-1'in (IRS-1) hiper-fosforilasyonuna ve zayıflamaya yol açar. Azalmış AKT aktivitesi, T2DM için risk faktörü olan hiperglisemi ve hipertrigliseridemi gibi metabolik sendrom gelişimi ile ilişkilidir (Tsutsui ve ark., 2018).

Rosiglitazon, AD riskine ve analize dahil edilen tüm ilaçlar arasında en düşük AD riskine sahipti. Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör y aktivitesi yoluyla beyne A β taşınmasını kontrol ettiği bildirilmektedir. Rosiglitazone AD riskini azaltabilir (Akimoto ve ark., 2020).

MS ve şizofreni alt grupları, hastalıklara sahip hastaların başlangıç yaşı, coğrafi dağılımı ve immünolojik yanıtındaki benzerlikler nedeniyle aynı hastalık sınıfına ait olabilir. Her iki hastalığın akut veya subakut düzeyde başlangıcı, ilerleyen bir sakatlık veya remisyon ve alevlenme dönemleri (akut ataklar) ile karakterizedir. Genetik bulgular, şizofreni ve MS'nin birkaç ortak risk faktörünü paylaştığını göstermektedir. (Arneth ve ark., 2017). Şizofreni hastalığının mekanizmaları hala tam olarak anlaşılammıştır. Dopaminerjik, glutamaterjik, serotonerjik ve adenosinerjik sistemleri araştırıldığında şizofreni hastalarında eksiklik olduğu gösterilmiştir. Bilişsel gerileme ve şizofreniyi ilişkilendiren birkaç çalışma hattı vardır ve bu düşüş frontoparietal sinir ağlarındaki değişiklikler ve hipokampus bozuklukları ile ilişkili olabilir. CACNA1C, CACNB2 ve CACNA1I'ye ek olarak, glutamaterjik nörotransmisyon ve sinaptik plastisitede yer alan diğer birçok gen Voltaja bağlı kalsiyum kanallarının alt birimlerini kodlayan genler şizofrenide rol oynamaktadır (Garcez ve ark., 2015).

Demans ve inme genellikle birlikte ortaya çıkar. Klinik bir inmenin meydana gelmesinden ayrı olarak, AD'li hastalar arasında vasküler faktörlerin demans riskini artırdığı veya bilişsel bozulmayı hızlandırdığı mekanizmalar büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır. İnme sonrası bilişsel bozulma prevalansının, özellikle inme tekrarından sonra yüksek olduğunu ve yaş, eğitim, meslek gibi demografik faktörlerin yanı sıra

hipertansiyon, diyet ve fiziksel etkinlik önemli bir rol oynar (Lo Coco, 2016). Otoimmün hastalıklarda iltihap, endotelyum normal fizyolojik fonksiyonu hasar ateroskleroz sürecini hızlandırmak ve serebrovasküler hastalıklar, özellikle de iskemik felç riskini artırabilir. Ayrıca merkezi sinir sistemindeki aksonların etrafındaki yağlı miyelin kılıfları hasar görerek demiyelinizasyon, remiyelinizasyon, akson kaybı, gliozis ve nörodejenerasyona yol açar. MS popülasyonunda inme ve iskemik inme insidansını veya prevalansını karşılaştıran bir popülasyonla karşılaştıran çalışmalardan çoğu MS popülasyonunda inme ve iskemik inme risklerinin arttığını bildirmiştir (Hong ve ark., 2019).

Telenzepin seçici bir M 1 antimuskariniktir. Hafif AD hastalarında gelişmiş hafıza performansına katkıda bulunmuş olabileceğini düşündürmektedir (Savelkoul, 2012). Testesronun AD üzerinde koruyucu etkisi gösterilmişken flutamid bu olumlu etkiyi inhibe etmiştir (Yan, 2019). Rifampisin, anti-enfeksiyöz özelliklerinin yanı sıra, çeşitli nörodejenerasyon ve beyin travması modellerinde güçlü beyin koruyucu etkiler de uygular. Ayrıca, pilot klinik çalışmalar, AD'li hastaların rifampisin tedavisinden fayda görebileceğini göstermektedir (Yulug, 2018). AD ile ilgili iki veya daha fazla hedefi etkileyen ajanların geliştirilmesi, AD tedavisinde etkinliği artırma ve/veya güvenliği artırma potansiyelleri nedeniyle büyük ölçüde dikkat çekmiştir. Bu bağlamda, antioksidan aktiviteye sahip potansiyel asetilkolinesteraz ve miyeloperoksidaz inhibitörleri olarak izoniazidden türetilen bazı asilhidrazonları olumlu etkileri gösterilmiştir (Santos, 2020). Metotreksatın demansa karşı koruma potansiyeli gösterilmiştir ancak mekanizması daha aydınlatılmamıştır (Newby ve ark., 2020).

Yaptığım bu çalışmada belirlediğimiz; proscillaridin, STOCK1N-35874, flucloxacillin, butamben, acetohexamide, GW-8510, F0447-0125, strophanthidin, lomustin, PHA-00745360, dakarbazin, risinin, sülfabenzamid aday moleküllerle ilgili AD için herhangi bir çalışma bulunmamıştır ve bu da bize bu moleküllerin AD için aday olabileceği ve deneysel çalışmaların yapılabileceğini göstermektedir.

Omeprazolün miyelinsiz farelerin bozulmuş motor koordinasyon fonksiyonunu önemli ölçüde iyileştirdi, miyelin bazik proteinin ekspresyonunu arttırdı ve remiyelinizasyon ile ilgili genlerin ekspresyonunu yukarı doğru düzenledi. Omeprazolün MS'te remiyelinizasyon için umut verici bir ilaç adayı olduğunu göstermektedir (Zhu,

2019). Yapılan Faz I çalışmasında liyotironin remiyelinizasyon etkisi gösterilmiştir (Wooliscroft ve ark., 2020). İlk kez, parthenolidin, deneysel otoimmün ensefalomyelit farelerinden alınan hücreler tarafından üretilen enflamatuar araçlar üzerinde bir in vitro immünomodülör etkisi olduğunu göstermiştir. Partenolidin enflamatuar ve demiyelinizan hastalıkların tedavisi için umut verici bir bileşik olduğu düşünülmektedir (de Carvalho, 2017). Idazoksan, MS bir hayvan modeli olan faredede deneysel otoimmün ensefalomyelitinin neden olduğu omurilik hasarına karşı nöroprotektif olduğunu göstermiştik ve kan-beyin bariyeri hasarını azaltarak nöroproteksiyon sağladığını gösteren kanıtlar sağlandı (Wang, 2014). Kalsiyum pentotenat B2 vitamini kompleksidir ve B vitamini kompleksi üyelerinin anti-enflamatuar ve remiyelinleme özellikleri umut vericidir (Nemazannikova, 2018). MS için elde ettiğimi pentoksiverin, pirazinamid, tiloksapol, 8-azaguanin, Prestwick-860, aleksidin, kloramfenikol, norsiklobenzaprin, demeclocycline, ksilazin, befenium hidrokinaftoat, proksifilin, torasemid butil hidroksibenzoat bu aday moleküllerle ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır, bu moleküller MS tedavisi için aday molekül olabilir.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu çalışmada, AD'li hastalarda EZH2 geninin ekspresyon seviyesinin arttığı ve MS'li hastalarda ATM geninin ekspresyon seviyesinin düştüğü gösterilmiştir. ATM seviyesindeki azalma, demiyelinizasyonla ve immün yetmezlikle ilişkilidir aynı zamanda ATM seviyesinin azalması hücre içinde EZH2'nin artmasına neden olur ve bu da AD ile ilgilidir. TP53 P53'ü kodlar ve bu gen apoptozla ilişkilidir. Apoptotik yollar erken evrede AD ve MS'te aktiftir ve bu da bu iki hastalık arasındaki ortak ilişkiyi düşündürmektedir. DYRK1A AD'li hastalarda düşük seviyede bulunmuştur ve yapılan bu tez çalışmasında MS hastalarında aşağı regüle olduğu bulunmuştur. Bu merkezi proteinler AD ve MS için bir ortaklık olabileceği hakkında düşündürmektedir.

MAPK sinyal yolağı apoptoz ve bağışıklıkla ilgilidir. MAPK sinyal yolağı AD ve MS ilgili olduğu TNF ve IL dolayı gösterilmiştir. AGM'ler nöroinflamasyonda rol oynar ve patojen varlığında otoimmüniteyi başlatır. Sigara tüketmenin AD ve MS korole olduğu bilinmektedir. TLR'ler MS ve AD hayati rol gösterilmiştir. P13-Akt miyelinleşmede ve miyelin kaybında ana rolü oynar. AD'de alt birimlerinin seviyesi azalır ve

nörodejenerasyonda etkilidir ve otofajide etkilidir. Yukarda belirtilen sinyal yolakları AD ve MS için ortak bir mekanizma olabileceğini göstermektedir.

T2DM, MS hastalığı ile körele olduğu literatürdeki çalışmalarla gösterilmiştir. MAPK ve P13-AKT sinyal yolakları ve TNF- α , T2DM ve AD arasındaki rol daha belirgin haldedir. Yapılan bu tez çalışmasında AD'li hastalarda MAPK sinyal yolağının ve MS'li hastalarda P13-Akt sinyal yolunun etkili olabileceği gösterilmiştir. Bütün bunlar ele alındığında T2DM, AD, MS hastalıklarının MAPK ve P13-Akt sinyal yolaklarıyla ortaklığı konusunda daha derin deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yapılan bu çalışma sonucunda SNA1, SMURF1, NHLRC2, CLTA, AP1S1 ve HNRNPH1 merkezi proteinlerinin AD ile ilişkisi literatür de henüz gösterilmemiştir ve bu proteinler AD için, AGRN ve STARD3 merkezi proteinleri de MS için yeni aday biyobelirteçler olabileceği düşünülmektedir.

Elde edilen sonuçlar ışığında; proscillaridin, STOCK1N-35874, flucloxacillin, butamben, acetohexamide, GW-8510, F0447-0125, strophanthidin, lomustin, PHA-00745360, dakarbazin, risinin, sülfabenzamid aday moleküler AD için ve pentoksiverin, pirazinamid, tiloksapol, 8-azaguanin, Prestwick-860, aleksidin, kloramfenikol, norsiklobenzaprin, demeclocycline, ksilazin, befenium hidroksinaftoat, proksifilin, torasemid butil hidroksibenzoat aday molekülleri MS için yeni tedavi molekülleri olabilir.

Yapılan bu çalışmada AD'nin ilişkili olduğu hastalıklarda MS gösterilmiştir ve bu konuda elde edilen bu hesaplamalı veriler ışığında deneysel çalışmaların yapılmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

- Ain, Q.U., Batool, M., Choi S. (2020) TLR4-Targeting Therapeutics: Structural Basis and Computer-Aided Drug Discovery Approaches. *Molecules*, 25: 627.
- Akimoto, H., Negishi, A., Oshima, S., Wakiyama, H., Okita, M., Horii, N., Inoue, N., Ohshima, S., Kobayashi, D. (2020) Antidiabetic Drugs for the Risk of Alzheimer Disease in Patients With Type 2 DM Using FAERS. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 35: 1533317519899546
- Alberini, C.M. (2009) Transcription Factors in Long-Term Memory and Synaptic Plasticity. *Physiol Rev*, 89
- Almansa, R. (2015) E-MTAB-2973- Transcription profiling by array of whole blood from 7 healthy controls and 7 multiple sclerosis (MS) patients who improved their fatigue status after a program of physical exercise.
- Arneth, B.M. (2017) Multiple Sclerosis and Schizophrenia. *Int J Mol Sci*, 18: 1760.
- Axisa, P.P., Hafler, D.A. (2016) Multiple Sclerosis: genetics, biomarkers, treatments. *Curr Opin Neurol*, 29: 345–353.
- Barage, S.H., Sonwane, K.D. (2015) Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and Therapeutic Strategies in Alzheimer's Disease. *Neuropeptides*, 52: 1-18
- Berggard, T., Linse, S., James, P. (2007) Methods for the detection and analysis of protein-protein interactions. *Proteomics*, 7:2833–2842.
- Bird, A.P. (1980) DNA methylation and the frequency of CpG in animal DNA. *Nucleic Acids Res*, 8: 1499–1504.
- Calimlioglu, B., Karagoz, K., Sevimoglu, T., Kilic, E., Gov, E., Arga, K.Y. (2015) Tissue-Specific Molecular Biomarker Signatures of Type 2 Diabetes: An Integrative Analysis of Transcriptomics and Protein–Protein Interaction Data. *OMICS A Journal of Integrative Biology*, 19(9):563-73

- Cataldo, A.M., Paskevich, P.A., Kominami, E., Nixon, R.A. (1991) Lysosomal hydrolases of different classes are abnormally distributed in brains of patients with Alzheimer disease. *Proc. Natl Acad. Sci*, 88: 10998–11002.
- Clarke, R.A., Fang, Z.M., Lee, C.S., Sarris, M., Murrell, D., Kearsley, J.H. (2002) Multiple sclerosis in a radiosensitive family with low levels of the ATM protein. *Australas Radiol*, 46: 267-74.
- Çene, C.H., Chen, S.H., Wu, H.H., Ho, C.W., Ko, M.T., Lin, C.Y. (2014) cytoHubba: Hub nesnelerinin ve alt ağların karmaşık interaktomdan tanımlanması. *BMC Sistem Biyolojisi*, 8:11.
- Decourt, B., Lahiri, D.K., Sabbagh, M.N. (2018) Targeting Tumor Necrosis Factor Alpha for Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*, 14: 412–425.
- de Carvalho, L.S.A., Fontes, L.B.A., Gazolla, M.C., Dias, D.D.S., Juliano, M.A., Macedo, G.C., Otávio do Amaral Corrêa J, Da Silva Filho, A.A. (2017) Parthenolide Modulates Immune Response in Cells from C57BL/6 Mice Induced with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Planta Med*, 83: 693-700.
- Dumbacher, M., Van Dooren, T., Princen, K., De Witte, K., Farinelli, M., Lievens, S., Tavernier, J., Dehaen, W., Wera, S., Winderickx, J., Allasia, S., Kilonda, A., Spieser, S., Marchand, A., Chaltin, P., Hoogenraad, C.C., Griffioen, G. (2018) Modifying Rap1 signalling by targeting Pde6 δ is neuroprotective in models of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, 13: 50.
- Durazzo, T.C., Mattsson, N., Weiner, M.W. (2014) Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement*, 10: 122-45
- Farh, KK-H., Marson, A., Zhu, J. (2015) Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature*, 518: 337–43.
- Gabbouj, S., Ryhänen, S., Marttinen, M., Wittrahm, R., Takalo, M., Kempainen, S., Martiskainen, H., Tanila, H., Haapasalo, A., Hiltunen, M., Natunen, T. (2019) Altered Insulin Signaling in Alzheimer's Disease Brain-Special Emphasis on PI3K-Akt Pathway. *Front Neurosci*, 13: 629.

- Garcez, M.L., Falchetti, A.C., Mina, F., Budni, J. (2015) Alzheimer's Disease associated with Psychiatric Comorbidities. *An Acad Bras Cienc*, 87: 1461-73.
- Gasparoni, G., Bultmann, S., Lutsik, P., Kraus, T., Vlcek, J., Dietinger, V., Steinmaurer, M., Riemenschneider, M., Kretzschmar, H.A., Giehse, A., Leonhardt, H., Walter, J. (2018) DNA methylation analysis on purified neurons and glia dissects age and Alzheimer's disease-specific changes in the human cortex. *Epigenetics Chromatin*, 25: 41.
- Geraldes, R., Esiri, M.M., Perera, R., Yee, S.A., Jenkins, D., Palace, J., DeLuca, G.C. (2020) Vascular disease and multiple sclerosis: a post-mortem study exploring their relationships. *Brain*, 143: 2998-3012
- Giacoppo, S., Pollastro, F., Grassi, G., Bramanti, P., Mazzon, E. (2017) Target regulation of PI3K/Akt/mTOR pathway by cannabidiol in treatment of experimental multiple sclerosis. *Fitoterapia*, 116: 77-84.
- Guo, J.P., Pan, J.X., Xiong, L., Xia, W.F., Cui, S., Xiong, W.C. (2015) Iron Chelation Inhibits Osteoclastic Differentiation In Vitro and in Tg2576 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *PLoS One*, 10: e0139395.
- Han, L., Witmer, P.D., Casey, E., Valle, D., Sukumar, S. (2007) DNA methylation regulates microRNA expression. *Cancer Biol Ther*, 6: 1284–1288
- Haertle, L., Müller, T., Lardenoije, R., Maierhofer, A., Dittrich, M., Riemens, R.J., Stora, S., Roche, M., Leber, M., Riedel-Heller, S., Wagner, M., Scherer, M., Ravel, A., Mircher, C., Cieuta-Walti, C., Durand, S., van de Hove, D.L., Hoffmann, P., Ramirez, A., Haaf, T., El Hajj, N., Mégarbané, A. (2019) DNA methylome comparison of low IQ versus high IQ trisomy 21. *Clin Epigenetics*, 11: 195
- Hampel, H., Frank, R., Broich, K., Teipel, S.J., Katz, R.G., Hardy, J., Herholz, K., Bokde, A.L.W., Jessen, F., Hoessler, Y.C., Sanhai, W.R., Zetterberg, H., Woodcock, J., Blennow, K. (2010) Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nat. Rev. Drug Discov*, 9: 560–574
- Hanger, D.P., Wray, S. (2010) Tau cleavage and tau aggregation in neurodegenerative disease. *Biochem. Soc. Trans*, 38: 1016–1020.

- Hedström, A.K., Hillert, J., Olsson, T., Alfredsson, L. (2013) Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *Eur J Epidemiol*, 28: 867-74.
- Helen P. (2006) Genetics: What Is a Gene? *Nature*, 25:398-401.
- Hong, Y., Tang, H.R., Ma, M., Chen, N., Xie, X., He, L. (2019) Multiple sclerosis and stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*, 19: 139.
- Hou, W.H., Li, C.Y., Chang, H.H., Sun, Y., Tsai, C.C. (2017) A population-based cohort study suggests an increased risk of multiple sclerosis incidence in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Epidemiol*, 27: 235–241.
- Huang, D.W., Sherman, B.T., Lempicki, R.A. (2009). Bioinformatics enrichment tools: Paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. *Nucleic Acids Res*, 37: 1–13.
- Hu, K., Li, Y., Yu, H., Hu, Y. (2019) CTBP1 Confers Protection for Hippocampal and Cortical Neurons in Rat Models of Alzheimer's Disease. *Neuroimmunomodulation*, 26: 139-152.
- Høgh P. (2017) Alzheimer's Disease. *Ugeskr Leager*, 20: 179
- Iffland, P.H., Carson, V., Bordey, A., Crino, P.B. (2019) GATORopathies: The role of amino acid regulatory gene mutations in epilepsy and cortical malformations. *Epilepsia*, 60: 2163-2173
- Irie-Sasaki, J., Sasaki, T., Penninger, J.M. (2003) CD45 regulated signaling pathways. *Curr Top Med Chem*, 3: 783-96.
- Irizarry, R.A., Hobbs, B., Collin, F., Beazer-Barclay, Y.D., Antonellis, K.J., Scherf, U., Speed, T.P. (2003) Exploration, normalization, and summaries of high density oligonucleotide array probe level data. *Biostatistics*, 4: 249-264.
- James ,Wettenhall., Gordon, Smyth. (2004) limmaGUI: A graphical user interface for linear modeling of microarray dat. *Biyoinformatik*, 20: 3705-3706.
- Janel, N., Alexopoulos, P., Badel, A., Lamari, F., Camproux, C., Lagarde, J., Simon, S., Feraudet-Tarisse, C., Lamourette, P., Arbones, M., Paul, J.L., Dubois, B., Potier, M.C., Sarazin, M., Delabar, M.J. (2017) Combined assessment of DYRK1A, BDNF and homocysteine levels as diagnostic marker for Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*, 7

- Jones P.A. (2012) Functions of DNA Methylation: Islands, Start Sites, Gene Bodies and Beyond. *Nat Rev Genet*, 29: 484-492
- Kaminska, B., Filipkowski, R.K., Zurkowska, G., Lason, W., Przewlocki, R., Kaczmarek, L. (1994) Dynamic changes in the composition of the AP-1 transcription factor DNAbinding activity in rat brain following kainate-induced seizures and cell death. *Eur J Neurosci*, 6:1558–1566.
- Kaminska, J., Koper, O.M., Piechal, K., Kemona, H. (2017) Multiple Sclerosis - Etiology and Diagnostic Potential. *Postepy Hig Med Dosw*, 30:551-563
- Kaushik, S., Cuervo, A.M. (2018) The coming of age of chaperone-mediated autophagy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*, 19: 365–381
- Kennedy, D.W., White, N.M., Benton, M.C., Fox, A. (2018). Critical evaluation of linear regression models for cell-subtype specific methylation signal from mixed blood cell DNA. *PLoS One*, 13: e0208915.
- Kim, E.K., Choi, E.J. (2015) Compromised MAPK signaling in human diseases: an update. *Arch Toxicol*, 89: 867-82.
- Knight, R., Khondoker, M., Magill, N., Stewart, R., Landau, S. (2018) A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine in treating the cognitive symptoms of dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*, 45: 131–151.
- Kotelnikova, E., Kiani, N.A., Messinis, D., Pertsovskaya, I., Pliaka, V., Bernardo-Faura, M., Rinas, M., Vila, G., Zubizarreta, I., Pulido-Valdeolivas, I., Sakellaropoulos, T., Faigle, W., Silberberg, G., Masso, M., Stridh, P., Behrens, J., Olsson, T., Martin, R., Paul, F., Alexopoulos, L.G., Saez-Rodriguez, J., Tegner, J., Villoslada, P. (2019) MAPK pathway and B cells overactivation in multiple sclerosis revealed by phosphoproteomics and genomic analysis. *Proc Natl Acad Sci*, 116: 9671-9676
- Kosuru, R., Chrzanowska, M. (2020) Entegrasyon Rap1 ve Kalsiyum Sinyalizasyon. *Int J Mol Sci*, 21: 1616
- Kular, L., Liu, Y., Ruhrmann, S., Zheleznyakova, G. (2018). DNA methylation as a mediator of HLA-DRB1*15:01 and a protective variant in multiple sclerosis. *Nat Commun*, 9: 2397.

- Lamb, J., Crawford, E.D., Peck, D., Modell, J.W., Blat, I.C., Wrobel, M.J., Lerner, J., Brunet, J.P., Subramanian, A., Ross, K.N., Reich, M., Hieronymus, H., Wei, G., Armstrong, S.A., Haggarty, S.J., Clemons, P.A., Wei, R., Carr, S.A., Lander, E.S., Golub, T.R. (2006) The Connectivity Map: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease. *Science*, 29: 1929-35
- Las Rivas, J.D., Fontanillo, C. (2010) Protein–Protein Interactions Essentials: Key Concepts to Building and Analyzing Interactome. Networks. *PLoS Comput Biol*, 6:
- Lazibat, I., Maidak, M.R., Zupanic, S. (2018) Multiple Sclerosis: New Aspects of Immunopathogenesis. *Acta Clin Croat*, 57: 352-361
- Lee, W.S., Lee, W.H., Bae, Y.C., Suk, K. (2019) Axon Guidance Molecules Guiding Neuroinflammation. *Exp Neurobiol*, 28: 311-319
- Lim, K.H., Joo, J.Y. (2020) Predictive Potential of Circulating Ube2h mRNA as an E2 Ubiquitin-Conjugating Enzyme for Diagnosis or Treatment of Alzheimer’s Disease. *Int J Mol Sci*, 21: 3398.
- Liu, Y., Jia, M., Xie, Z., Liu, X., Yang, H., Zheng, X., Yuan, H. (2017) Arrestins contribute to amyloid beta-induced cell death via modulation of autophagy and the $\alpha 7$ nACh receptor in SH-SY5Y cells. *Sci Rep*, 7: 3446.
- Lo Coco, D., Lopez, G., Corrao, S. Cognitive impairment and stroke in elderly patients. *Vasc Health Risk Manag*, 12: 105-16
- Mack, K.J., Cortner, J., Mack, P., Farnham, P.J. (1992) Krox-20 messenger RNA and protein expression in the adult central nervous system. *Mol Brain Res*, 14: 117–123
- Mackay, J.P., Sunde, M., Lowry, J.A., Crossley, M., Matthews, J.M. (2007) Protein interactions: is seeing believing? *Trends Biochem Sci*, 32: 530–531.
- Magliozzi, R., Howell, O.W., Reeves, C., Roncaroli, F., Nicholas, R., Serafini, B. (2010) A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 68: 477–93.
- Manavalan, A., Mishra, M., Feng, L., Sze, S.K., Akatsu, H., Heese, K. (2013) Brain sitespecific proteome changes in aging-related dementia. *Exp Mol Med*, 45: e39.

- McInnes, J. (2013) Insights on altered mitochondrial function and dynamics in the pathogenesis of neurodegeneration. *Transl. Neurodegener*, 2: 12.
- McKeown, S.R., Allen, I.V. (1979) The fragility of cerebral lysosomes in multiple sclerosis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*, 5: 405–415.
- Mendioroz, M., Do, C., Jiang, X., Liu, C., Darbary, H.K., Lang, C.F., Lin, J., Thomas, A., Abu-Amero, S., Stanier, P., Temkin, A., Yale, A., Liu, M., Li, Y., Salas, M., Kerkel, K., Capone, G., Silverman, W., Yu, E., Moore, G., Wegiel, J., Tycko, B. (2015) Trans effects of chromosome aneuploidies on DNA methylation patterns in human Down syndrome and mouse models. *Genome Biol*, 25; 16: 263.
- Muller, S., Brun, S., Rene, F., Seze, J., Loeffler, J.P., David, H.J. (2017) Autophagy in neuroinflammatory diseases. *Autoimmun. Rev*, 16: 856–874.
- Moore, L.D., Le, T., Fan, G. (2013) DNA Methylation and Its Basic Function. *Neuropsychopharmacology*, 38: 23-38.
- Nemazannikova, N., Mikkelsen, K., Stojanovska, L., Blatch, G.L., Apostolopoulos, V. (2018) Is there a Link between Vitamin B and Multiple Sclerosis? *Med Chem*, 14: 170180
- Newby, D., Prieto-Alhambra, D., Duarte-Salles, T., Ansell, D., Pedersen, L., van der Lei, J., Mosseveld, M., Rijnbeek, P., James, G., Alexander, M., Egger, P., Podhorna, J., Stewart, R., Perera, G., Avillach, P., Grosdidier, S., Lovestone, S., Nevado-Holgado, A.J. (2020) Methotrexate and relative risk of dementia amongst patients with rheumatoid arthritis: a multi-national multi-database case-control study. *Alzheimers Res Ther*, 12: 38
- Ostendorf, B.N., Bilanovic, J., Adaku, N., Tafreshian, K.N., Tavora, B., Vaughan, R.D., Tavazoie, S.F. (2020) Common germline variants of the human APOE gene modulate melanoma progression and survival. *Nat Med*, 26: 1048-1053.
- Oughtred, R., Stark, C., Breitkreutz, B.J., Rust J, Boucher L., Chang C., Tyers M. (2018) BioGRID etkileşim veritabanı: 2019 güncellemesi. *Nükleik Asitler Araştırması*.
- Page, G.P., Zakharin, O., Kim, K., Mehta, T., Chen, L., Zhang, K. (2007) Microarray Analysis Metoda *Mol Biol*, 30: 404-409

Pantoni, L., Sarti, C., Alafuzoff, I., Jellinger, K., Munoz, D.G., Ogata J, Palumbo V. (2006) Postmortem examination of vascular lesions in cognitive impairment: a survey among neuropathological services. *Stroke*, 37: 1005–1009.

Pirşcoveanu, D.F.V., Piriic, I., Tudorica, V., Balşeanu, A., Albu, V.C., Bondari, S., Bumbea, A.M., Pirşcoveanu, M. (2017) Tau Protein in Neurodegenerative Diseases - a Review. *Rom J Morphol Embryol*, 58:1141-1150

Pope, S.D., Medzhitoy, R. (2018) Emerging Principles of Gene Expression Programs and Their Regulation. *Mol Cell*, 71: 389-397

Rossi, B., Santos-Lima, B., Terrabuio, E., Zenaro, E., Constantin G. (2021) Common Peripheral Immunity Mechanisms in Multiple Sclerosis and Alzheimer's Disease *Front Immunol*, 12.

Rossi, S., Motta, C., Studer, V., Macchiarulo, G., Volpe, E., Barbieri, F., Ruocco, G., Buttari, F., Finardi, A., Mancino, R., Weiss, S., Battistini, L., Martino, G., Furlan, R., Drulovic, J., Centonze, D. (2014) Interleukin-1 β causes excitotoxic neurodegeneration and multiple sclerosis disease progression by activating the apoptotic protein p53. *Mol Neurodegener.* 9: 56

Rudolph, M.W., Lausser, Z.S.L., Schnack, C., Begus-Nahrman, Y., Scheithauer, M.O., Rettinger, G., Otto, M., Tuman, H., Thal, D.R., Attems J, Jellinger KA, Kestler HA, Arnim CAF, Rudolph KL. (2012) Chitinase enzyme activity in CSF is a powerful biomarker of Alzheimer disease. *Neurology*, 78: 569-77.

Salim, C., Boxberg, Y.V., Alterio, J., Féréol, S., Nothias, F. (2009) The giant protein AHNAK involved in morphogenesis and laminin substrate adhesion of myelinating Schwann cells. *Glia*, 57: 535-49.

Santos, D.C., Henriques, R.R., Junior, M.A.A.L., Farias, A.B., Nogueira, T.L.D.C., Quimas, J.V.F., Romeiro, N.C., Silva, L.L.D., Souza, A.L.F. (2020) Acylhydrazones as isoniazid derivatives with multi-target profiles for the treatment of Alzheimer's disease: Radical scavenging, myeloperoxidase/acetylcholinesterase inhibition and biometal chelation. *Bioorg Med Chem*, 28: 115470

- Savelkoul, P.J., Janickova, H., Kuipers, A.A., Hageman, R.J., Kamphuis, P.J., Dolezal, V., Broersen, L.M. (2012) A specific multi-nutrient formulation enhances M1 muscarinic acetylcholine receptor responses in vitro. *J Neurochem*, 120: 631-40.
- Scarpulla, RC. (2002) Transcriptional activators and coactivators in the nuclear control of mitochondrial function in mammalian cells. *Gene*, 286: 81-89
- Sery, O., Povoya, J., Misek, I., Pesak, L., Janout, V. (2013) Molecular Mechanisms of Neuropathological Changes in Alzheimer's Disease: a Review. *Folia Neuropathol*, 51: 19
- Shen, X., Chen, J., Li, J., Kofler, J., Herrupcorresponding, K. (2016) Neurons in Vulnerable Regions of the Alzheimer's Disease Brain Display Reduced ATM Signaling *eNeuro*, 3.
- Signor, S.A., Nuzhdin, S.V. (2018) The Evolution of Gene Expression in cis and trans. *Trends Genet*, 34: 532-544
- Starck, J.L., Fadili, J., Murtagh, F. (2007) The undecimated wavelet decomposition and its reconstruction. *IEEE Trans. on Image Processing*, 16: 2
- Stromnes, I.M., Cerretti, L.M., Liggitt, D., Harris, R.A., Goverman JM. (2008) Differential regulation of central nervous system autoimmunity by TH1 and TH17 cells. *Nat Med*, 14: 337-42.
- Subramanian, A., Tamayo, P., Mootha, V.K., Mukherjee, S., Ebert, B.L., Gillette, M.A., Paulovich, A., Pomeroy, S.L., Golub, T.R., Lander, E.S., Mesirov, J.P. (2005) Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci*, 102: 15545-50
- Tsutsui, Y., Hays, F.A. (2018) A Link Between Alzheimer's and Type II Diabetes Mellitus? Ca(+2) -Mediated Signal Control and Protein Localization. *Bioessays*, 40: e1700219.
- Tublin, J.M., Adelstein, J.M., Del Monte, F., Combs CK, Wold LE. (2019) Getting to the Heart of Alzheimer Disease. *Circ Res*, 124: 142-149.
- Vazquez, I., Papaleo, N., Garcia, E., Salido, M., Salar, A., Hernandez, S., Calvo, X.,

- Colomo, L. (2020) Clinical Interest of LMO2 Testing for the Diagnosis of Aggressive Large B-Cell Lymphomas. *Cancers*, 12: 884.
- Wang, X.S., Fang, H.L, Chen, Y., Liang, S.S., Zhu, Z.G., Zeng, Q.Y., Li, J., Xu, H.Q., Shao, B., He, J.C., Hou, S.T., Zheng, R.Y. (2014) Idazoxan reduces blood-brain barrier damage during experimental autoimmune encephalomyelitis in Mouse. *Eur J Pharmacol*, 736: 70-6.
- Wang, Z.H., Liu, P., Liu, X., Manfredsson, F.P., Sandoval, I.M., Yu, S.P., Wang, J.Z., Ye, K. (2017) Delta-secretase Phosphorylation by SRPK2 Enhances its Enzymatic Activity, Provoking the Pathogenesis in Alzheimer's Disease. *Mol Cell*, 67: 812–825.
- Webster, J.A., Gibbs, J.R., Clarke, J., Ray, M. (2009) Genetic control of human brain transcript expression in Alzheimer disease. *Am J Hum Genet*, 84: 445-58.
- Wei, J., Liu, J., Liang, S., Sun, M., Duan, J. (2020) Low-Dose Exposure of Silica Nanoparticles Induces Neurotoxicity via Neuroactive Ligand-Receptor Interaction Signaling Pathway in Zebrafish Embryos. *Int J Nanomedicine*, 15: 4407-4415.
- Wooliscroft, L., Altowaijri, G., Hildebrand, A., Samuels, M., Oken, B., Bourdette, D., Cameron, M. (2020) Phase I randomized trial of liothyronine for remyelination in multiple sclerosis: A dose-ranging study with assessment of reliability of visual outcomes. *Mult Scler Relat Disord*, 41: 102015
- Xu, M., Liu, Y., Huang, Y., Wang, J., Yan, J., Zhang, L., Zhang, C. (2018) Re-exploring the core genes and modules in the human frontal cortex during chronological aging: insights from network-based analysis of transcriptomic studies. *Aging (Albany NY)*, 10: 2816–2831.
- Xu, W., Ocak, U., Gao, L., Tu, S., Lenahan, C.J., Zhang, J., Shao, A. (2021) Selective autophagy as a therapeutic target for neurological diseases. *Cell Mol Life Sci*, 78: 1369–1392.
- Yamout, B., Alroghani, R. (2018) Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*, 38: 212-225
- Yan, X.S., Yang, Z.J., Jia, J.X., Song, W., Fang, X., Cai, Z.P., Huo, D.S., Wang, H. (2019) Protective mechanism of testosterone on cognitive impairment in a rat model of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*, 14: 649-657.

Yang, Y.H., Buckley, M.J., Speed, T. (2001) Analysis of cDNA microarray images. *Briefings in Bioinformatics*, 2: 341–349.

Yulug, B., Hanoglu, L., Ozansoy, M., Isik, D., Kilic, U., Kilic, E., Schabitz, W.R. (2018) Therapeutic role of rifampicin in Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*, 72: 152159.

Zeng, F., Ma, X., Zhu, L., Xu, Q., Zeng, Y., Gao, Y., Guilin, L., Gua, T., Zhang, H., Tang, X., Wang, Z., Ye, Z. (2019) The deubiquitinase USP6 affects memory and synaptic plasticity through modulating NMDA receptor stability. *PLoS Biol*, 17: e3000525.

Zhu, K., Sun, J., Kang, Z., Zou, Z., Wu, X., Wang, Y., Wu, G., Harris, R.A., Wang, J. (2019) Repurposing of omeprazole for oligodendrocyte differentiation and remyelination. *Brain Res*, 1710: 33-42.

EKLER

Ek 1. GSE15222, GSE66351 ve GSE74486 Veri Setlerinin Ortak Gen Listesi

Gen Sembolü				
A2ML1	CTNNA3	HPCAL1	PAPPA2	SMG1
A4GALT	CXCR5	HRASLS2	PAPSS2	SMPD4
ABCA12	CYP21A2	HS3ST2	PAQR7	SMTN
ABLIM1	CYP26A1	HUNK	PAX5	SMURF1
ACAN	CYP2R1	HYAL1	PBRM1	SMYD1
ACSBG2	DCLK1	ICAM5	PCDH8	SNAI1
ACVR2B	DDX6	IL15RA	PCDHA10	SNAP25
ADAM22	DGKB	IL16	PCDHA4	SNX10
ADAT3	DHTKD1	IL17RA	PCDHB7	SNX18
ADCYAP1	DIS3	IL17RD	PCDHGB7	SNX29
ADRA1A	DLGAP2	IL17RE	PCSK1	SPATA3
AGXT2	DLX1	IL1A	PCSK2	SPATA8
AHNAK	DMRT2	IL25	PDE3B	SPOCD1
AIF1	DNMT3A	IL6ST	PFKFB2	SRCIN1
AK5	DOC2B	INMT	PGAM2	SRGAP1
AKAP12	DOK7	IQCH	PHACTR3	SRPK2
AKT2	DPP10	IRF6	PHKG1	SST
ALDOA	DPYS	IRX4	PHLDA2	SSTR3
ANGPT2	DYNC111	ISM2	PHLDB3	STAG1
ANGPTL7	DZIP1L	ITGA2	PIAS4	STAR
ANK3	ELK4	ITGB1	PIGP	STAT4
ANO3	ELMOD1	KALRN	PIK3R6	SULT1A1
AP1S1	EN2	KCNG1	PILRA	SUSD5
APLF	ENC1	KCNH2	PITX2	SVIL
ARHGAP11A	ENPP5	KCNJ4	PKD1L1	SYNGR1
ARHGEF10L	EOMES	KCNJ5	PKIB	SYNM
ARRB1	EPHA3	KCNMB3	PLEKHG6	SYT1
ARSB	EPHX4	KCNQ4	PLEKHN1	SYT5
ARTN	EPS8L1	KCNV1	PLK2	SYTL1
ASB2	ERG	KLC4	PMEPA1	TAC1
ASB4	ESPN	KLK10	PMP22	TAS2R5
ATF7	ESPNL	KLK7	PNMA2	TCTEX1D4
ATP8A2	ESRRB	KLK8	PON1	TEC
AXIN1	ETS2	KLK9	PPM1E	THRB
BARHL1	EXPH5	KRT23	PPP2R5C	TIFA

BAZ1A	EZH2	KSR2	PRMT8	TLX3
BBC3	FADS6	LATS2	PROX1	TMC7
BBS7	FAM163A	LBX2	PRPF38B	TMEM104
BTNL9	FAM167B	LCT	PRRX1	TMEM110
C1orf56	FAM184B	LDB2	PSD4	TMEM155
C4B	FAM19A2	LDLRAP1	PSIP1	TNF
C4BPB	FAM43A	LGALS2	PSMA1	TNFAIP8L2
C5orf38	FAM81A	LHX6	PTAFR	TNS1
C6	FAM92A1	LILRA4	PTH2R	TNXB
CABP2	FANCC	LRFN5	PTPRA	TOB2
CACNA2D3	FAR2	LTF	PTPRC	TOX
CACNB2	FBLN1	LYPD4	PTPRE	TPBG
CACNG3	FBXO3	MAP1LC3A	PTPRR	TPCN1
CALN1	FBXO38	MAVS	QPCT	TRIM10
CAP2	FBXO44	MBD2	R3HDM1	TRIM35
CAPS	FGF12	MCF2L	RAB13	TRIM5
CATSPERG	FGF4	MEOX1	RAPGEF1	TRIM7
CBLN2	FGF5	MGAT4B	RASL11A	TRPV4
CBR4	FGF6	MINA	RAX2	TSPAN18
CCDC42	FGFR1	MITF	RBP4	TTLL10
CCDC57	FHL2	MKNK2	RET	TUBA4B
CCDC60	FOXG1	MPPED1	RFC3	TUSC3
CCK	FOXJ1	MRAP2	RGS7	TXNDC16
CCKBR	FREM2	MS4A7	RHOV	UBE2I
CCNA1	FUT2	MSR1	RNF125	USP6
CCNJL	FXN	MUC2	ROBO1	VGf
CCR10	FYN	MXI1	ROBO2	WDR5B
CD7	GABRA1	MYBPH	RSPO2	WDR62
CD72	GABRA5	MYEF2	RXFP4	WDR89
CD82	GABRA6	MYL7	S100A2	WNT16
CD8A	GABRB3	MYOD1	S100A4	ZBBX
CDC42	GAD1	MYT1	S100A5	ZBTB7B
CDCA2	GAD2	NACC2	S100P	ZNF138
CDH23	GALP	NAP1L5	SALL3	ZNF264
CDKAL1	GAP43	NBR1	SATB2	ZNF326
CDR2L	GDF15	NCALD	SBF2	ZNF345
CDYL	GKN2	NDST1	SCN11A	ZNF398
CFLAR	GLRB	NEFM	SDHAP1	ZNF454
CHD7	GMPPA	NEK3	SEMA6A	ZNF556
CHGA	GPR88	NELL1	SERINC3	ZNF592
CHIT1	GRB7	NELL2	SERPINA5	ZNF595

CHL1	GREM2	NFATC1	SERPINI1	ZNF639
CHN1	GRIK1	NGEF	SGK3	ZNF773
CHRNA3	GRIN2B	NGFR	SH2D5	
CHST6	GRM4	NHLRC2	SHROOM1	
CILP	GRP	NKIRAS2	SIPA1	
CLCNKA	GRTP1	NMU	SKP2	
CLEC5A	GTPBP10	NOL9	SLA2	
CLN8	GUCA2A	NOS2	SLC12A5	
CLTA	GUCA2B	NPFF	SLC17A6	
CMIP	HCN4	NPTX2	SLC24A4	
CNR1	HDAC9	NPY	SLC26A5	
CNTNAP2	HIF3A	NR5A2	SLC27A1	
COL27A1	HIPK1	NRGN	SLC30A3	
COL8A2	HIST1H2AK	NRN1	SLC38A10	
COMP	HIST1H2BD	NRP2	SLC39A10	
CORT	HIST1H2BF	NTF3	SLC47A2	
CPM	HIST1H2BJ	NTN4	SLC4A9	
CPNE4	HIST1H3F	NXPH1	SLC5A3	
CRB2	HIVEP3	OPN3	SLC6A19	
CRCP	HM13	ORAI2	SLC6A3	
CREB3L2	HMGA1	OSBPL3	SLC7A8	
CRP	HMGCLL1	OSBPL6	SLFNL1	
CRTAM	HOMER3	OTX2	SLITRK1	
CRYM	HOXC6	P2RY1	SMAD5	

Ek 2. GSE15222, GSE66351 ve GSE74486 Veri Setlerinin Lizozomda da Bulunan Ortak Gen Listesi

Gen Sembolü			
AHNAK	ARSB	HYAL1	TPCN1
AP1S1	CHIT1	NBR1	USP6
ARRB1	CLTA	SMPD4	

Ek 3. E-MTAB-2973, GSE106648 ve GSE88824 Veri Setlerinin Ortak Gen Listesi

Gen Sembolü				
		CRISPLD2		
ABLIM1	PVALB		MDGA1	SSBP3
ASTN2	SPEG	CSRNP1	MMP17	STARD3
ATF6B	SYNE2	CTBP1	MT1A	STT3A
ATM	TAS1R3	DOCK4	MYH14	TAP1
CDK11B	TCEA1	ELMO1	NFKBIZ	TAP2
DEPDC5	TUBBP5	EVX1	NOS3	TNXB
DNMT3A	YPEL4	FBRSL1	PANX2	TP53
DYRK1A	ZNF497	FOXB1	PLAGL1	TTL8
ELK4	AFF1	GABRB1	PLEKHG5	UNCX
FAM107B	AGRN	GCH1	PNPT1	VTI1A
FAT3	APOBEC3B	GIPR	RAB11FIP1	VWA1
IL6R	BHLHE23	HES4	RAB1B	ZNFX1
KCNT1	C2	HGFAC	RAVER1	
LY6G6D	CALML5	HMGA2	RBBP4	
MIR17HG	CAPZA1	IFITM1	RNF213	
MYH9	CARD11	INTS1	RPN1	
PCDHGA7	CARD14	LHX3	RREB1	
PDE4DIP	CASKIN1	LMO2	SCARA3	
PPTC7	COL11A2	LOC100130238	SERPING1	
PRDM2	CRABP2	MAML1	SPATS2L	

Ek 4. E-MTAB2973, GSE106648 ve GSE88824 Veri Setlerinin Lizozomda da Bulunan Ortak Gen Listesi

Gen Sembolü	
DEPDC5	STARD3

Yayınları (SCI ve Diğer):

- Ozer, Y., Ozen, F., Diler, Y., Yalcin, A.D., Atasever-Arslan, B., (2020) Proteasome modulator 9 (PSMD9) gene rs14259 polymorphism in Alzheimer's disease. Bratislavske lekarske listy, 121(5):331-333
- Kigili, F., Ozen, F., Catal, T., Atasever Arslan B. (2019) Androgen Receptor (NR3C4) regulator potential of Ceratonia siliqua extract and its signaling pathways. Pharmacognosy Magazine, 15(62):1
- Atasever-Arslan, B., Ozen, F., Catal, T., Akalin E. (2019) Resin extract obtained from Cilician fir (*Abies Cilicica*) inhibits glucose dependent inflammation in vitro. Journal of experimental therapeutics & oncology, 13(1)
- Atasever-Arslan, B., Yalcin, H.E., Aksulu, B.K., Ozen F. (2018) Effects of Estrogen on Kynurenine Pathway and NF-kB IN TNF- α Induced Neuroinflammation. The Journal of Neurobehavioral Sciences, 5(3): 137-139
- Enisoglu-Atalay, V., Atasever-Arslan, B., Yaman, B., Cebecioglu, R., Kul, A., Ozilhan, S., Ozen, F., Catal, T., (2018) Chemical and molecular characterization of metabolites from *Flavobacterium* sp. Plos One, 13(10)
- Atasever-Arslan, B., Gur, H., Ozen, F., Akalin E. Cytotoxicity, total phenolic and flavonoid contents of *Momordica charantia* extract in Neuroblastoma cells. Journal of Neurobehavioral Sciences, 5(2):92-96
- Atasever-Arslan, B., Isik, F.B., Gur, H., Ozen, F., Catal T. (2017) Apoptotic effect of *Nigella sativa* on human lymphoma U937 cells. Pharmacognosy magazine, 13
- Gur, H., Ozen, F., Saylan, C.C., Atasever-Arslan B., (2017) Dinutuximab in the treatment of high-risk neuroblastoma in children. Clinical Medicine Insights: Therapeutics, 9