



Nöroloji Uzmanı
Doç. Dr. Tamer YAZAR



FROM THE ACCLAIMED DIRECTOR OF "CACHE" AND "THE WHITE RIBBON"


ALME D'OR
FESTIVAL DE CANNES
2012

TORONTO
TELLURID
NEW YORK
FILM FESTIVAL
2012

WITH THE PARTICIPATION OF
JAN-LOUIS TRINTIGNANT EMMANUELLE RIVA ISABELLE HUPPEE

AMOUR

A Film by MICHAEL HANEKE

A SONY PICTURES CLASSICS PRESENTATION A FILM BY MICHAEL HANEKE WITH JAN-LOUIS TRINTIGNANT EMMANUELLE RIVA ISABELLE HUPPEE
JEAN MARIE LENOIR JEAN MARIE LENOIR JEAN MARIE LENOIR JEAN MARIE LENOIR JEAN MARIE LENOIR JEAN MARIE LENOIR JEAN MARIE LENOIR JEAN MARIE LENOIR
LES FILMS DE LA COMMUNAUTE CENTRE NATIONAL DU CINEMA ET DE L'ANIMATION REGIONAL DE FRANCE REGIONAL DE FRANCE REGIONAL DE FRANCE REGIONAL DE FRANCE
DISTRIBUTION EN FRANCE: SONY PICTURES CLASSICS
DISTRIBUTION EN ALLEMAGNE: SONY PICTURES CLASSICS
DISTRIBUTION EN AUTRES PAYS: SONY PICTURES CLASSICS
SONY PICTURES CLASSICS

80'li yaşlarda emekli ve eğitilmiş iki model öğretmen olan Georges ve Anne'nin kendileri gibi müzisyen olan fakat uzakta yaşayan bir kızları vardır. Bir gün Anne bir kriz geçirir ve felç olur. Çift kadının felç geçirmesinin ardından bu durumla başa çıkmaya çalışmaktadır. Şimdi önceki yıla yayılmış olan evlilikleri yeniden bağlamak istemeden geçmektedir. Usta yönetmen Michael Haneke'nin son filmi olan yapım 2012 Cannes Film Festivali'nde Altın Palmiye ödülünü kazanmıştır.



Alzheimer Hastalığı-Genetik

- 1990'lı yıllarda erken başlangıçlı ailesel AH'ye neden olan üç genin ve geç başlangıçlı AH için bir genetik risk faktörünün tanımlanmasındaki büyük ilerlemelere rağmen AH riskine karşı genetik katkı tam olarak anlaşılmamıştır.
- AH gelişimine zemin hazırlayan genetik faktörleri tanımlamak için kullanılan üç ana strateji vardır:
 - bağlantı analizi,
 - aday gen çalışmaları
 - genom çapında ilişkilendirme çalışmaları



Alzheimer Hastalığı-Genetik

- Bağlantı analizi
 - AD'nin genetik temelini anlama konusundaki ilk ilerleme, bozukluğun otozomal dominant kalıtımını gösteren ailelerin çalışmalarından kaynaklandı.
 - Bu çalışmalarda, kromozomun belirli bir bölümünün ebeveynlerden cocuklara aktarılıp aktarılmadığını belirlemek amacıyla genom boyunca aralıklı olarak yerleştirilmiş nispeten az sayıda (birkaç yüz civarında) işlevsel olmayan genetik işaretleyicinin genotiplendiği bağlantı temelli metodoloji kullanıldı.
 - İlk AH çalışmaları, kromozom 1, 14 ve 21'deki suçlu bölgeleri tanımlamak için bağlantı analizini kullanmış ve sonuçta bilinen üç nedensel AH geninin keşfedilmesine yol açmıştır
 - Lewy-Lahad E ve ark, 1995- St George-Hyslop P ve ark, 1992



Alzheimer Hastalığı-Genetik

- Familial Autosomal Dominant AD
 - Presenilin 1 - chromosome 14
 - Presenilin 2 - chromosome 1
 - APP - chromosome 21
- Sporadic Late Onset AD
 - ApoE4 - chromosome 19



Alzheimer Hastalığı-Genetik

- Aday gen çalışmaları :
 - Aile üyelerini veya akraba olmayan bireyleri içerebilir
 - Bu yaklaşımda, tek nükleotid polimorfizmleri olarak adlandırılan bir veya az sayıda bilinen genetik varyant, vakalarda ve kontrollerde genotiplendirilir ve karşılaştırılır.
 - AH patogenezi hakkında hücre biyolojisi ve nörokimyadan ortaya çıkan ipuçlarından yararlanılarak AH'de çok sayıda aday gen ilişkilendirme çalışması yapılmıştır.
 - Çalışmalar tipik olarak amiloid-beta ($A\beta$) üretimi, toplanması veya temizlenmesi üzerinde potansiyel etkileri olan lokuslara (yani fonksiyonel bir hipotez) veya önceki bağlantı çalışmalarına dayalı olarak önemli olduğundan şüphelenilen lokuslara (yani konumsal bir hipotez) odaklanır.
 - Geç başlangıçlı AH (LOAD)'da aday gen yaklaşımının birincil başarısı, apolipoprotein E (APOE) risk alellerinin tanımlanması
- Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS)
 - AD'de bugüne kadar çok sayıda GWAS gerçekleştirilmiş olup, bu durum APOE'nin önemini büyük ölçüde doğrulamış ve artan sayıda diğer potansiyel lokusları işaret etmiştir
 - Bertram L ve ark,2007



Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı

- AH'nin genetik temelini anlaşılmaya yönelik ilk ilerleme, bozukluğun otozomal dominant kalıtımını gösteren ailelerde yapılan çalışmalarla,
- Otozomal dominant AH'li aileler,
 - iki veya daha fazla nesilde en az üç etkilenen bireyi olan ve bireylerden ikisi üçüncünün birinci derece akrabaları olan ailelerdir.
 - Bu ailelerde, etkilenen bireylerde tipik olarak 30 ila 60 yaşları arasında AH semptomları gelişir.
 - Erken başlangıçlı AH'li ailelerin hepsi olmasa da çoğu otozomal dominant kalıtım modeli gösterir.
 - Otozomal dominant AH'li ailelerde yapılan ilk çalışmalar, kromozom 1 , 14 ve 21 üzerinde sorumlu bölgeleri izole etmek için bağlantı bazlı metodolojiyi kullanmıştır.
 - Amiloid öncü proteini (APP), presenilin 1 (PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN2) mutasyonlarının tüm AH vakalarının yüzde 1'inden azını ve erken başlangıçlı AH'nin yüzde 60-70'ini oluşturduğunun keşfi AH patofizyolojisi anlayışını önemli ölçüde değiştirdi.
 - Levy-Lahad E ve ark, 1995- Schellenberg GD ve ark, 1992- Tanzi RE ve ark, 1987- Chartier-Harlin MC ve ark,1991- Renbaum P, Levy-Lahad E,1998- Campion D ve ark,1999



Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı

- Amiloid öncü proteini
- APP geni , kromozom 21q üzerinde bulunur ve protein ürünü APP'yi kodlar Bu gendeki 30'dan fazla mutasyon AH ile ilişkili olarak tanımlanmış olup, erken başlangıçlı ailesel AH'nin yüzde 10-15'ini oluşturmaktadır
- Tüm mutasyon türlerinde ortalama hastalık başlangıç yaşı yaklaşık 49'dur
- APP'nin nöronlardaki işlevi tam olarak anlaşılmamıştır ancak sinaptik iletimde önemli olduğuna inanılmaktadır
- APP, α -, β - ve γ -sekretaz olarak bilinen üç enzim tarafından proteolitik olarak bölünür.
- Amiloidojenik yolda, β -sekretaz ve daha sonra γ -sekretaz, APP'yi değişen uzunluklarda iki peptite böler. İki parçadan daha uzun olan amiloid-beta 42 ($A\beta_{42}$), daha hidrofobiktir ve fibril oluşumuna yatkındır.
- Şu ana kadar tanımlanan neredeyse tüm patojenik APP mutasyonları, amiloidojenik $A\beta$ üretimi, $A\beta$ üretiminin arttırılması veya $A\beta_{42}$ 'nin $A\beta_{40}$ 'a oranının değiştirilmesi ile ilgili üç ana işleme bölgesi etrafında kümelenmektedir.
 - Selkoe DJ,2001-Janssen JC ve ark,2003-Rostagno A ve ark 2010-Sahlin C ve ark, 2007-Di Fede G ve ark, 2009



Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı

- Presenilin 1
- PSEN1 geni , 14q kromozomunda bulunur ve PSEN1 protein ürününü kodlar.
- AH ile ilişkili olarak 150'den fazla PSEN1 mutasyonu tanımlanmış olup, erken başlangıçlı ailesel AH'nin yüzde 50'sine tekabül etmektedir. PSEN1, APP ve PSEN2 mutasyonlarıyla karşılaştırıldığında daha erken bir ortalama başlangıç yaşıyla (43 yıl) ilişkilidir
- PSEN1'e, hücre içi kalsiyum iletiminin düzenlenmesi, hücre döngüsü ve hücre ölümü, membran proteinlerinin trafiği, β -katenin stabilitesinin düzenlenmesi ve Notch sinyallemesinin düzenlenmesi dahil olmak üzere birçok farklı fonksiyon atfedilmiştir.
- PSEN1 muhtemelen, değişen uzunluklarda Ap peptidlerini serbest bırakmak üzere APP'nin γ -sekretaz bölünmesinden sorumlu dört protein kompleksinin (PSEN1, APH1, PEN2, nicastrin) bir üyesi olarak AH patogenezi etkilemektedir.
- PSEN1'deki çoğu mutasyon, yüksek derecede fibrilojenik A β 42 türlerinin oluşumunu artırır
- A β peptid dönüşümünün kinetiğini değiştirir ve beyinde A β birikimini artırır. A β 'nin kan ve BOS seviyeleri de yükselir.
 - Ryman DC ve ark, 2014-Potter R ve ark, 2013



Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı

- Presenilin 2
- PSEN2 geni , kromozom 1q üzerinde bulunur ve PSEN2 protein ürününü kodlar.
- 20'den az PSEN2 mutasyonu tanımlanmış olup, bu da PSEN2'yi erken başlangıçlı ailesel AH'nin en nadir formu yapmaktadır.
- Mutasyonların yüzde 95 oranında etkin olduğu tahmin edilmektedir; bu, hastalığa neden olan bir mutasyon taşıyan hastaların yüzde 5'e kadarının yaşamları boyunca AH semptomları geliştirmeyeceği anlamına gelir (APP ve PSEN1 mutasyonlarının yüzde 100 olduğu düşünülmekte)
- PSEN2'nin işlevi ve PSEN2 mutasyonlarının AH patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılmamıştır.
- PSEN2 mutasyonlarının kısmen nörodejenerasyona yol açan apoptotik aktiviteyi artırdığı düşünülmekte
- PSEN1 mutasyonlarına benzer şekilde , PSEN2 mutasyonları da γ -sekretazın bölünme aktivitesini değiştirir ve A β 42'nin A β 40'a oranını arttırır.
 - Tedde A ve ark, 2003-Bird TD ve ark, 1996



Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı

- Trizomi 21
- Trizomi 21'li (Down sendromu) yetişkinler , kromozom 21'in uzun kolunda yer alan APP geninin fazladan bir kopyasının varlığı nedeniyle genellikle yaşamın beşinci on yılında AH'nin klinik ve nöropatolojik özelliklerini geliştirir.
- Bu, mRNA ve ardından APP proteininin üretimini artmasına neden olur
- Diğerleri
- APP , PSEN1 ve PSEN2 mutasyonları, ailesel otozomal dominant AH'nin yaklaşık üçte ikisini ve genel olarak erken başlangıçlı AH'nin yüzde 10'undan azını oluşturur.
- Diğer lokuslardaki nadir varyantlar, geç başlangıçlı AH ile örtüşen bazıları (SORL1 , TREM2) ve endolizozomal yolla ilişkili diğerleri (RUFY1 , PSD2 , TCIRG1 , RIN3) dahil olmak üzere erken başlangıçlı AD riskine katkıda bulunabilir.
 - Oyama F ve ark, 1994- Kunkle BW ve ark, 2017



Geç başlangıçlı Alzheimer Hastalığı

- Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığının (LOAD) genetik temeli daha karmaşıktır;
 - Bugüne kadar geç başlangıçlı hastalık için en kesin olarak belirlenmiş genetik risk faktörü apolipoprotein E'dir (APOE).
 - Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) yoluyla çok daha fazla aday gen tanımlanmıştır, ancak bunların LOAD riski üzerindeki etkileri genellikle daha küçüktür ve birçoğu bağımsız olarak doğrulanmamıştır
- Apolipoprotein E
 - APOE geni, kromozom 19 üzerinde ve üç alelde bulunur: epsilon 2, 3 ve 4.
 - APOE epsilon 4 ($\epsilon 4$) aleli, ilk olarak 1993 yılında LOAD için bir risk faktörü olarak kabul edildi
 - O zamandan bu yana, çok sayıda çalışma bunun Alzheimer ve muhtemelen vasküler demans için bir risk faktörü olarak önemini doğruladı
 - Ballard CG ve ark,2004- Slioter AJ ve ark, 2004



Geç başlangıçlı Alzheimer Hastalığı

- Apolipoprotein E
 - Epidemiyoloji
 - APOE ϵ 4 risk alelinin sıklığı etnik gruplara göre değişir. New York şehrinde yapılan bir çalışmada, ϵ 4 varyantının alel frekansı Afrikalı Amerikalılarda yaklaşık yüzde 21 iken diğer gruplarda oldukça düşüktü.
 - Asya popülasyonları genellikle daha düşük taşıyıcılık oranlarına sahiptir; bu oran Çinlilerde yüzde 7'den Malay Aborjinlerinde yüzde 24'e kadar değişmektedir.
 - İlişki
 - ϵ 4 alelinin sağladığı artan riske ilişkin tahminler, çalışılan popülasyona göre değişir ve yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterir.
 - ϵ 4 alelinin iki kopyasına sahip kişiler en yüksek risk altındadır. Tipik tahminler, bir ϵ 4 alelinin, taşıyıcı olmayanlarla karşılaştırıldığında iki ila üç kat daha fazla AH olasılığı sağladığını, oysa iki kopyanın (ϵ 4 homozigot) 8 ila 12 kat daha fazla AH olasılığı sağladığını ileri sürmektedir
 - Tang MX ve ark,1996-Corbo RM, Scacchi R,1999



Geç başlangıçlı Alzheimer Hastalığı

- APOE ϵ 4 genotipi ile demans arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar
 - Rotterdam çalışmasında, 55 yaş ve üzeri 7983 kişiden oluşan popülasyona dayalı bir kohort, ϵ 2/ ϵ 4 ve ϵ 3/ ϵ 4 genotiplerinin taşıyıcılarının her birinin göreceli Alzheimer ve vasküler demans riski, ϵ 3/ ϵ 3 taşıyıcılarının yaklaşık iki katıydı. ϵ 4/ ϵ 4 genotipinin taşıyıcıları, ϵ 3/ ϵ 3 taşıyıcılarına göre yaklaşık sekiz kat göreceli demans riskine sahipti.
- APOE belirleyici bir gen değil, duyarlılık genidir. ϵ 4 aleli için homozigot olan hastaların demans geliştirme olasılığı çok daha yüksektir ancak kesin olarak demans gelişme zorunda değildir. Ayrıca AH'li hastaların neredeyse yüzde 40'ı APOE ϵ 4 taşımamaktadır.
- APOE ϵ 4 aleli , LOAD hastalarında başlangıç yaşının daha erken olmasıyla ilişkilendirilmiştir.
- APOE ϵ 4 aleli aynı zamanda AH'nin ciddiyeti ile de ilişkilendirilmiştir.
 - Daha erken ve daha hızlı bilişsel gerileme, MRI da artan hipokampal atrofi , daha fazla psikiyatrik komplikasyon, otopside tüm neokortikal bölgelerde daha fazla nöritik plaklar ve nörofibriler düğümler
 - Myers LH ve ark, 1996-Naj AC ve ark, 2014-Olarte L ve ark, 2006



Geç başlangıçlı Alzheimer Hastalığı

- APOE $\epsilon 4$ 'ün AH riski üzerindeki etkisinde önemli faktörler
 - Cinsiyet
 - Her ne kadar APOE $\epsilon 4$ hem erkeklerde hem de kadınlarda AH için bir risk faktörü olsa da, etki kadınlarda daha fazladır
 - Irk
 - Çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiş olup net bir ilişki tariflenememiştir
 - Vasküler risk faktörleri (sigara içme, diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi) aynı zamanda APOE $\epsilon 4$ 'lü bireylerde bilişsel gerileme riskini de değiştirebilir.
 - Değiştirici genler
 - APOE $\epsilon 4$ ile ilişkili risk, diğer genler veya çevresel faktörler tarafından değiştirilebilir. Örnek olarak, saitozin (STH) geni, insan tau geninin bir intronunda yer alır ve tau izoformlarının ve dolayısıyla nörofibriler yumak birikiminin düzenlenmesinde rol oynayabilir
 - Kompleman bileşeni 3b/4b reseptör-1 (CR1) gibi diğer genlerdeki polimorfizmlerin , APOE $\epsilon 4$ taşıyıcıları arasında AH riskini azalttığı görülmektedir
 - Caselli RJ ve ark, 2011-Murrell JR ve ark, 2006



Genetik Test

- Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı
 - Genetik testler, AH'nin erken başlangıçlı, otozomal dominant formlarının her biri için ticari olarak mevcuttur.
 - Test ya semptomatik (yani erken başlangıçlı AH tanısı alan bireysel bir hasta ve otozomal dominant kalıtımı düşündüren aile öyküsü) ya da öngörücü (yani ailesinde bilinen bir mutasyona sahip presemptomatik bireyler) olabilir.
 - Semptom başlangıç aralığı başlangıçta fark edilenden daha geniş bir aralıkta değişiklik gösterdiğinden, amiloid prekürsör proteini (APP), presenilin 1 (PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN2) mutasyonları, geç başlangıçlı AH (LOAD) vakalarında hala göz önünde bulundurulmalıdır.
 - Ryman DC ve ark,2014



Genetik Test

- Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı
 - LOAD risk varyantlarının tahmin değeri, apolipoprotein E epsilon 4 (APOE ϵ 4) haricinde son derece sınırlıdır .
 - Preemptomatik bireylerde APOE genotiplemesi tartışmalıdır ve testin duyarlılığının ve özgüllüğünün dūřuk olması, önleyici seçeneklerin bulunmaması, cinsiyet ve etnik kökenler arasında APOE tarafından sağlanan riskin belirgin değişkenliği nedeniyle genellikle önerilmez
 - Goldman JS ve ark, 2011



ÖZET

- Önceki yıllarda yapılan araştırmalara rağmen Alzheimer hastalığının aetiolojisinin büyük kısmı açıklanamamıştır.
- AH gelişimine zemin hazırlayan genetik faktörleri tanımlamak için kullanılan üç ana strateji vardır: bağlantı analizi, aday gen çalışmaları ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS).



ÖZET

- Erken başlangıçlı Alzheimer hastalıklarının yüzde 1'inden aşırı oluşturmaktadır ve genellikle otozomal dominant kalıtım modelini izler.
- Bugüne kadar üç gerideki patojenik mutasyonların erken başlangıçlı Alzheimer hastalığının nedeni olduğu belirlenmiştir: Amiloid beta protein (APP), presenilin 1 (PSEN1) ve presenilin 2 (PSEN2).



ÖZET

- ADAD'ın genetik temelli dene yapılmıştır.
- Bugüne kadar geç başlangıçlı hastalık için en kesin olarak belirlenmiş genetik risk faktörü apolipoprotein E epsilon 4'tür (APOE ε4).

