

Year (Yıl) : 2019
 Volume (Cilt) : 6
 Issue Number (Sayı) : 1
 Doi : 10.5455/JNBS.1530393578

Received/Geliş 30.06.2018
 Accepted/Kabul 28.08.2018
 JNBS, 2019, 6(1):54-61

Tuğçe Uzunoğlu: <https://orcid.org/0000-0003-3157-3154>
 Belkis Atasever Arslan: <https://orcid.org/0000-0001-5827-8484>

AKSONAL TRANSPORTU ETKİLEYEN SİNYAL YOLAKLARI ÜZERİNDEN ALZHEİMER PATOLOJİSİNE KATILMASI MUHTEMEL OLAN MİKRORNA'LAR

POSSIBLE MICRORNAS PARTICIPATING IN ALZHEIMER'S PATHOLOGY VIA SIGNALING PATHWAYS AFFECTING AXONAL TRANSPORT

Tuğçe Uzunoğlu¹, Belkis Atasever Arslan^{1*}

Öz

Alzheimer hastalığı, nöronların ilerleyici fonksiyonel bozuklukları ve ölümleriyle karakterize edilen, ekstrasellüler (nöronlar arası) ortamda biriken amiloid β ($A\beta$)'ların oluşturduğu senil plaklar ile intrasellüler alanda (nöron içi) hiperfosforilasyona uğramış tau proteinlerinin birikmesiyle oluştuğu bilinen, sinisi başlangıçlı ve ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Son dönemde yapılan çalışmalar nöronal fonksiyonların bozulması ve nöronlar arasındaki iletişimin zayıflaması sonucunda ortaya çıkan nörodejenerasyonun temel nedeninin fonksiyonu bozulmuş aksonal transport olabileceğini öne sürmektedir. Aksonal transport nöronların birbirleriyle iletişimlerini sürdürebilmesi, nöronal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi ve hayatta kalabilmeleri için gerekli olan; protein, organel, nörotrofik faktör ve nörotransmitter veziküllerinin taşınmasını sağlayan dinamik bir sistemdir. Bu sistem, içine birçok proteinin dahil olduğu büyük bir sinyal yolağı tarafından korunmakta ve devamlılığı sağlanmaktadır. Fakat vücutta birçok moleküler mekanizmanın post-transkripsiyonel düzenlenmesine katılarak immün sisteme dayanan hastalıklar, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi daha birçok hastalıkta rol oynayan miRNA'lar bu sinyal yolağındaki proteinlerin de ekspresyonlarını değiştirerek tau hiperfosforilasyonuna, aksonal transportun bozulmasına ve dolayısıyla Alzheimer hastalığına neden oluyor olabilmektedirler. Bu derleme çalışmasında miR-133, miR-224, miR-155, miR-34a, miR-125b, miR-9, miR-124, miR29-a/b/c, miR-10b ve miR-132 olmak üzere incelenen 12 miRNA'nın aksonal transportta rol oynayan sinyal yollarına katılıp tau hiperfosforilasyonuna ve aksonal transport bozulmasına sebep olarak Alzheimer patolojisine katılma ve biyomarker olarak kullanılabilme potansiyelleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: alzheimer hastalığı; tau hiperfosforilasyonu; aksonal transport; kinezin ve dinein motor proteinleri; mikroRNA'lar

¹Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

* Sorumlu Yazar: Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, Üsküdar, İstanbul, Türkiye. E-mail: belkisatasever.arslan@uskudar.edu.tr Telefon: +90.216 400 22 22, Fax: +90 216 474 12 56

Abstract

Alzheimer's disease is a sneaky-onset and progressive neurodegenerative disease characterized by the accumulation of senile plaques formed by amyloid β (A β) accumulated in the extracellular environment and intracellular hyperphosphorylated tau proteins characterized by progressive functional disorders and deaths of neurons. Recent studies suggest that the underlying cause of neurodegeneration may be disorders in axonal transport mechanisms. Axonal transport is a dynamic system required for neurons to communicate with each other, to fulfill neuronal functions and to survive. It performs these functions by transporting proteins, organelles, neurotrophic factors and neurotransmitter vesicles throughout the neuron. This system is protected and maintained by a large signal path that contains many proteins. However, by participating in the post-transcriptional regulation of many molecular mechanisms in the body, miRNAs that play a role in many other diseases, such as diseases based on the immune system, cancer and neurodegenerative diseases, can alter the expression of proteins in this signal pathway, leading to tau hyperphosphorylation, impaired axonal transport and hence Alzheimer's disease. In this review study, 12 strains of microRNAs such as miR-133, miR-224, miR-155, miR-34a, miR-125b, miR-9, miR-124, miR29-a/b/c, miR-10b and miR-132 have been investigated for their ability to participate in signaling pathways that play a role in axonal transport and their ability to participate Alzheimer pathology by causing tau hyperphosphorylation.

Keywords: alzheimer's disease; tau hyperphosphorylation; axonal transport; kinesin and dynein motor proteins; microRNAs

1. Giriş

Nörodejeneratif hastalıklar, sinir sisteminin ana üyesi olan nöronların ilerleyici fonksiyonel bozuklukları ya da ölümleriyle karakterize edilen kalıtsal ya da yaşa bağlı olarak meydana gelen hastalıklardır. (Grasso ve ark., 2015). Bu hastalıklar, beyinde ekstrasellüler ve intrasellüler protein birikimlerinin de dahil olduğu birçok patolojik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Nörodejeneratif bozukluklara yol açan patolojik değişikliklerin araştırılması son on yılda yapılan bilimsel araştırmaların odak noktası olmuştur fakat bu hastalıklara neden olan moleküler metabolizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bu sebeple nörodejeneratif hastalıklar için tedavi edici herhangi bir ilaç bulunmamakla birlikte mevcut ilaçlar yalnızca semptomları azaltıcı etki yapar. (Quinlan ve ark., 2017).

Nörodejeneratif hastalıkların en yaygın temsilcileri Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıklarıdır. (Armstrong ve ark., 2005). Alzheimer Hastalığı (AH) ilk kez 1907 yılında Alman psikiyatrist ve nöropatolog Dr. Alois Alzheimer tarafından, 51 yaşındaki kadın hastası Auguste Deter'in otopsi sonuçlarında gözlemlendiği senil plak ve nörofibriler yumak sonucunda tanımlanmıştır. (Öner, 2012). Nörodejeneratif hastalıkların en yaygın olanı Alzheimer için en önemli risk faktörü ileri yaş ve 65 yaş sonrasında görülme sıklığı her 5 yılda bir ikiye katlanmaktadır. Yaşlı nüfusun artış hızı göz önüne alındığında, 2050 yılı itibarı ile Alzheimer hastalarının sayısının 100 milyona ulaştığı öne sürülmektedir. (O'Brien ve Wong, 2011).

Yaşa bağlı demansların en yaygın nedeni olan Alzheimer, sinisi başlayan ve sürekli ilerleyen bir hastalıktır. İlerleyici bir hastalık olması nedeniyle klinik bulgular hastalığın seyrine göre sınıflandırılmaktadır. Sıradan günlük olayların, isimlerin ve eşya yerlerinin unutulmasıyla başlayan hastalık geçmişte yaşama, aile üyelerini tanıyamama, ev odalarını karıştırma ve konuşma kaybı ile devam eder. Sonlara doğru hareket etme, beslenme, banyo yapma ve tuvalet kontrolünde kayıp görülür. Yürüme bozukluğu sebebiyle yatağa bağımlı hale geldikten sonra ise enfeksiyon ya da emboliye bağlı ölüm gerçekleşir. (Öner, 2012).

Ekstrasellüler ortamda biriken amiloid β (A β)'ların oluşturduğu senil plaklar ile intrasellüler alanda hiperfosforilasyona uğramış tau proteinlerinin birikmesiyle

oluşan nörofibriler yumaklar Alzheimer hastalığının iki ana ögesi olarak gösterilmektedir. (Hardy ve Selkoe, 2002). Doğal olarak sentezlenen ve fonksiyonu bilinmeyen amiloid prekürsör protein (APP) bir membran integral proteindir. Normal fizyolojik koşullar altında APP'nin α -sekretaz ve γ -sekretaz enzimleriyle kesilmesi sonucu amiloidojenik olmayan çözünabilir peptidler oluşur. Patolojik koşullar altında ise APP, β -sekretaz enzimleri (özellikle BACE1) tarafından kesilir ve amiloidojenik nörotoksik A β peptidleri oluşur. (Quinlan ve ark., 2017). APP, periferde genellikle α -sekretaz aktivitesi ile parçalanırken nöronal hücrelerde parçalama işlemini β -sekretaz gerçekleştirir. Nörofibril yumaklarının ise hiperfosforillenmiş tau proteinleri sebebiyle oluştuğu bilinmektedir. Tau proteinleri tüm çekirdekli hücrelerde görülür fakat ağırlıklı olarak nöronlarda bulunmaktadır. Bu proteinler mikrotübüllere bağlanarak mikrotübül oluşumuna katkı sağlamaktadırlar. Fakat Alzheimer hastalığında tau proteinlerinin anormal fosforillenmeleri görülür ve bunun sonucunda proteinler yanlış katlanıp birikerek nörofibril yumaklarını oluştururlar. Nörofibril yumaklarının nöronal hücre ölümü ve sinaps kayıplarıyla doğrudan bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. (Spillantini ve Goedert, 2013).

Alzheimer hastalığının tanımlanan iki farklı türü mevcuttur. Sporadik (kalıtsal olmayan) Alzheimer tüm hastalığın %95'ini oluştururken, ailesel ya da erken başlangıçlı Alzheimer tüm hastalığın %5'ini meydana getirir. Sporadik Alzheimer yaş, yaşam tarzı, tip 2 diyabet, beslenme ve apolipoprotein E4 (APOE4) alleli ile ilişkilendirilirken erken başlangıçlı Alzheimer ise direkt olarak A β plaklarının oluşumuna sebep olan genlerdeki (Amiloid Prekürsör Protein, Presenilin1, Presenilin2) mutasyonlarla ilişkilendirilir. (Reddy ve ark., 2017; Guerreiro ve Hardy, 2014).

2. Alzheimer Hastalığında Aksonal Transport**2.1. Aksonal Transport**

Nöronlar, hayatta kalabilmek ve fonksiyonlarını yerine getirebilmek adına büyük önem taşıyan ve birbirleriyle bağlantılı halde olan birçok işlem meydana getirmektedir. (Brady ve Morfini, 2017; Chevalier-Larsen ve Holzbaur, 2006). Bu işlemlerin temelini ise aksonal transport oluşturmaktadır. Nöronlar için hayati önem taşıyan

aksonal transport mikrotübül, aktin filamentleri ve ara filamentlerin oluşturduğu nöronal hücre iskeleti boyunca meydana gelmektedir. Aksonal transportun gerçekleşebilmesi için hücre iskeletine, motor proteinlere ve ATP hidrolizi yaparak hareket için enerji elde edilmesini sağlayan enzimlere ihtiyaç duyulmaktadır. (Chevalier-Larsen ve Holzbaur, 2006). Hücre gövdesinde sentezlenen ve paketlenen membran bağımlı organeller, proteinler ve lipidler motor proteinlerin yardımıyla akson boyunca taşınırlar. Bunların yanında nörondan uzaklaştırılması ya da yıkılması gereken maddeler de hücre gövdesine doğru taşınır. Metabolizma ve iskelet elementleri de aksonal transport ile taşınıp akson ve dendritlerin yapısal ve biyokimyasal heterojenasyonunu sağlar. Tüm bunlara ek olarak nörotrofik sinyaller ve nörotransmitter vesikülleri de hedef hücreye aksonal transport ile taşınarak nöronların bilgi alışverişi yapmasını sağlar. Bu olay nöronların mimari, sinaptik bağlantı kurma ve yaşamı devam ettirmeleri için temel olaydır. (Brady ve Morfini, 2017).

Aksonal transport, kinezin ve dinein olarak bildiğimiz motor protein aileleri aracılığı ile gerçekleşmektedir. Uzun mesafeye bir molekül taşınması gerektiğinde taşıma mikrotübül tabanlı gerçekleşirken, mesafe kısa olduğunda taşıma aktin filament tabanlı dağıtıcı taşıma şeklinde gerçekleşir. (Chevalier-Larsen ve Holzbaur, 2006). Mikrotübül tabanlı moleküler motor proteinler, mikrotübüllerin intrinsik polaritelerini tanır ve (+) ya da (-) ucu seçerek hareket eder. Bu özelliğe dayanarak söyleyebiliriz ki nöronlardaki mikrotübül organizasyonu anterograd ve retrograd olarak yapılmıştır. Retrograd taşıma, hücre çevresinden somaya doğru, multisubunit motor protein kompleksi dinein ile gerçekleşen taşımadır. Sinyal komplekslerinin translokasyonuna ve membrana bağımlı organellerin taşınmasına katılır. Ayrıca degradasyona uğrayacak olan komponentleri sinaptik terminal ve aksonlardan hücre gövdesine götürür. Anterograd taşıma ise motor proteinlerden kinezin süperailisi (KIF) yardımıyla somadan aksonlara ve dendritlere doğru gerçekleşen taşımadır. Kinezin süperailisinin bir üyesi olan geleneksel (ana) kinezin (kinezin 1) sinir sisteminde en çok bulunan kinezindir. Sinaptik vezikül öncüsü, aksolemmal proteinler ve mitokondri gibi membrana bağımlı organeller taşır. (Chevalier-Larsen ve Holzbaur, 2006).

Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere tüm nörodejeneratif hastalıklara neden olarak nöronların fonksiyonlarının bozulması ve nöronlar arasındaki iletişimin zayıflaması gösterilmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalar bu bozulmaların ve zayıflamaların sonucunda ortaya çıkan nörodejenerasyonun temel nedeninin fonksiyonu bozulmuş aksonal transport olabileceğini öne sürmektedir. (Hares ve Wilkins, 2017). Aksonal şişmeye ve uzamaya neden olan transport bozukluğu Alzheimer hastalığına sahip beyinlerde görülen yaygın bir özelliktir ve sıklıkla anormal protein kalıntıların birikmesine yol açan spesifik hücre iskeleti değişiklikleri ile başlatılır. (Bamburg ve Bloom, 2009). Hücre iskeleti değişiklikleri sonucunda taşınamayıp büyük miktarda biriken APP ve tau proteinleri aksonal transportu bozar. Transporttaki bozulma nöron yapısının stabilitesini ortadan kaldırır ve bu bozulma nörodejenerasyonla sonuçlanır. (Hares ve Wilkins, 2017).

Alzheimer hastalığında aksonal transportun bozulmasının temel nedeni olarak kinaza dayalı sinyal yollarında meydana gelen değişiklikler gösterilmektedir. Değişen kinaz aktiviteleri sonucunda nöronal proteinlerin anormal fosforilasyonu görülür. Bu fosforilasyona bağlı olarak da proteinler nöronun gövdesinde ve aksonunda birikerek aksonal transportun bozulmasına katılır. (Brady ve Morfini, 2017). Nöronal proteinlerde meydana gelen anormal fosforilasyonun en belirgin örnekleri, aksonal iskeletin ana fosfoproteinleri olan tau proteini ve nörofilamentlerdir. Fosforilasyonda rol oynayan kinazların en belirgin örneği ise (GSK3β)'dir. (Brady ve Morfini, 2017).

2.2. Tau Hiperfosforilasyonunun Aksonal Transporta Etkisi

İnsanda sentezlenen tau proteini, birincil olarak nöronlardan eksprese edilen tek bir gen tarafından kodlanır. Mikrotübüllerin yapısına katılan ana proteinlerden biri olan tau proteininin birincil biyolojik görevi, mikrotübüllerin stabilizasyonunu sağlamaktır. (Kneynsberg ve ark., 2017; Bamburg ve Bloom, 2009). Tau proteinlerinin anormal fosforillenmesiyle tau patolojisi meydana gelmektedir. Bu patoloji hemen hemen tüm nörodejeneratif hastalıklarda görülmesine rağmen en yaygın bilindiği hastalık Alzheimer hastalığıdır. Tau patolojisinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmış olmasa da tauopatinin, hastalığın erken dönemlerinde meydana gelen sinaptik fonksiyon ve nöronlar arası bağlantı kaybı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. (Kneynsberg ve ark., 2017).

Alzheimer hastalığında tau patolojisinde rol oynayan bazı kinazların aktivitesi değişir ve bunun sonucunda mikrotübüllerin stabilizasyonunu sağlayan tau proteinleri anormal bir şekilde fosforillenir. Tau proteinlerindeki mikrotübüle bağlanma bölgesi ile fosforillenme bölgesi çakıştığından, hiperfosforilasyona uğramış tau proteinlerinin mikrotübüllere olan affinitesi azalır. Tau proteinlerinin yapıdan ayrılmasıyla mikrotübüllerin stabilizasyonu bozulur ve parçalanır. Hiperfosforilasyona uğrayan tau proteinleri ise nörofibril yumaklar oluşturarak nöron içinde birikirler. Hem bu birikim hem de mikrotübül yapısının bozulması sonucu aksonal transportta meydana gelen değişiklikler nöronal bağlantının kaybına katkıda bulunur. (Kneynsberg ve ark., 2017). Alzheimer hastalığında meydana gelen tau lezyonları aksonal dejenerasyona yol açan en belirgin patolojik belirteçlerdendir. (Kanaan ve ark., 2013). İmmunhistokimyasal kanıtlar, patolojik tau formlarının nöropil ipliklerinde birikerek aksonal transportu inhibe ettiğini ve aksonal onarım için önemli olan hücresel süreçlerin parçalanmasına neden olduğunu göstermektedir. (Kanaan ve ark., 2011).

2.3. Tau Hiperfosforilasyonu Üzerinde Etkisi Olan Aksonal Transport Sinyal Yolakları

Aksonal transportta görev alan sinyal yolları, olgunlaşmamış nöronlarda dendrit ve akson oluşumundan, mikrotübüllerin oluşumundan ve oluşumu tamamlanmış mikrotübüllerin stabilizasyonunu nöronun yaşamı boyunca koruyarak aksonal transportun sorunsuz bir şekilde işlemlerini sağlamaktan sorumlu olan yolaklardır. (Arimura ve Kaibuchi, 2007). Nöronlar için hayati önem taşıyan

bu sinyal yollarında Protein Kinaz A, Protein Kinaz C, GSK3 β , Fosfotidilinositol 3-Kinaz (PI3K), Fosfotidilinositol 3,4,5-trifosfat (PIP3) gibi birçok önemli protein kinaz ve Tau, Mikrotübül İlişkili Protein 1 (MAP1B) ve Adenomatöz Polipozis Coli (APC) gibi mikrotübüllerin yapısına katılan önemli proteinler görev alır.

Aksonal transportta görev alan sinyal yollarının ortak kesişim noktası GSK3 β 'dir. Birçok nörodejeneratif hastalık üzerinde belirgin bir etkisi olan ve GSK3 β sinyal yolağı olarak da adlandırılan bu yolak, Alzheimer hastalığında da büyük bir rol oynamaktadır. (Kaytor ve Orr, 2002). GSK3 β , tau fosforilasyonunu gerçekleştiren temel enzimdir. Tau proteinlerini fosfatlamasının ardından mikrotübüllerden ayrılan tau proteinleri nörofibriler yumaklar oluşturup nöronda birikirler. Stabilizasyon proteinlerini kaybeden mikrotübüllerin parçalanması ve tau proteinlerinin nöron içinde birikmesi sonucu aksonal transport bozulur. Bozulan aksonal transport ve biriken hiperfosforillenmiş tau proteinleri nörodejenerasyonla sonuçlanır.

GSK3 β 'nin fosforile etmekle görevli olduğu, transkripsiyon faktörlerini de dahil olmak üzere 40'tan fazla protein olduğu bilinmektedir. (Joep ve Johnson, 2004). GSK3 β 'in aksonal transportla doğrudan ilişkisi bulunan substratları tau proteini, MAP1B, Kollapsin Yanıt Mediator Protein 2 (CRMP-2), APC, KLC, β -katenin ve nörofilamentlerdir. β -katenin, hücre-hücre adezyonundan sorumlu olan bir proteindir. Hücre-hücre iletişimini sağlayarak aksonal transport ile taşınan nörotrofik faktör ya da proteinlerin diğer nöronlara iletilmesinde görev alarak hücre canlılığını destekler. β -katenin'in, GSK3 β tarafından fosfatlanması sonucu degradasyonu ve hücre-hücre adezyon mekanizmasının bozulması gerçekleşir. (Kaytor ve Orr, 2002). Tau, MAP1B, CRMP-2 ve APC proteinleri mikrotübül ilişkili protein ailesine ait proteinlerdir. Mikrotübül fonksiyonlarının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynayan bu proteinler, transport, polimerizasyon, depolimerizasyon, ve tubulinlerin çapraz bağlanması gibi birçok fonksiyon içerirler. Mikrotübüllerin yapısına katılıp stabilizasyonunu sağlayarak aksonal transportun mikrotübül boyunca devam edebilmesini sağlarlar. APC aynı zamanda β -katenin proteininin kontrol mekanizmasına da katılır. Mikrotübülün yapısına katılıp fonksiyonunu belirleyen bu proteinler de fosfatlanınca tau ile aynı sonuç ortaya çıkar. (Joep ve Johnson, 2004). GSK3 β 'nin substratı olan KLC ise fosfatlandığı zaman taşıdığı kargolara bağlanma özelliğini kaybeder ve aksonal transport bozulur. GSK3 β 'nin bu fonksiyonu, hücre göçünde de büyük önem taşıdığını göstermektedir. (Morfini ve ark., 2002).

Katıldığı birçok mekanizma dolayısıyla hücreler için hayati önem taşıyan GSK3 β sinyal yolağı çok ciddi bir şekilde kontrol ve düzenleme mekanizmaları altındadır. İki yönden de işlev gören bu enzim hem akson gelişimi için gereklidir hem de artmış aktivasyonu sonucu akson uzamasını engelleyebilmekte ve mikrotübül yapısını değiştirerek akson yapısını bozabilmektedir. Akson oluşumu ve aksonal transportun korunması sırasında pozitif ve negatif sinyallerin sürekli dengede olması gerektiği üç farklı yolak tarafından kontrol edilir. Bu nöroprotektif yollardan ilki PI3K-PIP3-Akt-GSK3 β yolağıdır. PI3K enzim ailesi hücresel büyüme, hücre

farklılaşma, hücresel çoğalma, hücresel hareket ve hücre içi trafik gibi birçok hücre fonksiyonunda rol oynar. Nöronlarda da akson oluşumu ve aksonal transportun korunması için GSK3 β 'nin aktivasyonunu baskılayarak etki gösterir. Hücre içinden gerekli uyarılar alındığında PI3K, lipid formu olan PIP3'ü üretir. Üretilen PIP3, Fosfoinositide Bağımlı Protein Kinaz 1 (PDK-1) ve İntegrin Bağlı Kinaz'ı (ILK) aktive eder. Aktive olmuş bu kinazlar serin/treonin spesifik kinaz olan Akt'yi fosfatlayarak aktive ederler. Akt, fosfatlanınca inaktif duruma geçen GSK3 β 'yi Ser-9 kısmından fosfatlayarak inaktifleştirir. Akt'e ek olarak Protein Kinaz A ve Protein Kinaz C de GSK3 β üzerinde aynı etkiyi gösterebilir. Böylece akson oluşumu ve aksonal transport, dolayısıyla da nöron yaşamı korunmuş olur. (Joep ve Johnson, 2004). Nöroprotektif yollardan ikincisi, Hücre Bölünmesi Kontrol Protein 42 (cdc42) ile PAR Kompleksi adı verilen bir protein kompleksinden meydana gelmektedir. PAR Kompleksi PAR3, PAR6 ve Atipik Protein Kinaz C proteinlerinden oluşmaktadır. (Arimura ve Kaibuchi, 2007).

Cdc42, Rho ailesine ait küçük GTPazlardanır. Hücre morfolojisi, hücre döngüsü ve hücre göçü gibi birçok fonksiyonel görevi vardır. Bu görevlerinden biri de PAR Kompleksi üzerinden GSK3 β 'yi fosfatlayıp inaktifleştirerek hücre morfolojisini ve aksonal transportu koruyup hücre göçe destek olmaktır. (Arimura ve Kaibuchi, 2007). Nörit uzamaları ve farklılaşmaları sırasında, Rho ailesi GTPazları kontrolünde aktin filamentlerinin yeniden düzenlenmesi, mikrotübüllerin oluşması ve oluşan mikrotübüllerin stabilizasyonunun GSK3 β üzerinden korunması gerçekleşir. Rho GTPazlarından en çok karakterize olmuş olanlar cdc42, Rac1 ve RhoA proteinleridir. Bu proteinler hem nörit uzamasında hem mikrotübüller üzerinden akson oluşmasında hem de aksonal transportun korunmasından sorumludur. (Arimura ve Kaibuchi, 2005).

Ele alınan iki farklı nöroprotektif sinyal yolağı birbirlerinden bağımsız değildir. PIP3 tarafından fosfatlanarak aktive edilen RAP1B proteini, cdc42 proteinini aktive eder. Cdc42 ile ilişki kurmaları sonucunda PAR Kompleksi aktifleşir. PAR3,

Rac Guanine Nükleotit Değişim Faktörleri (Rac GEF) ile etkileşim kurarak Rac1 proteininin aktifleşmesini sağlar. Rac1 proteini de PI3K'ı aktive etme özelliği sayesinde bir pozitif feedback oluşturur ve iki sinyal yolağını birbirine bağlar. (Arimura ve Kaibuchi, 2007). Sonuç olarak GSK3 β 'ya bağlanan bu sinyal yolağının temel görevi pozitif ve negatif sinyalleri dengede tutarak akson oluşumu, mikrotübül oluşumu ve oluşan mikrotübüllerin üzerinden aksonal transportu korumaktır.

Aksonal transportun düzenlenmesine katılan bir diğer sinyal yolağı da merkezinde RhoA proteininin bulunduğu yolağıdır. RhoA proteini de tıpkı cdc42 ve Rac proteinleri gibi hücre iskeletinin düzenlenmesinden sorumlu olan ana proteinlerdendir. (Valastyan ve Weinberg, 2011). RhoA'nın aktifleştirdiği Rho-Kinaz, GSK3 β gibi, mikrotübüle bağlanan ve mikrotübülün stabilizasyonundan sorumlu olan proteinleri fosfatlayarak bu proteinlerin mikrotübül yapısından ayrılmasına neden olur. Böylece mikrotübüllerin stabilizasyonunun bozulmasına ve parçalanmasına sebep olur. (Arimura ve Kaibuchi, 2007).

Rho-Kinaz, mikrotübül ilişkili proteinleri fosfatlamakla kalmaz aynı zamanda PTEN proteini üzerinden PIP3 yolağını baskılayarak da iki farklı yolak üzerinden aksonal transporta zarar verir. PTEN, proteinlerin belirli bölgelerinden fosfat ayırmakla görevli olan fosfatazlardan biridir ve Alzheimer hastalığında hipokampal nöronlarda aktifleşmiş PTEN miktarının arttığı bilinmektedir. (Griffin ve ark., 2005). Rho-Kinaz PTEN'i aktifleştirir. Aktifleşmiş PTEN, PIP3'ü baskılar. Aksonal transporta iki farklı sinyal yolağından koruma sağlayan PIP3'ün baskılanması sonucunda ne cdc42 ne de Akt proteinleri aktifleşemez ve GSK3β'nın baskılanması sağlanamaz. Baskılanamayan GSK3β, mikrotübülün yapısına katılan proteinleri fosfatlayarak mikrotübül yapısının, aksonal transportun ve dolayısıyla nöronların fonksiyonunun bozulmasına sebep olur. (Arimura ve Kaibuchi, 2007).

3. Alzheimer Hastalığında MikroRNA'lar

3.1. MikroRNA'lar

MikroRNA'lar (miRNA'lar) post-transkripsiyonel aşamada gen regülasyonundan sorumlu olan, yaklaşık 18-22 nükleotidden oluşan, küçük, endojen ve kodlanmayan RNA'lardır. İlk olarak 1993 yılında *Caenorhabditis elegans*'ta keşfedilmişlerdir. (Basavaraju ve De Lencastre, 2016; Wightman ve ark., 1993). Çoğunlukla genomik DNA'nın kodlanmayan genler arası bölgelerinden (intergenik) sentezlenirler fakat az miktarda ekzonlardan ve intronlardan da sentezlenebilirler. (Millian, 2017). miRNA'ların post-transkripsiyonel aşamadaki gen regülasyonunu düzenlemesi memeli genomunda popüler bir durumdur. Tahmini olarak %30-90 insan geni 1000'den fazla miRNA ile regüle edilmektedir. (Dehghani ve ark., 2017). miRNA'lar gen regülasyon işlemini yaparken miRNA'ların 5' ucu mRNA'ların henüz translasyona uğramamış 3' ucu ile (3'UTR) eşleşir. Bunun sonucunda mRNA'nın parçalanmasına ya da translasyonun durmasına sebep olurlar. (Dehghani ve ark., 2017). Günümüzde miRNA'ların tüm hücrelerde ve dokularda meydana gelen hastalıkların ve hücrel homeostazinin anahtar regülatörü olduğu bilinmektedir. MiRNA'lar immün sisteme dayanan hastalıklar, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi daha birçok hastalıkta rol oynamaktadırlar. (Quinlan ve ark., 2017).

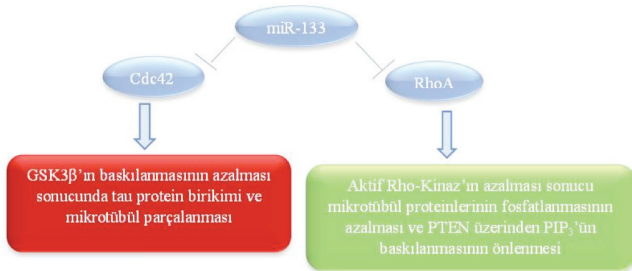
İnsan vücudunda üretilen miRNA'ların %70'i beyinde üretilmektedir ve bu miRNA'lar beyinde hayati önem taşıyan noktalarda görev almaktadırlar. Bu yüzden herhangi bir sebeple fonksiyonları bozulduğunda ya da ekspresyon düzeyleri değiştiğinde beyinde patolojik durumlar oluşturabilirler. (Boudreau ve ark., 2014). miRNA'ların amilod plak ve nörofibriler yumak oluşumundaki rolünün anlaşılması için yapılan birçok farklı çalışmada, beyin farklı bölgelerinde sentezlenen ve Alzheimer hastalığının patolojisinde beyin farklı bölgelerine etki eden birçok miRNA araştırılmıştır. Geçmişten günümüze kadar birbirinin üstünden ilerleyerek devam eden çalışmalar sonucunda, deneysel modellerde ve Alzheimer hastalığına sahip insan örneklerinde tutarlı bir şekilde deregülasyonları gerçekleşen 8 miRNA ailesi tanımlanmıştır. miR-29 (a/b/c), miR-15, miR-107, miR-

146 (a,b), miR-9, miR-101, miR-106 ve miR-212/132'yi kapsayan bu 8 ailenin her üyesi beyin farklı bölgelerinde farklı mekanizmalarla sentezlenebilmekte ve beyin farklı bölgelerini Alzheimer hastalığının farklı metabolik yollarını kullanarak etkileyebilmektedirler. (Quinlan ve ark., 2017).

3.2. Aksonal Transportu Etkileyen Sinyal Yolakları Üzerinden Alzheimer Patolojisine Katılması Muhtemel Olan miRNA'lar

Vücutta birçok mekanizmanın düzenlenmesine katılarak farklı birçok hastalığın patolojisinde rol oynayan miRNA'lar, nöronal hücre iskeleti proteinleri de dahil olmak üzere tüm hücre iskeleti proteinlerinin düzenlenmesine katılırlar. (Valastyan ve Weinberg, 2011). miR-133 ve miR-155, nöronal hücre iskeletinin temel proteinleri olan Rho, Rac ve cdc42 proteinlerinin düzenlenmesine katılan ana miRNA'lardır. Bunların yanında miR-224, miR-10b, miR-125b, miR-29c, miR-34a, miR-132, miR-9 ve miR-124 de çeşitli proteinler üzerinden aksonal transportta görev alan sinyal yollarına katılarak aksonal transportu etkilerler. (Valastyan ve Weinberg, 2011; Martirosyan ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2015).

miR-133, hücre iskeleti proteinlerinin düzenlenmesine iki ana protein üzerinden katıldığından nöronlar ve fonksiyonları için ekstra bir önem taşımaktadır. miR-133'ün kendine has olan tuhaf tarafı, iki farklı protein üzerinden katıldığı bu iki farklı yolağın nöronlar için farklı sonuçlar doğurmasıdır. Cdc42 proteinini baskılayarak bu proteinin ekspresyon seviyesini düşürür. (Valastyan ve Weinberg, 2011). PAR kompleksi ile birleşerek GSK3β'yı baskılayan cdc42 seviyesinin azalması sonucunda GSK3β'nın aktivasyonu artar. GSK3β aktivasyonunun artması ise mikrotübül ilişkili proteinlerin, özellikle tau proteininin, hiperfosforilasyonuna ve mikrotübül yapısından ayrılıp mikrotübülün parçalanmasına sebep olur. Mikrotübülden ayrılan hiperfosforilasyona uğramış tau proteini nöron içinde birikmeye başlarlar. Mikrotübüllerin parçalanmasıyla bozulan aksonal transport sebebiyle biriken tau proteinleri ne hücre gövdesine götürülüp parçalanabilir ne de aksonal terminale taşınıp ekzositoz yoluyla hücre dışına salınabilir. Bunun sonucunda katlanıp bir yumak haline gelerek Alzheimer hastalığının iki belirgin patolojisinden biri olan nörofibriler yumakları oluştururlar. miR-133'ün katıldığı bu yolak, ekspresyon seviyesi normal seviyesinin üstüne çıktığında, GSK3β'nın baskılanmasını engelleyip nöronlarda nörofibriler yumaklar oluşmasına büyük katkı sağlayarak Alzheimer hastalığına yol açabileceğini göstermektedir. miR-133'ün baskıladığı bir diğer hücre iskeleti proteini ise RhoA'dır. miR-133, RhoA ekspresyonunu baskılayarak aktifleşmiş Rho-Kinaz seviyesini azaltır. Aktif Rho-Kinaz seviyesini azaltarak hem mikrotübül yapısına katılan proteinlerin fazla fosfatlanmasını engeller hem de Rho-Kinaz'ın PTEN üzerinden PIP3'ü baskılamasını engelleyerek cdc42 yolağının GSK3β'yı baskılamasına destek olmuş olur. miR-133'ün katıldığı bu ikinci yolak ise ekspresyon seviyesi normal seviyesinin altına düştüğünde, RhoA üzerinden nöroprotektif etkilerinin azalacağından Alzheimer'ın tau patolojisine katılıyor olabileceğini göstermektedir (Şekil 1).



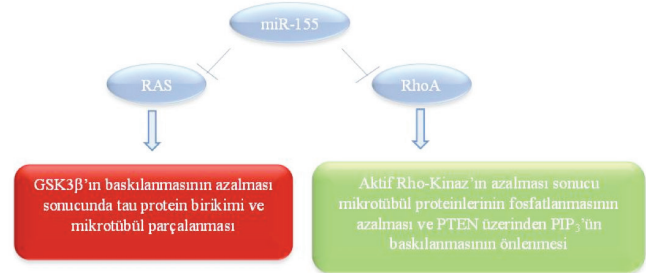
Şekil 1. Hücre iskeleti proteinlerin düzenlenmesinde miR-133'ün etki ettiği proteinler.

miR-224 de miR-133 gibi cdc42'yi baskıladığı bilinen miRNA'lardandır. Bu durum onu da GSK3β'nin baskılanmasını engelleyerek tau patolojisine katılan ve Alzheimer hastalığının biyomarkeri olarak incelenebilecek olan miRNA'lar sınıfına sokar. (Valastyan ve Weinberg, 2011). Ekspresyon seviyesi normal seviyesinden fazla olan miR-224 de GSK3β'nin baskılanmasını engelleyerek nörofibriler yumaklar oluşmasında ve birikmesinde rol oynuyor olabilir.

miR-155, miR-133 gibi multifonksiyonel bir miRNA çeşididir. Kanser, kardiyovasküler hastalıklar, inflamasyon, bağışıklık ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rol oynar. (Faraoni ve ark., 2009). RhoA proteininin ekspresyonunu baskılayarak aktifleşen Rho-Kinaz seviyesini azaltır. (Valastyan ve Weinberg, 2011). Bunun sonucunda Rho-Kinazın hiperfosforilasyona uğrattığı mikrotübül proteinleri miktarı azalır. Ayrıca seviyesi azalmış Rho-Kinaz sonucunda PTEN'in aktifleştirilme seviyesi ve dolayısıyla PIP3'ü baskılama miktarı da azalır. miR-155'in katıldığı bu yolak, ekspresyon seviyesi normal seviyesinin altına düştüğünde, RhoA üzerinden nöroprotektif etkilerinin azalacağından Alzheimer'ın tau patolojisine katılıyor olabileceğini göstermektedir. Bir diğer yandan miR-155'in Ras proteinini baskılamakla görevli olduğu da bilinmektedir. (Jones ve ark., 2015). Ras proteininin ekspresyonunun azalması aktifleşmiş PI3K seviyesini ve dolayısıyla da PI3K'nin lipid ürünü olan PIP3 seviyesinin azalmasına neden olur. Azalan PIP3 seviyesi azalan cdc42/Par kompleksi demektir. Bunun sonucunda GSK3β'nin baskılanması seviyesi de azalır ve mikrotübüllerin stabilizasyonunda sorumlu proteinlerin fosfatlanmasıyla mikrotübül parçalanması ve nöronda nörofibriler yumaklar oluşması gözlenir. Ekspresyon seviyesi artmış miR-155, aksonal transportun bozulması sonucu tau proteinlerinin birikmesinde rol oynayarak Alzheimer patolojisinin başlangıcına katılıyor olabilir. miR-155'in katıldığı bu yolak, ekspresyon seviyesi normal seviyesinin üstüne çıktığında, GSK3β'nin baskılanmasını engelleyip nöronlarda nörofibriler yumaklar oluşmasına büyük katkı sağlayarak Alzheimer hastalığına yol açabileceğini göstermektedir (Şekil 2).

miR-34a da Alzheimer patolojisine katılması muhtemel olan miRNA'lardandır. Beyin tümörü hücreleri üzerinde yapılan araştırmalar miR-34a'nın Ras proteininin aktifleşmesini sağlayan önemli reseptörlerden biri olan Tirozin Kinaz Reseptörünü baskılayarak Ras proteininin aktivasyon düzeyini düşürdüğünü göstermektedir. (Jones

ve ark., 2015). miR-34a'nın Tirozin Kinaz reseptörünü baskılayarak Ras proteinini baskılaması sonucunda miR-155'in Ras üzerinden doğurduğu sonuçlar doğar.



Şekil 2. Aksonal transportun düzenlenmesinde miR-155'in etki ettiği proteinler.

Günümüzde tau hiperfosforilasyonuna sebep olarak Alzheimer patolojisine katıldığı bilinen önemli bir c, miR-125b'dir. Diğer birçok miRNA gibi bu katılımı iki farklı yolak üzerinden gerçekleştirir. miR-125b, nöronlarda tau proteinin hiperfosforilasyona uğramasını engellemek ya da hiperfosforilasyona uğramış olan tau proteinlerinden fosfatları ayırmakla görevli Çift Özgül Fosfat 6 (DUSP6) ve Serin/Treonin Protein Fosfat 6 (PP1-alfa) Katalitik Alt Birim (PPP1CA) adındaki iki fosfatın ekspresyonunu baskılar. (Kim ve Choi, 2015). PPP1CA, tau'yu fosfatlayan proteinlerden biri olan Erk1'i baskılayarak tau'nun hiperfosforilasyonlanmasını önlemeye çalışırken DUSP6 hiperfosforillenmiş tau'dan fosfat ayırmakla görevlidir. (Millian, 2017). Nöronlarda etkileri azalan bu iki fosfat dolayısıyla hiperfosforilasyona uğrayan tau seviyesi artar ve mikrotübüllerin parçalanmasıyla bozulan aksonal transport fonksiyonunun kaçınılmaz sonucu nöronlarda biriken nörofibriler yumaklardır. Cilt kanseri hücreleri üzerinde yapılan çalışmalar miR-125b'nin PI3K/Akt sinyal yolağına katılarak Akt'nin ekspresyonunu baskıladığını göstermektedir. (Glud ve Gniadecki, 2012). miR-125b'nin Akt'yi baskılıyor olması aksonal stabilite, tau hiperfosforilasyonu ve dolayısıyla da Alzheimer patolojisinde rol oynuyor bilgisıyla örtüşmektedir. Akt'yi baskılayarak GSK3β'nin baskılanmasını engeller ve bunun sonucunda mikrotübül yapısının bozulmasına yol açan tau hiperfosforilasyonu gerçekleşir. Aksonal transportun da bozulması ile birlikte biriken nörofibriler yumaklar artar ve nöronda fonksiyon kaybı meydana gelir.

Rho GTPaz ailesine ait iki önemli hücre iskeleti proteini olan cdc42 ve Rac1'in düzenlenmesine ekspresyon düzeylerini ya da lokalizasyonlarını değiştirerek katılan miRNA, miR-124'tür. Birçok farklı hücre tipinde yapılan çalışmalar miR-124'ün cdc42 ekspresyonunu %50 oranında düşürdüğünü ve Rac1'in de çekirdekte birikmesine neden olarak sitoplazmadaki Rac1 miktarını azalttığını göstermektedir. (Yu ve ark., 2008). miR-124'ün hem cdc42 hem de Rac1 protein aktivasyonunun negatif düzenleyicisi olması aksonal transport ve nöronal fonksiyon açısından büyük önem taşıdığını göstermektedir (Şekil 3). Cdc42 proteinin baskılayarak GSK3β'nin baskılanmasını önlediği gibi Rac1 proteininin sitoplazmadaki ekspresyonunu azaltarak da Rac1'in PI3K yolağını aktifleştirerek GSK3β'nin baskılanmasını önlemektedir. İki yolak üzerinden de GSK3β'nin aktivasyonunu arttırdığından tau

fosforilasyonunun ve dolayısıyla da nörofibriler yumakların meydana gelmesinden sorumlu olduğu görülmektedir.



Şekil 3. miR-124'ün cdc42 ve Rac1 proteinlerine etkisi..

miR-124 ve miR-9 birlikte çalışarak Rap2a proteininin ekspresyon seviyesini düşürürler. Aktif Rap2a seviyesinin azalması sonucunda Rap2a'nın Akt'yi baskılanma seviyesi azalır. Baskılanmamış Akt seviyesinin fazla olması da GSK3β'nin baskılanması ve tau hiperfosforilasyonunun önlenmesi ile sonuçlanır. (Xue ve ark., 2016).

miR29a, miR-29b ve miR-29c'den oluşan miR-29 miRNA ailesi de nöronal gelişim ve aksonal stabilizasyon konularında önem taşıyan miRNA'lardır. miR-29a ve miR-29b'nin PI3K protein ekspresyonunu baskıladığı bilinmektedir. PI3K-PIP3-Akt sinyal yolağının baskılanması sonucu GSK3β'nin baskılanmasının önlenmesi tau hiperfosforilasyonu ve aksonal transport hasarı sonucu görülen nörofibriler yumaklar ile sonuçlanır. miR-29a ve miR-29b'nin ekspresyonunun normal seviyenin üstüne çıkması Alzheimer patolojisi ile sonuçlanıyor olabilir. miR-29c ise aksonal transportu etkileyen sinyal yollarına RhoA üzerinden katılır. miR-29c, RhoA sinyal yolağını baskılayan Kondroitin Sülfat Proteoglikan 6 (CSP6)'yı baskılayarak RhoA sinyal yolağının aktif kalmasını sağlar ve böylece Rho-Kinaz'ın aktifleşmesinin artmasına neden mikrotübül yapısının, aksonal transportun ve dolayısıyla nöronal fonksiyonun bozulmasına neden olur. (Zhang ve ark., 2015). miR-29c ekspresyonunun artması RhoA ve Rho-Kinaz aktivasyonunu artırır. Artan kinaz aktivasyonu sonucunda mikrotübüle bağlı proteinler fosfatlandığından mikrotübül ve aksonal transport bozulur, hiperfosforilasyona uğramış tau proteinlerinin de birikmesiyle nörofibriler yumaklar oluşur.

Aksonal transportta etkisi olan sinyal yolları üzerinden Alzheimer patolojisine katıldığı düşünülen tüm miRNA'lar bu sinyal yollarına ana proteinler üzerinden katılmaz. Örneğin yapılan çalışmalar miR-10b'nin Rac GEF ekspresyonunu baskılayarak Rac1 aktivasyonunu azalttığını ve böylece aktifleşmiş PI3K seviyesini de düşürerek tau patolojisine ve aksonal transport bozulma mekanizmasına katıldığını göstermektedir. (Valastyan ve Weinberg, 2011). Yani miR-10b'nin ekspresyonundaki anormal artış Alzheimer patolojisine katkıda bulunuyor olabilir. Bu duruma bir diğer örnek ise miR-132'dir. miR-132 de GAP proteininin ekspresyonunu baskılayarak bu proteinin nöronal hücre iskeletinin ve aksonal transportun iki ana proteini olan Rac1 ve cdc42 proteinini baskılamasını önler. (Yu ve ark., 2008). Bunun sonucunda GSK3β'nin baskılanmasını sağlayan yollar aktif kalmış olur ve aksonal transport korunur. Bu durumda miR-132'nin ekspresyonunun normalin altına düşmesi koruyucu özelliğinin azalmasına ve nöronal fonksiyonun bozulması Alzheimer patolojisi meydana gelmesine sebep olabilir.

4. Sonuç

Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere tüm nörodejeneratif hastalıklar, nöronların fonksiyonlarında bozulma meydana gelmesi ve nöronal ölüm gerçekleşmesiyle karakterize edilir. Alzheimer hastalığında nöronal fonksiyon kaybını başlatan moleküler mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamış olsa da son yıllarda yapılan çalışmalar aksonal transportun nöronun tüm hayati fonksiyonları için büyük önem taşıdığını göstermektedir.

Bu çalışmada akson oluşumu ve uzamasında, dendritlerin uzaması ve dallanmasında, sinapsların oluşmasında ve nöronal hücre iskeletinin stabilizasyonunu sağlayarak aksonal transportun korunmasında rol oynayan bir sinyal yolağı ve bu sinyal yolağını etkileyerek Alzheimer hastalığının başlangıcına katılma potansiyeline sahip olan miRNA çeşitleri incelenmiştir. Sözü geçen sinyal yolağı aksonal transport üzerinde pozitif ya da negatif etki gösterebilen birçok proteinden meydana gelmektedir. Akson oluşması, dendrit dallanması, sinaps oluşması ve mikrotübül stabilizasyonunun korunarak nöronal fonksiyonun devam edebilmesi için sinyal yolağına katılan proteinlerin ekspresyon düzeylerinin sürekli denge halinde olması nöron için hayati önem taşımaktadır. Bu sinyal yolağının denge halinde kalabilmesi için düzenlenmiş kontrol mekanizmasına birçok miRNA dahil olabilmektedir.

miR-133, miR-224, miR-155, miR-34a, miR-125b, miR-9, miR-124, miR29-a/b/c, miR-10b ve miR-132 olmak üzere incelenen 12 miRNA çeşidi de farklı proteinlerin ekspresyonlarını baskılayıp tau proteininin hiperfosforilasyonuna sebep olarak ve dolayısıyla aksonal transportu bozarak Alzheimer patolojisine katılma potansiyeli taşıdığı gibi koruyucu bazı proteinlerin ekspresyonlarını dolaylı yoldan arttırarak Alzheimer hastalığına karşı koruyucu etki gösterme potansiyeli taşıyor olabileceği de görülmektedir.

Söz konusu miRNA'lar katıldıkları sinyal yolları sonucunda aksonal transportu ve tau hiperfosforilasyonunu etkilediklerinden Alzheimer hastalığı için biyomarker olarak kullanılma potansiyeli taşımaktadırlar. İnsanlarda, ekspresyon seviyesinin artması ya da azalması tau hiperfosforilasyonuna ve aksonal transportun bozulmasına yol açabilen bu miRNA'ların ekspresyon düzeyleri kontrol edilerek Alzheimer hastalığına yakalanma riskleri hakkında erken bilgi verilebileceği gibi miRNA'larda gerçekleşen bu normal dışı ekspresyonların genetik ya da çevresel sebepleri geniş çaplı bir şekilde araştırılarak terapötik bir sonucun elde edilmesi de mümkün olabilir.

Referanslar

- Arimura, N., & Kaibuchi, K. (2005). Key regulators in neuronal polarity. *Neuron*, 48(6), 881-884.
- Armstrong, R. A., Lantos, P. L., & Cairns, N. J. (2005). Overlap between neurodegenerative disorders. *Neuropathology*, 25(2), 111-124.
- Bamburg, J. R., & Bloom, G. S. (2009). Cytoskeletal pathologies of Alzheimer disease. *Cell motility and the cytoskeleton*, 66(8), 635-649.
- Basavaraju, M., & de Lencastre, A. (2016). Alzheimer's disease: presence and role of microRNAs. *Biomolecular concepts*, 7(4), 241-252.
- Brady, S. T., & Morfini, G. A. (2017). Regulation of motor proteins, axonal transport deficits and adult-onset neurodegenerative diseases. *Neurobiology of disease*, 105, 273-282.

- Boudreau, R. L., Jiang, P., Gilmore, B. L., Spengler, R. M., Tirabassi, R., Nelson, J. A., ... & Davidson, B. L. (2014). Transcriptome-wide discovery of microRNA binding sites in human brain. *Neuron*, 81(2), 294-305.
- Chevalier-Larsen, E., & Holzbaur, E. L. (2006). Axonal transport and neurodegenerative disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1762(11-12), 1094-1108.
- Dehghani, R., Rahmani, F., & Rezaei, N. (2018). MicroRNA in Alzheimer's disease revisited: implications for major neuropathological mechanisms. *Reviews in the Neurosciences*, 29(2), 161-182.
- Faraoni, I., Antonetti, F. R., Cardone, J., & Bonmassar, E. (2009). miR-155 gene: a typical multifunctional microRNA. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1792(6), 497-505.
- Glud, M., & Gniadecki, R. (2013). MicroRNAs in the pathogenesis of malignant melanoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(2), 142-150.
- Grasso, M., Piscopo, P., Crestini, A., Confaloni, A., & Denti, M. A. (2015). Circulating microRNAs in neurodegenerative diseases. In *Circulating microRNAs in Disease Diagnostics and their Potential Biological Relevance* (pp. 151-169). Springer, Basel.
- Griffin, R. J., Moloney, A., Kelliher, M., Johnston, J. A., Ravid, R., Dockery, P., ... & O'Neill, C. (2005). Activation of Akt/PKB, increased phosphorylation of Akt substrates and loss and altered distribution of Akt and PTEN are features of Alzheimer's disease pathology. *Journal of neurochemistry*, 93(1), 105-117.
- Guerreiro, R., & Hardy, J. (2014). Genetics of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 11(4), 732-737.
- Hares, K., & Wilkins, A. (2017). Axonal transport proteins as biomarkers of neurodegeneration?
- Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *science*, 297(5580), 353-356.
- Jones, T. A., Jeyapalan, J. N., Forshew, T., Tatevossian, R. G., Lawson, A. R., Patel, S. N., ... & Michalski, A. (2015). Molecular analysis of pediatric brain tumors identifies microRNAs in pilocytic astrocytomas that target the MAPK and NF- κ B pathways. *Acta neuropathologica communications*, 3(1), 86.
- Jope, R. S., & Johnson, G. V. (2004). The glamour and gloom of glycogen synthase kinase-3. *Trends in biochemical sciences*, 29(2), 95-102.
- Kaytor, M. D., & Orr, H. T. (2002). The GSK3 β signaling cascade and neurodegenerative disease. *Current opinion in neurobiology*, 12(3), 275-278.
- Kanaan, N. M., Morfini, G. A., LaPointe, N. E., Pigino, G. F., Patterson, K. R., Song, Y., ... & Binder, L. I. (2011). Pathogenic forms of tau inhibit kinesin-dependent axonal transport through a mechanism involving activation of axonal phosphotransferases. *Journal of Neuroscience*, 31(27), 9858-9868.
- Kanaan, N. M., Pigino, G. F., Brady, S. T., Lazarov, O., Binder, L. I., & Morfini, G. A. (2013). Axonal degeneration in Alzheimer's disease: when signaling abnormalities meet the axonal transport system. *Experimental neurology*, 246, 44-53.
- Kim, E. K., & Choi, E. J. (2015). Compromised MAPK signaling in human diseases: an update. *Archives of toxicology*, 89(6), 867-882.
- Kneynsberg, A., Combs, B., Christensen, K., Morfini, G., & Kanaan, N. M. (2017). Axonal degeneration in tauopathies: disease relevance and underlying mechanisms. *Frontiers in neuroscience*, 11, 572.
- Martirosyan, N. L., Carotenuto, A., Patel, A. A., Kalani, M. Y. S., Yagmurlu, K., Lemole Jr, G. M., ... & Theodore, N. (2016). The role of microRNA markers in the diagnosis, treatment, and outcome prediction of spinal cord injury. *Frontiers in surgery*, 3, 56.
- Millan, M. J. (2017). Linking deregulation of non-coding RNA to the core pathophysiology of Alzheimer's disease: an integrative review. *Progress in neurobiology*, 156, 1-68.
- Morfini, G., Szebenyi, G., Elluru, R., Ratner, N., & Brady, S. T. (2002). Glycogen synthase kinase 3 phosphorylates kinesin light chains and negatively regulates kinesin-based motility. *The EMBO journal*, 21(3), 281-293.
- O'Brien, R. J., & Wong, P. C. (2011). Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annual review of neuroscience*, 34, 185-204.
- Öner, M. G. (2012). Alzheimer hastalığında yeni biyomarkır geliştirilmesi: Serumdan mikroRNAanalizi (Doctoral dissertation, DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Quinlan, S., Kenny, A., Medina, M., Engel, T., & Jimenez-Mateos, E. M. (2017). MicroRNAs in neurodegenerative diseases. In *International review of cell and molecular biology*(Vol. 334, pp. 309-343). Academic Press.
- Reddy, P. H., Williams, J., Smith, F., Bhatti, J. S., Kumar, S., Vijayan, M., ... & Yin, X. (2017). MicroRNAs, aging, cellular senescence, and Alzheimer's disease. In *Progress in molecular biology and translational science* (Vol. 146, pp. 127-171). Academic Press.
- Spillantini, M. G., & Goedert, M. (2013). Tau pathology and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, 12(6), 609-622.
- Valastyan, S., & Weinberg, R. A. (2011). Roles for microRNAs in the regulation of cell adhesion molecules. *J Cell Sci*, 124(7), 999-1006.
- Xue, Q., Yu, C., Wang, Y., Liu, L., Zhang, K., Fang, C., ... & Ju, G. (2016). miR-9 and miR-124 synergistically affect regulation of dendritic branching via the AKT/GSK3 β pathway by targeting Rap2a. *Scientific reports*, 6, 26781.
- Yu, J. Y., Chung, K. H., Deo, M., Thompson, R. C., & Turner, D. L. (2008). MicroRNA miR-124 regulates neurite outgrowth during neuronal differentiation. *Experimental cell research*, 314(14), 2618-2633.
- Zhang, Y., Chopp, M., Liu, X. S., Kassiss, H., Wang, X., Li, C., ... & Zhang, Z. G. (2015). MicroRNAs in the axon locally mediate the effects of chondroitin sulfate proteoglycans and cGMP on axonal growth. *Developmental neurobiology*, 75(12), 1402-1419.