

Folat Metabolizmasının Nörodejeneratif Hastalıklardaki Rolü

Nihan İŞBİLEN* , Tuba TÜYLÜ KÜÇÜKKILINÇ**

The Role of Folate Metabolism in Neurodegenerative Diseases

SUMMARY

Neurodegenerative diseases are progressive diseases, affecting many people in today. Due to unknown underlying mechanisms, many studies have been carried out about this subject. In this review, folate's role and mechanism of action on the these diseases were investigated.

Folate takes place in the single carbon cycle that is necessary for vital methylation reactions in the body and its deficiency causes neurological results has provided connection with neurodegenerative diseases. In many studies, individuals with neurodegenerative diseases have high level of homocysteine level due to low folate level, have been attracted attention.

Studies have shown that folate metabolism doesn't have ability to directly generate neurodegenerative diseases, but it pave the way for it's formation and enables it to progress.

In this review, it is aimed to explain folate metabolism and it's role in the pathogenesis of neurodegenerative diseases.

Key Words: Folate, folate metabolism, alzheimer's disease, parkinson's disease, huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis disease

Folat Metabolizmasının Nörodejeneratif Hastalıklardaki Rolü

ÖZ

Nörodejeneratif hastalıklar, günümüzde çok sayıda insanı etkileyen, ilerleyici hastalıklardır. Oluşum mekanizmaları tam olarak bilinmediğinden bu konuda birçok çalışma yapılmaktadır. Bu derlemede folat metabolizmasının bu hastalıklar üzerindeki rolü ve etki mekanizmaları incelenmiştir.

Folatın vücutta hayati önem taşıyan metilasyon reaksiyonları için gerekli tek karbon döngüsünde yer alması ve eksiliğinin nörolojik sonuçlar oluşturması nörodejeneratif hastalıklar ile bağlantı kurulmasını sağlamıştır. Yapılan birçok çalışmada nörodejeneratif hastalıklara sahip bireylerde folat düzeyinin düşüklüğüne bağlı homosistein seviyesindeki yükseklik dikkat çekmiştir.

Yapılan çalışmalar folat metabolizmasının direkt nörodejeneratif hastalık oluşturma yeteneğine sahip olmadığını ancak oluşumuna ortam hazırladığını ve ilerlemesini sağladığını göstermiştir.

Bu derlemede folat metabolizmasını ve nörodejeneratif hastalıkların patogenezindeki rolünü kapsamlı bir şekilde açıklamak hedeflenmiştir.

Anahtar kelimeler: Folat, folat metabolizması, alzheimer hastalığı, parkinson hastalığı, huntington hastalığı, amyotrofik lateral skleroz hastalığı

Received: 21.05.2020

Revised: 22.07.2020

Accepted: 05.08.2020

* ORCID No: 0000-0003-2627-2728, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 06100 Ankara

** ORCID No: 0000-0003-1566-0717, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı 06100 Ankara

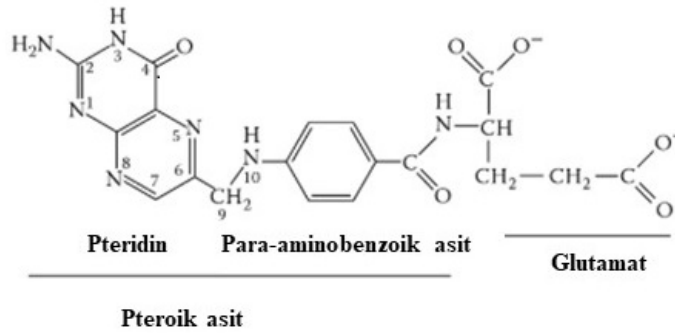
GİRİŞ

Nörodegeneratif hastalıklar, günümüzde çok sayıda insanı etkileyen çok faktörlü, ilerleyici ve ölümlü sonuçlanabilen hastalıklardır. Bu hastalıklarda kesin tedavi bulunmamaktadır, ayrıca oluşum mekanizmaları da kesin olarak kanıtlanmamıştır.

Bu derlemede folat metabolizmasının nörodegeneratif hastalıkları nasıl etkilediği incelenmiştir. Folat keşfedildikten sonra nöronal hücrelerin gelişimi ve beyin fonksiyonlarındaki rolü ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Folik asitin doğal formu olan folat; DNA sentezi ve tamiri, homosistein seviyesinin düşürülmesi, büyüme ve gelişme, kanser ve inmenin

önlenmesi, beyin gelişimi gibi birçok durumda önemli rol oynar.

Folat, insanların canlılık faaliyetlerini sürdürmesi için çok önemli bir B vitamin türevidir. Organizmanın tek karbon transfer reaksiyonlarına katılır ve hayati önem taşıyan reaksiyonları katalizlediğinden dolayı folat eksikliği organizma için ciddi risk oluşturmaktadır. İnsanlarda folat eksikliği birçok hastalığa neden olur. İnsanlar folatı sentezleyemediğinden, dışarıdan folat bakımından zengin gıdalarla ve folik asit takviyesi ile folat ihtiyaçlarını gidermektedirler (Nelson, 2005; Yüksekdağ ve Zeydanlı, 2013).



Şekil 1. Folik asit yapısı(L.B. Bailey, 2009).

Folatça zengin besinler arasında; ıspanak, koyu yapraklı yeşillikler, şalgam, kuşkonmaz, hardal otu, pancar, brüksel lahanası, kuru fasulye, soya fasulyesi, bira mayası, kök sebzeleri, kepekli tahıllar yer alır (Lynn B. Bailey ve Gregory, 1999).

Folat diğer bir adıyla folik asit bileşikler B vitamin kompleksinin parçasıdır. Folat, suda çözünen önemli bir vitamin olup, besinlerin içerisinde doğal olarak bulunmaktadır. Yiyeceklerde 5-metiltetrahydrofolat ve formiltetrahydrofolat olarak bulunmaktadır (Ohrvik ve Witthoft, 2011).

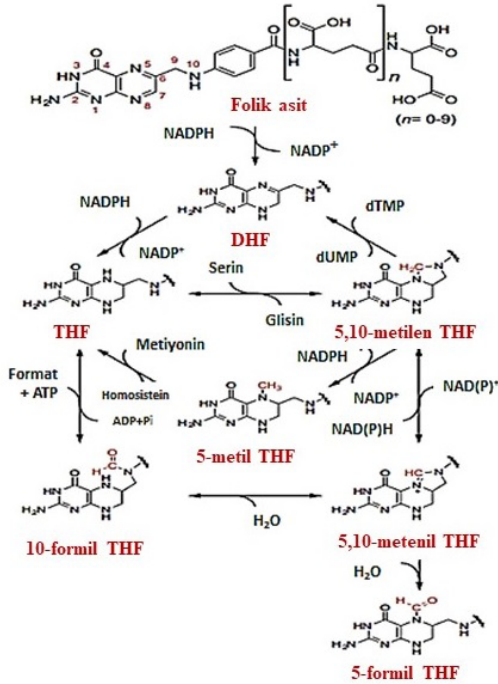
5-metiltetrahydrofolat formu kolaylıkla 5-metil-5,6-dihydrofolata okside olur ve bu form midenin asidik şartlarında hızlıca indirgenir (Keser, Pazarbaşı, ve Özpak, 2014). Baskın diyet formu 5-metiltetrahydrofolat poliglutamattır (Hillman ve Steinberg, 1982). Yapısında pteridin halkası, p-aminobenzoik asit ve glutamik asitin de bulunmasıyla molekül pteroylglu-

tamik asit adını da alır (Şekil 1)(Nelson, 2005). Folat türevleri 5. ve 10. pozisyonundaki azotlara bağlanan gruplarla oluşmaktadır. Folik asidin pteridin halkası redüklenerek halkada fazladan 2 veya 4 hidrojen daha taşırlar ve oluşan bu yapılarla sırasıyla dihydrofolat (DHF, H2PteGlu), tetrahydrofolat (THF, H4PteGlu) denir (Şekil 2) (Nelson, 2005).

Folat türevleri 5. ve 10. pozisyonundaki azotlara bağlanan gruplarla oluşmaktadır. Tablo 1 ve Şekil 2'de görüldüğü gibi pteroyl grubunun N5- ve N10- pozisyonuna 5 farklı tek karbon birimi bağlanabilmektedir ve metil, formil, formimino, metilen veya metenil türevleri oluşmaktadır. Stabilitesi pteridin halka sistemin kimyasal bileşimine bağlıdır ve stabilite sıralaması 5-formil-THF > 5-metil-THF > 10-formil-THF > THF şeklindedir (Nelson, 2005; Yüksekdağ ve Zeydanlı, 2013).

Tablo 1. Folat türevleri: tek karbon birimlerinin pteroik asite bağlanma konumu, adlandırılması, kısaltması (Yüksekdağ ve Zeydanlı, 2013)

Tek Karbon Birimi	N-pozisyonu	Türev	Kısaltma
-CH ₃	5-	5-metil-tetrahidrofolat	5-CH ₃ -THF
-CHO	5-	5-formil-tetrahidrofolat	5-CHO-THF
-CH=NH	5-	5-formimino-tetrahidrofolat	5-NH=CH-THF
-CHO	10-	10-formil-tetrahidrofolat	10-CHO-THF
-CH=	5,10-	5,10-metenil-tetrahidrofolat	5,10-CH=THF
-CH ₂	5,10-	5,10-metilen-tetrahidrofolat	5,10-CH ₂ -THF



Şekil 2. Folat formları ve dönüşümleri (Ducker ve Rabinowitz, 2017)

Folat koenzimleri; nükleik asit sentezi, metiyonin rejenerasyonu, tek karbon metabolizmasındaki temel rolü ile hücre bölünmesi ve homeostaz için hayati öneme sahiptir (Lynn B. Bailey ve Gregory, 1999). 1980’li yıllarda folat ve nöropsikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkilerle ilgili klinik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ağır folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemi olan hastaların yaklaşık dörtte birinde bilişsel bozukluk ve yarısında duyuşsal bozukluk gözlenmiştir. Bu durum folat eksikliği ve nöropsikiyatrik değişiklikler arasındaki ilişkiyi de desteklemektedir (Yeşil, 2017).

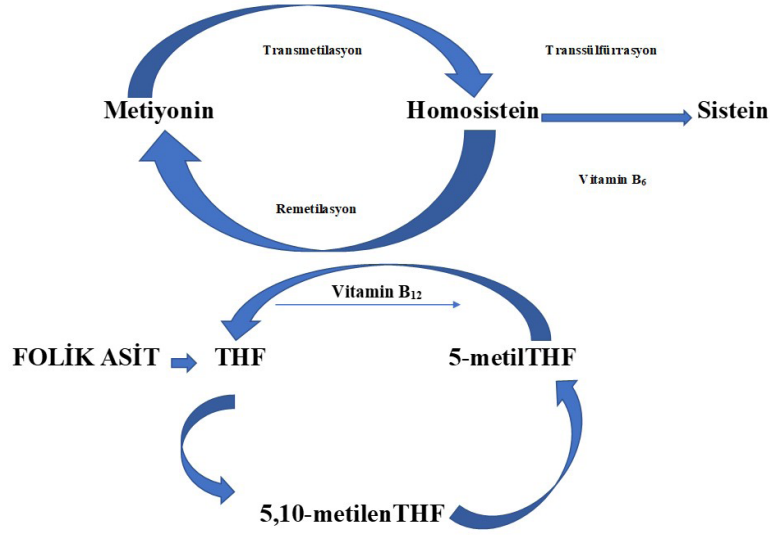
Folat Metabolizması

Folatın metabolik görevi çeşitli oksidasyon basamaklarındaki varolan tek karbon birimlerini format, formil veya metanol düzeyinde taşımaktır. Bu tek karbon birimleri folat türevine eklendiğinde bir ok-

sidasyon basamağından diğerine elektron alarak veya vererek geçerler (Nelson, 2005). Hücrede tek karbon transferinin yapıldığı beş önemli reaksiyon bulunur. Bunlar; serinin glisine dönüşümü, histidin katabolizması, timidilat, metionin ve pürin sentezidir. Bu reaksiyonlar, FADH₂ ve NADPH gibi koenzimler ve spesifik enzim sistemleri aracılığı ile farklı oksidasyon basamaklarında rol oynarlar.

Folat hücrelere 5-metiltetrahidrofolat olarak girmektedir (Zhao, Diop-Bove, Visentin, ve Goldman, 2011). Suda çözünen vitaminlerden B2, B6, B12, betain, kolin gibi vitaminler tek karbon metabolizmasında koenzim olarak rol oynar. Serin hidroksimetil transferaz enzimi B6 vitamininin yardımıyla tek karbon birimini serin amino asitinden THF’a aktararak glisin ve 5,10-metilenTHF oluşumunu sağlar. MTHFR (metilen tetrahidrofolat redüktaz), 5,10-metilenTHF’ı 5-metilTHF’a dönüştürür. Bu sayede homosisteinin metiyonine dönüşümü için gereken metil grubu elde edilir. Metiyonin sentaz B12 vitamini yardımıyla homosisteini metiyonine dönüştürür (Şekil 3) (Nelson, 2005).

Folat eksikliği diyetle yetersiz alımı, absorpsiyon sorunlarının yanı sıra folat antagonisti ilaçlar veya folatın metabolizmasıyla ilgili doğumsal bozukluklara bağlı olarak da gerçekleşebilir. Folat eksikliğine yol açan ana faktörler; metilentetrahidrofolat eksikliği, metiyonin sentaz eksikliği, glutamat formimino transferaz eksikliği ve ailesel folat malabsorpsiyonudur. İkincil faktörler; doğumsal metabolik hastalıklar olarak dihidrofolat redüktaz eksikliği, hücresel geri alım bozuklukları, pirimer metiltetrahidrofolat homosistein metil transferaz eksikliğidir. Folik asit antagonisti ilaçlar yapıca folik asite benzerler. Bu ilaçlar dihidrofolat redüktazı inhibe ederek etkilerini gösterirler. Bazı ilaçlar ise etkilerini folat absorpsiyonunu inhibe ederek gösterirler. Bu şekilde folat eksikliğine yol açan ilaç örnekleri sülfasalazin ve doğum kontrol haplarıdır. Bunun dışında antitüberküler ilaçlar ve alkolün de folat eksikliğine yol açtığı söylenebilir. Serum folatının 3 ng/ml ve kırmızı küre folatının 140 ng/ml’nin altına düşmesi ciddi folat eksikliği olarak görülür (Hesdorffer ve Longo, 2015)



Şekil 3. Özetlenmiş folat aracılı tek karbon metabolizması (THF: tetrahidrofolat)

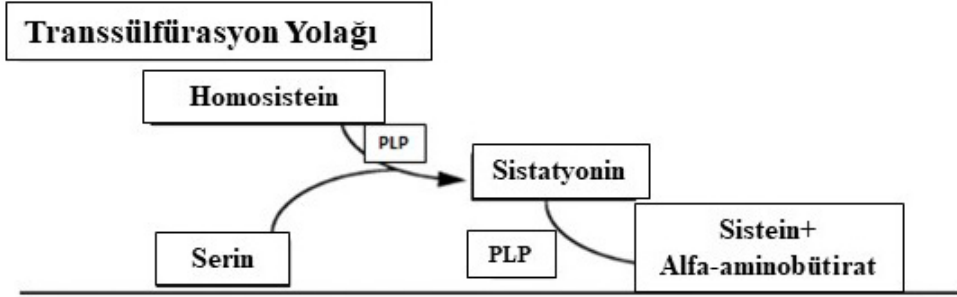
Folat ve Homosistein Metabolizması

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve yapısında sülfür bulunan bir aminoasittir. Homosisteinin metabolizması iki önemli yolak ile olur; transsülfürasyon ve remetilasyon (yeniden metilasyon). Bu yolaklar enzimler tarafından regüle edilmektedir. Homosistein remetilasyon yolağında, 5,10-metilentetrahidrofolat, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi aracılığıyla 5-metiltetrahidrofolata indirgenir. Bu reaksiyon 5-metiltetrahidrofolat oluşturabilen tek reaksiyondur. 5-metiltetrahidrofolat metil grubunu metiyonin sentaz (MS) aracılığıyla homosisteine aktararak metiyonine dönüştürür (Dikmen, 2004). Diğer bir taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir ve ardından tetrahidrofolat tekrar 5,10-metilentetrahidrofolata dönüşür (Selhub, 1999a). MS, B12'ye bağımlıdır. Süreç ise hem folik asite hem de B12'ye bağımlıdır (Mattson ve Shea, 2003). Ayrıca MS'in aktivasyonu için metiyonin sentaz redüktaz enzimi gerekmektedir. MS eksikliği olan hastalarda 5-metiltetrahidrofolat birikir. 5,10-metilentetrahidrofolatın 5-metiltetrahidrofolata dönüşümü devam edeceğinden, metilen, metenil ve formiltetrahidrofolat azalır. "Metil-folat tuzağı" olarak adlandırılan bu durumda kaçınılmaz olarak pürin ve pirimidin sentezi dolayısıyla DNA sentezi azalmakta ve sonuçta megaloblastik anemi oluşmaktadır (Pietrzik, Bailey, ve Shane, 2010). De novo sentez edilen metiyonin, metil vericisi olan S-adenozilmetiyonine (SAM) metiyonin adenzil transferaz (MAT) enzimi aracılığıyla dönüştürülür (Mattson ve Shea, 2003; Pietrzik ve ark., 2010). SAM oluşumunda ilk basamak

metiyonin oluşumudur. SAM; DNA, proteinler, nörotransmitterler ve fosfolipitlerin metilasyonunda metil grubu sağlayan bir substrattır. Metiyonin, aralarında serotonin, dopamin, norepinefrin gibi nörotransmitterlerin sentezi için metilasyon reaksiyonunda gerekli olan ortak metil verici SAM'a, MAT enzim katalizörülüğünde ATP ile birleşerek dönüştürülür. SAM remetilasyon döngüsünün devamlılığı için homosisteine hidrolize olan S-adenozilhomosisteine (SAH) dönüşür. Bu sayede yeni bir remetilasyon döngüsünün yeniden başlaması için SAH dönüşümü tamamlanmış olur. Bu omurgalılarda homosistein üretiminin tek yoludur. Metiyoninin fazla olduğu veya sistein sentezinin gerektiği durumlarda homosistein transsülfürasyonu yapılır (Günaydın, 2008). Homosistein transsülfürasyonu, sistationin betasentaz (CBS) tarafından katalize edilir. Sistationin oluşuktan sonra gama sistationaz enzimi tarafından sistein ve alfa ketobütirata hidrolize edilir. Oluşan sistein sülfata hidrolize olarak idrar ile atılır (Şekil 5) (Sanderson, Gao, Dai, ve Locasale, 2019). Bu nedenle, sisteinin sentezine ek olarak, bu transsülfürasyon yolu, metil transferi için gerekli olmayan fazla homosisteini etkili bir şekilde katabolize eder (Selhub, 1999b). CBS enzimi B6'ya bağımlıdır. Bu iki yolağın metabolik olarak düzenlenmesi, homosistein kullanımını koordine eden SAM tarafından gerçekleştirilir. CBS'i aktive eden SAM, 5,10-MTHFR'ı inhibe etmektedir. Bu nedenle SAM seviyesi azaldığında, sistationin seviyesi azalır. 5-metiltetrahidrofolat seviyesi ise artar. Homosistein sülfürasyonu azalır. Tersi durumda yüksek SAM seviyesinde, CBS aktivasyonundan dolayı homosistein sülfürasyonu artmaktadır (Selhub, 1999b).

Yaşa bağlı olarak homosistein seviyesinde artma gözlemlenebilir. Ayrıca östrojen total homosistein seviyesini beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak bir miktar düşürmektedir. Bu nedenle kadınlarda erkekler göre yaklaşık 1 $\mu\text{mol/L}$ daha düşük homosistein konsantrasyonu olabilir (Dikmen, 2004). İnsanda metil gruplarının kullanımı diyetle alınan metiyoninden daha fazladır. Bu açık 5-metiltetrahidrofolat ve betainden kapatılmaktadır. Betain homosistein metil transferaz (BHMT) enzimi, betainin metil grubunu

homosisteine aktararak metiyonin oluşumunu sağlar. Kendisi de dimetilglisine (DMG) dönüşür. Özetle, folat ilk olarak 5-metiltetrahidrofolata dönüşerek B12'ye bağımlı metiyonin sentazın katalizörlüğünde homosistein ile birleşerek L-metiyonini oluşturmaktadır. Metiyonin hem bu yol ile oluşur hem de diyetle alınır. Metiyonin, metiyonin adenozil transferaz katalizörlüğünde ATP ile birleşir. Böylece SAM oluşur.



Şekil 4. Homosistein Transsülfürasyon Yolağı (PLP: Piridoksal fosfat) (Lynn B. Bailey ve Gregory, 1999)

SAM, merkezi sinir sisteminde gerçekleşen yaklaşık 35 transmetilasyon reaksiyonundan sorumlu bir substrattır. Dolayısıyla SAM, sinir sistemi fonksiyonları ve nöronal metabolizma için son derece önemli bir metil donörüdür (Mattson ve Shea, 2003; Obeid ve Herrmann, 2006). Folat eksikliğinde vücut metiyonin üretmez. Bu durumda doğal antioksidanların ve sülfür içeren aminoasitlerin (örn. sistein) vücutta güçlü ve sağlıklı dokuları oluşturması sağlanamaz (Şekil 4). Düşük metiyonin seviyesi karaciğerde yağ birikmesi ve vücudun ihtiyaç duyduğu enerjiyi sağlayan kaslarda kreatin üretiminin bozulması sonucu karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açar. Metiyonin cilt, tırnaklar ve bağ dokusu oluşumunda kullanılan kollajen yapımında da gereklidir. Metiyoninin seviyesinin düşmesi bu işlevlerini de olumsuz etkiler.

Hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemi, plazma veya serumda homosisteinin normalin üzerinde sürekli bir yükseklik göstermesi olarak tanımlanabilir. Hiperhomosisteineminin genetik ve genetik olmayan birçok nedeni bulunmakla beraber en belirleyici sebeplerini folat ve B₁₂ vitamin eksikliği oluşturmaktadır (Bottiglieri, 2005). Homosisteinin normal değeri açlıkta 5-15 $\mu\text{mol/L}$ iken orta derecede yükselmiş homosistein düzeyleri 31-100 $\mu\text{mol/L}$, ciddi olarak yüksek seviyeler >100 $\mu\text{mol/L}$ olarak kabul edilir (Maron ve Loscalzo, 2009). Homosisteinin yüksek miktarı nörodejeneratif hastalıklara, psikiyatrik bozukluklara, santral sinir sistemi (SSS) gelişim bozukluklarına, ilerleyen yaşlarda bilinç bozukluklarına, ilerleyici beyin atrofisine, korteks ve

toplam beyin hacminde azalmaya, gebelik komplikasyonlarına ve bazı kanserlere sebep olabilir (Maron ve Loscalzo, 2009).

Homosistein düzeyindeki yükseklik nedenleri enzimlerin genetik defektlerine ve beslenmeye bağlı olabilir. Genetik bozukluklar; CBS eksikliği, MTHFR eksikliği ve MS eksikliği olarak sayılabilir (Selhub, 1999b).

Kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi, bazı kanser türleri (ör. Akut lenfoblastik lösemi), diyabet, kronik gastrit, pernisiyöz anemi gibi kronik hastalıklarda da homosistein düzeyi normalin üzerinde seyredebilir. Ayrıca metotreksat (dihidrofolat redüktaz inhibitörü), fenitoin ve karbamazepin (folat antagonistleri) folat metabolizmasını etkileyerek homosistein seviyesini arttırmaları. Nitroz oksit ve 6-azouridin triasetat (vitamin B₁₂ antagonisti) B₁₂ vitamin metabolizmasını etkileyerek homosisteini artırır (Selhub, 1999b).

Folat, B₁₂ ve B₆ vitamin eksikliği gibi durumlar da homosistein düzeyinde artışa neden olur (Maron ve Loscalzo, 2009).

İleri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, fiziksel olarak inaktif yaşam, menapoz gibi faktörler ise hiperhomosisteinemi için risk oluşturur (Maron ve Loscalzo, 2009).

Folat Metabolizması ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Nörodejenerasyon; yapısal veya fonksiyonel olarak nöronların ileri derecede kaybı olarak tanımlanabilir. Sinir hücrelerinin harabiyeti sonucu oluşan bu klinik

olaya “nörodejeneratif hastalık” denebilir. Bu durum doğum sırasındaki bir hasara bağlı, yaşlanmaya bağlı, genetik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Nörodejeneratif hastalıklardan en sık ortaya çıkanları; Alzheimer, Parkinson, Huntington ve Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)'dir (Herrmann ve Obeid, 2011).

Folat ve B12 vitaminlerinin bulunmasından sonra eksikliklerinin nörolojik hastalıklara sebep olduğu gözlemlenmiştir. İki vitamini birleştiren metabolik reaksiyon homosisteinin metiyonin sentaz tarafından metiyonine dönüşmesidir. Metiyonin sentaz aktivitesinde azalma ve homosistein düzeyinde meydana gelen artma metabolik sonuçlar doğurabilir. Homosistein seviyesindeki artma aynı zamanda nöronal hücreler için de toksiktir. Homosisteinin fazlası ekzitotoksisteyi (sinir hücrelerinin aşırı uyarıldığı için hasar gördüğü süreç) artırarak nöronal hücrede ölüme yol açar (Bottiglieri, 2005).

Homosisteinin oksidasyon sonucu oluşan homosistein sülfünik asit ve homosisteik asit gibi metabolitleri hücre membranındaki N-metil-D-aspartat reseptörleri (NMDAR) üzerine etki gösterirler (Bottiglieri, 2005; Şen, Durat, ve Atasoy, 2009). Hücre içi Ca^{+2} artar, proapoptotik proteinler aktive olarak apoptoza neden olur. Homosistein oksidasyonu sonucu oluşan reaktif oksijen molekülleri oksidatif stresi artırarak nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıkların gelişmesinde son derece önemli bir rol oynar. Ayrıca homosistein konsantrasyonundaki artışı; SAM konsantrasyonunun düşmesine neden olarak SAM'ın gerçekleştirdiği metilasyon reaksiyonlarını inhibe eder. Nöronal membrandaki fosfolipidlerin, dopamin, serotonin, norepinefrin gibi nörotransmitterlerin metilasyonlarında aksama yaşanır. Tüm bu etkiler nörodejeneratif hastalıklar için potansiyel kaynak oluşturur (Şekil 5) (Bottiglieri, 2005; Obeid ve Herrmann, 2006; Şen ve ark., 2009).



Şekil 5. Homosistein kaynaklı nörotoksiste mekanizmaları (Bottiglieri, 2005)

Alzheimer Hastalığı ve Folat Metabolizması

Alzheimer hastalığı (AH) en sık görülen demans nedenidir. Sinsi başlangıç gösterir, hafıza bozukluğu arkasından bilişsel bozukluk meydana gelir. Nöropsikiyatrik semptomlar ve fonksiyonel kayıp ile karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın kesin tanısı; hastaların otopsisinde beyin dokularında nöronların çevresinde amiloid plak, intranöronal nörofibriler yumak oluşumu ve bunlara eşlik eden amiloid anjiyopati, granülovakuolar dejenerasyon ve Hirano cisimciklerinin görülmesiyle konur. Nöron ve sinaps kaybı hastalıktaki önemli bulgulardandır (Bondi, Edmonds, ve Salmon, 2017). Folat metabolizmasının AH ile bağlantılı olduğu tartışılmaktadır (Shirafuji ve ark., 2018). Amiloid plakların ana componentinin amiloid beta ($A\beta$), nörofibriler yumaklar ile tau proteini olduğu bilinmektedir. Yükselmiş homosistein düzeyleri ile beyin lezyonları ilişkilidir. $A\beta$ üretimi amiloid prekürsör protein (APP)'in ekspresyonu ile bağlantılıdır. Gen ekspresyonunda meydana gelen değişimin en önemli faktörlerinden biri ise bozulmuş DNA metilasyonudur. Düşük SAM ve yüksek SAH düzeyleri DNA metilasyonu dahil olmak üzere metilasyon reaksiyonlarının azalmasına neden olur. Bunu takiben $A\beta$ üretimi artar. Ayrıca nörofibri-

ler yumakların tau proteinlerinin hiperfosforilasyonla oluştuğu düşünülmektedir. Yüksek konsantrasyonda hiperfosforile tau proteini demansın gelişimine yol açar. Tau proteinini defosforile eden enzimin aktivasyonu için metilasyon reaksiyonu gereklidir. Azalmış metilasyon demans gelişmesine neden olur. Yani düşük SAM ve yüksek SAH konsantrasyonlarının beyinde $A\beta$ üretimini ve tau protein birikimini arttırdığı söylenebilir. Diğer bir mekanizma olarak ise homosistein yüksekliği ve nörodejeneratif hastalık arasındaki bağlantı oksidatif stresi arttırdığı yönünden de kurulabilir. Beynin homosisteini transülfüre etme kapasitesi sınırlıdır. Transsülfürasyon reaksiyonunu aktive eden SAM'ın azalmış düzeyi beyinde artmış oksidatif strese yol açabilir. Ayrıca yükselen homosisteinin nörotoksik etki mekanizmaları bulunmaktadır. Bunlar; NMDAR aktivasyonu, DNA hasarı ve bunlara bağlı olarak beyinde gerçekleşen nöronal hücre ölümüdür (Poddar ve Paul, 2009).

Demans ve bozulmuş bellek işlevi görülen hastalarda genellikle azalmış folat ve B12 vitamin ile artmış homosistein konsantrasyonlarına rastlanmaktadır. Sağlıklı bireylerde folat ve B12 vitamin eksikliği demans ve bilişsel bozukluk gelişimi için bir risk oluşturur. Eren ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada AH

olan hastalarda, AH olmayanlara göre folat düzeyi anlamlı derecede düşük, homosistein düzeyinin ise yüksek olduğu bulunmuştur (Eren, Sütçü, İnanlı, Öz-cankaya, ve Delibaş, 2007). Robert ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada AH olan hastalarda serum folat ve B12 vitamini düzeylerinin önemli ölçüde düşük olduğu gözlenmiştir (Robert ve ark., 1998). Douaund ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada demans riski artmış olan yaşlı bireylerde yüksek dozda folat, B6 ve B12 vitamin tedavisinin riski azalttığı gözlemlenmiştir (Douaund ve ark., 2013).

Parkinson Hastalığı ve Folat Metabolizması

Parkinson hastalığı (PH), nörodejeneratif hastalıklar içerisinde Alzheimer hastalığından sonra en çok görülme sıklığına sahip olan, ileri yaşlarda görülen, temeli hareket bozukluğu olan progresif bir hastalıktır. Tipik semptomları; bradikinezi, postüral instabilite, rijidite ve istirahat tremorudur. PH, beyin sapında gri cevher çekirdeklerinin (substansiya nigra) hasar görmesi sonucu dopaminerjik nöronlarda kayıp veya dejenerasyon olması ile ortaya çıkar (Armstrong ve Okun, 2020). PH'da kayıp yaşanmamış dopaminerjik nöronlarda sitoplazma içerisinde Lewy cisimciği adı verilen fibriler birikimler meydana gelir. Lewy cisimciklerinin ana bileşeni alfa (α)-sinükleindir. PH belirtileri görülmesi için substansiya nigrada bulunan yaklaşık 800.000 hücreden en az %60-80'inin kaybolması gerekir. Yani hastalığın belirtileri görülmeden hastalık ilerlemiş olur. PH'na yol açan etkenler; damar hastalıkları, geçirilmiş beyin enfeksiyonları, bazı ilaçlar, arteroskleroz, ailevi sebepler, travma, zehirlenmeler, toksinler (örn. MPTP), tümörler ve kandaki kırmızı hücrelerin aşırı yükselmesine bağlı sinaps kaybı, nöron kaybı ve diğer nörotransmitterlerin kaybıdır. Yaşlanma ve yaşlanmayla beraber oksidatif stres gibi faktörler nörodejeneratif hastalıklar için risk faktörüdür. İlerleyen yaşla beraber substansiya nigradaki nöronların işleyişi için gerekli birçok süreç aksamaktadır. Folat metabolizmasının bu süreçle bağlantısı hiperhomosisteineminin oksidatif strese sebep olması ve NMDAR aktivasyonuna neden olarak eksitotoksik rol oynaması ile kurulabilir (Xie, Feng, Peng, Xiao, ve Zhang, 2017). Artmış homosistein eksitotoksisiteye neden olur. NMDAR'nü uyarır ve nöronal DNA'ya zarar verir. Bu da hücreyi apoptoza karşı savunmasız hale getirir (Martignoni ve ark., 2007).

Duan ve ark.'ın 2002 yılında yapmış oldukları çalışmada homosisteinin, mitokondriyal bozukluk ve oksidatif stres koşulları altında insan dopaminerjik nöronları apoptoza duyarlı hale getirdiğini, artmış homosistein düzeyinin PH'da dopaminerjik nöronların kaybına karşı savunmasız hale getirdiğini ayrıca

diyete alınan folatın PH riskini azaltabileceğini göstermişlerdir (Duan ve ark., 2002).

Bhattacharjee ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada PH'da oksidatif stresin önemli bir mekanizma olduğunu ve homosistein artışının oksidatif strese neden olarak dopaminerjik nörotoksosite oluşturduğu sonucuna varmışlardır (Bhattacharjee ve Borah, 2016).

Huntington Hastalığı ve Folat Metabolizması

Huntington Hastalığı (HH); psikiyatrik, bilişsel ve motor semptomlarla karakterize, orta yaş başlangıçlı, otozomal dominant bir nörodejeneratif hastalık olup aynı zamanda trinükleotid tekrar bozukluğudur (Vonsattel ve DiFiglia, 1998). Kore adı verilen istemsiz hareketler, hafıza kaybı, motor koordinasyonlarda bozulmalar ve bunlara ek psikiyatrik semptomları vardır. Hastalığın temel bulgusu bazal gangliyonlarda nöron kaybıdır. Hastalık sonucu beyinin striatum bölgesindeki GABAerjik nöronlar etkilenir. Hastalığa neden olan gen 4. kromozom üzerindeki HH genidir ve bu gen Huntingtin proteinini kodlar. Genin mutasyonu sonucu normalden fazla CAG (sitozin-adenin-guanin) trinükleotid tekrarı meydana gelir (Vonsattel ve DiFiglia, 1998). Folat metabolizmasının hiperhomosisteinemi üzerindeki etkisi ile oksidatif stres ve eksitotoksik olaylar oluşmaktadır. Oksidatif stresin HH'nın seyrinde önemli bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Ayrıca homosistein NMDAR aktivasyonu yaparak eksitotoksik hücre hasarını daha şiddetli hale getirebilir. Yüksek homosistein düzeyi HH'na direkt sebebiyet vermiyor olabilir ancak hastalığın ilerlemesinde önemli bir rolü olduğunu söylemek mümkündür. Hastalığın ilerlemesinin önlenmesinde vücutta homosistein düzeyinin düşük tutulması gerekir. Folik asit homosistein seviyesini düşürerek oksidatif stresi, apoptoza ve NMDAR aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşen eksitotoksik hücre ölüm riskini azaltır (Liou, 2010).

Kruman ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada artan homosisteinin HH'nı etkilediği bilinen bir mekanizma olan oksidatif stresi arttırdığı ve eksitotoksik hücre ölümlerine neden olarak nörodejeneratif hastalıkların riskini arttırdığı gösterilmiştir (Kruman ve ark., 2000).

Andrich ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada HH olan bireylerde homosistein düzeyi sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca yüksek homosistein düzeyinin nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde önemli bir role sahip olduğunu göstermişlerdir (Andrich ve ark., 2004).

Amyotrofik Lateral Skleroz Hastalığı ve Folat Metabolizması

Amyotrofik Lateral Skleroz; yıkıcı, ölümcül ve motor nöronlardaki en sık nörodejeneratif hastalıktır. ALS'de üst ve alt motor nöron tutulumu görülür. Kaslarda güçsüzlük, atrofi, fasikülasyon gibi alt motor nöron bulgularına; spastisite, reflekslerde artmış yanıt, patolojik refleksler gibi üst motor nöron bulgularının eşlik ettiği görülür. ALS progresiftir ve genellikle hastalığın başlangıcından 2-5 yıl içerisinde ölüme neden olur. Genellikle beyinde anormallik büyük ölçüde olmayıp asıl tutulum omurilik ön boynuz nöronlarıdır. ALS motor nöronlardaki küçük, eozinofilik, intranöronal inklüzyonlar olan Bunina cisimcikleri, ubikitin inklüzyonlar, hiyalin inklüzyonları ve Lewy cisimciği benzeri inklüzyonlar ile karakterizedir. ALS otozomal dominant mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Bunlardan en yaygınları SOD-1, TDP-43, FUS ve C9orf72 genlerinde meydana gelen mutasyonlardır (Couthouis ve ark., 2011; Tomruk ve ark., 2018). ALS hastalarında mutasyona uğramış bu genler dejeneren nöronlarda birikir (Li, King, Shorter, ve Gitler, 2013). ALS hastalığını tetikleyen faktörler hem genetik hem de çevreseldir. Hastalığın ortaya çıkma mekanizmalarından ikisi diğer nörodejeneratif hastalıklarda da görüldüğü gibi oksidatif stres ve eksitotoksitedir (Özmen ve Özarda, 2014). Hastalığa oksidatif stres, eksitotoksiste, hücre içi Ca^{+2} artışı ve apoptoz gibi olaylar katkı sağlar. Bu bağlamda hastalığın folat ve dolayısıyla homosistein ile bağlantısını kurmak mümkündür. Homosistein NMDAR ve grup 1 metabotropik glutamat (mGlu) reseptörleri üzerinde uyarıcı etkisi ile hücre içi Ca^{+2} artışına ve reaktif oksijen moleküllerinin oluşumuna yol açar. Ayrıca homosistein nöronlarda apoptoza ve dejenerasyona da sebebiyet verir (Şekil 5). Folat eksikliğinin veya metabolizmasının bir sonucu olarak artan homosistein ALS hastalığının ilerlemesine sebep olan önemli bir faktördür (Valentino ve ark., 2010).

Valentino ve ark.'ın yapmış oldukları çalışmada ALS hastalığında homosisteinin önemli bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır. ALS hastalarının homosistein seviyelerinin hasta olmayan bireylerden önemli bir ölçüde yüksek olduğunu göstermişlerdir (Valentino ve ark., 2010). Zoccolella ve ark.'ın 2008 yılında yaptıkları çalışmada ise ALS hastalarının hasta olmayan bireylere göre folat düzeylerinin daha düşük ve homosistein seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Zoccolella ve ark., 2008). Bendotti ve ark. yapmış oldukları in vivo ve in vitro hayvan deneyleri sonucunda homosisteinin oksidatif stresi indüklediği ve eksitotoksik reseptörleri uyararak motor nöronlara zarar verdiğini göstermişlerdir (Bendotti, Zoccolella, Beghi, ve Logroschino, 2010). İnsanlarda yapmış oldukları çalışmalar sonucunda ise yüksek homosistein düzeyinin ALS hastalığının ilerle-

mesini tetiklediğini ve homosistein seviyesinin düşürülmesinin hastalığın ilerleme seyrini değiştirebileceğini göstermişlerdir.

SONUÇ

Sonuç olarak; folat metabolizmasının rol oynadığı tek karbon döngüsünde önemli bir basamak olan homosisteinden oluşumunun nörodejeneratif hastalıklar üzerinde rol oynadığı yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Genellikle homosistein hastalığın oluşumunda direkt olarak etkili değildir; oluşumuna ve ilerleyişine katkı sağlar. Folat eksikliği veya metabolizmasında rol oynayan enzim eksikliği/polimorfizmleri sonucu artan homosistein, oksidatif stres ve NMDAR aktivasyonu ile eksitotoksik etki göstererek beyinde nöronal dejenerasyonlara ve nörodejeneratif hastalıkların gelişmesine yardım eder. Folat desteğiyle homosistein düzeyini düşürerek nörodejeneratif hastalık riski azaltılabilir. Özellikle ilerleyen yaşla artan nörodejeneratif hastalıkların oluşum mekanizmaları da tam olarak bilinmemekle beraber folat metabolizmasının bu hastalıklarda var olan rolünün aydınlatılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar finansal veya başka bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Andrich, J., Saft, C., Arz, A., Schneider, B., Agelink, M. W., Kraus, P. H., . . . & Müller, T. (2004). Hyperhomocysteinaemia in treated patients with huntington's disease homocysteine in hd. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 19(2), 226-228.
- Armstrong, M. J., ve Okun, M. S. (2020). Diagnosis and treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA*, 323(6), 548-560. doi:10.1001/jama.2019.22360 %J JAMA
- Bailey, L. B. (2009). *Folate in health and disease*: CRC Press.
- Bailey, L. B., ve Gregory, J. F., III. (1999). Folate metabolism and requirements. *The Journal of Nutrition*, 129(4), 779-782. doi:10.1093/jn/129.4.779
- Bendotti, C., Zoccolella, S., Beghi, E., ve Logroschino, G. (2010). Homocysteine levels and amyotrophic lateral sclerosis: A possible link. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 11(1-2), 140-147. doi:10.3109/17482960902919360
- Bhattacharjee, N., ve Borah, A. (2016). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction are the underlying events of dopaminergic neurodegeneration in homocysteine rat model of parkinson's disease. *Neurochemistry International*, 101, 48-55. doi:10.1016/j.neuint.2016.10.001

- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., ve Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's disease: Past, present, and future. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 23(9-10), 818-831. doi:10.1017/S135561771700100X
- Bottiglieri, T. (2005). Homocysteine and folate metabolism in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(7), 1103-1112. doi:https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.06.021.
- Couthouis, J., Hart, M. P., Shorter, J., DeJesus-Hernandez, M., Erion, R., Oristano, R., . . . Hosangadi, D. (2011). A yeast functional screen predicts new candidate als disease genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(52), 20881-20890.
- Dikmen, M. (2004). Homosistein metabolizması ve hastalıklarla ilişkisi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 24(6), 645-652.
- Douaud, G., Refsum, H., de Jager, C. A., Jacoby, R., Nichols, T. E., Smith, S. M., ve Smith, A. D. (2013). Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by b-vitamin treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 110(23), 9523-9528. doi:10.1073/pnas.1301816110
- Duan, W., Ladenheim, B., Cutler, R. G., Kruman, I. I., Cadet, J. L., ve Mattson, M. P. (2002). Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 80(1), 101-110.
- Ducker, G. S., ve Rabinowitz, J. D. (2017). One-carbon metabolism in health and disease. *Cell Metabolism*, 25(1), 27-42. doi:https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.009
- Eren, İ., Sütçü, R., İnanlı, İ., Özçankaya, R., ve Delibaş, N. (2007). Alzheimer hastalarında kan b12 vitamini, folat ve homosistein seviyeleri. *Türkiye'de Psikiyatri*, 9(3), 154-159.
- Günaydın, F. M. (2008). *Demans hastalarında homosistein, vitamin b12 ve folat ilişkisi* (doktor Uzmanlık Tezi), İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
- Herrmann, W., & Obeid, R. (2011). Homocysteine: a biomarker in neurodegenerative diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 49(3), 435-441. https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.084
- Hesdorffer, C. S., ve Longo, D. L. (2015). Drug-induced megaloblastic anemia. *The New England Journal of Medicine*, 373(17), 1649-1658. doi:10.1056/NEJMra1508861
- Hillman, R. S., ve Steinberg, S. E. (1982). The effects of alcohol on folate metabolism. *Annual Review of Medicine*, 33, 345-354. doi:10.1146/annurev.me.33.020182.002021
- Keser, N., Pazarbaşı, A., ve Özpak, L. (2014). Metylenetetrahydrofolate reductase activity and folate metabolism. *Archives Medical Review Journal*, 23(2), 237-256. doi:https://doi.org/10.17827/akt.52722
- Kruman, II, Culmsee, C., Chan, S. L., Kruman, Y., Guo, Z., Penix, L., ve Mattson, M. P. (2000). Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *Journal of Neuroscience*, 20(18), 6920-6926.
- Li, Y. R., King, O. D., Shorter, J., ve Gitler, A. D. (2013). Stress granules as crucibles of als pathogenesis. *Journal of Cell Biology*, 201(3), 361-372. doi:10.1083/jcb.201302044
- Liou, S. (2010). Folik asit. *Huntington's Outreach Project For Education*. Retrieved from https://hopes.stanford.edu/folic-acid/#pni-top0
- Maron, B. A., ve Loscalzo, J. (2009). The treatment of hyperhomocysteinemia. *Annual Review of Medicine*, 60, 39-54. doi:10.1146/annurev.med.60.041807.123308
- Martignoni, E., Tassorelli, C., Nappi, G., Zangaglia, R., Pacchetti, C., ve Blandini, F. (2007). Homocysteine and Parkinson's disease: A dangerous liaison? *Journal of the Neurological Sciences*, 257(1-2), 31-37.
- Mattson, M. P., ve Shea, T. B. (2003). Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends in Neurosciences*, 26(3), 137-146. doi:https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00032-8
- Nelson, D. L. (2005). *Lehninger principles of biochemistry*: Fourth edition. New York : W.H. Freeman, 2005.
- Obeid, R., ve Herrmann, W. (2006). Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS Letters*, 580(13), 2994-3005. doi:10.1016/j.febslet.2006.04.088
- Ohrvik, V. E., ve Witthoft, C. M. (2011). Human folate bioavailability. *Nutrients*, 3(4), 475-490. doi:10.3390/nu3040475
- Özmen, S. Ü., ve Özarda, Y. (2014). Amyotrofik lateral skleroz hastalığında biyobelirteçler. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 12(3), 137-146.

- Pietrzik, K., Bailey, L., ve Shane, B. (2010). Folic acid and l-5-methyltetrahydrofolate. *Clinical Pharmacokinetics*, 49(8), 535-548. doi:10.2165/11532990-000000000-00000
- Poddar, R., ve Paul, S. (2009). Homocysteine-nmda receptor-mediated activation of extracellular signal-regulated kinase leads to neuronal cell death. *Journal of Neurochemistry*, 110(3), 1095-1106. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.06207.x
- Robert, C., David, S. A., A., J. K., Helga, R., Lesley, S., ve M., U. P. (1998). Folate, vitamin b12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 55(11), 1449-1455. doi:10.1001/archneur.55.11.1449
- Sanderson, S. M., Gao, X., Dai, Z., ve Locasale, J. W. (2019). Methionine metabolism in health and cancer: A nexus of diet and precision medicine. *Nature Reviews Cancer*, 19(11), 625-637. doi:10.1038/s41568-019-0187-8
- Selhub, J. (1999a-b). Homocysteine metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 19(1), 217-246. doi:10.1146/annurev.nutr.19.1.217
- Shirafuji, N., Hamano, T., Yen, S.-H., Kanaan, N. M., Yoshida, H., Hayashi, K., . . . Nakamoto, Y. (2018). Homocysteine increases tau phosphorylation, truncation and oligomerization. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 891. doi:10.3390/ijms19030891
- Şen, S., Durat, G., ve Atasoy, I. (2009). Vitamin b 12 ve folik asit eksikliğinin psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarla ilişkisi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 7(1), 31-36.
- Tomruk, C., Şirin, C., Buhur, A., Kılıç, K. D., Çetin, E. Ö., Erbaş, O., ve Uyanıkgil, Y. (2018). Nörodegeneratif hastalıklarda mahşerin 4 atlısı alzheimer, parkinson, huntington ve amiyotrofik lateral skleroz: Klinik tanımlama ve deneysel modeller. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*, 4(1), 37-43. doi:doi: 10.5606/fng.btd.2018.006
- Valentino, F., Bivona, G., Butera, D., Paladino, P., Faz-zari, M., Piccoli, T., . . . La Bella, V. (2010). Elevated cerebrospinal fluid and plasma homocysteine levels in als. *European journal of neurology*, 17(1), 84-89.
- Vonsattel, J. P. G., ve DiFiglia, M. (1998). Huntington disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 57(5), 369.
- Xie, Y., Feng, H., Peng, S., Xiao, J., ve Zhang, J. (2017). Association of plasma homocysteine, vitamin b12 and folate levels with cognitive function in parkinson's disease: A meta-analysis. *Neuroscience Letters*, 636, 190-195. doi:https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.11.007
- Yeşil, E. (2017). Yaşlılarda folat ve b12 vitamini. *Güncel Gastroenteroloji*, 21(4), 364-368.
- Yüksekdağ, Z. N., ve Zeydanlı, M. N. (2013). Folat eksikliği ve probiyotikler. *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2(2), 21-36. doi:https://doi.org/10.17100/nevbittek.210893
- Zhao, R., Diop-Bove, N., Visentin, M., ve Goldman, I. D. (2011). Mechanisms of membrane transport of folates into cells and across epithelia. *Annual Review of Nutrition*, 31, 177-201. doi:10.1146/annurev-nutr-072610-145133
- Zoccolella, S., Simone, I. L., Lamberti, P., Samarelli, V., Tortelli, R., Serlenga, L., ve Logroscino, G. (2008). Elevated plasma homocysteine levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 70(3), 222-225. doi:10.1212/01.wnl.0000297193.53986.6f