

Parkinson Hastalığı, Genetik Faktörler ve Endoplazmik Retikulum Stresi: Sistemik Derleme

Parkinson's Disease, Genetic Factors and Endoplasmic Reticulum Stress: Systemic Review

¹Asunur ADALI^a, ²Selinay Başak ERDEMLİ-KÖSE^{a,b}, ³Anıl YİRÜN^{a,c}, ⁴Pınar ERKEKOĞLU^{a,d}

^aHacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

^bBurdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Burdur, TÜRKİYE

^cÇukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Adana, TÜRKİYE

^dHacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü, Aşı Teknolojisi ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Parkinson hastalığı (PH), popülasyonun önemli bir kısmını etkileyen, ilerleyici özellikte, nörodegeneratif bir hastalıktır. Çok faktörlü oluşum mekanizmaları tam olarak aydınlatılmadığı için patogenezi üzerinde birçok çalışma yürütülmektedir. PH gelişiminde en önemli risk faktörünün yaş olduğu ve hastalığın insidansının yaş ile arttığı bilinmektedir. Pestisitler, herbisitler ve ağır metaller gibi çevresel kirlenmelere maruziyet de PH ile ilişkilendirilmiştir. Hastalığın patogenezinde rol oynayan genler arasında *Parkin* (*PARK2*), *PTEN* ile indüklenen kinaz (*PINK1*; *PARK6*), PH proteini 7 (*DJ-1*, *PARK7*), α -sinüklein (*PARK1/4*) ve lösince zengin tekrarlı kinaz 2 (*LRRK2*, *PARK8*) sayılabilir. Endoplazmik retikulum (ER) stresi; PH, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı, amiotrofik lateral skleroz ve obezite gibi birçok hastalıkla ilişkilidir ve son yıllarda üzerinde en çok çalışılan konulardan biri olmuştur. PH'de nöronal ölüm, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonla ER stresinin, nörodejenerasyona yol açtığı gözlemlenmiştir. Çalışmalara göre oluşan ER stresinin düzeyi çok önemlidir, PH patogenezinde doğrudan hastalık oluşturma potansiyeline sahip olmamakla beraber nörodejenerasyona ortam hazırladığı ve ilerlemesini sağladığı görülmüştür. ER stresinin, in vitro/in vivo şartlarda PH modelleri üzerinde aydınlatılması ve ER stresi mekanizmalarının incelenmesinin, hastalığın tedavisinde etkili yeni nöroprotektif ajanların geliştirilmesinde büyük önemi olacaktır. Bu derlemede; PH, ER stresi, ER stres yolağında görev alan proteinler, katlanmamış protein yanıtı ve ER stresi ile PH arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

ABSTRACT Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease affecting a significant population. Since multi-factor formation mechanisms are not fully elucidated, many studies are being conducted on its pathogenesis. It is known that age is the most important risk factor in the development of PD and its incidence increases with age. Exposure to environmental pollutants such as pesticides, herbicides and heavy metals were also associated with PD. Among the genes involved in the pathogenesis, *Parkin* (*PARK2*), *PTEN*-induced kinase (*PINK1*; *PARK6*), PD protein 7 (*DJ-1*, *PARK7*), α -synuclein (*PARK1/4*) and leucine-rich repeat kinase 2 (*LRRK2*, *PARK8*) take place. Endoplasmic reticulum (ER) stress, a highly investigated subject in the last years, is associated with many diseases such as PD, Alzheimer's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and obesity. It has been observed that neuronal death, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and ER stress lead to neurodegeneration in PD. According to these studies, the level of ER stress is very important. Although it does not have potential to have a direct effect on the pathogenesis of PD, it has been observed that it prepares the environment for neurodegeneration and ensures its progression. The elucidation of ER stress on PD models and investigation of ER stress mechanisms will be of great importance in the development of new effective neuroprotective agents in treatment. In this review, we aimed to investigate and give information about PD, ER stress, proteins involved in the ER stress pathway, unfolded protein response (UPR) and the relationship between ER stress and PD.

Anahtar Kelimeler: Endoplazmik retikulum stresi; Parkinson hastalığı; nörodejenerasyon

Keywords: Endoplasmic reticulum stres; Parkinson's disease; neurodegeneration

Parkinson hastalığı (PH), hareket kontrolünü bozan, geri dönüşümsüz, motor semptomlar ile kendini gösteren, 60 yaş üzerindeki popülasyonun %1'ini etkileyen progresif nörodegeneratif hastalıktır.¹ İlk

olarak James Parkinson tarafından 1817 yılında "titreyen felç" olarak tanımlanmıştır. 1912 yılında Friedrich Lewy, "Lewy cisimcikleri"nin analizini gerçekleştirmiştir. Lewy cisimciklerinin ana bileşeni

Correspondence: Pınar ERKEKOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: erkekp@yahoo.com



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 23 Mar 2021

Received in revised form: 12 May 2021

Accepted: 03 Jun 2021

Available online: 16 Jun 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

α -sinüklein [α -synuclein (α -syn)] olup, PH'de çok önemli role sahiptir.² "Parkinsonizm" terimi, bu hastalıktan söz ederken sıklıkla kullanılır; istirahat hâlinde tremor, bradikinezi ve kas sertliğini içeren motor özellikleri tanımlamak için kullanılan bir semptomlar bütünüdür. PH, Parkinsonizmin en yaygın nedenidir. Parkinsonizm, ilaçlar ve ksenobiyotikler nedeniyle de gelişebilir.³

ETİYOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

PH, *substantia nigra pars compacta*'daki (SNpc) dopaminerjik nöronların kaybıyla ortaya çıkar. α -syn'den oluşan Lewy cisimcikleri olarak bilinen intrasitoplazmik inklüzyonların varlığının da hastalığın oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yaş ile nigrostriatal yolda dopaminerjik nöronların kaybı hipokinezi, kas sertliği, titreme ve postüral instabiliteye yol açar. Hastalık, önce bazal ganglionlardaki dopamin eksikliği sonucu oluşan hareket bozukluğu ile kendini gösterir.⁴⁻⁶ Hareket ve kas kontrolü üzerindeki ilerleyici dejeneratif etkileri nedeniyle ciddi seyredebilir.⁶ Çok faktörlü bir hastalıktır; etiyojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalığın yalnızca sporadik değil, genetik de olduğu ve en az 13 gen lokusu ve 9 genin hem otozomal dominant hem de resesif PH türleri ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir.⁷ PH'deki nöronal kayıp, "*striatum*"da dopamin miktarının ciddi, kademeli azalmasına sebep olur. Dopamin tükenmesinin sonucunda, motor aktivitede azalmayla hipokinezi ortaya çıkar.¹

İNSİDANSI VE PREVALANSI

Hastalığın insidansı, yaşla beraber artmaktadır. 65-69 yaşları arasındaki popülasyonun %0,6'sını; 85-89 yaş arasındaki bireylerin ise %2,6'sını etkilemektedir.^{1,2} İnsidansı, erkeklerde kadınlara oranla 3:2 şeklinde bulunmuştur.³ Ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 60 kabul edilir. Genelde yaşlılarda görülür; 30 ve 40'lı yaşlarda da hastalar vardır. Türkiye'de, 2019 yılı verilerine göre yaklaşık 150 bin tanı konmuş Parkinson hastası bulunmaktadır.⁸

SINIFLANDIRILMASI

Hastalığın motor özelliklerinin heterojenitesi, hastalığın sınıflandırılması girişimlerine neden olmuştur. Klinik gözlemlere göre 2 ana alt tip önerilmiştir:

1. Tremor baskın PH (Diğer motor semptomların göreceli yokluğuyla karakterizedir),
2. Tremor baskın olmayan PH (Kas sertliği ve yürüme bozukluğu fenotiplerini içerir),
3. Birkaç motor semptomla karışık ve belirsiz bir fenotipe sahip PH.

Hastalığın seyri, alt tipler arasında farklılıklar gösterir; tremor baskın PH, diğerinden daha yavaş ve az işlevsel sekelle seyreder.⁶

BELİRTİ VE KLİNİK BULGULARI

PH'nin motor belirtileri bradikinezi, kaslarda sertlik, istirahat tremoru, duruş/yürüme bozukluğu ve düşme şeklindedir. Motor olmayan semptomlar konstipasyon, koku almada bozukluk, psikiyatrik ve bilişsel bozukluklar, uyku düzensizlikleri, ağrı ve yorgunluktur. Erken PH'de, bu semptomlar yaygın olarak görülür ve yaşam kalitesini düşürür. Motor semptomlardan önce sıklıkla motor olmayan semptomlar görülür.⁶

TANI VE TEDAVİSİ

Erken evrelerinde kesin tanı sağlayan testler yoktur. Tanıda önemli göstergeler, SNpc dejenerasyonu ve Lewy patolojisiidir. Hastalıkta en büyük terapötik ihtiyaç, nörodejenerasyon hızını azaltan veya hastalık sürecini durduran tedavilerdir.⁶ Hastalara genel olarak semptomatik, multidisipliner tedaviler ve cerrahi operasyonlar uygulanır.^{1,3} Mevcut tedavilerle hastanın yaşam kalitesini iyileştirme hedeflenir.¹ Palyatif tedavi, dopamin konsantrasyonlarını artıran veya dopamin reseptörlerini doğrudan uyaran ilaçlarla gerçekleştirilir.⁶ Klinikte motor semptomları kontrol etmede en güçlü etkiye sahip antiParkinson ilaç levodopa (L-DOPA) idi.⁹ Hedef, dopamin düzeylerini artırmaktır; ancak ilaç diskinezi yaparak fazla nöronal aktivite yaratabilir.¹ İlk olarak L-DOPA ile başlamak yerine hafif semptomatik hastalarda, L-DOPA ile ilişkili motor komplikasyonların oluşmaması için diğer ilaçlar başlangıçta tercih edilebilir.¹⁰

RİSK FAKTÖRLERİ VE PATOGENEZİ

PH gelişiminde en önemli risk faktörü yaştır; hastalık insidansı yaşla artmaktadır.¹ Yüksek derecede nikotin ve kafeinin ise PH ile negatif ilişkili olduğu belirtilmiştir. Kafeinin koruyucu etkisinin, adenosin antagonistik aktivitesiyle ilişkili olabileceği belirtil-

miştir.³ Nikotin ise nöroprotektif etkisinin olabileceği, dopaminerjik sistemleri uyurabileceği ve hastalıkta bazı semptomatik yararlar sağlayabileceği de bildirilmiştir.¹¹ Ross ve ark., Japon ve Amerikalı erkeklerde, kahve tüketiminin içerdiği kafein nedeniyle PH insidansını önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir.¹²

Birkaç monogenik mutasyonun hastalığı tetiklediği belirtilmiştir. Tüm hastaların sadece %10'unun hastalık nedeninin genetik olduğu belirtilmektedir.¹³ Örneğin lüsen zengin tekrarlı kinaz 2 (*LRRK2*, *PARK8* veya dardarin olarak da adlandırılır) genindeki mutasyonlar, tüm vakaların %1-2'sinde görülmektedir ve hastalığın en yaygın bilinen genetik nedenidir.¹ Ancak *LRRK2* selektif dopaminerjik hücre kaybının altında yatan patojenetik mekanizmalar hâlâ anlaşılamamıştır. Vakalarının %90'dan fazlası sporadiktir.^{1,13} Yapılan in vitro ve in vivo araştırmalar, mitokondriyal işlev bozuklukları, oksidatif stres ve endoplazmik retikulum (ER) stresinin, PH'nin patogeneğinde önemli rollerinin olabileceğini göstermiştir. Özellikle genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde bu bozuklukların tetiklenmesi, hastalığın daha erken ve daha çok sayıda semptomla ortaya çıkmasına yol açabilir.¹³

GENETİK OLMAYAN RİSK FAKTÖRLERİ

Pestisitler, ağır metaller, desmetilprodiinde (1-metil-4-fenil-4-propionoksipiperidin) safsızlık olarak bulunan 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin [1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)] ve çevresel toksinlere maruz kalmanın, PH riskini artırdığı düşünülmektedir.^{13,14}

Kesin epidemiyolojik kanıt bulunmamakla birlikte ağır metallere maruziyetin, SNpc'de metal birikimi, oksidatif stres ve hastalığın riskini de artırmaya yol açtığı düşünülmektedir.¹⁵ PH'de genetik olmayan risk faktörleri Şekil 1'de özetlenmiştir.

GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ

Yunan ve İtalyan ailelerde PH'ye bağlı α -syn proteini kodlayan *SNCA* geninin mutasyonu tanımlanmıştır.¹⁶ Bu gendeki nokta mutasyonlarının (Ala 53Thr, Ala30Pro ve Glu46Lys), genin kopyalanması ve triplikasyonunun, otozomal dominant hastalığa

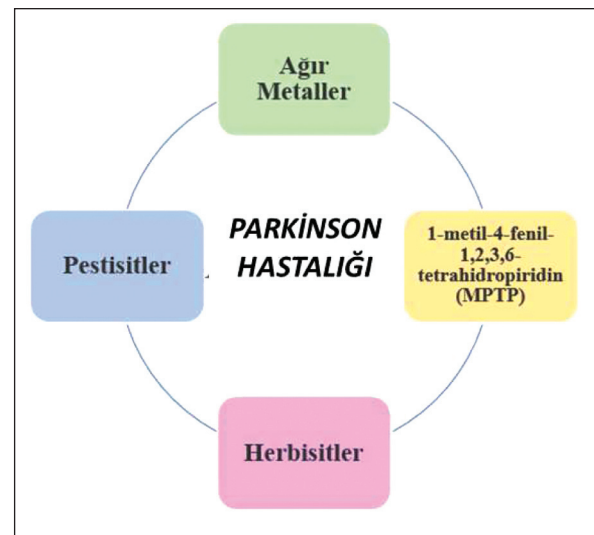
neden olduğu gösterilmiştir. α -syn'nin küçük oligomerik formlara dağılması, bunların nörotoksik olması, hücreler arası taşınması ve yayılması, PH'nin patogeneğinde önemli rol oynayabilmektedir.¹

Ayrıca Japon ve Avrupa ırklarında yapılan çalışmalarda, *LRRK2* ve α -syn'nin sporadik PH için ortak risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir.⁴ PH'de genetik risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

PARKİNSON HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ GENLER

α -SİNÜKLEİN

α -syn, *SNCA/PARK1* geni tarafından kodlanır. *SNCA* bağlantılı otozomal dominant olarak görülebilen PH, erken başlar; hızlı bir şekilde ilerler. PH'den sorumlu olan faktör, α -syn geninin ekspresyon düzeyidir.² α -syn mutasyonları, hücre içi sinyalleri değiştirdiğinden, dopaminerjik nöronların yapısını ve dopaminle



ŞEKİL 1: Parkinson hastalığında genetik olmayan risk faktörleri.

TABLO 1: Parkinson hastalığında genetik risk faktörleri.⁴

Parkinson hastalığı ile ilişkili otozomal resesif genler
• Parkin (<i>PARK2</i>)
• PTEN ile indüklenen kinaz (<i>PINK1</i> ; <i>PARK6</i>)
• Parkinson hastalığı proteini 7 (<i>DJ-1</i> , <i>PARK7</i>)
• Katyon taşıyan ATPaz 13A2 (<i>ATP13A2</i> , <i>PARK9</i>)
Parkinson hastalığı ile ilişkili otozomal dominant genler
• α -syn (<i>PARK1/4</i>)
• Lüsen zengin tekrarlı kinaz 2 (<i>LRRK2</i> , <i>PARK8</i>)
• Ubikitin karboksil terminal hidrolaz L1 (<i>UCHL-1</i> , <i>PARK5</i>)

etkileşimini değiştirir. PH olan bir kişiden elde edilen indüklenmiş pluripotent kök hücrelerde, *SNCA* geninin triplikasyonunun, katlanmamış protein yanıtını [unfolded protein response (UPR)] tetiklediği tespit edilmiştir.¹⁷ Pupyshv ve ark., A53T mutant α -syn'nin aşırı ekspresyonuyla transgenik farelerin frontal korteks, *striatum* ve SNpc'lerinde otofaji aktivitesini değerlendirdikleri çalışmalarında, kontrollere kıyasla transgenik farelerin dopaminerjik yapılarında düşük otofajik aktivite görüldüğünü belirlemişlerdir.¹⁸ Zhari-kov ve ark., rotenona maruz bırakılarak PH oluşturulan sıçanlara, virüs aracılı kısa saç tokası RNA vererek, α -syn ekspresyonunu inhibe etmişlerdir ve bu yaklaşımın, motor semptomları ve dopaminerjik nörodejenerasyonu azalttığını da bildirmişlerdir.¹⁹

Parkin

Ergenlikte başlayan PH'de klasik genetik haritalama çalışmalarıyla Japon ve Avrupa popülasyonlarında otozomal resesif *PARK2* varyantı tanımlamıştır. *PARK2* geni, ubiquitin ligaz parkini kodlar; bu gendeki mutasyonlar, enzimin düşük aktivitesiyle sonuçlanır.⁵ *PARK2* genindeki bu mutasyonlar, tüm vakaların %10-25'inden, 40 yaşından küçük popülasyondaki vakaların ise yaklaşık %40'ından sorumludur.^{1,2} Parkin proteininin ER'ye lokalize olduğu ve UPR sırasında düzenlendiği belirlenmiştir. *PARK2* mutasyonları olan hastalarda bozulmuş mitokondriyal işlevler ve ER'de protein katlanması sırasında enerji tedarikindeki bozukluklar, ER stresine sonuçlanabilir. Lewy cisimciklerinin bir bileşeni olan α -syn, ER lümeni de dâhil olmak üzere hücre boyunca bulunabilir ve Parkin proteininin hedefi olabilir. α -syn'nin glikozile ve ER'de bulunan formu, Parkin tarafından ubiquitine edilir ve Parkin eksikliği olan bireylerin beyinlerinde, ubiquitinsiz formda birikir. α -syn'nin aşırı ekspresyonu, ER stresini bağlayıcı immünoglobulin proteine (BiP) bağlanma yoluyla indükler. Protein disülfür izomerazın, α -syn fibril oluşumunu bozduğu da gözlemlenmektedir. Hastalığın fare modellerinde mutasyona uğrayan α -syn oligomerleri, ER içinde birikir ve Protein kinaz RNA (PKR) benzeri ER kinaz (PERK) aktivasyonu ile beraber UPR'yi indükler.⁵

PTEN ile indüklenen kinaz 1 (*PINK1*, *PARK6*)

PH patogenezi ile ilişkili önemli bir protein olan *PTEN* ile indüklenen kinaz 1 (*PINK1*), bir mitokon-

driyal serin/treonin-protein kinazdır. *PINK1* eksikliğinde, PH otozomal resesif *PARK6* varyantı gelişmektedir.² Bu gendeki mutasyonlar, hücreleri apoptoza ve oksidatif strese karşı duyarlı kılar. *PINK1* proteini, Parkin ile birlikte mitofajide de rol oynamaktadır.¹ Avrupa popülasyonunda erken başlayan PH'nin %1-3'ü, Japon popülasyonunda gelişen otozomal resesif PH'nin yaklaşık %9'u *PINK1* mutasyonları nedeniyle görülmektedir. Oluşan *PINK1* varyantları, yaşla beraber işlevini yitiren mitokondri-lerin membranında birikir ve mitokondriyal UPR'yi aktive eder.² Mitokondriyal bütünlüğün korunmasında, bu 2 genin (*Parkin* ve *PINK1*) rolü çok önemlidir. Lutz ve ark., fare primer nöron kültürlerinde yaptıkları bir çalışmada, "*PINK1*" ve "*Parkin*"in küçük girişimci RNA ile baskılanmasıyla mitokondriyal parçalanmanın indüklendiğini belirlemişlerdir.²⁰

LRRK2/PARK8

Kalıtsal otozomal dominant PH'nin %4'ünü kapsayan *LRRK2* mutasyonları, "klasik" yani geç başlayan PH ile ilişkilidir. Bu genin mutasyonları, α -syn'nin hareketliliğini artırır ve hastaların beyininde SNpc'deki dopaminerjik nöronlarda α -syn birikimini indükler. *LRRK2* mutasyonları, nöronal kaybın dışında dopamin sinyallerini de bozar.^{2,21} Bazı *LRRK2* mutasyonlarının, α -syn hareketliliğini ve Parkinsonlu beyin SNpc'sinde birincil ve dopaminerjik nöron kültürlerinde α -syn birikimini artırdığı bildirilmiştir.²² *LRRK2*'nin, hem dopamin sinyalini bozduğu hem de nöronal ölümü tetikleyebildiği belirtilmiştir. Thr832 bölgesinde apoptoz sinyal düzenleyici kinaz 1'i [apoptosis signal-regulating kinase (ASK1)] doğrudan fosforile ederek ve kinaz aktivitesini aktive ederek, nöronların ölümünde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.²³

PARK7 (DJ-1)

PARK7 (DJ-1) geninin işlevi tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar sonucu, antioksidan ve/veya moleküler bir şaperon olarak görev aldığı düşünülmektedir.²⁴ *PARK7*'nin, PH patofizyolojisinde en iyi bilinen rolü oksidatif strese karşı nöron koruyucu işlevidir.² Bonifati ve ark., 2 Avrupalı ailede görülen erken evre resesif *PARK7* geni mutasyonlarını PH ile ilişkilendirmişlerdir.²⁴

Embriyonik kök hücrelerden türetilen dopaminerjik nöronlarda görülen *PARK7*'nin yokluğu veya düşük ekspresyonunun, toksinlerin sebep olduğu oksidatif strese karşı nöronların duyarlılığını artırdığı bildirilmiştir.²⁵ *PARK7* mutasyonlarının hücre içi oksidasyonu azaltan bir proteini etkilediği, *PARK7*'nin aşırı ekspresyonunun da mitokondriyal işlevleri düzeltebileceği belirtilmiştir.² Batelli ve ark., *PARK7*'nin α -syn veya 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile tetiklenen dopaminerjik dejenerasyon karşısında koruyucu bir görev üstlendiği ve bu proteinin PH'de önemli terapötik işlevi olduğunu göstermişlerdir.²⁶ Nörotoksine bağlı Parkinsonizme, bazı doğal bileşiklerin *PARK7*'nin ekspresyonunu artırarak koruma sağlayabilecekleri bildirilmiştir.^{2,27}

VPS35

Vakuolar protein sınıflandırması ile ilişkili protein-35 (*VPS35*), Golgi cisimciği ve endozomlar arasındaki transmembran protein sıralama sürecini regüle eder.² *VPS35* geninde görülen mutasyonların PH patogenezi etkileyebileceği gösterilmiştir.²⁸ Bu genin mutasyonları, ailevi PH'nin %1'ini oluşturur.² Asya, Avrupa ve Amerikalı Parkinson hastalarında *VPS35* D620N mutasyonunun patojenik olduğu bildirilmiştir.²⁹ Wang ve ark., fare *substantia nigra* nöronlarında görülen *VPS35* mutasyonlarının, dinamin benzeri protein 1 komplekslerini geri dönüştürerek mitokondriyal işlev bozukluğuna ve hücre ölümüne neden olduğunu belirlemiştir.³⁰

GBA1

β -glukoserebrosidaz (*GBA*) geni, glukolipid metabolizmasında önemli rolü olan lizozomal bir enzim olan glukoserebrosidazı kodlar.³¹ *GBA1* gen mutasyonları, PH için en yaygın genetik risk faktörleri arasında yer alır.² Parkinson hastalarının %10-25'inin *GBA1* mutasyonları taşıdığı düşünülmektedir. *GBA1* mutasyonu taşıyanların %10'undan fazlasında 80 yaşına kadar PH geliştiği bildirilmiştir.³² Migdalska-Richards ve ark., farelere 12 gün ambroksol uygulamış; ambroksolün *GBA1* aktivitesini artırdığı, α -syn düzeylerini azalttığı gözlemiştir ve ambroksolün, PH gibi nörodejeneratif hastalıklarda terapötik potansiyeli olabileceği sonucuna varmışlardır.³²

NÖRONAL HÜCRE ÖLÜMÜ MEKANİZMALARI

Dopaminin sentezlendiği SNpc'de meydana gelen hücre ölümünün temelinde farklı mekanizmalar rol oynayabilir. Dopaminerjik nöronların SNpc'de ölümüne dopamin metabolizması, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, ER stresi ve nöro inflamasyon gibi çeşitli mekanizmalar yol açabilmektedir.² PH patogenezi dopamin oksidasyonu, azalan glukoserebrosidaz aktivitesi ve α -syn birikimiyle mitokondriyal ve lizozomal işlev bozukluğuna neden olmaktadır.³³ Artan dopamin düzeyleri, nörotoksik etki gösterebilir; SNpc'de nöronların seçici ölümüne neden olabilir.³⁴ Yanlış katlanmış veya katlanamamış proteinlerin birikmesiyle ise nöronal apoptozu indükleyen ER stresi gelişmektedir. PH'ye bağlı mutasyonların da neden olduğu mitokondriyal işlev bozukluğu, neredeyse tüm nörodejeneratif hastalıkların patogeneziinde rol almaktadır.²

ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ

ENDOPLAZMİK RETİKULUM YAPISI VE İŞLEVLERİ

Çoğu ökaryotik hücrede en büyük organel olan, çekirdek zarından başlayıp, sitoplazmaya uzanarak hücre içinde birbiriyle bağlantılı olan geniş bir kompleks kanal sistemi olan ER, Latince "plazma içinde yer alan ağ" anlamına gelmektedir. Lipid ve proteinlerin sentezi, protein katlanması, olgunlaşması, hücre içerisinde işlev gösterecek yerlere taşınması, bu süreçlerde kontrollerin yapılması ve kalsiyum homeostazi gibi birçok işleve sahiptir.³⁵ Çeşitli biyolojik sistemlerde yapılan çalışmalar, ER'nin belirli işlevlerle ilişkili olduğu birden çok farklı yapısal alandan oluştuğunu ortaya koymuştur. Bu işlevsel alt alanların nasıl organize edildiği; farklı yapılara nasıl dönüştükleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.³⁶

ER, bitki ve hayvan hücrelerinde ribozom taşıyıp taşıyamamasına göre granüllü ER [rough endoplasmic reticulum (RER)] ve granülsüz ER [smooth endoplasmic reticulum (SER)] olmak üzere 2 çeşittir. Protein sentezinin yoğun olduğu hücrelerde RER; lipid ve karbonhidrat sentezinin yoğun olduğu hücrelerde SER daha fazla bulunur.³⁶ RER'de proteinlerin ikincil/üçüncül yapıları oluşturulup birleştirilir ve

özel enzimlerle olgunlaştırılır. Protein sentezi başladığında RER genişlemekte ve daha geniş yüzey alanı oluşturan dallanmış ER'ye dönüşmektedir. Sonuç olarak RER, protein sentezi için bir denetim merkezidir. SER ise, kimyasalların biyotransformasyonu, fosfolipid sentezi, karbonhidrat metabolizması ve Ca^{+2} homeostazının regülasyonu için önemlidir.^{37,38}

ER, hücrenin çok önemli dinamik bir organelidir ve " Ca^{+2} havuzu" olarak da isimlendirilir. Ca^{+2} salınımı bozulursa, sitoplazmik Ca^{+2} konsantrasyonu artar. Bu durum, ölüm reseptörü Fas aracılığıyla çoklu proapoptotik yolları tetikleyen Ca^{+2} /kalmodulin bağımlı protein kinaz II ve sinyal iletilici ve aktivatörü transkripsiyon-1 aktivasyonuna ve ardından reaktif oksijen bileşikleri ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat artışına neden olur. Ciddi Ca^{+2} dengesizliği, nekroz ve nekroptosis gibi hücre ölümüne de neden olabilmektedir.³⁷⁻³⁹ ER, diğer organellerle de endomembran ağ aracılığıyla yakın ilişkiye sahiptir. Organellerin herhangi birinde oluşan bozukluk, stres sinyalleri oluşturur ve bütün sisteme yayılır. ER, hücre bölündüğü sırada kaybolur.³⁶

ENDOPLAZMİK RETİKULUMDA PROTEİN SENTEZİ VE KATLANMASI

Proteinler, amino asit dizisinin kendine özgü özelliklerinden dolayı önce ikincil yapının oluşturulmasıyla belirli bir katlanmış konformasyon sağlar. Takiben yapının difüzyonu ve daha büyük yapılara dönüşümü gerçekleşir. Proteinlerin hücre içindeki görevlerini gerçekleştirebilmeleri için 3 boyutlu yapıya katlanmaları gerekir. Bunun için amino asit yan zincirlerinin, proteinin çekirdeğindeki su hariç kapatılmış bir yapıya dönüşmesi gerekir.⁴⁰

Membran ve hücre dışı proteinlerin translasyonu, ER'nin sitozolik yüzeyinde ribozomlar tarafından gerçekleştirilir. Sitozol içindeki bir sinyal tanıma partikülü, polipeptid zinciri içindeki bir sinyal dizisini tanıyarak ve ER membranındaki proteinli bir pora yönlendirir.⁴⁰ Yeni sentezlenen proteinler, katlanmamış polipeptid zincirleri hâlinde ribozomdan çıkarak, ER'ye gelir ve farklı modifikasyonlara uğradıktan sonra katlanabilir. Glikozilasyonla proteine hidrofilik özellik kazandırılır, sudaki çözünürlüğü artırılır ve bir oligosakkarid yardımıyla çevresindeki proteinlerle ilişkisi kesilir. Yani bu oligosakkarid, "şa-

peron" olarak görev yapar. Protein sentezi süreci, özelleştirilmiş katlanma enzimleri ve şaperon proteinlerin yardımıyla gerçekleşmektedir. Protein katlanma işlemi sonrasında, olgun proteinler Golgi cisimciğine ulaşmaktadır.^{38,41}

KATLANMAMIŞ PROTEİN YANITI

Yanlış protein katlanması, transkripsiyon veya translasyon esnasında görülebilecek sorunlar nedeniyle ortaya çıkabilir ve proteinlerin agregasyonu sonucunu verir. Ayrıca oksidatif stres, aşırı ısı ve pH değişimleri de protein agregasyonuna yol açabilir. İlerleyen yaş da protein agregasyonunu artıran nedenlerden biridir. Ayrıca ER'deki Ca^{+2} konsantrasyonundaki değişiklikler ve viral enfeksiyonların da ER'de protein agregasyonuna yol açtıkları bilinmektedir.^{40,42}

Protein agregasyonu, normal hücre işlevlerini tehdit edebilir. Bu nedenle biyolojik sistemler, bu tehdidi ortadan kaldırmak için bazı kompleks mekanizmalar geliştirmiştir. Bu proteinler, BiP (*GRP78*) gibi şaperonlarla tanınmakta ve yeniden katlama işlemleri için ER'de yerleri korunmaktadır. Yeniden katlama işlemi başarısız ise hücre içinde ER stresinin ortadan kaldırılması amacıyla stres sonucu oluşmuş, katlanmamış/yanlış katlanmış proteinler, sitoplazmada proteazomlar tarafından yıkılır. Bu proteinler, ER ilişkili degradasyon [endoplasmic-reticulum-associated protein degradation (ERAD)] mekanizması aracılığıyla homeostazı korumak için ER'den ayrılır; ERAD yoluyla proteazomal degradasyonları için sitoplazmaya yönlendirilir. ER, normal işlevlerine dönmek için çeşitli stratejilerle strese duyarlı bir sinyal yolağı olan UPR'yi aktive eder. Hücrenin karşılaştığı ER stresinin türü, UPR'sinin yapısını belirler. Genel olarak UPR, ER sisteminin transkripsiyon faktörlerini düzenler. ER içerisinde BiP gibi şaperonlar da katlanmamış proteinlere bağlanır ve hücredeki diğer moleküllerin yapısının bu şekilde korunmasını sağlar.⁴⁰ Katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin artması ve birikimi sonucu ER'nin fonksiyonları bozulur. UPR, stresin ciddiyet durumuna göre hücrenin yaşam/ölüm faktörlerinin düzenlenmesini sağlar.³⁸ Hafif ER stresinin nöroprotektif rolü olduğu düşünülürken, ciddi ER stresi apoptoza ve farklı hücre ölüm mekanizmalarının aktivasyonuna neden olur.²

ER stresi, ERAD ile engellenemeyecek düzeyde ise ER homeostazını oluşturmak için UPR yolğunun aktif hâle geçirilmesi gerekir. Potansiyel toksisite oluşturabilecek katlanmamış veya hatalı katlanmış proteinler, ER homeostazını değiştirir ve ER’de strese neden olur. Katlanmamış proteinler, ER’de birikir ve ER membranında bulunan 3 ana membran proteinini [1-protein kinaz RNA (PKR) benzeri ER kinaz (PERK), aktive edici transkripsiyon faktörü 6 (ATF6) ve inositol gerektiren enzim-1 (inositol-requiring enzyme 1 “IRE1”)] aktive ederek, ER stresini indükler. Böylece ER’de lokalize hâldeki stres sensörleri tarafından başlatılan 3 önemli sinyal yolu aktifleşir. Bu 3 yol birlikte protein sentezini azaltarak, protein yıkımını kolaylaştırarak ve ER lümenindeki proteinlere yardımcı olan şaperon üretimini artırarak, ER stresini hafifletir. Bu proteinler, stresi algılamakla görevlidir. Eğer ER stresi oluşmamışsa bu proteinler, *GRP78* ile inaktif hâlde bulunurlar. *GRP78*, şaperon olarak görev alır ve proteinleri korur; sentezlenen proteinlerin katlanmaya hazır hâlde tutulmasını sağlar. *GRP78*’in membran proteinlerinden ayrılmasıyla UPR yolları aktifleştirilir.⁴²⁻⁴⁴

Uzun süreli ER stresi altında UPR, apoptozla hücre ölümünü indükler, hasarlı hücreleri ortadan kaldırır.¹ UPR’nin hücre ölümünde doğrudan nasıl bir rol aldığı henüz kesinleştirilememiştir. Ancak ER stres sonucu hücre ölümü çalışmaları, hastalıklara müdahale etmek için yeni terapötik hedefleri ortaya koymuştur.⁴⁰

ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

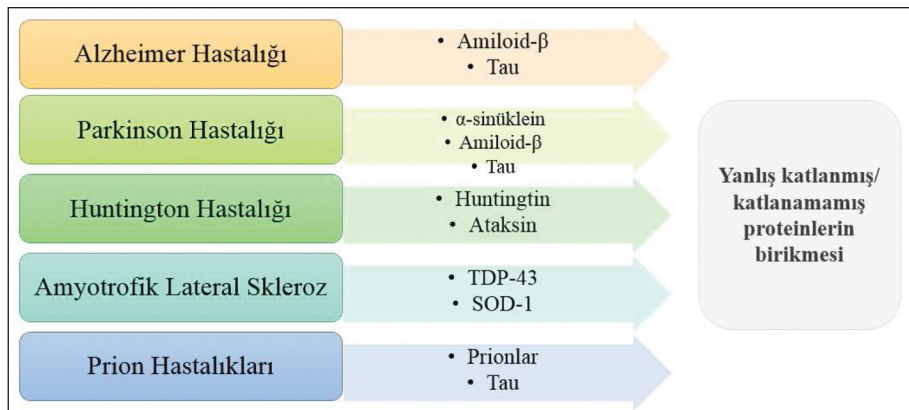
Proteinlerin çözünmeyen yapılar ağıregasyonu 3 şekilde gerçekleşebilir:

- Düzensiz ağıregatlar,
- Amiloid fibrilleri,
- Amiloid olmayan fibriller.

Bu yapılar, birçok hastalığın gelişmesine yol açabilir. Düzensiz ağıregatlar, normal degradasyona dayanıklı, kompleks, çözünmeyen protein birikimidir. Amiloid ve amiloid olmayan fibrillerin yapısı ise basit ve karakteristiktir. Bu ağıregatların yol açtığı toksisitenin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.⁴⁰ Bu yapıların varlığı nörodejeneratif hastalıklar, metabolik hastalıklar, diyabet, obezite ve kanser gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir.⁴² Beyindeki yanlış katlanmış/katlanamamış proteinlerin birikmesi, en yaygın nörodejeneratif hastalıkların belirgin ortak noktasıdır.¹ ER stresinin PH, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı, amiotrofik lateral skleroz ve priyon hastalıklarında önemli rolü olduğu belirtilmiştir.⁴⁵ Tüm bu hastalıklar “protein yanlış katlanma bozuklukları [protein misfolding disorders (PMD)]” olarak sınıflandırılmaktadırlar.¹ PMD’ler, **Şekil 2**’de özetlenmiştir.

TDP-43: TAR DNA bağlanma proteini.⁴³

Hücrede ER stresini ortadan kaldırmak amacıyla 3 mekanizma devreye girmektedir. Bu mekanizmalar, kısaca şöyle özetlenebilir:^{38,42}



ŞEKİL 2: Protein yanlış katlanma bozuklukları.

1. Protein sentezini ve proteinin ER'ye translokasyonunu azaltarak geçici bir adaptasyonla ER'ye giren protein yükünü indirmek,

2. UPR'yi devreye sokmak ve bu şekilde ER kapasitesinde bir artış meydana getirmek,

3. Katlanmamış protein içeren hücrelerden organizmayı korumak amacıyla hücre ölümü yanıtı oluşturmak.

Santral sinir sisteminde de UPR, bu 3 transmembranal proteinin (PERK, ATF6, IRE1) aktivasyonu ile başlatılır.²

ENDOPLAZMİK RETİKULUM İLE İLİŞKİLİ PROTEİN YIKIMI

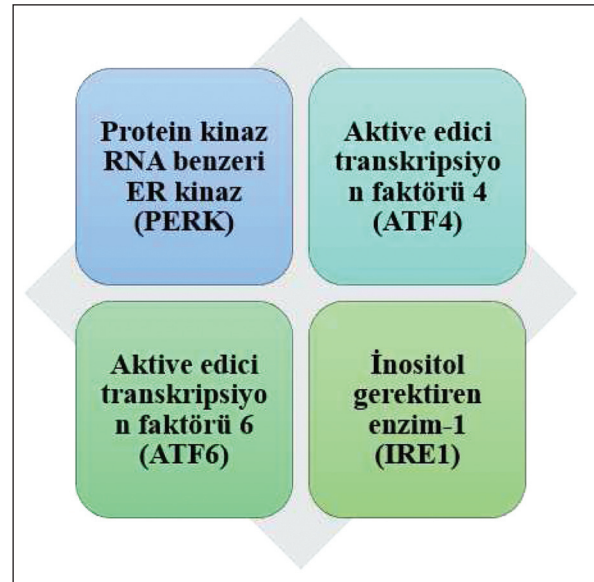
Organel içindeki homeostazı korumak için ER'de bir kalite kontrol mekanizması vardır. Yeni sentezlenen moleküller, ER şaperonları yardımıyla katlanırlar. Bazı proteinler, bir mutasyon nedeniyle veya şaperon etkileşimi için yeterli enerjiye sahip olamadığından, asla doğru konformasyonlarına ulaşamazlar. 30-90 dk gecikmeyle ERAD mekanizmasıyla atılırlar.⁴⁰ Maya kültürleri üzerinde yapılan çalışmalarla moleküler şaperonların ve doğru katlanmamış proteinlerin, ERAD mekanizmasında çok önemli role sahip olduğu görülmüştür.⁴¹ Doğru konformasyona ulaşamayan proteinler, sitoplazmaya yeniden taşınır. Sitozolün içine giren ERAD substratları, ubiquitin/proteazom yoluna girerek 26S proteazom aracılığıyla yıkılır.^{40,46}

ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ SİNYAL YOLAKLARINDA GÖREV ALAN PROTEİNLER

ER stresi sinyal yollarında görev alan proteinler Şekil 3'te özetlenmiştir.

PROTEİN KİNAZ RNA BENZERİ ENDOPLAZMİK RETİKULUM KİNAZ

Yanlış katlanmış proteinler, ER lümeninde biriktiği zaman, yeni protein sentezi hızla inhibe edilir. ER stresi PERK'i [PKR benzeri ER eIF2α kinaz; ayrıca ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2α kinaz 3 (eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3 "EIF2AK3") veya pankreatik ökaryotik başlatma faktörü 2α (eukaryotic initiation factor 2α "eIF2α") kinaz] aktive ettiği zaman bu inhibisyon gerçekleşir.⁵



ŞEKİL 3: Endoplazmik retikulum stresi sinyal yollarında görev alan proteinler.

Bu şekilde, ER'de mRNA translasyonunu zayıflatarak, ER'ye yüklenen iş yükünü azaltır ve yeni sentezlenmiş proteinlerin stres altındaki ER'ye girişini engeller. Bu translasyonel zayıflamaya, eIF2α'nın fosforilasyonu aracılık eder.³⁸ Bu fosforilasyon, ER'nin kapasitesini artırarak stresini azaltan ATF4 gibi belli mRNA'ların ekspresyonunu indükler. ATF4, bazı ER şaperonların ve UPR ile ilişkili transkripsiyon faktörü genlerin transkripsiyonunu indüklediği gibi aynı zamanda ATF6'yı, ER'den Golgi cisimciğine aktarmaktadır.^{38,47} ATF4, siklik adenosin monofosfat yanıt elemanına bağlanır ve oksidatif/hücrel stres, apoptozdan sorumlu genleri regüle eder. ATF4, C/EBP homolog protein-10 (CHOP-10, CHOP) transkripsiyonunu uyaran en önemli transkripsiyon faktörüdür. CHOP sinyalinin indüklenmesiyle stres altındaki hücreler apoptoza girer.³⁸ Bu protein, tüm dokularda bulunur ama beyin gibi yüksek salgılayıcı dokular için çok önemlidir. Protein katlanması düzgün bir şekilde gerçekleştiriliyorsa PERK aktif değildir. Ancak yanlış katlanmış ER proteinleri biriktiğinde aktif hâle geçer ve eIF2α'yı fosforile eder. Bu substrat, protein sentezinin başlatılmasını düzenleyen heterotrimerik guanozin trifosfat bağlayıcı kompleks eIF2'nin bir alt birimidir. eIF2, protein translasyonunun başlangıcında ribozomda metiyonil-tRNA'yı toplar. Ancak eIF2α alt birimi fosforile edildiğinde bu aktivite kaybolur ve translasyon durur.

Sonuç olarak PERK aktivasyonu ile ER'ye giren proteinlerin yükü azalır. Böylece yanlış katlanmış proteinlerin birikmesinin önüne geçilir.⁵

AKTİVE EDİCİ TRANSKRİPSİYON FAKTÖRÜ 4

eIF2 α 'nın fosforilasyonu ile inhibe edilen protein translasyonuna rağmen küçük bir mRNA alt kümesinin translasyonu başarılı şekilde gerçekleşir. Bunların en karakteristik özelliği, strese duyarlı genlerin transkripsiyonel bir programını tetikleyen ATF4'ü aktive etmektir. eIF2 α 'nın fosforilasyonu, doğrudan ER stresinin olduğu anlamına gelmeyebilir.⁵

AKTİVE EDİCİ TRANSKRİPSİYON FAKTÖRÜ 6

ATF6, ER'de lokalize, tip II ER transmembranal proteindir.¹ PERK ve ATF4 tarafından düzenlenen stres tepki genlerine ek olarak, UPR sırasında 2 ER stres sensörü olan IRE1 ve ATF6 tarafından birçok ilave gen indüklenir.⁵ İkisi de aynı PERK gibi normal (stresiz) koşullarda inaktif olan ER membran proteinleridir. ER stresinin indüklenmesiyle BiP, ATF6'nın serbestleşmesini sağlar ve ATF6'yı Golgi cisimciğine yönlendirir. Burada IRE1 ve PERK'ten farklı olarak post transkripsiyonel modifikasyona uğrar, ATF6'nın yarılmaması (cleavage) site 1 proteaz ve site 2 proteaz tarafından 2 parçaya bölünerek aktifleşir ve çözünür transkripsiyon faktörü olarak salınır. ATF6, X-box bağlayıcı protein 1'e (XBP1) de bağlanarak, XBP1'in ve diğer şaperonların ekspresyonunu artırmaktadır.³⁸ ATF6'nın salınımını takiben, hücre çekirdeğine taşınır ve burada ERAD ile ilgili genlerin ekspresyonunu artırır ve apoptozda görev alır.⁵ Kalıcı ve yüksek ER stresi altında diğer faktörlerin transkripsiyonunu kontrol ederek hücre ölümünü tetikleyebilmektedir.¹ Sonuç olarak bu değişimlerle ER katlama kapasitesi yükseltilerek, strese karşı korunma gerçekleştirilmeye çalışılır.⁴² ATF6'nın serbestleşmesi, ER stresinin güçlü bir kanıtıdır. Ancak tespit edilmesi zordur.⁵ Memeli ATF6 α ana ER şaperonlarının, transkripsiyonel indüksiyonda ve ana ERAD bileşenlerinin indüksiyonunda gerekli olduğunu bildirilmiştir.³⁸

İNOSİTOL GEREKTİREN ENZİM-1

Bu yolağın, hücreyi stresten ve ölümden koruma aşamasında kritik bir rolü vardır.³⁸ IRE1'in aktivasyonu PERK'e benzer. Normal fizyolojik koşullarda GRP78'e bağlı olarak bulunur. GRP78'in ayrılma-

sıyla dimerize olup, otofosforilasyona uğrar. Bu değişiklik ile RNAaz etkili kısmı aktif hâle gelir veya doğrudan katlanmamış proteinlere bağlanarak aktifleşir.⁴² Aktif IRE1 α , bir transkripsiyon faktörü olan XBP1 kodlayan mRNA'yı işler.¹ PERK'ten farklı olarak aktive edilmiş IRE1 intronunu keserek XBP1'in mRNA'sından 26 nükleotitli bir bölümün kesilmesini uyarır.⁵ Oluşan kesilmiş durumdaki XBP1, transkripsiyon faktörüne dönüşür ve hücre çekirdeğine geçerek ER homeostazını düzeltmek için protein katlanması, ER biyogenezi ve ERAD'da rol alan genlerin transkripsiyonunu artırır.⁴² eIF2 α 'nın fosforilasyonu gibi XBP1 de geçicidir.⁵ XBP1, normalde sitoplazmada kesilmemiş hâlde bulunur. UPR hedef genlerinin uyarılmasıyla ER stresinin hafifletilmesinden sonra, kesilmiş XBP1 hızla degrade olur ve kesilmemiş formu tekrar sentezlenir.³⁸ Proteinler, ER'de katlanmazsa salgı yolu boyunca ilerler ve sonunda degrade olurlar. ERAD, terminal olarak yanlış katlanmış proteinleri sitozole geri döndürür, burada ER ile ilişkili ubiquitin ligazlar tarafından bozulmak üzere ubiquitinize edilir. ERAD mekanizmasının birçok bileşeni, XBP1'in hedef genleridir ve bu nedenle ERAD kapasitesi IRE1'in aktifleştirilmesiyle artırılır.⁵ XBP1, ER stresine adaptif yanıtın ana düzenleyicisidir ve XBP1 eksikliği olan hücreler, oksidatif strese ve inflamasyon kaynaklı apoptozla karşı daha hassastır.³⁸

ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ KAYNAKLI APOPTOZ MEKANİZMALARI

UPR'nin, ER stresini başarılı bir şekilde hafifletmesinde ve ER'de fonksiyonel bir dengenin kurulmasında her zaman başarı sağlayamadığı bilinmektedir. Yanlış katlanmış protein miktarı çok fazlaysa ve ER stresi UPR sinyaliyle düzeltilemiyorsa, bu durumda apoptoz gerçekleşir. Genellikle şiddetli veya uzun süreli stres sinyalleriyle hareket eden UPR, apoptoz yoluyla hücre ölümünü indükler. ER stresine yanıt olarak hücre ölümüne bağlı mekanizmalar, ER biyolojisinin henüz çözülmemiş zor anlaşılır bir yönü olmaya devam etmektedir. UPR yollarının diferansiyel aktivasyonu, apoptozun belirleyicisi olabilir.⁴⁸ PERK, ATF6 ve IRE1 sinyal yolları, sadece hücrenin hayatta kalmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda apoptoz mekanizmasını da aktive ederler.

Bu proteinler, hücreyi doğrudan ölüme götürmezler; ancak transkripsiyon faktörleri (CHOP) veya c-Jun N-terminal kinazlar (JNK) gibi moleküllerin/yolakların aktivasyonunu başlatırlar.⁴⁹

ER stresiyle ilişkili apoptozda 4 farklı yol vardır. CHOP, B-hücresi lenfoma 2 [B-cell lymphoma 2 (Bcl-2)] regülatör protein 2, JNK yolağı ve/veya kaspazların neden olduğu yolakların aktifleşmesi apoptozu başlatabilir.⁴⁹ IRE1 α , tümör nekrozis faktörü ile ilişkili faktör 2'ye bağlanarak, JNK yolağını ve ASK'yi aktive etmektedir. JNK yolağı, kaspaz 12'nin aktivasyonu ve Bcl-2'nin antiapoptotik işlevinin inhibisyonu gibi farklı mekanizmalarla apoptozu açmaktadır. Bir diğer yolak ise Bcl-2 ile ilişkili X proteini ve Bcl-2 homolog antagonist öldürücü proteine bağlanmasıyla apoptozun mitokondriyal aktivasyonunu başlatarak hücre ölümüyle sonuçlanmasıdır.³⁸

Normal şartlarda sentezlenmeyen veya az sentezlenen CHOP, çeşitli hücre stresleriyle güçlü bir şekilde uyarılır, bu da büyümede duraklama ve apoptozla sonuçlanır.⁵⁰ Tüm UPR yolakları, CHOP'u aktifleştirme özelliğine sahiptir. PERK ve eIF2 α fosforilasyonu, apoptozun ana regülatörü CHOP'u indüklemektedir.³⁸ Zinszner ve ark. çalışmalarında, fareler üzerinde ER stresine bağlı apoptozu, CHOP eksikliğinin kısmi direnç sağladığını ortaya koymuşlardır.⁵⁰

PARKİNSON HASTALIĞI VE ENDOPLAZMİK RETİKULUM STRESİ İLİŞKİSİ

PH'nin patolojisinde nöronal ölüm, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonla beraber ER stresinin de rol alabileceği ileri sürülmüştür.⁴⁵ PH'de dopaminerjik nöronlardaki azalmanın etiyolojisi belirsizliğini korusa da PH olan bireylerin beyindeki çalışmalardan elde edilen kanıtlar, ER stresinin bu hastalıkta ortak bir özellik olduğunu ve nörodejenerasyona yardımcı olduğunu göstermektedir. Credle ve ark.'nın yaptığı çalışmada, in vitro PH modellerinde hastalık için karakteristik olan α -syn birikmesinin, ATF6'yı inhibe ettiği görülmüştür.⁵¹ Bu da ER stresinin, PH'nin patogenezinde rol aldığını destekler niteliktedir.

Dopaminerjik nöronların ER stresine karşı duyarlılığı, bazı kanıtlarla doğrulanmıştır. Valdés ve

ark., erişkin fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, XBP1 protein aktivitesinin inhibisyonunun, ER stresini ve dopaminerjik nöronların nörodejenerasyonunu indüklediğini ve 6-OHDA uygulandıktan sonra XBP1 aktivitesinin artmasıyla nöronal hücrelerin hayatta kaldığını tespit etmişlerdir. XBP1'in ekspresyonunun artmasının nörodejenerasyonu engellediği de belirtilmiştir. Sonuç olarak UPR'nin, dopaminerjik nöronların hayatta kalmasında önemli bir nokta olduğu görülmüştür.⁵² Egawa ve ark., ATF6 aktivitesi düşürülmüş nörotoksin kaynaklı PH modeli oluşturulan farelerde yaptığı çalışmada, MPTP uygulandıktan sonra nörotoksitenin arttığı gözlemlenmiştir. Bu sonuç, dopaminerjik nöronların, MPTP toksisitesinden korunmasında ATF6'nın önemini göstermekte, PH ve ER stresi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır.⁵³

ER'de görülen işlev bozukluklarının, PH'nin patogenezinde erken bir gösterge olduğu düşünülmektedir.¹ ER stresi, Parkinson hastalarının beyinde SNpc'de dopaminerjik nöronların ölümüyle sonuçlanmaktadır.² Diğer taraftan ER stresi, α -syn toksisitesinin bazı yönlerini açıklayabilir. α -syn'nin aşırı ekspresyonunun ER stresini indüklediği, farklı modellerde ER-Golgi arasındaki bağlantıyı engellediği görülmüştür.⁵⁴ Ayrıca ER stresinin aktivasyonu in vivo olarak postmortem dokudaki dopaminerjik nöronlarda arttığı, PERK/p-eIF2 α sinyallerindeki değişiklikler gösterilerek rapor edilmiştir.⁵⁵ *Parkin* ile etkileşebilen Pael reseptörünün aşırı ekspresyonuyla indüklenen ER stres kaynaklı hücre ölümünden, E3 ubiquitin ligazı olan *Parkin*in hücreleri koruyabileceği görülmüştür ve bu da PH ve ER disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi güçlendirmiştir. *Parkin*, spesifik olarak bu reseptörün ER'de bulunan ubiquitin konjuge enzimleriyle yıkılmasını sağlar.⁵⁶

Bazı mevcut antiParkinson ilaçların (örneğin zonisamid) kısmen ER stresini modüle ederek, nöroprotektif özellikler gösterdiği öne sürülmüştür. 1-metil 4-fenilpiridinyum [1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺)] uygulanan nöronal hücrelerde, ER stres biyogöstergesi olan *GRP78*'in ekspresyonunun arttığı görülmüştür.⁴⁵ PH'nin tedavisi için etkili nöroprotektif ajanlar mevcut olmasa da ER stresini yaratan ve stresi azaltan faktörler hedeflenerek bu tip ajanlar geliştirilebilir. ER stresinin in vitro/in vivo şartlarda PH

modelleri üzerinde aydınlatılması ve ER stresi mekanizmalarının incelenmesinin, PH için yeni terapötik ajanların araştırılmasına ciddi katkı sağlayabilir.

YAPILAN ÇALIŞMALAR

Literatürde, PH'nin patogenezinde ER stresinin rolünü inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir *in vitro* çalışmada, PC12 hücrelerinde yüksek dopamin maruziyetinin toksik olduğu ve hücre ölümü başlamadan önce ER stresinin göstergesi olan bir dizi hücresel yolağı aktive ettiği bildirilmiş; PH'nin patogenezinde dopaminle UPR arasında potansiyel bir bağlantı olduğu da belirtilmiştir.⁵⁷

Parkinsonizme neden olan MPTP, rotenon ve 6-OHDA'nın, mitokondriyal işlevleri bozduğu ve ER stresini artırdığı bilinmektedir.⁵ *In vivo* modellerde de *in vitro* modellere benzer sonuçlar elde edilmiştir. XBP1'in aşırı ekspresyonunun, hücre kültürlerinde, MPP⁺ veya MPTP'ye maruz bırakılan hayvanlarda hücre ölümüne karşı koruyucu olduğu bulunmuştur.⁵⁸ Hayvanlarda PH modeli oluşturularak yapılan çalışmalarda, CHOP ekspresyonu araştırılmıştır. CHOP miktarının, 6-OHDA ve MPTP ile arttığı ve CHOP geninin baskılanmasının, hayvanlarda koruyucu olduğu belirtilmiştir.⁵⁹

Colla ve ark. yaptıkları çalışmalarda, ER'de toksik α -syn oligomerlerinin varlığının, fare ve insan beyinde ER stresi ve PH'nin ilerlemesiyle bağlantısı olduğunu bildirmişlerdir. Fare modellerinde yapılan çalışmada, ER'de α -syn birikiminin, ER stresi ve nörodejenerasyonla bağlantılı olduğu; α -syn nörotoksik türlerinin üretim ve birikiminin ER'de gerçekleştiği belirtilmiştir.^{60,61}

Holtz ve O'Malley, yaptıkları bir çalışmada, bir dopaminerjik hücre hattında Parkinsonizmi indükleyen nörotoksik bileşikler olan 6-OHDA ve MPP⁺ aracılığıyla meydana gelen transkripsiyonel değişiklikleri incelemişlerdir.⁶² Nörotoksikan uygulanmış örneklerden izole edilen RNA'nın mikrodizi analizi, stresle hem 6-OHDA hem de MPP⁺ tarafından indüklenen transkripsiyon faktörü CHOP/Gadd153'ün regüle edildiğini göstermiştir. Ayrıca 6-OHDA uygulamasının, ER stresine neden olduğu ve ER şaperonları ve ubiquitin proteazom sisteminin elemanları gibi

UPR yolağına dâhil çok sayıda geni indüklediği bildirilmiştir.⁶²

Uehara ve ark., hem Parkinson hastalarından elde edilen postmortem dokularda hem de hastalığın hücresel modellerinde esansiyel bir ER foldaz olan protein disülfür izomerazın (PDI) S-nitrosilasyonunu gözlemlemiştir.⁶³ Çalışmada, sporadik Parkinson veya Alzheimer hastalığını gösteren beyinlerde, PDI'nın S-nitrosillenmiş olduğu ve protein fonksiyonunu etkilemek için bir nitrik oksit (NO) grubunu, kritik bir sistein tiyolüne aktaran bir reaksiyon gerçekleştiği gösterilmiştir. PDI'nın NO ile indüklenen S-nitrosilasyonunun enzimatik aktivitesini inhibe ettiği, poliubikitinli proteinlerin birikmesine yol açtığı ve katlanmamış protein tepkisini aktive ettiği bildirilmiştir. S-nitrosilasyonun ayrıca ER stresi, yanlış katlanmış proteinler veya proteazom inhibisyonu tarafından tetiklenen nöronal hücre ölümünün PDI aracılı zayıflamasını da ortadan kaldırdığı belirtilmiştir. Böylece PDI'nın, ER stresi ve protein yanlış katlanmasıyla ilişkili nörotoksisiteyi önlediği; ancak NO'nun, PDI'nın S-nitrosilasyonu yoluyla nörodegeneratif bozukluklarda oluşan bu koruyucu etkiyi bloke ettiği gösterilmiştir. Hücrelerin rotenona maruz kalmasının da bu oksidatif modifikasyona neden olduğu ve PDI aktivitesini inhibe ederek ER stresini indüklediği belirtilmiştir.⁶³

Fouillet ve ark. çalışmalarında, Parkinson oluşturulmuş fare ve meyve sineği modellerine ER stres ajanı olan tunikamisin uygulamışlardır. Araştırmacılar tunikamisin, UPR sinyali tetikleyen ön koşullandırma etkisi yarattığını ve XBP1 seçici aktivasyonunu başlattığını gözlemlemişlerdir. Hafif ER stres yanıtının nörodejenerasyona karşı nöroprotektif olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, ER stresinin ön koşullandırılmasının tüm nörodegeneratif hastalıkların tedavisi için potansiyel bir terapötik değere sahip olabileceği önerilmiştir.⁶⁴ Ryu ve ark., 6-OHDA'ya maruz kalan nöronal PC12 hücreleri üzerinde gen ekspresyonunun seri analizini gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacılar, 6-OHDA ile indüklenen nöronal ölümün patogenezinde ER stresinin rolü olduğunu ve UPR süreçlerinin geliştiğini göstermişlerdir. Çalışma sonucunda, PH patofizyolojisinde ER stresi ve UPR yanıtının önemli role sahip olduğu düşünülmektedir.⁶⁵ Bu çalışmalar, Tablo 2'de özetlenmiştir.

TABLO 2: Parkinson hastalığı ve endoplazmik retikulum stresi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar.

Çalışma	Çalışmanın kapsamı	Sonuç
Dukes ve ark. ⁵⁷	Hücre kültürü çalışması (PC12 dopaminerjik hücre hattına 150 µM dopamin)	PC12 hücrelerinde dopamin maruziyetinin, hücre ölümünün başlangıcından önce ER stresini gösteren bir hücresel yanıtı yol açtığı ve dopaminle PH'nin patogenezinde UPR arasında potansiyel bir bağlantı olduğu belirtilmiştir.
Sado ve ark. ⁵⁸	Hücre kültürü çalışması (SK-N-SH ve SH-SY5 insan nöroblastoma hattına 1,5 mM of MPP) Hayvan çalışması (Erkek C57B1/6 farelere 20 mg/kg intraparyetal MPTP)	PH ile ilişkili değişikliklerin neden olduğu streste, dopaminerjik hücrelerin hayatta kalmasında IRE1α-XBP1 yolağının rolü araştırılmış, aktif formdaki XBP1 proteininin ekzojen ekspresyonunun, MPP+ ve proteazom inhibitörlerinin neden olduğu hücre ölümüne karşı koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir. Adenoviral XBP1s ekspresyonunun, MPTP ile indüklenen fare PH modelinde, dopaminerjik nöronların dejenerasyonunu önemli ölçüde bastırdığı tespit edilmiştir.
Silva ve ark. ⁵⁹	Hayvan çalışması (Postnatal C57BL/6 farelere 10 µg, erişkin farelere 20 µg 6-hidroksidopamin; 20-30 mg/kg MPTP)	Parkinsonizmin nörotoksin modellerinde, CHOP/GADD153 ekspresyonu incelenmiş, 6-hidroksidopaminin intrastratial enjeksiyonuyla indüklenen gelişimsel ve erişkin fare dopamin nöron ölüm modellerinde ve MPTP ile indüklenen farelerde CHOP proteininin nükleer ifadesinin gerçekleştiği bildirilmiştir.
Colla ve ark. ^{60,61}	Hayvan çalışması (Transgenik fare ve insan postmortem beyin dokularında)	ER'de toksik α-syn oligomerlerinin varlığının, fare ve insan beyinde ER stresi ve PH'nin ilerlemesiyle bağlantısı olduğu; fare modellerinde yapılan çalışmada, ER'de α-syn birikiminin ER stresi ve nörodejenerasyonla bağlantılı olduğu; α-syn nörotoksik türlerinin üretim ve birikiminin ER'de gerçekleştiği belirtilmiştir.
Holtz ve O'Malley ⁶²	Hücre kültürü çalışması (Dopaminerjik hücre hattında)	Nörotoksikan uygulanmış örneklerden izole edilen RNA'nın mikrodizi analizi, stresle hem 6-OHDA hem de MPP+ tarafından indüklenen transkripsiyon faktörü CHOP/GADD153'ün regüle edildiğini göstermiştir. 6-OHDA uygulamasının, ER stresine neden olduğu ve ER şaperonları ve ubiquitin proteazom sisteminin elemanları gibi UPR yolağına dâhil çok sayısı geni indüklediği bildirilmiştir.
Fouillet ve ark. ⁶⁴	Hayvan çalışması [Meyve sineklerine (1 µg/mL-10 µg/mL tunikamisin) ve farelere (0,01 mg/kg-0,1 mg/kg-4,5 mg/kg intraparyetal tunikamisin) uygulaması]	Çalışmada, hafif ER stresinin PH'nin <i>Drosophila</i> ve fare modellerinde nöroprotektif olduğu gösterilmiştir. Hafif ER stresi ve apoptotik sinyallerin kombinasyonunun bir otofajik yanıtı tetiklediği, otofaji bozulduğunda ER aracılı korumanın kaybolduğu ve otofajinin kaspaz aktivasyonunu ve apoptozunu engellediği bildirilmiştir.
Ryu ve ark. ⁶⁵	Hücre kültürü çalışması (Nöronal PC12 hücrelerine 100 µM 6-hidroksidopamin uygulaması)	Dopamin maruziyetinin, UPR ile ilişkili transkriptlerde önemli artışa neden olduğu bildirilmiştir. İmmüno blotting analiziyle ER stres kinazları IRE1 ve PERK'in fosforilasyonu ve "downstream" hedeflerinin indüksiyonu doğrulanmıştır.

ER: Endoplazmik retikulum; PH: Parkinson hastalığı; UPR: Katlanmamış protein yanıtı; MPP: 1-metil-4-fenilpiridinyum; MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin; IRE1: İnositol gerektiren enzim-1; XBP: X-box bağlayıcı protein; CHOP: C/EBP homolog protein; α-syn: α-sinüklein; 6-OHDA: 6-hidroksidopamin; PERK: 1-protein kinaz RNA benzeri endoplazmik retikulum kinaz.

SONUÇ VE TARTIŞMA

PH'nin önemli klinik özelliği, SNpc'de yoğun dopaminerjik nöron kaybının neden olduğu motor kontrol bozukluğudur. Bu nörodejeneratif hastalığın en ayırt edici özelliği, Lewy cisimcikleri denilen çözünmeyen protein agregatlarının oluşmasıdır. Hastalığa neden olan patojenik mekanizmalar üzerinde çok sayıda çalışma gerçekleştirilse de patogenezi kesin olarak bilinmemektedir.

Hastalığın genetiği üzerine yapılan çalışmalarla hastalığa özel genler ve proteinler tanımlanmıştır.

ER'nin, protein homeostazındaki önemi büyüktür. Bu nedenle nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde, ER stres yanıtının incelenmesi gerekmektedir. Özellikle dopaminerjik nöronların ölümü ve α-syn toksisitesi nedeniyle gelişen PH'de UPR yanıtının rolü iyi değerlendirilmelidir. α-syn toksisitesi, ER stresini de indükleyebilmektedir. Proteinlerin yanlış katlanmasıyla/katlanamamasıyla stres yolu olan UPR aktive edilir. UPR'nin PH'nin ilerlemesine ya da dopaminerjik nöronların hayatta kalmasına bir katkı sağlayıp sağlamadığı kesin olarak anlaşılamamıştır. Ancak in vivo PH modellerde nöronların hayatta kal-

masında ATF6, XBP1 ve CHOP'un önemli role sahip olduğu gözlemlenmiştir. Hayvan modellerinde Parkinsonizme neden olmak için kullanılan 6-OHDA, MPTP, rotenon gibi nörotoksikanların ER stresi oluşturduğu kanıtlanmıştır. ER stresi, UPR yolu düzenlenerek, yanlış katlanmış protein yükünü azaltan etkili bir hedef de olabilir.

Gelecekte ER stresinin oluşum mekanizmalarında farklı noktaları hedefleyen ve UPR yolu üzerine odaklanan gen terapileri ve farmakolojik yaklaşımların, PH ve diğer nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde ve tedavisinde önemli bir yere sahip olması beklenmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi

bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirdişlik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Pınar Erkekoğlu; **Tasarım:** Anıl Yirün, Selinay Başak Erdemli Köse, Asunur Adalı; **Denetleme/Danışmanlık:** Pınar Erkekoğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Asunur Adalı, Selinay Başak Erdemli Köse, Anıl Yirün; **Analiz ve/veya Yorum:** Asunur Adalı, Selinay Başak Erdemli Köse, Anıl Yirün; **Kaynak Taraması:** Asunur Adalı, Anıl Yirün; **Makalenin Yazımı:** Asunur Adalı, Selinay Başak Erdemli Köse, Anıl Yirün, Pınar Erkekoğlu; **Eleştirel İnceleme:** Pınar Erkekoğlu.

KAYNAKLAR

- Mercado G, Valdés P, Hetz C. An ERcentric view of Parkinson's disease. Trends Mol Med. 2013;19(3):165-75. [Crossref] [PubMed]
- Zeng XS, Geng WS, Jia JJ, Chen L, Zhang PP. Cellular and molecular basis of neurodegeneration in Parkinson disease. Front Aging Neurosci. 2018;10:109. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- DeMaagd G, Philip A. Parkinson's disease and its management: Part 1: disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. P T. 2015;40(8):504-32. [PubMed] [PMC]
- Omura T, Kaneko M, Okuma Y, Matsubara K, Nomura Y. Endoplasmic reticulum stress and Parkinson's disease: the role of HRD1 in averting apoptosis in neurodegenerative disease. Oxid Med Cell Longev. 2013;2013: 239854. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Roussel BD, Kruppa AJ, Miranda E, Crowther DC, Lomas DA, Marciniak SJ. Endoplasmic reticulum dysfunction in neurological disease. Lancet Neurol. 2013;12(1):105-18. [Crossref] [PubMed]
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet. 2015;386(9996):896-912. [Crossref] [PubMed]
- Cali T, Ottolini D, Brini M. Mitochondria, calcium, and endoplasmic reticulum stress in Parkinson's disease. Biofactors. 2011;37(3): 228-40. [Crossref] [PubMed]
- Türk Nöroloji Derneği [Internet]. Copyright © 2020 Türk Nöroloji Derneği [Erişim tarihi: 14.9.2020]. Dünya Beyin Günü basın bülteni. Erişim linki: [Link]
- Jankovic J. Levodopa strengths and weaknesses. Neurology. 2002;58(4 Suppl 1):S19-32. [Crossref] [PubMed]
- Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. JAMA. 2014;311(16):1670-83. [Crossref] [PubMed]
- Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. Trends Neurosci. 2004;27(9):561-8. [Crossref] [PubMed]
- Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. JAMA. 2000;283(20): 2674-9. [Crossref] [PubMed]
- de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006;5(6):525-35. [Crossref] [PubMed]
- Langston JW, Ballard P, Tetrad JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. Science. 1983;219(4587):979-80. [Crossref] [PubMed]
- Lai BC, Marion SA, Teschke K, Tsui JK. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2002;8(5):297-309. [Crossref] [PubMed]
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science. 1997;276 (5321):2045-7. [Crossref] [PubMed]
- Heman-Ackah SM, Manzano R, Hoozemans JJM, Scheper W, Flynn R, Haerty W, et al. Alpha-synuclein induces the unfolded protein response in Parkinson's disease SNCA triplication iPSC-derived neurons. Hum Mol Genet. 2017;26(22):4441-50. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Pupyshev AB, Korolenko TA, Akopyan AA, Amstislavskaya TG, Tikhonova MA. Suppression of autophagy in the brain of transgenic mice with overexpression of A53T-mutant α -synuclein as an early event at synucleinopathy progression. Neurosci Lett. 2018;672:140-4. [Crossref] [PubMed]
- Zharikov AD, Cannon JR, Tapias V, Bai Q, Horowitz MP, Shah V, et al. shRNA targeting α -synuclein prevents neurodegeneration in a Parkinson's disease model. J Clin Invest. 2015;125(7):2721-35. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Lutz AK, Exner N, Fett ME, Schlehe JS, Kloos K, Lämmermann K, et al. Loss of parkin or PINK1 function increases Drp1-dependent mitochondrial fragmentation. J Biol Chem. 2009; 284(34):22938-51. [Crossref] [PubMed] [PMC]

21. Ferreira M, Massano J. An updated review of Parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations. *Acta Neurol Scand*. 2017; 135(3):273-84. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Volpicelli-Daley LA, Abdelmotilil H, Liu Z, Stoyka L, Daher JP, Milnerwood AJ, et al. G2019S-LRRK2 expression augments α -synuclein sequestration into inclusions in neurons. *J Neurosci*. 2016;36(28):7415-27. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
23. Yoon JH, Mo JS, Kim MY, Ann EJ, Ahn JS, Jo EH, et al. LRRK2 functions as a scaffolding kinase of ASK1-mediated neuronal cell death. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017; 1864(12):2356-68. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Bonifati V, Rizzo P, Squitieri F, Krieger E, Vanacore N, van Swieten JC, et al. DJ-1 (PARK7), a novel gene for autosomal recessive, early onset parkinsonism. *Neurol Sci*. 2003;24(3):159-60. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Martinat C, Shendelman S, Jonason A, Leete T, Beal MF, Yang L, et al. Sensitivity to oxidative stress in DJ-1-deficient dopamine neurons: an ES-derived cell model of primary Parkinsonism. *PLoS Biol*. 2004;2(11):e327. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
26. Batelli S, Invernizzi RW, Negro A, Calcagno E, Rodilossi S, Forloni G, et al. The Parkinson's disease-related protein DJ-1 protects dopaminergic neurons in vivo and cultured cells from alpha-synuclein and 6-hydroxydopamine toxicity. *Neurodegener Dis*. 2015; 15(1):13-23. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Ablat N, Lv D, Ren R, Xiaokaiti Y, Ma X, Zhao X, et al. Neuroprotective effects of a standardized flavonoid extract from safflower against a rotenone-induced rat model of Parkinson's disease. *Molecules*. 2016;21(9): 1107. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
28. Tang FL, Erion JR, Tian Y, Liu W, Yin DM, Ye J, et al. VPS35 in dopamine neurons is required for endosome-to-golgi retrieval of Lamp2a, a receptor of chaperone-mediated autophagy that is critical for α -synuclein degradation and prevention of pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2015; 35(29):10613-28. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
29. Chen X, Kordich JK, Williams ET, Levine N, Cole-Strauss A, Marshall L, et al. Parkinson's disease-linked D620N VPS35 knockin mice manifest tau neuropathology and dopaminergic neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(12):5765-74. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
30. Wang W, Wang X, Fujioka H, Hoppel C, Whone AL, Caldwell MA, et al. Parkinson's disease-associated mutant VPS35 causes mitochondrial dysfunction by recycling DLP1 complexes. *Nat Med*. 2016;22(1):54-63. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
31. Kurman Y. Parkinson hastalığı ve ilişkili olduğu genler [Parkinson disease and associated genes]. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*. 2018;6(1):231-9. [\[Crossref\]](#)
32. Migdalska-Richards A, Daly L, Bezard E, Schapira AH. Amroxol effects in glucocerebrosidase and α -synuclein transgenic mice. *Ann Neurol*. 2016;80(5):766-75. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
33. Burbulla LF, Song P, Mazzulli JR, Zampese E, Wong YC, Jeon S, et al. Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease. *Science*. 2017;357(6357):1255-61. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
34. Post MR, Lieberman OJ, Mosharov EV. Can interactions between α -synuclein, dopamine and calcium explain selective neurodegeneration in Parkinson's disease? *Front Neurosci*. 2018;12:161. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
35. Westrate LM, Lee JE, Prinz WA, Voeltz GK. Form follows function: the importance of endoplasmic reticulum shape. *Annu Rev Biochem*. 2015;84:791-811. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73(1):79-94. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
37. Görlach A, Klappa P, Kietzmann T. The endoplasmic reticulum: folding, calcium homeostasis, signaling, and redox control. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(9-10):1391-418. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Köse Ö, Erkekoğlu P, Özyurt B, Koçer Gümüşel B. Endoplazmik retikulum stresi ve obezite ilişkisine genel bir bakış [An overview of the endoplasmic reticulum stress and interrelation with obesity: review]. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci*. 2017;6(2):77-93. [\[Crossref\]](#)
39. Timmins JM, Ozcan L, Seimon TA, Li G, Malagelada C, Backs J, et al. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II links ER stress with Fas and mitochondrial apoptosis pathways. *J Clin Invest*. 2009;119(10): 2925-41. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
40. Marciniak SJ, Ron D. Endoplasmic reticulum stress signaling in disease. *Physiol Rev*. 2006;86(4):1133-49. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
41. Nishikawa S, Brodsky JL, Nakatsukasa K. Roles of molecular chaperones in endoplasmic reticulum (ER) quality control and ER-associated degradation (ERAD). *J Biochem*. 2005;137(5):551-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Tatar M, Tatar T. Endoplazmik retikulum stresi ve ilişkili hastalıklar [Endoplasmic reticulum stress and related diseases]. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2019;41(3):294-303. [\[Link\]](#)
43. Naidoo N. The endoplasmic reticulum stress response and aging. *Rev Neurosci*. 2009; 20(1):23-37. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Sarvani C, Sireesh D, Ramkumar KM. Unraveling the role of ER stress inhibitors in the context of metabolic diseases. *Pharmacol Res*. 2017;119:412-21. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Tsujii S, Ishisaka M, Hara H. Modulation of endoplasmic reticulum stress in Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol*. 2015;765:154-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Gardner RG, Swarbrick GM, Bays NW, Cronin SR, Wilhovsky S, Seelig L, et al. Endoplasmic reticulum degradation requires lumen to cytosol signaling. Transmembrane control of Hrd1p by Hrd3p. *J Cell Biol*. 2000;151(1):69-82. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
47. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*. 2010;140(6):900-17. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
48. Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, Samali A. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep*. 2006;7(9): 880-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
49. Barone MV, Crozat A, Tabaei A, Philipson L, Ron D. CHOP (GADD153) and its oncogenic variant, TLS-CHOP, have opposing effects on the induction of G1/S arrest. *Genes Dev*. 1994;8(4):453-64. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
50. Zinszner H, Kuroda M, Wang X, Batchvarova N, Lightfoot RT, Remotti H, et al. CHOP is implicated in programmed cell death in response to impaired function of the endoplasmic reticulum. *Genes Dev*. 1998;12(7):982-95. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
51. Credle JJ, Forcelli PA, Delannoy M, Oaks AW, Permaul E, Berry DL, et al. α -Synuclein-mediated inhibition of ATF6 processing into COPII vesicles disrupts UPR signaling in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2015;76:112-25. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Valdés P, Mercado G, Vidal RL, Molina C, Parsons G, Court FA, et al. Control of dopaminergic neuron survival by the unfolded protein response transcription factor XBP1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(18):6804-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
53. Egawa N, Yamamoto K, Inoue H, Hikawa R, Nishi K, Mori K, et al. The endoplasmic reticulum stress sensor, ATF6 α , protects against neurotoxin-induced dopaminergic neuronal death. *J Biol Chem*. 2011;286(10):7947-57. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
54. Cooper AA, Gitler AD, Cashikar A, Haynes CM, Hill KJ, Bhullar B, et al. Alpha-synuclein blocks ER-Golgi traffic and Rab1 rescues neuron loss in Parkinson's models. *Science*. 2006;313(5785):324-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
55. Hoozemans JJ, van Haastert ES, Eikelenboom P, de Vos RA, Rozemuller JM, Scheper W. Activation of the unfolded protein response in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;354(3):707-11. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)

56. Imai Y, Soda M, Inoue H, Hattori N, Mizuno Y, Takahashi R. An unfolded putative transmembrane polypeptide, which can lead to endoplasmic reticulum stress, is a substrate of Parkin. *Cell*. 2001;105(7):891-902. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PubMed](#)]
57. Dukes AA, Van Laar VS, Cascio M, Hastings TG. Changes in endoplasmic reticulum stress proteins and aldolase A in cells exposed to dopamine. *J Neurochem*. 2008;106(1):333-46. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
58. Sado M, Yamasaki Y, Iwanaga T, Onaka Y, Ibuki T, Nishihara S, et al. Protective effect against Parkinson's disease-related insults through the activation of XBP1. *Brain Res*. 2009;1257:16-24. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
59. Silva RM, Ries V, Oo TF, Yarygina O, Jackson-Lewis V, Ryu EJ, et al. CHOP/GADD153 is a mediator of apoptotic death in substantia nigra dopamine neurons in an in vivo neurotoxin model of parkinsonism. *J Neurochem*. 2005;95(4):974-86. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
60. Colla E, Jensen PH, Pletnikova O, Troncoso JC, Glabe C, Lee MK. Accumulation of toxic α -synuclein oligomer within endoplasmic reticulum occurs in α -synucleinopathy in vivo. *J Neurosci*. 2012;32(10):3301-5. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
61. Colla E, Coune P, Liu Y, Pletnikova O, Troncoso JC, Iwatsubo T, et al. Endoplasmic reticulum stress is important for the manifestations of α -synucleinopathy in vivo. *J Neurosci*. 2012;32(10):3306-20. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
62. Holtz WA, O'Malley KL. Parkinsonian mimetics induce aspects of unfolded protein response in death of dopaminergic neurons. *J Biol Chem*. 2003;278(21):19367-77. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
63. Uehara T, Nakamura T, Yao D, Shi ZQ, Gu Z, Ma Y, et al. S-nitrosylated protein-disulphide isomerase links protein misfolding to neurodegeneration. *Nature*. 2006;441(7092):513-7. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)]
64. Fouillet A, Levet C, Virgone A, Robin M, Dourlen P, Rieusset J, et al. ER stress inhibits neuronal death by promoting autophagy. *Autophagy*. 2012;8(6):915-26. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]
65. Ryu EJ, Harding HP, Angelastro JM, Vitolo OV, Ron D, Greene LA. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in cellular models of Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2002;22(24):10690-8. [[Crossref](#)] [[Pubmed](#)] [[PMC](#)]