

Otizm Spektrum Bozukluklarında Mitokondriyal Disfonksiyon ve mTOR

Mitochondrial Dysfunction and mTOR in Autism Spectrum Disorders

 Ezgi Selamet¹,  Miraç Barış Usta¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

ÖZ

Otizm spektrum bozuklukları (OSB), erken yaşam dönemlerinde kişilerde kendini sosyal iletişim becerilerinde yetersizlik, tekrarlayan sensori-motor davranışların yanı sıra kısıtlanmış ilgi alanları ile karakterize nörogelişimsel hastalıklardır. Otizm spektrum bozukluğunun dünya üzerindeki prevalansı yüksek gelirli ülkelerde artış göstermektedir. Bu artış dolayısıyla otizmin genetik altyapısına yönelik çalışmalar son dönemde hız kazanmıştır. Bu çalışmalardan mitokondriyal disfonksiyon ve mammalian target of rapamycin (mTOR) ilişkili olanları OSB tedavisinde yeni olanaklar sağlamak adına oldukça büyük bir potansiyel teşkil etmektedir.

Anahtar sözcükler: mTOR, mitokondriyal disfonksiyon, otizm spektrum bozuklukları

ABSTRACT

Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental diseases that manifest themselves at early ages as insufficient social and communicative skills, repetitive sensory-motor behaviors and restricted interests, and peculiar combinations of these traits. Autism prevalence in wealthy nations is currently rising. Due to increasing numbers of diagnosis, studies on the genetic background of autism have gained momentum recently. Especially the research on mitochondrial dysfunction and mammalian target of rapamycin (mTOR) is important in that it might provide a great contribution to the ASD field for new treatment resources.

Keywords: mTOR, mitochondrial dysfunction, autism spectrum disorders

Giriş

Otizm spektrum bozuklukları (OSB) kalıtsal ve heterojen bir grup nörogelişimsel rahatsızlıktır (Lord ve ark. 2020). DSM-5'e göre spektrum kavramı, DSM-IV'teki yaygın gelişimsel bozuklukların (Otistik bozukluk, Asperger's Sendromu, çocukluk bütünleşme bozukluğu, başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk) genel adlandırması olarak oluşturulmuştur. Rett Sendromu DSM-5'e göre artık OSB içinde sayılmamaktadır. OSB'nin altında yatan komorbid hastalıklar bulunabilir (Hodges ve ark. 2020). Bu rahatsızlıklardan tek gen mutasyonları sonucunda ortaya çıkanları vardır.

OSB'de gözlenen en yaygın gen mutasyonları Fragile X Sendromu (FMR1), Tüberoskleroz (TSC1, TSC2), Nörofibromatozis (NF1), Angelman Sendromu (UBE3A), Rett Sendromu (MECP2), PhelanMcDermid Sendromu'nda gözlenenlerdir (PTEN ve SHANK3) (Betancur 2011). Bu genlerin dışında nöroligin (NLGN2/3) ve nöroksinde (NRXN1) OSB'ye yol açan nadir mutasyonlar meydana gelmektedir (Jamain ve ark., 2003). Özellikle TSC1, TSC2, NF1 ve PTEN mTOR ile yakından ilişkilidir. Bu genlerden TSC1 veya TSC2'nin mutasyonundan kaynaklanan otozomal dominant bir hastalık Tüberoskleroz kompleksidir. Tüberoskleroz kompleksi, deri, böbrek, kalp ve akciğeri de etkilemesine karşın hasta ölüm oranını en çok arttıran etkiyi beyinde bilişsel yetersizliğe yol açarak yapmaktadır (Crino ve ark. 2006)

Tüberosklerozlu hastaların %90'ında nöropsikiyatrik bozukluklar da ortaya çıkmaktadır. OSB ise bunlardan en sık gözlenenleridir (%61) (Vignoli ve ark. 2015). Kromozom 10 fosfataz ve tensin homolog tümör baskılayıcı gen (PTEN) ise pek çok kritik hücrel yolakta yer alan sinyal molekülü fosfotidil inositol 3,4,5 trifosfatın (PI3K) defosforilasyonunu katalizlemektedir (Chalhoub ve Baker 2009). PTEN mutasyona uğradığında insan kanserlerinin pek çok tipine yol açmaktadır (Abdulkareem ve Blair 2013). Bu genin mutasyonları kanserlerin yanında OSB, megalosefali ve epilepsiyi içeren bir dizi nörolojik tabloyla da ilişkilidir (Zhou ve Parada 2012). Son olarak Nörofibromatoz tip 1, NF1 geninin mutasyonu ile ortaya çıkan tek gen kalıplı bir nörogelişimsel

bozukluktur. NF1 mutasyonu çeşitli tümörlerin oluşma olasılığını arttırmaktadır. Ayrıca nörofibromatoz tip 1 hastası kişilerde bilişsel bozulmalar ve otizm benzeri belirtiler daha yüksek oranda ortaya çıkmaktadır (Molosh ve Shekhar 2018). Bu gözden geçirmede OSB'de rol oynayan gen mutasyonlarındaki ortak yolak mTOR ve mTOR modülasyonu temelli tedavi stratejileri ele alınmıştır.

Mitokondriyal Disfonksiyon

Mitokondriler, hücrel enerji molekülü ATP'nin %90'undan fazlasını üretmelerine ek olarak hücredeki karbonhidrat, yağ asidi, aminoasit ve nükleotit metabolizmasında önemli rol oynamaktadırlar. Aynı zamanda programlı hücre ölümünden, reaktif oksijen türevlerinin uzaklaştırılmasından, bağışıklık yanıtından, hücre içi kalsiyum iyon dengesinden ve hatta bağırsak mikrobiyotasının devamlılığından sorumludurlar. Mitokondriyaların biyoenerjetik ve enerji bağımlı olmayan biyolojik süreçlerdeki anahtar rolünün yanı sıra hücrel, dokusal ve organal fonksiyonların da mitokondriyal düzenleme bağımlı olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı mitokondriyal disfonksiyon, birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bu hastalıklara nörodejenaratif ve nörogelişimsel hastalıklar da örnek verilebilir. Son yıllarda nörogelişimsel olan OSB tanısının artışı bu alanda yapılan çalışmalara hız kazandırmıştır (Castora 2019). Bu çalışmalarda mitokondriyal disfonksiyonun OSB'deki yeri araştırılmış ve yaşamın erken dönemlerinde bağırsak-mikrobiyota-beyin eksenini değiştiren faktörler üzerine yoğunlaşmıştır. Maternal beslenme, dallanmış amino asitlerin etkisi ve çevresel toksin maruziyeti bu faktörlerden bazılarıdır.

Sindirim Kanalı-Mikrobiyota-Beyin Eksenini

Son dönemde yapılan epidemiyolojik, fizyolojik ve genomik çalışmalara göre insan sağlığı üzerindeki çevresel etkilerin bir kısmı mikrobiyal olarak modifiye edilmektedir. İnsan bedeninin çeşitli yüzeylerinde ve vücut boşluklarında bulunan mikroorganizmaların tümüne mikrobiyota denmekte, mikrobiyota çeşitli bakteri, arke, bakteriyofaj, ökaryotik virüsler ve mantarları içermektedir (Lynch ve Pedersen 2016).

Sindirim kanal mikrobiyotası da nörogelişimsel süreçleri ve beyin fonksiyonlarını etkilemektedir. Bu etkileşimlerden ilki sindirim sistemi ve beyin ekstrasik nöral innervasyonu (vagal ve spinal liflerin yanı sıra beyinden sindirim sistemine uzanan efferent sempatik ve parasempatik lifler ile) olmaktadır (Rude ve ark. 2019). Bu nöral ağın yanı sıra sindirim kanalı ve beyin arasında: nöroendokrin HPA (hipotalamo-hipofizoadrenal) eksenini, immün sistem, sindirim kanalı mikrobiyotasında sentezlenen nörotransmitter ve nöroregulatorler ile intestinal-mukozal, kan-beyin bariyeri gibi bariyer yolları aracılığıyla kurulan iletişimlerden de bahsetmek mümkündür (Wang ve Wang 2016). Bu iletişimler fetal dönemden erken çocukluk dönemine kadar şekillenmektedir. Fetal beyinde nöronal migrasyonun yanı sıra sinaptik eleme ve miyelinasyon gibi süreçler meydana gelmektedir. Doğumda ise yeni doğana, annenin vajinal ve fekal mikrobiyotası transfer edilmekte ve bebeğin sindirim sistemi kolonizasyonu bu şekilde gerçekleşmektedir. Konak ve mikrobiyotanın erken çocukluk dönemlerinde etkileşiminin bozulması çeşitli nörogelişimsel bozukluklara kapı aralamaktadır (Jašarević ve ark. 2015a). Özellikle maternal oksidatif stres, OSB için risk oluşturmaktadır. Çünkü maternal stres, kolonize olan mikrobiyotanın kompozisyonunu değiştirebilmekte ve bu durum yenidoğanın immünolojik ve metabolik fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilmektedir. Bu duruma gelişen beyin bu dönemdeki yüksek metabolik enerji ihtiyacının sindirim kanalı disbiyozuna bağlı olarak karşılanamaması ya da değişen mikrobiyotal bileşime bağlı inflamasyonun tetiklediği nöroinflamatuvar ve immünolojik etkiler neden olmaktadır (Borre ve ark. 2014, Gur ve ark. 2015, Jašarević ve ark. 2015b)

Maternal Sindirim Kanalı Disbiyozu

Maternal sindirim kanal mikrobiyomu, fetal ve erken postnatal gelişim döneminde immün sistem matürasyonu ve nöral gelişim gibi temel süreçlerde kritik bir rol oynamaktadır. Yine de maternal diyetin nörogelişimsel etkisine sebep olan mekanizma tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Güncel olarak inflamasyon, epigenetik modifikasyon ve sindirim kanalı mikrobiyomunun değişiklikleri üzerinde durulmaktadır (Bilbo ve Tsang 2010, Godfrey ve ark. 2017, al Nabhani ve ark. 2019.). Bu sebeplerle mikrobiyal olarak elde edilen metabolitler olan nörotransmitterler ve öncülleri, kısa zincirli yağ asitleri (asetat, bütirat, propiyonat) ve dallanmış zincirli amino asitler (valin, lösin, izolösin) büyük önem kazanmıştır (Rivell ve Mattson 2019). Bu metabolitlerden dallanmış zincirli amino asitler, diyetle alınan veya mikrobiyota tarafından üretilen esansiyel amino asitler olup interselüler ve organici nitrojen transferinde primer rol oynamaktadır (von Ehrenstein ve ark. 2019). Yapılan bazı çalışmalara göre dallanmış zincirli aminoasitlerin (DZAA) basit beslenmeden daha öte fonksiyonlarının olduğu saptanmıştır (Monirujaman ve Ferdouse 2014).

Dallanmış zincirli amino asitler (DZAA), diğer amino asitlerin aksine karaciğerde metabolize edilmemektedirler ve dallanmış zincirli amino asitlerin oksidasyonları dallanmış zincir aminotransferaz izoenzimlerince (DZA-DZAT) başta iskelet kası olmak üzere perifer dokularda olmaktadır (Sweatt ve ark. 2004). İskelet kasında dallanmış zincirli aminoasitler, protein sentezi ve yıkımı, glukoz homeostazı ve hormonal düzenlemenin yanı sıra PI3K- protein kinaz B (AKT) ve mTOR sinyal yollarında yer almaktadırlar (di Gesù ve ark. 2021). DZAA'lar aynı zamanda mRNA translasyonunun başlamasını stimüle edebilmekte ve protein degradasyonunu azaltmaktadırlar (Kimball ve Jefferson 2001). DZAA'ların protein sentezini stimüle etmelerinde yer alan mekanizmanın da mTOR sinyal yolağının kontrolünde olduğu düşünülmektedir (Hay ve Sonenberg 2004). Üç dallı zincirli amino asidin içinde lösin, mRNA translasyonunu en etkili şekilde arttırandır ve lösinin bunu mTOR yolağının ana efektörleri olan ökaryotik translasyon başlatma faktörü 4E bağlanma proteini (eIF4E-BP1) ve ribozomal protein S6 kinaz beta-1 (p70-S6 Kinaz 1) aktivasyonu ile yaptığı ortaya konmuştur

Mikrobiyal metabolitlerin yanında maternal obezite, annenin ve fetüsün sindirim kanalı mikrobiyomunun kompozisyonunu önemli ölçüde değiştirebildiğinden fetal gelişim ve programlamayı etkilemektedir (Calatayud ve ark. 2019, Jašarević ve Bale 2019). Enerjice zengin besinlerin (früktöz başta olmak üzere) aşırı tüketimi obezite ile metabolik sendroma yol açmaktadır ve enerji metabolizmasının bozulmasının OSB benzeri davranışlara sebep olduğu düşünülen başka etkileri de vardır (Arnold ve ark. 2018, Mattson ve ark. 2018). Bu etkiler anabolik hücrel yolların kronik aktivasyonuna sebep olduğundan ve metabolik dengenin ketozis yönüne kaymasını engellediğinden GABAerjik sinyalleme ve nöronal uyarılmayı değiştirmekte, nöronal hiperaktivasyona sebep olmaktadır (Rivell ve Mattson 2019). Hiperaktivasyonun yanında prenatal stresin sinaptik plastisite ve Long term potentiation (LTP) ilişkili bozulmalara da sebep olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

LTP, Sinaptik Sinyalleme ve OSB

LTP sinapsların uzun süreli güçlendirilmesi olarak ifade edilse de LTP ile ilgili kesin bir tanımlama yapılmamaktadır. LTP'yi açıklamak için kullanılan en geniş kavramsal çerçeve onu kısa süreli bir yüksek frekanslı uyarımın ardından sinaptik bağlantının uzun süreli olarak güçlendirilmesi olarak ifade etmektedir. Mekanizmaları farklı olan LTP tipleri bulunmakta, üzerinde en çok çalışılan LTP de hipokampal CA1 bölgesinden CA3'e uzanan Schaffer kollaterali sinapsında yer almaktadır. Genel kaniya göre buradaki LTP, NMDA reseptörlerinden bağımsız olup presinaptik olarak uyarılmaktadır (Nicoll ve Malenka 1995, Nicoll ve Schmitz 2005). Hipokampal sinaptik plastisitenin, öğrenme ve hafıza ilişkili hücrel mekanizmalarda önemli olduğu bilinmektedir. (Bliss ve Collingridge 1993, Morris 2003). Bu sebeple prenatal stresin (PS) hipokampal sinaptik plastisite üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Hui Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2017) prenatal stres maruziyeti olan bir sıçanın hipokampal CA1'inden CA3 bölgesine uzanan Schaffer kollaterallerinin çift yönlü sinaptik plastisitesi yani LTP'si ve depotansiyasyonu (DEP: LTP'nin tersine çevrilmesi) ölçülmüştür. Bunun yanında davranışsal bazı testler de performe edilmiştir. Ölçümlerin sonucunda LTP ve DEP'in inhibe olduğu ve PS'nin yapılan testlere göre bilişsel esnekliği azalttığı ve anksiyete-depresyon benzeri belirtileri arttırdığı ortaya konmuştur. Ayrıca PS'nin, sinaptik NMDA reseptör alt birimleri NR2A, NR2B ve postsinaptik densite protein 95 (PSD95)'lerin ekspresyonunu azalttığı da saptanmıştır. Tüm bunlar, prenatal stresin OSB benzeri davranışlara yol açtığını düşündürmektedir. Son olarak çevresel toksin maruziyeti de OSB benzeri belirtilere neden olmaktadır.

Çevresel Maruziyetler

OSB'ye komorbid entelektüel engellilik için çevresel toksinlerden olan pestisit maruziyetinin ciddi risk faktörü olarak kabul edildiği dönem yaşamın ilk yılıdır (von Ehrenstein ve ark. 2019). Bu pestisitlerden poliklorlu bifeniller (PCB) çevrede sık karşılaşılan ve primer olarak soğutucularda, kapasitör ve transformatörlerde kullanılmış olan bir maddedir (Rude ve ark. 2019). 1977'de Amerika'da PCB kullanımı yasaklanmıştır ancak PCB'nin eski binalar, teçhizatlar da varolması, yarı ömrünün uzun olması ve yan ürünlerinin doğaya salınması gibi sebeplerle PCB kirletici olmaya devam etmiştir (Herrick ve ark. 2007, Robson ve ark. 2010, FernándezGonzález ve ark. 2011). Türkiye'de ise PCB üretimi hiç olmamasına rağmen Türkiye PCB ithal etmiş ve bu maddeyi endüstriyel ürünlerde kullanmıştır. 2010 yılında yapılan bölgesel bir değerlendirmeye göre Türkiye'de bir dizi PCB kontaminasyon alanı saptanmıştır (Gedik ve Imamoğlu 2010). PCB, OSB'de PCB tipine göre farklı mekanizmalar üzerinden bilişsel fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır.

Örneğin PCB karışımı Aroclor 1254'ün primer glial glutamat taşıyıcısı olan GLT-1'in protein ve mRNA ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir (Strużyńska ve ark. 2012). PCB 95 ise sincaplarda nöronal dedritik büyümeyi kalsiyum bağımlı transkripsiyonel mekanizmalar üzerinden arttırmaktadır. PCB 95'e yönelik

yapılan farklı çalışmalar da PCB 95'in, mTOR proteinin serin 2448 fosforilasyonunu arttırarak mTOR aktivasyonuna sebep olduğunu göstermektedir (Keil ve ark. 2018). PCB'lerin, sindirim kanalı epitel hücrelerinde inflamasyonu tetiklediğine ve özellikle PCB 153'ün oral maruziyetinde intestinal geçirgenliğin ve proinflamatuvar sitokin ekspresyonunun arttığına dair araştırmalar da bulunmaktadır (Phillips ve ark. 2018). Tüm bunlar mTOR'un otizm spektrumunda çeşitli mekanizmalar üzerinde belirleyici olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır.

mTOR ve Sinaptik Sinyalleme

mTOR ya da FK506- bağlanma proteini 12-rapamisin-asosiye protein 1 (FRAP1), mTOR geni tarafından kodlanan PI3K bağımlı kinaz ailesi üyesi bir protein kinazdır (Sabers ve ark. 1995). mTOR, hücre büyümesi, proliferasyonu, lipid ve protein sentezi gibi çeşitli hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Bu fonksiyonların yanında mTOR'un nörogelişimsel süreçlerde de (nöro-kortiko-sinaptogenez, hücre göçü ve akson yol bulma) etkili olduğu bilinmektedir (Gilbert ve Man 2017). mTOR fonksiyonları nöronal yüzey reseptör ve kanalları tarafından etkilenmektedir. Bu kanal ve reseptörlerin içerisinde NMDA-R, AMPA-R, BDNF ve mGluR gibi LTP ve LTD'nin indüksiyonu ve devamlılığı için kritik olan moleküller de yer almaktadır (Zheng ve Gallagher 1992, Huber ve ark. 2001, Hou 2004, Banko 2005, Hou ve ark. 2006). mTOR, hem bu reseptörlerin hem de pirüvat dehidrogenaz kinaz 1 (PDK1), PI3K, Akt ve tüberoskleroz kompleksi (TSC1/2) gibi molekülleri içeren birçok sinyal yolağının birleştiği bir nokta konumundadır (Tang ve Schuman 2002, Hay ve Sonenberg 2004, Schicknick ve ark. 2008, Costa-Mattioli ve ark. 2009, Slipczuk ve ark. 2009).

mTOR Kompleksleri

mTOR çeşitli proteinlerle etkileşerek mTORC1 ve mTORC2 olmak üzere iki farklı kompleks meydana getirmektedir. Bu komplekslerin arasındaki en büyük farklılık mTORC1 raptor içeriyorken mTORC2'nin riktör içermesidir. mTORC1'nin tek genli kalıtılan OSB'de etkili olduğu düşünüldüğünden TSC1, TSC2, NF1 ve PTEN üzerinde kapsamlı şekilde çalışılmıştır. Genel kanı mTORC1 aşırı aktivasyonunun OSB'ye yol açtığı lehinedir ancak bu duruma neden olan mekanizmalar henüz aydınlatılmamıştır. mTORC1'in en karakterize işlevi transasyon mekanizmalarının iki önemli bileşenini, p70-S6 Kinaz 1 ve 2 ve eIF4E-BP'leri düzenlemesidir (Klann ve Dever 2004). mTOR üzerine yapılan çalışmaların çoğu transasyon mekanizmaları üzerine yoğunlaşmış olsa da mTOR'un sinaptik sinyalleme ile ilişkisi aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

PTEN, TSC1/2 ve NF1'in Sinaptik Sinyallemede mTOR Hiperaktivasyonu ile İlişkisi

İlginç bir şekilde NF1, TSC1, TSC2 ve PTEN, mTORC1'in negatif efektörleri olarak ortak bir yolak üzerinde işlev göstermektedir (Kelleher ve Bear 2008). Fare modelleri kullanılarak yapılan araştırmalarda PTEN mutasyonu ile indüklenen mTOR hiperaktivasyonun hipokampusu de içeren beyin bölgelerinde nöronal proliferasyon, büyüme ve plastisitede anormalliklere yol açtığı saptanmıştır (Garcia-Junco-Clemente ve Golshani 2014).

Hipokampal dentat granül hücreleri (DG) ve CA3 nöronlarında PTEN delesyonu morfolojik olarak gözlemlenebilen sinaptik plastisite defektlerine neden olmaktadır (Takeuchi ve ark. 2013). Bazı laboratuvarlar, PTEN'in hipokampal nörogenez üzerindeki rolünü araştırmaktadır. PTEN'in yetişkin hipokampusunda akut yıkımı nöronal hiperuyarım ile sonuçlanmaktadır (Williams ve ark. 2015). Yetişkin hipokampal nörogenezinin sosyal etkileşimlerdeki rolü tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamış olsa da adölesanlarda sosyal beceri geliştirmede hipokampal nörogenezin önemli olduğu bilinmektedir (Wei ve ark. 2011). Bu bağlamda 4 haftalık farelerin DG nöronları üzerinde yapılan bir deneyde PTEN delesyonunun sosyal becerileri olumsuz etkilediği ortaya konmuştur (Amiri ve ark. 2012). Sosyal etkileşimde kısıtlılık, otizmin ana fenotiplerinden biri olduğundan juvenil dönem nörogenezi harabiyeti OSB'ye katkıda bulunuyor olabilir (Li ve ark. 2019).

Normal fizyolojik koşullarda TSC1 tarafından kodlanan Hamartin ve TSC2'ce kodlanan Tuberin'in oluşturdukları kompleks (TSC1/2) mTOR'u inhibe etmektedir. Bu durumdan yola çıkılarak TSC2 geni heterozigot mutant faredede yapılan bir deney mTOR hiperaktivasyonuna sebep olmuştur (Ehninger ve ark. 2008). Bunun yanında TSC1'in post mitotik pertürbasyonu nöronal morfolojide değişikliklere yol açmış ve dendritik diken yoğunluğunu azaltmıştır (Tavazoie ve ark. 2005). TSC1/2 mutasyonu bağımlı mTORC1 aşırı aktivasyonu temelli başka çalışmalarda nöronal morfolojik farklılıkların dışında sinaptogenez değişiklikleri ve eksitasyon-inhibisyon dengesisizlikleri de gözlemlenmiştir (Henske ve ark. 2016). Sinapsların gelişimi ve fonksiyonunda astrosit ve mikrogliyalarda önemli bir yer tuttuğundan son dönemde gliyaların da OSB patogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

mTORC1'in nörofibromatozis tip1 patogenezi ve gliyalar ile ilgili yapılan çalışmalarda NF1 geni işlevsiz bir

farenin embriyonik fibroblast, astrosit ve nörofibromatoz tip1 tümörü hücrelerinde RAS'ın PI3K'yı aktive ettiği ve buna ek olarak AKT aracılı olarak tüberini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca mTORC1 aktivitesinin de RAS tarafından artırıldığı saptanmıştır (Dasgupta ve ark. 2005, Johannessen ve ark. 2005). İlerleyen dönemde ise NF1'in glial hücre proliferasyonunu ve tümör büyümesini AKT/mTORC1 bağımlı ancak mTOR aktivasyonunda etkili olan başka bir yolak tüberin/Rheb (tüberinin hedefi olan RAS homoloğu)'ten bağımsız olarak düzenlediği ortaya çıkmıştır (Banerjee ve ark. 2011). NF1 genetik işlevi, mutant fareden elde edilen nöral kök hücre nörosfer kültürlerinde yapılan başka araştırmalarda nöral kök hücre proliferasyonu ve gliogenez seçici AKT hiperaktivasyonuna dayandırılmıştır. Kök hücrelerde AKT aktivasyonu da diferansiyel riktör ekspresyonunun sonucudur (Lee ve ark. 2010). Tüm bu veriler mTOR/riktör ile düzenlenen AKT aktivasyonunun nöral kök hücre proliferasyonu ve gliogenez için anahtar bir rol oynadığını gösterir niteliktedir.

mTOR Modülasyonu Temelli Tedavi Stratejileri

Son dönemde ortaya konan verilere göre mTOR'un OSB etiolojisi için önemi açıktır. Bu sebeple mTOR modülasyonu temelli tedavi stratejileri geliştirmeye yoğunlaşmıştır. Bu stratejilerden mTOR inhibitörleri ve sindirim kanalı temelli mTOR modülasyonları gelecek vadetmektedir. mTOR inhibisyonu çeşitli büyüme faktörlerinin anormal sinyal iletimini engelleyebileceğinden mTOR inhibisyonuyla hastalıkların ortaya çıkması ve gelişiminin önüne geçilebileceği düşünülmektedir. İlk nesil mTOR inhibitörleri rapamisin ve rapamisin türevli ilaçlar ikinci nesil inhibitörler çeşitli ATP yarışmalı kinazları içermektedir. Üçüncü nesil mTOR inhibitörü RapaLink-1'in ise rapamisin ve mTOR kinazlardan daha etkili terapötik etkilerinin olduğu saptanmıştır (Xu ve ark. 2020). OSB'nin bilişsel hasarlarını hafifletebileceği düşünülen bu inhibitörler en çok tüberosklerozlu hastalarda çalışılmıştır. Tüberosklerozla eşlik eden renal anjiyomiyolipomalarda ve lenfanjiyomiyomatomatozlarda gerçekleştirilen sirolimus klinik denemelerinde kısa dönem hafızada ve yönetici fonksiyonlarda ilerleme kaydedilmiştir (Davies ve ark. 2011). Everolimus ise tüberosklerozlu hastalarda ve subependimal astrositoma olgularında nöbet sıklığını azaltmıştır. Bunun yanında OSB ilişkili hayat kalitesi skorlarında everolimus tedavisinin ardından artış gözlemlenmiştir (Krueger ve ark. 2010, Franz ve ark. 2015). Tüm bu çalışmalara dayanılarak OSB ve artmış mTORC1 aktivitesi bağlantılı FMR1, NF1, PTEN mutasyonlu makrosefali otizm sendromu gibi klinik tabloların da mTOR inhibitörlerinden fayda görebileceği düşünülmektedir (Sato 2016).

mTOR inhibisyonuna yönelik farmakolojik girişimlerin dışında OSB etyopatogenezinde prenatal stresi elimine edebilecek bir beslenme rutininin nörogelişimsel olarak faydalı olabileceğini göstermeyi amaçlayan araştırmalar da yapılmıştır. Bu araştırmalarından birinde antijen uyarımlı mast hücresi degranülasyonu bir izleme metodu olarak kullanılmış ve farklı aminoasitlerin mTORC1 modülasyonu kapasiteleri incelenmiştir (Wu ve ark. 2017).

Mast hücresi aktivasyonu alerji yanıtının önemli bir bileşeni olmanın yanında mTORC1 yolağının da ana elementlerinin (mTOR, p70 S6K ve 4E- BP1) fosforilasyonunu içeren bir dizi karmaşık hücre içi sinyal kaskadı tarafından düzenlenmektedir (Kim ve ark 2008, Yamaki ve Yoshino 2012). Yapılan çalışmalarda mTORC1'in rapamisin ile inhibisyonunun antijen özgün mast hücresi degranülasyonunu ve sitokin üretimini engellediği gösterildiğinden mTORC1 mast hücresi fonksiyonlarında kritik rol oynamaktadır. IgE antijeni ile aktive edilmiş mast hücrelerinde gerçekleştirilen in vitro deneylerde His, Lys ve Thr aminoasitleri tek başlarına veya kombine halde mTORC1'in alt yolağında bulunan p70 S6K' yi inhibe ediyorken Leu, Ile ve Val veya Leu, Ile ve Val kokteylinin p70 S6K fosforilasyonunda hiçbir etkisinin olmadığı ortaya konmuştur. Bu sonuçlara dayanılarak in vivo ve insan serebral organoidleri ile çeşitli deneyler tasarlanmıştır.

In vivo deneylerde mTOR sinyal yolağının diyetle zayıflamasının farelerde OSB benzeri davranış bozuklukları üzerinde umut verici etkilere sahip olduğuna dikkat çekilmiştir (Wu ve ark. 2017). Güncel olarak insan serebral organoidleri üzerinden yürütülen öncü bir çalışmada ise prenatal Thr, His ve Lys amino asit desteğinin nörogelişimsel etkileri western blot, genel serebral organoid boyutu ölçme ve RNA dizileme teknikleri kullanılarak analiz edilmiştir. Thr, His ve Lys maruziyeti, in vivo çalışmaları destekleyecek şekilde mTOR'u inhibe etmiş ve serebral organoidlerin boyutunun küçülmesine sebep olmuştur. RNA dizileme ise Thr, His ve Lys desteğiyle gen ekspresyonunda kapsamlı değişiklikler, özel olarak da mTOR yolağı ve immun fonksiyonlarda ilerleme olduğunu ortaya çıkarmıştır (Berdens van Berlekom ve ark. 2022).

Sonuç

Bu çalışmada OSB'de mitokondriyal disfonksiyona dair güncel veriler derlenmiş, mitokondriyal disfonksiyon ilişkili mTOR kompleksinin bağırsak mikrobiyotal modülasyonu ile geliştirilen tedavi stratejileri ortaya konmuştur. OSB'de güncel kılavuzlar herhangi bir medikal tedavi önermemektedir ve mTOR inhibitörleri prelinik çalışmalarda ümit vadetmektedir. Gelecekte mTOR yolağının çalışılması ve inhibitörlerinin klinik

çalışmalarının yapılması OSB tedavilerini kökten değiştirebilir.

Kaynaklar

- Abdulkareem I, Blair M (2013) Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10. *Niger Med J*, 54:79.
- Al Nabhani Z, Dulauroy S, Lécuyer E, Polomack B, Campagne P, Berard M et al. (2019) Excess calorie intake early in life increases susceptibility to colitis in adulthood. *Nat Metab*, 1:1101-1109.
- Amiri A, Cho W, Zhou J, Birnbaum SG, Sinton CM, McKay RM et al. (2012) Pten deletion in adult hippocampal neural stem/progenitor cells causes cellular abnormalities and alters neurogenesis. *J Neurosci*, 32:5880-5890.
- Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang H-Y, Ahima RS, Craft S et al. (2018) Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol*, 14:168-181.
- Banerjee S, Crouse NR, Emnett RJ, Gianino SM, Gutmann DH (2011) Neurofibromatosis-1 regulates mTOR-mediated astrocyte growth and glioma formation in a TSC/Rheb-independent manner. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108:15996-16001.
- Banko JL (2005) The translation repressor 4E-BP2 is critical for eIF4F complex formation, synaptic plasticity, and memory in the hippocampus. *J Neurosci*, 25:9581-9590.
- Berdenis van Berlekom A, Kübler R, Hoogeboom JW, Vonk D, Sluijs JA, Pasterkamp RJ et al. (2022) Exposure to the amino acids histidine, lysine, and threonine reduces mTOR activity and affects neurodevelopment in a human cerebral organoid model. *Nutrients*, 14:2175.
- Betancur C (2011) Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: More than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res*, 1380:42-77.
- Bilbo SD, Tsang V (2010) Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring. *FASEB J*, 24:2104-2115.
- Bliss TVP, Collingridge GL (1993) A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361:6407.
- Borre YE, O'Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF (2014) Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*, 20:509-518.
- Calatayud M, Koren O, Collado MC (2019) Maternal microbiome and metabolic health program microbiome development and health of the offspring. *Trends Endocrinol Metab*, 30:735-744.
- Castora FJ (2019) Mitochondrial function and abnormalities implicated in the pathogenesis of OSB. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 92:83-108.
- Chalhoub N, Baker SJ (2009) PTEN and the PI3-Kinase pathway in cancer. *Annu Rev Pathol*, 4:127-150.
- Costa-Mattioli M, Sossin WS, Klann E, Sonenberg N (2009) Translational control of long-lasting synaptic plasticity and memory. *Neuron*, 61:10-26.
- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP (2006) The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*, 355:1345-1356.
- Dasgupta B, Yi Y, Chen DY, Weber JD, Gutmann DH (2005) Proteomic analysis reveals hyperactivation of the mammalian target of rapamycin pathway in neurofibromatosis 1-associated human and mouse brain tumors. *Cancer Res*, 65:2755-2760.
- Davies D M, de Vries PJ, Johnson SR, McCartney DL, Cox JA, Serra AL et al. (2011) Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: A phase 2 trial. *Clin Cancer Res*, 17:4071-4081.
- Di Gesù CM, Matz LM, Buffington SA (2021) Diet-induced dysbiosis of the maternal gut microbiome in early life programming of neurodevelopmental disorders. *Neurosci Res*, 168:3-19.
- Ehninger D, Han S, Shilyansky C, Zhou Y, Li W, Kwiatkowski DJ et al (2008) Reversal of learning deficits in a Tsc2+/- mouse model of tuberous sclerosis. *Nat Med*, 14:843-848.
- Fernández-González R, Martínez-Carballo E, González-Barreiro C, Rial-Otero R, Simal-Gándara J (2011) Distribution of polychlorinated biphenyls in both products and by-products of a mussel shell incinerator facility. *Environ Sci Pollut Res Int*, 18:1139-1146.
- Franz DN, Agricola K, Mays M, Tudor C, Care MM, Holland-Bouley K et al. (2015) Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma: 5-year final analysis. *Ann Neurol*, 78:929-938.
- Garcia-Junco-Clemente P, Golshani P (2014) PTEN. *Commun Integr Biol*, 7:e28358.
- Gedik K, Imamoğlu I (2010) An assessment of the spatial distribution of polychlorinated biphenyl contamination in Turkey. *CLEAN - Soil, Air, Water*, 38:117-128.
- Gilbert J, Man H-Y (2017) Fundamental elements in autism: From neurogenesis and neurite growth to synaptic plasticity. *Front Cell Neurosci*, 11:359.
- Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VWv, Eriksson JG et al. (2017) Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5:53-64.
- Gur TL, Worly BL, Bailey MT (2015) Stress and the commensal microbiota: Importance in parturition and infant neurodevelopment. *Front Psychiatry*, 6:5.
- Hay N, Sonenberg N (2004) Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev*, 18:1926-1945.

- Henske EP, Józwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA (2016) Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers* 2:16035.
- Herrick RF, Lefkowitz DJ, Weymouth GA (2007) Soil contamination from PCB-containing buildings. *Environ Health Perspect*, 115:173-175.
- Hodges H, Fealko C, Soares N (2020) Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr*, S55-S65.
- Hou L (2004) Activation of the phosphoinositide 3-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin signaling pathway is required for metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression. *J Neurosci*, 24:6352-6361.
- Hou L, Antion MD, Hu D, Spencer CM, Paylor R, Klann E (2006) Dynamic translational and proteasomal regulation of fragile X mental retardation protein controls mGluR-dependent long-term depression. *Neuron*, 51:441-454.
- Huber K M, Roder JC, Bear MF (2001) Chemical induction of mGluR5- and protein synthesis-dependent long-term depression in hippocampal area CA1. *J Neurophysiol*, 86:321-325.
- Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg IC et al. (2003) Mutations of the X-linked genes encoding neurologins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet*, 34:27-29.
- Jašarević E, Howerton CL, Howard CD, Bale TL (2015a) Alterations in the vaginal microbiome by maternal stress are associated with metabolic reprogramming of the offspring gut and brain. *Endocrinology*, 156:3265-3276.
- Jašarević E, Rodgers AB, Bale TL (2015b) A novel role for maternal stress and microbial transmission in early life programming and neurodevelopment. *Neurobiol Stress*, 1:81-88.
- Johannessen CM, Reczek EE, James MF, Brems H, Legius E, Cichowski K (2005) The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102:8573-8578.
- Keil KP, Miller GW, Chen H, Sethi S, Schmuck MR, Dhakal K et al. (2018) PCB 95 promotes dendritic growth in primary rat hippocampal neurons via mTOR-dependent mechanisms. *Arch Toxicol*, 92:3163-3173.
- Kelleher RJ, Bear MF (2008) The autistic neuron: Troubled translation? *Cell*, 135:401-406.
- Kim M-S, Kuehn HS, Metcalfe DD, Gilfillan AM (2008) Activation and function of the mTORC1 pathway in mast cells. *J Immunol*, 180:4586-4595.
- Kimball SR, Jefferson LS (2001) Regulation of protein synthesis by branched-chain amino acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 4:39-43.
- Klann E, Dever TE (2004) Biochemical mechanisms for translational regulation in synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci*, 5:931-942.
- Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P et al. (2010) Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*, 363:1801-1811.
- Lee DY, Yeh T-H, Emmett RJ, White CR, Gutmann DH (2010) Neurofibromatosis-1 regulates neuroglial progenitor proliferation and glial differentiation in a brain region-specific manner. *Genes Dev*, 24:2317-2329.
- Li Y, Shen M, Stockton ME, Zhao X (2019) Hippocampal deficits in neurodevelopmental disorders. *Neurobiol Learn Mem*, 165:106945.
- Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T et al. (2020) Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 6:5.
- Lynch Sv, Pedersen O (2016) The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med*, 375:2369-2379.
- Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. (2018) Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci*, 19:81-94.
- Molosh AI, Shekhar A (2018) Neurofibromatosis type 1 as a model system to study molecular mechanisms of autism spectrum disorder symptoms. *Prog Brain Res* 241:37-62.
- Monirujjaman Md, Ferdouse A (2014) Metabolic and physiological roles of branched-chain amino acids. *Advances in Molecular Biology*, 2014:1-6.
- Morris J (2003) Including all children: finding out about the experiences of children with communication and/or cognitive impairments. *Child Soc*, 17:337-348.
- Nicoll RA, Malenka RC (1995) Contrasting properties of two forms of long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 377:115-118.
- Nicoll RA, Schmitz D (2005) Synaptic plasticity at hippocampal mossy fibre synapses. *Nat Rev Neurosci*, 6:863-876.
- Phillips MC, Dheer R, Santaolalla R, Davies JM, Burgueño J, Lang JK et al. (2018) Intestinal exposure to PCB 153 induces inflammation via the ATM/NEMO pathway. *Toxicol Appl Pharmacol*, 339:24-33.
- Rivell A, Mattson MP (2019a) Intergenerational metabolic syndrome and neuronal network hyperexcitability in autism. *Trends Neurosci*, 42:709-726.
- Robson M, Melymuk L, Csiszar SA, Giang A, Diamond ML, Helm PA (2010) Continuing sources of PCBs: The significance of building sealants. *Environ Int*, 36:506-513.
- Rude KM, Keogh CE, Gareau MG (2019) The role of the gut microbiome in mediating neurotoxic outcomes to PCB exposure. *Neurotoxicology*, 75:30-40.
- Sabers CJ, Martin MM, Brunn GJ, Williams JM, Dumont FJ, Wiederrecht G et al. (1995) Isolation of a protein target of the FKBP12-rapamycin complex in mammalian cells. *J Biol Chem*, 270:815-822.

- Sato A (2016) mTOR, a potential target to treat autism spectrum disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 15:533-543.
- Schicknick H, Schott B H, Budinger E, Smalla K-H, Riedel A, Seidenbecher CI et al. (2008) Dopaminergic modulation of auditory cortex-dependent memory consolidation through mTOR. *Cereb Cortex*, 18:2646-2658.
- Slipczuk L, Bekinschtein P, Katche C, Cammarota M, Izquierdo I, Medina JH (2009) BDNF activates mTOR to regulate GluR1 expression required for memory formation. *PLoS ONE*, 4:e6007.
- Strużyńska L, Sulkowski G, Dąbrowska-Bouta B (2012) Aroclor 1254 selectively inhibits expression of glial GLT-1 glutamate transporter in the forebrain of chronically exposed adult rat. *Toxicology*, 300:12-18.
- Sweatt A J, Wood M, Suryawan A, Wallin R, Willingham MC, Hutson SM (2004) Branched-chain amino acid catabolism: unique segregation of pathway enzymes in organ systems and peripheral Am J Physiol Endocrinol Metab 286:E64-E76.
- Takeuchi K, Gertner MJ, Zhou J, Parada LF, Bennett MVL, Zukin RS (2013) Dysregulation of synaptic plasticity precedes appearance of morphological defects in a Pten conditional knockout mouse model of autism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110:4738-4743.
- Tang SJ, Schuman EM (2002) Protein synthesis in the dendrite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 357:521-529.
- Tavazoie SF, Alvarez VA, Ridenour DA, Kwiatkowski DJ, Sabatini BL (2005) Regulation of neuronal morphology and function by the tumor suppressors Tsc1 and Tsc2. *Nat Neurosci*, 8:1727-1734.
- Vignoli A, la Briola F, Peron A, Turner K, Vannicola C et al (2015) Autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: searching for risk markers. *Orphanet J Rare Dis*, 10:154.
- von Ehrenstein OS, Ling C, Cui X, Cockburn M, Park AS, Yu F et al (2019) Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: Population based case-control study. *BMJ*, 364:1962
- Wang HX, Wang YP (2016) Gut microbiota-brain axis. *Chin Med J*, 129:2373-2380.
- Wei L, Meaney MJ, Duman RS, Kaffman A (2011) Affiliative behavior requires juvenile, but not adult neurogenesis. *J. Neurosci*, 31:14335-14345.
- Williams MR, DeSpenza T, Li M, Gullledge AT, Luikart BW (2015) Hyperactivity of newborn Pten knock-out neurons results from increased excitatory synaptic drive. *J Neurosci*, 35:943-959.
- Wu J, de Theije CGM, da Silva SL, Abbring S, van der Horst H, Broersen LM et al (2017) Dietary interventions that reduce mTOR activity rescue autistic-like behavioral deficits in mice. *Brain Behav Immun*, 59:273-287.
- Xu T, Sun D, Chen Y, Ouyang L (2020) Targeting mTOR for fighting diseases: A revisited review of mTOR inhibitors. *Eur J Med Chem*, 199:112391.
- Yamaki K, Yoshino S (2012) Preventive and therapeutic effects of rapamycin, a mammalian target of rapamycin inhibitor, on food allergy in mice. *Allergy*, 67:1259-1270.
- Zhang H, Shang Y, Xiao X, Yu M, Zhang T (2017) Prenatal stress-induced impairments of cognitive flexibility and bidirectional synaptic plasticity are possibly associated with autophagy in adolescent male-offspring. *Exp Neurol* 298:68-78.
- Zheng F, Gallagher JP (1992) Metabotropic glutamate receptors are required for the induction of long-term potentiation. *Neuron*, 9:163-172.
- Zhou J, Parada LF (2012) PTEN signaling in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurobiol*, 22:873-879.

Yazarların Katkıları: Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

Authors Contributions: The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared.

Financial Disclosure: No financial support was declared for this study.