

**ALZHEİMER HASTALIĞI VE KANSER  
PATOGENİZİNDE ROL OYNAYAN ORTAK ADAY  
MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇLERİN VE ANAHTAR  
YOLAKLARIN İN SİLİKO ARAŞTIRILMASI**

**Ecem Buse YILMAZ**



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ALZHEİMER HASTALIĞI VE KANSER PATOGENEZİNDE ROL OYNAYAN  
ORTAK ADAY MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇLERİN VE ANAHTAR  
YOLAKLARIN İN SİLİKO ARAŞTIRILMASI**

**Ecem Buse YILMAZ**  
0000-0002-3486-7994

Dr. Öğr. Üyesi Dilek PİRİM  
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ  
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

BURSA– 2020  
**Her Hakkı Saklıdır**

## TEZ ONAYI

Ecem Buse YILMAZ tarafından hazırlanan “Alzheimer hastalığı ve kanser patogenezinde rol oynayan ortak aday moleküler biyobelirteçlerin ve anahtar yolları in siliko araştırılması” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS** olarak kabul edilmiştir.

**Danışman** : Dr. Öğr. Üyesi Dilek PİRİM

**Başkan :** Dr. Öğr. Üyesi Dilek PİRİM  
0000-0002-0522-9432  
Bursa Uludağ Üniversitesi  
Fen-Edebiyat Fakültesi  
Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

İmza

**Üye :** Dr. Öğr. Üyesi Elif UZ YILDIRIM  
0000-0002-1459-5485  
Bursa Uludağ Üniversitesi  
Fen-Edebiyat Fakültesi  
Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

İmza

**Üye :** Dr. Öğr. Üyesi Gökçe TANER  
0000-0002-0290-1166  
Bursa Teknik Üniversitesi  
Mühendislik Ve Doğa Bilimleri Fakültesi  
Biyomühendislik Anabilim Dalı

İmza

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hüseyin Aksel EREN  
Enstitü Müdürü

.....

**Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;**

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

**beyan ederim.**

**07/09/2020**

**Ecem Buse YILMAZ**

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### ALZHEİMER HASTALIĞI VE KANSER PATOGENEZİNDE ROL OYNAYAN ORTAK ADAY MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇLERİN VE ANAHTAR YOLAKLARIN İN SİLİKO ARAŞTIRILMASI

**Ecem Buse YILMAZ**

Bursa Uludağ Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

**Danışman:** Dr. Öğr. Üyesi Dilek PİRİM

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda dünyada en çok ölümlerle sonuçlanan ve tedavisi olmayan Alzheimer Hastalığı ve kanser arasında bir bağlantı kurulmuş fakat ortak mekanizma yeterince araştırılmamıştır. Kanser ve nörodejenerasyon arasındaki bağlantıda, MAPK/ERK, Wnt ve PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağı dahil olmak üzere çeşitli biyolojik yollar ve ortak genlerin rol oynadığı bilinmekle beraber iki hastalıkla ilişkili ortak biyolojik süreçlerin ve moleküler belirteçlerin tespiti yeni translasyonel yaklaşımlar oluşturmak önemlidir. Bu çalışmada AH ve 4 kanser türü (meme, kolorektal, küçük hücre dışı akciğer kanseri, prostat) arasındaki ilişki mikroarray verileri biyoinformatik araçlarla analiz edilerek kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve etkin olması muhtemel ortak moleküler yollar ve ortak diferansiyel olarak ifade olan genlerin (DEG) aydınlatılması amaçlanmıştır. Mikroarray veri setleri NCBI-GEO veritabanında belirli kriterlere göre seçilerek, GEO2R platformunda R yazılımı kullanılarak analiz edildi. Ortak DEG'ler tespit edilerek NetworkAnalyst ile AH ve her kanser türü için ayrı ortak yolların, biyolojik süreçlerin ve moleküler fonksiyonların zenginleştirilmesi yapıldı. Network görselleştirilmesi ve hub genlerin belirlenmesi Cytoscape uygulaması ile gerçekleştirildi. Analiz sonucunda 4 kanser türü ve AH için ortak istatistiksel olarak anlamlı birçok yolak belirlendi. Bununla beraber AH-meme kanseri için “*EGFR*”, AH-kolorektal kanser için “*SOX9*”, AH-akciğer kanseri için “*THBS1*” ve AH-prostat kanseri için “*VEGFA*” genleri network analizinde en anlamlı hub genler olarak belirlenmekle beraber *CEBPD*, *DCN*, *DST*, *FHL1*, *SLIT3* genleri 5 veri setinde de ortak DEG olarak tespit edildi. Sonuçlarımız AH ve kanser arasındaki ilişkiyi aydınlatıcı ve ilaç yeniden konumlandırma, geliştirme ve risk değerlendirme amaçlı tasarlanabilecek deneysel çalışmalar için umut verici in silico kanıtlar sunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer hastalığı, biyoinformatik analiz, GO, kanser, KEGG mikroarray

**2020, viii+79 sayfa.**

## ABSTRACT

MSc Thesis

### INVESTIGATION OF THE COMMON CANDIDATE MOLECULAR BIOMARKERS AND KEY PATHWAYS THAT PLAY A ROLE IN THE PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE AND CANCER

Bursa Uludag University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Molecular Biology and Genetics

**Supervisor:** Dr. Öğr. Üyesi Dilek PIRIM

In recent studies, a link has been established between Alzheimer's Disease and cancer, but the common mechanism has not been adequately investigated. It has been known that biological pathways such as MAPK/ERK, Wnt and PI3K/Akt /mTOR play a role in the shared etiology yet it is important to detect common biological processes and molecular markers associated with two diseases to establish new translational approaches. In this study, the relationship between AH and 4 cancer types (breast, colorectal, non-small cell lung cancer, prostate) was comprehensively investigated by analyzing microarray data using bioinformatics tools in order to enlighten the common molecular pathways and biomarkers. Microarray datasets were selected according to the certain criteria in NCBI-GEO database and analyzed by using R software in GEO2R platform. Common DEGs were identified and their functional pathway enrichment analysis was performed by NetworkAnalyst. Cytoscape software was used for network visualization and hub gene identification. As a result of the analysis, several significant pathways were determined that possibly contribute to the shared etiology of AD and cancer. We also found five genes (*CEBPD*, *DCN*, *DST*, *FHL1*, *SLIT3*) as common DEG for five datasets. However, “*EGFR*” for AH-breast cancer, “*SOX9*” for AH-colorectal cancer, “*THBS1*” for AH-lung cancer, and “*VEGFA*” for AH-prostate cancer were identified as the most significant hub genes in network analysis. Our results provide promising in silico evidence for experimental studies that could be designed for drug repurposing, development and risk assessment purposes and further elucidate the relationship between AH and cancer.

**Key words:** Alzheimer's disease, bioinformatics analyses, cancer, GO, KEGG, microarray  
**2020, viii+79 pages.**

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının gerçekleőmesinde değerli bilgilerini, her türlü desteği ve tecrübesini benimle paylaőan, zamanını ayırıp beni sabırla dinleyen, kendisinden hayata dair çok Őey öğrendiğim ve ilerleyen zamanlarda verdiği değerli bilgilerden yararlanacağımı düőündüęüm kıymetli danıőmanım Dr. Öğr. Üyesi Dilek PİRİM'e teőekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans tez savunma sınavımda jüri olmayı kabul eden Dr. Öğr. Üyesi Elif UZ YILDIRIM ve Dr. Öğr. Üyesi Gökçe TANER'e teőekkürlerimi sunarım.

Hayatım ve eğitim sürecimde yanımda olup bana her türlü desteği sağlayan başta ailem ve tüm arkadaőlarıma teőekkürlerimi sunarım.

Ecem Buse YILMAZ

.../.../.....

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET .....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Alzheimer Hastalığı ve Epidemiyolojisi .....	1
1.2. Alzheimer Hastalığının Risk Faktörleri.....	7
2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	12
2.1. Alzheimer Hastalığı ve Kanseri .....	12
2.2. AH ve Kanseri Arasındaki Moleküler Bağlantı.....	15
2.2.1. MAPK/ERK Sinyal Yolu.....	16
2.2.2 Wnt Sinyal Yolu.....	16
2.2.3. PI3K/Akt/mTOR Yolu .....	19
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	22
3.1. Veri Seçimi ve Diferansiyel Ekspres İfade Edilen Gen Analizleri .....	22
3.2. Protein Etkileşim Ağ Network Analizi ve Hub Gen Tanımlanması .....	24
3.3. Ortak Diferansiyel Ekspres Edilen Genlerin Fonksiyonel Analizleri .....	25
4. BULGULAR .....	26
4.1. DEG Analizleri ve Ortak DEG'lerin Tanımlanması .....	26
4.2. Protein-Protein Etkileşim Ağının Kurulması .....	28
4.3. DEG'lerin Moleküler Yolaklarda ve Biyolojik Süreçlerde Zenginleştirilmesi .....	31
4.3.1. KEGG Yolak Zenginleştirme Analizi .....	31
4.3.2. GO Yolak Zenginleştirme Analizi .....	36
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	53
KAYNAKLAR.....	60
ÖZGEÇMİŞ.....	80



## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

### Simgeler

### Açıklama

>	Büyüktür
≤	Küçük Eşittir
≥	Büyük Eşittir
<	Küçüktür
%	Yüzde

### Kısaltmalar

### Açıklama

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
adj <i>p</i>	Adjusted <i>p</i> value (Düzeltilmiş <i>p</i> -Değeri)
AH	Alzheimer Hastalığı
AICD	Amiloid Precursor Protein Intracellular Domain
APP	Amiloid Precursor Protein
Aβ	Amiloid Beta
BC	Breast Cancer (Meme Kanseri)
BGL	Kan Glikoz Seviyesi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CBD	Corticobasal Degeneration
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektal Kanseri)
Da	Dalton
DEG Gen)	Differentially Expressed Genes (Diferansiyel Olarak Eksprese Edilen
EOAD	Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
ERK Kinaz)	Extracellular signal-Regulated Kinase (Hücre dışı Sinyal ile Düzenlenen
FC	Fold Change (Katlama Değişikliği)
FTDP	Frontotemporal Dementia with Parkinsonism
GEO2R	Gene Expression Omnibus 2R
GO	Gene Ontology (Gen Ontolojisi)
GO-BP	Gen Ontolojisi-Biyolojik Süreç
GO-CC	Gen Ontolojisi-Hüresel Bileşen
GO-MF	Gen Ontolojisi -Moleküler fonksiyon
GWAS	Genome-Wide Association Study (Genom Çapında
İlişkilendirme Çalışmaları)	
JNK	C-Jun N-Terminal Kinaz
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
LOAD	Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı
MAPK	Mitojenle Aktifleştirilen Protein Kinaz
MAPT	Mikrotübül İlişkili Protein Tau
MCI	Mild Cognitive Impairment (Hafif Bilişsel Bozukluk)
miRNA	MikroRNA

## **Kısaltmalar Açıklama**

NCBI-GEO Omnibus	National Center for Biotechnology Information Gene Expression Omnibus
NCLC	Non-small-cell Lung Cancer (Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri)
NFT	Neurofibrillary Tangle (Nörofibriler Yumak)
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (Ulusal Nörolojik ve İletişimsel Bozukluklar ve İnme Enstitüsü ve Alzheimer Hastalığı ile İlişkili Bozukluklar Derneği)
PC	Prostate Cancer (Prostat Kanseri)
PCP	Düzlemsel Hücre Polaritesi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PI3K/Akt/Mtor	Phosphoinositide 3 Kinase/Akt/Mammalian Target of Rapamycin
PIKK	Phosphoinositide 3 Kinase ile İlişkili Kinaz
PiD	Pick Disease (Pick Hastalığı)
PPE	Protein-Protein Etkileşimi
PPIase	Peptidil-Prolil İzomeraz
PSP	Progressive Supranuclear Palsy
P-Tau	Hiperfosforillenmiş Tau
T2D	Tip 2 Diyabet
TBI	Travmatik Beyin Hasarı
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TGF- $\beta$ 1	Dönüştürücü büyüme faktörü-beta
THBS/TSPT	Trombospondin
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
Wnt/ $\beta$ -katenin	Katenin aracılı kanonik WNT

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 1.1. APP'nin sekretazlarla proteolitik yıkımı ve A $\beta$ oluşumu.....	5
Şekil 1.2. Alzheimer hastalığına neden olabilecek risk faktörleri. ....	7
Şekil 2.1. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre kanserin dünya üzerinde dağılımı ( <a href="http://gco.iarc.fr/">http://gco.iarc.fr/</a> ).....	13
Şekil 2.2. AH ve Kanser moleküler patogenezinde ortak moleküler yollar. ....	15
Şekil 2.3. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) veritabanında Wnt sinyal yolağı.....	18
Şekil 2.4. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) veritabanında PI3K-AKT sinyal yolağı .....	20
Şekil 2.5. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) veritabanının da mTOR sinyal yolağı. ....	21
Şekil 2.6. Hücre döngüsü aktivasyonu ve otofaji inhibisyonu yoluyla AH gelişimi ve nörodejenerasyonda PI3K/Akt/mTOR rolü .....	21
Şekil 3.1. Çalışmanın metodolojik yaklaşımı. ....	24
Şekil 4.1. Veri setlerinde tespit edilen DEG'lerin ve ortak DEG'lerin Venn diyagramları ile gösterilmesi.....	27
Şekil 4.2. Veri setlerinde tespit edilen ortak DEG'lerin gösterildiği venn diyagramı....	28
Şekil 4.3. AH-BC için ortak DEG'lerin kümelendikleri KEGG yolak terimleri ( $p<0.05$ ).....	32
Şekil 4.4. AH-CRC için ortak DEG'lerin kümelendikleri KEGG yolak terimleri ( $p<0.05$ ). .....	33
Şekil 4.5. AH-NCLC için ortak DEG'lerin kümelendikleri KEGG yolak terimleri ( $p<0.05$ ).....	34
Şekil 4.6. AH-PC için ortak DEG'lerin kümelendikleri KEGG yolak terimleri ( $p<0.05$ ).....	36
Şekil 4.7. AH-BC için ortak DEG'lerin kümelendikleri GO biyolojik süreçler ( $p<0.05$ ).....	38
Şekil 4.8. AH-CRC için ortak DEG'lerin kümelendikleri GO biyolojik süreçler ( $p<0.05$ ). .....	40
Şekil 4.9. AH-NCLC için ortak DEG'lerin kümelendikleri GO biyolojik süreçler ( $p<0.05$ ).....	42
Şekil 4.10. AH-PC için ortak DEG'lerin kümelendikleri GO biyolojik süreçler ( $p<0.05$ ).....	44
Şekil 4.11. AH-BC için ortak DEG'lerin kümelendikleri GO moleküler fonksiyonlar ( $p<0.05$ ).....	45
Şekil 4.12. AH-CRC için ortak DEG'lerin kümelendikleri GO moleküler fonksiyonlar ( $p<0.05$ ).....	48
Şekil 4.13. AH-NCLC için ortak DEG'lerin kümelendikleri GO moleküler fonksiyonlar ( $p<0.05$ ).....	50
Şekil 4.14. AH-PC için ortak DEG'lerin kümelendikleri GO moleküler fonksiyonlar ( $p<0.05$ ).....	52

## ÇİZELGELER DİZİNİ

### Sayfa

Çizelge 1.1 Alzheimer hastalığı riskini değiştiren faktörler. ....	6
Çizelge 1.2. Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığına sebep olan genler .....	10
Çizelge 1.3. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı ile ilişkili genler.....	11
Çizelge 3.1. Çalışmamızda analiz edilen GEO veri setleri .....	23
Çizelge 4.1. AH ve kanser türleri için mikroarray analizi .....	26
Çizelge 4.2. AH-BC ortak DEG'lerinin PPE ağında en yüksek ağ düğüm derecesine sahip 5 hub gen (Ağ düğüm derecesi $\geq$ 4).....	29
Çizelge 4.3. AH-CRC ortak DEG'lerinin PPE ağında en yüksek ağ düğüm derecesine sahip 5 hub gen (Ağ düğüm derecesi $\geq$ 9).....	29
Çizelge 4.4. AH-NCLC ortak DEG'lerinin PPE ağında en yüksek ağ düğüm derecesine sahip 5 hub gen (Ağ düğüm derecesi $\geq$ 6).....	30
Çizelge 4.5. AH-PC ortak DEG'lerinin PPE ağında en yüksek ağ düğüm derecesine sahip 5 hub gen (Ağ düğüm derecesi $\geq$ 5).....	30
Çizelge 4.6. Analiz sonucu elde edilen ortak hub genlerin regülasyon yönleri .....	30
Çizelge 4.7. AH-BC için ortak DEG'lerin kümelandikleri en anlamlı 10 KEGG terimi ( $p<0.05$ ).....	31
Çizelge 4.8. AH-CRC için ortak DEG'lerin kümelandikleri en anlamlı 10 KEGG terimi ( $p<0.05$ ).....	32
Çizelge 4.9. AH-NCLC için ortak DEG'lerin kümelandikleri en anlamlı 10 KEGG terimi ( $p<0.05$ ).....	34
Çizelge 4.10. AH-PC için ortak DEG'lerin kümelandikleri en anlamlı 10 KEGG terimi ( $p<0.05$ ).....	35
Çizelge 4.11. AH-BC için ortak DEG'lerin kümelandikleri biyolojik süreçlerle ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ( $p<0.05$ ).....	37
Çizelge 4.12. AH-CRC için ortak DEG'lerin kümelandikleri biyolojik süreçlerle ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ( $p<0.05$ ).....	39
Çizelge 4.13. AH-NCLC için ortak DEG'lerin kümelandikleri biyolojik süreçlerle ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ( $p<0.05$ ).....	41
Çizelge 4.14. AH-PC için ortak DEG'lerin kümelandikleri biyolojik süreçlerle ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ( $p<0.05$ ).....	43
Çizelge 4.15. AH-BC için ortak DEG'lerin kümelandikleri moleküler fonksiyonlarla ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ( $p<0.05$ ).....	45
Çizelge 4.16. AH-CRC için ortak DEG'lerin kümelandikleri moleküler fonksiyonlarla ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ( $p<0.05$ ).....	46
Çizelge 4.17. AH-NCLC için ortak DEG'lerin kümelandikleri moleküler fonksiyonlarla ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ( $p<0.05$ ).....	49
Çizelge 4.18. AH-PC için ortak DEG'lerin kümelandikleri moleküler fonksiyonlarla ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ( $p<0.05$ ).....	51
Çizelge 5. Hub gen ekspresyonlarının TCGA verilerinin karşılaştırılması. ....	59

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Alzheimer Hastalığı ve Epidemiyolojisi

Alzheimer hastalığı tüm dünyada görülen en çok ölüme sonuçlanan nörodejeneratif hastalıklardan biri ve yaygın demans sebebidir (Uddin ve Ashraf, 2018, Selekler 2010, Van Cauwenberghe ve ark. 2016). Bu hastalık ilk kez 1907 yılında Alman psikiyatrist Alois Alzheimer tarafından ilerleyen demansı olan kadın hastasında tanımlandı. Alzheimer, Frankfurt am Main'deki devlet sığınağında çalışmaya başladı ve insan beyninin korteksi ile ilgili araştırmalara ilgi duydu. Burada eğitimine psikiyatri ve nöropatoloji alanında başladı. Sığınmadaki bir meslektaşı olan Franz Nissl ile birlikte Alzheimer, yıllarını sinir sisteminin patolojisini tanımlayan “Serebral Korteksin Histolojik ve Histopatolojik Çalışmaları” üzerinde çalışarak geçirdi. Alzheimer, 1901 yılında Frankfurt'ta, 51 yaşında olan ve kendi ihtiyaçlarını karşılayamayan Agust Deter ile tanıştı. Hastada yapılan muayeneler sonucunda bellekte bozukluk ve yazma-okuma da güçlükler tespit edildi. Belirtilerin zamanla ilerlemesi sonucunda halüsinasyonlar ve bazı bilişsel bozukluklar semptomları arasına eklendi. 1906 yılında Agust Deter vefat etti ve Alzheimer otopsi yapabilmesi için hastanın beynini ve klinik kayıtlarını istedi. Hastanın beyninin mikroskopik incelemesinde, beyinde iki tane anormal bulgu ve korteksin normalde ince bir yapıya sahip olduğunu saptadı. Bunlardan biri ileri yaşta olan bireylerin de beyinde saptanan senil plakları, diğeri ise gümüş boya ile boyanan nörofibriller yumaklardı (NFT). Bu nörofibriller yumaklar daha önce tanımlanmamış olup, yeni bir hastalığa neden olabileceği düşünüldü. 1906 yılında Dr. Alzheimer, Güney-Batı Alman Akıl Hastalıkları Uzmanları Kongresi'nde yeni bir hastalığa işaret ettiğini düşündüğü bu olguyu “Serebral korteksin tuhaf bir hastalığı” başlığıyla tanıttı. “Alzheimer Hastalığı” terimi ise ilk kez Alzheimer'ın klinik şefi Dr. Emil Kraepelin tarafından 1910'da yayımlanan Klinik Psikiyatri kitabında kullanılmıştır. (Selekler 2010, Hippus ve Neundörfer 2003).

Alzheimer hastalığı (AH), tüm demans vakalarının %75'ini oluşturan demansın en yaygın nedenidir (Qui ve ark. 2009, Mayeux ve Stern 2012, Castro ve ark. 2010, Weller ve Budson 2018). Demans, hafızadaki güçlükler, dil ve diğer bilişsel işlevlerdeki bozukluklar, davranışlardaki değişiklikler ve günlük yaşam aktivitelerindeki bozukluklarla kendini gösteren semptom ve işaretlerin bir kümesiyle karakterize klinik

bir sendrom olarak tanımlanabilir. AH, serebral korteks ve hipokampüsün geniş alanlarını etkileyen ilerleyici, aralıksız, nörodejeneratif bir hastalıktır. Anormallikler genellikle ilk olarak frontal ve temporal lobları içeren beyin dokusunda tespit edilir ve daha sonra bireyler arasında önemli ölçüde değişen oranlarda yavaşça neokorteksin diğer bölgelerine ilerler (Masters ve ark. 2015).

AH istatistiklere göre dünyada, 65 yaş ve üstü kişiler arasında beşinci önde gelen ölüm nedenidir (Anonim 2019). Dünyada AH veya buna bağlı bir demans türü ile yaşayan yaklaşık 44 milyon insan olduğunu ve her yıl yaklaşık olarak 7,7 milyon hasta bireyin eklendiği tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre 2030 yılında 75,6 milyon, 2050 yılında ise 131,5 milyona çıkması beklenmektedir (Anonim 2019).

AH olan bireylerin %62'si gelişmekte olan ülkelerde yaşamakta, düşük ve orta gelirli ülkelerdeki demanslı hastaların gelişmiş ülkelere göre artışının fazla olması beklenmektedir (Wimo ve Prince 2010). Alzheimer Facts and Figures bildirgesi verilerine göre 2019 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık 5,8 milyon kişi Alzheimer demansı ile yaşadığı raporlanmıştır (Anonim 2019). Bu sayı, daha genç olan Alzheimer'a sahip bireyler için belirsiz olsada, 65 yaş ve üstü yaklaşık 5,6 milyon insan ve 65 yaşın altında yaklaşık 200 000 kişiyi içeriyor. Alzheimer demansı olan kişilerin yüzdesi yaşla birlikte artış gösterir: 65-74 yaşlarındaki insanların yüzde 3'ü, 75-84 yaşlarındaki insanların yüzde 17'si ve 85 yaş ve üzerindeki insanların yüzde 32'sinde Alzheimer demansı vardır (Anonim 2019). Türkiye hızlı yaşlanmakta olan bir ülke olduğu için yaşlı nüfusun artmasıyla yaşlılık döneminde görülen hastalıkların ve Alzheimer demansının sıklığını da artmaktadır. Alzheimer, 60 yaş üzeri için riskini arttırmakta, 80-90 yaşında en yüksek düzeyine ulaşmaktadır. 2017'de TC Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığının yayınladığı Demans Bakım Modeli Rapor'una göre Türkiye'de bu hastalığa sahip 600 000 kişinin olduğu düşünülmektedir. Hastane veri tabanlarına göre bilişsel bozukluk ile gelen hastaların %67,6' sının Alzheimer hastalarını oluşturduğu görülmüştür (Anonim 2017).

AH kaynaklı mortalite oranları tüm dünyada mümkün olduğunca kayda geçirilmeye çalışılsa da AH ile ilişkili ölümlerin bir kısmı AH'lığının yol açtığı diğer rahatsızlıklara

bağlı ölümler arasında kayıtlanmaktadır (Anonim 2019). Son yıllarda yapılan bir çalışmada Alzheimer demansı olan kişilerin yarısından fazlasında solunum sistemi hastalıklarının ölüm nedeni olduğunu ve ardından yaklaşık dörtte birinde dolaşım sistemi hastalığının olduğunu bulunmuştur (Brunnstrom ve Englund 2009). AH'a sahip bireylerde var olan bu tarz akut koşullarında ölüm gerçekleştiğinde birincil ölüm nedeni olarak AH yazılmadığı bilinmektedir. Sonuç olarak, AH, ölüm sertifikasında listelenen akut duruma neden olmuş olsa bile, bu akut koşullar nedeniyle ölen AH olan insanlar, AH'ndan ölen insan sayısı arasında sayılmayabilir. Alzheimer ölümlerinin sayısını belirlemek için ölüm belgelerinin kullanılmasındaki bu zorluk demansla ölüm ve demanstan ölüm arasında bulanık bir ayrım olarak ifade edilmiştir (Anonim 2019).

Demanslar ve AH yaşlı hastalarda orantısız artış göz önüne alındığında klinik uygulama ve tıbbi araştırmalarda dikkatin odağı haline gelmiş ve sosyal, ekonomik, sağlık bakımının etkisi göstermiştir (Zhu ve Sano 2006). Demansı önlemek, teşhis etmek, tedavi etmek ve yönetmek için kullanılan kaynaklar göz önüne alındığında, AH'nin ekonomik maliyetleri ülke sağlık sistemleri için çok önemlidir (Eroymak ve Yiğit 2017). Hastanedeki yatan hastalar, uygulanabilir tedavi hizmetleri ve evde bakım için yapılan masraflar göz önüne alındığında dünya ekonomisi için hayli fazla olduğu denilebilir (Koca ve ark. 2017, Nudelman ve ark 2019). Ayrıca, demans, hastaları ve hasta ailelerini ekonomik açıdan olduğu kadar yaşam kalitesi açısından da etkiler. Kansere ve koroner kalp hastalığından sonra AH, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tedavi masrafları açısından en yüklü üçüncü hastalıktır ve toplumun yaşlanması ile birlikte daha da önemli hale gelecektir (Castro ve ark. 2010).

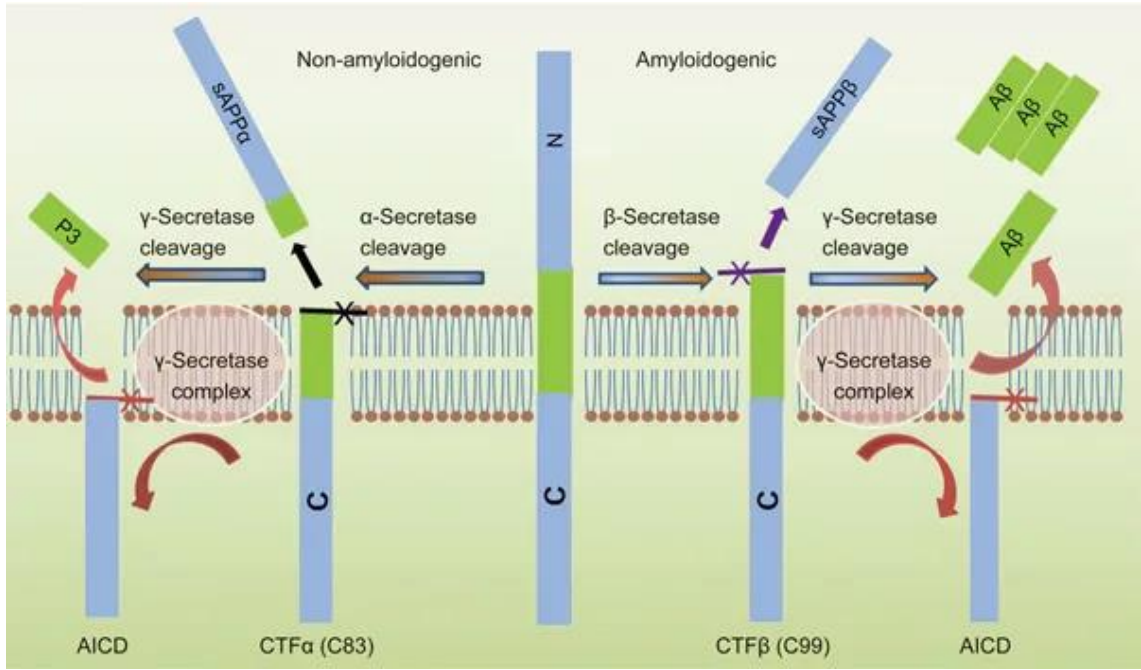
1984'te AH tanısı için Ulusal Nörolojik ve İletişimsel Bozukluklar ve İnme Enstitüsü ve Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar Derneği (NINCDS-ADRDA) tarafından bir çalışma grubu kuruldu ve bu kurulla birlikte AH'li bireylerin otopsi yapılmasına gerek kalmadan tespit edilebilen klinik tanı kriterleri oluşturulmuştur (McKhann ve ark. 1984). 1999'da normal biliş ile demans arasındaki bir ara durum olan hafif bilişsel bozukluk (MCI) tanımlandı (Varma ve ark. 1999), 2011'de ise hafif bilişsel bozukluk ve demansın farklı aşamalarını kolaylaştırmak için klinik kriterler revize edilmiştir (McKhann ve ark. 2011, Reitz ve Mayeux 2014). AH teşhisi için klinik kriterler arasında hafızada ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulma bulunur. Hastalığın erken dönemlerinde motor,

duyusal veya koordinasyon eksikliği yoktur. AH patolojisini aydınlatmak için yapılan çalışmalar sonucunda AH tanı kriterlerine farklı biyobelirteç kanıtlarının (görüntüleme, serum ve CSF) da kullanımı uygun görülmüş ve bu belirteçler AH'nin diğer bunama biçimlerinden ve AH'ye bağlı hafif bilişsel bozukluk tanısının konmasına yardımcı olmak için klinikte kullanılmaktadırlar (Weller ve Budson 2018). Yapılan AH sahip bireylerin otopsi sonuçlarında hastalığın patolojisinde nörofibriller yumaklar ve amiloid plakların olduğu saptanmıştır. AH'nin kesin tanısı beyin dokusunun ölüm sonrası değerlendirilmesini gerektirir, ancak beyin omurilik sıvısı (BOS) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) biyobelirteçleri ile birlikte nispeten yeni klinik kriterlerin çoğu yaşayan hastalarda tanıya yardımcı olabilir. Moleküler çalışmalar sonucunda AH tanısı için gerekli iki ayırt edici protein olan, amiloid plakların ana bileşeni amiloid beta ( $A\beta$ ), nörofibriller yumakların bileşeni ise tau proteini olduğunu göstermiştir (Glennner ve Wong 1984, Murphy ve LeVine 2010, Chen ve ark. 2017). Bu proteinlerin oluşumu ve fonksiyon göstermeleri AH sahip olan bireylerin beyinde sağlıklı bireylere göre bazı farklılıklar gösterdiği gözlenmiştir.

AH, nöronal hücre kaybına ve sinaptik fonksiyonun bozulmasına yol açan,  $A\beta$  peptitlerinin beyinde birikmesi ile karakterize edilir (Yoon ve Jo 2012).  $A\beta$  peptidi, 770 amino asitten oluşan 86 943 Da ağırlığında bir proteindir (Kovacs 2014, Yoshikai ve ark. 1991).  $A\beta$ , “amiloid precursor protein” (APP) nin bazı enzimler aracılığı ile proteolizi sonucu oluşur (Murphy ve LeVine 2010) (Şekil 1.1). APP transmembran proteini  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  sekretazların proteolitik olarak kesilmesi sonucu farklı tip peptitler oluşturur. Özellikle nöronlarda görülen APP,  $\beta$  ve  $\gamma$ - sekretazlar ile kesilerek farklı boyutlarda  $A\beta$  peptid oluşumuna neden olur.  $\beta$ - sekretazlar APP'yi amino ucundan keserken,  $\gamma$ -sekretazlar ise karboksi ucundan keserek  $A\beta$  formları meydana getirirler (Murphy ve LeVine 2010). APP ilk olarak  $\alpha$  sekretaz veya  $\beta$  sekretaz enzimiyle kesilir. APP'nin  $\alpha$  sekretaz ile kesilmesi sonucu C83 fragmanı hücre membranında kalır ve sAPP $\alpha$  ekstraselüler kısma salınır.  $\beta$  sekretaz ile kesim sonucunda ise,  $\alpha$  sekretaz kesiminde olduğu gibi sAPP $\beta$  ekstraselüler kısma salınırken, C99 fragmanı hücre membranında kalır.  $\gamma$  sekretaz,  $\beta$  sekretaz ile kesim sonucu oluşan C99 fragmandan,  $A\beta$  ve AICD (APP intraselüler domain) fragmanlarını oluşturur (Şekil 1.1.) (Murphy ve LeVine 2010, Özpak ve ark. 2017). Bu oluşan  $A\beta$ 'lar 40 ( $A\beta$ -40) veya 42 ( $A\beta$ -42) aminoasit uzunluğunda peptitlerdir



ve beyin ekstraselüler kısmında birikerek nörotoksik etkiye neden olurlar (Chen ve ark. 2017). Yapılan çalışmalarda AH'ye sahip bireylerin beyininde agregat oluşturmaya neden olan amiloid plaklarda baskın bir şekilde bulunan A $\beta$  formunun A $\beta$ -42 olduğu bilinmektedir (Van Cauwenberghe vd 2016, Gu ve Guo 2013). A $\beta$  peptidi kan, BOS ve görüntüleme ile ölçülebilir. A $\beta$  içeren plakların birikimi AH'nin ayırt edici özelliklerinden biridir ve şu anda AH'nin klinik öncesi evresinde en erken saptanabilir patolojik değişikliktir (Sperling ve ark. 2011).



**Şekil 1.1.** APP'nin sekretazlarla proteolitik yıkımı ve A $\beta$  oluşumu (Chen ve ark. 2017).

Nörofibriler yumaklar, nöron hücrelerinde hiperfosforile olan tau proteinleri diğer tau proteinleriyle dimerler oluşturmasıyla meydana gelir. Tau proteini, mikrotubullerin organizasyonu ve stabilizasyonunda rol alan ana proteinlerdir ve taupati olarak adlandırılan [Alzheimer disease (AH), frontotemporal dementia with parkinsonism-17 (FTDP-17), Pick disease (PiD), progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD)] nöredejenatif hastalıkların patogenizinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Jazvinščak ve ark. 2018, Gao ve ark. 2018). Tau insan beyininde altı moleküler izoform olarak bulunur. Bu izoformlar, 17. kromozom üzerindeki tek bir gen tarafından kodlanır. Tau, nöronların nükleus ve plazma membranlarında da lokalizedir ve DNA tamiri ve sinyal iletiminde rol alır (Özpak ve ark. 2017). AH ile ilişkili tau

proteinleri, mikrotübül ilişkili protein tau'nun (MAPT) anormal hiperfosfarilasyonu, yavaş ve ilerleyici nörodejenerasyon ile karakterize edilir (Sánchez ve ark. 2001). Hiperfosforile olan tau proteinleri, mikrotübüllere bağlanamaz fakat kendi içinde birbirlerine bağlanarak sarmal şekilde ikili filamentler ve düz filamentler gibi AH'nin karakteristik olan patolojik özelliklerini oluşturmaktadır (Iqbal ve ark. 2010).

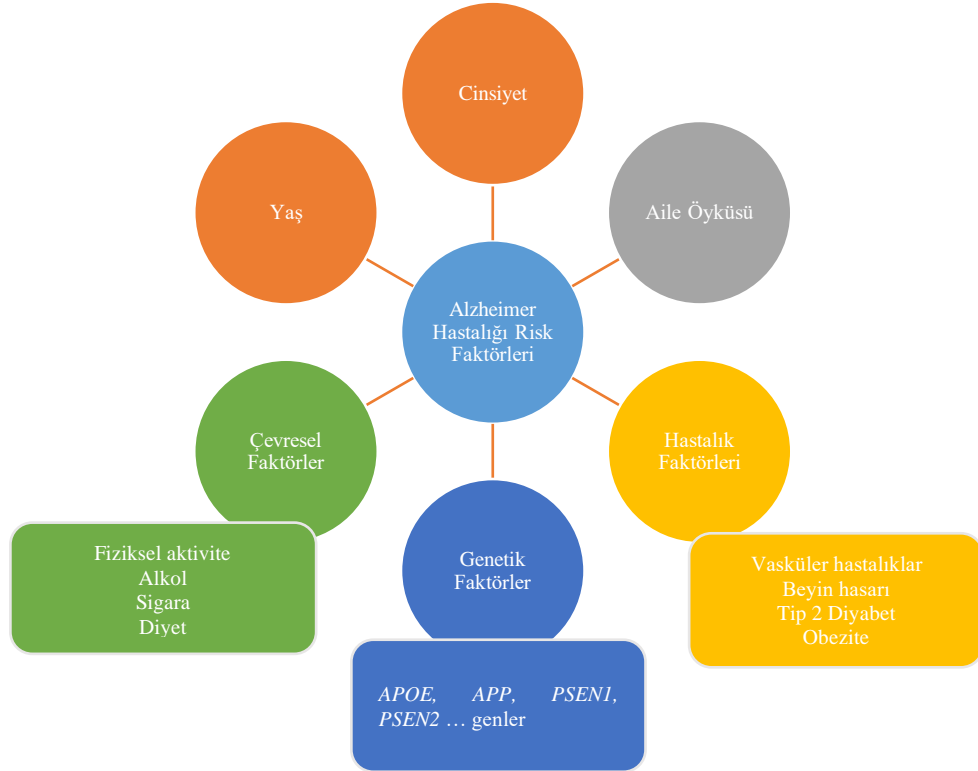
AH genellikle başlangıç yaşına göre sınıflandırılır. AH vakalarının %1-5'i tipik olarak 40'lı yaşlarının sonlarında veya 50'lerin başında (erken başlangıçlı AH), >%95 ise 65 yaşın [geç başlangıçlı AH (LOAD)] üzerindedir (Reitz ve ark. 2011). Genel olarak, AH'li hastaların %90'ından fazlasının sporadik olduğu ve 60-65 yaşlarından daha ileri yaşlarda ortaya çıktığı görülmektedir (Bekris ve ark. 2010, Szybińska ve Lesniak 2016). Geç başlangıçlı ve erken başlangıçlı AH klinik olarak ayırt edilemez; bununla birlikte, ikincisi genellikle öncekinden daha şiddetlidir ve daha hızlı bir ilerleme oranı ile ilişkilidir. Dahası, iki AH formu farklı genetik epidemiyoloji kalıpları ile ilişkilidir (Reitz ve ark. 2011).

**Çizelge 1.1** Alzheimer hastalığı riskini değiştiren faktörler (Mayeux ve Stern 2012).

Öncül	Risk	Olası Mekanizma
Kardiyovasküler Hastalık	Artan	Parankimal Yıkım
		A $\beta$ biriktirme
Sigara	Artan	Serebrovasküler etkiler
		Oksidatif stres
Hipertansiyon	Artan ve azalan	Mikrovasküler hastalık
Tip 2 Diyabet	Artan	Serebrovasküler etkiler
		İnsülin ve A $\beta$ klirens için rekabet
Obezite	Artan	Tip II diyabet enflamatuvar riskinde artış
Travmatik Kafa Hasarı	Artan	A $\beta$ ve amiloid öncü protein birikimi
Eğitim	Azalan	Bilişsel rezerv sağlar
Boş zaman etkinliği (Hobi)	Azalan	Lipid metabolizmasını etkiler, zihinsel uyarımı iyileştirir
Akdeniz Diyeti	Azalan	Antioksidan, antiinflamatuvar
Fiziksel Aktivite	Azalan	Beyin plastisitesini aktive eder, beyin damarlanmasını destekler

## 1.2.Alzheimer Hastalığının Risk Faktörleri

AH genetik, yaşam tarzı ve çevre gibi birçok faktörden gelişir ve bu faktörler AH oluşma riskini etkiler. Bazı risk faktörleri -yaş, aile öyküsü ve kalıtım- değiştirilemezken, yapılan çalışmalar çıkan kanıtlarla AH gelişimini etkileyebilecek değiştirilebilir risk faktörlerinin de olduğunu göstermektedir. Bu risk faktörleri bu kısımda anlatılarak Şekil 1.2. ve Çizelge 1.1.'de özetlenmiştir.



Şekil 1.2. Alzheimer hastalığına neden olabilecek risk faktörleri.

### Vasküler Hastalıklar

Vasküler kognitif bozulma risk faktörleri inme, hipertansiyon, diyabet ve ateroskleroza içerir. Yaşlılarda, yaşlanan beyinde yüksek amiloid seviyeleri varlığında vasküler risk faktörleri ortaya çıkar (Cechetto ve ark. 2008). Epidemiyolojik çalışmalarda vasküler hastalıklara yol açan risk faktörleri AH için de önemli risk faktörleri olarak gösterilmiştir (Panpalli Ates ve ark. 2016). Hemorajik enfarktüs, küçük ve büyük iskemik kortikal enfarktüs, vaskülopati ve beyin beyaz cevherindeki değişiklikleri gibi serebrovasküler değişiklikler demans riskini artırır, ancak altta yatan spesifik mekanizma belirsizliğini korumaktadır. Serebrovasküler değişiklikler bilişsel gerilemeye yol açabilen veya bilişsel

işlevi bozan enflamatuar tepkilere neden olabilen A $\beta$  (beta amiloid) birikimini artırabilirler (Reitz ve Mayeux 2014).

### **Travmatik Beyin Hasarı**

Retrospektif çalışmalar, travmatik beyin hasarı (TBI) öyküsü olan bireylerin, bu tür yaralanma öyküsü olmayan kişilere göre daha yüksek demans riski taşıdığını göstermektedir (Reitz ve Mayeux 2014). Araştırmacılar hem TBI hem de AH ile iltihaplı ve apoptotik süreçleri ile birlikte hücre ölümüne katkıda bulunan proteinlerin birikimi de dahil olmak üzere bir dizi ortak özelliğe dikkat çekmişlerdir. Örneğin, Uryu ve ark. (2002, 2007) hem fare modellerinde hem de insan deneklerde TBI'nın AH'nin üç patolojik markeri olan amiloid- $\beta$ ,  $\alpha$ -sinüklein ve tau ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. AH'de gözlenen bazı patolojik özellikler, hiperfosforillenmiş tau (P-Tau) ve bazı durumlarda A $\beta$  birikimi otopsi beyinlerde gözlemlenmiştir (Washington ve ark. 2014).

### **Diyet**

Yüksek oranda bitkisel gıda ve balık alımı ile karakterize edilen, tekli doymamış yağın birincil kaynağı olarak zeytinyağı, düşük miktarda kırmızı et ve kümes hayvanı alımı, orta derecede şarap alımı ile karakterize edilen Akdeniz diyetinin tüketimi fiziksel aktivite ve vasküler komorbidite düzeylerinden bağımsız olarak AH insidansında azalma ile ilişkilidir (Reitz ve Mayeux 2014). Meyve, sebze, yağsız et ve balıklarla dolu dengeli bir diyetin, düşük şeker ve yüksek iyi yağ içeriğiyle birlikte bilişsel bozulmaya karşı faydalı olabileceğini ve bu nedenle AH gelişme şansını azaltabileceğini düşündürmektedir (Edwards ve ark. 2019). Scarmeas ve ark. yaptıkları çalışmalarda Akdeniz diyetindeki yüksek sebze alımı ve hafif ile orta derecede alkol tüketimi AH riski azalması ile ilişkilidir fakat diğer gıdaları tüketimi de ayrı ayrı göz önüne alındığında önemli bir AH belirleyicisi olmadığı gözlemlenmiştir (Scarmeas ve ark. 2006).

### **Tip 2 Diyabet**

Tip 2 Diyabet (T2D), hiperinsülinemi, insülin direnci, glikoz metabolizması bozuklukları ve nihayetinde pankreatik  $\beta$ -hücre yıkımı ile belirgin bir şekilde karakterize edilen karmaşık bir metabolik bozukluktur. T2D'de, pankreas  $\beta$ -hücreleri, kan glikoz seviyelerinin (BGL) korunmasına izin verirken, hiperinsülinemiye neden olan insülin direncine yanıt olarak aşırı insülin salgılar. Bu zamanla  $\beta$ - hücrelerini zorlamaya başlar ve insülin yetmezliğine yol açar ve sonunda T2D'ye neden olur. T2D ve AH güçlü bir epidemiyolojik bağlantıya sahiptir ve bazı araştırmacılar AH'yi tip 3 diyabet olarak

tanımlar (de la Monte 2014). 1990'lardaki Rotterdam çalışması, T2D'nin AH ve demans riskini iki katına çıkardığını açıklamıştır (Ott ve ark. 1999, Edwards III ve ark. 2019).

Obezite ve metabolik bozukluklar, T2D öncü habercileridir. Her üç durum da beyindeki zararlı etkilere katkıda bulunan bir dizi metabolik, inflamatuvar ve oksidatif değişikliği bağımsız ve etkileşimli olarak aktive eder. Metabolik bozuklukların zararlı etkileri, düşük testosteron gibi endokrin değişiklikleri ve *APOE E4* alleli gibi genetik faktörleri içeren çeşitli modifiye edici faktörlerden etkilenir. Bu zararlı yollara yanıt olarak beyin, Alzheimer ve vasküler demanslar için bilişsel düşüş ve artan risk gösterir (Jayaraman ve Pike 2014).

### **Fiziksel Aktivite**

Egzersiz hem genç hem de yaşlı hayvanlarda öğrenmeyi geliştirebilir, beyin plastisite mekanizmalarını aktive edebilir, beyindeki nöronal devreyi yeniden düzenleyebilir, beyin vaskülarizasyonunu teşvik edebilir ve nörojenezi uyarabilir (Van Praag ve ark. 1999). Angevaren ve ark. Cochrane derlemesinde, bilişsel bozukluğu bilinmeyen yaşlı insanlar üzerinde yapılan rastgele, kontrollü egzersiz çalışmalarından sekizinin aerobik egzersiz müdahalelerinin bilişsel işlevdeki gelişmelerle ilişkili olduğunu bildirmiştir (Angevaren ve ark. 2008). Mayeux ve Stern New York'ta yaşayan demansı olmayan 1880 yaşlının, diyet ve fiziksel aktivitenin Alzheimer riski ile ilişkisini araştırmış ve Akdeniz tipi diyete bağlılığın ve düzenli fiziksel aktivitenin kombinasyonunun, AH riskinde önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Mayeux ve Stern 2012).

### **Sigara**

Vaka-kontrol çalışmaları sigara içmenin AH riskini azalttığını ileri sürerken, ileriye dönük çalışmalar sigara içmenin bu riski artırdığını veya bu hastalığın gelişme olasılığı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir (Mayeux ve Stern 2012). Sigara içmek çeşitli mekanizmalar yoluyla AH riskini etkileyebilir. Serbest radikallerin oluşumunu artırabilir, yüksek oksidatif strese yol açabilir, fagositlerin aktivasyonuna ve daha fazla oksidatif hasara yol açan inflamatuvar bağışıklık sistemini etkileyebilir veya serebrovasküler hastalığı teşvik ederek AH riskini etkileyebilir (Reitz ve Mayeux 2014).

### **Genetik Faktörler**

AH çevresel faktörler kadar genetik risk faktörlerinin de rolünün büyük olduğubilinmektedir (Duthey 2013). İkiz çalışmalar, genotip, çevre ve fenotipin gelişimi arasındaki ilişkiler hakkında fikir verir. Monozigot ikizlerinin daha yüksek uyum oranı,

genetik bileşenin AH'nin önemli katkısını doğrularken, çevresel faktörlerin katkısının da belirlenmesi gerektiğini göstermiştir (Raiha ve ark. 1997). Yapılan ikiz çalışmalarda ve vaka kontrol modeli genetik ilişkilendirilme çalışmalarında, ailesel EOAD gelişen hastalarda, presenilin 1 (*PSEN1*), presenilin 2 (*PSEN2*) ve amiloid öncü proteindeki (*APP*) mutasyonların etkisinin büyük olduğu ve EOAD'ın otozomal dominant kalıtımla aktarıldığı belirlenmiştir (Çizelge 2) (Barber 2012, Szybińska ve Lesniak 2016). *PSEN1* mutasyonları EOAD'da en sık görülen patojenik mutasyonlardır.

**Çizelge 1.2.** Erken başlangıçlı Alzheimer hastalığına sebep olan genler.

Gen Sembolü	Gen Adı	Kromozom	Kalıtım
<i>APP</i>	Amiloid öncü protein	21q21	Otozomal baskın
<i>PSEN1</i>	Presenilin 1	14q24.2	Otozomal baskın
<i>PSEN2</i>	Presenilin 2	1q42.13	Otozomal baskın

LOAD gelişimi için en güçlü risk faktörleri yaş, pozitif aile öyküsü ve apolipoprotein E (*APOE*) genotipidir (Brickell ve ark. 2007); LOAD kalıtım aralığı %13-%80 aralığındadır (Avramopoulos 2009). *APOE*'nin üç aleli vardır: *APOE*-E2, *APOE*-E3 ve *APOE*-E4. *APOE* E4 ilk keşfedilen ve hala AH için en güçlü genetik risk faktörü olmasına rağmen, genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS) ve büyük sekanslama projeleri kullanılarak yaklaşık 40'dan fazla gen tanımlanmıştır (Moreno-Grau ve ark. 2019). AH patogenezinde çok sayıda genin (*ABCA7*, *APOE*, *BINI*, *CD2AP*, *CD33*, *CLU*, *CRI*, *EPHA1*, *MS4A4A/MS4A4E/MS4A6E*, *PICALM* ve *SORL1*) rol aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Çizelge 1.3.) (Bertram ve ark. 2008, Harold ve ark. 2009, Lambert ve ark. 2009, Seshadri ve ark. 2010, Hollingworth ve ark. 2011, Naj ve ark.2011, Miyashite ve ark. 2013). *APOE* E4 alelinin bir kopyası aktarılan kişilerin hastalığı geliştirme şansı artar; alelin iki kopyasını alanlar daha büyük risk altındadır. AH olan tüm insanlar E4 aleline sahip değildir ve E4 aleli olan tüm insanlar ise hastalığı geliştirmez. (<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/alzheimer-disease#>).

**Çizelge 1.3.** Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı ile ilişkili genler (Barber 2012).

Gen Adı (sembol)	Kromozomal Lokasyon	Kodlanmış Protein İşlevleri	Moleküler yolak
Apolipoprotein E (APOE)	19q13.2	Lipoproteinlerin, yağda çözünen vitaminlerin ve kolesterolün taşınması	Kolesterol metabolizması, Alzheimer Hastalığı
Clusterin (CLU)	8p21	Şaperon proteini	Kompleman ve pıhtılaşma kaskadları
Complement receptor 1 (CR1)	1q32	Kompleman opsonize bağışıklık komplekslerinin temizlenmesi için ana sistem olan C3b ve C4b kompleman klevaj fragmanları için reseptör	Oksidatif fosforilasyon Metabolik yollar Kalp kası kasılması thermogenesis Alkolden bağımsız karaciğer yağlanması Alzheimer hastalığı Parkinson hastalığı Amyotrofik Lateral skleroz Huntington hastalığı
Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein (PICALM)	11q14.2	Sinaptik vezikül zarının alınması, lipitlerin ve proteinlerin hücre içi hareketi ve muhtemelen tam boy APP'nin hücre yüzeyinden içselleştirilmesi	Aβ temizleme Endositoz Sinaptik fonksiyon
Myc box-dependent-interacting protein 1 (BIN1)	2q14.3	Tümör süpresörü	Endositoz FC Gama R Aracılı Fagositoz
ATP binding cassette transporter 7 (ABCA7)	19p13.3	Ekspresyon paterni, lipid homeostazı ve bağışıklık hücrelerinin farklılaşması için bir rol önerir	ABC taşıyıcıları
Membrane-spanning 4-domains, subfamily A (MS4A)	11q12.2	Sinyal iletimi veya muhtemelen immünolojik fonksiyonlarda yer alması	Hematopoietic cell lineage
Ephrin type-A receptor 1 (EPHA1)	7q34	Sinir sisteminin gelişimsel olaylarına aracılık etmeyi gerektiren EPH reseptör-tirozin kinaz ailesinin bir üyesi	Akson kılavuzu
CD33 antigen (CD33)	19q13.3	Miyelomonositik kaynaklı hücrelerin adezyon molekülü	Hematopoietic cell lineage
CD2 associated protein (CD2AP)	6p12.3	Aktin hücre iskeleti ve vezikül oluşumunu düzenleyen bir iskele molekülü	Epitel hücrelerinin bakteriyel istilası
Sortilin-related receptor 1 (SORL1)	11q24.1	ApoE reseptörü, APP'nin hücre içi transferine ve işlenmesine yardımcı olur	APP yolağı Aβ oluşumu

## **2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI**

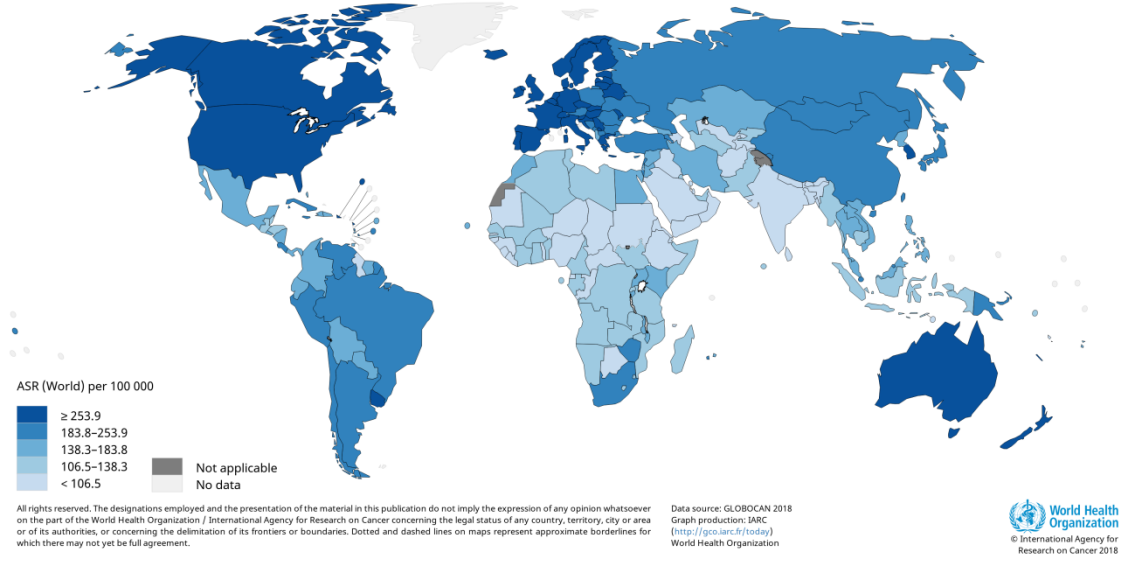
### **2.1. Alzheimer Hastalığı ve Kanser**

Kanser, anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesi ve metastatik özellik kazanmaları ile karakterize edilir ve WHO'nun istatistiklerine göre küresel olarak ikinci önde gelen ölüm nedenidir (Şekil 2.1) (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>). Çoğu durumda, onkogenlerin aktivasyonu ve/veya tümör baskılayıcı genlerin deaktivasyonu, kontrolsüz hücre döngüsü ilerlemesine ve apoptotik mekanizmaların inaktivasyonuna yol açar (Sarkar ve ark. 2013).

2020 yılında ABD'de tahmini olarak her gün yaklaşık 4 950 yeni vakanın eşdeğeri olan yaklaşık 1 806 590 kanser vakası teşhis edileceği tahmin edilmektedir (Siegel ve ark. 2020). Dünya sağlık örgütü tarafından yapılan istatistiklerine göre kadınlarda görülen en sık 5 kanser türü arasında meme, akciğer-bronş, kolon-rektum, rahim ve tiroid kanseri bulunur. Erkekler arasında en yaygın kanser bölgeleri arasında prostat, akciğer- bronş, kolon-rektum, idrar kesesi ve cildin melanomu bulunur. Son on yılda tedavi ve prognozdaki gelişmelere rağmen, her gün tahmini 1 630 kanser ölümü ile ABD'de ikinci en yaygın ölüm nedenidir. Yıllık kanser ölümlerinin dörtte biri akciğer ve bronş kanserlerine bağlıdır ve bu da hem erkekler hem de kadınlar için kanser ölümünün en yaygın nedenidir (Arem ve Loftfield 2018). TC Sağlık Bakanlığı'nın çıkardığı Türkiye Kanser İstatistikleri 2015 verilerine göre gerçekleşen her beş ölümden birinin nedeni kanser olduğu tespit edilmiştir.



Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, all cancers, both sexes, all ages



**Şekil 2.1.** Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre kanserin dünya üzerinde dağılımı (<http://gco.iarc.fr/>).

AH ve kanser tüm dünyada en önemli toplum sağlığı problemlerindedir ve iki hastalık için de tanı, teşhis ve tedavi aşamalarında kolaylık sağlayacak ve toplumdaki hastalık yükünü azaltmak amaçlı araştırmalar yoğun olarak sürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kanser ve AH arasından moleküler düzeyde bir bağlantı olduğu varsayımı ortaya atılmıştır (Lehrer ve Rheinstein 2019). Bu alanda yapılan araştırmalarda elde edilen veriler henüz yetersiz olmakla beraber birçok araştırma, AH ile farklı kanser türleri arasındaki ters ilişkiyi desteklemektedir (Romero ve ark. 2014, Ganguli 2015, Shi ve ark. 2015, Schimidt ve ark. 2017, Musicco ve ark. 2013, Driver ve ark. 2012, Nixon 2017, Okereke ve Meadows 2019). Bu da kanserli bireylerin AH geliştirme riski düşük olduğunu veya AH bireylerin kanser geliştirme riskini düşürdüğünü önerir. Musicco ve ark. 2013 yılında yaptıkları retrospektif çalışmada 2004-2009 yılları arasındaki AH sahip bireylerdeki kanser insidansı aynı zamanda kanser hastası olan bireylerdeki AH insidansları incelenmiştir ve bu çalışmaya göre AH'nın varlığında kanser riski %50', kanserli bireylerde AH riski %35 azalmıştır (Musicco ve ark. 2013). Roe ve ark. 10 yıl boyunca (1989-1999) 6 000 kanser hastasıyla üzerinde yapılan bir başka uzunlamasına çalışmadan elde edilen bulgular bu ters ilişkiyi destekleyici niteliktedir. Bu çalışmanın sonuçları, kanser öyküsünün AH riskini azalttığını, AH prevalansının da önemli ölçüde düşük kanser riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Roe ve ark. 2010). ABD'de yapılan

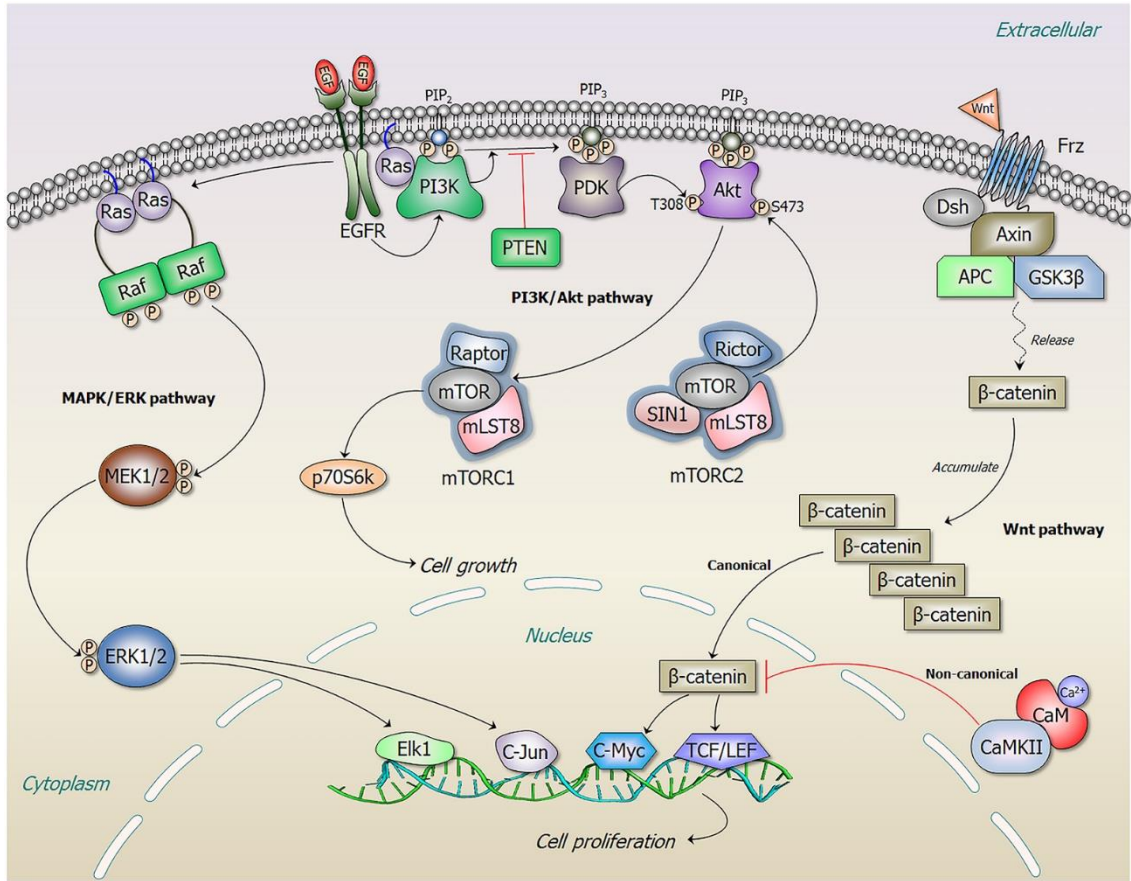
15 yıl süren başka bir başka epidemiyolojik çalışmada da AH olan bireylerde kanser-mortalitesinde anlamlı bir fiziksel aktivite, obezite, ailesel öykü ve çevresel etkenler gibi birçok faktörün hastalığın oluşma riskinde rol oynadığı bilinmektedir (Arem ve Lofffield 2017, Toporcov ve Filho 2018). Yapılan çalışmalar sonucunda kanserde ileri yaşın önemli bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (White ve ark. 2014, Aunan ve ark. 2017). Bununla beraber birçok kanser türü için, ailede kanser öyküsü olması kanser gelişme riskini yükseltir (Valdez ve ark. 2010). Bunun sebepleri arasında kalıtsal risk faktörlerinin yanında aile üyeleri arasında benzer yaşam tarzı/çevresel risk faktörlerine maruz kalmakta önemli bir yer tutar (Anonim 2020).

Kanser ve AH için ortak risk faktörlerinin yanında hastalığın gelişiminde etkin birçok ortak mekanizma da tespit edilmiştir. Bunlardan biri hem AH'nin hem de kanserin, tümör veya nöronal hücreleri sitotoksik amiloid  $\beta$  ve konakçı savunma peptitlerine karşı daha savunmasız hale getiren, oksidatif stresin arttırmasıdır (Aliev ve ark. 2013). Asetilkolin ve reseptörleri, kanser hücrelerinin sentezini, büyümesini ve anjiyogenezini uyarabilir (Schuller 2009). Bu nedenle, AH'de görülen asetilkolin salgılayan hücrelerin dejenerasyonu, sonuçta kanser hücrelerinin gelişimine karşı koruyabilir (Lee ve ark. 2018).

Bunun dışında, son yıllarda yapılan genetik araştırmalar sonucunda AH ile ilişkili genlerin de kanser biyolojisinde önemli rolleri olduğu ortaya çıkmıştır. Örneğin, Feng ve ark. 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada AH ve farklı kanser türleri arasındaki genetik ilişkiyi daha önce yapılan GWAS verilerini birleştirerek araştırmıştır. Çalışma sonucunda AH ve beş kanser türünün (kolon, meme, prostat, yumurtalık ve akciğer) kombine etkisi arasında anlamlı bir pozitif genetik ilişki bulmuşlardır; özellikle meme ( $r=0.18$ ,  $p=0.03$ ) ve akciğer kanseri ( $r=0.3$ ,  $p=0.01$ ) için yüksek ölçüde istatistiksel olarak anlamlı pozitif genetik korelasyon tespit edilmiştir (Feng ve ark. 2017). İki hastalık arasında ortak bir genetik etiyojoloji olduğunu belirtirken bazı ortak genetik varyantların ortak risk artırıcı yönde etkisinin olduğunu bazılarının ise zıt yönde etkilerinin olduğunu göstermişlerdir. Malik ve ark. CD33, AH ve akut miyeloid lösemi arasında bir ilişki tespit etmişlerdir (Malik ve ark. 2015).

## 2.2. AH ve Kanser Arasındaki Moleküler Bağlantı

AH için henüz etkin bir ilaç tedavisi yoktur; kanser ve AH arasındaki ilişkiyi hücresel yollar ve moleküler mekanizmalar açısından incelemek, AH'nın moleküler patogenezini ve risk faktörlerini daha iyi anlamaya yardımcı olacağı düşünülmektedir (Shafi 2016). Kanser, kontrolsüz hücre çoğalmasına sebep olurken, nörodejenerasyon durumunda apoptotik hücre ölümü gerçekleşir (Holohan ve ark. 2012). Kanser ve nörodejenerasyon arasındaki bağlantıda, MAPK/ERK, Wnt ve PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağı (Şekil 2.2) başta olmak üzere çeşitli biyolojik yollar ve ortak genlerin rol oynadığı düşünülmektedir ve ortak biyolojik süreçlerin ve moleküler belirteçlerin tespiti yeni terapötik yaklaşımlar oluşturmak açısından çok önemlidir.



Şekil 2.2. AH ve Kanser moleküler patogenezinde ortak moleküler yollar (Nussinov ve ark. 2019).

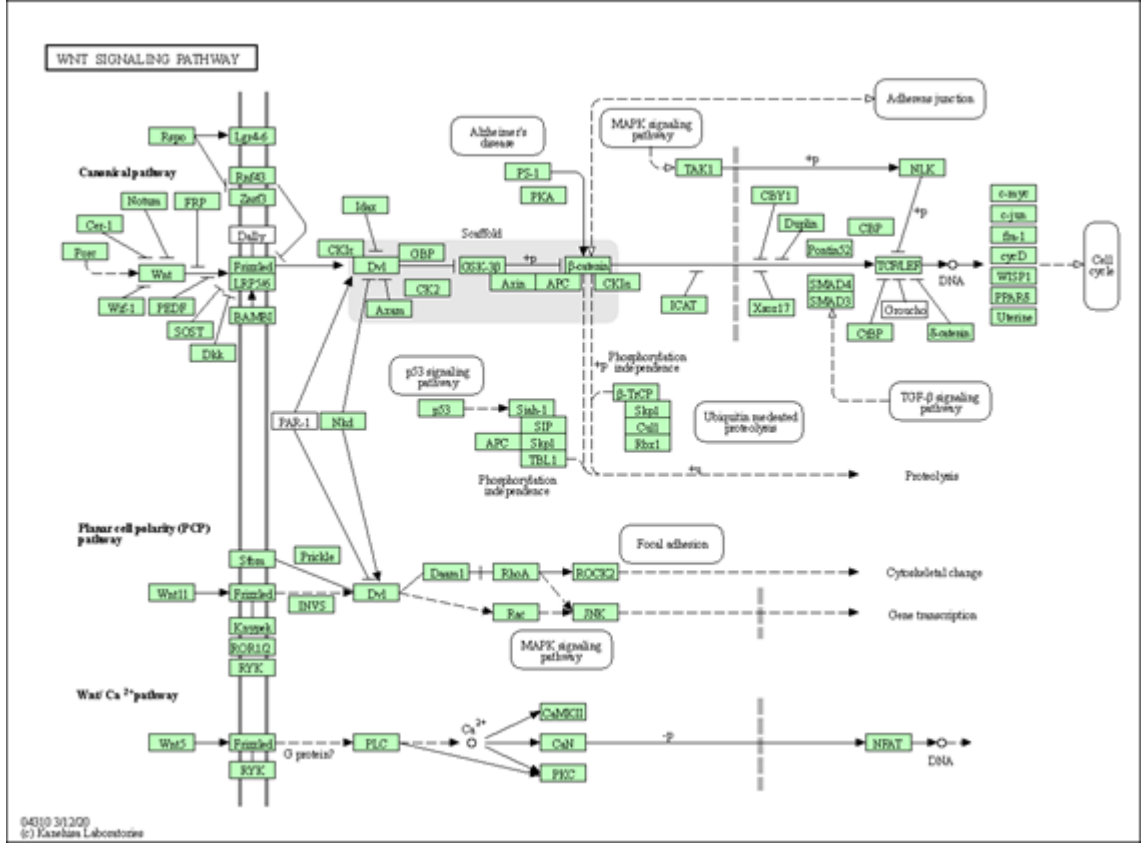
### **2.2.1. MAPK/ERK sinyal yolağı**

Mitojenle aktifleştirilen protein kinazlar (MAPK'lar), hücrenin proliferasyonu, farklılaşması, hayatta kalması, ölümü, transformasyonu ve stres yanıtı gibi çeşitli hücreyel aktivitelele ilgili hücre içi sinyallere aracılık eden serin-treonin kinazlardır; hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK), p38 ve c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinaz (JNK) MAPK yolağının başlıca sinyal iletim molekülleridir (Dhillon ve ark. 2007, Torii ve ark. 2006). MAPK sinyal yollarındaki bozukluklar, kanser ve Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif bozukluklar da dahil olmak üzere birçok insan hastalığında rapor edilmiştir (Marompon ve ark. 2019). Tau proteinin hiperfosforilasyonuna JNK, p38 ve ERK'de dahil olmak üzere farklı kinazların aracılık ettiği gösterilmiştir (Kim ve Choi 2010). Yetişkin sinir sisteminde, sinaptik plastisite ve hafıza oluşumu için ERK aktivasyonu gereklidir. Fakat aşırı aktif ERK, nörofibriler düğüm oluşumu ve erken AH ile ilgili protein birikimine neden olur, bu da hem AH hastalarında hem de fare modellerinde hipokampal fonksiyon bozukluğuna ve hafıza bozukluklarına yol açtığı gözlenmiştir. MAPK aşırı aktivasyonunun nlenmesi A $\beta$  birikimini, tau hiperfosforilasyonunu, nöronal apoptozu ve hafıza bozukluğunu azaltabilir (Du ve ark. 2019). ERK yolundaki fonksiyonel bozukluk çoğu kanser türünün gelişimi için de önemli bir tetikleyicidir. Yumurtalık, kolon, meme ve akciğer kanseri gibi çeşitli insan tümörlerinde yüksek ERK ekspresyonu tespit edilmiştir. ERK/MAPK sinyal yolunun artan aktivasyonu, tümörlerin oluşumu ve gelişimi ile yakından ilişkilidir (Guo ve ark. 2020). Liu ve ark. (2013) yaptıkları araştırmada AH varlığında glioblastoma gelişiminin baskılanmasının MAPK/ERK sinyal yolağı tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (Liu ve ark. 2013).

### **2.2.2 Wnt sinyal yolağı**

Apoptozun önemli bir düzenleyicisi olan p53 ve hücre döngüsü kontrolü ve protein katlanmasında çift rol oynayan Pin1 gibi proteinlerin etkin rol aldığı WNT sinyal yolağı (şekil 2.3.) hem AH hem de kanserin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar (Driver ve ark. 2012, Chen ve ark. 2018, Driver ve ark. 2015). Wnt proteinleri, hücre yüzeyinde çeşitli reseptörlere bağlanarak biyolojik ve gelişimsel süreçlerde rol alan sinyal molekülleridir (Willert ve Nusse 2012). Katenin aracılı kanonik WNT sinyal ileti yolağı

(Wnt/ $\beta$ -catenin sinyal yolağı), düzlemsel hücre polaritesi (PCP) yolu ve Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$  yolları olmak üzere üç ana Wnt sinyal yolağı tanımlanmıştır (Palomer ve ark. 2019). WNT sinyal yolağı, merkezi sinir sisteminin gelişmesinde, yetişkin beyinlerde sinaptik plastisite ve hafıza da önemli rol alır (Tapia-Rojas ve Inestrosa 2018). AH fare modellerinde WNT sinyal yolağının bozulduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Toledo ve Inestrosa 2010, Scali ve ark. 2006). *PSENI* mutasyonları olan ailesel AH geliştirilmiş farelerde  $\beta$ -catenin seviyesi düşürüldüğünde WNT güçlü sinyal kaybı olduğunu görülmüştür (Zhang ve ark. 1998). Ayrıca, Wnt/ $\beta$ -catenin sinyal yolağı hücre proliferasyonunu, göçünü, farklılaşmasını ve kök hücre yenilenmesini düzenleyen bir yolaktır. Inestrosa ve Nallar'ın 2014 yılında yaptıkları çalışmada Wnt/ $\beta$ -catenin sinyal yolağının düzensizliğinin AH patogenezinde önemli bir role sahip olduğunu göstermişlerdir. Wnt/ $\beta$ -catenin sinyal kaybı nöronu A $\beta$  kaynaklı apoptoza daha duyarlı hale getirir (Inestrosa ve Nallar 2014). Anormal Wnt sinyali ise meme (Jia ve ark. 2015), kolorektal (Tuupanen ve ark. 2009), tiroid (Abbosh ve Nephew 2005) ve diğer birçok kanserde tümör oluşumuna ve kanserin ilerlemesine neden olur (El- Sahli ve ark. 2019).



**Şekil 2.3.** Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) veritabanında Wnt sinyal yolağı.

Wnt sinyal yolağının önemli bir proteini olan Pin-1, Wnt/ $\beta$ -katenin yolunda kanserin başlamasını ve ilerlemesini sağlayan siklin D1 proteininin ekspresyonunu uyarır. Uyarılmamış hücrelerde, bu proteinin fosforilasyonunu, ubikitinasyonunu ve bozulmasını tetikleyerek adenomatöz polipozis koli (APC), glikojen sentaz kinaz 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) ve diğer proteinlerden oluşan bir kompleks,  $\beta$ -katenin seviyelerinin düşük tutulmasını sağlar. Hücre dışı Wnt proteinleri reseptörlerini aktive ettiğinde, GSK-3 $\beta$  kompleksten çıkarılır, böylece  $\beta$ -katenin birikebilir ve çekirdeğe yerleşebilir. Burada,  $\beta$ -katenin *CCND1* ve diğer Wnt hedef genlerini aktive eden bir transkripsiyon kompleksindeki transkripsiyon faktörlerini ve diğer koaktivatörleri bağlar (MacDonald ve ark. 2009).

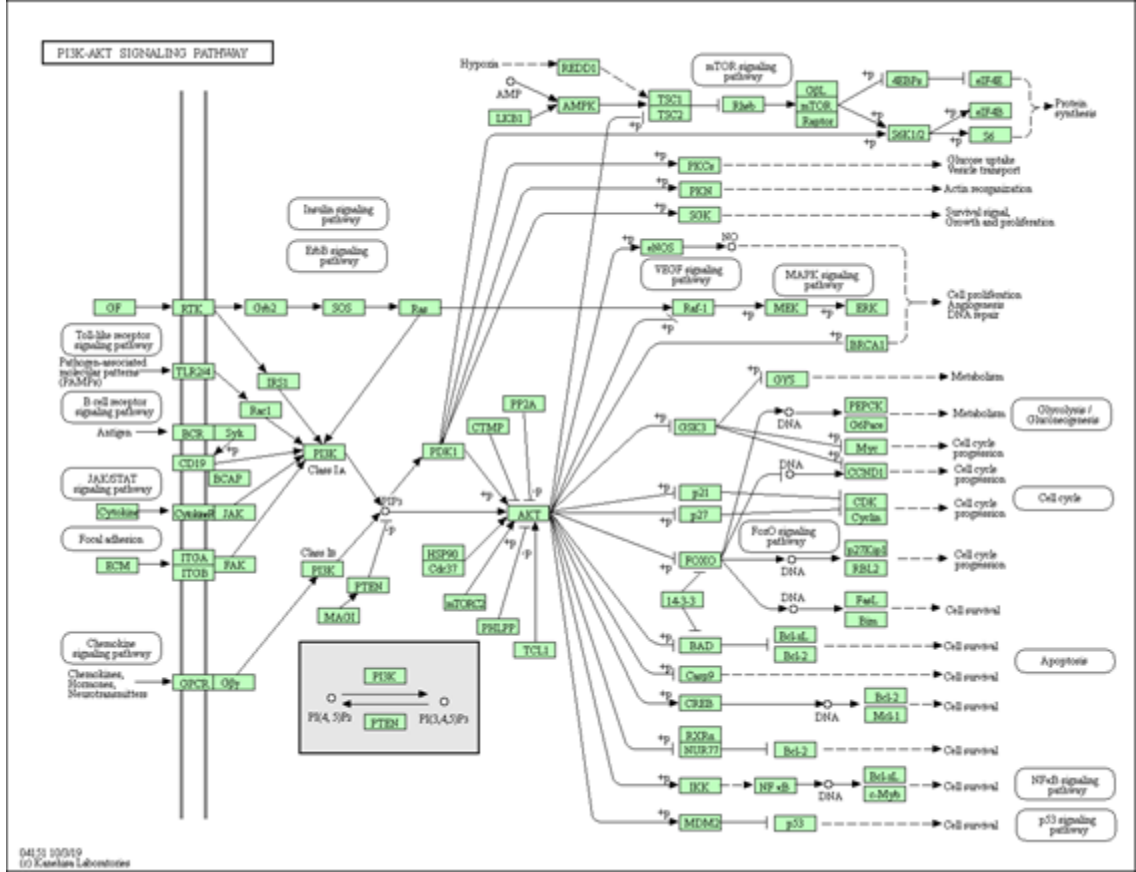
Pin-1 ayrıca proteinlerde pSer/Thr-Pro arasındaki peptid bağının izomerizasyonunu katalize eder ve yapısal değişikliklerini yüksek verimlilikle düzenleyebilen bilinen tek enzimdir, böylece protein katlama, hücre içi taşıma, hücre içi sinyalleşme, transkripsiyon,

hücre döngüsü ilerlemesi ve apoptoz dahil biyolojik fonksiyonlarını düzenler (Butterfield ve ark. 2006). Pin1 deregülasyonu, kanser ve Alzheimer hastalığı dahil olmak üzere, özellikle yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıklarda yer almaktadır (Lu ve ark. 1999). Pin1, çoğu kanserde aşırı eksprese edilir; çok sayıda onkogen veya büyüme güçlendiricilerini (enhancer) aktive eder ve ayrıca tümör baskılayıcıyı veya büyüme inhibitörlerini inaktive eder (Lee ve Lu 2011). AH olan hastaların beyinlerinde ve nöronlarında Pin1 enzimi tarafından tanınan birçok fosfoprotein aynı zamanda mitotik protein ekstreleri ve NFT'ler, nörotik süreçlerle kuvvetli reaksiyona giren fosfo-spesifik monoklonal antikor mitotik fosfoprotein monoklonal-2 (MPM-2) tarafından da tanınır. Sağlıklı beyinlerde Pin1 esas olarak nöronal çözümlü fraksiyonda ifade edilirken, AH hastalarının beyinlerinde NFT'lerle birlikte lokalize olur ve çözümlü Pin1'in tükenmesine neden olur (Balastik ve ark. 2007). Pin1 enzimi, farklılaşma, apoptoz ve yaşlanma gibi çoklu hücrel süreçlerde yer alır ve kanserde overeksprese olduğu bilinmektedir (Bao ve ark. 2004, Lu ve Hunter 2014). AH, Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı gibi dejeneratif bozukluklarda yetersiz miktarda olmasına karşın çoğu kanserde ve kanser kök hücrelerinde yüksek oranda ifade edilir (Chen ve ark. 2018). Pin1'in tükenmesi, p53 mutasyonu ile oluşturulan farelerde tümör oluşumunu büyük ölçüde inhibe eder (Girardini ve ark. 2011).

### **2.2.3. PI3K/Akt/mTOR yolu**

AH ve kanser patogeneğinde etkin olduğu bilinen diğer bir yolak da hücre proliferasyonu, metabolizması, büyümesi ve otofajide etkin rol oynayan PI3K/Akt/mTOR (phosphoinositide 3 kinase/Akt/mammalian target of rapamycin) sinyal yolaktır (Pei ve Hugon 2008, Morgan ve ark. 2009, Advani 2010, Talbot ve ark. 2012, Fumarola ve ark. 2014, Porta ve ark. 2014).

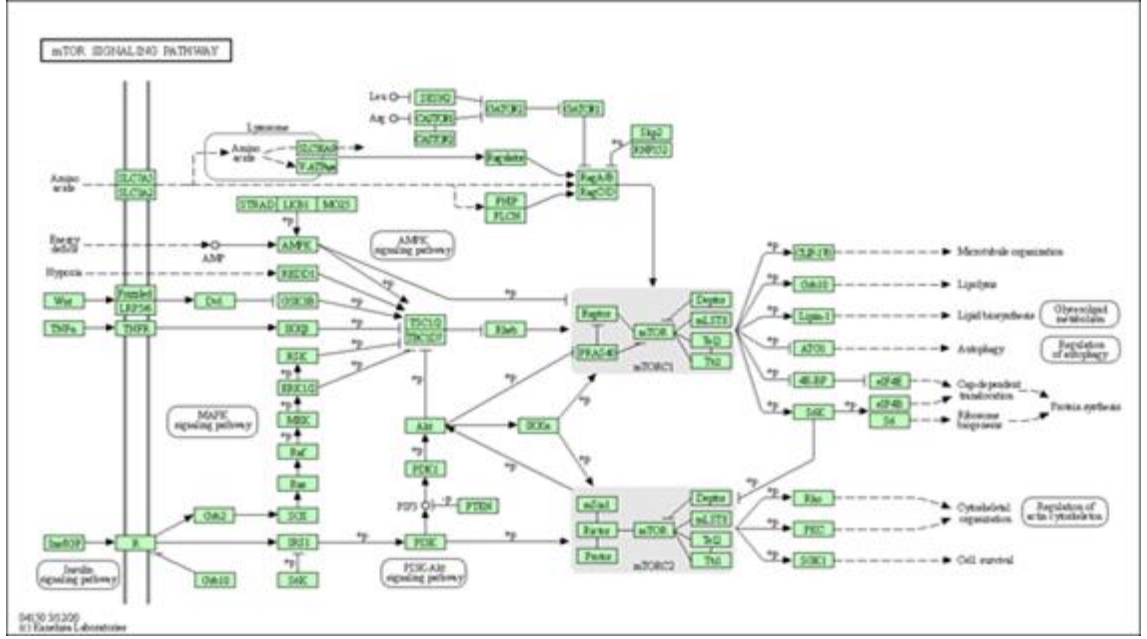
Bu yolun bileşenlerinin, tek başına veya birlikte, farklı hedef etkileri ile AH ve kanser patogeneğine ortak hareket etmesi mümkündür (Majd ve ark. 2019). Şekil 2.4'de görülen PI3K/Akt sinyal yolu hücrel büyüme, proliferasyon, hayatta kalma ve apoptozda kritik bir düzenleyici rolü vardır (Yu ve Cui 2016).



**Şekil 2.4.** Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) veritabanında PI3K-AKT sinyal yolağı.

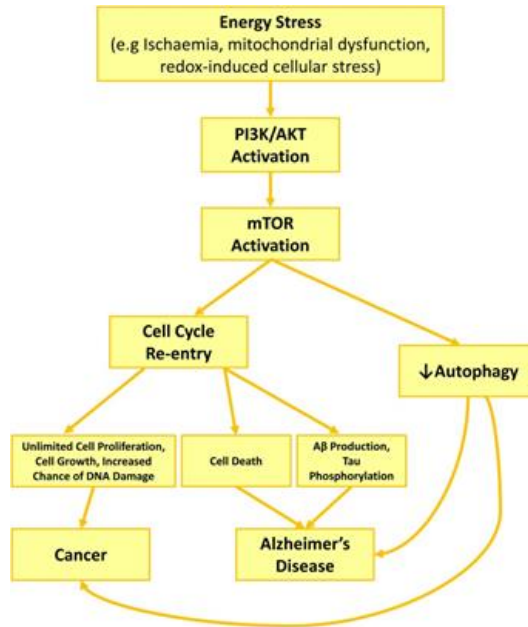
PI3K ve Akt'ın downstream hedefi, serin/treonin kinaz aktivitesine sahip bir peptit olan mTOR'dur. mTOR, farklı fazlar boyunca hücre döngüsü ilerlemesini kontrol ederek, hücre büyümesini ve hücre bölünmesini spesifik olarak koordine eden PI3K ile ilişkili kinaz (PIKK) ailesinin bir üyesidir (Şekil 2.5) (Vadlakonda ve ark. 2013). mTOR'un aktivasyonu, PI3K/Akt tarafından düzenlenir ve PI3K/Akt yolunun hiperaktivasyonu sıklıkla kanser ilerlemesi ile ilişkilidir ve aynı zamanda yaşlanma sırasında AH patolojisine katkıda bulunur (Pei ve Hugon 2008, Talbot ve ark. 2012, Majd ve ark. 2019). Aktif mTOR, AH sahip kişilerin beyin dokularında yaygın bir bulgudur ve mTOR'un aktivasyonu, proliferasyonu başlatmak için bir hücrel itici güç olarak rol alır bu da mTOR'un AH'nin hücre döngüsünde patogeneze katkı sağladığını göstermektedir (Majd ve ark. 2019). mTOR'un, enerji stresi olabilen itici güç altında anormal hücre döngülerinin başlatıcısı olarak, tau kaynaklı nörodejenerasyonu hücre döngüsüne bağlı bir şekilde arttırdığı da düşünülmektedir (Wen ve ark. 2004).





Şekil 2.5. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) veritabanının da mTOR sinyal yolağı.

PI3K/Akt/mTOR aktivasyonu tekrarlayan metabolik stres, hücre döngüsüne yeniden giriş ve otofaji inhibisyonu hem AH hem de kanser için ortak özelliktir (Majd ve ark. 2019) (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. Hücre döngüsü aktivasyonu ve otofaji inhibisyonu yoluyla AH gelişimi ve nörodejenerasyonda PI3K/Akt/mTOR rolü (Majd ve ark. 2019).

### **3.MATERYAL ve YÖNTEM**

#### **3.1.Verii Seçimi ve Diferansiyel Ekspresye İfade Edilen Gen Analizleri**

Bu tez çalışmasında kullanılan veri setleri National Center for Biotechnology Information Gene Expression Omnibus (NCBI-GEO) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) (Clough ve Barrett 2016) veri tabanından elde edilmiştir. Araştırmamızda herhangi bir insan/hayvan örneği kullanılmamıştır ve NCBI-GEO veri seti halka açık erişimi olduğu için çalışmamız etik kurul onayı gerektirmemektedir (Su ve ark. 2019).

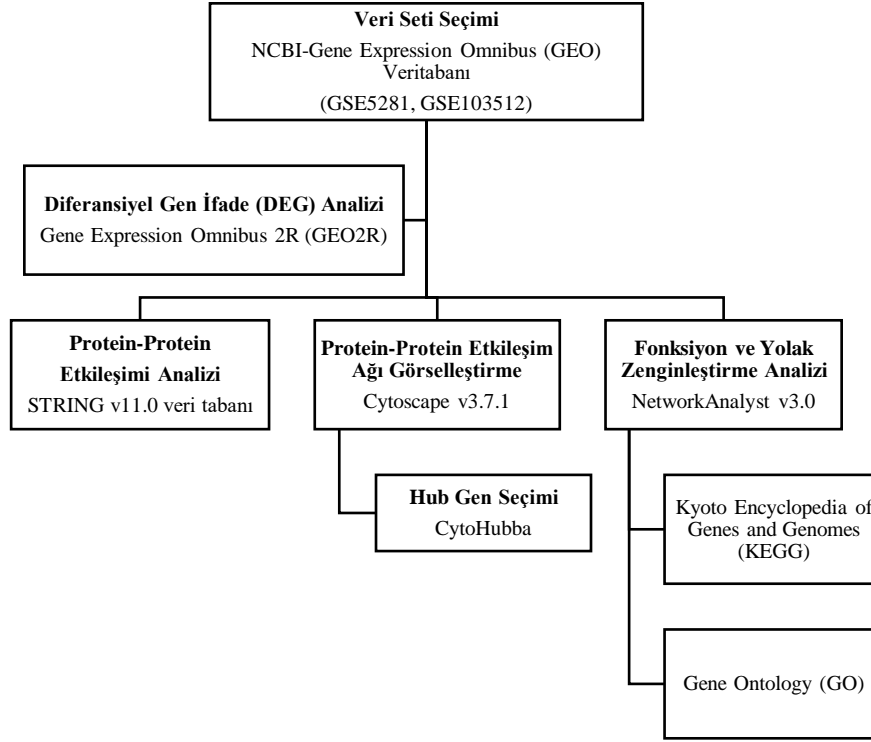
İlgili hastalıklarla ilişkili NCBI-GEO veri tabanına Şubat 2020'e kadar yüklenen veri setleri iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak incelenmiş ve çalışmaya uygun olanlar belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen veri setleri NCBI-GEO veri tabanının arama motorunda farklı filtreler kullanılarak taranmıştır. AH ile ilgili veri setlerini belirlemek için “(“alzheimer disease”[MeSH Terms] OR alzheimer disease [All Fields]) AND “Homo sapiens”[porgn] AND “Expression profiling by array”[Filter]” anahtar kelimeler kullanılarak 127 veri seti belirlenmiştir. Kanser veri setleri için ise “(“neoplasms”[MeSH Terms] OR cancer [All Fields]) AND “Homo sapiens”[porgn] AND “Expression profiling by array”[Filter]” filtresi uygulayarak 14 658 veri seti belirlenmiştir. Belirlenen veri setleri çeşitli kriterler üzerinden değerlendirilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Her iki hastalık içinde veri setini seçerken kullanılan kriterler: (i) doku örneği çalışılmış olması; (ii)vaka-kontrol çalışması; (iii) ilaç kullanılmama (iv) aynı mikroarray platformu ve kriterlere uymayan çalışmalar dışlanmıştır. Bunun sonucunda iki veri seti çalışmaya dahil edilmiş ve sonraki analizlerde kullanılmıştır. AH için kullanılan veri setinde (GSE5281) sadece beynin hipokampus bölgesinde çalışılmış 13 kontrol ve 10 hastalığa sahip bireylerden elde edilen dataları kullandık. Kanser için kullanılan veri setinde (GSE103512); meme kanseri (BC) için 10 kontrol-65 hasta, kolorektal kanser (CRC) için 12 kontrol-57 hasta, küçük hücre dışı akciğer kanseri (NCLC) için 9 kontrol-60 hasta ve prostat kanseri (PC) için 7 kontrol-60 hasta bireyler dahil edilerek çalışılan mikroarray dataları kullanıldı (Çizelge 3.1.).

**Çizelge 3.1.**Çalışmamızda kullanıp, analiz ettiğimiz GEO veri setleri.

Hastalık Adı	Veri Seti	Doku Tipi	Kontrol-Vaka Grubu		Metot	Platform
AH	GSE5281	Hipokampus	13 kontrol	10 AH	mRNA-array	Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array
BC	GSE103512	Meme Dokusu	10 kontrol	65 BC	mRNA-array	Affymetrix HT HG-U133+ PM Array Plate
CRC	GSE103512	Kolon Dokusu	12 kontrol	57 CRC	mRNA-array	Affymetrix HT HG-U133+ PM Array Plate
NCLC	GSE103512	Akciğer Dokusu	9 kontrol	60 NCLC	mRNA-array	Affymetrix HT HG-U133+ PM Array Plate
PC	GSE103512	Prostat Dokusu	7 kontrol	60 PC	mRNA-array	Affymetrix HT HG-U133+ PM Array Plate

AH: Alzheimer Hastalığı, BC: Meme Kanseri, CRC: Kolorektal Kanseri, NCLC: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri, PC: Prostat Kanseri

Veri setleri belirlendikten sonra diferansiyel olarak eksprese edilen genler (DEG'ler), R yazılımına ait limma paketi kullanılarak GEO2R (Gene Expression Omnibus 2R) platformunda analiz edildi (Mahi ve ark. 2019). Analiz edilen verilerde  $p$ -değeri $<0.05$ , düzeltilmiş  $p$ -değeri $<0.05$  [adjusted  $p$ -value (adj- $p$ )] ve  $\log_2FC \geq 1$ - $\log_2FC \leq -1$  [Fold change (Katlama değişikliği)] olan DEG'ler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Her iki veri seti kendi içinde analiz edilip istatistiksel olarak anlamlı DEG'ler belirlenerek daha sonra iki hastalık içinde belirlenmiş olan anlamlı DEG'leri karşılaştırarak ortak DEG'ler belirlendi. AH ve her kanser türü için anlamlı kabul ettiğimiz DEG'leri ait keşimleri gösteren Venn diyagramları Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) web yazılımı kullanarak oluşturuldu (Şekil 3.1.).



**Şekil 3.1.** Çalışmanın metodolojik yaklaşımı.

### 3.2. Protein Etkileşim Ağ Network Analizi ve Hub Gen Tanımlanması

İki hastalık içinde tespit edilen ortak DEG'lerin protein-protein etkileşimleri (PPE) Search Tool for the Retrieval Interacting Genes (STRING) v11.0 veri tabanı (<https://string-db.org/>) kullanılarak analiz edildi (Szklarczyk ve ark. 2019). STRING veri tabanında protein etkileşim ağı birleşik skor>0.4 seçilerek oluşturuldu. Oluşturulan protein etkileşim ağının görselleştirilmesi için Cytoscape v3.7.1 yazılımı kullanıldı ve ağın topolojik özellikleri Cytoscape uygulamasındaki CytoHubba eklentisi ile analiz edilerek PPE ağında en yüksek derecede etkileşime sahip genler hub olarak belirlendi. CytoHubba eklentisi, 12 farklı puanlama yöntemi kullanarak proteinlerin etkileşimlerini hesaplar ve hub genlerin de bu puanlamalara göre seçilmesine olanak sağlar (Chin ve ark. 2014). Yaptığımız çalışmada iki hastalık için ortak olarak tanımlanan “hub genler” topolojik analizde ağ düğüm derecesine göre en yüksek değere sahip ilk 5 gen olarak belirlenmiştir. Buna göre seçilen hub genlere ait proteinler protein etkileşim ağında en fazla etkileşime sahip olanlar hub moleküllerdir.

### 3.3.Ortak Diferansiyel Ekspres Edilen Genlerin Fonksiyonel Analizleri

İki veri setinde ortak DEG'lerin moleküler yolaklarda ve biyolojik süreçlerde kümelenmelerini ve fonksiyonlarını analiz etmek için NetworkAnalyst aracı kullanılmıştır (Xia ve ark. 2015). Buna göre fonksiyon zenginleştirme analizinde hipergeometrik teste göre  $p < 0.05$  olan Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi (KEGG) ve Gen Ontoloji (GO) terimleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gen Ontoloji (GO) (<http://www.geneontology.org/>) veri tabanı, çok çeşitli organizmalarda genlerin ve ürünlerinin deneysel çalışmalardan elde edilen fonksiyonel bilgilere göre sınıflandırarak biyomedikal araştırmalara kaynak oluşturmak amaçlı oluşturulmuş biyoinformatik bir araçtır. GO ontoloji terimleri, tüm organizmalar tarafından paylaşılan üç kilit biyolojik alanda [Moleküler fonksiyon (GO-MF), Biyolojik süreç (GO-BP) ve Hücrenel bileşen (GO-CC)] genlerin ve gen ürünlerinin tanımlanmasını sağlar. GO ontoloji terimleri ile yapılan GO zenginleştirme analizi, gen ve proteinlerin moleküler süreçlerde işlevlerini araştırmak için yaygın olarak kullanılır. KEGG (<https://www.genome.jp/kegg/>) ise genlerin ve etkileşimlerinin moleküler düzeyde fonksiyonlarını çeşitli veri tabanlarını entegre ederek araştırmamızı sağlar ve hücrenel yolaklarda kategorize edilmesine imkan sağlar.

## 4. BULGULAR (BULGULAR ve TARTIŞMA)

### 4.1. DEG Analizleri ve Ortak DEG'lerin Tanımlanması

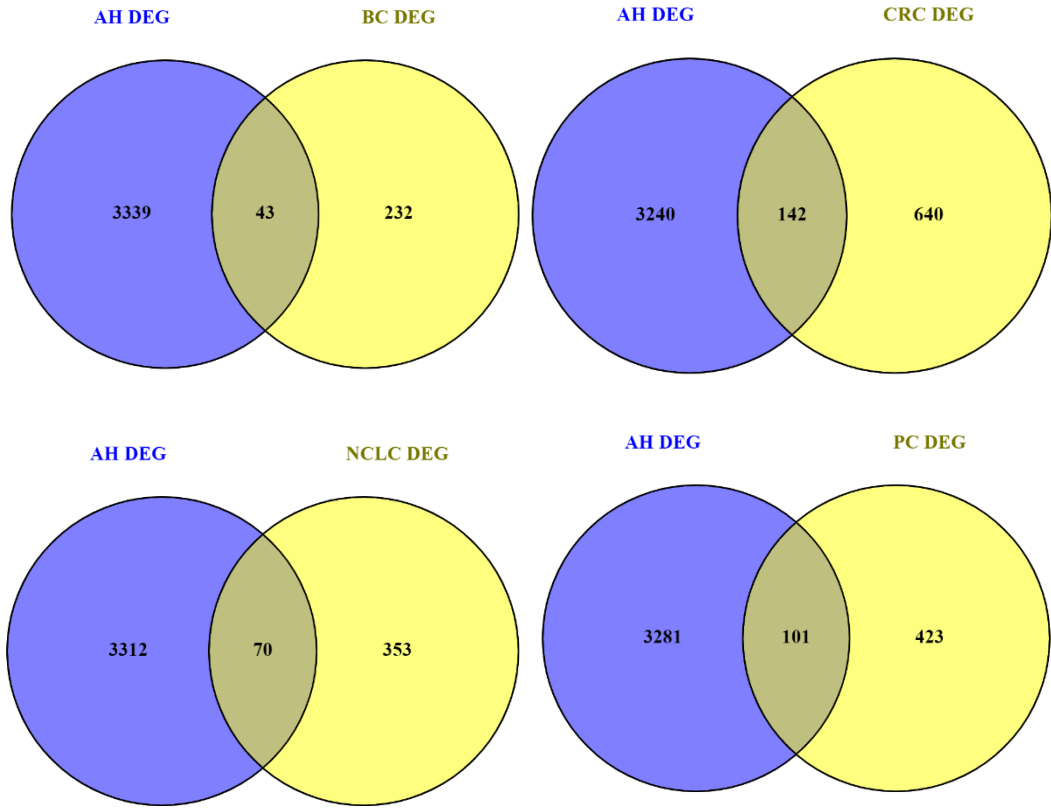
Çalışmamızda kullandığımız GSE5281 ve GSE103512 veri setlerindeki mikroarray datalarının analizi sonucunda AH'de 54 675 prob içinden 3382 DEG ve kanser veri setindeki 54 715 prob içinden BC 275, CRC 782, NCLC 423 ve PC için 524 DEG ( $p < 0.05$ ,  $\log_2FC > 1$  veya  $\log_2FC < -1$ ,  $\text{adj } p < 0.05$ ) tespit edildi (Çizelge 4.1.). Tespit edilen DEG'ler Çizelge 4.2.'de gösterildiği gibi AH ve kanser türleri için ayrı ayrı karşılaştırarak AH-BC için 43, AH-CRC 142, AH-NCLC 70 ve AH-PC için 101 ortak DEG tanımlandı (Şekil 4.1.). Veri setlerinde tespit edilen ortak DEG'ler daha detaylı incelendiğinde AH ve 4 kanser türü için 5 genin 5 veri seti için ortak DEG ( $p < 0.05$ ,  $\log_2FC > 1$  veya  $\log_2FC < -1$ ,  $\text{adj } p < 0.05$ ) olduğu gözlemlendi (Şekil 4.2.).

**Çizelge 4.1.** AH ve kanser türleri için mikroarray analizi.

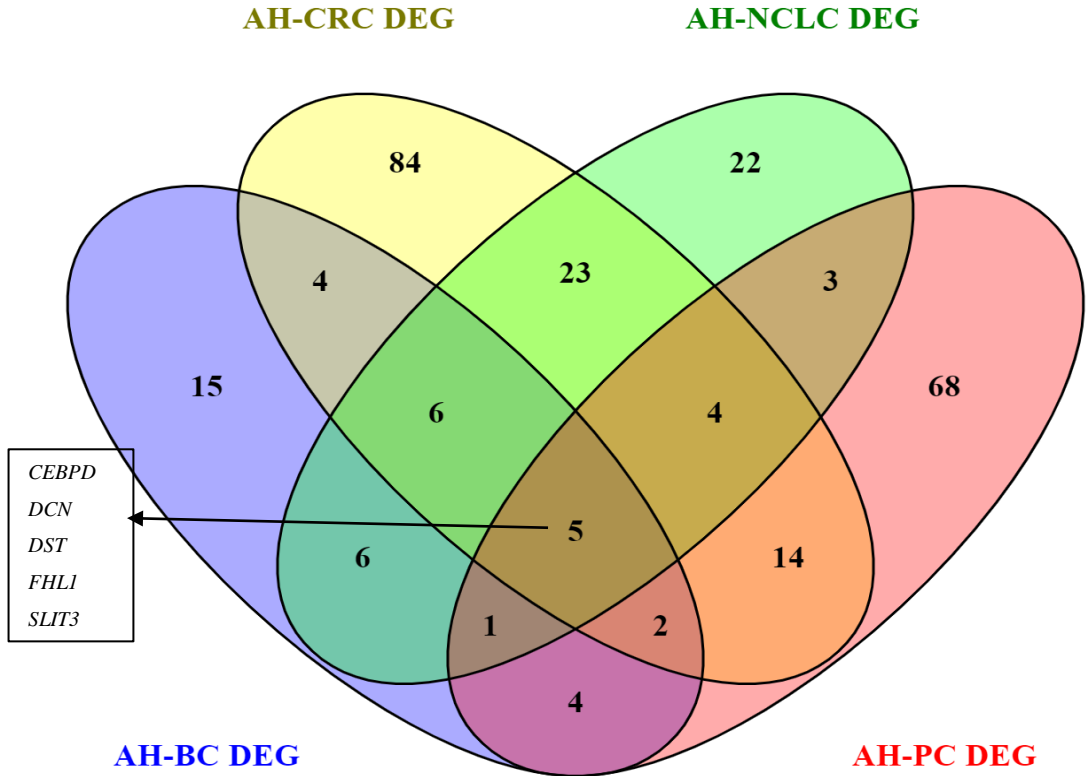
	Adj $p < 0.05$ , FC < -1, FC > 1)		
	Toplam prob	Ham DEG sayısı (Kodlanan transkript)	DEG*
AH	54 675	4114	3382
CRC	54 715	1103	782
BC	54 715	417	275
NCLC	54 715	608	423
PC	54 715	757	524

AH: Alzheimer Hastalığı, BC: Meme Kanseri, CRC: Kolorektal Kanseri, NCLC: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri, PC: Prostat Kanseri  
\* Analize alınan DEG sayısı: Arrayde duplike problemlerin kalite kontrol aşamasından sonraki sayısı

Venny veri tabanı ile oluşturduğumuz DEG'lerin ve ortak DEG'lerin venn diyagramını Şekil 4.1.'de göstermektedir.



**Şekil 4.1.** Veri setlerinde tespit edilen DEG'lerin ve ortak DEG'lerin Venn diyagramları ile gösterilmesi.



**Şekil 4.2.** Veri setlerinde tespit edilen DEG'lerin gösterildiği venn diyagramı.

Bu analizin sonucunda AH+(yukarı-regüle)/BC-(aşağı-regüle) 1, AH-/BC+ 26, AH-/BC- 12, AH+/BC+ 4, AH+/CRC- 25, AH-/CRC+ 83, AH-/CRC- 19, AH+/CRC+ 15, AH+/NCLC- 3, AH-/NCLC+ 49, AH-/NCLC- 6, AH+/NCLC+ 12, AH+/PC- 9, AH-/PC+ 39, AH-/PC- 31, AH+/BC+ 22 ortak DEG tespit edildi.

#### 4.2. Protein-Protein Etkileşim Ağının Kurulması

Ortak DEG'lerin PPE analizi STRING veri tabanında yapılarak her veri kümesi için istatistiksel olarak anlamlı PPE ağı kuruldu. AH-BC ( $p=4,73E-04$ ), AH-CRC ( $p=1,11E-08$ ), AH-NCLC ( $p=4,26E-09$ ), AH-PC ( $p=1,78E-06$ ) PPE değerleri bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı PPE ağı kuruldu. Ağ görüntülenmesi için Cytoscape uygulamasının



CytoHubba eklentisini kullandık. CytoHubba'daki 12 (Betweenness, BottleNeck, Closeness, ClusteringCoefficient, Degree, DMNC, EcCentricity, EPC, MCC, MNC, Radiality, Stress) topolojik terimlerindeki dereceye göre hub gen seçimi yapıldı, aynı dereceye sahip olan genler için MCC topolojik terimi kullanarak en yüksek degree+MCC' ye göre 5 gen hub gen belirlendi. Bu hub genler AH-BC için *EGFR*, *JUN*, *ERBB3*, *DCN*, *EGR1* (Çizelge 4.2.), AH-CRC için *SOX9*, *ENO1*, *DICER1*, *CCT2*, *RAN* (Çizelge 4.3.), AH-NCLC için *THBS1*, *EGR1*, *HSP90B1*, *CLU*, *JUN* (Çizelge 4.4.) ve AH-PC için *VEGFA*, *UBE2I*, *SOX9*, *HSP90B1*, *CLU* (Çizelge 4.5.) belirtilen kriterlere göre bulunmuştur. Bu hub genlerin farklı veri kümelerinde regülasyonları incelediğimizde bazılarının AH ve kanser türlerinde aynı yönde regüle olduğu bazılarının negatif yönde regülasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, 5 hub genin de birden fazla kanser türü ve AH arasındaki ilişkide hub olabileceği gözlemlendi, (Çizelge 4.6.) bu genler *JUN*, *EGR1*, *SOX9*, *HSP90B1*, *CLU*'dur. Hub genlerin AH ve tüm kanser türlerinde regülasyon yönleri çizelge 4.6.'de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.2.** AH-BC ortak DEG'lerinin PPE ağında en yüksek ağ düğüm derecesine sahip 5 hub gen (Ağ düğüm derecesi $\geq$ 4).

Gen	Betweenness	BottleNeck	Closeness	Clustering Coefficient	Degree	DMNC	EcCentricity	EPC	MCC	MNC	Radiality	Stress
<i>EGFR</i>	128	15	12	0,18	10	0,4	0,4	8	24	6	3,6	144
<i>JUN</i>	28	2	9,5	0,5	6	0,4	0,3	8	19	5	3,1	38
<i>ERBB3</i>	13	6	9	0,6	5	0,4	0,3	8	14	5	3,2	26
<i>DCN</i>	50	3	9	0,2	4	0,3	0,3	7	4	2	3,1	66
<i>EGR1</i>	0,7	1	8,5	0,9	4	0,5	0,3	8	12	4	3	2

**Çizelge 4.3.** AH-CRC ortak DEG'lerinin PPE ağında en yüksek ağ düğüm derecesine sahip 5 hub gen (Ağ düğüm derecesi $\geq$ 9).

Gen	Betweenness	BottleNeck	Closeness	Clustering Coefficient	Degree	DMNC	EcCentricity	EPC	MCC	MNC	Radiality	Stress
<i>SOX9</i>	2826	48	50	0,08	14	0,2	0,2	30	20	7	6	6146
<i>ENO1</i>	595	5	44	0,3	12	0,4	0,1	30	69	11	5,8	2188
<i>DICER1</i>	1245	15	45	0,1	11	0,3	0,2	29,5	17	6	6	3262
<i>CCT2</i>	396	4	41,5	0,3	10	0,2	0,1	29.	30	10	5,6	1306
<i>RAN</i>	394	2	41,7	0,4	9	0,4	0,1	28,5	33	8	5,7	1488

**Çizelge 4.4.** AH-NCLC ortak DEG'lerinin PPE ağında en yüksek ağ düğüm derecesine sahip 5 hub gen (Ağ düğüm derecesi $\geq$ 6).

Gen	Betweenness	BottleNeck	Closeness	Clustering Coefficient	Degree	DMNC	EcCentricity	EPC	MCC	MNC	Radiality	Stress
<i>THBS1</i>	293	19	17	0,25	9	0,4	0,15	15,4	23	6	4	470
<i>EGR1</i>	181	9	15	0,15	7	0,3	0,12	13,8	9	4	3,7	278
<i>HSP90B1</i>	181	6	14	0,47	6	0,3	0,15	13,7	16	6	3,7	312
<i>CLU</i>	173	9	15	0,33	6	0,5	0,15	15	14	4	3,8	268
<i>JUN</i>	169	9	15	0,27	6	0,3	0,12	14	8	4	3,8	296

**Çizelge 4.5.** AH-PC ortak DEG'lerinin PPE ağında en yüksek ağ düğüm derecesine sahip 5 hub gen (Ağ düğüm derecesi $\geq$ 5).

Gen	Betweenness	BottleNeck	Closeness	Clustering Coefficient	Degree	DMNC	EcCentricity	EPC	MCC	MNC	Radiality	Stress
<i>VEGFA</i>	1156	42	28	0,05	16	0,28	0,2	18,5	20	4	6	1616
<i>UBE21</i>	421	8	21	0,09	7	0,31	0,2	16	8	3	5	720
<i>SOX9</i>	280	6	21,3	0,2	6	0,31	0,1	16	7	3	5	442
<i>HSP90B1</i>	331	8	22	0,2	6	0,31	0,2	16,8	7	3	6	568
<i>CLU</i>	168	2	20,2	0,2	5	0,31	0,1	14,8	6	3	5	330

**Çizelge 4.6.** Analiz sonucu elde edilen ortak hub genlerin regülasyon yönleri.

GEN	AH	BC	CRC	NCLC	PC
<i>EGFR</i>	-	+			
<i>JUN</i>	-	+		+	
<i>ERBB3</i>	-	-			
<i>DCN</i>	-	+			
<i>EGR1</i>	+	+		+	
<i>SOX9</i>	-		-		+
<i>ENO1</i>	+		-		
<i>DICER1</i>	-		+		
<i>CCT2</i>	+		-		
<i>RAN</i>	+		-		
<i>THBS1</i>	-			+	
<i>HSP90B1</i>	-			+	-
<i>CLU</i>	+			+	-
<i>VEGFA</i>	-				+
<i>UBE21</i>	-				-

+: yukarı regüle, -: aşağı regüle

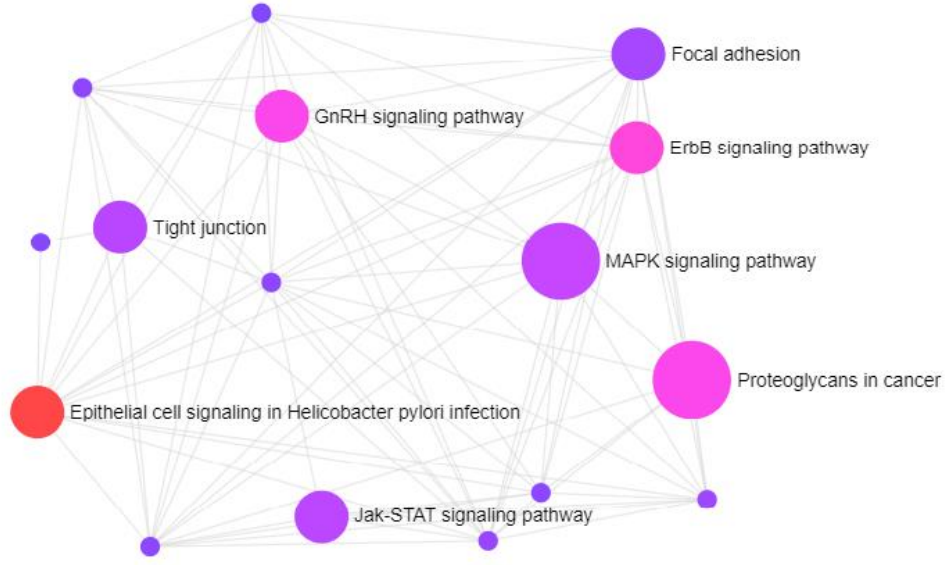
### 4.3. DEG'lerin Moleküler Yolaklarda ve Biyolojik Süreçlerde Zenginleştirilmesi

#### 4.3.1. KEGG yolak zenginleştirme analizi

Ortak DEG'leri için en anlamlı KEGG terimi AH-BC için “*Helicobacter pylori* enfeksiyonunda epitelyal hücre sinyalizasyonu” ( $p=7,71E-04$ ) olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı ilk 10 KEGG terimi Çizelge 4.7.’de ve tüm istatistiksel olarak anlamlı KEGG terimleri de Şekil 4.3.’de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.7.** AH-BC için ortak DEG'lerin kümelendikleri en anlamlı 10 KEGG terimi ( $p<0.05$ ).

KEGG	Pathway	Total	Expected	Hits	P-Value	FDR	Genler
hsa05120	Epithelial cell signaling in Helicobacter pylori infection	68	0,185	3	7,71E-04	0,152	EGFR, F11R, JUN
hsa04012	ErbB signaling pathway	85	0,231	3	1,48E-03	0,152	EGFR, JUN, ERBB3
hsa05205	Proteoglycans in cancer	201	0,546	4	1,87E-03	0,152	EGFR, ERBB3, CAV2, DCN
hsa04912	GnRH signaling pathway	93	0,252	3	1,91E-03	0,152	EGFR, JUN, EGR1
hsa04010	MAPK signaling pathway	295	0,801	4	7,42E-03	0,471	EGFR, JUN, ERBB3, NTRK2
hsa4630	Jak-STAT signaling pathway	162	0,44	3	9,08E-03	0,471	EGFR, FHL1, LIFR
hsa04530	Tight junction	170	0,461	3	1,04E-02	0,471	F11R, JUN, CLDN11
hsa04510	Focal adhesion	199	0,54	3	1,58E-02	0,63	EGFR, JUN, CAV2
hsa01521	EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	79	0,214	2	1,91E-02	0,673	EGFR, ERBB3
hsa05210	Colorectal cancer	86	0,233	2	2,24E-02	0,673	EGFR, JUN



**Şekil 4.3.** AH-BC için ortak DEG'lerin kümелendikleri KEGG yolaak terimleri ( $p<0.05$ ). Dairenin büyüklüğü ilgili yolağın anlamlılık derecesiyle doğru orantılıdır. Kırmızı daire en anlamlı yolağı gösterir.

AH-CRC için “Kanserde proteoglikanlar” ( $p=5,89E-05$ ) anlamlı en anlamlı KEGG terimi olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı ilk 10 KEGG terimi Çizelge 4.8.’de ve tüm istatistiksel olarak anlamlı KEGG terimleri de Şekil 4.4.’de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.8.** AH-CRC için ortak DEG'lerin kümелendikleri en anlamlı 10 KEGG terimi ( $p<0.05$ ).

KEGG	Pathway	Total	Expected	Hits	P-Value	FDR	Genler
hsa05205	Proteoglycans in cancer	201	1,77	9	5,89E-05	0,0187	<i>AKT3, DCN, FGFR1, IGF2, ITPRI, MET, PPP1R12B, PRKACB, THBS1</i>
hsa05020	Prion diseases	35	0,308	4	2,33E-04	0,037	<i>PRKACB, CCL5, EGRI, FYN</i>
hsa04520	Adherens junction	72	0,633	5	4,01E-04	0,0425	<i>FGFR1, MET, FYN, LMO7, SORBS1</i>
hsa04611	Platelet activation	124	1,09	6	7,30E-04	0,058	<i>AKT3, ITPRI, PRKACB, FYN, COL1A1, FCGR2A</i>
hsa04371	Apelin signaling pathway	137	1,12	6	1,23E-03	0,0781	<i>AKT3, ITPRI, PRKACB, EGRI, MEF2C, SLC8A1</i>
hsa05230	Central carbon metabolism in cancer	65	0,571	4	2,47E-03	0,129	<i>AKT3, FGFR1, MET, SLC2A1</i>
hsa04725	Cholinergic synapse	112	0,984	5	2,93E-03	0,129	<i>AKT3, ITPRI, PRKACB, FYN, GNAO1</i>
hsa04022	cGMP-PKG signaling pathway	166	1,46	6	3,25E-03	0,129	<i>AKT3, ITPRI, MEF2C, SLC8A1, ATP2B4, PDE5A</i>
hsa04621	NOD-like receptor signaling pathway	178	1,56	6	4,58E-03	0,162	<i>ITPRI, CCL5, CXCLI, GBP1, IFI16, TXN</i>
hsa04380	Osteoclast differentiation	128	1,12	5	5,20E-03	0,165	<i>AKT3, FYN, FCGR2A, FCGR2C, JUND</i>

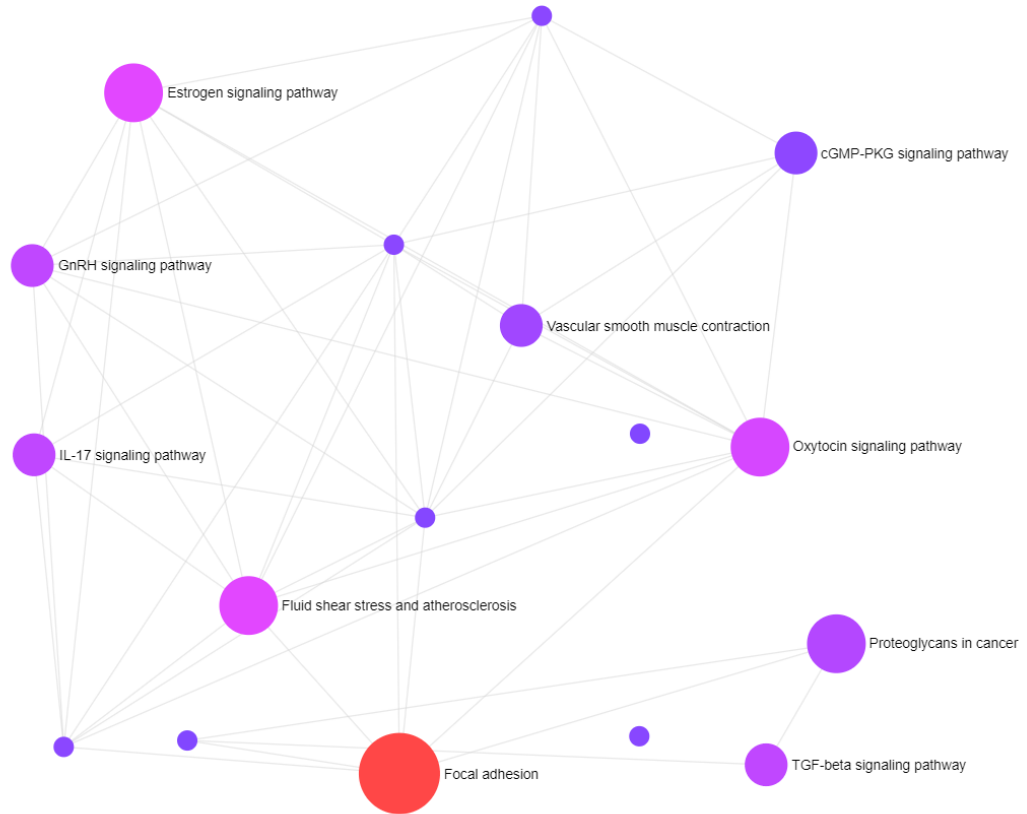


**Şekil 4.4.** AH-CRC için ortak DEG'lerin kümelendikleri KEGG yolak terimleri ( $p < 0.05$ ). Dairenin büyüklüğü ilgili yolağın anlamlılık derecesiyle doğru orantılıdır. Kırmızı daire en anlamlı yolağı gösterir.

AH-NCLC ortak DEG'leri için en anlamlı KEGG terimi "Fokal adezyon" ( $p = 1,39E-04$ ) olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı ilk 10 KEGG terimi Çizelge 4.9.'de ve tüm istatistiksel olarak anlamlı KEGG terimleri de Şekil 4.5.'de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.9.** AH-NCLC için ortak DEG'lerin kümелendikleri en anlamlı 10 KEGG terimi ( $p < 0.05$ ).

KEGG	Pathway	Total	Expected	Hits	P-Value	FDR	Genler
hsa04510	Focal adhesion	199	0,823	6	1,39E-04	0,0443	<i>CAV2, ITGA8, JUN, PPP1R12B, RASGRF1, THBS1</i>
hsa04915	Estrogen signaling pathway	138	0,571	4	2,36E-03	0,257	<i>JUN, CALM1, HSP90B1, RARA</i>
hsa05418	Fluid shear stress and atherosclerosis	139	0,575	4	2,43E-03	0,257	<i>CAV2, JUN, CALM1, HSP90B1</i>
hsa04921	Oxytocin signaling pathway	153	0,633	4	3,44E-03	0,273	<i>JUN, PPP1R12B, CALM1, GUCY1A2</i>
hsa04350	TGF-beta signaling pathway	92	0,381	3	6,29E-03	0,294	<i>THBS1, DCN, ID2</i>
hsa04657	IL-17 signaling pathway	93	0,385	3	6,48E-03	0,294	<i>JUN, HSP90B1, JUND</i>
hsa04912	GnRH signaling pathway	93	0,385	3	6,48E-03	0,294	<i>JUN, CALM1, EGRI</i>
hsa05205	Proteoglycans in cancer	201	0,831	4	8,99E-03	0,358	<i>CAV2, PPP1R12B, THBS1, DCN</i>
hsa04270	Vascular smooth muscle contraction	132	0,546	3	1,68E-02	0,593	<i>PPP1R12B, CALM1, GUCY1A2</i>
hsa04022	cGMP-PKG signaling pathway	166	0,687	3	3,05E-02	0,801	<i>CALM1, GUCY1A2, PDE5A</i>



**Şekil 4.5.** AH-NCLC için ortak DEG'lerin kümелendikleri KEGG yolaç terimleri ( $p < 0.05$ ). Dairenin büyüklüğü ilgili yolaçın anlamlılık derecesiyle doğru orantılıdır. Kırmızı daire en anlamlı yolağı gösterir.

AH-PC için ise anlamlı olarak en anlamlı KEGG terimi “Doymamış yağ asitlerinin biyosentezi” ( $p=6,66E-04$ )’dir. İstatistiksel olarak anlamlı ilk 10 KEGG terimi Çizelge 4.10.’da ve tüm istatistiksel olarak anlamlı KEGG terimleri de Şekil 4.6’da gösterilmiştir.

**Çizelge 4.10.** AH-PC için ortak DEG'lerin kümелendikleri en anlamlı 10 KEGG terimi ( $p<0.05$ ).

KEGG	Pathway	Total	Expected	Hits	P-Value	FDR	Genler
hsa01040	Biosynthesis of unsaturated fatty acids	27	0,174	3	6,66E-04	0,212	<i>ELOVL5, HACD2, SCD</i>
hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	354	2,29	8	1,76E-03	0,251	<i>ERBB3, HSP90B1, IGF2, ITGA8, ITGB8, LAMB1, NTRK2, VEGFA</i>
hsa04514	Cell adhesion molecules (CAMs)	146	0,944	5	2,39E-03	0,251	<i>ITGA8, ITGB8, CNTN1, CNTNAP2, NECTIN2</i>
hsa04961	Endocrine and other factor-regulated calcium reabsorption	48	0,31	3	3,58E-03	0,251	<i>ATP1B1, KLK2, SLC8A1</i>
hsa00330	Arginine and proline metabolism	50	0,323	3	4,02E-03	0,251	<i>AMD1, SAT1, SMS</i>
hsa01212	Fatty acid metabolism	53	0,343	3	4,74E-03	0,251	<i>ELOVL5, HACD2, SCD</i>
hsa04964	Proximal tubule bicarbonate reclamation	23	0,149	2	9,50E-03	0,431	<i>ATP1B1, GLUD1</i>
hsa05412	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC)	72	0,465	3	1,11E-02	0,44	<i>ITGA8, ITGB8, SLC8A1</i>
hsa00062	Fatty acid elongation	27	0,174	2	1,30E-02	0,458	<i>ELOVL5, HACD2</i>
hsa04512	ECM-receptor interaction	82	0,53	3	1,57E-02	0,5	<i>ITGA8, ITGB8, LAMB1</i>



**Şekil 4.6.** AH-PC için ortak DEG'lerin kümelendikleri KEGG yolak terimleri ( $p < 0.05$ ). Dairenin büyüklüğü ilgili yolağın anlamlılık derecesiyle doğru orantılıdır. Kırmızı daire en anlamlı yolağı gösterir.

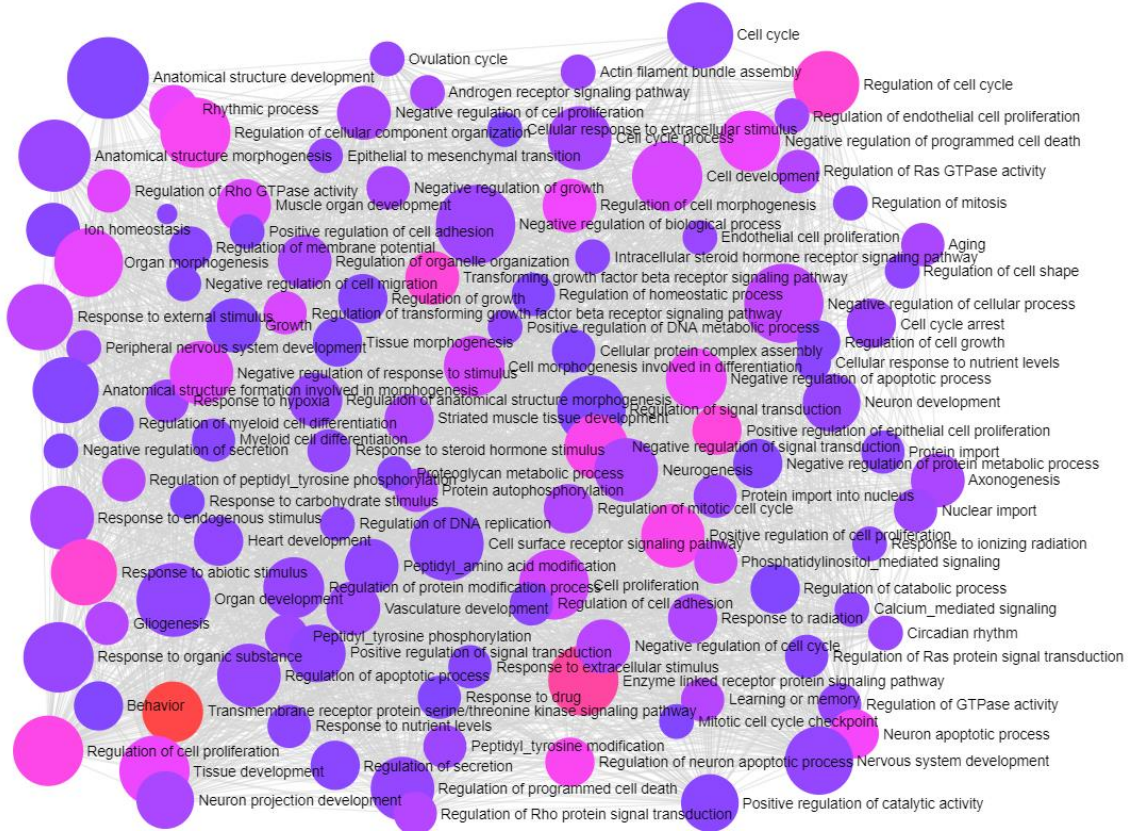
### 4.3.2 GO yolak zenginleştirme analizi

GO zenginleştirme analizi sonucunda moleküler fonksiyonlar ve biyolojik süreçlere göre ortak DEG'lerin GO-BP'de en anlamlı terimi AH-BC için "Transmembran reseptör protein serin/treonin kinaz sinyal yolu" ( $p = 2,39E-05$ ) olarak bulundu. GO-BP terimleri ile ilişkili anlamlı ilk 10 Çizelge 4.11. ve istatistiksel olarak anlamlı tüm terimler Şekil 4.7.'de verilmiştir.



**Çizelge 4.11.** AH-BC için ortak DEG'lerin kümelendikleri biyolojik süreçlerle ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ( $p < 0.05$ ).

GO Terimi	Pathway	Total	Expected	Hits	P-Value	FDR	Genler
GO:0007178	Transmembrane receptor protein serine/threonine kinase signaling pathway	388	0,896	7	2,39E-05	0,0162	<i>CAV2, EGRI, JUN, SFRP1, TGFB3, F11R, PMEPA1</i>
GO:0007167	Enzyme linked receptor protein signaling pathway	1180	2,71	11	3,94E-05	0,0162	<i>CAV2, EGRI, JUN, SFRP1, TGFB3, F11R, PMEPA1, EGFR, ERBB3, LIFR, NTRK2</i>
GO:0009628	Response to abiotic stimulus	876	2,02	9	1,19E-04	0,0219	<i>EGRI, JUN, SFRP1, TGFB3, EGFR, NTRK2, COL11A1, DCN, STRBP</i>
GO:0051726	Regulation of cell cycle	886	2,05	9	1,30E-04	0,0219	<i>CAV2, JUN, SFRP1, EGFR, DST, FHL1, MUC1, GAS7, UBE2C</i>
GO:0007179	Transforming growth factor beta receptor signaling pathway	221	0,51	5	1,41E-04	0,0219	<i>CAV2, JUN, TGFB3, F11R, PMEPA1</i>
GO:0050679	Positive regulation of epithelial cell proliferation	120	0,277	4	1,60E-04	0,0219	<i>CAV2, JUN, SFRP1, EGFR</i>
GO:0042127	Regulation of cell proliferation	1430	3,3	11	2,32E-04	0,0271	<i>CAV2, EGRI, JUN, SFRP1, TGFB3, EGFR, ERBB3, LIFR, NTRK2, SLIT3, GPAM</i>
GO:0008284	Positive regulation of cell proliferation	786	1,82	8	3,29E-04	0,0306	<i>CAV2, EGRI, JUN, SFRP1, EGFR, LIFR, NTRK2, GPAM</i>
GO:0009968	Negative regulation of signal transduction	790	1,82	8	3,40E-04	0,0306	<i>CAV2, EGRI, SFRP1, TGFB3, PMEPA1, EGFR, ERBB3, SLIT3</i>
GO:0043523	Regulation of neuron apoptotic process	150	0,346	4	3,77E-04	0,0306	<i>EGRI, JUN, ERBB3, NTRK2</i>

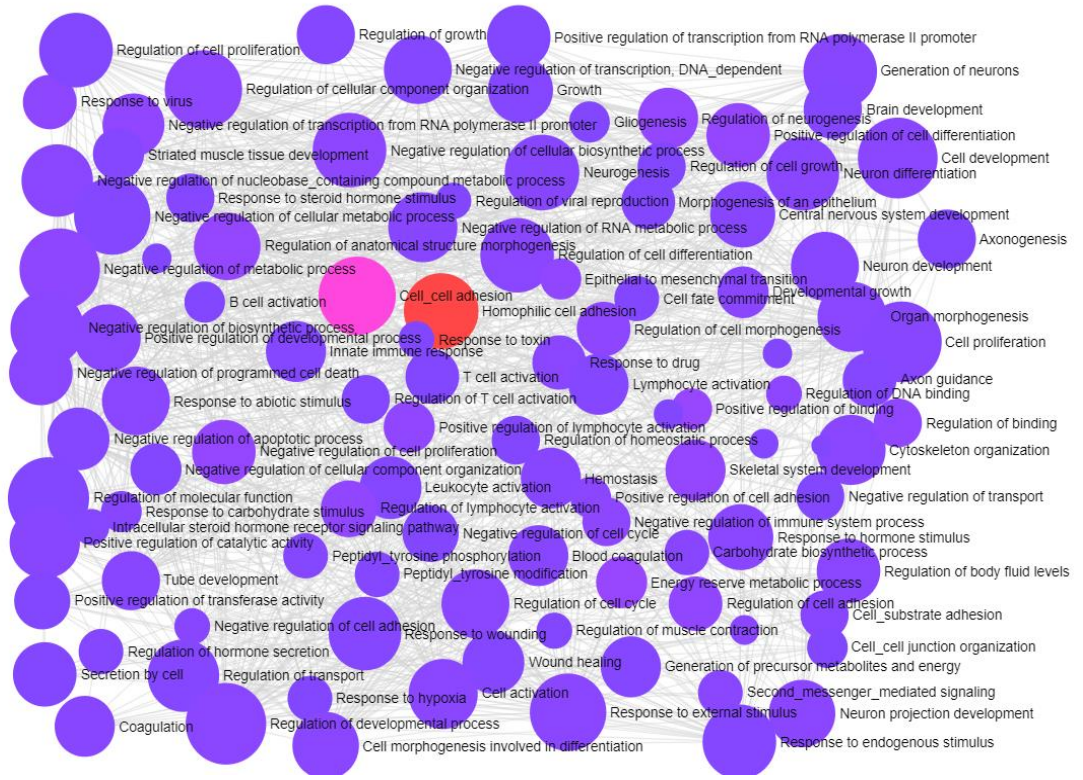


**Şekil 4.7.** AH-BC için ortak DEG'lerin kümelandıkları GO biyolojik süreçler ( $p < 0.05$ ). Dairenin büyüklüğü ilgili yolağın anlamlılık derecesiyle doğru orantılıdır. Kırmızı daire en anlamlı yolağı gösterir.

AH-CRC için anlamlı GO-BP terimi “Homofilik hücre adezyonu” ( $p = 9,52E-22$ )’dur. GO-BP terimleri ile ilişkili anlamlı ilk 10 Çizelge 4.12. ve istatistiksel olarak anlamlı tüm terimler Şekil 4.8.’de verilmiştir.

**Çizelge 4.12.** AH-CRC için ortak DEG'lerin kümelendikleri biyolojik süreçlerle ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ( $p < 0.05$ ).

GO Terimi	Pathway	Total	Expected	Hits	P-Value	FDR	Genler
GO:0007156	Homophilic cell adhesion	139	1,41	23	9,52E-22	7,80E-19	<i>L1CAM, PCDHGC3, PCDHGB4, PCDHGA8, PCDHGA12, PCDHGC5, PCDHGC4, PCDHGB7, PCDHGB6, PCDHGB5, PCDHGB3, PCDHGB2, PCDHGB1, PCDHGA11, PCDHGA10, PCDHGA9, PCDHGA7, PCDHGA6, PCDHGA5, PCDHGA4, PCDHGA3, PCDHGA2, PCDHGA1</i>
GO:0098609	Cell-cell adhesion	461	4,68	26	8,63E-13	3,54E-10	<i>L1CAM, PCDHGC3, PCDHGB4, PCDHGA8, PCDHGA12, PCDHGC5, PCDHGC4, PCDHGB7, PCDHGB6, PCDHGB5, PCDHGB3, PCDHGB2, PCDHGB1, PCDHGA11, PCDHGA10, PCDHGA9, PCDHGA7, PCDHGA6, PCDHGA5, PCDHGA4, PCDHGA3, PCDHGA2, PCDHGA1, CYP1B1, CCL5, SOX9</i>
GO:0006112	Energy reserve metabolic process	199	2,02	8	9,63E-04	0,195	<i>IGF2, ITPR1, MARCKS, PRKACB, SLC2A1, VAMP2, TKT, SORBS1</i>
GO:0051099	Positive regulation of binding	79	0,802	5	1,24E-03	0,195	<i>MEF2C, NME1, RAN, THBS1, TXN</i>
GO:0050767	Regulation of neurogenesis	444	4,51	12	1,90E-03	0,195	<i>SOX9, MEF2C, NME1, FGFR1, FYN, MAP1B, PBX1, PTPRO, SOX10, TCF4, DICER1, SEMA6A</i>
GO:0045597	Positive regulation of cell differentiation	571	5,79	14	2,01E-03	0,195	<i>SOX9, MEF2C, FGFR1, MAP1B, SOX10, TCF4, DICER1, COL1A1, JUND, SFRP1, TGFB11, AXIN2, PDE5A, IKZF1</i>
GO:0022603	Regulation of anatomical structure morphogenesis	702	7,12	16	2,04E-03	0,195	<i>SOX9, THBS1, FGFR1, FYN, MAP1B, PTPRO, DICER1, COL1A1, SFRP1, TGFB11, AXIN2, CH13L1, MET, NFIB, GAS7, EPB41L3</i>
GO:0001501	Skeletal system development	459	4,66	12	2,49E-03	0,195	<i>SOX9, IGF2, MEF2C, THBS1, FGFR1, PBX1, COL1A1, SFRP1, AXIN2, CH13L1, NFIB, TRPS1</i>
GO:0008285	Negative regulation of cell proliferation	585	5,94	14	2,51E-03	0,195	<i>SOX9, NME1, THBS1, DICER1, SFRP1, TGFB11, AXIN2, PDE5A, NFIB, BCL6, CXCL1, NPM1, S100A11, SLIT3</i>
GO:0001837	Epithelial to mesenchymal transition	96	0,974	5	2,93E-03	0,195	<i>SOX9, COL1A1, SFRP1, TGFB11, AXIN2</i>

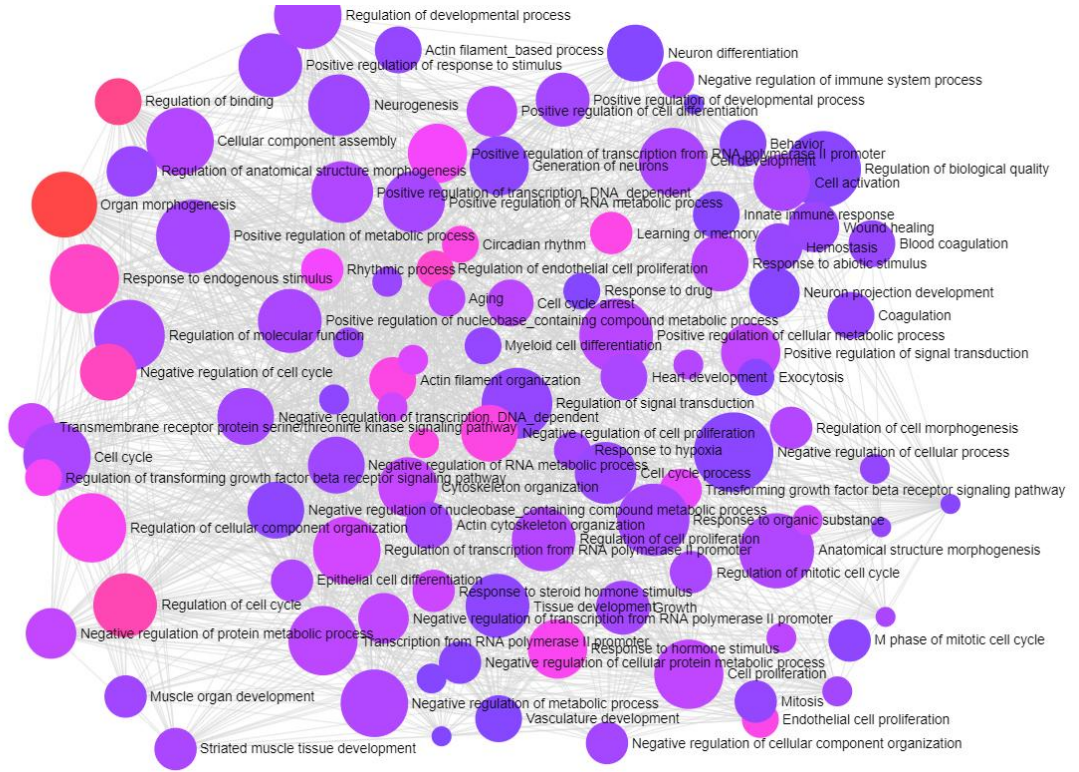


**Şekil 4.8.**AH-CRC için ortak DEG'lerin kümelandıkları GO biyolojik süreçler ( $p < 0.05$ ). Dairenin büyüklüğü ilgili yolağın anlamlılık derecesiyle doğru orantılıdır. Kırmızı daire en anlamlı yolağı gösterir.

AH-NCLC ortak DEG'leri için en anlamlı GO-BP terimi "Organ morfogenezi" ( $p = 8,55E-05$ )'dir. GO-BP terimleri ile ilişkili anlamlı ilk 10 Çizelge 4.13. ve istatistiksel olarak anlamlı tüm terimler Şekil 4.9.'de verilmiştir.

**Çizelge 4.13.** AH-NCLC için ortak DEG'lerin kümелendikleri biyolojik süreçlerle ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ( $p < 0.05$ ).

GO Terimi	Pathway	Total	Expected	Hits	P-Value	FDR	Genler
GO:0009887	Organ morphogenesis	966	3,85	13	8,55E-05	0,035	<i>DCN, FHL1, ID2, JUN, MKI67, NFIB, RARA, SFTPB, SLIT3, TGFBR3, THBS1, ITGA8, SHANK3</i>
GO:0051098	Regulation of binding	189	0,754	6	1,03E-04	0,035	<i>ID2, JUN, NFIB, RARA, TGFBR3, THBS1</i>
GO:0051726	Regulation of cell cycle	886	3,53	12	1,59E-04	0,035	<i>FHL1, ID2, JUN, RARA, THBS1, DST, BUB1, CAV2, NR2F2, GAS7, UBE2C, LATS2</i>
GO:0045786	Negative regulation of cell cycle	520	2,07	9	1,98E-04	0,035	<i>FHL1, ID2, THBS1, DST, BUB1, NR2F2, GAS7, UBE2C, LATS2</i>
GO:0009719	Response to endogenous stimulus	1360	5,44	15	2,15E-04	0,035	<i>JUN, RARA, SLIT3, TGFBR3, THBS1, ITGA8, CAV2, NR2F2, LATS2, KLF9, EGRI, JUND, HSP90B1, SORBS1, DUOX1</i>
GO:0001936	Regulation of endothelial cell proliferation	79	0,315	4	2,74E-04	0,035	<i>JUN, THBS1, CAV2, NR2F2</i>
GO:0043392	Negative regulation of DNA binding	37	0,148	3	4,25E-04	0,035	<i>ID2, JUN, NFIB</i>
GO:0007015	Actin filament organization	250	0,997	6	4,65E-04	0,035	<i>GAS7, HSP90B1, SORBS1, ALDOA, NEDD9, PDLIM3</i>
GO:0007623	Circadian rhythm	91	0,363	4	4,70E-04	0,035	<i>ID2, JUN, EGRI, JUND</i>
GO:0008285	Negative regulation of cell proliferation	585	2,33	9	4,72E-04	0,035	<i>ID2, JUN, NFIB, SLIT3, TGFBR3, THBS1, CAV2, NR2F2, PDE5A</i>

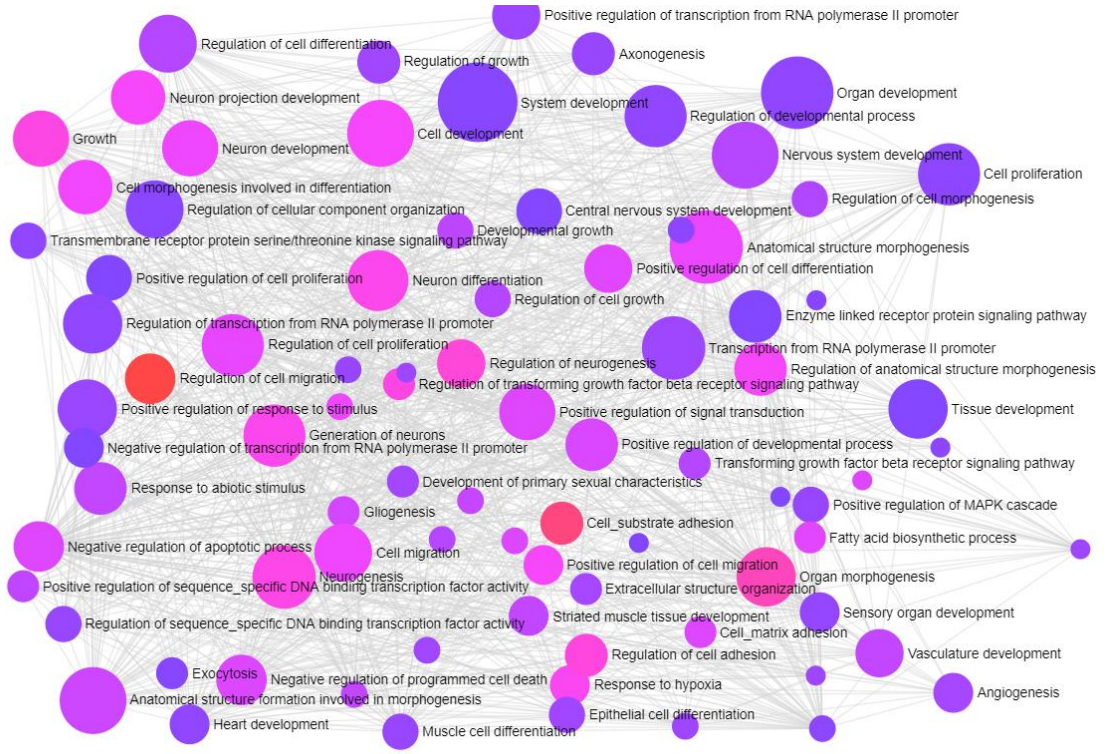


**Şekil 4.9.** AH-NCLC için ortak DEG'lerin kümelendikleri GO biyolojik süreçler ( $p < 0.05$ ). Dairenin büyüklüğü ilgili yolağın anlamlılık derecesiyle doğru orantılıdır. Kırmızı daire en anlamlı yolağı gösterir.

AH-PC için anlamlı GO-BP terimi “Hücre göçünün düzenlenmesi” ( $p = 8,77E-05$ ) çıktı. GO-BP terimleri ile ilişkili anlamlı ilk 10 Çizelge 4.14. ve istatistiksel olarak anlamlı tüm terimler Şekil 4.10.’de verilmiştir.

**Çizelge 4.14.** AH-PC için ortak DEG'lerin kümelandıkları biyolojik süreçlerle ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ( $p < 0.05$ ).

GO Terimi	Pathway	Total	Expected	Hits	P-Value	FDR	Genler
GO:0030334	Regulation of cell migration	456	2,74	11	8,77E-05	0,0409	<i>ALOX15B, LAMB1, SLC8A1, SOX9, TGFB3, VEGFA, PTP4A1, PLA2G7, ABHD2, MINK1, MIA3</i>
GO:0031589	Cell-substrate adhesion	241	1,45	8	9,97E-05	0,0409	<i>LAMB1, VEGFA, MINK1, ITGB8, SPOCK1, ITGA8, COL5A3, CCDC80</i>
GO:0009887	Organ morphogenesis	966	5,81	16	1,83E-04	0,05	<i>LAMB1, SLC8A1, SOX9, TGFB3, VEGFA, ITGA8, BMPR1B, DCN, FHL1, LCPI, NTRK2, SLIT3, KLK4, DICER1, FOXP1, HIPK2</i>
GO:0050767	Regulation of neurogenesis	444	2,67	10	3,25E-04	0,0507	<i>SOX9, VEGFA, SPOCK1, NTRK2, DICER1, CNTN1, MAP1B, SOX10, TCF4, PDLIM5</i>
GO:0030155	Regulation of cell adhesion	294	1,77	8	3,86E-04	0,0507	<i>LAMB1, SOX9, VEGFA, MINK1, MIA3, SPOCK1, CCDC80, ERBB3</i>
GO:0040007	Growth	839	5,5	14	4,53E-04	0,0507	<i>ALOX15B, SOX9, TGFB3, VEGFA, SPOCK1, BMPR1B, FHL1, SLIT3, DICER1, FOXP1, MAP1B, SOX10, TMEM97, NDRG3</i>
GO:0017015	Regulation of transforming growth factor beta receptor signaling pathway	107	0,644	5	4,61E-04	0,0507	<i>TGFB3, ITGA8, HIPK2, TGFB11, PMEPA1</i>
GO:0022008	Neurogenesis	1390	8,37	19	5,06E-04	0,0507	<i>LAMB1, SOX9, VEGFA, MINK1, SPOCK1, BMPR1B, NTRK2, SLIT3, DICER1, FOXP1, HIPK2, CNTN1, MAP1B, SOX10, TCF4, PDLIM5, ERBB3, DST, CNTNAP2</i>
GO:0030182	Neuron differentiation	1190	7,14	17	6,13E-04	0,0507	<i>LAMB1, SOX9, VEGFA, MINK1, SPOCK1, BMPR1B, NTRK2, SLIT3, DICER1, FOXP1, HIPK2, CNTN1, MAP1B, TCF4, PDLIM5, DST, CNTNAP2</i>
GO:0048699	Generation of neurons	1300	7,85	18	6,46E-04	0,0507	<i>LAMB1, SOX9, VEGFA, MINK1, SPOCK1, BMPR1B, NTRK2, SLIT3, DICER1, FOXP1, HIPK2, CNTN1, MAP1B, SOX10, TCF4, PDLIM5, DST, CNTNAP2</i>



**Şekil 4.10.** AH-PC için ortak DEG'lerin kümelendikleri GO biyolojik süreçler ( $p < 0.05$ ). Dairenin büyüklüğü ilgili yolağın anlamlılık derecesiyle doğru orantılıdır. Kırmızı daire en anlamlı yolağı gösterir.

GO zenginleştirme analizinde ayrıca moleküler fonksiyonların sonucunu veren GO-MF'ye göre en anlamlı terim AH-BC için "Transmembran reseptör protein kinaz aktivitesi" ( $p = 2,25E-04$ )'dir. GO-MF ile ilişkili anlamlı ilk 10 terim Çizelge 4.15.'de ve istatistiksel olarak anlamlı tüm terimler Şekil 4.11.'de gösterilmiştir.



**Çizelge 4.15.** AH-BC için ortak DEG'lerin kümелendikleri moleküler fonksiyonlarla ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ( $p < 0.05$ ).

GO Terimi	Pathway	Total	Expected	Hits	P-Value	FDR	Genler
GO:0019199	Transmembrane receptor protein kinase activity	125	0,302	4	2,25E-04	0,0437	<i>EGFR, ERBB3, NTRK2, TGFB3</i>
GO:0019838	Growth factor binding	125	0,302	4	2,25E-04	0,0437	<i>ERBB3, NTRK2, TGFB3, LIFR</i>
GO:0005539	Glycosaminoglycan binding	178	0,43	4	8,58E-04	0,0957	<i>TGFB3, DCN, SFRP1, CCDC80</i>
GO:0042802	Identical protein binding	910	2,2	8	1,21E-03	0,0957	<i>EGFR, ERBB3, NTRK2, SFRP1, DST, CAV2, RUNX1T1, CLDN11</i>
GO:0004714	Transmembrane receptor protein tyrosine kinase activity	88	0,213	3	1,23E-03	0,0957	<i>EGFR, ERBB3, NTRK2</i>
GO:0008201	Heparin binding	130	0,314	3	3,75E-03	0,243	<i>TGFB3, SFRP1, CCDC80</i>
GO:0003690	Double-stranded DNA binding	149	0,36	3	5,49E-03	0,304	<i>EGFR, EGRI, JUN</i>
GO:0046332	SMAD binding	68	0,164	2	1,17E-02	0,493	<i>TGFB3, JUN</i>
GO:0003779	Actin binding	373	0,902	4	1,21E-02	0,493	<i>EGFR, DST, GAS7, SYNPO2</i>
GO:0051015	Actin filament binding	71	0,172	2	1,27E-02	0,493	<i>EGFR, GAS7</i>



**Şekil 4.11.** AH-BC için ortak DEG'lerin kümелendikleri GO moleküler fonksiyonlar ( $p < 0.05$ ). Dairenin büyüklüğü ilgili yolağın anlamlılık derecesiyle doğru orantılıdır. Kırmızı daire en anlamlı yolağı gösterir.

AH-CRC için “Kalsiyum iyonu bağlanması” ( $p=2,02E-11$ ) GO-MF terimi için istatistiksel olarak en anlamlıdır. GO-MF ile ilişkili anlamlı ilk 10 terim Çizelge 4.16’de ve istatistiksel olarak anlamlı tüm terimler Şekil 4.12.’de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.16.** AH-CRC için ortak DEG'lerin kümелendikleri moleküler fonksiyonlarla ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ( $p<0.05$ ).

GO Terimi	Pathway	Total	Expected	Hits	P-Value	FDR	Genler
GO:0005509	Calcium ion binding	673	6,74	29	2,02E-11	7,83E-09	<i>DST, CASQ2, PCDHGC3, S100A11, SLIT3, THBS1, SPARCLI, PCDHGB4, PCDHGA8, PCDHGA12, PCDHGC5, PCDHGC4, PCDHGB7, PCDHGB6, PCDHGB5, PCDHGB3, PCDHGB2, PCDHGB1, PCDHGA11, PCDHGA10, PCDHGA9, PCDHGA7, PCDHGA6, PCDHGA5, PCDHGA4, PCDHGA3, PCDHGA2, PCDHGA1, SVEP1</i>
GO:0008092	Cytoskeletal protein binding	738	7,39	20	4,62E-05	0,00897	<i>DST, CALDI, FYN, MARCKS, NME1, RAB27A, SLC8A1, ENCI, GAS7, NEBL, SORBS1, HSPH1, LDB3, PALLD, EPB41L3, SYNE1, PDLIM3, REEP1, NEXN, SYNPO2</i>
GO:0043169	Cation binding	4160	41,6	63	1,02E-04	0,00993	<i>DST, CASQ2, PCDHGC3, S100A11, SLIT3, THBS1, SPARCLI, PCDHGB4, PCDHGA8, PCDHGA12, PCDHGC5, PCDHGC4, PCDHGB7, PCDHGB6, PCDHGB5, PCDHGB3, PCDHGB2, PCDHGB1, PCDHGA11, PCDHGA10, PCDHGA9, PCDHGA7, PCDHGA6, PCDHGA5, PCDHGA4, PCDHGA3, PCDHGA2, PCDHGA1, SVEP1, FYN, NME1, SLC8A1, LDB3, PDLIM3, ATP2B4, BCL6, KLF9, RUNX1T1, CHI3L1, COL1A1, CYP1B1, EGR1, ENO1, FHL1, GNAO1, LMO7, LPP, PPA1, PRKACB, SCD, TGFB11, TKT, TRPS1, LMO4, CADPS, PDE5A, IKZF1, DICER1, SAMHD1, LMO3, ZSCAN18, ADAM33, MSRB3</i>
GO:0042802	Identical protein binding	910	9,11	22	1,02E-04	0,00993	<i>DST, CASQ2, S100A11, THBS1, FYN, NME1, SYNE1, RUNX1T1, COL1A1, TKT, ATIC, DAPK1, FGFRI, LICAM, NPM1, PSM7, PTPRO, CCL5, SFRP1, SLC2A1, SOX10, FNBP1</i>
GO:0003779	Actin binding	373	3,73	12	3,73E-04	0,0289	<i>DST, CALDI, MARCKS, ENCI, GAS7, NEBL, SORBS1, PALLD, EPB41L3, SYNE1, NEXN, SYNPO2</i>
GO:0043167	Ion binding	6140	61,5	80	1,28E-03	0,0827	<i>DST, CASQ2, PCDHGC3, S100A11, SLIT3, THBS1, SPARCLI, PCDHGB4, PCDHGA8, PCDHGA12, PCDHGC5, PCDHGC4, PCDHGB7, PCDHGB6, PCDHGB5, PCDHGB3, PCDHGB2, PCDHGB1, PCDHGA11, PCDHGA10, PCDHGA9,</i>

Çizelge 4.16. AH-CRC için ortak DEG'lerin kümelenedikleri moleküler fonksiyonlarla ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ( $p < 0.05$ ) (devam).							
GO:0043167	Ion binding	6140	61,5	80	1,28E-03	0,0827	<i>PCDHGA7, PCDHGA6, PCDHGA5, PCDHGA4, PCDHGA3, PCDHGA2, PCDHGA1, SVEP1, FYN, NME1, RAB27A, SLC8A1, HSPH1, LDB3, PDLIM3, ATP2B4, BCL6, KLF9, RUNX1T1, CHI3L1, COL1A1, CYP1B1, EGRI, ENO1, FHL1, GNAO1, LMO7, LPP, PPA1, PRKACB, SCD, TGFB1I1, TKT, TRPS1, LMO4, CADPS, PDE5A, IKZF1, DICER1, SAMHD1, LMO3, ZSCAN18, ADAM33, MSRB3, DAPK1, FGFR1, LICAM, SFRP1, BUB1, CEL, GBP1, MET, MKI67, PGK1, RAN, AKT3, CCT2, UBE2C, CCDC80</i>
GO:0044877	Protein complex binding	339	3,39	10	2,19E-03	0,121	<i>DST, THBS1, FYN, NME1, SORBS1, GNAO1, LICAM, FCGR2A, IGF2, FCGR2C</i>
GO:0051015	Actin filament binding	71	0,711	4	5,58E-03	0,27	<i>MARCKS, GAS7, NEBL, NEXN</i>
GO:0005539	Glycosaminoglycan binding	178	1,78	6	9,04E-03	0,384	<i>THBS1, FGFR1, SFRP1, CEL, CCDC80, DCN</i>
GO:0008201	Heparin binding	130	1,3	5	9,90E-03	0,384	<i>THBS1, FGFR1, SFRP1, CEL, CCDC80</i>

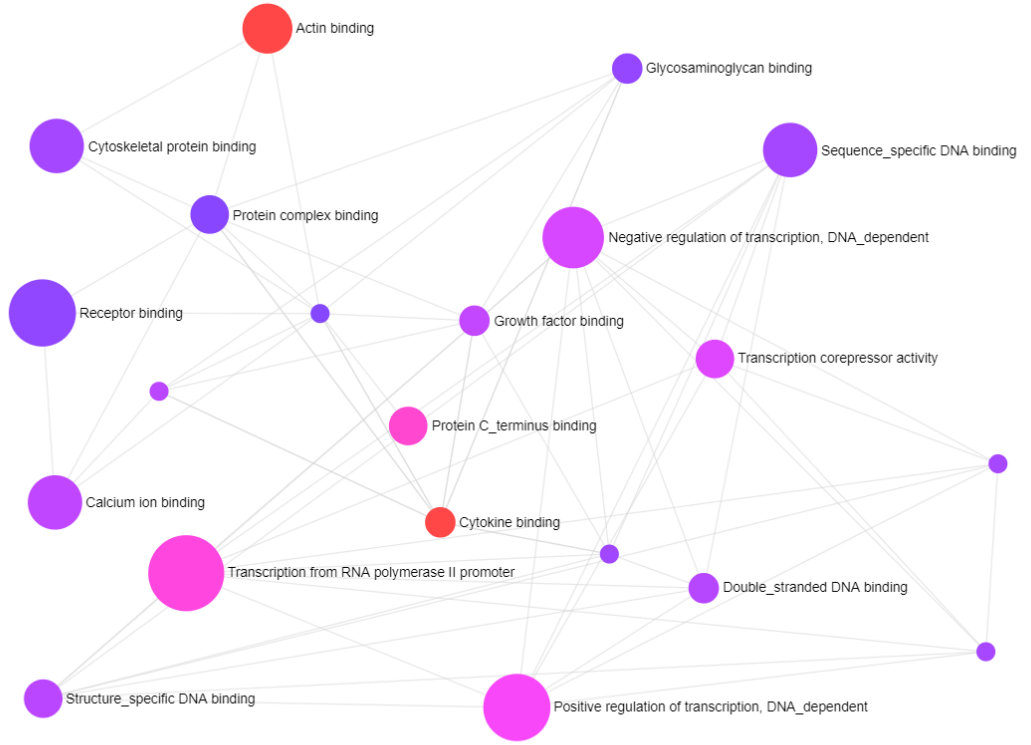


**Şekil 4.12.** AH-CRC için ortak DEG'lerin kümелendikleri GO moleküler fonksiyonlar ( $p < 0.05$ ). Dairenin büyüklüğü ilgili yolağın anlamlılık derecesiyle doğru orantılıdır. Kırmızı daire en anlamlı yolağı gösterir.

GO-MF'ye göre AH-NCLC için "Sitokin bağlanması" ( $p = 2,00E-03$ ) istatistiksel olarak en anlamlı terimdir. GO-MF ile ilişkili anlamlı ilk 10 terim Çizelge 4.17.'de ve istatistiksel olarak anlamlı tüm terimler Şekil 4.13.'de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.17.** AH-NCLC için ortak DEG'lerin kümелendikleri moleküler fonksiyonlarla ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ( $p < 0.05$ ).

GO Terimi	Pathway	Total	Expected	Hits	P-Value	FDR	Genler
GO:0019955	Cytokine binding	66	0,251	3	2,00E-03	0,306	<i>A2M, TGFBR3, THBS1</i>
GO:0003779	Actin binding	373	1,42	6	2,81E-03	0,306	<i>ALDOA, DST, GAS7, SORBS1, SYNE1, SYNPO2</i>
GO:0008022	Protein C-terminus binding	160	0,608	4	3,16E-03	0,306	<i>DST, MKI67 TCF4, SHANK3</i>
GO:0006366	Transcription from RNA polymerase II promoter	1930	7,33	15	4,49E-03	0,348	<i>TGFBR3, TCF4, KLF9, CEBPD, EGRI, ID2, JUN, JUND, NFIB, NFIX, RARA, NR2F2, ITGA8, LRRFIP1, NAMPT</i>
GO:0060566	Positive regulation of transcription, DNA-dependent	1260	4,78	11	6,89E-03	0,441	<i>TCF4, EGRI, ID2, JUN, JUND, NFIB, NFIX, RARA, NR2F2, ITGA8, NAMPT</i>
GO:0003714	Transcription corepressor activity	208	0,79	4	7,96E-03	0,441	<i>TCF4, NFIB, RARA, NR2F2</i>
GO:0045892	Negative regulation of transcription, DNA-dependent	987	3,75	9	1,14E-02	0,444	<i>TCF4, EGRI, ID2, JUN, NFIB, NFIX, RARA, NR2F2, LRRFIP1</i>
GO:0019838	Growth factor binding	125	0,475	3	1,19E-02	0,444	<i>A2M, TGFBR3, THBS1</i>
GO:0005509	Calcium ion binding	673	2,56	7	1,33E-02	0,444	<i>THBS1, DST, SLIT3, HSP90B1, SPARCLI, DUOX1, SVEP1</i>
GO:0003677	Structure-specific DNA binding	242	0,919	4	1,33E-02	0,444	<i>EGRI, JUN, JUND, RARA</i>



**Şekil 4.13.** AH-NCLC için ortak DEG'lerin kümelendikleri GO moleküler fonksiyonlar ( $p < 0.05$ ). Dairenin büyüklüğü ilgili yolağın anlamlılık derecesiyle doğru orantılıdır. Kırmızı daire en anlamlı yolağı gösterir.

AH-PC için “SMAD bağlanması” ( $p = 6,18E-04$ ) GO-MF terimine göre istatistiksel olarak en anlamlı terimdir. GO-MF ile ilişkili anlamlı ilk 10 terim Çizelge 4.18.’de ve istatistiksel olarak anlamlı tüm terimler Şekil 4.14.’de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.18.** AH-PC için ortak DEG'lerin kümelandıkları moleküler fonksiyonlarla ilişkili en anlamlı 10 GO terimi ( $p < 0.05$ ).

GO Terimi	Pathway	Total	Expected	Hits	P-Value	FDR	Genler
GO:0046332	SMAD binding	68	0,39	4	6,18E-04	0,24	<i>BMPR1B, TGFB111, TGFB3, HIPK2</i>
GO:0005539	Glycosaminoglycan binding	178	1,02	5	3,56E-03	0,64	<i>TGFB3, DCN, VEGFA, COL5A3, CCDC80</i>
GO:0019199	Transmembrane receptor protein kinase activity	125	0,716	4	5,75E-03	0,64	<i>BMPR1B, TGFB3, ERBB3, NTRK2</i>
GO:0008201	Heparin binding	130	0,745	4	6,60E-03	0,64	<i>TGFB3, VEGFA, COL5A3, CCDC80</i>
GO:0006366	Transcription from RNA polymerase II promoter	1930	11,1	19	1,17E-02	0,904	<i>BMPR1B, TGFB111, TGFB3, HIPK2, VEGFA, CEBPD, ELK4, GLO1, SOX9, SOX10, TCF4, UBE2I, XBP1, ITGA8, NAMPT, DICER1, FOXP1, HIF3A, GLIS1</i>
GO:0043167	Ion binding	6140	35,2	45	1,99E-02	1	<i>BMPR1B, TGFB111, TGFB3, HIPK2, VEGFA, COL5A3, CCDC80, ERBB3, NTRK2, GLO1, UBE2I, ITGA8, DICER1, FOXP1, GLIS1, ACLY, ALOX15B, DST, CSNK1A1, CYB561, DHCR24, FHL1, GLUD1, LCPI, RAB27A, SAT1, SCD, SLC8A1, SLIT3, SPOCK1, HSP90B1, DCHS1, RAB3D, KLK4, PDLIM5, FAXDC2, LDB3, KDM4B, DDAH1, MINK1, UBE2J1, CASZ1, ADAM33, PLCD3, RASEF</i>
GO:0000981	RNA polymerase II distal enhancer sequence-specific DNA binding transcription factor activity	110	0,63	3	2,53E-02	1	<i>SOX9, SOX10, FOXP1</i>
GO:0005518	Collagen binding	47	0,269	2	2,97E-02	1	<i>DCN, COL5A3</i>
GO:0019838	Growth factor binding	125	0,716	3	3,50E-02	1	<i>TGFB3, ERBB3, NTRK2</i>
GO:0019209	Kinase activator activity	52	0,298	2	3,58E-02	1	<i>ERBB3, IGF2</i>



**Şekil 4.14.** AH-PC için ortak DEG'lerin kümelendikleri GO moleküler fonksiyonlar ( $p < 0.05$ ). Dairenin büyüklüğü ilgili yolağın anlamlılık derecesiyle doğru orantılıdır. Kırmızı daire en anlamlı yolağı gösterir.



## 5. SONUÇ

AH, dünyada yüksek mortaliteye sahip tedavisi olmayan nörodejeneratif hastalıkların başında gelir. Genomik tıptaki ilerleme ve AH'nın patofizyolojik sürecindeki bilgi birikimine rağmen hastalığın etiyojisi hala net olarak bilinmemekle birlikte araştırılması gereklidir. Bu nedenle, AH'nin erken teşhisinde kullanmak ve yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmek için yeni biyobelirteçlerin tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Aynı şekilde kanser de dünyada en yüksek ölüm oranına sahip ikinci hastalık olarak yer almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarla AH ve kanser arasında bir ilişki olabileceğini ve her iki hastalık içinde ortak etiyojisi araştırılarak, AH için yeni biyobelirteç geliştirmenin mümkün olabileceğini düşündürmektedir. AH, hasarlı nöronal hücrelerin yenilenmesi ve onarımı için yetersizliğinin, kanser ise hücrenin replikasyonu ile hücre yenileme ve doku onarımının temel sürecini kontrol etme sonucu oluşur. Hem kanser hem de AH, etkilenen kişilerin yaşam beklentilerini sınırlar ve böylece diğer hastalıkların ortaya çıkması için mevcut yaşam süresini azaltır ve bir hastalığın varlığı diğer bozuklukların teşhisini gizleyebilir, çünkü AH veya kanser olan hastalarda ortaya çıkan yeni semptomlar, zaten teşhis edilen birincil hastalığın bir sonucu olarak yorumlanabilir (Musicco ve ark. 2013). Yapılan çalışmalarda AH ve farklı kanser türlerinde ters ilişki olduğunu gösteren kanıtlar sunulmuştur (Romero ve ark. 2014, Ganguli 2015, Shi ve ark. 2015, Schmidt ve ark. 2017, Musicco ve ark. 2013, Driver ve ark. 2012, Nixon 2017, Okereke ve Meadows 2019). Bununla birlikte farklı çalışmalarda ortaya konulan ortak moleküler yollar, genler ve ortak risk faktörlerinin olması AH ve farklı kanser türleri arasında pozitif bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, PI3K/Akt yolu hiperaktivasyonu sıklıkla kanser ilerlemesi ile ilişkilidir ve aynı zamanda yaşlanma sırasında AH patolojisine katkıda bulunur (Pei ve Hugon 2008, Talbot ve ark. 2012, Majd ve ark. 2019).

Bu tez çalışmasında, AH ve 4 farklı kanser türünün patofizyolojisi altında yatan moleküler mekanizmaları biyoinformatik araçlar kullanarak araştırıldı. Bu tez çalışmasının temel amacı, her iki hastalık içinde tedavi yaklaşımı, yeni ilaç etken maddesi ve hastalığın gelişimiyle alakalı araştırmacılara in silico kanıtlar sunarak deneysel araştırmalar için ön bilgi sunmayı sağlamaktır.

Yaptığım tez çalışmamda öncelikle GEO veri tabanından belirli kriterlere göre alınan mikroarray veri setlerini seçilerek analiz edildi. AH ve 4 farklı kanser türünün DEG'lerini ( $p < 0.05$ ,  $\log_2FC \geq 1$ - $\log_2FC \leq -1$ ,  $\text{adj } p < 0.05$ ) analiz ederek her kanser türü için ayrı ayrı AH ile ortak olan DEG'ler tanımlandı. Moleküler yollar, biyolojik süreçler ve moleküler fonksiyonlarını tanımlamak için fonksiyon zenginleştirme analizleri yapıldı.

Veri setlerinde tespit edilen ortak DEG'ler üzerinden yapılan yolk zenginleştirme analizi sonuçlarımızda 4 farklı kanser türü ve AH etiyojisi ile ilişkili olabilecek birçok moleküler yolk ve biyolojik süreç ortaya koymuştur (Çizelge 4.7.-4.14.). Biyoinformatik analizimizin sonuçlarında farklı kanser türleri ve AH arasındaki ilişkide EGFR, MAPK, cGMP-PKG ve PI3K-AKT gibi sinyal yollarının önemi ortaya konulmakla beraber protein kinazların ve sinyal moleküllerinin de ortak mekanizmadaki dikkate değer rolüne işaret edilmiştir. Bununla beraber hücre adezyon moleküllerinin de tüm veri setlerinde ortak önemde etkin olduğu gözlenmiştir.

DEG analizimiz sonucunda AH ve 4 kanser türü için ortak 5 DEG (*CEBPD*, *DCN*, *DST*, *FHL1*, *SLIT3*) belirlendi. Ayrıca PPE sahip en yüksek etkileşim olan AH ve 4 kanser türünde ortak hub genleri tespit ettik. Tespit edilen hub genlerden *JUN* ve *EGRI*'nin AH, BC ve NCLC için ortak hub genler olduğu belirlendi. *JUN* AH'de aşağı yönde regüle edilirken BC ve NCLC için yukarı yönde regüle edildiği bulundu. *EGRI* ise AH, BC ve NCLC için yukarı yönde regüle olduğu gözlemlendi. AH, CRC ve PC' de ortak olan hub gen *SOX9*, AH ve CRC için aşağı yönde PC için yukarı yönde regüle edildikleri gözlemlenmiştir. AH, NCLC ve PC için ortak olan hub genler *HSP90B1* ve *CLU* olarak tespit edildi. *HSP90B1*, AH ve PC için aşağı regüle iken NCLC için yukarı yönde regüle ettiğini ve *CLU* ise AH ve NCLC için yukarı yönde, PC için aşağı yönde regüle ettiği gözlemlendi. Yaptığımız çalışmada AH-BC için 5 hub gende ağ düğüm derecesine göre sıraladığımızda en yüksek değere sahip olan *EGFR* geni literatürde ilaç geliştirme için de her iki hastalık için önemli bir yere sahip olduğuna dair kanıtlar vardır. *EGFR* aşırı ekspresyonu birden fazla tümörde rol oynar ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir. Aşırı eksprese edilen EGF reseptörlerinin uyarılması, apoptozu eşzamanlı olarak bloke ederken kanser hücresi proliferasyonunu indükleyerek, hiperproliferatif hücrelerin invazyonunu ve metastazını aktive ederek ve tümör kaynaklı

neovaskularizasyonu uyararak kanser patolojisine katkıda bulunabilir. Aşırı ekspresyon derecesi tümör ilerlemesi, kemoterapiye direnç ve kötü prognosis ile ilişkilidir. Kanser hücrelerindeki rollerine ek olarak, *EGFR* aşırı ekspresyonu nörodejeneratif hastalıklarda rol oynadığı bilinmektedir. Alzheimer hastalığı patofizyolojisinde önemli bir gen olan PSEN1'in *EGFR* regülasyonunda da rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Repetto ve ark. 2007). Fazla eksprese olan epidermal büyüme faktörü (EGF)'nin nöron ölümüne neden olduğu bilinmektedir (Le ve Gerber 2019). Güncel çalışmalarda görülmektedir ki *EGFR* sinyallenmesini inhibe etmek üzere tasarlanmış tirozin kinaz inhibitörleri ve monoklonal antikorlar da dahil olmak üzere yeni translasyonel tıp yaklaşımları *EGFR* ile ilişkili patolojilerin tedavisinde umut vericidir (Murphrey ve ark. 2020, Nakai ve ark. 2016). Üçlü negatif BC hastaları başlangıç seviyesinde kemoterapiye cevap verir ancak hastalık sıklıkla nüks eder. Nüks eden hastaların büyük bir çoğunluğunda *EGFR*'nin aşırı ekspresyonu gözlenir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda *EGFR* inhibitörlerinin nörodejeneratif hastaların tedavisinde önemli bir yer alabileceği tartışılmaktadır (Tavassoly ve ark. 2020). Analimize göre *EGFR*'nin artmasıyla kanser oluşumu arasında pozitif bir ilişki varken AH ile negatif ilişki olduğunu gördük, literatüre göre ise her iki hastalık için de negatif yönde bir ilişki olduğunu göstermiştir. Çalışmamızın sonuçlarına uyumlu olarak Battaglia ve ark. (2019) yılında yaptıkları çalışmada da *EGFR*, AH ve kanser patofizyolojisi için ortak gen olarak bulunmuştur.

Bununla beraber araştırmamızda, AH-CRC için ağ düğüm derecesine göre belirlediğimiz en yüksek etkileşime sahip hub gen *SOX9* olarak belirlendi. *SOX9*, onkogenik rolü ile birçok organ ve dokuda tümör oluşumunda veya tümör ilerlemesinde rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. İnce bağırsakta kriptaların altında yerleşmiş epitel hücre popülasyonu olan paneth hücrelerinde *SOX9*'un işlevi açıklığa kavuşturulmamıştır ancak in vitro çalışmalar bağırsak epitelinde hücre farklılaşmasının kontrolünde bu genin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. In vitro ve in vivo veriler *SOX9* geninin Wnt sinyal yolağında önemli rolü olduğunu gösterir; Wnt yolağı bağırsak epitel homeostazının düzenlenmesinde yer alır (Aguilar-Medina ve ark. 2019). Transkripsiyon faktörü *SOX9*'un proliferasyonu düzenlediği ve ince bağırsak hücrelerinde köklülük özelliğine katıldığı bildirilmiştir. *SOX9* farklı transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girerek diğer

onkogenlerle proliferasyon, yaşlanma inhibisyonu ve neoplastik transformasyon gibi çeşitli pro-onkogenik özellikler sergilediği bilinmektedir. SOX9'un kök hücrelerde oynadığı önemli rolü özellikle sindirim sistemi kanserlerinde doğrulanmıştır (Sun ve ark. 2013, Liu ve ark. 2016). Grimont ve ark. (2015) yaptığı çalışmada SOX9 pankreas kanserinde tümör oluşumunu teşvik etmekte ve ERBB sinyal yolağını yukarı yönde düzenlediğini göstermektedir (Grimont ve ark. 2015). Xenograft fare modelinde yapılan çalışmada akciğer kanserinde SOX9 stabilizasyonun kanser kök hücrelerinin metastazı için önemli olduğunu göstermiştir (Luanpitpong ve ark. 2016). SOX9'ın kanser biyolojisindeki onkogenik rolünün yanında tümör supressor özelliğini de gösteren çalışmalar vardır (Wang ve ark. 2015, Prévostel ve ark. 2016). Bu yüzden SOX9 kanser etiolojisindeki önemi daha fazla araştırmayla aydınlatılmalıdır. Bununla beraber, yapılan çalışmalarda SOX9'un etkin olduğu ERBB yolağında önemli bir protein olan ErbB'nin aşağı regülasyonu AH ve diğer nörodejeneratif hastalık patogenezi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Bublil ve Yarden 2007). Son yıllarda yapılan çalışmalarda beyin ve omurilikte bulunan yıldız şeklindeki nöronları korumayı sağlayan astrositlerde, yüksek derece SOX9'un zenginleştirildiği gözlenmiştir. Transkriptomik analizler ile de SOX9'un özellikle astrositler tarafından eksprese edildiği bildirilmiştir (Zhang ve ark 2016, Farmer ve ark. 2016). Sun ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada SOX9'un astrositlere özgü bir markör olarak kullanılabileceğini tanımlamıştır (Sun ve ark. 2017).

AH-NCLC için ağ düğüm derecesine göre en yüksek skora sahip hub gen *THBS1*'dir. Trombospondinler (THBS veya TSP), embriyonik gelişim, yaraların iyileşmesi, anjiyogenez ve inflamatuvar yanıtı gibi durumlarda yüksek salınan glikoproteinlerdir. THBS1, T hücrelerinin CD47 aracılı apoptozunu indükleyerek veya T hücresi proliferasyonunu inhibe ederek inflamatuvar yanıtın negatif düzenleyicisi olarak görev alır. *THBS1* geni tümör büyümesini, hücre göçünü ve neovaskülarizasyonu inhibe etmede, reseptörleri ise dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ 1) sinyalini aktive ederek endojen bir tümör baskılayıcı olarak rol oynadığı bilinmektedir (Weng ve ark. 2016). Bununla beraber, yapılan çalışmalarda THBS1 nin kanser fizyolojisinde kompleks bir rolünün olduğu ve hem onkogenik hem de tümör supressor olarak mikro çevreye bağlı değişken biyolojik özellik gösterdiği gözlenmiştir (Huang ve ark. 2017). Örneğin, Fleitas ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada THBS1 düzeylerinin NCLC'de azaldığını ve

bunun kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Fleitas ve ark. 2013). Bu çalışmayla çelişen şekilde bizim analizimizde de THBS1, NCLC veri setinde up regüle olarak gözlenmiştir. Anjiyojenik olan THBS1'in tümörü oluşturan hücre tiplerine göre reseptörleri ve sinyal iletim yolları, büyüyen tümöre nasıl yanıt vereceği konusunda yardımcı olmasını sağlayabilir. Sinaptik kayıp ve mitokondriyal hasar AH için erken evrelerde meydana gelir. THBS1 ve THBS2 yeni sinaps oluşumuna katkı sağlayabileceğini, böylece beyin yaralanmaları, inme ve AH gibi nörodejeneratif hastalıklar bakımından rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Kang ve ark. 2018). Ayrıca pek çok kanıt sinaptik kayıp ile mitokondriyal disfonksiyon arasında yakın bir ilişki olduğu düşündürmektedir. Mitokondriyal A $\beta$ 'nin birikimi AH'de nöronal hücre ölümüne neden olan nöronal toksisite ile doğrudan ilişkilidir (Cha ve ark. 2012). Otopsi sonucunda AH olan bireylerin beyinlerinde hasarlı mitokondri nöronal hücre gövdelerinde biriktiği görülmüştür. Buna göre beyin hipokampus bölgesinde A $\beta$  tedavisine bağlı mitokondriyal disfonksiyon ve sinaptik kayıp gözlenmiştir (Hirai ve ark. 2001). Son ve ark. yaptığı çalışmada, A $\beta$ 'E maruz bırakılan U373MG insan astroglioma hücrelerinde, AH sahip fare ve postmortem insan beyinlerinde astrositlerden salgılan THBS1 miktarının azaldığı yönde bulgulara saptanmıştır (Son ve ark. 2015). THBS1 in kanser ve AH için rolü ters ilişkili olduğundan kanser tedavisi için kullanılması amaçlanan THBS1 inhibitörlerinin AH riskini artırma potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır. Literatür ve analizimiz karşılaştırıldığında THBS1 için NCLC kanserinde pozitif yönde etki ederken, AH için analizimizde negatif yönde etki ettiğini literatürde ise pozitif yönde ilişki olduğunu bulduk.

Çalışmamızda AH-PC için ise ağ düğüm derecesine göre belirlediğimiz en yüksek etkileşime sahip olan hub gen *VEGFA* olarak bulduk. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), nörotrofik, nöroprotektif ve nörojenezinde rol alan yüksek oranda ifade edilen anjiyojenik faktörlerden biridir. Aynı zamanda VEGF, inflamatuvar yanıtların modülasyonu, vaskülogenez, vasküler geçirgenlik, vasküler yeniden şekillenme, vasküler sağkalım, arteriyel farklılaşma ve hematopoez gibi birçok biyolojik fonksiyonda görev alır. Mateo ve ark. 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada 51 AH sahip bireylerin serumlarında VEGF düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptanmıştır. Azalan VEGF seviyesi, artan AH riski ile ilişkilidir (Mateo ve ark. 2007).

*VEGF* geninin promotor bölgesindeki spesifik polimorfizmler nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir bu da *VEGF*'deki fonksiyonel kaybın artan AH riski ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (Echeverria ve ark. 2017). Aynı zamanda PC hücreleri incelendiğinde ana anjiyojenik belirteç olan *VEGF* gibi protein salgıladıkları bildirilmiştir. *VEGF*, endotel hücre proliferasyonu, vasküler permeasyon, tümör büyümesini ve metastazda rol oynar. Bazı çalışmalarda PC hastalarının serumlarındaki *VEGF* seviyeleri, sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğuna dair kanıtlar sunulmuştur (Liu ve ark. 2015, Norbdy ve ark. 2015). *VEGF*, PC'nin malignite derecesi ve metastazıyla ilişkilidir, bu da bu hastalığın tanı ve prognostik değerine sahip olduğunu düşündürür (Rivera-Pérez ve ark. 2017). Analizimizin sonuçları literatürle uyumlu olmakla beraber *VEGFA* ekspresyonunun AH ve PC için ters ilişkili olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, çalışmamızda tespit ettiğimiz hub genlerin The Cancer Genome Atlas (TCGA)'daki verileri ilgili kanser türleriyle ekspresyonlarını araştırmak amacıyla GEPIA(<http://gepia.cancer-pku.cn/>) web sayfasını kullandık ve RNA-seq verilerindeki sonuçları karşılaştırdık. Çizelge 5' de gösterildiği üzere RNA-seq verileri ve mikroarray sonuçlarında genlerin anlatım yönleri arasında farklılıklar gözlenmektedir. Bu hub genlerin kanserdeki iki yönlü (tümör süpressör ve onkogenik) rollerini göstermekle beraber farklı kanser türlerinin moleküler etiyojilerindeki önemlerinin aydınlatılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu işaret eder. Önemle belirtmek gerekir ki *CLU* geni analiz edilen veri setinde ve TCGA verilerinde prostat kanserinde aynı yönde etki göstermiş, AH ve prostat kanserinin ortak önemli hub gen olarak translasyonel çalışmalar için önemli bir aday biyomolekül olabileceği gözlenmiştir.

**Çizelge 5.** Hub genlerin ekspresyonlarının TCGA verileri ile karşılaştırılması.

GEN	Microarray					RNA-Seq (TCGA Gtex)				
	GSE5281	GSE103512				BRCA	COAD	LUAD	LUSC	PRAD
	AH	BC	CRC	NCLC	PC					
<i>EGFR</i>	-	+				-				
<i>JUN</i>	-	+		+		-		-	-	
<i>ERBB3</i>	-	-				+	+	+		
<i>DCN</i>	-	+				-	-	-	-	-
<i>EGRI</i>	+	+		+		-		-		
<i>SOX9</i>	-		-		+	-	+		+	
<i>ENO1</i>	+		-				+	+	+	
<i>DICER1</i>	-		+					-		
<i>CCT2</i>	+		-				+			
<i>RAN</i>	+		-			+	+		+	
<i>THBS1</i>	-			+				-	-	
<i>HSP90B1</i>	-			+	-					
<i>CLU</i>	+			+	-		-	-	-	-
<i>VEGFA</i>	-				+					-
<i>UBE2I</i>	-				-					

AH: Alzheimer Hastalığı, BC: Meme Kanseri, CRC: Kolorektal Kanseri, NCLC: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri, PC: Prostat Kanseri, BRCA: Breast invasive carcinoma (Meme invaziv karsinom), COAD: Colon adenocarcinoma (Kolon adenokarsinomu), LUAD: Lung adenocarcinoma (Akciğer adenokarsinomu), LUSC: Lung squamous cell carcinoma (Akciğer yassı hücreli karsinom), PRAD: Prostate adenocarcinoma (Prostat adenokarsinomu); +: yukarı yönde regülasyon, -: aşağı yönde regülasyon

Sonuç olarak, bulgularda her iki hastalık için de ortak yolakların ve moleküler biyobelirteçlerin olduğunu ve bunların her iki hastalık için risk değerlendirmesinde ve terapötik uygulamalar geliştirirken dikkate alınması gerektiğini önermektedir. Mevcut çalışmanın in siliko bulgularının ileri deneysel araştırmalarla da doğrulanması gerekmektedir ve ileriki çalışmalarla desteklenen sonuçlarının ilaç geliştirme araştırmalarına da veri oluşturma potansiyeli vardır. Özellikle, henüz tedavisi olmayan AH için geliştirilebilecek yeni teröpotik yaklaşımlar için çalışmanın sonuçlarının kapsamlı değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Bu tez çalışmasının in siliko kaynaklı olması ve sonuçlarımızın deneysel olarak test edilmediği için bazı limitasyonları vardır. Ancak sonuçlarımız literatürle karşılaştırıldığında metodoloji ve bulgularımızın güçlü yönlerini destekleyen deneysel kanıtlarla uyumludur. Daha fazla araştırma ve deneysel araştırmalarla desteklenen bu sonuçların ilaç yeniden konumlandırma, risk değerlendirme ve ilaç geliştirme araştırmalarına da veri oluşturma potansiyeli vardır.

## KAYNAKLAR

**Abbosh, P. H., Nephew, K. P. 2005.** Multiple signaling pathways converge on beta-catenin in thyroid cancer. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 15(6), 551–561. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.551>.

**Advani S. H. 2010.** Targeting mTOR pathway: A new concept in cancer therapy. *Indian journal of medical and paediatric oncology: official journal of Indian Society of Medical Paediatric Oncology*, 31(4), 132–136. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.76197>.

**Aguilar-Medina, M., Avendaño-Félix, M., Lizárraga-Verdugo, E., Bermúdez, M., Romero-Quintana, J. G., Ramos-Payan, R., Ruíz-García, E., López-Camarillo, C. 2019.** SOX9 Stem-Cell Factor: Clinical and Functional Relevance in Cancer. *Journal of oncology*, 2019, 6754040.

**Angevaren, M., Aufdemkampe, G., Verhaar, H. J., Aleman, A., Vanhees, L. 2008.** Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews*, (3), CD005381. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005381.pub3>.

**Anonim, 2019.** American Cancer Society. Breast Cancer Facts Figures 2019-2020. Atlanta, Ga: American Cancer Society.

**Anonim, 2019.** 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement.*15(3):32.

**Anonim. 2020.** Cancer Facts Figures 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 1–76.

**Arem, H., Loftfield, E. 2017.** Cancer Epidemiology: A Survey of Modifiable Risk Factors for Prevention and Survivorship. *American journal of lifestyle medicine*, 12(3), 200–210. <https://doi.org/10.1177/1559827617700600>.

**Aunan, J. R., Cho, W. C., Søreide, K. 2017.** The Biology of Aging and Cancer: A Brief Overview of Shared and Divergent Molecular Hallmarks. *Aging and disease*, 8(5), 628–642. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0103>.

**Avramopoulos D. 2009.** Genetics of Alzheimer's disease: recent advances. *Genome medicine*, 1(3), 34. <https://doi.org/10.1186/gm34>.

**Balastik, M., Lim, J., Pastorino, L., Lu, K. P. 2007.** Pin1 in Alzheimer's disease: multiple substrates, one regulatory mechanism?. *Biochimica et biophysica acta*, 1772(4), 422–429. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2007.01.006>.

**Bao, L., Kimzey, A., Sauter, G., Sowadski, J. M., Lu, K. P., Wang, D. G. 2004.** Prevalent overexpression of prolyl isomerase Pin1 in human cancers. *The American journal of pathology*, 164(5), 1727–1737. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63731-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63731-5).



**Barber R. C. 2012.** The genetics of Alzheimer's disease. *Scientifica*, 2012, 246210. <https://doi.org/10.6064/2012/246210>.

**Battaglia, C., Venturin, M., Sojic, A., Jesuthasan, N., Orro, A., Spinelli, R., Musicco, M., De Bellis, G., Adorni, F. 2019.** Candidate Genes and MiRNAs Linked to the Inverse Relationship Between Cancer and Alzheimer's Disease: Insights From Data Mining and Enrichment Analysis. *Frontiers in genetics*, 10, 846. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00846>.

**Bekris, L. M., Yu, C. E., Bird, T. D., Tsuang, D. W. 2010.** Genetics of Alzheimer disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 23(4), 213–227. <https://doi.org/10.1177/0891988710383571>.

**Bertram, L., Lange, C., Mullin, K., Parkinson, M., Hsiao, M., Hogan, M. F., Schjeide, B. M., Hooli, B., Divito, J., Ionita, I., Jiang, H., Laird, N., Moscarillo, T., Ohlsen, K. L., Elliott, K., Wang, X., Hu-Lince, D., Ryder, M., Murphy, A., Wagner, S. L., ... Tanzi, R. E. 2008.** Genome-wide association analysis reveals putative Alzheimer's disease susceptibility loci in addition to APOE. *American journal of human genetics*, 83(5), 623–632. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.10.008>.

**Brickell, K. L., Leverenz, J. B., Steinbart, E. J., Rumbaugh, M., Schellenberg, G. D., Nochlin, D., Lampe, T. H., Holm, I. E., Van Deerlin, V., Yuan, W., Bird, T. D. 2007.** Clinicopathological concordance and discordance in three monozygotic twin pairs with familial Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78(10), 1050–1055. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.113803>.

**Brunnström, H. R., Englund, E. M. 2009.** Cause of death in patients with dementia disorders. *European journal of neurology*, 16(4), 488–492. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02503.x>.

**Bublil, E. M., Yarden, Y. 2007.** The EGF receptor family: spearheading a merger of signaling and therapeutics. *Current opinion in cell biology*, 19(2), 124–134. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2007.02.008>.

**Bushati, N., Cohen, S. M. 2008.** MicroRNAs in neurodegeneration. *Current opinion in neurobiology*, 18(3), 292–296. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.07.001>.

**Butterfield, D. A., Abdul, H. M., Opii, W., Newman, S. F., Joshi, G., Ansari, M. A., Sultana, R. 2006.** Pin1 in Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*, 98(6), 1697–1706. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03995.x>.

**Carroll, J. E., Van Dyk, K., Bower, J. E., Scuric, Z., Petersen, L., Schiestl, R., Irwin, M. R., Ganz, P. A. 2019.** Cognitive performance in survivors of breast cancer and markers of biological aging. *Cancer*, 125(2), 298–306. <https://doi.org/10.1002/cncr.31777>.

**Castro, D. M., Dillon, C., Machnicki, G., Allegri, R. F. 2010.** The economic cost of Alzheimer's disease: Family or public health burden?. *Dementia*

*neuropsychologia*, 4(4), 262–267. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642010DN40400003>.

**Cechetto, D. F., Hachinski, V., Whitehead, S. N. 2008.** Vascular risk factors and Alzheimer's disease. *Expert review of neurotherapeutics*, 8(5), 743–750. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.5.743>.

**Cenini, G., Sultana, R., Memo, M., Butterfield, D. A. 2008.** Elevated levels of pro-apoptotic p53 and its oxidative modification by the lipid peroxidation product, HNE, in brain from subjects with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of cellular and molecular medicine*, 12(3), 987–994. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00163.x>.

**Cha, M. Y., Han, S. H., Son, S. M., Hong, H. S., Choi, Y. J., Byun, J., Mook-Jung, I. 2012.** Mitochondria-specific accumulation of amyloid  $\beta$  induces mitochondrial dysfunction leading to apoptotic cell death. *PloS one*, 7(4), e34929.

**Chen, G. F., Xu, T. H., Yan, Y., Zhou, Y. R., Jiang, Y., Melcher, K., Xu, H. E. 2017.** Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta pharmacologica Sinica*, 38(9), 1205–1235. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>.

**Chen, Y., Wu, Y. R., Yang, H. Y., Li, X. Z., Jie, M. M., Hu, C. J., Wu, Y. Y., Yang, S. M., Yang, Y. B. 2018.** Prolyl isomerase Pin1: a promoter of cancer and a target for therapy. *Cell death disease*, 9(9), 883. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0844-y>.

**Condrat, C. E., Thompson, D. C., Barbu, M. G., Bugnar, O. L., Boboc, A., Cretoiu, D., Suci, N., Cretoiu, S. M., Voinea, S. C. 2020.** miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis. *Cells*, 9(2), 276. <https://doi.org/10.3390/cells9020276>.

**de la Monte S. M. 2014.** Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: mini-review. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(12), 1954–1960. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.06.008>.

**DeLeo, A. B., Jay, G., Appella, E., Dubois, G. C., Law, L. W., Old, L. J. 1979.** Detection of a transformation-related antigen in chemically induced sarcomas and other transformed cells of the mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 76(5), 2420–2424. <https://doi.org/10.1073/pnas.76.5.2420>.

**Desai, B. S., Schneider, J. A., Li, J. L., Carvey, P. M., Hendey, B. 2009.** Evidence of angiogenic vessels in Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 116(5), 587–597. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0226-9>.

**Driver, J. A., Zhou, X. Z., Lu, K. P. 2015.** Pin1 dysregulation helps to explain the inverse association between cancer and Alzheimer's disease. *Biochimica et*

**Driver, J., Beiser, A., Au, R., Kreger, B., Splansky, G., Kurth, T., Kiel, D., Lu, K.P., Seshadri, S., Wolf, P., 2012.** Inverse association between cancer and Alzheimer's disease: Results from the Framingham Heart Study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 344. e1442. 10.1136/bmj.e1442.

**Duthey, B. 2013.** Background Paper 6.11 Alzheimer Disease and other Dementias, Update on 2004. *World Health Organization, February*, 1–77.

**Echeverria, V., Barreto, G. E., Avila-Rodriguez, M., Tarasov, V. V., Aliev, G. 2017.** Is VEGF a Key Target of Cotinine and Other Potential Therapies Against Alzheimer Disease?. *Current Alzheimer research*, 14(11), 1155–1163. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170329113007>.

**Edwards III, G. A., Gamez, N., Escobedo, G., Jr, Calderon, O., Moreno-Gonzalez, I. 2019.** Modifiable Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 146. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00146>.

**El-Sahli, S., Xie, Y., Wang, L., Liu, S. 2019.** Wnt Signaling in Cancer Metabolism and Immunity. *Cancers*, 11(7), 904. <https://doi.org/10.3390/cancers11070904>.

**Eroymak, S., Yiğit, V. 2017.** Alzheimer hastalığının maliyet analizi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 1. 2, 167–196.

**Farazi, T. A., Juranek, S. A., Tuschl, T. 2008.** The growing catalog of small RNAs and their association with distinct Argonaute/Piwi family members. *Development (Cambridge, England)*, 135(7), 1201–1214. <https://doi.org/10.1242/dev.005629>.

**Farmer, W. T., Abrahamsson, T., Chierzi, S., Lui, C., Zaelzer, C., Jones, E. V., Bally, B. P., Chen, G. G., Thérout, J. F., Peng, J., Bourque, C. W., Charron, F., Ernst, C., Sjöström, P. J., Murai, K. K. 2016.** Neurons diversify astrocytes in the adult brain through sonic hedgehog signaling. *Science (New York, N.Y.)*, 351(6275), 849–854.

**Feng, Y. A., Cho, K., Lindstrom, S., Kraft, P., Cormack, J., IGAP Consortium, Colorectal Transdisciplinary Study (CORECT), Discovery, Biology, and Risk of Inherited Variants in Breast Cancer (DRIVE), Elucidating Loci Involved in Prostate Cancer Susceptibility (ELLIPSE), Transdisciplinary Research in Cancer of the Lung (TRICL), Liang, L., Driver, J. A. 2017.** Investigating the genetic relationship between Alzheimer's disease and cancer using GWAS summary statistics. *Human genetics*, 136(10), 1341–1351. <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1831-6>.

**Fleitas, T., Martínez-Sales, V., Vila, V., Reganon, E., Mesado, D., Martín, M., Gómez-Codina, J., Montalar, J., Reynés, G. 2013.** VEGF and TSP1 levels correlate with prognosis in advanced non-small cell lung cancer. *Clinical translational*

oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico, *15*(11), 897–902.

**Fumarola, C., Bonelli, M. A., Petronini, P. G., Alfieri, R. R. 2014.** Targeting PI3K/AKT/mTOR pathway in non small cell lung cancer. *Biochemical pharmacology*, *90*(3), 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.05.011>.

**Ganguli M. 2015.** Cancer and Dementia: It's Complicated. *Alzheimer disease and associated disorders*, *29*(2), 177–182. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000086>.

**Ganguli, M., Dodge, H. H., Shen, C., Pandav, R. S., DeKosky, S. T. 2005.** Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. *Archives of neurology*, *62*(5), 779–784. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.5.779>.

**Gao, Y. L., Wang, N., Sun, F. R., Cao, X. P., Zhang, W., Yu, J. T. 2018.** Tau in neurodegenerative disease. *Annals of translational medicine*, *6*(10), 175. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.04.23>.

**Garzon, R., Calin, G., Croce, C. 2009.** microRNAs in cancer. *Annual review of medicine*. *60*. 167-79. [10.1146/annurev.med.59.053006.104707](https://doi.org/10.1146/annurev.med.59.053006.104707).

**Girardini, J. E., Napoli, M., Piazza, S., Rustighi, A., Marotta, C., Radaelli, E., Capaci, V., Jordan, L., Quinlan, P., Thompson, A., Mano, M., Rosato, A., Crook, T., Scanziani, E., Means, A. R., Lozano, G., Schneider, C., Del Sal, G. 2011.** A Pin1/mutant p53 axis promotes aggressiveness in breast cancer. *Cancer cell*, *20*(1), 79–91. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.06.004>.

**Glenner, G. G., Wong, C. W. 1984.** Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and biophysical research communications*, *120*(3), 885–890. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(84\)80190-4](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(84)80190-4).

**Grimont, A., Pinho, A. V., Cowley, M. J., Augereau, C., Mawson, A., Giry-Laterrière, M., Van den Steen, G., Waddell, N., Pajic, M., Sempoux, C., Wu, J., Grimmond, S. M., Biankin, A. V., Lemaigre, F. P., Rooman, I., Jacquemin, P. 2015.** SOX9 regulates ERBB signalling in pancreatic cancer development. *Gut*, *64*(11), 1790–1799. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307075>.

**Gu, L., Guo, Z. 2013.** Alzheimer's A $\beta$ 42 and A $\beta$ 40 peptides form interlaced amyloid fibrils. *Journal of neurochemistry*, *126*(3), 305–311. <https://doi.org/10.1111/jnc.12202>.

**Hall, J. M., Lee, M. K., Newman, B., Morrow, J. E., Anderson, L. A., Huey, B., King, M. C. 1990.** Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science (New York, N.Y.)*, *250*(4988), 1684–1689. <https://doi.org/10.1126/science.2270482>.

Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, Pahwa JS, Moskvina V, Dowzell K, Williams A, Jones N, Thomas C, Stretton A, Morgan AR, Lovestone S, Powell J, Proitsi P, Lupton MK, Brayne C, Rubinsztein DC, Gill M, Lawlor B, Lynch A, Morgan K, Brown KS, Passmore PA, Craig D, McGuinness B, Todd S, Holmes C, Mann D, Smith AD, Love S, Kehoe PG, Hardy J, Mead S, Fox N, Rossor M, Collinge J, Maier W, Jessen F, Schürmann B, Heun R, van den Bussche H, Heuser I, Kornhuber J, Wiltfang J, Dichgans M, Frölich L, Hampel H, Hüll M, Rujescu D, Goate AM, Kauwe JS, Cruchaga C, Nowotny P, Morris JC, Mayo K, Sleegers K, Bettens K, Engelborghs S, De Deyn PP, Van Broeckhoven C, Livingston G, Bass NJ, Gurling H, McQuillin A, Gwilliam R, Deloukas P, Al-Chalabi A, Shaw CE, Tsolaki M, Singleton AB, Guerreiro R, Mühleisen TW, Nöthen MM, Moebus S, Jöckel KH, Klopp N, Wichmann HE, Carrasquillo MM, Pankratz VS, Younkin SG, Holmans PA, O'Donovan M, Owen MJ, Williams J. 2009. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nature genetics*, 41(10), 1088–1093. <https://doi.org/10.1038/ng.440>.

Hippius, H., Neundörfer, G. 2003. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 5(1), 101–108.

Hirai, K., Aliev, G., Nunomura, A., Fujioka, H., Russell, R. L., Atwood, C. S., Johnson, A. B., Kress, Y., Vinters, H. V., Tabaton, M., Shimohama, S., Cash, A. D., Siedlak, S. L., Harris, P. L., Jones, P. K., Petersen, R. B., Perry, G., Smith, M. A. 2001. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(9), 3017–3023.

Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert JC, Carrasquillo MM, Abraham R, Hamshere ML, Pahwa JS, Moskvina V, Dowzell K, Jones N, Stretton A, Thomas C, Richards A, Ivanov D, Widdowson C, Chapman J, Lovestone S, Powell J, Proitsi P, Lupton MK, Brayne C, Rubinsztein DC, Gill M, Lawlor B, Lynch A, Brown KS, Passmore PA, Craig D, McGuinness B, Todd S, Holmes C, Mann D, Smith AD, Beaumont H, Warden D, Wilcock G, Love S, Kehoe PG, Hooper NM, Vardy ER, Hardy J, Mead S, Fox NC, Rossor M, Collinge J, Maier W, Jessen F, Rütther E, Schürmann B, Heun R, Kölsch H, van den Bussche H, Heuser I, Kornhuber J, Wiltfang J, Dichgans M, Frölich L, Hampel H, Gallacher J, Hüll M, Rujescu D, Giegling I, Goate AM, Kauwe JS, Cruchaga C, Nowotny P, Morris JC, Mayo K, Sleegers K, Bettens K, Engelborghs S, De Deyn PP, Van Broeckhoven C, Livingston G, Bass NJ, Gurling H, McQuillin A, Gwilliam R, Deloukas P, Al-Chalabi A, Shaw CE, Tsolaki M, Singleton AB, Guerreiro R, Mühleisen TW, Nöthen MM, Moebus S, Jöckel KH, Klopp N, Wichmann HE, Pankratz VS, Sando SB, Aasly JO, Barcikowska M, Wszolek ZK, Dickson DW, Graff-Radford NR, Petersen RC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, van Duijn CM, Breteler MM, Ikram MA, DeStefano AL, Fitzpatrick AL, Lopez O, Launer LJ, Seshadri S; CHARGE consortium, Berr C, Champion D, Epelbaum J, Dartigues JF, Tzourio C, Alperovitch A, Lathrop M; EADI1 consortium, Feulner TM, Friedrich P, Riehle C, Krawczak M, Schreiber S, Mayhaus M, Nicolhaus S, Wagenpfeil S,

Steinberg S, Stefansson H, Stefansson K, Snaedal J, Björnsson S, Jonsson PV, Chouraki V, Genier-Boley B, Hiltunen M, Soininen H, Combarros O, Zelenika D, Delepine M, Bullido MJ, Pasquier F, Mateo I, Frank-Garcia A, Porcellini E, Hanon O, Coto E, Alvarez V, Bosco P, Siciliano G, Mancuso M, Panza F, Solfrizzi V, Nacmias B, Sorbi S, Bossù P, Piccardi P, Arosio B, Annoni G, Seripa D, Pilotto A, Scarpini E, Galimberti D, Brice A, Hannequin D, Licastro F, Jones L, Holmans PA, Jonsson T, Riemenschneider M, Morgan K, Younkin SG, Owen MJ, O'Donovan M, Amouyel P, Williams J. 2011. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nature genetics*, 43(5), 429–435. <https://doi.org/10.1038/ng.803>.

Holohan, K. N., Lahiri, D. K., Schneider, B. P., Foroud, T., Saykin, A. J. 2013. Functional microRNAs in Alzheimer's disease and cancer: differential regulation of common mechanisms and pathways. *Frontiers in genetics*, 3, 323. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00323>.

Huang, T., Sun, L., Yuan, X., Qiu, H. 2017. Thrombospondin-1 is a multifaceted player in tumor progression. *Oncotarget*, 8(48), 84546–84558. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19165>.

Inestrosa, N. C., Varela-Nallar, L. 2014. Wnt signaling in the nervous system and in Alzheimer's disease. *Journal of molecular cell biology*, 6(1), 64–74. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjt051>.

Iqbal, K., Liu, F., Gong, C. X., Grundke-Iqbal, I. 2010. Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Current Alzheimer research*, 7(8), 656–664. <https://doi.org/10.2174/156720510793611592>.

Iqbal, K., Liu, F., Gong, C. X., Alonso, A., Grundke-Iqbal, I. 2009. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. *Acta neuropathologica*, 118(1), 53–69. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0486-3>.

Jayaraman, A., Pike, C. J. 2014. Alzheimer's disease and type 2 diabetes: multiple mechanisms contribute to interactions. *Current diabetes reports*, 14(4), 476. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0476-2>.

Jazvinščak Jembrek, M., Slade, N., Hof, P. R., Šimić, G. 2018. The interactions of p53 with tau and A $\beta$  as potential therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Progress in neurobiology*, 168, 104–127. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.05.001>.

Jia, D., Yang, W., Li, L., Liu, H., Tan, Y., Ooi, S., Chi, L., Filion, L. G., Figeys, D., Wang, L. 2015.  $\beta$ -Catenin and NF- $\kappa$ B co-activation triggered by TLR3 stimulation facilitates stem cell-like phenotypes in breast cancer. *Cell death and differentiation*, 22(2), 298–310. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.145>.

Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P., Starosławska, E. 2015. Breast cancer risk factors. *Przegląd menopauzalny = Menopause review*, 14(3), 196–202. <https://doi.org/10.5114/pm.2015.54346>.

**Kang, S., Byun, J., Son, S.M., Min Son S., Mook-Jung, I. 2018.** Thrombospondin-1 protects against A $\beta$ -induced mitochondrial fragmentation and dysfunction in hippocampal cells. *Cell Death Discovery* 4, 31.

**Khatoon, S., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K. 1992.** Brain levels of microtubule-associated protein tau are elevated in Alzheimer's disease: a radioimmuno-slot-blot assay for nanograms of the protein. *Journal of neurochemistry*, 59(2), 750–753. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb09432.x>.

**Kitamura, Y., Shimohama, S., Kamoshima, W., Matsuoka, Y., Nomura, Y., Taniguchi, T. 1997.** Changes of p53 in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.*, 232(2):418–421. doi:10.1006/bbrc.1997.6301

**Koca, E., Taşkapılıoğlu, Ö., Bakar, M. 2017.** Caregiver Burden in Different Stages of Alzheimer's Disease. *Noro psikiyatri arsivi*, 54(1), 82–86. <https://doi.org/10.5152/npa.2017.11304>.

**Kovacs, G. 2014.** Introduction. In G. Kovacs (Ed.), *Neuropathology of Neurodegenerative Diseases: A Practical Guide* (pp. 1-7). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9781107588660.001.

**Krell, J., Frampton, A. E., Jacob, J., Pellegrino, L., Roca-Alonso, L., Zeloof, D., Alifrangis, C., Lewis, J. S., Jiao, L. R., Stebbing, J., Castellano, L. 2012.** The clinico-pathologic role of microRNAs miR-9 and miR-151-5p in breast cancer metastasis. *Molecular diagnosis therapy*, 16(3), 167–172. <https://doi.org/10.1007/BF03262205>.

**Lambert, J. C., Heath, S., Even, G., Campion, D., Sleegers, K., Hiltunen, M., Combarros, O., Zelenika, D., Bullido, M. J., Tavernier, B., Letenneur, L., Bettens, K., Berr, C., Pasquier, F., Fiévet, N., Barberger-Gateau, P., Engelborghs, S., De Deyn, P., Mateo, I., Franck, A., ... Amouyel, P. 2009.** Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nature genetics*, 41(10), 1094–1099. <https://doi.org/10.1038/ng.439>.

**Lau, P., de Strooper, B. 2010.** Dysregulated microRNAs in neurodegenerative disorders. *Seminars in cell developmental biology*, 21(7), 768–773. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2010.01.009>.

**Le, T., Gerber, D. E. 2019.** Newer-Generation EGFR Inhibitors in Lung Cancer: How Are They Best Used?. *Cancers*, 11(3), 366. <https://doi.org/10.3390/cancers11030366>.

**Lee, J. E., Kim, D., Lee, J. H. 2018.** Association between Alzheimer's Disease and Cancer Risk in South Korea: an 11-year Nationwide Population-Based Study. *Dementia and neurocognitive disorders*, 17(4), 137–147. <https://doi.org/10.12779/dnd.2018.17.4.137>.

**Lee, T. H., Pastorino, L., Lu, K. P. 2011.** Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase Pin1 in ageing, cancer and Alzheimer disease. *Expert reviews in molecular medicine*, 13, e21. <https://doi.org/10.1017/S1462399411001906>.

**Lehrer, S., Rheinstein, P. H. 2019.** Alzheimer's Disease Susceptibility Genes in Malignant Breast Tumors. *Cancer translational medicine*, 5(2), 42–46. <https://doi.org/10.4103/2395-3977.261826>.

**Levy Nogueira, M., da Veiga Moreira, J., Baronzio, G. F., Dubois, B., Steyaert, J. M., Schwartz, L. 2015.** Mechanical Stress as the Common Denominator between Chronic Inflammation, Cancer, and Alzheimer's Disease. *Frontiers in oncology*, 5, 197. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00197>.

**Liede, A., Karlan, B. Y., Narod, S. A. 2004.** Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(4), 735–742. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.055>.

**Liu, C., Liu, L., Chen, X., Cheng, J., Zhang, H., Shen, J., Shan, J., Xu, Y., Yang, Z., Lai, M., Qian, C. 2016.** Sox9 regulates self-renewal and tumorigenicity by promoting symmetrical cell division of cancer stem cells in hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(1), 117–129. <https://doi.org/10.1002/hep.28509>.

**Liu, T., Ren, D., Zhu, X., Yin, Z., Jin, G., Zhao, Z., Robinson, D., Li, X., Wong, K., Cui, K., Zhao, H., Wong, S. T. 2013.** Transcriptional signaling pathways inversely regulated in Alzheimer's disease and glioblastoma multiform. *Scientific reports*, 3, 3467. <https://doi.org/10.1038/srep03467>.

**Liu, Z. Q., Fang, J. M., Xiao, Y. Y., Zhao, Y., Cui, R., Hu, F., Xu, Q. 2015.** Prognostic role of vascular endothelial growth factor in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(2), 2289–2298.

**Lu, P. J., Wulf, G., Zhou, X. Z., Davies, P., Lu, K. P. 1999.** The prolyl isomerase Pin1 restores the function of Alzheimer-associated phosphorylated tau protein. *Nature*, 399(6738), 784–788. <https://doi.org/10.1038/21650>.

**Lu, Z., Hunter, T. 2014.** Prolyl isomerase Pin1 in cancer. *Cell research*, 24(9), 1033–1049. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.109>.

**Luanpitpong, S., Li, J., Manke, A., Brundage, K., Ellis, E., McLaughlin, S. L., Angsutararux, P., Chanthra, N., Voronkova, M., Chen, Y. C., Wang, L., Chanvorachote, P., Pei, M., Issaragrisil, S., Rojanasakul, Y. 2016.** SLUG is required for SOX9 stabilization and functions to promote cancer stem cells and metastasis in human lung carcinoma. *Oncogene*, 35(22), 2824–2833. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.351>.



**Lukiw, W. J., Surjyadipta, B., Dua, P., Alexandrov, P. N. 2012.** Common micro RNAs (miRNAs) target complement factor H (CFH) regulation in Alzheimer's disease (AD) and in age-related macular degeneration (AMD). *International journal of biochemistry and molecular biology*, 3(1), 105–116.

**Lynch, H. T., Lynch, J. F. 1986.** Breast cancer genetics in an oncology clinic: 328 consecutive patients. *Cancer genetics and cytogenetics*, 22(4), 369–371. [https://doi.org/10.1016/0165-4608\(86\)90032-4](https://doi.org/10.1016/0165-4608(86)90032-4).

**Majd, S., Power, J., Majd, Z. 2019.** Alzheimer's Disease and Cancer: When Two Monsters Cannot Be Together. *Frontiers in neuroscience*, 13, 155. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00155>.

**Malik, M., Chiles, J., 3rd, Xi, H. S., Medway, C., Simpson, J., Potluri, S., Howard, D., Liang, Y., Paumi, C. M., Mukherjee, S., Crane, P., Younkin, S., Fardo, D. W., Estus, S. 2015.** Genetics of CD33 in Alzheimer's disease and acute myeloid leukemia. *Human molecular genetics*, 24(12), 3557–3570. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv092>.

**Margolin, S., Johansson, H., Rutqvist, L. E., Lindblom, A., Fornander, T. 2006.** Family history, and impact on clinical presentation and prognosis, in a population-based breast cancer cohort from the Stockholm County. *Familial cancer*, 5(4), 309–321. <https://doi.org/10.1007/s10689-006-7851-3>.

**Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., Cummings, J. L. 2015.** Alzheimer's disease. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15056. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>.

**Mateo, I., Llorca, J., Infante, J., Rodríguez-Rodríguez, E., Fernández-Viadero, C., Peña, N., Berciano, J., Combarros, O. 2007.** Low serum VEGF levels are associated with Alzheimer's disease. *Acta neurologica Scandinavica*, 116(1), 56–58. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00775.x>.

**Mayeux, R., Stern, Y. 2012.** Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(8), a006239. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006239>.

**McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., Phelps, C. H. 2011.** The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>.

**McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E. M. 1984.** Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task

Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939–944.  
<https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939>.

Miyashita A, Koike A, Jun G, Wang LS, Takahashi S, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Hanyu H, Higuchi S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Suga M, Kawase Y, Akatsu H, Kosaka K, Yamamoto T, Imagawa M, Hamaguchi T, Yamada M, Morihara T, Takeda M, Takao T, Nakata K, Fujisawa Y, Sasaki K, Watanabe K, Nakashima K, Urakami K, Ooya T, Takahashi M, Yuzuriha T, Serikawa K, Yoshimoto S, Nakagawa R, Kim JW, Ki CS, Won HH, Na DL, Seo SW, Mook-Jung I; Alzheimer Disease Genetics Consortium, St George-Hyslop P, Mayeux R, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yoshida M, Nishida N, Tokunaga K, Yamamoto K, Tsuji S, Kanazawa I, Ihara Y, Schellenberg GD, Farrer LA, Kuwano R. 2013. SORL1 is genetically associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese, Koreans and Caucasians. *PLoS one*, 8(4), e58618.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058618>.

Moreno-Grau, S., de Rojas, I., Hernández, I., Quintela, I., Montreal, L., Alegret, M., Hernández-Olasagarre, B., Madrid, L., González-Perez, A., Maroñas, O., Rosende-Roca, M., Mauleón, A., Vargas, L., Lafuente, A., Abdelnour, C., Rodríguez-Gómez, O., Gil, S., Santos-Santos, M. Á., Espinosa, A., Ortega, G., ... Ruiz, A. 2019. Genome-wide association analysis of dementia and its clinical endophenotypes reveal novel loci associated with Alzheimer's disease and three causality networks: The GR@ACE project. *Alzheimer's dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 15(10), 1333–1347.  
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.4950>.

Morgan, T. M., Koreckij, T. D., Corey, E. 2009. Targeted therapy for advanced prostate cancer: inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Current cancer drug targets*, 9(2), 237–249. <https://doi.org/10.2174/156800909787580999>.

Murphrey MB, Quaim L, Varacallo M. 2020. Biochemistry, Epidermal Growth Factor Receptor. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.

Murphy, M. P., LeVine, H., 3rd 2010. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 19(1), 311–323.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1221>.

Musicco, M., Adorni, F., Di Santo, S., Prinelli, F., Pettenati, C., Caltagirone, C., Palmer, K., Russo, A. 2013. Inverse occurrence of cancer and Alzheimer disease: a population-based incidence study. *Neurology*, 81(4), 322–328.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829c5ec1>.

Naj AC, Jun G, Beecham GW, Wang LS, Vardarajan BN, Buross J, Gallins PJ, Buxbaum JD, Jarvik GP, Crane PK, Larson EB, Bird TD, Boeve BF, Graff-Radford NR, De Jager PL, Evans D, Schneider JA, Carrasquillo MM, Ertekin-Taner N, Younkin SG, Cruchaga C, Kauwe JS, Nowotny P, Kramer P, Hardy J, Huentelman MJ, Myers AJ, Barmada MM, Demirci FY, Baldwin CT, Green

RC, Rogaeva E, St George-Hyslop P, Arnold SE, Barber R, Beach T, Bigio EH, Bowen JD, Boxer A, Burke JR, Cairns NJ, Carlson CS, Carney RM, Carroll SL, Chui HC, Clark DG, Corneveaux J, Cotman CW, Cummings JL, DeCarli C, DeKosky ST, Diaz-Arrastia R, Dick M, Dickson DW, Ellis WG, Faber KM, Fallon KB, Farlow MR, Ferris S, Frosch MP, Galasko DR, Ganguli M, Gearing M, Geschwind DH, Ghetti B, Gilbert JR, Gilman S, Giordani B, Glass JD, Growdon JH, Hamilton RL, Harrell LE, Head E, Honig LS, Hulette CM, Hyman BT, Jicha GA, Jin LW, Johnson N, Karlawish J, Karydas A, Kaye JA, Kim R, Koo EH, Kowall NW, Lah JJ, Levey AI, Lieberman AP, Lopez OL, Mack WJ, Marson DC, Martiniuk F, Mash DC, Masliah E, McCormick WC, McCurry SM, McDavid AN, McKee AC, Mesulam M, Miller BL, Miller CA, Miller JW, Parisi JE, Perl DP, Peskind E, Petersen RC, Poon WW, Quinn JF, Rajbhandary RA, Raskind M, Reisberg B, Ringman JM, Roberson ED, Rosenberg RN, Sano M, Schneider LS, Seeley W, Shelanski ML, Slifer MA, Smith CD, Sonnen JA, Spina S, Stern RA, Tanzi RE, Trojanowski JQ, Troncoso JC, Van Deerlin VM, Vinters HV, Vonsattel JP, Weintraub S, Welsh-Bohmer KA, Williamson J, Woltjer RL, Cantwell LB, Dombroski BA, Beekly D, Lunetta KL, Martin ER, Kamboh MI, Saykin AJ, Reiman EM, Bennett DA, Morris JC, Montine TJ, Goate AM, Blacker D, Tsuang DW, Hakonarson H, Kukull WA, Foroud TM, Haines JL, Mayeux R, Pericak-Vance MA, Farrer LA, Schellenberg GD. 2011. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nature genetics*, 43(5), 436–441. <https://doi.org/10.1038/ng.801>.

Nakai, K., Hung, M. C., Yamaguchi, H. 2016. A perspective on anti-EGFR therapies targeting triple-negative breast cancer. *American journal of cancer research*, 6(8), 1609–1623.

Nakanishi, A., Minami, A., Kitagishi, Y., Ogura, Y., Matsuda, S. 2015. BRCA1 and p53 tumor suppressor molecules in Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, 16(2), 2879–2892. <https://doi.org/10.3390/ijms16022879>.

Nixon D. W. 2017. The Inverse Relationship Between Cancer and Alzheimer's Disease: A Possible Mechanism. *Current Alzheimer research*, 14(8), 883–893. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170216152905>.

Nordby, Y., Andersen, S., Richardsen, E., Ness, N., Al-Saad, S., Melbø-Jørgensen, C., Patel, H. R., Dønnem, T., Busund, L. T., Bremnes, R. M. 2015. Stromal expression of VEGF-A and VEGFR-2 in prostate tissue is associated with biochemical and clinical recurrence after radical prostatectomy. *The Prostate*, 75(15), 1682–1693. <https://doi.org/10.1002/pros.23048>.

Nudelman KNH, McDonald BC, Lahiri DK, Saykin AJ. 2019. Biological Hallmarks of Cancer in Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.*;56(10):7173-7187. doi:10.1007/s12035-019-1591-5.

Nussinov, R., Jang, H., Tsai, C. J., Cheng, F. 2019. Correction: Review: Precision medicine and driver mutations: Computational methods, functional assays and

conformational principles for interpreting cancer drivers. *PLoS computational biology*, 15(6), e1007114. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007114>.

**Ohyagi, Y., Asahara, H., Chui, D. H., Tsuruta, Y., Sakae, N., Miyoshi, K., Yamada, T., Kikuchi, H., Taniwaki, T., Murai, H., Ikezoe, K., Furuya, H., Kawarabayashi, T., Shoji, M., Checler, F., Iwaki, T., Makifuchi, T., Takeda, K., Kira, J., Tabira, T. 2005.** Intracellular Abeta42 activates p53 promoter: a pathway to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 19(2), 255–257. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2637fje>.

**Okereke, O. I., Meadows, M. E. 2019.** More Evidence of an Inverse Association Between Cancer and Alzheimer Disease. *JAMA network open*, 2(6), e196167. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.6167>.

**Ott, A., Stolk, R. P., van Harskamp, F., Pols, H. A., Hofman, A., Breteler, M. M. 1999.** Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, 53(9), 1937–1942. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.9.1937>.

**Özpak, L., Pazarbaşı, A., Keser, N. 2017.** Alzheimer Hastalığının Genetiği ve Epigenetiği. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 26 (1), 34-49. DOI: 10.17827/aktd.280520.

**Palomer, E., Buechler, J., Salinas, P. C. 2019.** Wnt Signaling Deregulation in the Aging and Alzheimer's Brain. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 227. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00227>.

**Panpalli Ates, M., Karaman, Y., Guntekin, S., Ergun, M. A. 2016.** Analysis of genetics and risk factors of Alzheimer's Disease. *Neuroscience*, 325, 124–131. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.051>.

**Pei, J. J., Hugon, J. 2008.** mTOR-dependent signalling in Alzheimer's disease. *Journal of cellular and molecular medicine*, 12(6B), 2525–2532. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00509.x>.

**Porta, C., Paglino, C., Mosca, A. 2014.** Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer. *Frontiers in oncology*, 4, 64. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00064>.

**Prévostel, C., Rammah-Bouazza, C., Trauchessec, H., Canterel-Thouennon, L., Busson, M., Ychou, M., Blache, P. 2016.** SOX9 is an atypical intestinal tumor suppressor controlling the oncogenic Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Oncotarget*, 7(50), 82228–82243. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10573>.

**Prince M, Wimo A, Guerchet M, A. D. I. 2015.** World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia | Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015, 1–87. <https://www.alz.co.uk/research/worldalzheimerreport2015summary.pdf>.

- Qiu, C., Kivipelto, M., von Strauss, E. 2009.** Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(2), 111–128.
- Räihä, I., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Rajala, T., Sourander, L. 1997.** Alzheimer's disease in twins. *Biomedicine pharmacotherapy = Biomedecine pharmacotherapie*, 51(3), 101–104. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(97\)86906-5](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(97)86906-5).
- Ramamoorthy, A., Skaar, T. C. 2011.** In silico identification of microRNAs predicted to regulate the drug metabolizing cytochrome P450 genes. *Drug metabolism letters*, 5(2), 126–131. <https://doi.org/10.2174/187231211795305258>.
- Reitz, C., Mayeux, R. 2014.** Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical pharmacology*, 88(4), 640–651. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>.
- Reitz, C., Brayne, C., Mayeux, R. 2011.** Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology*, 7(3), 137–152. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.2>.
- Repetto, E., Yoon, I. S., Zheng, H., Kang, D. E. 2007.** Presenilin 1 regulates epidermal growth factor receptor turnover and signaling in the endosomal-lysosomal pathway. *The Journal of biological chemistry*, 282(43), 31504–31516. <https://doi.org/10.1074/jbc.M704273200>.
- Rivera-Pérez, J., Monter-Vera, M., Barrientos-Alvarado, C., Toscano-Garibay, J. D., Cuesta-Mejías, T., Flores-Estrada, J. 2018.** Evaluation of VEGF and PEDF in prostate cancer: A preliminary study in serum and biopsies. *Oncology letters*, 15(1), 1072–1078. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7374>.
- Roe, C. M., Fitzpatrick, A. L., Xiong, C., Sieh, W., Kuller, L., Miller, J. P., Williams, M. M., Kopan, R., Behrens, M. I., Morris, J. C. 2010.** Cancer linked to Alzheimer disease but not vascular dementia. *Neurology*, 74(2), 106–112. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c91873>.
- Romero, J. P., Benito-León, J., Louis, E. D., Bermejo-Pareja, F. 2014.** Alzheimer's disease is associated with decreased risk of cancer-specific mortality: a prospective study (NEDICES). *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 40(2), 465–473. <https://doi.org/10.3233/JAD-132048>.
- Sánchez, M. P., Alvarez-Tallada, V., Avila, J. 2001.** La proteína tau en enfermedades neurodegenerativas. Taupatías [The microtubule-associated protein tau in neurodegenerative diseases. Tauopathies]. *Revista de neurologia*, 33(2), 169–177.
- Sarkar, S., Horn, G., Moulton, K., Oza, A., Byler, S., Kokolus, S., Longacre, M. 2013.** Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview. *International journal of molecular sciences*, 14(10), 21087–21113. <https://doi.org/10.3390/ijms141021087>.

**Scali, C., Caraci, F., Gianfriddo, M., Diodato, E., Roncarati, R., Pollio, G., Gaviraghi, G., Copani, A., Nicoletti, F., Terstappen, G. C., Caricasole, A. 2006.** Inhibition of Wnt signaling, modulation of Tau phosphorylation and induction of neuronal cell death by DKK1. *Neurobiology of disease*, 24(2), 254–265. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.06.016>.

**Scarmeas, N., Stern, Y., Tang, M. X., Mayeux, R., Luchsinger, J. A. 2006.** Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 59(6), 912–921. <https://doi.org/10.1002/ana.20854>.

**Schmidt, S. A., Ording, A. G., Horváth-Puhó, E., Sørensen, H. T., Henderson, V. W. 2017.** Non-melanoma skin cancer and risk of Alzheimer's disease and all-cause dementia. *PLoS one*, 12(2), e0171527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171527>.

**Schuller H. M. 2009.** Is cancer triggered by altered signalling of nicotinic acetylcholine receptors?. *Nature reviews. Cancer*, 9(3), 195–205. <https://doi.org/10.1038/nrc2590>.

**Selekler K. 2010.** Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı. *Türk Geriatri Dergisi*. 13. 9-14.

**Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M, Bis JC, Smith AV, Carassquillo MM, Lambert JC, Harold D, Schrijvers EM, Ramirez-Lorca R, Debette S, Longstreth WT Jr, Janssens AC, Pankratz VS, Dartigues JF, Hollingworth P, Aspelund T, Hernandez I, Beiser A, Kuller LH, Koudstaal PJ, Dickson DW, Tzourio C, Abraham R, Antunez C, Du Y, Rotter JI, Aulchenko YS, Harris TB, Petersen RC, Berr C, Owen MJ, Lopez-Arrieta J, Varadarajan BN, Becker JT, Rivadeneira F, Nalls MA, Graff-Radford NR, Champion D, Auerbach S, Rice K, Hofman A, Jonsson PV, Schmidt H, Lathrop M, Mosley TH, Au R, Psaty BM, Uitterlinden AG, Farrer LA, Lumley T, Ruiz A, Williams J, Amouyel P, Younkin SG, Wolf PA, Launer LJ, Lopez OL, van Duijn CM, Breteler MM; EADI Consortium 2010.** Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA*, 303(18), 1832–1840. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.574>.

**Sethi, P., Lukiw, W. J. 2009.** Micro-RNA abundance and stability in human brain: specific alterations in Alzheimer's disease temporal lobe neocortex. *Neuroscience letters*, 459(2), 100–104. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.04.052>.

**Shafi, O. 2016.** Inverse relationship between Alzheimer's disease and cancer, and other factors contributing to Alzheimer's disease: a systematic review. *BMC Neurol* 16, 236. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0765-2>.

**Shi, HB., Tang, B., Liu, YW., Wang, XF., Chen, GJ. 2015.** Alzheimer disease and cancer risk: a meta-analysis [published correction appears in *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Mar;141(3):571]. *J Cancer Res Clin Oncol*. 141(3):485-494. doi:10.1007/s00432-014-1773-5.

- Shiovitz, S., Korde, L. A. 2015.** Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 26(7), 1291–1299. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv022>.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. 2018.** Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. 2020.** Cancer statistics, 2020. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>.
- Son, S. M., Nam, D. W., Cha, M. Y., Kim, K. H., Byun, J., Ryu, H., Mook-Jung, I. 2015.** Thrombospondin-1 prevents amyloid beta-mediated synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 36(12), 3214–3227.
- Son, S. M., Nam, D. W., Cha, M. Y., Kim, K. H., Byun, J., Ryu, H., Mook-Jung, I. 2015.** Thrombospondin-1 prevents amyloid beta-mediated synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 36(12), 3214–3227. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.09.005>.
- Sonntag K. C. 2010.** MicroRNAs and deregulated gene expression networks in neurodegeneration. *Brain research*, 1338, 48–57. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.03.106>.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Jr, Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M. V., ... Phelps, C. H. 2011.** Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>.
- Sun, L., Mathews, L. A., Cabarcas, S. M., Zhang, X., Yang, A., Zhang, Y., Young, M. R., Klarmann, K. D., Keller, J. R., Farrar, W. L. 2013.** Epigenetic regulation of SOX9 by the NF- $\kappa$ B signaling pathway in pancreatic cancer stem cells. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 31(8), 1454–1466.
- Sun, W., Cornwell, A., Li, J., Peng, S., Osorio, M. J., Aalling, N., Wang, S., Benraiss, A., Lou, N., Goldman, S. A., Nedergaard, M. 2017.** SOX9 Is an Astrocyte-Specific Nuclear Marker in the Adult Brain Outside the Neurogenic Regions. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 37(17), 4493–4507.
- Szybińska, A., Leśniak, W. 2017.** P53 Dysfunction in Neurodegenerative Diseases-The Cause or Effect of Pathological Changes?. *Aging and disease*, 8(4), 506–518. <https://doi.org/10.14336/AD.2016.1120>.
- Talbot, K., Wang, H. Y., Kazi, H., Han, L. Y., Bakshi, K. P., Stucky, A., Fuino, R. L., Kawaguchi, K. R., Samoyedny, A. J., Wilson, R. S., Arvanitakis, Z.,**

**Schneider, J. A., Wolf, B. A., Bennett, D. A., Trojanowski, J. Q., Arnold, S. E. 2012.** Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *The Journal of clinical investigation*, 122(4), 1316–1338. <https://doi.org/10.1172/JCI59903>.

**Tapia-Rojas, C., Inestrosa, N. C. 2018.** Loss of canonical Wnt signaling is involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neural regeneration research*, 13(10), 1705–1710. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.238606>.

**Tavassoly, Omid Sato, Takashi Tavassoly, Iman. 2020.** Inhibition of Brain EGFR Activation: A Novel Target in Neurodegenerative Diseases and Brain Injuries. *Molecular Pharmacology*. 98. [10.1124/mol.120.119909](https://doi.org/10.1124/mol.120.119909).

**Toledo, E. M., Inestrosa, N. C. 2010.** Activation of Wnt signaling by lithium and rosiglitazone reduced spatial memory impairment and neurodegeneration in brains of an APP<sup>swe</sup>/PSEN1<sup>DeltaE9</sup> mouse model of Alzheimer's disease. *Molecular psychiatry*, 15(3), 272–228. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.72>.

**Toporcov, T. N., Wünsch Filho, V. 2018.** Epidemiological science and cancer control. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 73(suppl 1), e627s. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e627s>.

**Tuupanen S, Turunen M, Lehtonen R, Hallikas O, Vanharanta S, Kivioja T, Björklund M, Wei G, Yan J, Niittymäki I, Mecklin JP, Järvinen H, Ristimäki A, Di-Bernardo M, East P, Carvajal-Carmona L, Houlston RS, Tomlinson I, Palin K, Ukkonen E, Karhu A, Taipale J, Aaltonen LA. 2009.** The common colorectal cancer predisposition SNP rs6983267 at chromosome 8q24 confers potential to enhanced Wnt signaling. *Nature genetics*, 41(8), 885–890. <https://doi.org/10.1038/ng.406>.

**Uddin, S., and Ashraf G. 2018.** Introductory Chapter: Alzheimer's Disease—The Most Common Cause of Dementia, *Advances in Dementia Research*, Ghulam Md. Ashraf, IntechOpen, DOI:10.5772/intechopen.82196.

**Vadlakonda, L., Pasupuleti, M., Pallu, R. 2013.** Role of PI3K-AKT-mTOR and Wnt Signaling Pathways in Transition of G1-S Phase of Cell Cycle in Cancer Cells. *Frontiers in oncology*, 3, 85. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00085>.

**Valdez, R., Yoon, P. W., Qureshi, N., Green, R. F., Khoury, M. J. 2010.** Family history in public health practice: a genomic tool for disease prevention and health promotion. *Annual review of public health*, 31, 69–87. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.012809.103621>.

**Van Cauwenberghe, C., Van Broeckhoven, C., Sleegers, K. 2016.** The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 18(5), 421–430. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.117>.



**van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., Gage, F. H. 1999.** Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(23), 13427–13431. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.23.13427>.

**van Wijk, N., Broersen, L. M., de Wilde, M. C., Hageman, R. J., Groenendijk, M., Sijben, J. W., Kamphuis, P. J. 2014.** Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's disease by administering a specific nutrient combination. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 38(3), 459–479. <https://doi.org/10.3233/JAD-130998>.

**Varma, A. R., Snowden, J. S., Lloyd, J. J., Talbot, P. R., Mann, D. M., Neary, D. 1999.** Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 66(2), 184–188. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.2.184>.

**Wang, D. B., Kinoshita, C., Kinoshita, Y., Morrison, R. S. 2014.** p53 and mitochondrial function in neurons. *Biochimica et biophysica acta*, 1842(8), 1186–1197. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.12.015>.

**Wang, H. Y., Lian, P., Zheng, P. S. 2015.** SOX9, a potential tumor suppressor in cervical cancer, transactivates p21WAF1/CIP1 and suppresses cervical tumor growth. *Oncotarget*, 6(24), 20711–20722. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4133>.

**Wang, J., Chen, J., Sen, S. 2016.** MicroRNA as Biomarkers and Diagnostics. *Journal of cellular physiology*, 231(1), 25–30. <https://doi.org/10.1002/jcp.25056>.

**Washington, P. M., Morffy, N., Parsadanian, M., Zapple, D. N., Burns, M. P. 2014.** Experimental traumatic brain injury induces rapid aggregation and oligomerization of amyloid-beta in an Alzheimer's disease mouse model. *Journal of neurotrauma*, 31(1), 125–134. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3017>.

**Wei, J., Zaika, E., Zaika, A. 2012.** p53 Family: Role of Protein Isoforms in Human Cancer. *Journal of nucleic acids*, 2012, 687359. <https://doi.org/10.1155/2012/687359>.

**Weller, J., Budson, A. 2018.** Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, 7, F1000 Faculty Rev-1161. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>.

**Weller, J., Budson, A. 2018.** Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, 7, F1000 Faculty Rev-1161. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>.

**Wen, Y., Yang, S., Liu, R., Brun-Zinkernagel, A. M., Koulen, P., Simpkins, J. W. 2004.** Transient cerebral ischemia induces aberrant neuronal cell cycle re-entry and Alzheimer's disease-like tauopathy in female rats. *The Journal of*

*biologicalchemistry*, 279(21),22684–22692.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M311768200>.

**Weng, T. Y., Wang, C. Y., Hung, Y. H., Chen, W. C., Chen, Y. L., Lai, M. D. 2016.** Differential Expression Pattern of THBS1 and THBS2 in Lung Cancer: Clinical Outcome and a Systematic-Analysis of Microarray Databases. *PloS one*, 11(8), e0161007.

**White, M. C., Holman, D. M., Boehm, J. E., Peipins, L. A., Grossman, M., Henley, S. J. 2014.** Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *American journal of preventive medicine*, 46(3 Suppl 1), S7–S15.  
<https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.029>.

**Willert, K., Nusse, R. 2012.** Wnt proteins. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 4(9), a007864. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007864>.

**Wooster, R., Neuhausen, S. L., Mangion, J., Quirk, Y., Ford, D., Collins, N., Nguyen, K., Seal, S., Tran, T., Averill, D. 1994.** Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science (New York, N.Y.)*, 265(5181), 2088–2090. <https://doi.org/10.1126/science.8091231>.

**Wu, M., Jolicoeur, N., Li, Z., Zhang, L., Fortin, Y., L'Abbe, D., Yu, Z., Shen, SH. 2008.** Genetic variations of microRNAs in human cancer and their effects on the expression of miRNA. *Carcinogenesis*. 29. 1710-6. 10.1093/carcin/bgn073.

**Yoon, S. S., Jo, S. A. 2012.** Mechanisms of Amyloid- $\beta$  Peptide Clearance: Potential Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. *Biomolecules therapeutics*, 20(3), 245–255. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.3.245>.

**Yoshikai, S., Sasaki, H., Doh-ura, K., Furuya, H., Sakaki, Y. 1990.** Genomic organization of the human amyloid beta-protein precursor gene. *Gene*, 87(2), 257–263. [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(90\)90310-n](https://doi.org/10.1016/0378-1119(90)90310-n).

**Yu, J. S., Cui, W. 2016.** Proliferation, survival and metabolism: the role of PI3K/AKT/mTOR signalling in pluripotency and cell fate determination. *Development (Cambridge, England)*, 143(17), 3050–3060. <https://doi.org/10.1242/dev.137075>.

**Zhang, B., Pan, X., Cobb, G. P., Anderson, T. A. 2007.** microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Developmental biology*, 302(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2006.08.028>.

**Zhang, Y., Sloan, S. A., Clarke, L. E., Caneda, C., Plaza, C. A., Blumenthal, P. D., Vogel, H., Steinberg, G. K., Edwards, M. S., Li, G., Duncan, J. A., 3rd, Cheshier, S. H., Shuer, L. M., Chang, E. F., Grant, G. A., Gephart, M. G., Barres, B. A. 2016.** Purification and Characterization of Progenitor and Mature Human Astrocytes Reveals Transcriptional and Functional Differences with Mouse. *Neuron*, 89(1), 37–53.

**Zhang, Z., Hartmann, H., Do, V. M., Abramowski, D., Sturchler-Pierrat, C., Staufenbiel, M., Sommer, B., van de Wetering, M., Clevers, H., Saftig, P., De Strooper, B., He, X., Yankner, B. A. 1998.** Destabilization of beta-catenin by mutations in presenilin-1 potentiates neuronal apoptosis. *Nature*, 395(6703), 698–702. <https://doi.org/10.1038/27208>.

**Zhu, C. W., Sano, M. 2006.** Economic considerations in the management of Alzheimer's disease. *Clinical interventions in aging*, 1(2), 143–154. <https://doi.org/10.2147/ciia.2006.1.2.143>.

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ecem Buse Yılmaz  
Doğum Yeri ve Tarihi : Adıyaman/16.09.1996  
Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu  
Lise : Adıyaman Merkez Anadolu Lisesi  
Lisans : BursaUludağ Üniversitesi/Moleküler Biyoloji ve Genetik  
Yüksek Lisans : Bursa Uludağ Üniversitesi/Moleküler Biyoloji ve Genetik

Çalıştığı Kurum/Kurumlar :

1.Gen Era Diagnostik AŞ/Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2.Gelişim Tıp Laboratuvar/Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

İletişim (e-posta) : ecembuseyilmazz02@gmail.com

Yayımları :

**Yılmaz, E. B., Kaya, N., Aliyeva, L., Kablan, A., Pirim, D., Yıldırım Uz, E., ÖzemriSağ, Ş., Temel, Ş.G. 2019.** Genetic evaluation of the CFTR gene and comprehensive analysis of the sequence variants using bioinformatic tools. 13th Balkan Congress of Human Genetics, Sözlü Sunum, 17-20 Nisan 2019, Trakya Üniversitesi, Edirne.

**Pirim, D., Yılmaz, E. B. 2020.**Hepatosellüler Karsinom ve Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı'nda Etkin Ortak Moleküler Biyobelirteçlerin Araştırılması. 4. Çukurova Hepatosellüler Karsinoma Kongresi, Sözlü Sunum, 28-29 Şubat 2020, Shereton Grand Adana, Adana.

**Pirim, D., Yılmaz, E. B. 2020.** Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı Ve Hepatosellüler Karsinom İle İlişkili Ortak Moleküler Yolakların Ve Anahtar Biyobelirteçlerin Biyoinformatik Analizlerle Araştırılması, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Bursa.