Bildiri No: **TMB-078** **Doi:** 10.5606/phhb.dergisi.suppl2026.078

Parkinson Hastaları ile Hipoksiye Bağlı Biyobelirteç Düzeyleri Arasındaki İlişki

Irmak Akçay[1], Gülçin Özkara[2], Erdi Şahin[3], Haşmet Ayhan Hanağası[3], Özge Pasin[4], Bedia Samancı[3], Başar Bilgiç[3], Emine Rümeysa Hekimoğlu[5]

[1]*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*
[2]*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
[3]*İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
[4]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
[5]*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Nörodejeneratif hastalıklar, merkezi sinir sistemindeki sinir hücrelerinin ilerleyici kaybı ile karakterize edilen bir hastalık grubudur. Bu hastalıklar, motor fonksiyonlardan bilişsel yetilere kadar geniş bir yelpazede bozukluklara yol açarak hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir.[1]

Merkezi sinir sistemini etkileyen motor ve non-motor semptomlarla karakterize, esas olarak hareket bozukluklarına neden olan Parkinson hastalığı (PH) en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın temel patolojik özelliği, substantia nigra pars compacta'da dopamin üreten nöronların kaybı, buna bağlı olarak beyindeki dopaminerjik yolakların işlev bozukluğu ve α-sinüklein protein agregatlarının birikimiyle oluşan Lewy cisimcikleridir.[2-4]

Parkinson hastalığının kesin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin bir arada rol oynadığı düşünülmektedir. Patofizyolojisindeki ilerlemelere rağmen, hastalığın altta yatan mekanizmaları tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Ancak oksidatif stres, hipoksi, mitokondriyal disfonksiyon ve proteostaz (protein homeostazı) bozukluklarının patogenezdeki önemli mekanizmalar olduğu düşünülmektedir.[5] Son bulgular, özellikle nöronlarda hipoksiye neden olan olayların da PH'nin gelişimiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir.[6] Hücresel modellerde ve fare beyninde yapılan çalışmalarda alfa-sinüklein seviyelerinin hipoksiye yanıt olarak arttığı ve Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha (HIF-1α)'nın aşırı ekspresyonunun PH modellenmiş farelerde davranış bozukluklarını ve patolojik değişiklikleri iyileştirdiği bildirilmektedir.[7-10] Ayrıca Parkinson modellerinde HIF-1α'yı yıkan enzim olan propil hidroksilazı (PHD) inhibe edip HIF-1α seviyelerini yüksek tutarak mitokondriyal fonksiyonları düzelttiğini ve dopaminerjik nöronları koruduğunu gösteren çalışma mevcuttur.[11]

HIF-1α, hücresel hipoksiye karşı adaptif bir yanıt olarak ortaya çıkan ve PH dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıklarda önemli rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür.[12] Hipoksi koşullarında, HIF-1α oksijen bağımlı enerji metabolizmasının yeniden düzenlenmesi, oksidatif stresin azaltılması ve nöronal sağkalımın desteklenmesi gibi bir dizi süreci yönetir. Bununla birlikte, HIF-1α'nın işlevindeki bozulmaların, mitokondriyal disfonksiyon ve α-sinüklein agregasyonu gibi PH'nin patofizyolojisindeki temel unsurları tetikleyebildiği düşünülmektedir.[1,7,9,13] Bu nedenle, PH gelişimi ve semptomlarının hipoksi yollarıyla nasıl etkileşime girdiğini açıklamak, terapötik stratejileri anlamak ve geliştirmek için çok önemlidir.

Sirtuinler (SIRTs), Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD^+) bağımlı protein deasetilazlardan oluşan bir aile olup, metabolik homeostazın korunmasında ve yaşa bağlı hastalıkların ilerlemesinde rol oynar.[14] SIRT1, α-synuclein birikimini azaltarak

koruyucu etki gösterirken SH-SY5Y hücrelerinde yapılan çalışmada da SIRT1'in hücre sağkalımı arttırdığı ve α-sinüklein agregat oluşumunu azalttığı gösterilmiştir.[15] SIRT2 ise α-tubulini deasetile ederek toksik komplekslerin oluşumuna katkıda bulunur.[16]

Sirtuinler aynı zamanda HIF-1α aktivitesinin düzenlenmesinde de rol oynar.[17] Wang ve ark. nın[18] yaptığı bir çalışmada SIRT2'nin aşırı eksprese edilmesi HIF-1α protein ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. SIRT2, memeli merkezi sinir sisteminde, özellikle korteks, striatum, hipokampus ve spinal kordda yüksek düzeyde eksprese edilir, bu da sinir sistemi işlevlerinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.[19]

Erythropoietin (EPO), eritrosit üretimini düzenleyen bir hormon olup hipoksiye yanıt olarak böbreklerden ve beyinden salgılanır. Kanın oksijen taşıma kapasitesini artırır, oksidatif stresi azaltır, inflamasyonu baskılar ve mitokondriyal fonksiyonları düzenler. PH hastalarında EPO'nun nöroprotektif etkileri zayıflayabilir. Hipoksik ortamda beyin EPO üretse de inflamasyon ve oksidatif stres nedeniyle etkili bir koruma sağlayamayabilir. EPO uygulamasının dopaminerjik nöronları koruduğu[20,21] ve sıçanlarda yapılan bir çalışma, tedavisinin hipoksi kaynaklı beyin hasarında nöroprotektif bir etkiye sahip olduğunu söylemektedir.[22,23]

Biz çalışmamızda, PH olan bireylerin serumlarında hipoksi ile ilişkili olduğu düşünülen biyobelirteçlerin (HIF-1α, SIRT2 ve EPO) düzeylerini değerlendirerek bu belirteçlerin PH ile olası korelasyonlarını araştırmayı amaçlamaktayız.

YÖNTEMLER

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda Parkinson hastalığı tanısı almış bireylerden oluşan hasta grubu (Grup 1, n = 25) ile benzer yaş grubundaki sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu (Grup 2, n = 25) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Gruplara ait dahil edilme ve dışlanma kriterleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmaya katılan tüm bireylerden yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (BGOF) alınmıştır. Çalışma protokolü Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 22.04.2025, No: E.190753). Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

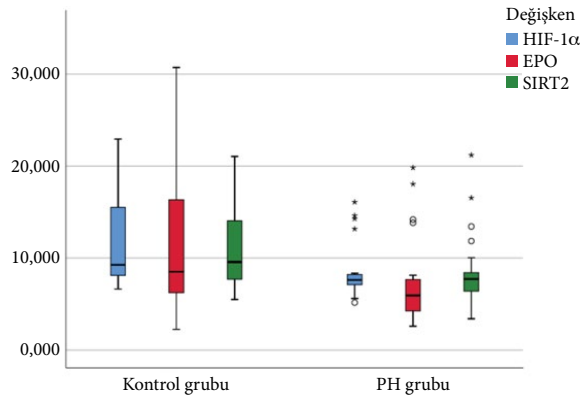
Parkinson hastalığının klinik şiddeti, motor semptomların yaygınlığı ve fonksiyonel bağımsızlık düzeyi temel alınarak Hoehn & Yahr Evreleme sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Kan örneklerinin toplanması ve serumların saklanması

Parkinson hastalığı tanısı almış 25 hastadan ve sağlıklı gönüllülerden tüpe alınan 10 mL venöz kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildikten sonra

Table 1. Çalışma gruplarına ait dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Grup	Dahil edilme kriterleri	Dışlanma kriterleri
Hasta grubu	• İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterlerine göre İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı almış olmak • 40 yaş ve üzeri olmak • Başka bir klinik nörolojik hastalığının bulunmaması • Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) verebilecek kognitif kapasiteye sahip olmak	• Parkinson hastalığı dışında diğer parkinsonizm türlerinden birine sahip olmak • Bilinen malignite varlığı • Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) veremeyecek bilişsel kapasiteye sahip olmak • Gebelik durumu • Kardiyopulmoner rahatsızlığa sahip olmak
Sağlıklı gönüllü grubu	• Herhangi bir nörolojik hastalığının bulunmaması • 40 yaş ve üzeri olmak • Kronik sistemik hastalığının bulunmaması • Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) verebilecek kognitif kapasiteye sahip olmak	• Herhangi bir nörolojik hastalığının bulunması • Bilinen malignite varlığı • Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) veremeyecek kognitif kapasiteye sahip olmak • Gebelik durumu • Kardiyopulmoner rahatsızlığa sahip olmak



Şekil 1. Parkinson hastaları ve kontrol grubunda HIF-1α, EPO ve SIRT2 serum düzeylerinin karşılaştırılması.

serumlarına ayrıldı ve ve tüm örnekler toplanana kadar –80°C' de muhafaza edildi.

Çalışmadan bir gün önce -20°C'ye alınacak sağlıklı gönüllülerden ve hastalardan elde edilen serumlar, çalışma günü oda sıcaklığına çıkartılarak kontrollü olarak çözülmesi sağlandı.

ELISA yöntemi ile biyobelirteç analizi

Bu çalışmada Parkinson hastalarının serum HIF-1α (BT Lab, E0422Hu, HIF-1α ELISA KIT 96T), SIRT2 (BT Lab, E2558Hu, SIRT2 ELISA KIT 96T) ve EPO (BT Lab, E1 029Hu, EPO ELISA KIT 96T) düzeyleri ticari enzim bağlı immünosorbent analiz (ELISA) kitleri kullanılarak üretici firma talimatlarına uygun şekilde ölçüldü ve elde edilen değerler sağlıklı kontrol grubundan elde edilen sonuçlar ile karşılaştırıldı. Absorbans değerleri mikroplaka okuyucu cihazında (Thermo-Scientific MultiSkan FC 357) uygun dalga boyunda okunarak standart eğri yardımıyla konsantrasyon değerlerine dönüştürüldü.

İstatistiksel analiz

Çalışmadaki nicel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak verildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. İki bağımsız grubun ortalama karşılaştırmasında Student t-testi, ortanca karşılaştırmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson ki-kare veya Fisher kesin ki-kare testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı ve hesaplamalarda SPSS (Version 28) paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Kontrol grubunda HIF-1α serum düzeyleri, PH grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu (Şekil 1, Tablo 2). HIF-1α için gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p = 0.001). Grup içi dağılımlara bakıldığında, sigara içme durumu ve cinsiyet açısından HIF-1α düzeylerinde anlamlı bir

Table 2. Hoehn & Yahr evrelemesi

Hastalık evresi	Klinik bulgular ve semptomlar
Evre 1	Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postüral dengesizlik. Semptomlar hafiftir.
Evre 1.5	Tek taraflı ve aksiyel tutulum.
Evre 2	İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyal bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler. Minimal özürlülük bulunabilir.
Evre 2.5	Çekme testinde düzelme ile ılımlı bilateral hastalık.
Evre 3	Evre II'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.
Evre 4	Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özürlülük görülür.
Evre 5	Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

farklılık gözlenmedi (p > 0.05) (Tablo 3). Ayrıca, erken başlangıçlı PH (≤ 50 yaş) ve geç başlangıçlı PH (> 50 yaş) hastaları karşılaştırıldığında, HIF-1α serum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p > 0.05) (Tablo 4), bu da yaşın bu belirteç üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu göstermektedir.

Eritropoietin (EPO) düzeyleri de kontrol grubunda PH grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p = 0.009) (Tablo 3, Şekil 1). EPO düzeyleri açısından da sigara kullanımı ve cinsiyet dağılımı gruplar arasında farklılık yaratmamıştır (p > 0.05) (Tablo 4). Benzer şekilde, erken ve geç başlangıçlı PH arasında EPO serum düzeylerinde anlamlı bir fark gözlenmedi (p > 0.05) (Tablo 5).

SIRT2 serum düzeyleri kontrol grubuna kıyasla PH grubunda daha düşük olmakla birlikte, istatistiksel olarak sınırda anlamlılık gösterdi (p = 0.050) (Tablo 3, Şekil 1). Bu durum, SIRT2'nin rolünün PH patofizyolojisinde hipoksi ve oksidatif stresle ilişkili olabileceğine ve HIF-1α aktivitesinin post-translasyonel düzenlenmesi, oksidatif stres yanıtının modülasyonunun bozulmuş olabileceğine

Table 3. Parkinson hastaları ve kontrol grubunda HIF-1α, EPO ve SIRT2 serum düzeylerinin karşılaştırılması

Biyobelirteç	Grup	Ort. ± SS	Medyan (Min - Maks)	p
HIF1a	Kontrol	11.67 ± 4.57	9.27 (6.64 - 22.94)	0.001
	Parkinson	11.25 ± 14.64	7.62 (5.15 - 80.11)	
EPO	Kontrol	12.17 ± 8.29	8.51 (2.25 - 30.72)	0.009
	Parkinson	7.26 ± 4.62	5.94 (2.59 - 19.82)	
SIRT2	Kontrol	10.46 ± 4.03	9.57 (5.50 - 21.05)	0.050
	Parkinson	8.51 ± 3.77	7.72 (3.40 - 21.19)	

Ort. ± SS, Ortalama standart sapma.

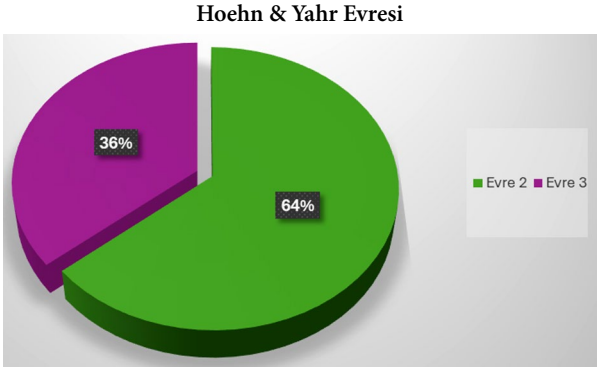
Table 4. Çalışma grupları arasında cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Kontrol	Parkinson	p
Erkek (%)	61.5	48.0	0.331
Kadın (%)	38.5	52.0	

Table 5. Tanı alma yaşına göre biyobelirteç düzeylerinin karşılaştırılması

Biyobelirteç	Tanı yaşı	Ort. ± SS	Medyan (Min - Maks)	p
HIF-1α	< 50	8.37 ± 2.90	7.69 (5.15 - 14.62)	0.979
	≥ 50	13.50 ± 19.41	7.38 (5.76 - 80.11)	
EPO	< 50	7.66 ± 5.29	5.90 (2.59 - 19.82)	0.841
	≥ 50	6.97 ± 4.26	6.16 (2.90 - 18.05)	
SIRT2	< 50	8.09 ± 3.47	7.70 (3.40 - 16.54)	0.536
	≥ 50	8.84 ± 4.08	7.89 (5.58 - 21.19)	

Ort. ± SS, Ortalama standart sapma.



Şekil 2. Hoehn & Yahr evrelerine göre dağılım.

işaret etmektedir. Diğer belirteçlerde olduğu gibi, SIRT2 düzeyleri açısından da sigara içme durumu, cinsiyet ve PH başlangıç yaşına göre anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4 ve 5).

Hastaların klinik şiddeti Hoehn & Yahr skalası ile değerlendirilmiş olup, çoğunluğun (%64) Evre 2, geri kalan kısmın (%36) Evre 3 tablosunda olduğu kaydedilmiştir (Şekil 2). Yapılan analizler sonucunda, hastalık evreleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Parkinson hastalığı, etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve protein agregasyonu gibi birbirini tetikleyen kompleks mekanizmaların bir sonucu olarak kabul edilmektedir.[24,25] Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu patolojik süreçlerin merkezinde hücresel hipoksinin ve hipoksiye verilen adaptif yanıtların bozulmasının kritik bir rol oynayabileceğini ileri sürmektedir.[7] Çalışmamızda elde edilen bulgular; PH hastalarında kontrol grubuna kıyasla serum HIF-1α, EPO ve SIRT2 düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğunu ortaya koyarak, hipoksi ile ilişkili nöroprotektif yolakların hastalık patogenezindeki önemini desteklemektedir.

HIF-1α, hücresel hipoksiye karşı ana düzenleyici transkripsiyon faktörü olup, oksidatif stresin azaltılması ve nöronal sağkalımın desteklenmesi gibi kritik süreçleri yönetir.[12] Çalışmamızda PH grubunda HIF-1α düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunması (p = 0,001), hastalarda hipoksiye karşı gelişmesi beklenen adaptif yanıtın yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Literatürde, alfa-sinüklein seviyelerinin hipoksiye yanıt olarak arttığı[14,15] ve HIF-1α işlevindeki bozulmaların α-sinüklein agregasyonu gibi PH'nin temel unsurlarını tetikleyebildiği bildirilmiştir.[1,7,13] Bulgularımız, bu koruyucu transkripsiyonel mekanizmanın Parkinson hastalarında bozulduğunu ve bunun nörodejeneratif sürecin hızlanmasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Sirtuinler, metabolik homeostazın korunmasında ve yaşa bağlı hastalıkların ilerlemesinde kilit rol oynayan protein deasetilazlardır.[14,24] Özellikle SIRT2'nin, memeli merkezi sinir sisteminde yüksek düzeyde eksprese edildiği ve sinir sistemi işlevlerinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.[19] Çalışmamızda SIRT2 düzeylerinin PH grubunda kontrol grubuna kıyasla sınırda anlamlılık gösterecek şekilde (p = 0.050) düşük bulunması dikkat çekicidir. Literatürde SIRT2'nin aşırı ekspresyonunun HIF-1α protein ekspresyonunu azalttığı[18] ve α-tubulini deasetile ederek toksik kompleks oluşumuna katkıda bulunduğu[15,16] belirtilse de bizim bulgularımızdaki genel azalma, PH'deki sistemik deasetilaz aktivitesinin bozulmuş olabileceğine işaret etmektedir.

Eritropoietin, yalnızca eritrosit üretimini düzenlemekle kalmayıp oksidatif stresi azaltan ve inflamasyonu baskılayan güçlü bir nöroprotektif ajandır.[20,25] Çalışmamızda PH hastalarında gözlenen düşük serum EPO düzeyleri (p = 0.009), literatürdeki nöroprotektif verilerle paralellik göstermektedir. Önceki çalışmalar, EPO uygulamasının dopaminerjik nöronları koruduğunu[20] ve hipoksi kaynaklı beyin hasarında koruyucu etkileri olduğunu göstermiştir.[26] Hastalarımızda saptanan düşük EPO seviyeleri, hipoksik ortamda beynin inflamasyon ve oksidatif stres nedeniyle etkili bir koruma sağlayamadığı yönündeki hipotezi desteklemektedir.

Çalışmamızda yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı gibi faktörlerin biyobelirteç düzeyleri üzerinde anlamlı bir fark yaratmaması ($p > 0.05$), gözlenen düşüşün bu dış etkenlerden ziyade doğrudan PH patofizyolojisi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, erken ve geç başlangıçlı hastalar arasında fark bulunmaması, bu hipoksik sinyal bozukluklarının

hastalığın başlangıcından itibaren sistemik bir özellik olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, PH hastalarında HIF-1α, EPO ve SIRT2 serum düzeylerindeki azalma, hipoksiyle ilişkili nöroprotektif sinyalleşmenin bozulduğunu yansıtmaktadır. Bu durum; mitokondriyal disfonksiyon ve α-sinüklein toksisitesine zemin hazırlıyor olabilir. Çalışmamız, bu belirteçlerin Parkinson hastalığının erken tanısı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından potansiyel biyobelirteçler olabileceğini düşündürmektedir.

Finansman

Bezmialem Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (20250503E).

KAYNAKLAR

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna) 2017;124:901-5. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y.
2. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003;24:197-211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
3. Garcia-Ruiz PJ, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P. Non-motor symptoms of Parkinson's disease a review...from the past. J Neurol Sci 2014;338:30-3. doi: 10.1016/j.jns.2014.01.002.
4. Kaur R, Mehan S, Singh S. Understanding multifactorial architecture of Parkinson's disease: Pathophysiology to management. Neurol Sci 2019;40:13-23. doi: 10.1007/s10072-018-3585-x.
5. Huang M, Bargues-Carot A, Riaz Z, Wickham H, Zenitsky G, Jin H, et al. Impact of environmental risk factors on mitochondrial dysfunction, neuroinflammation, protein misfolding, and oxidative stress in the etiopathogenesis of Parkinson's disease. Int J Mol Sci 2022;23:10808. doi: 10.3390/ijms231810808.
6. Lestón Pinilla L, Ugun-Klusek A, Rutella S, De Girolamo LA. Hypoxia signaling in Parkinson's disease: There is use in asking "What HIF?". Biology (Basel) 2021;10:723. doi: 10.3390/biology10080723.
7. Burtscher J, Duderstadt Y, Gatterer H, Burtscher M, Vozdek R, Millet GP, et al. Hypoxia sensing and responses in Parkinson's disease. Int J Mol Sci 2024;25:1759. doi: 10.3390/ijms25031759.
8. Sun HL, Sun BL, Chen DW, Chen Y, Li WW, Xu MY, et al. Plasma α-synuclein levels are increased in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Ann Clin Transl Neurol 2019;6:788-94. doi: 10.1002/acn3.756.
9. Lin W, Wadlington NL, Chen L, Zhuang X, Brorson JR, Kang UJ. Loss of PINK1 attenuates HIF-1α induction by preventing 4E-BP1-dependent switch in protein translation under hypoxia. J Neurosci 2014;34:3079-89. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2286-13.2014.
10. Zhang G, Chen L, Liu J, Jin Y, Lin Z, Du S, et al. HIF-1α/microRNA-128-3p axis protects hippocampal neurons from apoptosis via the Axin1-mediated Wnt/β-catenin signaling pathway in Parkinson's disease models. Aging (Albany NY) 2020;12:4067-81. doi: 10.18632/aging.102636.
11. Li X, Cui XX, Chen YJ, Wu TT, Xu H, Yin H, et al. Therapeutic potential of a prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for Parkinson's diseases in vitro and in vivo: Regulation of redox biology and mitochondrial function. Front Aging Neurosci 2018;10:121. doi: 10.3389/fnagi.2018.00121.
12. Liu Z, Wu Z, Fan Y, Fang Y. An overview of biological research on Hypoxia-Inducible Factors (HIFs). Endokrynol Pol 2020;71:432-40. doi: 10.5603/EP.a2020.0064.
13. Mitroshina EV, Vedunova MV. The role of oxygen homeostasis and the HIF-1 factor in the development of neurodegeneration. Int J Mol Sci 2024;25:4581. doi: 10.3390/ijms25094581.
14. Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. Nat Rev Mol Cell Biol 2012;13:225-38. doi: 10.1038/nrm3293.
15. Singh P, Hanson PS, Morris CM. SIRT1 ameliorates oxidative stress induced neural cell death and is down-regulated in Parkinson's disease. BMC Neurosci 2017;18:46. doi: 10.1186/s12868-017-0364-1.
16. Kazantsev AG, Kolchinsky AM. Central role of alpha-synuclein oligomers in neurodegeneration in Parkinson disease. Arch Neurol 2008;65:1577-81. doi: 10.1001/archneur.65.12.1577.
17. Seo KS, Park JH, Heo JY, Jing K, Han J, Min KN, et al. SIRT2 regulates tumour hypoxia response by promoting HIF-1α hydroxylation. Oncogene 2015;34:1354-62. doi: 10.1038/onc.2014.76.
18. Wang Y, Yang J, Hong T, Chen X, Cui L. SIRT2: Controversy and multiple roles in disease and physiology. Ageing Res Rev 2019;55:100961. doi: 10.1016/j.arr.2019.100961.
19. Maxwell MM, Tomkinson EM, Nobles J, Wizeman JW, Amore AM, Quinti L, et al. The Sirtuin 2 microtubule deacetylase is an abundant neuronal protein that accumulates in the aging CNS. Hum Mol Genet 2011;20:3986-96. doi: 10.1093/hmg/ddr326.
20. Rey F, Balsari A, Giallongo T, Ottolenghi S, Di Giulio AM, Samaja M, et al. Erythropoietin as a neuroprotective molecule: An overview of its therapeutic potential in neurodegenerative diseases. ASN Neuro 2019;11:1759091419871420. doi: 10.1177/1759091419871420.
21. Signore AP, Weng Z, Hastings T, Van Laar AD, Liang Q, Lee YJ, et al. Erythropoietin protects against 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic cell death. J Neurochem 2006;96:428-43. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03587.x.
22. Kim MS, Seo YK, Park HJ, Lee KH, Lee KH, Choi EJ, et al. The neuroprotective effect of recombinant human erythropoietin via an antiapoptotic mechanism on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. Korean J Pediatr 2010;53:898-908. doi: 10.3345/kjp.2010.53.10.898.

23. Aydin A, Genç K, Akhisaroglu M, Yorukoglu K, Gokmen N, Gonullu E. Erythropoietin exerts neuroprotective effect in neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain injury. Brain Dev 2003;25:494-8. doi: 10.1016/s0387-7604(03)00039-1.
24. Outeiro TF, Kontopoulos E, Altmann SM, Kufareva I, Strathearn KE, Amore AM, et al. Sirtuin 2 inhibitors rescue alpha-synuclein-mediated toxicity in models of Parkinson's disease. Science 2007;317:516-9. doi: 10.1126/science.1143780.
25. Brines M, Cerami A. Emerging biological roles for erythropoietin in the nervous system. Nat Rev Neurosci 2005;6:484-94. doi: 10.1038/nrn1687.
26. Piguet F, Alves S, Cartier N. Clinical gene therapy for neurodegenerative diseases: Past, present, and future. Hum Gene Ther 2017;28:988-1003. doi: 10.1089/hum.2017.160.