
Alzheimer Tedavisinde Muskarinik ve Nikotinik Reseptörleri Etkileyen İlaçların Yeri

Dr. Ergin DİLEKÖZ*, Prof. Dr. Sevim ERCAN*

Alzheimer hastalığında amin yapısındaki santral sinir sistemi mediyatörlerinden asetilkolin, noradrenalin, dopamin ve serotonin düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı bilinmektedir (Boyd ve ark. 1977).

Demansdan sorumlu tutulan Alzheimer hastalığında tahrip olan nöronal yollardan en önemlilerinden biri kolinerjik yollardır. Amiloid plakların çevresinde asetilkolinesteraz aktivitesi artarken kolinerjik ve nonkolinerjik nöronlarda asetilkolinesteraz aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Kolinerjik defisit olması nedeniyle, Alzheimer hastalığının tedavisinde, kolinesteraz enzim inhibitörleri önemli bir yer işgal etmektedir (Ercan 2002). Ancak, demans tedavisinde asetilkolin prekürsörleri kolin ve lesitin kullanımının (Boyd ve ark. 1977, Tahl ve ark. 1981) yeri olup olmadığı incelenmiş ve plazma kolin değeri anlamlı olarak yükseldiğinde çok nadir hastada düşük bir terapötik etki elde edilebilmiştir (Little ve ark. 1984).

Bunu takiben muskarinik reseptör agonistlerinin tedavideki etkinlikleri incelenmeye başlanmıştır.

Muskarinik Reseptör Agonistleri

Muskarinik reseptör agonisti olarak RS-86 (Spiegel ve ark. 1984) ile betanekolün intraserebroventriküler injeksiyonunun tedavi edici etkileri incelenmiş ve uygun etkinliğe sahip olmadıkları ileri sürülmüştür (Harbaugh ve ark. 1989, Mouradian ve ark. 1988).

Farklı muskarinik reseptörlerinin bulunduğu dikkate alındığında RS-86 nonselektif muskarinik reseptör agonisti olduğundan selektif muskarinik reseptör agonistleri ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır. Alzheimer hastalığında muskarinik M₁-reseptör defisiti olduğu göz önüne alınarak selektif M₁-reseptör agonisti ksanomelin tedavide kullanılmıştır. Yapılan klinik çalışmalarda ksanomelin'in Alzheimer hastalığının kognitif fonksiyonlarını düzelterebileceği gözlenmiştir (Bodick ve ark. 1997a). Ksanomelin'in oral kullanımının senkop oluşturduğu dikkate alınarak M₁-reseptör uyarılmasının kan basıncı üzerine olan etkisi incelenmiş ve hipotansiyona neden olduğu belirlenmiştir (Medina ve ark. 1997). Muskarinik M₁-reseptör agonisti ksanomelin'in amiloid prekürsör protein salıverilmesini artırdığı gözlenmiş, Alzheimer hastalığında kolinerjik replasman tedavisinin amiloid depolanmasını ve hipokampus ile serebrospinal sıvıda NGF seviyesini azaltabileceği bildirilmiştir (De Lapp ve ark. 1998, Eckols ve ark. 1995, Seo ve ark. 2002). Oral yoldan ksanomelin

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Tablo 1. Alzmeimer tedavisinde denenen kolinerjik reseptörlerin agonist, antagonistleri ve etkiledikleri reseptörler

	M ₁ -reseptör agonisti	M ₄ -reseptör agonisti	M ₂ -reseptör antagonisti	Nikotink reseptör agonisti)
RS-86	+	-	-	-
Ksanomelin (5-HT _{1A} ve 5-HT _{1B} agonisti, 5-HT ₂ antagonisti)	+	+	-	-
Sabkomelin	+	-	-	-
Talsaklidin	+	-	-	-
CS-932	+ (parsiyel)	-	-	-
AF 102B	+	-	-	-
SCH 57790	-	-	+	-
SCH 72788	-	-	+	-
Lu 25-109	-	-	+	-
Nikotin	-	-	-	+ ($\alpha_4\beta_2$)

kullanımının özellikle gastrointestinal yan etkilere neden olması kullanımı kısıtlayan bir faktör olduğundan transdermal kullanımının daha uygun olabileceği ileri sürülmüştür (Bodick ve ark. 1997b).

Ksanomelin'in sadece muskarinik M₁-reseptörlerin değil M₄-reseptörlerin de agonisti olduğu, bunun yanı sıra serotoninin 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B} reseptörlerin potent agonisti, 5-HT₂ reseptör alt tiplerinin antagonisti olduğu gösterilmiş (Watson ve ark. 1998) ve daha spesifik M₁-reseptör agonistlerine yönelik çalışmalar ön plana geçmiştir.

Selektif M₁-reseptör parsiyel agonisti olan sabkomelin'in (SB-202026) kolinerjik yan etki göstermeyen dozlarda Alzheimer hastalığında belirgin semptomatik iyileşme sağladığı gösterilmiş (Hatcher ve ark. 1998) ve klinik çalışmalarda Alzheimer hastalığının tedavisinde önemli bir yeri olabileceği ileri sürülmüştür (Harries ve ark. 1998).

Muskarinik M₁-reseptör agonisti olan talsaklidin sıçan beyin dilimlerinden ve insan astrositoma hücrelerinden amiloid prekürsör protein salverilmesini konsantrasyon-bağımlı olarak artırdığı saptanmış (Muller ve ark. 1997), deneysel çalışmalarda sempatik sistemi aktive ettiği, buna bağlı olarak kan basıncını yükselttiği gösterilmiştir (Walland ve Piper 1998).

Yeni sentez edilen selektif M₁-reseptör parsiyel ago-

nisti CS-932 ile yapılan deneysel çalışmalarda, oral yoldan kullanıldığında diğer muskarinik reseptör agonistlerine göre beyine çok daha iyi penetre olduğu ve daha az kolinomimetik yan etki gösterdiği saptanmış, Alzheimer hastalığında kognitif fonksiyonları düzeltebileceği ifade edilmiştir (Iwata ve ark. 2000).

Yeni bir selektif M₁-reseptör agonisti AF 102B ile yapılan klinik çalışmada, muskarinik M₁ reseptörlerinin aktive olmasının Alzheimer hastalarında serebrospinal mayisinde Abeta düzeyini azalttığı gözlenmiş, aynı etkinin beyin dokusunda da olması halinde Alzheimer'de amiloid düzeyini düzelterek yararlı bir etki sağlayabileceği ileri sürülmüştür (Nitsch ve ark. 2000).

Alzheimer hastalığında kolinerjik nöronlarda azalma olmasından dolayı tedavi yaklaşımları asetilkolin düzeyini yükseltmek amacı ile asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kullanımının yanı sıra presinaptik M₂ reseptörlerini de gündeme getirmiştir. Presinaptik M₂-reseptörler asetilkolin salverilmesi üzerine negatif feedback mekanizma ile inhibitör etki oluşturur. Bu bakımdan selektif M₂-reseptör antagonistleri de tedavide denenmiştir.

Selektif M₂-reseptör antagonistleri

Selektif M₂-reseptör antagonisti olan SCH 57790 ve SCH 72788'in M₂-reseptörlerine bağlanarak

striatumda asetilkolin saliverilmesini arttırdığı, bu bakımdan Alzheimer'de kognitif fonksiyonları düzeltmek amacı ile kullanılabilmesi ileri sürülmüştür (Lachowicz ve ark. 1999, Lachowitz ve ark. 2001).

Yeni sentez edilen maddelerden biriside Lu 25-109 dur. Bu madde invitro koşullarda M₁-reseptörlere agonistik etki gösterirken M₂/M₃ reseptörleri antagonize etmektedir. İn vivo etkileri deneysel olarak incelendiğinde hipotermi, tremor ve tükrük ifrazına neden olmadığı, kan basıncını değiştirmediği kalp hızını arttırdığı görülmüştür (Sanchez ve ark. 1998). Alzheimer hastalığında Lu 25-109'un tedavi edici etkisi olup olmadığı incelenmiş kognitif fonksiyonları düzeltmediği, bulantı, diare, anoreksi oluşturduğu ve bu yan etkilerinin ilaç dozu arttırıldıkça fazlaştığı saptanmıştır (Thal ve ark. 2000).

Nikotinik Reseptörler

Muskarinik M₂-reseptörlerinin fonksiyonunun kaybı asetilkolin saliverilmesini modüle eden nikotinik reseptörlerin artışına neden olabileceği ileri sürülmüştür (Thorne ve Potter 1995). Nikotin'in, hedef hücrelerde etkisini nikotinik tipteki asetilkolin reseptörlerinin aktive ederek oluşturduğu bilinmektedir. Nikotinik reseptörler α , β , γ , δ , ϵ alt birimden oluşan katyon kanalları ile direkt olarak kenetlenmiş reseptörlerdir. Na⁺ ve az derecede Ca²⁺ ve K⁺ geçiren kanallardır. Bu kanalların açılması, hücrelerin depolarizasyonuna neden olur. α reseptör alt biriminin en az sekiz, β reseptör alt biriminin ise en az üç izoformu olduğu gösterilmiştir. Santral sinir sisteminde egemen olan reseptörler α_4 ve β_2 izoformlarıdır. Sıçan beyinde yüksek affiniteli nikotin bağlanma yerlerinin %90'ı bu nitelikte olduğu saptanmış ve nikotinin kronik uygulama-

masında yüksek affiniteli reseptörlerin sayısının arttığı belirlenmiştir. Nikotinik reseptörler aktive edildiğinde, oluşan depolarizasyon sonucu voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının açıldığı, dopamin, serotonin ve noradrenalin saliverilmesinin arttığı gösterilmiştir. Kognitif fonksiyonları arttıran nikotin, insanda bellek fonksiyonlarını da arttırmaktadır. Alzheimer hastalığında frontal korteks, striatum, hipokampus'da nikotinik reseptör kaybının olması, nikotin ve analoglarının tedavide denemesine neden olmuş, erken dönemdeki hastalarda başarılı sonuçlar alınmıştır (Steinlein ve ark. 1999).

Sıçan kortikal nöronlarında nikotinin β -amiloid plaklarının oluşumuna bağlı nöronal sitotoksiteyi önlediği ve bu etkisinin α_4 β_2 nikotinik reseptör antagonistleri ile önlediği saptanmış, bu bulgular α_4 β_2 nikotinik reseptörlerin β -amiloid sitotoksitesine karşı etkili olabileceğini göstermiştir (Khiara ve ark. 1998). Nikotinin bu koruyucu etkisinde, antioksidan olarak işlev görmesinin katkısı olabileceği de ileri sürülmüştür (Linert ve ark. 1999). Deneylerde kullanılan nikotin saf nikotin tabletleridir. Sigara içenlerde alınan nikotin miktarı değişiklik gösterebileceği gibi sigara içindeki hidrokarbonlar, katran gibi toksik maddelerin nasıl bir etki oluşturabildiği henüz bilinmemektedir.

Asetilkolin, serotonin gibi aminlerin, amino asitlerin, peptidlerin, sitokinlerin, nitrik oksid gibi bir çok endojen mediyatörün ve kalsiyum, potasyum gibi iyonların etiyolojisinde rol oynadığı bilinen Alzheimer hastalığının radikal tedavisinin, tek bir mediyatörü etkileyen ilaçlarla mümkün olamayacağı açıktır. Bu derlemede kolinerjik reseptörleri etkileyen ilaçlarla ilgili bilgi verilmeye çalışılmıştır.

KAYNAKLAR

Bodick NC, Offen WW, Levey AI ve ark. (1997a) Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. Arch Neurol, 54:465-473.

Bodick NC, Offen WW, Shannon HE ve ark. (1997b) The selective muscarinic agonist xanomeline improves both the cognitive deficits and behavioral symptoms of Alzheimer's disease. Alzheimer Dis Assoc Disord, 11(Suppl 4):16-22.

Boyd WD, Graham-White J, Blachwood G ve ark. (1977) Clinical effects of choline in Alzheimer senile dementia. Lancet, 2:711.

De Lapp N, Wu S, Belagaje R ve ark. (1998) Effects of the M₁ agonist xanomeline on processing of human beta-amyloid precursor protein (FAD, Swedish mutant) transfected into Chinese hamster ovary-m1 cells. Biochem Biophys Res Commun, 244:156-160.

Eckols K, Bymaster FP, Mitch CH ve ark. (1995) The muscarinic M₁ agonist xanomeline increases soluble amyloid precursor protein release from Chinese hamster ovary-m1 cells. Life Sci, 57:1183-1190.

Ercan ZS (2002) Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörleri. Demans Dergisi, 2:5-9.

- Harbaugh RE, Reeder TM, Senter HJ ve ark. (1989) Intracerebroventricular bethanechol chloride infusion in Alzheimer's Disease: Results of a collaborative double-blind study. *J Neurosurg*, 71:481-486.
- Harries MH, Samson NA, Cilia J ve ark. (1998) The profile of sabcomeline (SB 202026), a functionally selective M₁ receptor partial agonist, in the marmoset. *Br J Pharmacol*, 124:409-415.
- Hatcher JP, Loudon JM, Hagan JJ ve ark. (1998) Sabcomeline (SB 202026), a functionally selective M₁ receptor partial agonist, reverses delay-induced deficits in the T-maze. *Psychopharmacology*, 138:275-282.
- Iwata N, Kozuka M, Hara T ve ark. (2000) Activation of cerebral function by CS-932, a functionally selective M₁ partial agonist: neurochemical characterization and pharmacological studies. *Jpn J Pharmacol*, 84:266-280.
- Khiara T, Shimohama S, Urushitani M ve ark. (1998) Stimulation of $\alpha_4 \beta_2$ nicotinic acetylcholine receptors inhibits β -amiloid toxicity. *Brain Res* 792: 331-334.
- Lachowicz JE, Duffy RA, Ruperto V ve ark. (2001) Facilitation of acetylcholine release and improvement in cognition by a selective M₂ muscarinic antagonist, SCH 72788. *Life Sci*, 68:2585-2592.
- Lachowicz JE, Lowe D, Duffy RA ve ark. (1999) SCH 57790: A novel M₂ receptor selective antagonist. *Life Sci*, 64:535-539.
- Linert W, Bridge MH, Huber M ve ark. (1999) In vitro and in vivo studies investigating possible antioxidant actions of nicotine: Relevance to Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *Biochem Biophys Acta*, 1454:143-152.
- Little A, Chuaqui-Kidd P, Levy R (1984) Early results from double-blind, placebo control trails of high dose lecithin in Alzheimer's Disease, *Alzheimer's Disease: Advances in Basic Research and Therapies*. RJ Wurtman, SH Corkin, JH Growdon (Ed), Zurich, s.313-339.
- Medina A, Bodick N, Goldberger AL ve ark. (1997) Effects of central muscarinic-1 receptor stimulation on blood pressure regulation. *Hypertension*, 29:828-834.
- Mouradian MM, Mahr E, Andrea WJ ve ark. (1988) No response to high dose muscarinic agonist therapy for Alzheimer dementia. *Neurology*, 38:606-608.
- Muller DM, Mendla K, Farber SA ve ark. (1997) Muscarinic M₁ receptor agonists increase the secretion of the amyloid precursor protein ectodomain. *Life Sci*, 60:985-991.
- Nitsch RM, Deng M, Tennis M ve ark. (2000) The selective muscarinic M₁ agonist AF 102B decreases levels of total Abeta in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 48:913-918.
- Sanchez C, Arnt J, Didriksen M ve ark. (1998) In vivo muscarinic mediated effects of Lu 25-109. a M₁ agonist and M₂/M₃ antagonist in vitro. *Psychopharmacology*, 137:233-240.
- Seo H, Ferree AW, Isacson O (2002) Cortico-hippocampal APP and NGF levels are dynamically altered by cholinergic muscarinic antagonist or M₁ agonist treatment in normal mice. *Eur J Neurosci*, 15:498-506.
- Spiegel R, Azcona A, Wettstein A (1984) First results with RS-86, an orally active muscarinic agonist in alpha subjects and then patients with dementia, *Alzheimer's Disease: Advances in Basic Research and Therapies*. RJ Wurtman, SH Corkin, JH Growdon (Ed), Zurich, s.391.
- Steinlein OK, Stoodt J, deVos RA ve ark. (1999) Mutation screening of the CHRNA 4 and CHRNB 2 nicotinic cholinergic receptor genes in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, 10:2919-2922.
- Tahl LJ, Forrest M, Loft H ve ark. (2000) Lu 25-109. A muscarinic agonist, fails to improve cognition in Alzheimer's disease. *Neurology*, 54:421-426.
- Tahl LJ, Rosen W, Sharpless NS ve ark. (1981) Neuropeptidergic systems in plaques of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging*, 2:205-208.
- Thorne B, Potter PE (1995) Lesion with neurotoxin AF 64A alters hippocampal cholinergic function. *Brain Res Bull*, 38:121-127.
- Walland A, Piper MP (1998) Central activation of the sympathetic nervous system including adrenals in anaesthetized guinea-pigs by the muscarinic agonist talsaclidine. *Nauny-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 357: 426-430.
- Watson J, Brough S, Coldwell MC ve ark. (1998) Functional effects of muscarinic agonist, xanomeline, at 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors. *Br J Pharmacol*, 125:1413-1420.