
Alzheimer Hastalığının Farmakolojik Tedavisinde Yeni Gelişmeler

Doç. Dr. Turgay ÇELİK*, Prof. Dr. Tayfun UZBAY*

Yaşın ilerlemesine paralel olarak insanlar tanıma kavrama gibi bilişsel ve fiziksel yeteneklerini kaybederler. Bakım ve korunma ihtiyacı yaşlılarda giderek ön plana çıkmaya başlar. Yaşlıların bilişsel fonksiyonlarını kaybettiklerine işaret eden yazılı ilk bilgilere M.Ö. 1780 yılında Babil kralı Hamburabi'nin yazıtlarında rastlanmaktadır. Bu yazıtlarda yaşlı insanların giderek çocuklaştığı ve bakıma ihyaçları olduğu vurgulanmıştır. Eski Yunanlılara ait tarihi belgelerde de yaşlıların ortak probleminin bilişsel fonksiyonların kaybedilmesi olduğu vurgulanmaktadır. M.Ö. 420 yılında Aristo "ben yaşlı bir insanım, akıllı hiç değilim, artık hemen hemen hiç hafızam kalmadı" şeklindeki sözleri ile içinde bulunduğu durumu ifade etmeye çalışmıştır. "Artık hafızam yerinde değil" ifadesi günümüz yaşlıları arasında da sıklıkla kullanılmaktadır. Yaşlılık sonucu motor ve bilişsel yetenekleri önemli ölçüde azalan hastaların kendilerini yönetmeleri zorlaşır. Bu durumda bakımlarını daha çok yakınları üstlenir. Kalan yaşamlarını yakınlarının koruması altında ve genellikle ailenin bir çocuk ferdi gibi sürdürürler (Benett 2000a).

Ondokuzuncu yüzyılda insanların ortalama yaşam süresi 50 yıl civarındaydı. 20. yüzyılda tıptaki gelişmelere paralel olarak mortalite hızının azalması ile ortalama yaşam süresi 80'e yaklaştı. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan epidemiyolojik araştırmalar 2050 yılında, bu ülkede 80 yaşın üzerinde olan insan sayısının nüfus içinde önemli bir miktarda olacağına işaret etmektedir. Seksenbeş yaşın üzerindeki insanların ise yaklaşık olarak yarısının Alzheimer hastası olacağı tahmin edilmektedir. Diğer taraftan tüm toplumlarda mortalite hızının azalmasına paralel olarak toplumun yaşlı insan dilimi büyümektedir (Suh ve Checler 2002). Bu veriler Alzheimer hastalarının sayısının giderek artacağını ve bu hastalığın tedavisinin tüm toplumlar için önem kazanacağını göstermektedir. Alzheimer hastalığı, halen nöropatolojisi ve etiyolojisi net olarak ortaya konamamış ve ilaçla kökten tedavisi mümkün olmayan hastalıklar arasında yer almaktadır. Bu noktada hastalığın özellikle kökten farmakolojik tedavisi önem kazanmaktadır. Bu derleme makalede Alzheimer hastalığının ilaçla tedavisindeki son gelişmelerin güncel literatür ışığında irdelenmesi amaçlanmıştır.

Alzheimer Hastalığı Tedavisinin Farmakoeconomik Yönü

Yaşlı toplum kesiminin artması ile, özellikle

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Demans ve Alzheimer hastalarına yönelik ev hemşireliği veya hasta bakıcılığı talebi yükselmiştir. Çünkü, Alzheimer hastasının yaşam süreci kendisi ve çevresi için oldukça problemlidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1997 yılında tüm evde bakım hemşireliği taleplerinin %57'sini Alzheimer hastalığına bağlı başvurular oluştururken bu oran 2000 yılında %83'e çıkmıştır. Günümüzde kronik hastalıkların evde bakımını üstlenen özel hasta bakımı ile ilgili şirketler kurulmuş ve yüksek talep nedeniyle bu alan önemli bir ekonomik sektör haline gelmiştir. Hafif seyreden bir Alzheimer hastası için yıllık bakım ücreti 18,408 Amerikan doları iken, orta şiddette bir hasta için bu rakam 30-35 bin Amerikan doları arasında değişmektedir. Evlerde veya özel kliniklerde uzun süreli hasta bakımının Amerikan ekonomisine yıllık maliyetinin 100 milyar doların üzerinde olduğu kestirilmiştir (Progress Report on Alzheimer's Disease, 2000).

Alzheimer hastalığının yaygınlığı göz önüne alındığında toplum sağlığı için giderek boyutları büyüyen bir sorun olduğu gözleniyor. Bugün Amerikan toplumunda 4-5 milyon arasında Alzheimer hastası olduğu tahmin ediliyor. Tedavide başarı elde edilemez ise bu sayının 2025 yılında iki katına, 2050 yılında üç katına çıkacağı kestiriliyor. Alzheimer hastalığının tedavi edilebilmesi veya semptomlarının hafifletilebilmesi halinde insan sağlığının korunmasının yanı sıra, ekonomik yönden de çok büyük bir katkı oluşacağı açıktır. Alzheimer hastalığına yönelik toplum sağlığı kaygısı ve ekonomik yansımaları, tüm ülkeleri bu hastalığı önlemeye ve yeni tedavi olanakları yaratmaya yöneltmiştir. Bu bağlamda, bilimsel araştırma projelerine yönelik bütçelerin çoğu Alzheimer hastalığı ile ilişkili araştırmalara yönelmektedir (Brookmeyer ve ark. 1998).

Genel Bilgiler

Alzheimer hastalığı, neokortikal atrofi, nöron ve sinaps kaybı ve hücre dışı senil plaklar ile hücre içi mekik şeklinde nörofibriler yapıların oluşmasına bağlı olarak gelişen, ilerleyici nitelikte beyin hasarı oluşturan çok faktörlü bir hastalıktır. Yaşın ileri olması, apolipoprotein E ε4 geninin varlığı, östrojen azlığı ve kafa travması geçirilmesi hastalık olasılığını artırırken, A ve C vitamini kullanımı azaltmaktadır (Hebert ve ark. 1995, Evans ve ark.

1997, Ferrer ve ark. 1997, Morris ve ark. 1998, Brinton ve ark. 2000). Sigaranın hastalık oluşumunu azalttığı yönünde bilgiler var ise de, geniş ölçekli çalışmalar sigaranın Alzheimer hastalığına yakalanma riskini azaltıcı rolü olduğunu bilimsel olarak kanıtlayamamıştır (Benett 2000b). Aksine bazı çalışmaların sonuçları sigaranın hastalık riskini arttırdığını ileri sürmüştür (Merchant ve ark. 1999). Hastalığın en belirgin özelliği konuşma dilinde bozukluk ile seyreden hafıza kaybı, dikkat azlığı ve motor yeteneklerin azalmasıdır (Morris 1997, Small ve ark. 1999). Hastalığın temel ayırıcı bulgusu hücre dışı amiloid birikimi olan nörotik plaklar ile hücre içinde mikrotübüllerde fosforile TAU proteini çökmesi ile oluşan nörofibriler mekik şeklindeki lezyonlardır. Bilişsel fonksiyonlar bozulmasa bile bu lezyonların varlığı anlamlı miktarda nöron kaybını gösterir ve hastalığın teşhisinde en temel bulgudur. Diğer spesifik bulgular ise amiloid depozisyonu, Apolipoprotein E oluşumu, inflamatuvar süreçlerin artmış olması ve santral kolinerjik sistem yetersizliğidir (Arnold 2000).

Nörotik plakların temel bileşeni olan β-amiloid (βA), amiloid prekürsör proteinden (APP) farklı aminoasit diziliminde peptid kısımların enzimatik olarak koparılması ile oluşur. βA peptidler 38, 40 ve 42 amino asit dizilimli olabilirler (Goate ve ark. 1991). Normal beyin hücrelerinde az miktarda βA₄₀ üretilirken βA₄₂ üretilmez. Ancak bir takım mutasyonlar sonucu çökme özelliği olan βA₄₂ türlerinin oluşumu artar. Hücre içi nörofibriler mekik şeklindeki lezyonlar ise aslında mikrotübüllerin yapısında bulunan TAU proteinin aşırı fosforile olması sonucu çökme özelliği oluşmuş bozuk mikrofibriler yapılarıdır (Goedert ve ark. 1992). Hastalık bilinen herhangi bir genetik bağlantı olmaksızın çeşitli kromozomlarda spontan mutasyon gelişmesi ile oluşur. Örneğin, 14. kromozom üzerinde yer alan presenilin-1, 1. kromozom üzerinde yer alan presenilin-2 ve 21. kromozom üzerinde bulunan APP genlerinin mutasyonu sonucu enzimatik değişim olur ve bunların sonucu olarak βA₄₂ üretimi artar. Bu durum sonuçta Alzheimer hastalığının ortaya çıkmasına neden olur. APP'nin β ve γ kopma bölgelerinden proteolitik olarak kopması sonucu βA peptidi oluşur. Gen mutasyonları ile patolojik olarak çökme özelliği gösteren βA₄₂ yapımı artar (Murell ve ark. 1991).

Kırk yaşından itibaren, 21. kromozom trizomisi (Down Sendromu) olanlarda, bu kromozomun fazlalığına bağlı olarak β A üretimi de artmaya başlar ve bu hastalarda Alzheimer benzeri patolojik bir tablo ortaya çıkar (Glennner ve ark. 1984). Bu tablo erken başlayan ailevi Alzheimer hastalığı olarak bilinir. Diğer taraftan 19. kromozomda bulunan apolipoprotein E ϵ 4 geninin varlığı Alzheimer hastalığı riskini 2-3 katına çıkarmaktadır (Evans ve ark. 1997).

APP, çeşitli proteazlar tarafından işlenen tip I membran proteindir (Kang ve ark. 1987). Bu protein ilk basamakta α - veya β -sekretaz enzimlerinden biri ile koparılır. α -sekretaz APP'nin β A bölgesini etkileyerek 83 amino asit dizilimli C83 ile alfa sekretuvar amiloid prekürsör protein (α -APPs) oluşturur (Esch ve ark. 1990). β -sekretaz enzimi ise APP'nin amino terminalini etkileyerek 99 amino asit dizilimli C99 ile beta amiloid prekürsör protein (β APPs) oluşturur. İkinci basamakta, γ -sekretaz enzimi devreye girerek hem C83'ü hem de C99'u etkileyerek C83'ten P3 isimli peptidi ve C99'dan β A'i oluşturur. Sekretaz enzimi ile protein parçalanması heterojendir. Çoğunlukla yüksek miktarda 40 amino asit dizilimli β A₄₀ oluşurken, az miktarda β A₄₂ oluşur (Rang ve ark. 1999). β A₄₂, β A₄₀'dan daha uzun ve fibril yapıya daha fazla nüfuz edebilen hidrofobik bir peptiddir (Jarret ve ark. 1993). Bu özellikleri nedeniyle β A₄₂, amiloid plaklarda tespit edilen ve çökme eğilimi olan amiloiddir (Iwatsuba ve ark. 1994). APP'de bulunan β ve γ sekretaz ile kopma bölgelerinde mutasyonlar oluşması sonucu β A₄₂ artar ve Alzheimer hastalığı belirtileri ortaya çıkmaya başlar. β -sekretaza ait kopma bölgesindeki mutasyonlar β bölgesinde proteolizi arttırarak β A₄₂₋₄₀ oluşturur (Citron ve ark. 1992). APP'nin γ -sekretaz ile kopma bölgelerindeki mutasyonlar ise β A₄₂ yapımını artırır (Suzuki ve ark. 1994).

Alzheimer hastalığını tedavi edebilmek için bir çok farmakolojik yaklaşım değerlendirilmiş ve çeşitli araştırmalar sonucu farklı alanlarda ümit verici gelişmeler sağlanmıştır. Bunlardan sekretaz inhibitörleri, aşılama, metal şelatörleri, statin benzeri bileşikler ve steroid olmayan anti-inflamatuvarlar hastalığın tedavisinde kullanılmak üzere klinik çalışmaların halihazırda devam ettiği ilaç guruplarıdır. Halen tedavide kullanılan mevcut

ilaçlar arasında ise kolinesteraz inhibitörlerini ve antioksidanları sayabiliriz.

Alzheimer Tedavisi İçin Umut Veren Yeni İlaç Grupları

β -Sekretaz İnhibitörleri

Alzheimer hastalığını tedavi etmek veya oluşumunu engellemek için, β A₄₂'nin neden olduğu amiloid plak oluşumunu inhibe etmek veya azaltmak en temel yaklaşımdır. Çökmek suretiyle plak oluşumuna neden olan bu β A peptidi sentezinde rol oynayan sekretaz (β ve γ) enzimlerini inhibe etmek, tedavi için üzerinde en çok çalışılan temel farmakolojik yaklaşımlardan biridir (Wolfe 2001). β -sekretaz enzimi membranda bulunan pepsin türü bir aspartil proteazdır ve β -APP dönüştürücü enzim (BACE) olarak da isimlendirilir (Vassar ve ark. 1999). Hücrenin golgi, endozom ve membran kısımlarında bulunur (Saunders ve ark. 1999). Enzimin bir karboksi ve amino ucunun dışında aktivitesinden sorumlu iki adet aspartat amino asidi vardır (Hussain ve ark. 1999). β -sekretazın mRNA'sının özellikle beyinde ve diğer dokularda çok hızlı eksprese edilebilir olması (Vassar ve ark. 1999, Yan ve ark. 1999), bu enzimin normal dokularda da bulunduğunu göstermektedir (Haass ve ark. 1992, Seubert ve ark. 1992, Shoji ve ark. 1992).

APP'nin β A bölgesinde, β -sekretaz enzim aktivitesini inhibe eden çeşitli aspartil proteaz katalizörü maddeler yapılmıştır. Bunlar genellikle aspartatları kataliz eden iki hidroksi etil gurubu içeren statin benzeri (Mepapsin 2) bileşiklerdir (Hong ve ark. 2000, Glosch ve ark. 2000). Hastalığın patogenezinde rol oynayan β A sentezi başlangıç döneminde inhibe edilmiş olur. Ancak bu tür bileşiklerin membranlardan geçişleri zayıftır (Glosch ve ark. 2001). Bu durumda hem kan beyin bariyerini, hem de hücre membranını kolay geçebilecek özellikte bileşiklerin sentezlenmesi ve tedavi amaçlı denenmesi önem kazanmaktadır.

Diğer taraftan gerek α -sekretaz gerekse β -sekretaz aynı substratı kullandıkları için α -sekretaz aktivitesini arttırmak veya β -sekretaz aktivitesini azaltmak, β -sekretaz enziminden kaynaklanan β A oluşumunu azaltabilir. BACE geni silinen (knock-out) farelerde belirgin şekilde β A sentezinin azaldığı gözlenmiştir (Luo ve ark. 2001, Cai ve ark.

2001). Ancak β -sekretazın kalp, böbrek, plasenta gibi organlarda damarlanmayı sağlamak amacıyla yüksek miktarda üretilmesi bu tedavi yaklaşımının önündeki en önemli zorluk olarak görülmektedir (Farzan ve ark. 2000).

α -Sekretaz Aktivatörleri

APP, β -sekretaz dışında alternatif olarak α -sekretaz ile enzimatik reaksiyona girerse, β A yapımı engellenir. Ancak metaloproteaz türü bir enzim olan α -sekretaz geni silinmek suretiyle oluşturulan mutant farelerde intrauterin ölüm gözlenmiştir (Peschon ve ark. 1998). α -sekretaz, "tümör nekrotize edici faktörü" (TNF) oluşturan enzim ile benzer olması nedeniyle α -sekretaza TNF dönüştürücü enzim (TACE) de denir (Buxbaum ve ark. 1998). α -sekretaz forbol esteri gibi protein kinaz C (PKC) aktivatörleri tarafından indüklenebilir (Hung ve ark. 1993, Jacobsen ve ark. 1994). PKC üzerinden etki gösteren reseptörlerin uyarılması ile α -sekretaz sentezi artırılabilir. Örneğin PKC aktivasyonu oluşturarak etki gösteren metabotropik glutamat reseptör agonistleri ve muskarinik M_1 ve M_3 reseptör agonistleri ile α -sekretaz yolağının indüklenmesi, β sekretaz yolağının çalışmasını azaltarak patolojik β A yapımını azaltır (Lee ve ark. 1995, Nitsch ve ark. 1992, Haring ve ark. 1994, Nitsch ve ark. 1997). Deneysel çalışmaların α -APP'sinin sinir koruyucu ve bilişsel fonksiyonları artırıcı etkiye sahip olduğunu göstermesi bu tip ilaçların Alzheimer hastalığını düzeltebileceğini düşündürmektedir (Meziane ve ark. 1998). Bu tür kimyasal ajanların şiddetli muskarinik yan etkileri klinikte kullanımlarını şimdilik olanaksız kılmaktadır. Muskarinik yan etkilere çözüm getirilebilmesi halinde bu grup ilaçlar gelecekte Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanım potansiyeline sahiptir.

γ -Sekretaz İnhibitörleri

γ -sekretaz enzimi diğer sekretazlara göre daha karmaşık yapılı bir enzimdir. α - ve β -sekretaz gibi tek bir protein yapısı göstermez. Presenilin içeren karmaşık bir membran proteini yapısındadır. Presenilin, nikastrin, APH1 ve PEN2 isimli farklı proteinlerden oluşur (Wolfe MS 2002). γ -sekretaz presenilin kısmı olmadan C83 ve C99 substratlarında proteoliz oluşturmaz (Herreman ve ark. 2000, Zhang ve ark. 2000). Çünkü üzerinde

aktiviteden sorumlu iki adet aspartat bulunur (Wolfe ve ark. 1999). Kromozom 14 ve 1 üzerinde ailevi Alzheimer hastalığından sorumlu genler bulunur ve bu genler β A yapımı ile ilgili proteazlardan en az birini oluşturarak hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (Levy-Lahad ve ark. 1995, Rogaev ve ark. 1995). Presenilinler mutasyona bağlı olarak Alzheimer hastalığına yol açan γ -sekretaz bölgesidir (Hardy 1997). Mutasyona uğrayan presenilin bölgeleri γ -sekretaz aktivitesini modüle ederek βA_{42} üretimini artırır (Scheuner ve ark. 1996, Duff ve ark. 1996, Citron ve ark. 1997). Presenilin-1 eksikliği APP'nin dağılımını, gelişimini ve α - veya β -APP salıverilmesini değiştirmezken (Herreman ve ark. 2000), C83 ve C99 substratlarını belirgin şekilde yükseltir ve β A olumunu düşürür (Zhang ve ark. 2000).

γ -sekretaz enziminin hücre membranından geçebilen inhibitörleri sentezlenmiş ve bunların Alzheimer hastalığı tedavisindeki yeri araştırma konusu olmuştur (Seiffert ve ark. 2000). Aspartil proteaz içeren benzodiazepin benzeri yapıya sahip bazı bileşikler de presenilin bölgesi tanıyıcısı olarak kullanılmakta ve in vitro olarak inhibitör etki de göstermektedir (Li ve ark. 2000). Bazı sulfonamid benzeri bileşikler ise in vivo inhibitör etki gösterebilmektedir ve Alzheimer tedavisi için potansiyel ilaçlar olarak üzerlerinde klinik çalışmalar sürdürülmektedir (Seiffert ve ark. 2000). Benzokoprolaktam isimli bir başka γ -sekretaz inhibitörü ajan da transgenik olarak Alzheimer hastalığı oluşturulmuş farelerde β amiloidi düşürmekte ve amiloid plak oluşumunu azaltmaktadır (Handland ve ark. 2001, Doerfler ve ark. 2001).

Amiloid Agregasyon İnhibitörleri

Mutasyona bağlı oluşan β A'ların fibrillerde ve oligomerlerde birikmesini veya toplanması durdurmak nörotik plakların oluşmasını engeller. β A fibriller ve β A oligomer yapılar, kültür hücrelerinde toksik etki gösterirken β A monomerleri toksik etki göstermez (Pike ve ark. 1993, Hartley ve ark. 1999). β A fibril oluşumu kristalizasyon oluşmasına benzer (Jarrett ve ark. 1993). Bazı kritik konsantrasyonlarda β A'lar solüsyon içerisinde stabil olarak kalamazlar ve çökerler (Harper ve ark. 1997). Kristalizasyonun olduğu bu kritik konsantrasyon β A'nın tipine ve ortam şartlarına bağlı

olarak değişebilir. Örneğin βA_{42} βA_{40} 'dan daha fazla fibrillere girme eğilimindedir ve fibril oluşması için gerekli kritik konsantrasyon βA_{42} için βA_{40} 'a göre daha düşüktür (Walsh ve ark. 1997). Kültür hücrelerinde sentezlenen ve salıverilen βA oligomerleri sinaptik bağlantılarda snaptik plastisiteyi (öğrenme ve bellek) bozar (Walsh ve ark. 2002).

Fibril oluşumunu bloke eden ve βA çökmesini önleyen kolilamid PPI 368, D-peptid PPI 1019 ve L-peptid iA β 5p gibi bazı bileşiklerin Alzheimer tedavisine katkısı olabilir. Fakat, bu bileşiklerin etkileri sadece in vitro koşullarda gösterilebilmiştir. Plazmada yıkılıma uğradıkları için in vivo etkileri yoktur ve bu durum klinikte denenmelerinin önündeki en önemli engeldir (Findies 2002).

Metal Şelatörleri

Alzheimer hastalığında A β ₄₂ artışına bağlı nörotik plak oluşumunda metal iyonlarının başlatıcı rolü olabilir (Bush ve ark. 1994a, Lovell ve ark. 1998). İleri yaşlarda bakır, alüminyum, demir ve çinko gibi metal iyonları beyinde daha fazla konsantre olur (Bush ve ark. 1994b). Bu metal iyonları, βA agregasyonunu indüklemekte ve Alzheimer oluşumuna yol açmaktadır (Bush ve ark. 1994a, Chong ve ark. 1995, Murayama ve ark. 1999). Alzheimer hastalığında yüksek konsantrasyonlarda olduğu saptanan bu metal iyonların azaltılması ile tedavide başarı elde edilmiştir (Flaten 2001).

Dezferroksamin isimli şelatör ile metal iyonlarının uzaklaştırılması, beyinde oluşan senil plaklarda çözülme başlatmaktadır (Murayama ve ark. 1999). Diğer taraftan, βA ile metal iyonların kombinasyonu beyinde hidrojen peroksit oluşumunu indüklemekte ve oksidatif hasara neden olmaktadır (Cornett ve ark. 1998). Metal iyonlarının azaltılması veya uzaklaştırılması yaklaşımı, tedavide sadece hastalığın ilerlemesini yavaşlatmıştır (Cherny ve ark. 1999). Daha önce antibiyotik olarak kullanılan, fakat B₁₂ eksikliği oluşturduğu için 1970'li yıllarda Japonya'da ruhsatı iptal edilen kliokinol bu metallerle şelat oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığı modellenmiş farelerde yapılan bir çalışmada (Cherny ve ark. 2001), kliokinol alan farelerde, kontrollere göre hastalığın ilerlemesinin yavaşladığı ve βA birikiminin azaldığı, bunun yanısıra bilişsel yeteneklerde de belirgin bir

iyileşme olduğu gözlenmiştir. Amerika'da kullanımdan çekilmeyen ve B₁₂ ilave edilerek kullanılmaya devam edilen kliokinol ile Alzheimer hastalığına yönelik yeni endikasyon için klinik çalışmalar halen devam etmektedir (Helmuth 2002).

Kolesterol Sentez İnhibitörleri (Statinler)

Kolesterol yüksekliği ile Alzheimer hastalığı oluşması arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (Kivipelto ve ark. 2001). Epidemiyolojik çalışmalar kolesterolü düşük olanlarda, özellikle kolesterol düşürücü statin türü ilaç kullananlarda Alzheimer hastalığına rastlanma oranının çok düşük olduğunu göstermiştir (Wolozin ve ark. 2000). Kolesterol, βA sentezini artırması ile hastalığın oluşmasına katkıda bulunur (Simons ve ark. 1998). Tavşanlarda kolesteroldeki her %10'luk artış, Alzheimer hastalığına yol açan βA plak oluşumunu iki kat artırmaktadır (Sparsk ve ark. 1994). Kolesterol azlığı ise, α -sekretazı artırırken (Kojro ve ark. 2001), membranda γ -sekretaz enzimini inhibe etmektedir (Wahrle ve ark. 2002).

Kolesterol düşürücü statinlerden simvastatin, hastalarda βA sentezini azaltırken paralel olarak Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlatmaktadır (Wolozin ve ark. 2000, Fassbender ve ark. 2001). Statinlerin bu yararlı etkisinin mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber, sekretazların modülasyonuna bağlı olduğu tahmin edilmektedir.

Kolesterolü kolesterol esterlerine dönüştüren ve kolesterol homeostazını sağlayan kolesterol asetil transferaz enziminin (Puglielli ve ark. 2001) farmakolojik olarak inhibisyonu veya bloke edilmesi ile de βA sentezi azalır. Ancak halen devam eden klinik çalışmalar bu tarz bir tedavinin hastaların bilişsel fonksiyonlarında plaseboya göre belirgin bir düzelme yapmadığını göstermiştir (Helmuth 2002).

Aşılama

Alzheimer hastalarının beyinlerinden βA 'ları uzaklaştırmak için araştırmacılar immün sistemden de yararlanmak istemişler ve buna paralel olarak aşılama bir tedavi stratejisi olarak denenmiştir. Dokudaki patolojik olayları durdurmak için değişik bağışıklık yanıtları oluşturularak dokuya hasar veren anormal bağışıklık yanıtları değiştirilebilmektedir (Weiner ve Selkoe 2002). Bunun en çarpıcı

örneği Alzheimer modeli oluşturulmuş transgenik farelerde β A ile bağışıklama sonucu oluşan tedavi edici etki ile de belirgin şekilde ortaya konmuştur (Schenk ve ark. 1999, Bard ve ark. 2000).

Aşılama temel amaç, beyinde β A'ların yol açtığı amiloid plak gibi yapıların oluşumunu önlemek, oluşan β A'ların klerensini artırmak ve amiloid plakları çözmek veya yıkmaktır. Yapılan ilk hayvan çalışmasında peptid ile aşılama sonucu genetik olarak amiloid oluşturulan transgenik farelerde amiloid oluşumunun önlendiği, plak oluşumunun azaldığı ve bilişsel fonksiyonlarda düzelme olduğu gözlenmiştir (Schenk ve ark. 1999). Burada yapılan mikroglıyozis, astrozis, kompleman aktivasyonu, artmış sitokin ve akut faz protein artışı gibi inflamatuvar yanıtlar ile beyinde daha önceden oluşmuş β A birikimlerine ikincil cevap oluşturmaktır (McGeer ve McGeer 1998, Akiyama ve ark. 2000). Bu işlem β A peptidlerin kendisinin veya farklı kısımlarının verilmesi ile aktif bağışıklama veya β A'ya karşı oluşturulan antikorların verilmesi ile pasif bağışıklama şeklinde yapılmaktadır (Schenk ve ark. 1999, Bard ve ark. 2000). Monoklonal β A antikorlarının verilmesi, Alzheimer hastalığının belirtileri taklit edilmiş farelerde, bilişsel fonksiyonlarda β A plaklarında herhangi bir değişiklik gözlenmeden çok çabuk bir düzelme oluşturmuştur (Dodart ve ark. 2002). Bu düzelmede iki temel etki mekanizması rol oynamaktadır. Birincisi lokal aktif mikroglial hücreler ile antikor komplekslerinin temizlenmesi ve kompleks klerensinin artırılmasıdır (Bard ve ark. 2000). İkincisi ise β A'nın antikorlar ile bağlanması sonucu beyinden uzaklaştırılması ve plaklardan β A çözülmesinin artırılmasıdır (DeMatto ve ark. 2001). β A azalmasına bağlı olarak β A çökmesi de azalmaktadır.

Preklinik çalışmalarda aşılama ile olumlu sonuçların elde edilmesi kısa sürede faz çalışmalarının başlatılmasına neden olmuştur. İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan faz-1 klinik çalışmaların da olumlu sonuçlar vermesi sonucu daha geniş bir grupta faz-2 çalışmalara geçilmiştir (Helmuth 2002). Ancak çalışmalarda hastaların %5'inde aşılama sonrası aseptik meningoensefalit gelişmiştir. Bu beklenmedik komplikasyon çalışmaların hızını azaltmamış, ancak aşılamanın güvenilirliğinin sorgulanmasına neden

olmuştur (Schenk 2002). T-hücre aracılığı ile β A'ya karşı oluşan bu reaksiyonun mekanizması bilinmemekle beraber aşılama uygulananlarda daha önceden varolan çeşitli antikorlardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. $A\beta_{42}$ dışında bağışıklama yapılabilen diğer peptidler arasında 3D6 (anti- $A\beta_{1-5}$), m266 (anti- $A\beta_{13-28}$) ve m266 (anti- $A\beta_{13-28}$) sayılabilir (Weiner ve Selkoe 2002, Helmuth 2002).

Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar

Retrospektif çalışmalar steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullananlarda Alzheimer hastalığının daha ileri yaşlarda başladığı ve daha hafif seyrettiğini göstermiştir (Broe ve ark. 1990, Li ve ark. 1992, Breitner ve ark. 1994). Bununla beraber, steroid olmayan antiinflamatuvar kullanımı ile Alzheimer hastalığı arasında herhangi bir ilişki ortaya koyamayan çalışmalar da yayınlanmıştır (Rich ve ark. 1995, Chui ve ark. 1994). İbuprofenin β amiloid ve plak oluşumunu azaltarak Alzheimer üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu ileri sürülmüştür (Lim ve ark. 2000). Postmortem incelemelerin sonuçları da steroid olmayan ilaçları uzun süre kullananların beyinde aktive edilmiş mikroglial hücre sayısının azaldığını göstermektedir (Mackenzie ve Munoz 1998). Steroid olmayan ilaçlar özellikle indüklebilir nitrik oksit sentazı inhibe ederek nitrik oksit metabolitleri olan nitrit ve nitratın hücrelerde birikimini azaltabilirler (Ignarro ve ark. 1996). Bu gözlem steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların Alzheimer üzerine olan olumlu etkilerinin nitrik oksid inhibisyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmekle beraber, bu konuda kesin konuşabilmek için nitrik oksid ile Alzheimer hastalığının ilişkisini de ortaya koyan daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Asetilkolinestraz İnhibitörleri

Alzheimer hastalığında temel bulgulardan biri de öğrenme ve bellek fonksiyonlarında bozulmadır. Beyinde kolinerjik sistem aktivitesinde belirgin azalma ile birlikte neokorteks ve hipokampusta kolinasetiltransferaz düzeylerinde ve asetilkolin düzeylerinde azalma olduğu gözlenmiştir. Alzheimer hastalığında özellikle nükleus bazalis ve önbeyinde kolinerjik nöron sayısında azalma söz konusudur (Bartus ve ark. 1982, Cummings ve Kaufer 1996). Ayrıca kolinerjik iletimin farmakolo-

jik olarak artırılması ile bilişsel fonksiyonların düzelmesi, hastalıkta kolinerjik sistemin katkısını açıkça ortaya koymaktadır (Suh ve Checler 2002).

Günümüzde hastalığın tedavisinde, en temel yaklaşım beyinde kolinerjik iletimi arttırmaktır. Bunun için asetilkolin prekürsörleri ilavesi, asetilkolin yıkımını azaltmaya yönelik asetilkolinesteraz inhibitörleri, nikotinik ve muskarinik reseptör agonistleri ve kolinomimetik aktiviteye sahip diğer ilaçlar da kullanılmaktadır. Alzheimer hastalığının semptomatik tedavisi için kolinesteraz inhibitörü ilaçlar olarak takrin, donepezil, galantamin ve rivastigmin kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların yarı ömürlerinin kısa olması, geçici ve zayıf etkili olmaları, terapötik penceresinin dar olması, klinik kullanımda sık ve bazen şiddetli yan etkiler gelişmesi gibi özelliklere sahip olmaları tedavide kullanımlarını kısıtlamaktadır. İlaç sektörü güvenliği ve etkinliği daha yüksek ilaçlar geliştirmek için yoğun bir araştırma içerisinde.

Takrin hidroklorid: Alzheimer hastalığında tedaviye giren ilk ilaçtır. Hastaların bir kısmında hepatotoksite oluşturmakta ve serum alanin aminotransferaz miktarlarını üç kat artırabilmektedir (Watkins ve ark. 1994). Yarı ömrü yaklaşık 1.6-3 saat arasında değişmektedir. Karaciğer tarafından kısa sürede metabolize edildiği için biyoyararlanımı düşüktür (Forsyth ve ark. 1989). Bulantı, kusma, diyare, iştahsızlık ve dispepsi tedavi sırasında sık karşılaşılan başlıca yan etkileridir.

Donepezil hidroklorid: 1999 yılında kullanıma sunulmuş, plazma yarı ömrü uzun (70 saat) olan ve beyine selektivitesi yüksek bir ilaçtır (Kosasa ve ark. 2000). Otuz hafta süreli klinik bir çalışmada 5 ve 10 mg/gün dozları kullanılmış ve bu iki doz arasında bilişsel fonksiyonların düzeltilmesi bakımından belirgin bir fark bulunmamıştır (Rogers ve ark. 1998).

Galantamin: Kolin esteraz enzim inhibisyonu yapmasına ilave olarak beyinde nikotinik reseptör agonisti olarak da etki gösterir (Coyle ve Kershaw 2001). Bu etkileri ile kolinerjik işlevi artırabilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 6-7 saat, oral biyoyararlanımı %90 kadardır. Galantamini 16 ve 24 mg/gün alan hastalarda bilişsel fonksiyonların düzeltilmesinde farklı doz grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. En sık rastlanılan yan et-

kisi doz yükseltilmesi sırasında bulantı, kusma, diyare ve baş ağrısı oluşturmaktadır (Rainer 1997).

Rivastigmin tartarat: Alzheimer hastalığı patogeneğinde rolü olduğu bilinen asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzimlerinin her ikisini de inhibe eden dual etkili bir kolinesteraz inhibitörüdür (Enz ve ark. 1993). Eliminasyon yarılanma ömrü 2 saat, oral biyoyararlanımı ise yaklaşık %40'tır. Yirmialtı hafta süren bir çalışmada 1-4 ve 6-12 mg/gün dozları plaseboya göre bilişsel fonksiyonlarda yeterli bir düzelme sağlamıştır (Rosler ve ark. 1999). Kullanım sırasında günlük iki tablet alınması daha uygun olmaktadır.

Metrifonat ve huperzin A isimli kolinesterazı da inhibe eden iki yeni ilaç ise henüz klinik kullanıma sunulmamıştır.

Antioksidanlar

Alzheimer hastalığı patogeneğinde oksidatif hasarın nöron üzerine etkisi oldukça önemlidir. Oksidatif stresi azaltmak ve anti oksidan korumayı arttırmak hastalığın başlamasını ve ilerlemesini azaltabilir. Preklinik çalışmalar antioksidanların tedavi edici etkileri olduğunu göstermiştir. Özellikle ginko biloba ekstresinin hidrojen peroksit bağılı hasardan nöronları koruduğu gösterilmiştir (Oyama ve ark. 1996). Ginko biloba ekstresi Eg761, 52 haftalık bir klinik çalışmada, hastalığın bazı semptomlarında belirgin bir düzelme sağlamıştır (Le Bars ve ark. 1997).

Melatoninin antioksidan etkisine ilaveten anti-amiloidojenik etkisi olduğu da gösterilmiştir (Pappolla ve ark. 2000). Vitamin E ve idebenon gibi antioksidan ve serbest radikal etkili bileşikler βA 'ya bağılı nörotoksititeyi ve bilişsel fonksiyondaki bozulmaları düzeltebilir (Yamada ve ark. 1999). İki yıl süren bir çalışmada, idebenonun Alzheimer tedavisinde güvenilir bir ilaç olduğu gözlenmiştir (Gutzman ve Hadler 1998). İki yıl süren bir başka çalışmada da selejilin (10 mg/kg) ve vitamin E'nin (2000 IU/gün) Alzheimer hastalığındaki etkinliği test edilmiş ve bu ilaçların bilişsel fonksiyonlarda anlamlı bir düzelme oluşturduğu gözlenmemiştir (Sano ve ark. 1997).

Sonuç

Yakın gelecekte Alzheimer hastalığına neden olan patoloji daha net bir şekilde açıklanacak ve

tedaviye yan etkileri daha hafif ve daha kolay tolere edilebilen yeni ilaçlar girecektir. Özellikle hastalıkta anahtar role sahip olan β A peptidin sentezi, dağılımı, toksik tesirleri ve fonksiyonları ile ilgili bilgilerin artması sonucu hastalığın tedavisinde belirgin bir gelişme sağlanacaktır. Kolinesteraz inhibitörleri dışında diğer aday ilaçlar henüz klinik faz çalışmaları aşamasındadır. Bu yeni bileşikler de Alzheimer hastalığının son dönemlerinde ve yüksek nörodejnerasyonu olan hastalarda yetersiz kalabilir. Ancak yeni tedaviler ile

hastalığın ilerlemesi ve semptomları durdurulacaktır. Sekretaz inhibitörlerinde henüz klinikte kullanılabilecek güvenilir bir bileşik sentezlenmemiştir. Kolesterol düşürücü ajanlar klinikte başka endikasyonların tedavisinde uzun süredir kullanılan ve bilinen bileşikler olmaları nedeniyle daha güvenilir kabul edilmektedir. Aşılama aktif bağışıklamanın aseptik meningoensefalite yol açması, pasif bağışıklamayı gündeme getirmiştir. Yeni ve daha etkili ilaçların bulunmasına yönelik çalışmalar tüm hızı ile devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- Akiyama H, Barger S, Barnum S ve ark. (2000) Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 21:383-421.
- Arnold SE (2000) Neuropathology of Alzheimer's disease. *Dis Mon*, 46:649-724.
- Bard F, Cannon C, Barbour R ve ark. (2000) Peripherally administered antibodies against amyloid β -peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat Med*, 6:916-919.
- Bartus Rt, Dean Rl, Beer B ve ark. (1982) The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 217:408-414.
- Benett DA (2000a) Alzheimer's disease. *Dis Mon*, 46:654-656.
- Benett DA (2000b) Part I: Epidemiology and public health impact of Alzheimer's disease. *Dis Mon*, 46:657-664.
- Brinton RD, Chen S, Montoya M ve ark. (2000) The women's health initiative estrogen replacement therapy is neurotrophic and neuroprotective. *Neurobiol Aging*, 21:475-496.
- Brookmeyer R, Gray S, Kawas C (1998) Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health*, 88:1337-1342.
- Breitner JC, Gau BA, Welsh KA ve ark. (1994) Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: initial results of a co-twin control study. *Neurology*, 44:227-232.
- Broe GA, Henderson AS, Creasey H ve ark. (1990) A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology*, 40:1698-1707.
- Bush AI, Pettingel WH, Multhaup G ve ark. (1994a) Rapid induction of Alzheimer A beta amyloid formation by zinc. *Science*, 265:1464-1467.
- Bush AI, Pettingel WH, Paradis MD ve ark. (1994b) Modulation of A beta adhesiveness and secretase site cleavage by zinc. *J Biol Chem*, 269:12152-12158.
- Buxbaum JD, Liu KN, Luo Y ve ark. (1998) Evidence that tumor necrosis factor alpha converting enzyme is involved in regulated alpha -secretase cleavage of the Alzheimer amyloid protein precursor. *J Biol Chem*, 273:27783-27767.
- Chui DH, Tabira T, Izumi S ve ark. (1994) Decreased beta-amyloid and increased abnormal Tau deposition in the brain of aged patients with leprosy. *Am J Pathol*, 145:771-775.
- Cai XD, Wang Y, McCarty D ve ark. (2001) BACE1 is the major beta-secretase for generation of Abeta peptides by neurons. *Nat Neurosci*, 4:233-234.
- Citron M, Olterdorf T, Haass C ve ark. (1992) Mutation of the beta-amyloid in familial Alzheimer's disease increases betaprotein production. *Nature*, 360:672-674.
- Citron M, Westaway D, Xia W ve ark. (1997) Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid β -protein in both transfected cells and transgenic mice. *Nat Med*, 3:67-72.
- Cherny JT, Legg JT, Mclean CA ve ark. (1999) Legg Aqueous dissolution of Alzheimer's disease A β amyloid deposits by bio-metal depletion. *J Biol Chem*, 274:23223-23228.
- Cherny RA, Atwoos CS, Xilinas ME ve ark. (2001) Treatment with a copper-zinc chelator markedly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease Transgenic mice. *Neuron*, 30:665-676.
- Chong YH, Suh YH (1995) Aggregation of amyloid precursor proteins by aluminum in vitro. *Brain Res*, 670:137-141.
- Cornett CR, Markesbery WR, Emann WD (1998) Imbalance of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain. *Neurotoxicology*, 19:339-345.
- Coyle J, Kershaw P (2001) Galantamine, a cholinesterase inhibitor that allosterically modulates nicotinic receptors: effects on the course of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 49:289-299.
- Cummings JL, Kaufer D (1996) Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the Cholinergic Hypothesis revisited. *Neurology*, 47:876-883.
- DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ ve ark. (2001) Peripheral anti-A beta antibody alters CNS and plasma A beta clearance and decreases brain Abeta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98:8850-8855.
- Dodart JC, Mathis C, Saura J ve ark. (2002) Immunization memory deficits without reducing brain A β burden in Alzheimer's disease model. *Nat Neurosci*, 5:452-457.

- Doerfler P, Shearman MS, Perlmutter RM ve ark. (2001) Presenilin-dependent γ -secretase activity modulates thymocyte development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98:9312-9317.
- Duff K, Eckman C, Zehr C ve ark. (1996) Increased amyloid-beta 42(43) in brains of mice expressing mutant presenilin 1. *Nature*, 383:710-713.
- Enz A, Amstutz R, Boddeke H ve ark. (1993) Brain selective inhibition of acetylcholinesterase: a novel approach to therapy for Alzheimer's disease. *Prog Brain Res*, 98:431-438.
- Esch FS, Keim PS, Beattie EC ve ark. (1990) Cleavage of amyloid beta peptide during constitutive processing of its precursor. *Science*, 248:1122-1124.
- Evans D, Beckett L, Field T ve ark. (1997) Apolipoprotein E ϵ 4 and incidence Alzheimer's Disease in a community population of older persons. *JAMA*, 277:822-824.
- Farzan M, Schnitzler CE, Vasilieva N ve ark. (2000) BACE2, a beta-secretase homolog, Cleaves at the beta site and within the amyloid-beta region of the amyloid-beta precursor protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98:5856-5861.
- Fassbender K, Simons M, Bergmann C ve ark. (2001) Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease β -amyloid peptides A β 42 and A β 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98:5856-5861.
- Ferrer LA, Couples LA, Haines JL ve ark. (1997) Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease: a meta analysis. ApoE and Alzheimer's disease meta analysis consortium. *JAMA*, 278:1349-1356
- Findies MA (2002) Peptide inhibitors of β -amyloid aggregation. *Curr Top Med Chem*, 2:417-423.
- Flaten TP (2001) Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Res Bull*, 55:187-196.
- Forsyth DR, Wilcock GK, Morgan RA ve ark. (1989) Pharmacokinetics of tacrine hydrochloride in Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther*, 46:634-641.
- Glenner CG, Wong CW (1984) Alzheimer's Disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 122:1131-1135.
- Glosh AK, Shin D, Downs D ve ark. (2000) Design of potent inhibitors for human brain memapsin 2 (β -secretase). *J Am Chem Soc*, 122:3522-3523.
- Glosh AK, Shin D, Downs D ve ark. (2001) Structure-based design: potent inhibitors of human brain memapsin 2 (β -secretase). *J Med Chem*, 44:2865-2868.
- Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M ve ark. (1991) Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's Disease. *Nature*, 349:704-706.
- Goedert M, Spillantini MG, Cairns NJ (1992) TAU proteins of Alzheimer paired helical filaments: abnormal phosphorylation of all six brain isoforms. *Neuron*, 8:159-168.
- Gutzman H, Hadler D (1998) Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicentre study. *J Neural Transm Suppl*, 54:301-310.
- Haass C, Schlossmacher MG, Hung A ve ark. (1992) Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature*, 359:322-325.
- Handland BK, Menley NR, Su D ve ark. (2001) γ -secretase inhibitors repress thymocyte development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98:7487-7491.
- Hardy J (1997) Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*, 20:154-159.
- Haring R, Gurtwitz D, Barg J ve ark. (1994) Amyloid precursor protein secretion via muscarinic receptors: reduced desensitization using the M1 selective agonist AF102B. *Biochem Biophys Res Commun*, 203:652-658.
- Harper JD, Wong SS, Lieber ve ark. (1997) Observation of metastable A β -amyloid protofibrils by atomic force microscopy. *Chem Biol*, 4:118-125.
- Hartley DM, Walsh DM, Ye CP ve ark. (1999) Protofibrillar intermediates of amyloid beta-protein induce acute electrophysiological changes and progressive neurotoxicities in cortical neurons. *J Neurosci*, 19:8876-8884.
- Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA ve ark. (1995) Age-specific incidence of Alzheimer's disease in community population. *JAMA*, 273:1354-1359.
- Helmuth L (2002) New Alzheimer's treatments that may ease the mind. *Science*, 297:1260-1263.
- Herreman A, Serneels L, Annert W ve ark. (2000) Total inactivation of gamma secretase activity in presenilin-deficient embryonic stem cells. *Nat Cell Biol*, 2:461-462.
- Hong L, Koelsch G, Lin X ve ark. (2000) Structure of the protease domain of memapsin 2 (β -secretase) complexed with inhibitor. *Science*, 290:150-153.
- Hung A, Haass AC, Nitsch RM ve ark. (1993) Activation of protein kinase C inhibits cellular production of the amyloid β -protein. *J Biol Chem*, 268:22959-22962.
- Hussain I, Powell D, Howlett DR ve ark. (1999) Identification of a novel aspartic protease (asp2) as beta-secretase. *Mol Cell Neurosci*, 14:419-427.
- Jacobsen JS, Spruyt MA, Brown AM ve ark. (1994) The release of Alzheimer's disease β -amyloid peptide is reduced by phorbol treatment. *J Biol Chem*, 269: 8376-8382.
- Jarrett JT, Berger EP, Lansbury PT (1993) The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry*, 32:4693-4697.
- Ignarro LJ, Aeberhard EE, Henderson VW (1996) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent transcriptional expression of the inducible NO synthase gene in macrophages by interference with NF- κ B activation. *Biol Nitric Oxide*, 5:5.
- Iwatsuba T, Odaka A, Suzuki N ve ark. (1994) Visualization of beta 42(43) and Abeta 40 in senile plaques with end-specific Abeta monoclonals: evidence that an initially deposited species is Abeta 42(43). *Neuron*, 13:45-53.
- Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A ve ark. (1987) The precursor

- of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*, 325:733-736.
- Kivipelto M ve ark. (2001) Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *Br Med J*, 322:1447-1451.
- Kojro E, Gimpi G, Lammich S ve ark. (2001) Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the α -secretase ADAM10. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98:5815-5820.
- Kosasa T, Kuriya Y, Matsui K ve ark. (2000) Inhibitory effect of orally administered donepezil hydrochloride (E2020), a novel treatment for Alzheimer's disease, on cholinesterase activity in rats. *Eur J Pharmacol*, 389:173-179
- Le Bars PL, Katz MM, Berman N ve ark. (1997) A placebo-controlled, double-blind randomized trial of an extract of ginkgo biloba for dementia. *JAMA*, 278:1327-1332.
- Lee RK, Wurtman RJ, Cox AJ ve ark. (1995) Amyloid precursor protein processing is stimulated by metabotropic glutamate receptors. *Proc Natl Acad Sci*, 92:8083-8087.
- Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P ve ark. (1995) Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*, 269:973-977.
- Li G, Shen YC, Li YT ve ark. (1992) A case-control study of Alzheimer's disease in China. *Neurology*, 42:1481-1488.
- Li YM, Lai MT, Xu M ve ark. (2000) Presenilin-1 is linked with γ -secretase activity in the detergent solubilized state. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97:6138-6143.
- Lim GP, Yang F, Chu P ve ark. (2000) Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 20: 5709-5714.
- Lovell MA, Teesdale WJ, Campell JL ve ark. (1998) Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J Neurol Sci*, 158:47-52.
- Luo Y, Bolon B, Kahn S ve ark. (2001) Mice deficient in BACE1, Alzheimer's beta- secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation. *Nat Neurosci*, 4:231-232.
- Mackenzie IR, Munoz DG (1998) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs use and Alzheimer-type pathology in aging. *Neurology*, 50:986-990.
- McGeer EG, McGeer PL (1998) The importance of inflammatory mechanisms in Alzheimer disease. *Exp Gerontol*, 33:371-378.
- Merchant C, Tang MX, Albert S ve ark. (1999) The influence of smoking on the risk of Alzheimer's Disease. *Neurology*, 52:1408-1412.
- Meziane H, Dodart JC, Mathis C ve ark. (1998) Memory-enhancing effects of secreted forms of the beta-amyloid precursor protein in normal and amnesic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95:12683-12685.
- Morris Mc, Beckett LA, Scherr PA ve ark. (1998) Vitamin E and Vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 12:121-126.
- Morris C (1997) Clinical assessment of Alzheimer's Disease. *Neurology*, 49:7-10.
- Murayama H, Shin RW, Higuchi J ve ark. (1999) Interaction of aluminum with PHFtau in Alzheimer's disease neurofibrillary degeneration evidenced by desferrioxamine- assisted chelating autoclave method. *Am J Pathol*, 155:877-885.
- Murell J, Farlow M, Ghetti B ve ark. (1991) A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's Disease. *Science*, 254:97-99.
- Nitsch RM, Slack BE, Wurtman RJ ve ark. (1992) Release of Alzheimer amyloid precursor derivatives stimulated by activation of muscarinic acetylcholine receptors. *Science*, 258:304-307.
- Nitsch RM, Deng A, Growdon JH (1997) Metabotropic glutamate receptors subtype mGluR1alpha stimulates the secretion of the amyloid beta- protein precursor ectodomain. *J Neurochem*, 69:704-712.
- Oyama Y, Chikahisa L, Ueha T ve ark. (1996) Ginkgo biloba extract protects brain neurons against oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *Brain Res*, 712:349-352.
- Pappolla MA, Chyan YJ, Poeggeler B ve ark. (2000) An assessment of the antioxidant and anti-amyloidogenic properties of melatonin: implications for Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 107:203-231.
- Peschon JJ, Slack JL, Reddy P ve ark. (1998) An essential role for ectodomain shedding in mammalian development. *Science*, 282:1281-1284.
- Pike CJ, Burdick D, Walencewicz AJ ve ark. (1993) Neurodegeneration induced by β -amyloid peptides in vitro: the role of peptide assembly state. *J Neurosci*, 13:1676-1687.
- Progress Report on Alzheimer's Disease (2000) Taking the next steps, Silver Spring, Maryland, National Institute on aging, National Institute of Health. 2-4.
- Puglielli L, Konopka G, Pack-Chung E ve ark. (2001) Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase modulates the generation of the amyloid β -peptide. *Nat Cell Biol*, 3:905-912.
- Rainer M (1997) Clinical studies of galantamine. *Drugs Today*, 4:273-279.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM (1999) Pharmacology. Churchill Livingstone, International edition, 504-507.
- Rich JB, Rasmusson DX, Folstein MF ve ark. (1995) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease. *Neurology*, 45:51-55.
- Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA ve ark. (1995) Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature*, 376:775-778.
- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS ve ark. (1998) A 24-week, double blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology*, 50:136-145.
- Rosler M, Annad R, Cicin-Sain A ve ark. (1999) Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *Br Med J*, 318:633-638.
- Sano M, Ernesto C, Thomas RG ve ark. (1997) A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 336:1216-1222.

- Saunders AJ, Kim TW, Tanzi RE (1999) BACE maps to chromosome 11 and a BACE homolog, BACE2 reside in the obligate Down syndrome region of chromosome 21 (abstract) *Science*, 286:1255a.
- Schenk D, Barbour R, Dunn W ve ark. (1999) Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 400:173-177.
- Schenk D (2002) Amyloid- β immunotherapy for Alzheimer disease: the end of the beginning. *Nat Rev Neurosci*, 3:824-828.
- Scheuner D, Eckman C, Jensen M ve ark. (1996) Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin-1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat Med*, 2:864-870.
- Seiffert D, Bardley JD, Romingen CM ve ark. (2000) Presenilin-1 and -2 are molecular targets for γ -secretase inhibitors. *J Biol Chem*, 275:34086-34091.
- Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Esch F ve ark. (1992) Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids. *Nature*, 359:327.
- Shoji M, Golde TE, Ghiso J ve ark. (1992) Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing. *Science*, 258:126-129.
- Simons M, Keller P, De Strooper B ve ark. (1998) Cholesterol depletion inhibits the generation of β -amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95:6460-6464.
- Small SA, Stern Y, Tang M ve ark. (1999) Selective decline in memory function among healthy elderly. *Neurology*, 52:1392-1396.
- Sparsk DL, Scheff SW, Hunsaker JC ve ark. (1994) Induction of Alzheimer-like β -amyloid immunoreactivity in the brains of rabbits with dietary cholesterol. *Exp Neurol*, 126:88-94.
- Suh YH, Checler F (2002) Amyloid precursor protein, presenilins, and α -synuclein: molecular pathogenesis and pharmacological applications in Alzheimer's disease. *Pharmacol Rev*, 54:469-525.
- Suzuki N, Cheung TT, Cai XD ve ark. (1994) An increased percentage of long amyloid beta protein secreted by familial amyloid beta protein precursor (beta APP717) mutants. *Science*, 264:1336-1340.
- Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S ve ark. (1999) β secretase Cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the membrane aspartic protease BACE. *Science*, 286:735-741.
- Wahrle S, Das T, Nyborg AC ve ark. (2002) Cholesterol-dependent γ -secretase activity in buoyant cholesterol-rich membrane microdomains. *Neurobiol Dis*, 9:11-23.
- Walsh DM, Lomakin A, Benedek GB ve ark. (2002) Naturally secreted oligomers of amyloid- β protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature*, 416:535-539.
- Walsh DM, Lomakin A, Benedek GB ve ark. (1997) Amyloid β -protein fibrillogenesis. Detection of a protofibrillar intermediate. *J Biol Chem*, 272:22364-22372.
- Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ ve ark. (1994) Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA*, 271:992-998.
- Weiner HL, Selkoe DJ (2002) Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases. *Nature*, 420:879-884.
- Wolfe MS (2002) Therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Nat Rev Drug Discov*, 11:859-866.
- Wolfe MS (2001) Secretase targets for Alzheimer's Disease: identification and therapeutic potential. *J Med Chem*, 44:2039-2060.
- Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL ve ark. (1999) Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity. *Nature*, 398:513-517.
- Wolozin B, Kellman W, Rousseau P ve ark. (2000) Decrease prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol*, 57:1439-1443.
- Yamada K, Tanaka T, Han D ve ark. (1999) Protective effects of idebenone and alpha-tocopherol on beta-amyloid (1-42)-induced learning and memory deficits in rats: implication of oxidative stress in beta-amyloid-induced neurotoxicity in vivo. *Eur J Neurosci*, 11:83-90.
- Yan R, Bienkowski MJ, Buhl AE ve ark. (1999) Membrane-anchored aspartyl protease with Alzheimer's Disease beta-secretase activity. *Nature*, 402: 533-537.
- Zhang Z, Nadeau P, Song W ve ark. (2000) Presenilins are required for γ -secretase cleavage of β APP and transmembrane cleavage of Notch. *Nat Cell Biol*, 2:463-465.