



## YAŞLILIKLA GELEN KORKULU RÜYA

# ALZHEIMER

Yavaş yavaş ortaya çıkan unutkanlıklarla kendini göstermeye başlayan Alzheimer hastalığı genel olarak 3 evreye ayrılıyor. Birinci evrede, isimleri, olayları, tarihleri, eşyaların yerini unutmama, kelimeleri bulamama ve yanlış kullanma, soruları tekrarlama, işine, çevresine ve hobilerine karşı ilgi yitirme gibi belirtiler görülüyor ve kişi genellikle hasta olduğunu kabul etmek istemiyor. İkinci evrede, bellek kaybı belirginleşiyor; yeni hiçbir şey öğrenememe, yakınlarının isimlerini unutmama, yolunu kaybetme, yıkanma, giyinme gibi günlük işlerde yardıma ihtiyaç duyma, hayal görme, depresyon, uyku bozukluğu, çabuk sinirlenme gibi ruhsal ve davranışsal değişiklikler görülüyor. Üçüncü evredeyse, hasta, ailesini bile tanıyamazken, yatağa bağlı ve tamamen bakıma muhtaç duruma geliyor.

Alzheimer hastalığıyla ilgili en net bilgi, yaşın çok önemli risk faktörü olduğu. Sayıları görece az olan olgular da, kalıtımın da rol oynadığı görülüyor. Yani, Alzheimer mutasyonlarını taşıyan genlerden biri aileden miras alındıysa, hastalık er geç kişiyi yakalıyor. Kalıtsal olgular, diğerlerine oranla oldukça erken yaşta belirleniyor. Ancak, olguların büyük çoğunluğunda, bu türden net bir genetik miras gözükmediği gibi, genelde yaş dışında bilinen bir risk faktörü de olmuyor. Yine de, her iki türde de, beyin patolojisi ve bilişsel zararlar aynı oluyor ve ortak bir moleküler mekanizma işliyor.

Alzheimer hastalığında yaşın neden bu kadar önemli bir risk faktörü olduğuyla ilgili olarak, bu güne kadar, yalnızca birkaç spekülasyon yapılmış. Bu modellerden birinde, yaşın ilerlemesiyle azalma gösteren en önemli enerji molekülü olan adenozin trifosfat'ın (ATP), bu durumdan sorumlu olduğu öne sürülüyor. Çünkü, yaşlanan beyinde nöronal ATP azalıyor ve nöronlar (sinir hücreleri) dinlenme anında bile ATP'ye pek çok hücreden daha fazla gereksinim duyuyorlar. ATP olmadan hücreler dengelerini yeniden kurmada zorlanabiliyor ve Alzheimer peptidinin nörotoksik etkilerine karşı kendilerini koruyamıyorlar.

Hastalığın nasıl tedavi edileceğine yönelik sorunun cevabıysa oldukça yaklaşıldı ama hâlâ tam olarak erişilemedi. Depresyon, endişe, huzursuzluk, halusinasyon (sanrı) ve uyku bozukluğu gibi hastalığın ikincil belirtilerini hafifletmek için tedavi seçenekleri bulunuyor. Hafıza kaybı, zihin karışıklığı, kişilik değişimleri gibi belirtiler için de, yalnızca kısmi ve kısa zamanlı rahatlatma sağlasalar da, az sayıda onaylanmış tedavi var. Alzheimer'ın asıl nedeni için bir ilaç ya da tedavi yöntemine ulaşmak şimdilik hayli zor görünüyor. Yine de, hastalığın temeli anlaşıldıkça, birkaç umut verici ilaç tedavisi ufukta gözükmeye başladı. Hatta birkaç aday, klinik denemelere girdi bile. Farklı stratejiler izleyen bu bileşiklerin hepsi, hücrelerin anormal işlevinin ve ölümü-

nün habercisi olan moleküler olayları durdurmayı ya da tersine çevirmeyi amaçlıyorlar.

## Alzheimer Nedir?

Alzheimer hastalığı, yaklaşık 100 yıl kadar önce nörolog Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştı. Alzheimer, 51 yaşındaki bir hastasına yaptığı otopside, normalde oldukça yaşlı insanlarda bulunan çok sayıda senil plağı ve nöronların içinde, birbirine dolaşmış kıvrık protein parçalarından oluşan yığılıklar belirledi. Alzheimer, bu yeni topaklı yapılarla birlikte, hastanın yaşı ve alışılmadık sayıdaki senil plaklarına dayanarak, bu hastalığın, normalde yaşlılarda görülebilecek zihinsel işlev ve duygusal denge azalmasından farklı bir durum olduğuna karar verdi. Alzheimer, beyin anatomisindeki karakteristik değişikliklerin çoğunun kortekste meydana geldiğini de belirtmişti. Hâlâ tümüyle anlaşılmamış nedenlerden dolayı, ön korteks gibi bazı beyin bölgeleri, Alzheimer hastalığından çok daha fazla etkileniyor. Bu bölgesel hasar da, belli beyin işlevlerinde azalmaya yol açıyor.

Neden ne olursa olsun, aynı moleküler patoloji karşımıza çıkıyor: Normal bir proteinin yanlış katlanan parçalarının, bir kitle halinde toplanması. Bu normal protein, yani amiloid prekürsör proteini (APP) çeşitli dokularda hücrelerin dış zarında bulunuyor. APP alfa, beta ve gama sekretaz enzimlerince, üç

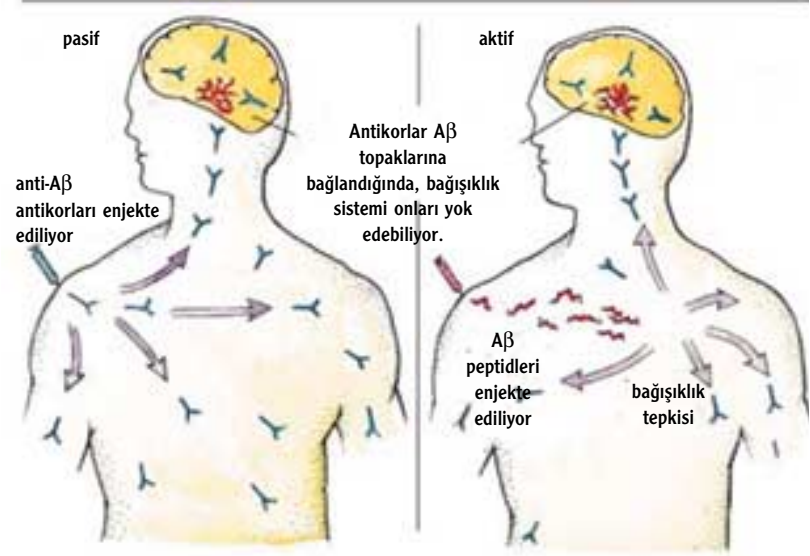
ayrı bölgeden parçalara ya da peptidlerle ayrılabilir. Alfa bölgesinden kesildiğinde oluşan parçalar hücreye zarar vermeden, daha kısa protein parçalarının oluşmasına neden oluyor. Oysa, beta ve gama bölgelerinden kesildiğinde, hidrofobik (su sevmeyen) yapılar açıkta kalıyor ve ortaya çıkan parça, çözünmeyen toksik (zehirli) plaklar oluşturmak üzere topaklanıyor. Bu şekilde oluşan peptidlerin en toksik, beta sekretaz bölgesinden sonra ilk 42 aminoasidi içerdiğinden amiloid beta 1-42 (A $\beta$ 1-42) olarak adlandırılıyor. En sık görülen peptidse A $\beta$ 1-40. Bu toksik topaklanmalar, çevrelerindeki beyin hücrelerinin işlevlerinin bozulmasına ve sonunda ölümlerine yol açıyorlar.

Yeni bölünen A $\beta$ 1-42 peptidi hemen dışarıya gönderiliyor. Bu özellik, Alzheimer hastalığını diğer ağır sinir sistemi hastalıklarının çoğundan ayırıyor. Çünkü diğerlerinde bu peptid hücre içinde kalıyor. Bu, olası tedavileri kolaylaştırıyor çünkü yardımcı ilaçların istenmeyen etkilerin oluşabileceği hücre içine girmesi gerekmiyor. A $\beta$ 1-42, hücre dışına çıkar çıkmaz topak oluşturmaya eğilim gösteriyor. Hücre kültürlerinde, topaklanmış peptidlerin nöronların ölümüne neden olduğu görülmüş. Aynı şey, memelilerin beyinlerine enjekte edildiklerinde de gerçekleşiyor. Bu hücre ölümü, apoptoz ya da nekrozla gerçekleşebilir. Apoptoz, programlanmış hücre ölümü demek. Hasar gören hücrelerin intihar etmesine bu ad veriliyor. Nekrozsa, doku ölümü. Nekroz sırasında, iltihaplanmaya neden olan güçlü bir karışım salgılanıyor. Bu yüzden, son zamanlarda, iltihap önleyici ilaçlar kullanarak, nekrozun sonuçlarını baskılamanın önemi vurgulanıyor. Böylece, hastalığın başlaması ve ilerlemesi geciktirilebilecek.

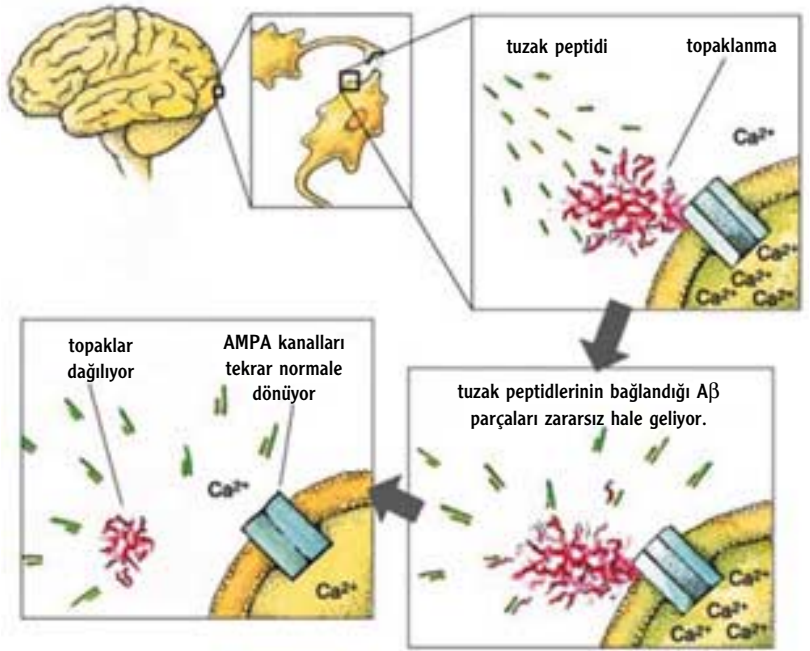
## Elde Ne Var?

30 yıl önce yapılan çalışmalar, ön beyindeki nöron grupları arasında önemli azalma olduğunu belirlemişti. Bu hücrelerin tümü transmitter asetilkolin kullanıyordu ve bunların kaybı, korteksteki önceki terminallerinde daha az asetilkolin salgılanması anlamına geliyordu. Bu önemli bir bulguydu; çünkü, korteksteki kolinerjik nöronlar, öğrenme ve hafızanın ilk basamağı olan "dikkat"i düzenlemekle görevlidir-

## Bağışıklık Kazandıma Tedavisi



## Tuzak Peptidi Tedavisi



ler. Bu bilgi, Alzheimer hastalığı için, FDA'nın onayladığı ilk ve tek tedavi amaçlı ilaçlara ulaştırmıştı. Aricept, Cognex ve Exelon adlarıyla piyasaya sunulan bu ilaçların üçü de, asetilkolin salınımı olaylarının etkilerini uzatarak çalışıyorlar ve bunu normalde hücreler arasındaki boşluktaki nörotransmitterleri bozan asetilkolinesteraz enzimini baskılayarak gerçekleştiriyorlar. Bu süreç, Alzheimer hastalığında olduğu gibi, çok az miktarda asetilkolin salınırken bile azalmadan devam ediyor. Asetilkolin metabolizmasını önleyerek, serbest nörotransmitter seviyeleri yapay olarak yükseltilebilir. Ancak ne yazık ki, klinik denemeler, hafızadaki düzel-

menin küçük ve geçici olduğunu, oysa yan etkilerin can sıkıcı olabileceğini gösteriyor.

## Yeni Stratejiler

Zararlı A $\beta$ 1-42 parçasının aşırı üretimine Alzheimer hastalığının temel nedeni olarak bakıldığından, bu peptidi üreten iki enzim, tedaviler için başlıca hedef durumunda. Enzimin sistemik engellenmesi, oldukça az istenmeyen etkiyle olası gözüküyor. Şimdilerde BACE1 olarak adlandırılan beta sekretaz enzimini kodlayan geni olmayan farelerin sağlıklı olması da, bu enzimin çok iyi bir farmakolojik hedef olduğu-

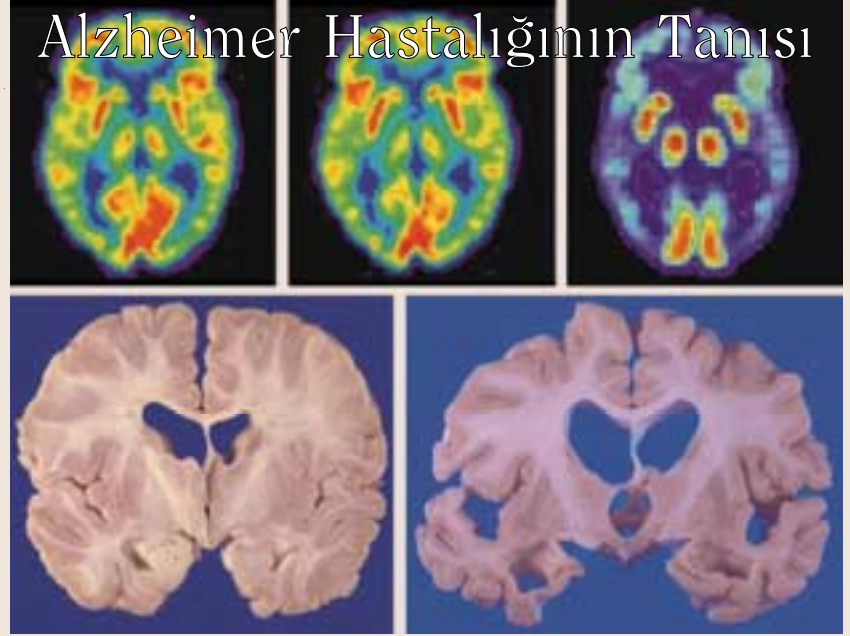
nu destekliyor. Aslında, kuvvetli beta sekretaz baskılayıcıları belirlendi bile; ancak, bunlar geniş moleküller olduklarından tedavi amaçlı kullanımlara uygun değiller. Ayrıca, beta sekretaz baskılayıcılarının, istenmeyen komplikasyonlara yol açacak şekilde, proteinleri kesen diğer enzimleri de engellediğine dair kanıtlar olduğundan, daha küçük ve daha belirli baskılayıcıların geliştirilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekiyor.

Genetik yapısı değiştirilmiş hayvanlarda, gama sekretaz enziminin yokluğuysa, normal gelişimi engellemiş ve embriyolar ölmüş. Yine de bilimadamları bu bulgu karşısında yetişkin beyindeki A $\beta$ 1-42 seviyelerini azaltabilecek gama sekretaz baskılayıcılarını belirleme çabalarından vazgeçemediler. Ancak, A $\beta$ 'deki bir düşüşün, hayvan modellerinde ve elbette insanlarda, yitirilmiş bir işlevin yeniden kazanılmasını sağlayıp sağlamayacağı sorusu hala cevap bulmuş değil.

Başka bir yaklaşımda, hastalığı engellemek için, toksik A $\beta$ 1-42 toplıklarını yok etmek için hastanın bağışıklık sisteminden yararlanılıyor. Bu, prensipte aktif ya da pasif bağışıklık kazandırma yoluyla yapılabilir. Aktif olarak bağışıklık kazandırma yolunda, yanlış katlanmış A $\beta$  peptidi hastaya bir iğne ya da burun spreyiyle uygulanıyor ve vücut amiloide karşı kendi bağışıklık tepkisini geliştiriyor. Pasif bağışıklık kazandırmadaysa, sadeleştirilmiş anti-A $\beta$  antikorları, düzenli olarak hastaya enjekte ediliyor. Her iki stratejinin de klinik denemelerine başlandı.

Bağışık sistemi tedavisinin hayvanlar üzerindeki başarılı uygulaması, bilim çevrelerini heyecanlandırıyor. Örneğin genomu değiştirilen fareler, A $\beta$  peptidine güçlü bağışıklık tepkileri gösterdi. Bu tepkiler, beta proteini birikiminin önemli miktarda azalmasını ve hafıza zararlarının kısmi de olsa giderilmesini sağladı. Ancak, uluslararası bir klinik denemede, 375 hastadan yaklaşık % 5'inde, A $\beta$  peptidiyle aşılandıktan sonra şiddetli beyin şişmesi gelişti. Bu iltihaplanmaya, A $\beta$ 'nin hangi bölümünün tam olarak kullanılacağına yapılan bir hata neden olmuş olabilir. Belki de, peptidin daha dikkatli artırılması ya da bağışıklık kazandırma prosedürünün kendisinin değiştirilmesi gerekiyor. Bununla birlikte, denemeler de-

## Alzheimer Hastalığının Tanısı



Alzheimer hastalığı, beyinde işlevsel ve yapısal değişikliklere neden olur. Üst sırada, 20 yaşındaki (solda) ve 80 yaşındaki (ortada) sağlıklı bireylerin ve bir Alzheimer hastasının (sağda) beyinlerindeki kan basıncı değişimlerinin ölçüldüğü PET taramaları görülmüyor. Tarama sırasında, hastalıklı beyindeki kan basıncı değişimlerinin azlığı, bilişsel işlevlerin azaldığına işaret ediyor. Alt sıradaysa, normal (solda) ve ilerlemiş bir Alzheimerli beynin (sağda) yapısal farklılıkları görülmüyor.

20. yüzyılın sonlarına kadar, Alzheimer hastalığının kesin tanısını koymak oldukça zordu. Kesin tanı genelde ölüm sonrası yapılan otopsiyle konuluyordu. Depresyon, kötü beslenme, ilaç yan etkileri gibi nedenlerle oluşan bazı bellek kayıpları ve davranış değişiklikleri Alzheimer hastalığıyla karıştırılabiliyordu. Bu durumda, yanlış Alzheimer tanısı gereksiz endişeye yol açarken, Alzheimer'ın belirlenmemesi, uygun bakım ve uzun süreli planlama yapmayı engelliyordu.

Günümüzde Alzheimer tanısı koymak için, sağlıklı vücut dokularına zarar vermeyen fonksiyonel görüntüleme tekniklerinin yanı sıra, davranış değerlendirme ölçeğinden yararlanılıyor. Bu ölçekte, bir düzine kadar farklı bilişsel parametre var. Bu parametrelerin tümü, bir tanı konulmadan önce önemli değişiklikler göstermek zorunda. Beyin etkinliklerini doğrudan inceleyen iki yöntem, günümüzde Alzheimer hastalığıyla bağlantılı yapısal ve işlevsel değişiklikleri belgelemede oldukça değerli araçlar. Bunlardan ilki Man-

yetik Rezonans Görüntüleme (MRI), beyin topografisinin detaylı bir üç boyutlu resmini sağlıyor. Bu teknikle, hastalığın ilerlemesiyle oluşan beyin dokusu kayıpları görülebiliyor. Hastalık henüz erken evredeyken, henüz bilişsel bozukluklar davranışsal tanıya izin vermezken, beyin hacminde azalma farkedilebiliyor. Fonksiyonel MRI (fMRI) ve pozitron emisyon tomografi (PET), beyindeki etkin bölgeleri çözmeye oldukça yaygın kullanılan iki yöntem. Bu yöntemler, beyin belli bölgeleri hasar gördüğünde ortaya çıkan zihinsel bozuklukları tanımlamada çok önemliler. Bu yöntemlerle yapılan beyin taramaları sırasında kişiler çeşitli bilişsel etkinliklere yoğunlaştırılıyor ve beyin farklı bölgelerindeki kan basıncı değişimleri ölçülüyor. Alzheimer'lı kişilerin beyin görüntüleriyle, normal kişilerin beyin taramaları arasında dramatik farklılıklar olabiliyor. Bu araçları kullanarak yapılabilen erken tanı çok önemli, etkin bir tedavi olası olduğundaysa daha da önem kazanacaklar.

vam ediyor ve sonuçlar dört gözle bekleniyor.

Bir başka stratejide bilimadamları, topaklanan A $\beta$ 1-42 peptidine küçük bir molekül ekleyerek, hücrelerin ölümüne son bulan süreci durdurmayı başardılar. Bu molekül, peptide bağlanarak onun zehirli özelliğinin yok olmasını sağlıyor. Araştırmacılar bunu, "tuzak peptidi" adını verdikleri, 5, 6 ve 9 amino asit uzunluğundaki 16 küçük peptid kullanarak başarmışlar. Tuzak peptidleri, Alzheimer peptidine topaklanma sırasında eklendiğinde, nörotoksik etkiler tümüyle yok oluyor ve A $\beta$ 1-42 büyük miktarlarda kalsiyum akışına

neden olamıyor. Peptid bağlanımı çok spesifik olduğundan, bu stratejinin çok az zararlı yan etkisinin olması bekleniyor.

Topaklanmış A $\beta$ 1-42 peptidinin nörotoksikliğini giderecek bir ilaç düşünülebilir. Ancak böyle bir ilacın, sinirlerde kalıcı bir hasar oluşmadan önce verilmesi gerekiyor. Yalnız bu durumda A $\beta$ 1-42'nin toksik özellikleri etkisiz hale getirilebilir. Diğer yandan ölü sinir hücrelerinin kök hücrelerle değiştirilebileceği günler de, er geç gelecek.

Meltem Yenel Coşkun

Çeviri  
V. Ingram, "Alzheimer's Disease", American Scientist, Temmuz-Ağustos 2003