

21 Eylül

# Dünya Alzheimer Günü

"Unutursam  
Hatırlat!"

## Alzheimer Tedavisinde İlaç Hedefleri

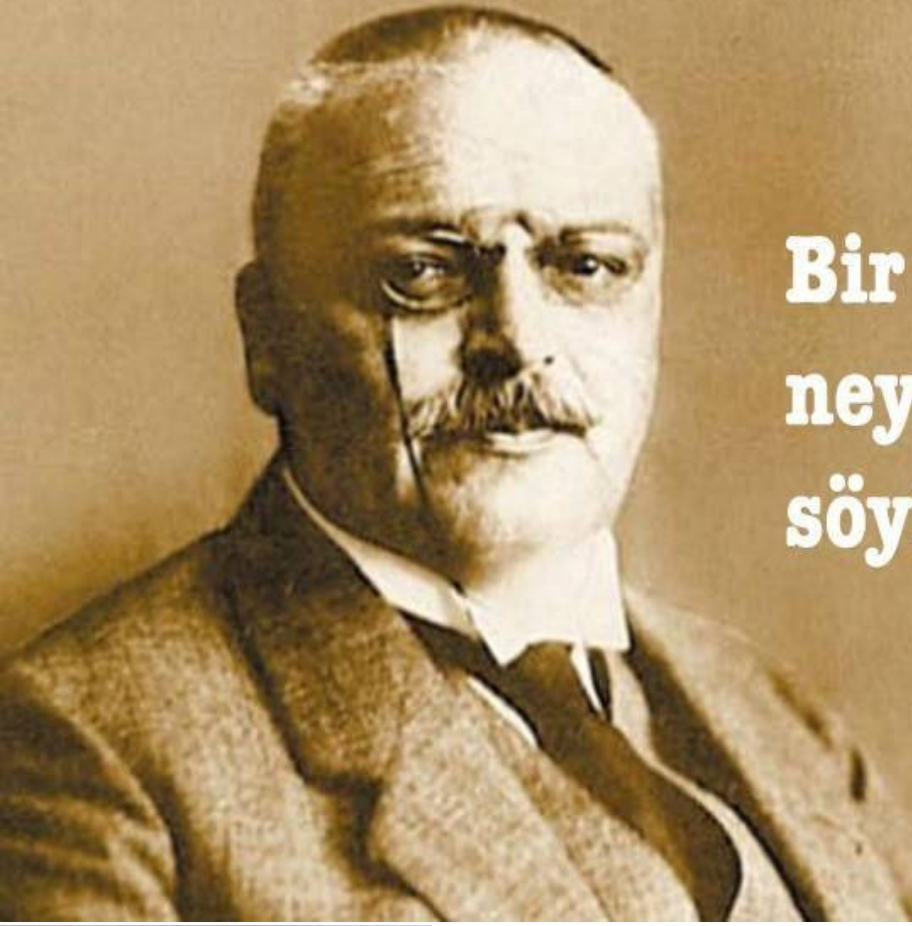
Prof. Dr. Nurettin Abacıođlu

YDÜ-Eczacılık Fakültesi-Farmakoloji AbD

DESAM-Dünya Alzheimer Günü Sempozyumu

21 Eylül 2023

Lefkoşa



**Bir Őey diyecektim ama  
neyse hatırlayınca  
söylerim.**

**Alois Alzheimer**



**Alois Alzheimer**  
**Alman Hekim**  
**(Psikiyatrist ve Nöropatolog)**  
**hastalığı 1906 da tanıttı**



# Alzheimer Hastalığı ile Demans Arasındaki İlişki

- Demans, bir sendrom veya bir arada meydana gelme eğiliminde olan semptomlar ve fiziksel bulgular grubudur.
- Alzheimer hastalığı, tüm vakaların yaklaşık %60 ila %80'ini oluşturan en yaygın demans türüdür.

# Alzheimer Hastalığının Tanımı:

- Alzheimer hastalığı,
  - bilişsel bozulma,
  - hafıza kaybı,
  - düşünce bozukluğu ve davranış değişiklikleriile karakterize edilen ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir nörolojik bozukluktur.

**Bu, yaşlı yetişkinlerde demansın en yaygın nedenidir.**

# Alzheimer Hastalığının Nedenleri

- Teorilerin temel dayanakları:
- Alzheimer hastalığı nöronal kayıplar ve beyin dokusu dejenerasyonuna bağlı bilişsel yetenekler ve zihinsel fonksiyonların yitilmesiyle karakterize nörodejeneratif nedenlere dayandırılmaktadır.
- Intakt nöronların, santral nörotransmitterlere yanıt veya kontrolü azalır veya yok olur.
  - Asetilkolin (ACh) düzeylerinde düşme. Öğrenme, hatırlama ve anı oluşturmada bozukluk.
  - Glutamat düzeylerinin kontrol edilememesi.
- Tüm Alzheimer hastalığı belirtileri arasında en çok etkilenen zihinsel fonksiyon, yakın olayları hatırlama yeteneğinizdir.

# Alzheimer Hastalığının Klinik Patolojisi

- Bellek Kaybı ve Bilişsel Bozulma:
- Nörofibriler Düğümler ve Amiloid Plaklar:
- Nöron Kaybı:
- Beyin Atrofisi:
- Enflamasyon ve Oksidatif Stres:
- Nörotransmitter Dengesizlikleri:

# Alzheimer Semptomlarının Kaynakları

- Semptomlar aşağıdakilerin yüksek düzeylerinden kaynaklanıyor olabilir:
  - • **Beta-amiloid ( $\beta$ A):** 36-43 aminoasitli peptid. Anormal protein birikimleri veya plaklar
  - • **Yaşlı veya nöritik plaklar:**  $\beta$ A çekirdeği etrafında oluşan ölü nöron kümelenmesi
  - • **Nörofibriler kümeler:** Nöronlar içindeki protein liflerinin bükülmüş iplikleri
  - • **Tau:**  $\beta$ A ve nörofibriller kümelerin anormal protein bileşeni
  - • **Lewy cisimleri:** Anormal proteinler, ancak bunlar diğer oluşumlardan daha az sık görülür.

# Alzheimer Hastalığı için Risk Faktörleri

**Bu beyin hastalığı için bilinen risk faktörleri şunları içerir:**

- • Yaş (genellikle 65 yaş veya üstü)
- • Depresyon
- • Diyabet
- • Kalp hastalığı
- • Yüksek kan basıncı
- • Yüksek kolesterol
- • Doğumda anne yaşının yüksek olması

- • Vücut tarafından protein yapmak için kullanılan bir amino asit olan homosistein yüksek seviyeleri
- • Obezite
- • Sigara içmek
- • Felç
- • Beyin travması



# Alzheimer Hastalığı Belirtileri

- Bunlar 5 alan içinde sınıflandırılabilir:
  - • **Bilişsel/perseptüel:** Yanılgılar, halüsinasyonlar
  - • **Duygusal:** Apati, kaygı, depresyon, coşku, sinirlilik
  - • **Motor:** Dolaşma, fiziksel saldırganlık, tekrarlayıcı hareketler, gezinme
  - • **Bitkisel (Vejetatif):** Uyku ve iştah problemleri
  - • **Sözlü:** Bağırma, tekrarlayan konuşma, sözlü saldırganlık

# **Alzheimer Hastalığında Konvansiyonel Tedavi Ajanları**

- **Beyin Fonksiyonunu Artıran İlaçlar**
- **Yıkıcı Davranışları Sınırlamak İçin İlaçlar**
- **Diğer Alzheimer Hastalığı Belirtileri İçin Kullanılan İlaçlar**

# Beyin Fonksiyonunu Artıran İlaçlar

- Bu ilaçlar zihinsel fonksiyonu geçici olarak iyileştirebilir. Bunlar şunları içerir:

- **Kolinesteraz İnhibitörleri:**

- • **Donepezil (Aricept):** Bu ilaç, hafıza ve bilişsel işlevle ilgili bir nörotransmitter olan asetilkolinin parçalanmasını engeller. Asetilkolin seviyelerini artırarak, bazı Alzheimer hastalarında bilişsel semptomların iyileşmesine yardımcı olur.
- • **Rivastigmin (Exelon):** Rivastigmin de asetilkolinesterazı inhibe eder ve asetilkolin seviyelerini artırır. Hem oral hem de yama şeklinde bulunur.
- • **Galantamin (Razadyne):** Galantamin, Donepezil ve Rivastigmin gibi çalışan başka bir kolinesteraz inhibitörüdür.

- **NMDA Reseptör Antagonisti:**

- • **Memantin (Namenda):** Memantin, öğrenme ve hafızada rol oynayan bir nörotransmitter olan glutamatın aktivitesini düzenleyen bir NMDA reseptör antagonisti olarak görev yapar. Glutamat Beta Amiloid birikimine yani Glutamat toksisitesine neden olur. Memantin, Glutamat aktivitesini dengeleyerek bilişsel semptomları yönetmeye yardımcı olur.

- **Kombine Tedavi:**

- **Memantin-Donepezil Kombinasyonu (Namzaric):** Bu ilaç, memantin ve donepezil adlı iki farklı Alzheimer ilacının bir kombinasyonunu içerir. Donepezil, asetilkolin seviyelerini artırarak çalışırken, memantin NMDA reseptörlerini bloke ederek etki eder. Bu kombinasyon, Alzheimer hastalarının bilişsel işlevlerini iyileştirmeye ve semptomlarını hafifletmeye çalışır.

# Alzheimer'da Yıkıcı ve Diğer Davranışlar için Kullanılan İlaçlar

## Yıkıcı Davranışları Sınırlamak İçin İlaçlar

- • Öfke ve patlamaları hafifletmeye yardımcı olan **ANTİPSİKOTİK** ilaçlar. Bu ilaçlar genellikle sanrılar, halüsinasyonlar ve paranoya gibi psikotik özelliklere sahip ileri düzey Alzheimer hastalığı belirtileri için saklanır.
- • Vahşi patlamaları hafifletmek için **ANTİKONVÜLZAN** ilaçlar.

## Diğer Alzheimer Hastalığı Belirtileri İçin Kullanılan İlaçlar

- Depresyon: **ANTİDEPRESANLAR**la tedavi
- Anksiyete ve uyku düzenleyici: **SEDATİFLER**

# Alzheimer Tedavisinde Yenilikçi İlaç Hedefleri

- Yenilikçi İlaç Hedefleri 3 Grupta Sınıflandırılabilir:
  - Ruhsatlı veya aday **Monoklonal antikolar**
  - **Gen tedavisi**
  - Alzheimer Tedavisinde Zamanlama: Alzheimer tetikçi genler ve saat genleriyle ilişkili **adjuvan kronoterapötik tedavi** yaklaşımları

# **1. Ruhsatlı veya Aday Monoklonal Antikorlar**

# Alzheimer Tedavisinde Ruhsatlı veya Son Aşamada Monoklonal Antikorlar-I

- Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan ve/ya da aday monoklonal antikorlar,
  - **beta-amiloid plaklarına** ve
  - **tau proteinine**
- odaklanan iki ana sınıfa ayrılır.
- Bu antikorlar, Alzheimer hastalığının temel patolojik bulgularını hedef alarak hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya veya semptomları hafifletmeye yönelik umut vadeden tedavi seçenekleridir.

# Alzheimer Tedavisinde Ruhsatlı veya Son Aşamada Monoklonal Antikorlar-II

## Beta-Amiloid Antikorları:

- **Aducanumab (Aduhelm):**
- Aducanumab, beta-amiloid plaklarını hedef alan bir monoklonal antikordur.
- Beta-amiloid, Alzheimer hastalarının beyinde biriken protein birikimlerinden biridir.
- Aducanumab, beta-amiloid plaklarını bağlayarak vücudun bağışıklık sistemi tarafından temizlenmelerini teşvik etmeye çalışır.
- 2021 yılında FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından acil kullanım onayı alarak ruhsatlandırıldı.

## Tau Protein Antikorları:

- **Donanemab (Ly-CoV555, N3pG):**
- Donanemab, tau proteininin belirli bir formunu hedef alır.
- Tau proteininin anormal bir şekilde birbirine yapışması, nöronal hasara katkıda bulunan bir süreçtir.
- Donanemab, bu anormal tau proteinlerini temizlemeye çalışarak nöronların korunmasına yardımcı olabilir. Henüz FDA tarafından ruhsatlandırılmamıştır, ancak klinik denemeler sürmektedir.



# Alzheimer Tedavisinde Ruhsatlı veya Son Aşamada Monoklonal Antikorlar-III

- **Lecanemab (BAN2401):**
  - Lecanemab, beta-amiloid plaklarına ve beta-amiloid oligomerlerine (küçük beta-amiloid protein grupları) karşı tasarlanmış bir antikordur.
  - Beta-amiloid oligomerleri, Alzheimer hastalığının nöronal hasara katkıda bulunduğu inanan zararlı formlardır.
  - Lecanemab, bu oligomerleri hedef alarak beta-amiloid birikimlerini azaltmayı amaçlar.
  - Ruhsatlandırıldı.

# A $\beta$ Hedefli Terapötik Müdahale Stratejileri ve Klinik Denemeler

## 3 Terapötik Strateji

- A $\beta$  üretiminin azaltılması,
- A $\beta$  temizliğinin uyarılması (kolaylaştırılması) ve
- A $\beta$  birikiminin önlenmesini

AD tedavisi için tasarlanan monoklonal antikorlar hem **humanize edilmiş** hem de **tamamen insan** monoklonal antikorlardan gelmektedir.

## Klinik Denemeler

- **A $\beta$  üretiminin azaltılması:**  $\gamma$  ve  $\beta$  sekretaz enzimlerinin ayarlaması ile,
- **A $\beta$  temizliğini uyarılması:** Pasif ve aktif immünizasyon,
- **A $\beta$  birikiminin önlenmesi:**  $\beta$ -levha kesici enzimler ve patolojik şaperon inhibitörleri

# Alzheimer Hastalığı için Tasarlanan Monoklonal Antikorlar

Adı	Cinsi	Epitope (Antijen yüzeyinde antikorun bağlandığı bölge)
Bapineuzumab	insanlaştırılmış	N-terminal
Solanezumab	insanlaştırılmış	Merkezi kısım (amino asitler 16 - 24)
Gantenerumab	insan	AB merkezi kısım ve n-terminal
Crenezumab	insanlaştırılmış	Oligomerik formlar ve AB protofibrillar lar dahil konformasyonel epitop
BAN2401	insanlaştırılmış	AB proto-fibrillar lar
GSK 933776	insanlaştırılmış IgG1	N-terminal
AAB-003	Fc-tasarlanmış bapineuzumab	N-terminal
SAR228810	insan	Proto-fibrillar lar ve düşük molekül ağırlıklı Abs
BIIB037/BART	insan	İnsolubl fibrillar insan AB

## 2. Alzheimer Genleri ve Gen Tedavisi (?)

# Alzheimer Hastalığını Tetikleyebilen Bazı Genler ve Özellikleri-I

## APOE Geni (Apolipoprotein E):

- APOE geni, Alzheimer hastalığının riskini artırabilen en iyi tanımlanmış genetik faktördür.
- APOE geninin çeşitli allelleri (genetik varyantları) vardır, ancak en yaygın olarak APOE  $\epsilon$ 2, APOE  $\epsilon$ 3 ve APOE  $\epsilon$ 4 allelleri üzerinde odaklanılır.
- APOE  $\epsilon$ 4 alleli, Alzheimer hastalığı riskini artırır ve hastalığın daha erken yaşta başlamasına neden olabilir.
- APOE  $\epsilon$ 2 alleli ise hastalık riskini azaltabilir.

## Presenilin Genleri (PSEN1 ve PSEN2):

- PSEN1 ve PSEN2 genlerindeki mutasyonlar, nadir ama aile geçmişi ile ilişkili Alzheimer vakalarına yol açabilir.
- Bu mutasyonlar Alzheimer hastalığının daha erken yaşta başlamasına neden olabilir.

# Alzheimer Hastalığını Tetikleyebilen Bazı Genler ve Özellikleri-II

## APP Geni (Amyloid Precursor Protein):

- APP geni, beta-amiloid proteinin yapı taşlarını kodlar.
- Beta-amiloid plakları, Alzheimer hastalarının beyinlerinde biriken önemli patolojik özelliklerden biridir.
- APP geninin bazı mutasyonları, nadir aile geçmişi ile ilişkili Alzheimer vakalarına yol açabilir.

## TREM2 Geni (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2):

- TREM2 geni, beyindeki mikroglia hücreleri için önemli bir rol oynar.
- Mikroglialar, bağışıklık sistemi hücreleri gibi işlev görerek beyin içinde temizlik yaparlar.
- TREM2 genindeki bazı mutasyonlar, Alzheimer hastalığı riskini artırabilir.

# Alzheimer Hastalığını Tetikleyebilen Bazı Genler ve Özellikleri-III

- **CLU Geni (Clusterin) ve CR1 Geni (Complement Receptor 1):**
  - CLU ve CR1 genlerindeki bazı genetik varyantlar, Alzheimer hastalığı riskini artırabilir.

Gen tedavisi, Alzheimer hastalığını tedavi etmek veya önlemek için henüz etkili bir yöntem değildir.

Alzheimer hastalığı çok karmaşık bir durumdur ve birden fazla genetik, çevresel ve nörolojik faktörün etkileşimi sonucu ortaya çıkar.

Gen tedavisi, Alzheimer hastalığının genetik temellerine yönelik araştırmaların bir parçası olarak incelenmektedir, ancak bu alandaki çalışmalar hala deneysel aşamadadır.

**Alzheimer Tedavisinde Zamanlama:  
Alzheimer Tetikçi Genler Ve Saat  
Genleriyle İlişkili Adjuvan  
Kronoterapötik Tedavi Yaklaşımları**



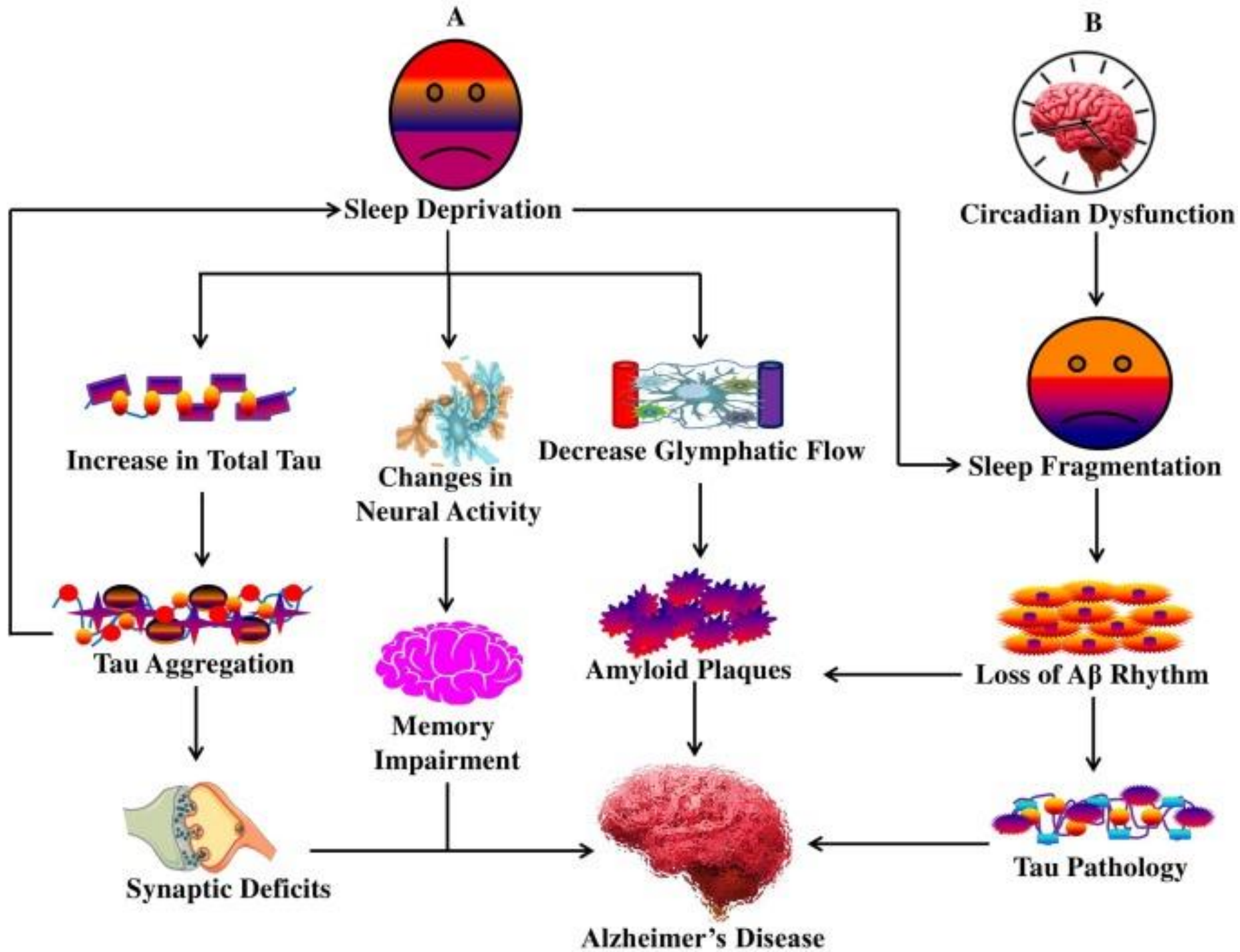
# Tıbbi Müdahalelerde Zamanlamanın Önemi:

## Alzheimer kronopatolojisi

- Alzheimer ve diğer nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde, konvansiyonel tedavi dışında ilaç hedefleri bakımından en önemli yaklaşım, bu hastalıkların kronopatolojik ritimleridir.

## Tedavide ZAMANLAMA

- Alzheimer hastalığında, hastalığın ilerlemesi ve semptomları üzerinde sirkadiyan ritimler ve biyolojik saatlerin etkisi olduğu için “ZAMANLAMA” tıbbi müdahalelerde kritik bir rol oynar.
- Hastalığın kronopatolojik ritimlerinin, kronofarmakolojik ve kronoterapötik yaklaşımla tedavileri, Alzheimer hastalarının yaşam kalitesini artırabilir ve etkinliklerini iyileştirebilir.



# Alzheimer Hastalığını Tetikleyen Genlerle Saat Geni Olan Bmal1 Arasındaki Etkileşme-I

- Bmal1 (Yükselmiş Beyin ve Kas ARNT-Benzeri 1 geni) biyolojik saatin (sirkadiyen ritimlerin) ve uyku siklusunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan bir genidir.
- Alzheimer hastalığını tetikleyen genler ile Bmal1 arasındaki etkileşimler tam olarak anlaşılmamıştır.
- Ancak araştırmalarla ilgili bulgular bulunmaktadır.

# Alzheimer Hastalığını Tetikleyen Genlerle Saat Geni Olan Bmal1 Arasındaki Etkileşme-II

## Bmal1 ve Alzheimer Riski:

- Bmal1, sirkadiyen ritim düzenleyici bir gendir.
- Normal, uyku düzenlemesi ve biyolojik saat işlevlerini sağlar.
- Uyku bozuklukları ve sirkadiyen ritimlerin bozulması, Alzheimer hastalığı semptomları ile ilişki olup, hastalığı tetiklemektedir.

## Beta-amiloid Plakları ve Tau Agregatları:

- Alzheimer hastalığının temel patolojik özellikleri arasında beta-amiloid plakları ve tau proteininin anormal bir şekilde birbirine yapışması yer alır.
- Bazı araştırmalara göre, sirkadiyen ritmin bozulmasının, bu patolojik özelliklerin oluşumunu hızlandırmakta ve/veya Alzheimer riskini artırmaktadır.

# Alzheimer Hastalığını Tetikleyen Genlerle Saat Geni Olan Bmal1 Arasındaki Etkileşme-III

- **İnflamasyon ve Oksidatif Stres:**
- Bmal1 eksikliği, inflamasyon ve oksidatif stres gibi nörodejeneratif süreçlerin tetikleyicisidir.
- Bu süreçler, Alzheimer hastalığının gelişiminde önemli bir rol oynar.

# Melatonin'in Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Adjuvant Rolü

- Melatonin, vücudun iç saatini senkronize etmeye ve AH tedavisinde ***beta-amiloid birikimlerini temizlemeye*** yardımcı olan bir hormondur.
- Melatonin Bmal1 gen ekspresyonunu indükler.
- AH tedavisine adjuvant katkısı bulunabilir.

# Değerlendirme Aşamasındaki Ön Çalışmamız

- **Are FDA-approved drugs sufficient for regulating Bmal1 expression in Alzheimer's disease? An *in silico* approach**
- FDA onaylı ilaçlardan galantamin ve donepezil melatonin ile benzer bağlanma enerjisi değerlerinde.
- Galantamin ve Donepezil'in, Bmal1 aktif bölgesindeki bağlanma afinite değerleri, moleküler dokuma ve MMPBSA yöntemi kullanılarak hesaplandığında, benzer amino asit kalıntıları ve işlevsel gruplar aracılığıyla Bmal1 aktif bölgesinde etkileşim göstermektedir.
- Bu, bir kronoterapötik olan melatonin'in AH tedavisinde adjuvan olabileceğini gösteren ilk önçalışmadır.

# **Sonuç: AH'nın Klasik Tedavisi Hakkında Ne Söylenmelidir.**

- **Hastalarda Konvansiyonel İlaç Tedavisine Devam:**
- **Psikososyal Destek ve Terapi:**
- **Yaşam Tarzı Değişiklikleri:**
- **Aile Eğitimi:**
- **Tedaviye Erken Başlama:**
- **Yenilikçi Tedavi Araştırmaları:**



# **Sonuç: AH'nın Yenilikçi Tedavi Araştırmaları Hakkında Ne Söylenmelidir.**

- Yeni Monoklonal Antikor araştırmaları daha çok ümit veriyor
- Gen tedavisi konusunda atılan adımların daha yaygınlaşması gerekiyor.
- Alzheimer'ın kronopatolojisi anlaşıldıkça var olan ve araştırılan ilaçların kronoterapötik uygulanması olasılıkları yeni bir tedavi ışığı.

# Teşekkür ederim.

