



Parkinson Hastalığında Nöroprotektif Tedaviler

Neuroprotective Treatments in Parkinson's Disease

Elif Çınar¹, Gül Yalçın Çakmaklı², Banu Cahide Tel³

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Parkinson hastalığı (PH), istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite ile seyreden ve substantia nigradaki dopaminerjik nöron kaybı ve substantia nigranın projeksiyon alanı olan striatumda dopaminerjik terminal kaybı ile ilişkili ilerleyici bir hastalıktır. PH'de motor belirtilerin yanı sıra kognitif bozukluklar, anhedoni, apati, otonom sinir sistemi bozuklukları gibi motor-dışı belirtiler de hastaların yaşam kalitesini düşürmektedir. PH'nin altında yatan mekanizma tam olarak bilinmese de pek çok sistemin etkileniyor olması dolayısıyla elde olan bulgulardan yola çıkarak hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılabilmesi ya da durdurulabilmesi, semptomların azaltılması ya da yok edilmesi için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi oldukça önemlidir. Bu çalışmada PH'nin motor ve motor-dışı belirtilerine fayda sağlayacak tedavi seçenekleri üzerinde durulması amaçlanmıştır. Dopaminerjik ilaçlar ile sağlanan semptomatik tedavi hastaların yaşam kalitesini sınırlı bir süre düzeltebilmektedir. Öte yandan hastalığın ilerleyişi ile birlikte gözlenen nöron ölümünü engelleyebilecek olası nöroprotektif tedaviler hastaların hem yaşam süresini hem de kalitesini arttıracaktır. Yanlış katlanmış olan alfa-sinüklein proteininin agregatlar halinde birikmesi sonucu Lewy cisimciklerinin oluşumu PH'de anahtar rol oynamaktadır. Bu nedenle alfa-sinüklein proteininin yanlış katlanmasının engellenmesi ya da var olan agregatların yıkımı nöroprotektif tedavi için umut vadetmektedir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, alfa-sinüklein, ilaç tedavisi, nöroprotektif ajanlar

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a progressive disease due to dopaminergic cell loss in the substantia nigra and dopaminergic terminal lost in the striatum, which is the projection area of substantia nigra. It is characterized by resting tremor, bradykinesia, rigidity, and postural instability. In PD, non-motor symptoms such as cognitive impairment, anhedonia, apathy, and autonomic nervous system impairments affect quality of life as much as motor symptoms. PD may affect multiple systems and the underlying mechanisms are not known. However, developing new methods of treatment to slow or stop the rate of disease progression, to lessen or to cure the symptoms is crucial. The aim of this review was to discuss the alternative treatments that may be useful for both motor and non-motor symptoms. Symptomatic treatments with dopaminergic drugs aim to relieve motor symptoms and to increase the patient's life standards for a limited time. However, possible neuroprotective treatments that inhibit neuronal cell death can extend life span and provide higher quality of life. Lewy bodies, which are formed mainly from misfolded and native alpha-synuclein protein, is a pathologic hallmark of PD. Therefore, inhibiting the protein misfolding or clearing the aggregates could be a promising new therapeutic approach for the disease.

Keywords: Parkinson's disease, alpha-synuclein, drug therapy, neuroprotective agents

Giriş

Parkinson hastalığı (PH), toplumlarda görülme sıklığı yaş ile artan, 60 yaş üstü nüfusun neredeyse %1'ini etkileyen ikinci en sık nörodejeneratif hastalıktır (1). Görülme sıklığı 60 yaşından

sonra artmakla birlikte, daha çok 20-50 yaş arasındaki genç nüfusu etkileyen genetik kökenli PH, hastaların %5-10'luk kısmında görülmektedir (2). PH'nin altında yatan patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın ortaya ilk çıktığı bölgeler dikkate alındığında, çevresel kaynaklı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Elif Çınar, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Tel.: +90 372 261 34 03 E-posta: elif.cinar@hacettepe.edu.tr ORCID: orcid.org/0000-0003-4416-0201

Geliş Tarihi/Received: 22.01.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.05.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Nöroloji Derneği
Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

toksinlerin hastalık patolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Yaş en büyük risk faktörlerindedir, ancak bunun yanında son zamanlarda yapılan çalışmalar ile birlikte çevre kadar genetik faktörlerin de hastalık patolojisinde önemli role sahip olduğu ortaya çıkmıştır (3,4).

PH'nin 4 temel motor belirtisi; istirahat tremoru, hareketlerde yavaşlık (bradikinezi), rijidite ve postural instabilitedir (5). PH yavaş ilerlemekte ve bulguların açığa çıkması yıllar almaktadır (6). Motor bulgular görülmeden ve teşhis konulmadan önce, hastalar pek çok pre-motor belirti gösterebilir ve bu belirtilerin ilk ortaya çıkışı teşhisten 10 yıl öncesine kadar uzanabilir (7). Temel motor belirtiler nigro-striatal sistemdeki dopaminerjik nöronların %50 ve terminallerin %80'e varan kaybından sonra ancak gözlenmeye başlar (2).

PH hastalarında motor belirtiler kadar motor-dışı belirtiler de hastaların hayatını olumsuz yönde etkilemektedir. Bunlar otonomik disfonksiyon, bilişsel yıkım ve davranışsal bozukluklar, duyuşsal yakınmalar ve uyku bozuklukları gibi belirtilerdir (4). Hastalığın motor-dışı belirtilerine dopaminin yanı sıra noradrenalin, serotonin, asetilkolin gibi nörotransmitterlerde meydana gelen değişiklikler ve substantia nigra pars kompakta (SNpc) gibi bazal çekirdeklerin dışında hippokampus, ventral tegmental alan, korteks gibi diğer beyin bölgelerindeki patolojinin sebep olduğu keşfedilmiştir (8,9). PH'de erken ve orta dönemde nöronal kayıp esas olarak beyin sapında ortaya çıkar ve buna bağlı patolojik belirtiler görülür (9). PH'nin ilerleyen dönemlerinde ise Lewy patolojisinin lateral hippokampus ve talamusun intralaminar çekirdeğine, serebral kortekse ve amigdalaya yayıldığı görülür (10).

PH'nin patofizyolojisi tam olarak bilinmese de alta yatan mekanizmaya dair ortaya konmuş farklı hipotezler bulunmaktadır. Bu hipotezlerin içerisinde en önemlileri mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres hasarı, eksitotoksisteye bağlı nöron ölümü, nöroenflamasyon, ailesel/genetik faktörler ve prion hipotezidir.

Mitokondriyal Disfonksiyon ve Oksidatif Stres Hasarı

Mitokondriyal disfonksiyon esas olarak aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, adenosin trifosfat yıkımının artması, kaspaz salıverilmesi ve elektron transport kompleksinde bozulmalar ile karakterizedir. Mitokondriyal fonksiyonun bozulmasına bağlı olarak ROS miktarında artış gözlenir. ROS üretimi kompleks 1 ve 3'ün hasarına sebep olur. Nöron terminallerinde nörotransmitter yapımı ve salıverilmesi, sinaptik aşırıya ve aktiviteye bağlı olarak metabolik yükü artırır, mitokondriyal solunum depolarını tüketir. Artan proteostatik yük, nöronlarda bazal oksidatif stresi artırarak, dejenerasyonun ilerlemesine neden olabilir (9,11). Sürekli mitokondriyal oksidatif stres, mitokondriyal DNA mutasyonlarının birikimine ve kompleks 1 fonksiyonunun bozulmasına neden olur.

1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin (MPTP) nörotoksini ile kontamine uyuşturucuya maruz kalan kişilerin PH benzeri belirtiler göstermesi sonrasında yapılan araştırmalar MPTP'nin toksik etkisini mitokondriyal kompleks 1 inhibisyonuna bağlı olarak gösterdiğini ortaya koymuştur. MPTP'nin yanı sıra 6-hidroksidopamin, rotenon ve parakuat toksinleri ile oluşturulan

PH hayvan modellerinde de benzer şekilde mitokondriyal kompleks 1 inhibisyonuna bağlı dopaminerjik nöron ölümü olduğu gösterilmiştir (12,13,14). PH'nin sık görülen otozomal resesif formlarında da (Parkin, PINK-1 ve DJ-1 gen mutasyonlarıyla ilişkili) mitokondriyal dinamiklerin ve kalite kontrolünün bozulduğu gösterilmiştir (12).

Eksitotoksisteye

Eksitotoksisteye, PH patogenezi ile ilgili ortaya atılan ilk teorilerden biridir. Glutamat santral sinir sisteminde (SSS) anahtar rol oynayan eksitotoksisteye neden olan nörotransmitterlerinden biridir. Bazal gangliyanın ana girdileri korteks, talamus ve SN'den dopaminerjik ya da glutamaterjik olarak neostriatumadır. Dopaminerjik inervasyon SN'den, glutamaterjik inervasyon ise temelde subtalamik çekirdek ve talamustan sağlanır. Eksitator sinaptik iletim sırasında nöronların N-metil D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerinin glutamat aracılı uyarılması sonucu magnezyum bloğu kalkar, hücre içine sodyum ile kalsiyum girişi olur. Mitokondride kalsiyum birikmesi ve mitokondriyal depolarizasyon, eksitotoksik hücre ölümüne neden olur. Hücre içi kalsiyum artışı nitrik oksit sentaz aktivasyonuna neden olur ve NO ile süperoksit üretimini artırır (13). Sonuçta peroksinitrit miktarı artar. Peroksinitrit proteinlerin, lipidlerin ve DNA'nın oksidasyonuna ve yapısal enzimlerin nitrasyonuna aracılık eder (15).

Nöroenflamasyon

PH patogenezinde nöroenflamasyonun da rolü olduğu bilinmektedir (3,16). PH hastalarının SN ve striatum bölgelerinde artmış mikroglyal aktivasyon, reaktif astrositlerin ve interlökin 1β ve 6 gibi pro-enflamatuvar belirteçlerin görülmesi PH'de enflamatuvar süreçlerin etkili olduğunu düşündürmektedir (3). Alfa-sinüklein agregatlarının dopaminerjik nöronlarda birikimi, beyin sapı ve orta beyin gibi dopaminerjik nöronların yoğun olarak bulunduğu bölgelerde mikroglyal ve astrosit aktivasyonuna neden olmaktadır. Ancak aktive mikroglyalar ekstraselüler debrisin temizlenmesi sırasında bir taraftan nörotrofik faktörlerin salıverilmesine neden olurken aynı zamanda ROS ve pro-enflamatuvar sitokinlerin de salıverilmesine neden olurlar, bu nedenle PH'deki faydaları tartışmalıdır (3).

Ailesel Genetik Faktörler

PH yaşla birlikte, ileri dönemlerde artan bir hastalıktır, ancak genetik geçişli, genç yaşlarda ortaya çıkan PH %10 civarında görülmektedir (17). On beş adet gen ve 25 adet genetik risk faktörü, "PARK" ve "non-PARK" olarak tanımlanmıştır. En yaygın olanları; a-sin, PARK1 ve 4 (SNCA), parkin RBR E3 ubiquitin protein ligaz, PARK2 (PRKN), PTEN-indüklenmiş varsayılan kinaz 1 (PINK1), PARK6, PARK7 (DJ-1) ve lösin açısından zengin tekrar kinaz 2, PARK8'dir (LRRK2) (18,19).

PH'de ana bileşeni alfa-sinüklein proteini olan Lewy cisimcikleri, nöronal sitoplazmada birikir. Alfa-sinüklein proteini ubiquitinlenerek, fosforillenerek ve/veya S-nitrozillenerek tetramerik forma dönüşür ve yanlış katlanma sonucu agregatları meydana getirir (20,21). Alfa-sinükleinin hastalıktaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Bazı ailesel PH olgularında alfa-sinüklein geninde meydana gelen nokta mutasyon, kromozomal

triplikasyonlar ve duplikasyonların erken başlangıçlı PH ile ilişkili olduğu bulunmuştur (22,23). Alfa-sinükleinin dağılımında ve/veya fonksiyonunda meydana gelen genetik nedenli olmayan bir bozukluk da sporadik PH patogenezinde rol oynayabilmektedir (20,24).

Prion Hipotezi

PH patogenezinin mekanizmasına dair bir diğer hipotez ise *prion* hipotezidir (25,26). Prion hipotezinde patolojik agregatların sinapslar aracılığıyla nöronlar arası geçişi söz konusudur. Bir PH hastasının beynine sağlıklı bir nöron greft naklinin ardından, yıllar içinde Lewy patolojisinin nakledilen sağlıklı nöronlarda da gözlenmesi ve agregatların nakil dokusuna geçmesi *prion* benzeri bir mekanizmayı çağrıştırmaktadır (26).

Ortaya konulan hipotezler dikkate alındığında pek çok sistemin aynı anda etkileniyor olması, uzun bir pre-septomatik dönemde birlikte hastalığın ilerleyici nitelikte olması PH'nin tek bir mekanizmaya bağlı olmadığını, farklı moleküler mekanizmaların beraber etki gösterdiğini düşündürmektedir. Bu nedenle var olan hipotezler hastalık patogenezini açıklamakta tek başlarına yeterli olmamaktadır.

Nöroprotektif Tedavinin Önemi

PH'nin henüz radikal bir tedavisi yoktur. Tedavi için verilen ilaçların büyük bir çoğunluğu hastalığın motor belirtileri üzerine yoğunlaşmaktadır, ancak motor belirtilerin semptomatik tedavilerinin uzun süreli kullanımı da hastaların hayatını olumsuz yönde etkileyen yan etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle nörodejeneratif süreci durduracak ya da yavaşlatacak, hem motor hem motor-dışı belirtilere fayda edecek, altta yatan patogenez üzerinde etkili olacak nöroprotektif tedavilere ihtiyaç bulunmaktadır.

PH'nin altın standart tedavisi dopamin prekürsörü olan L-DOPA'dır. L-DOPA ve dopamin agonistleri başlangıçta motor belirtilerin düzeltilmesinde fayda sağlamaktadır. Uzun süreli kullanımlarına bağlı olarak ise diskinezi ve motor dalgalanmalar gibi motor komplikasyonlar görülmekte ve demans, anksiyete, uyku bozukluğu gibi motor-dışı belirtilerin tedavilerinde yetersiz kalmaktadırlar (27). Bu nedenle yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Beyinde monoamin oksidaz (MAO) enzim tip B'yi (MAO-B) geri dönüşümsüz olarak bloke eden selejilin ve rasajilin, motor dalgalanmalarda, donmada ve doz sonu kötülüğü fenomeninde iyileşme sağladığı için PH'nin semptomatik tedavisinde kullanılmaktadır (28,29). PH'de nöroprotektif tedavi geliştirmek amaçlı ilk kontrollü klinik çalışma olan "Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism" (DATATOP) ve daha sonrasında 2007'de gerçekleştirilen "Attenuation of Disease Progression with Azilect Given Once-daily" (ADAGIO) ile MAO-B inhibitörlerinin nöroprotektif etkinlikleri değerlendirilmeye çalışılmıştır (30,31). DATATOP çalışmasında, 10 mg günlük selejilin kullanımının L-DOPA kullanımını gerekli kılabileceği belirtilerin ortaya çıkmasını geciktirerek, ertelediği gösterilmiştir (30). DATATOP çalışmasının uzun dönem takibinde de 7 yıldır L-DOPA kullanımına ek selejilin alan PH hastaları, 5 yıl sonra plasebo ile değiştirilen grupta kıyaslandığında, selejilin alan grupta hastalığın ilerleme hızında azalma, daha az doz sonu kötülüğü ve daha az on-off fenomeni, fakat daha çok diskinezi

olduğu görülmüştür (32). ADAGIO çalışması ile 1 mg ya da 2 mg dozlarında ve 72 hafta ya da 36 hafta (ilk 36 hafta plasebo ardından) sürelerinde uygulanan rasajiline bağlı olarak tedaviye erken başlanan (72 hafta) 2 mg dozunda uygulanan rasajilin grubunun, "Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği" (BPHDÖ) skor değişikliğinde plaseboya üstünlük sağladığı gösterilmiştir (31).

Safinamid MAO-B inhibisyonunun yanında, sodyum/kalsiyum kanal blokajı, dopamin ve glutamatin salıverilmesini inhibe etme gibi farklı etki mekanizmalarına da sahiptir. Safinamidin motor belirtilerde hem plaseboya hem de dopamin agonistlerine göre daha fazla iyileşme sağladığı gösterilmiştir (33). Safinamid ile yapılan "Study 016" (34) ve SETTLE (35) çalışmalarda BPHDÖ skorunda iyileşme sağladığı ve L-DOPA ya da dopamin agonistlerinin kullanımını geciktirdiği gösterilmiştir (36). Ancak safinamid de hastalığın ilerleyişini durdurmaktan ziyade sadece semptomatik tedavi sağlamaktadır.

Vitamin E antioksidan etkisi ile peroksi radikallerinin temizliğini artırır ve lipitlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidasyonunu önleyerek serbest radikal hasarına karşı hücre membranını korur. Erken dönem PH modelinde, vitamin E'nin serbest radikal aracılı nöron ölümüne karşı lokus seruleusta ve striatal dopaminerjik terminallerde toksin kaynaklı nöron ölümüne karşı koruyucu olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (37). Vitamin E'nin nöroprotektif etkileri selejilin ile birlikte DATATOP çalışmasında da değerlendirilmiştir, ancak belirtilerin düzeltilmesinde ya da önlenmesinde ek bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (30).

PH'nin hem semptomatik tedavide fayda sağlayacak hem de nöroprotektif olarak etkili olabilecek bir diğer ilaç grubu adenozin A_{2A} reseptör antagonistleridir (38). Bazal ganglia içinde A_{2A} reseptörleri indirekt yolla görev almaktadırlar ve reseptörün blokajı sonucu motor hareketlerde iyileşme sağlanmaktadır. Adenozin A_{2A} reseptör antagonistlerinden istradefylline, preladenant ve tozadenantın kullanıldığı klinik çalışmalar yapılmış ve bu ajanların donma zamanında bir miktar azalma ve harekette iyileşme sağladıkları gösterilmiştir (39,40,41). Adenozin A_{2A} reseptörlerinin, L-DOPA ya da dopamin agonistlerine ek olarak kullanıldıklarında, diskinezileri kötüleştirir motor hareketlerde iyileşme sağladığını gösteren çalışmalar da faydasının tartışmalı olduğunu belirten sonuçlar da bulunmaktadır (39,40,41,42). Adenozin A_{2A} reseptörlerinin bazal ganglia dışında da bulunuyor olması ve antagonistlerin etkilerini non-dopaminerjik yoldan göstermesi, bu ilaçların sadece motor fonksiyonlarda değil, aynı zamanda PH'nin motor-dışı belirtilerinde de fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir. PH üzerine yapılan araştırmalarda çoğu zaman motor-dışı belirtiler göz ardı edilmiş, motor belirtilerin düzeltilmesine odaklanılmış ya da amantadin, anti-kolinerjikler gibi ilaçlarla semptomatik tedavi hedeflenmiştir. Ancak adenozin A_{2A} reseptör antagonistlerinin depresyon, anksiyete, bilişsel fonksiyon bozuklukları gibi PH'nin motor-dışı belirtilerinde de fayda sağladığı gösterilmiştir (43,44). Adenozin reseptörlerinin PH ile ilişkisi dikkate alındığında selektif olmayan adenozin reseptör antagonisti kafeinin, PH tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Kafein tüketenlerde PH gelişme olasılığının azaldığı epidemiyolojik olarak gösterildikten sonra kafein-PH ilişkisi üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır (43,45,46). Kafeinin 10 mg/kg dozunda uygulanmasının farelerde MPTP

toksitesine karşı dopaminerjik nöronları koruduğu gösterilmiştir (47). Kafeinin nöroprotektif etkisi klinik çalışmalarla araştırılmış ve 6 haftalık kontrollü bir çalışmada total BPHDÖ skorunda azalma sağladığı, ancak motor dalgalanmalar ve diskinezilerde azalma yapmadığı ya da gün içi uyuklamada azalmaya neden olmadığı gözlenmiştir (45,46).

PH patofizyolojisinde kortikostriatal yolakta ve bazal gangliyonların döngüsü içerisinde subtalama fugal sinapslarda artmış glutamaterjik aşırımın da rolü olduğu ve bu nedenle de glutamaterjik reseptör blokajının PH tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür (48). Antiviral bir ilaç olan amantadin, aynı zamanda NMDA reseptör antagonisti etki göstermekte ve anti-diskinetik olarak PH tedavisinde kullanılabilir (49). Amantadinin etkileri üzerine yapılan klinik çalışmalarda, motor belirti ve diskinezilerde fayda sağladığı, fakat motor-dışı (halüsinasyon gibi) belirtilerde artışa neden olduğu gözlenmiştir (45,50). Bir diğer NMDA reseptör antagonisti olan memantin, Alzheimer hastalığı ile ilişkili demans tedavisinde kullanılmaktadır. PH'nin ileri evrelerinde görülen demansta fayda sağlayabileceği düşünülerek klinik çalışmalar yapılmış ve memantin PH'de diskineziler üzerinde olumlu bir etki göstermezken, dikkat ve hafızada fayda sağladığı gösterilmiştir (45). Glutamaterjik reseptör alt tiplerinden mGlu5 reseptörlerinin PH'de olası nöroprotektif etkileri deney hayvanlarında *in vivo* olarak çalışılmış ve umut vadeden sonuçlar elde edilmiştir (50). Buna bağlı olarak yapılan klinik çalışmalarda ise L-DOPA kullanımına bağlı diskinezileri hafifletemediği, ancak deney hayvanlarından elde edilen sonuçları destekleyemediği gözlenmiştir (50,51). mGlu5 reseptörü pozitif allosterik modülatörü olan 4-Fluorofenil-{{2R,5S}-5-{{5-{{5-fluoropiridin-2-il}}-1,2,4-oksadiazol-3-il}}-2-metilpiperidin-1-il}}metanon (5PAM523) molekülü ile yapılan bir çalışmada, hippocampus bölgesinde mGlu5 reseptörlerinin modülasyonunun nörotoksik etkilere neden olabileceği de gösterilmiştir (51,52). Glutamat reseptörlerinin PH'deki etkileyen etki tartışmalarının yanı sıra, bir diğer tartışmalı nokta ise motor fonksiyonlarda fayda sağlayabilmeleri için reseptörün antagonistlerinin kullanılması gerekirken, hastalığın anksiyete, depresyon, bilişsel bozukluklar gibi motor-dışı belirtilerinin tedavisi için ise agonist kullanımının gerekliliğidir.

Gial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF), dopaminerjik nöronlarda bulunduğu bilinen ve hastalığın modifikasyonunda etkili olabileceği düşünülen nörotrofik faktörlerden biridir. PH'de GDNF'nin etkilerini değerlendirmek için yapılan klinik çalışmalarda rekombinant GDNF'nin intraventriküler enjeksiyonunun ya da direkt bilateral putamene infüzyonunun faydalı olduğu gösterilememiştir (53). Benzer şekilde adeno ilişkili viral vektör-2 (AAV) aracılı neurturin nörotrofik faktörünün (CERE-120) bilateral putamene enjeksiyonu ile yapılan 12 kişilik küçük bir klinik çalışmada hastalığın klinik belirtilerinde, BPHDÖ skorunda bir miktar iyileşme gözlenirse de daha sonrasında gerçekleştirilen çok merkezli kontrollü çalışmada aynı başarı elde edilememiştir (53,54).

Epidemiyolojik çalışmalar, sigara içmenin PH semptomlarının başlangıcını erteleyebileceğine işaret etmektedir. Nikotinin alfa-sinüklein agregasyonunu inhibe ettiği ve nigrostriatal hasara karşı koruyucu etkili olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (55). Nikotinin etkileri üzerine küçük gruplarla yapılan klinik çalışmalardan ise tartışmalı sonuçlar

elde edilmiştir. Beş çalışmadan üçünde etkisiz olduğu, birinde motor skorda iyileşme sağladığı, diğerinde ise kötüleştirildiği belirtilmiştir (56). Yapılan çalışmaların küçük ölçekli olması, nikotinin uygulandığı dönemin birbirinden farklı olması sonuçların çelişkili olmasının sebeplerinden olabilir. Yakın zamanda gerçekleştirilen açık etiketli daha büyük ölçekli bir klinik çalışmada, transdermal nikotin bandının motor skorda iyileşme sağladığı ve dopaminerjik terminallerde dejenerasyonun ilerleyişini yavaşlattığı belirtilmiştir (56).

Nöroenflamatuvar süreçlerin PH'deki rolünün anlaşılması ile birlikte, anti-enflamatuvar ilaçların hastalığın ilerleyişini yavaşlatabilecek potansiyeli olduğu düşünülmüştür. Siklooksijenaz inhibitörlerinin deney hayvanlarında başarılı olması üzerine geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar yapılmış, ancak ibuprofenin PH oluğumunda %27'lik azalmaya sebep olması hariç başarılı olduğu gösterilememiştir (57). Bu nedenle PH'de immünomodülasyonun ilerleyen dönemde değil, daha erken dönemde tedaviye girmesi gerektiği düşünülmüştür. Geniş spektrumlu bir antibiyotik olan minosiklin hem deney hayvanlarında hem de PH hastalarında denenmiştir. Minosiklin deney hayvanlarında güçlü anti-enflamatuvar etki göstermiştir ve yapılan klinik çalışmalarda, erken dönem PH tedavisinde de fayda sağlamıştır. Bu nedenle faz 3 çalışmalarının faydalı olacağı düşünülmüştür (58,59). Anti-enflamatuvar ilaçların başarılı sonuçlarının olması LRRK2 enzimi inhibisyonu aracılı ya da peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör gamma koaktivatörü 1-alfanın rosiglitazon, metformin, resveratrol ile aktivasyonu aracılı tedaviler, PH'de umut vadetmektedir (58).

Koenzim Q10, kreatin, vitamin A ve C gibi nöroprotektif olabileceği düşünülen moleküller ve TCH346, CEP-1347 gibi anti-apoptotik moleküllerin deney hayvanlarından elde edilen olumlu sonuçları doğrultusunda klinik çalışmalar yapılmış, ancak hastalığın ilerleyişini durduracak ya da belirtilerde azalma sağlayacak olumlu sonuçlar elde edilememiştir (37,60,61,62).

Teknolojinin ilerlemesi ve bilimin gelişmesi ile birlikte yepyeni tedavi olanakları ortaya çıkmaktadır. Gen tedavisi bu yöntemlerden biridir. Gen tedavisi ile belirli beyin bölgelerinde hedef proteinin ifadesinin viral vektör aracılı gen transferi ile değiştirilmesi ya da farklı kaynaklı hücre greftlerinin aktarılması ile nöronların korunması, yenilenmesi ya da işlev kazanması hedeflenmektedir (63). Bu amaçla gerçekleştirilen klinik çalışmalarda AAV2-aracılı glutamik asit dekarboksilaz (GAD), aromatik L-amino asit dekarboksilaz (AADC) gen aktarım tedavileri denenmiştir (64,65). Putamene AADC enjeksiyonunun faz 1 çalışmalarında, L-DOPA'dan dopamin sentezini artırdığı ve PH semptomlarını orta derecede iyileştirdiği, subtalamik çekirdeğe GAD enjeksiyonu ile talamus üzerindeki GABAerjik baskının artırılarak hastalarda özellikle enjeksiyonun kontralateral tarafında motor belirtilerde rahatlama sağladığı gösterilmiştir, ancak faz 2 çalışmaları aynı başarıyı sağlayamamıştır (63).

Nöroprotektif Tedavide Yeni Yaklaşım: Alfa-Sinükleini Hedeflemek

Alfa-sinüklein 14.46 kDa moleküler ağırlığında, beyinde yüksek oranda presinaptik olarak ifade edilen nöronal bir proteindir. Alfa-sinükleinin fizyolojik rolü tam olarak bilinmemekte, ancak sinaptik veziküllerin oluşumunda, veziküler homeostazda, vezikül boyutunun ayarlanmasında ve sinaptik aşırımda rolü olduğu,

bunun dışında dopamin salıverilmesinde ve depolanmasında da görev aldığı düşünülmektedir (66).

Alfa-sinükleinin Lewy cisimciklerinin temel bileşenini oluşturuyor olması ve hücre ölümü ile ilişkilendirilmesi, alfa-sinüklein agregat oluşumunun önlenmesinin veya agregatların yıkımının sağlanmasının iyi bir tedavi hedefi oluşturabileceğini düşündürmektedir (20). Alfa-sinüklein aşırı üretiminin RNA susturularak (siRNA ile) engellenmesi, proteininin katlanmamış monomerik yapısı stabilize edilerek agregatlar halinde biriken oligomerik formuna dönüşümünün engellenmesi ya da protein yıkım yollarının (otofajik yollar) aktivasyonu ile agregatların temizlenmesinin artırılması gibi farklı mekanizmalar aracılığıyla PH'nin gelişimini ve ilerlemesini önleyecek yeni tedavilerin geliştirilebileceği düşünülmektedir (63). Şu ana kadar bu konuda yapılmış veya sürmekte olan çalışmaların büyük çoğunluğu pre-klinik aşamadır. Alfa-sinüklein yapısal bir proteindir ve sentezinin baskılanmasının normal fizyolojik fonksiyonları nasıl etkileyeceği ya da insanda hastalığın ilerleyişini durdurmada nöroprotektif etkisinin olup olmayacağı bilinmemektedir. Alfa-sinükleini hedefleyen tedaviler etki mekanizmalarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

1) Alfa-sinüklein üretiminin azaltılması:

Alfa-sinüklein agregatları hastalığın seyrine göre medulladan kortekse kadar beynin pek çok bölgesinde bulunmaktadır. Alfa-sinüklein gen duplikasyonu ve triplikasyonunun PH nedenlerinden biri olduğu da bilindiğinden, alfa-sinüklein üretiminin azaltılmasının iyi bir tedavi yaklaşımı olabileceği düşünülmektedir. Sitozolik alfa-sinüklein seviyesinin azaltılması proteinlerin oligomer oluşturma riskini de azaltarak, agregat oluşumunu önleyebilir ve PH'de duyarlı olan nöronların canlılığını ve fonksiyonlarını koruyabilir (67). Alfa-sinüklein üretimini azaltmanın bir yolu RNA interferansıdır. İnsan alfa-sinükleininin ektoptik ifadesinin susturulduğu lentiviral vektör aracılı *short hairpin* (sh) alfa-sinüklein RNA'sının sıçan striatumuna verildiği ve küçük inhibitör RNA'nın (siRNA) fare hipokampusuna iki haftalık infüzyon şeklinde uygulandığı, endojen alfa-sinüklein ifadesinin direkt olarak azaltılmasının hedeflendiği çalışmada, uygulamalara bağlı toksisite gözlenmemiştir (68). Bu çalışmalardan elde edilen olumlu bulgular sonucunda klinik çalışmalara geçmeden önce alfa-sinüklein seviyesini azaltmada unilateral kronik siRNA infüzyonunun etkileri sincap maymunlarında test edilmiştir (69). Çalışmanın sonucunda maymunlarda alfa-sinüklein seviyesinin tedavi edilmeyen tarafa göre %40-50 civarında azaldığı gözlenmiştir (67,69). Sıçanlarda, alfa-sinükleini hedefleyen siRNA içeren ya da kontrol siRNA içeren AAV vektörleri SNpc'ye unilateral olarak enjekte edilmiştir. Alfa-sinüklein miktarında 4 hafta gibi kısa bir sürede azalma olduğu, striatal dopamin ve tirozin hidroksilaz pozitif hücrelerde de azalma olduğu, ancak bu azalmaların kontrol siRNA içeren AAV vektör enjeksiyonlarında gerçekleşmediği gösterilmiştir (70). RNA aracılı gen susturulması gibi alfa-sinüklein geninin transkripsiyonunun azaltılmasının da patolojide etkili olduğu düşünülmüş ve bu nedenle β 2-adrenerjik reseptör agonisti klenbuterolün nöroblastoma hücre kültüründe ve sıçan kortikal nöronlarında alfa-sinüklein ifadesine etkisi değerlendirildiğinde, SNCA mRNA seviyesinde ve alfa-sinüklein protein seviyesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (71). β 2-adrenerjik reseptör agonistlerinin PH tedavisindeki rolü üzerine

henüz klinik çalışma yapılmamış olsa da 4 milyon Norveçlinin tarandığı 2 büyük epidemiyolojik kohort çalışmasında, β 2-adrenerjik reseptör agonisti kullanımının PH gelişme riskini azalttığı ve antagonist kullanımının ise riski artırdığı gözlenmiştir (71). Alfa-sinüklein ifadesinin azaltılmasının faydalı olacağını, yeni bir tedavi yöntemi olabileceğini söyleyen çalışmaların yanı sıra, alfa-sinüklein üretiminin azalmasına bağlı SNpc'de dopaminerjik nöronlarda, striatumda dopaminerjik terminallerde azalma olduğunu, nörodejenerasyonun ilerlediğini ve motor fonksiyonlarda bozulma meydana geldiğini gösteren çalışmaların da bulunması, üretiminin azaltılmasının mı hastalığa karşı koruyucu olduğu, yoksa alfa-sinüklein varlığının mı koruyucu olduğu konusunda tartışma yaratmaktadır (63,68,70).

2) Alfa-sinüklein agregatlarının oluşumunun engellenmesi:

Alfa-sinükleinin agregat oluşumu engellenebilirse, normal fonksiyonunu devam ettirebilir ve agregat oluşumuna bağlı toksik etkiler önlenir. Bu amaçla ısı şok proteinler (HSP), özellikle küçük HSP'ler kullanılmaktadır (67). *İn vivo* ve *in vitro* agregasyonu önlemedeki faydalarını gösteren çalışmalar olmakla birlikte henüz klinik çalışma aşamasına gelmiş olan HSP bulunmamaktadır. Agregasyonun önlenmesi için kullanılan bir başka yöntem ise hedef epitoplara yüksek seçicilik gösteren '*intrabody/nanobody*'lerin kullanılmasıdır. *Intrabody*'ler, alfa-sinüklein monomerlerinin agregasyon eğilimi gösteren amiloid beta olmayan bileşeni (NAC) ya da C-terminal bölgelerine müdahale ederek oligomerizasyonu engellerler. VH14*PEST nanobody direkt olarak alfa-sinükleinin NAC bölgesini, NbSyn87 ise C-terminalini hedef alan moleküllerdir. AAV vektör aracılı alfa-sinüklein aşırı ifadesi sağlanan sıçanların nigrasına alfa-sinüklein enjeksiyonundan 3 hafta sonra yine AAV vektör aracılı VH14*PEST ve NbSyn87 molekülleri enjekte edilmiştir. VH14*PEST ve NbSyn87 moleküllerinin nigral dejenerasyonu engellediği, motor fonksiyonlarda bir miktar iyileşme sağladığı ve VH14*PEST'in striatal dopaminerjik tonusu koruduğu gösterilmiştir (72). *Intrabody*'lerin kullanıldığı çalışmaların olumlu sonuçları olsa da, SSS'ye viral vektör aracılı doğrudan enjeksiyonunun gerekli olması, tedavi olarak kullanımını kısıtlamaktadır.

ANLE138b, oligomer modülatörü bir alfa-sinüklein agregasyon inhibitörüdür. ANLE138b'nin alfa-sinüklein agregasyonunu azalttığı ve hastalığın ilerleyişini hastalığın belirli bir evresinden sonra bile inhibe ettiği PH fare modelinde gösterilmiştir (73). NPT200-11 molekülünün ise alfa-sinüklein agregasyonunu hücre modellerinde azalttığı ve engellediği, faz 1b çalışmasında da sağlıklı gönüllülerde güvenli ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir (67,73). NPT100-18A ise yabancı tip alfa-sinüklein oligomerlerinin membranda oluşumunu azaltan üçüncü prelinik moleküldür. Ancak henüz klinik olarak test edilmemiştir (73).

3) Alfa-sinükleinin intraselüler yıkımının artırılması:

Alfa-sinüklein proteini üzerinden tedavi yaklaşımlarından bir diğeri ise yıkım mekanizmalarının (otofajik yolların, ubiquitin-proteozom sisteminin) aktivasyonu ile alfa-sinüklein temizliğinin artırılmasıdır. Yanlış katlanan bu proteinin spesifik olarak yıkımının nöronal ölümü engelleyebileceği ve sadece motor değil aynı zamanda motor-dışı semptomlarda da iyileşme sağlayabileceği düşünülmektedir. Otofaji, bütün ökaryotik hücrelerde sıkı bir şekilde kontrol edilen hücre ölümü ve geri dönüşüm

mekanizmasıdır. Otofajik yolların aktivasyonu ile yanlış katlanmış, birikmiş agregatların temizliği ve hücre atık protein yükünün azaltılması, böylece hücrenin yaşamsal faaliyetlerinin devam ettirilmesi hedeflenmektedir. Bu amaçla yapılan pek çok pre-klinik çalışma bulunmaktadır (63,74,75). Rapamisin, otofajik yolağı aktive ettiği bilinen en önemli ilaçlardan birisidir. Rapamisin aracılı otofaji indüksiyonu ile hücre kültüründen, transgenik fare modellerine ve toksin kaynaklı PH modellerine kadar pek çok farklı modelde alfa-sinüklein agregatlarının temizliğinin arttığı, hücre ölümünün ve sinaptik hasarın azaldığı, motor fonksiyonlarda iyileşme sağlandığı, mitokondriyal fonksiyonların düzeldiği ve L-DOPA kullanımına bağlı diskinezilerde iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (75). Rapamisin verilerek alfa-sinüklein agregatlarının yıkımının artırılması, tedavi için umut vadetmekte, ancak etkisinin seçici olmaması, immün baskılanmaya neden olması ve solunum yolu enfeksiyonları, gastrit, lökopeni, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi gibi yan etkilerinin olması bu ajanın uzun süreli kullanımını kısıtlamaktadır (67). Sadece rapamisin ile değil *Drosophila* PH modelinde metformin ve *5-aminoimidazol-4-karboxamid ribonükleotidin*, hücre kültürü modelinde resveratrolün ve *2-hidroksipropil-β-siklodekstrinin*, transgenik fare modelinde prolin oligopeptidaz inhibitörü KYP-2047'nin ve *Isothynchophylline*'nin otofaji aktivasyonu ile alfa-sinüklein agregatlarının yıkımını artırdığı ve nöroprotektif etkili olabilecekleri belirtilmiştir (75,76,77,78,79,80). Rapamisin gibi otofajik aktivasyona neden olan, ancak bunu mTOR yolağından bağımsız olarak şaperon aracılı olarak gerçekleştiren doğal basit şeker yapısındaki trehaloz ise bir diğer önemli ilaçtır (63). Trehalozun şaperon aracılı otofaji aktivasyonu ile nörodejeneratif hastalıklarda agregatların yıkımını artırdığı, nöroprotektif etkili olduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir, ancak etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (63,81). Bir hücre kültürü çalışmasında trehaloz uygulanmasının tek başına hücre canlılığını artırdığı ve otofagozom oluşumunda artışa neden olduğu, fakat alfa-sinüklein fibrillerinin oluşumunda ya da toksik etkilerinde azalma olmadığı gösterilmiştir (82). Bütün bu sonuçlar dikkate alındığında tedavideki rolü ve başarısı hala tartışmalıdır.

MSDC-0160 adlı mitokondriyal pirüvat taşıyıcı modülör molekül kullanılarak, mitokondriye pirüvat taşınmasının azaltılması ise bir başka mTOR inhibisyonu stratejisidir. Bu amaçla yapılmış hücre kültürü çalışmasında MSDC-0160 molekülünün MPP⁺ toksisitesine karşı, otofajiyi indükleyerek koruyucu olduğu, *Engrailed-1* heterozigot *knock out* farelerde nigral dopaminerjik nöronları otofajiyi arttırarak koruduğu gösterilmiştir (67). Ancak alfa-sinüklein agregasyonu ile oluşturulan memeli modellerinde yapılmış bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Otofaji ve hücre ölümünün düzenlenmesinde kritik rolü olan beclin-1'in gen transfer aracılı aşırı ifadesinin, alfa-sinüklein birikimini hücre kültürü ve fare modellerinde azalttığı gösterilmiştir (83). Ancak güvenilirliğinin ve tolere edilebilirliğinin araştırılması gerekmektedir.

Nilotinib hücre büyümesinden, farklılaşmasında, proliferasyonuna ve protein fosforilasyonuna kadar vücutta pek çok fizyolojik işlemde görev alan Abelson mürin lösemi virüsü onkogenini (c-abl) inhibe ederek etki gösteren anti-kanser bir ilaçtır. Parkinson hastalarının beyin dokularında yapılan bir çalışmada c-abl aktivitesinin artırılmasının alfa-sinüklein fosforilasyonunu ve agregasyonunu artırdığı; başka bir çalışmada

ise parkin gen aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (67). Nilotinibin, A53T transgenik fare modelinde alfa-sinüklein ifadesini azalttığı ve viral vektör aracılı alfa-sinüklein toksisitesine karşı nigral dopaminerjik nöronları koruduğu gösterilmiştir (84). Nilotinibin otofaji indüksiyonu aracılı agregasyon üzerindeki olumlu etkilerine rağmen kan beyin bariyerini geçemiyor olması gibi farmakokinetik özellikleri tedavi potansiyelini kısıtlamaktadır.

PH'nin genetik formlarının daha iyi anlaşılması ve otofajik yolların hastalığıdaki rolünün çalışılması ile birlikte glukoserebrosidaz beta asit 1 (GBA1) mutasyonu-PH ilişkisi dikkat çekmiştir. Lizozomal otofajik yolda etkili olan β-glukoserebrosidaz (GCase) enzim aktivasyonunun tedavi edici potansiyeli olduğu düşünülmektedir (63,75,85). Hücre kültürü ve transgenik hayvan modellerinde ambroksol, izofagomin gibi ilaçlarla yapılan deneylerde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (75). Mukolitik olarak kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmış olan ambroksolün şaperon özelliği ile yanlış katlanmış GCase'in aktivitesini düzenleyerek, GBA1 mutasyonu ile ilişkili PH'de etkili olabileceği düşünülmektedir (63).

4) Ekstraselüler alfa-sinüklein yıkımının artırılması:

Yapılan çalışmalar alfa-sinükleinin sadece intraselüler sinaptik bir protein olmadığını, aynı zamanda ekstraselüler olarak da bulunduğunu göstermiştir. Yanlış katlanmış alfa-sinükleinin hücreler arası transferi de alfa-sinüklein agregatlarının artmasının önemli basamaklarından biri olabilir. Bu nedenle, PH tedavi yaklaşımları arasında aktif ve pasif immünoterapi de önemli bir seçenek oluşturmaktadır. Hücre içerisine giremeyen antikorlar, ekstraselüler alfa-sinüklein moleküllerini hedeflemektedir. Hem aktif hem de pasif immünoterapinin alfa-sinüklein agregasyonunu ve ilişkili davranışsal bozuklukları azalttığı hayvan modellerinde gösterilmiştir (63,86,87). İmmünoterapi aynı zamanda mikrogial aktivasyonu da tetikleyerek nörodejenerasyona karşı anti-enflamatuvar etki sağlamaktadır. AFFITOPE PD03A adlı alfa-sinükleini taklit eden peptid formülasyonlu molekül ile erken dönem Parkinson hastalarına aktif immünoterapi, faz 1 klinik çalışmalar kapsamında uygulanmıştır. Yüksek ve düşük olmak üzere iki farklı doz uygulanan klinik çalışmada, her iki dozun da iyi tolere edildiği ve ciddi bir yan etki oluşturmadığı gözlenmiştir (63,67,88). PRX002 molekülü ile alfa-sinükleine karşı pasif immünoterapi uygulaması da faz 1a ve 1b aşamalarından geçmiş ve her iki aşamada da serum alfa-sinüklein seviyesinin azaldığı, doz kısıtlayıcı ciddi bir yan etkinin oluşmadığı gösterilmiştir (67,89). Bunun üzerine PASADENA adlı faz 2 çalışması Avusturya, Fransa, Almanya, İspanya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde başlatılmıştır (73). BIIB-054 molekülü kullanılarak yapılan alfa-sinüklein pasif immünoterapi çalışmasında, bu molekülün sağlıklı gönüllülerde iyi tolere edildiği ve beyin omurilik sıvısı içerisinde tayin edilebildiği gösterilmiştir (67). BIB054 molekülü ile ilgili faz 2 çalışmaları da devam etmektedir (73).

5) Ekstraselüler alfa-sinüklein alımının engellenmesi:

Alfa-sinükleinin nöronlardan ya da glial hücrelerden ekstraselüler aralığa salgılanması ve diğer hücreler tarafından alınması, böylece patolojinin nöronlar arasında yayılması ile ilişkili moleküllere dair çok az bilgi bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada alfa-sinüklein fibrillerinin ve tau fibrillerinin hücre

yüzeyindeki heparan sülfat proteoglikanlara (HSPG) bağlandığı ve endositoz ile alındığı, hücre kültüründe heparin, klorat, heparinaz veya anahtar HSPG sentetik enzimi, Ext1'in genetik olarak "knock down" yapılması ile de bloke edildiği belirtilmiştir (90). Böylece alfa-sinükleinin ekstraselüler alınımının kısıtlanmasının Lewy patolojisini yavaşlatabileceği düşünülmektedir.

Bir başka strateji ise, alfa-sinüklein fibrillerinin ya da oligomerlerinin alımı için gerekli olan potansiyel bir reseptör varlığının araştırılmasıdır. Yapılan bir çalışmada monomerik alfa-sinüklein olmasa da fibriller alfa-sinükleinin hücre yüzeyinde yer alan lenfosit-aktivasyon-geni 3 (LAG3) proteinine yüksek afinite ile bağlandığı, bağlanması ile patolojik alfa-sinükleinin endositoz aracılığıyla nöronlara alındığı, yapısal ve fonksiyonel toksisiteye neden olduğu gösterilmiştir (91). Bu nedenle LAG3 inhibisyonunun, bağlanmanın azaltılması yoluyla alfa-sinüklein agregasyonunun önlenmesinin de etkili olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç

PH patofizyolojik mekanizması nedeniyle kompleks bir hastalıktır. Günümüzde semptomatik tedavi sağlayan L-DOPA ve dopamin agonistlerinin yerine geçebilecek, etiyolojiye yönelik tedavi seçenekleri henüz bulunmamaktadır. PH'nin temel patolojik belirteci olan Lewy cisimcikleri ve içeriğindeki alfa-sinüklein agregatlarına bağlı nöron ölümü, tedavide agregatların yıkımının iyileşme sağlayabileceğini ve hatta hastalığın ilerleyişini durdurabilecek nöroprotektif etkiye sahip olabileceklerini düşündürmektedir. PH'nin tedavisi için pek çok yeni yöntem ve molekül üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Ancak tedavide, bireyler arası değişen genetik faktörler ve etkileri belirlenebildiğinde, patolojinin başlangıç noktası ve oluşum zamanı tespit edilebildiğinde ve hastalığın ilerleyiş mekanizması ortaya konulabildiğinde daha başarılı sonuçlar elde edilebilecektir. Buradan yola çıkarak son yıllarda üzerinde oldukça yoğun çalışılan nöroprotektif tedavi yöntemleri sadece PH için değil, diğer pek çok nörodejeneratif hastalık için de umut vadetmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.Ç., **Dizayn:** E.Ç., G.Y.Ç., B.C.T., **Veri Toplama veya İşleme:** E.Ç., G.Y.Ç., B.C.T., **Analiz veya Yorumlama:** E.Ç., G.Y.Ç., B.C.T., **Literatür Arama:** E.Ç., **Yazan:** E.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. J Neurochem 2016;139 Suppl 1:318-324.
2. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. Lancet 2004;363:1783-1793.
3. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet 2015;386:896-912.
4. Varma D, Sen D. Role of the unfolded protein response in the pathogenesis of Parkinson's disease. Acta Neurobiol Exp (Wars) 2015;75:1-26.

5. Jankovic J, Aguilar LG. Current approaches to the treatment of Parkinson's disease. Neuropsychiatr Dis Treat 2008;4:743-757.
6. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003;24:197-211.
7. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. Lancet Neurol 2015;14:57-64.
8. Caviness JN, Lue L, Adler CH, Walker DG. Parkinson's disease dementia and potential therapeutic strategies. CNS Neurosci Ther 2011;17:32-44.
9. Surmeier DJ, Sulzer D. The pathology roadmap in Parkinson disease. PLoS 2013;7:85-91.
10. Jellinger KA. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in the aged human brain. J Neural Transm (Vienna) 2004;111:1219-1235.
11. Pan T, Kondo S, Le W, Jankovic J. The role of autophagy-lysosome pathway in neurodegeneration associated with Parkinson's disease. Brain 2008;131:1969-1978.
12. Henchcliffe C, Beal MF. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. Nat Clin Pract Neurol 2008;4:600-609.
13. Schinder AF, Olson EC, Spitzer NC, Montal M. Mitochondrial dysfunction is a primary event in glutamate neurotoxicity. J Neurosci 1996;16:6125-6133.
14. Glinka Y, Tipton KE, Youdim MB. Nature of inhibition of mitochondrial respiratory complex I by 6-Hydroxydopamine. J Neurochem 1996;66:2004-2010.
15. Beal MF. Excitotoxicity and nitric oxide in Parkinson's disease pathogenesis. Ann Neurol 1998;44(3 Suppl 1):S110-114.
16. Bassani TB, Vital MA, Rauh LK. Neuroinflammation in the pathophysiology of Parkinson's disease and therapeutic evidence of anti-inflammatory drugs. Arq Neuropsiquiatr 2015;73:616-623.
17. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2:a008888.
18. Lill CM. Genetics of Parkinson's disease. Mol Cell Probes 2016;30:386-396.
19. Verstraeten A, Theuns J, Van Broeckhoven C. Progress in unraveling the genetic etiology of Parkinson disease in a genomic era. Trends Genet 2015;31:140-149.
20. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. Nature 1997;388:839-840.
21. Duda JE, Giasson BI, Chen Q, et al. Widespread nitration of pathological inclusions in neurodegenerative synucleinopathies. Am J Pathol 2000;157:1439-1445.
22. Ibanez P, Bonnet AM, Debarges B, et al. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. Lancet 2004;364:1169-1171.
23. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science 1997;276:2045-2047.
24. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:6469-6473.
25. Angot E, Steiner JA, Lema Tome CM, et al. Alpha-synuclein cell-to-cell transfer and seeding in grafted dopaminergic neurons in vivo. PLoS One 2012;7:e39465.
26. Angot E, Steiner JA, Hansen C, Li JY, Brundin P. Are synucleinopathies prion-like disorders? Lancet Neurol 2010;9:1128-1138.
27. Barbosa P, Djanshidian A, Lees AJ, Warner TT. The Outcome of Dopamine Dysregulation Syndrome in Parkinson's Disease: A Retrospective Postmortem Study. Mov Disord Clin Pract 2018;5:519-522.
28. Pahwa R, Lyons KE. Treatment of early Parkinson's disease. Curr Opin Neurol 2014;27:442-449.
29. Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease. Curr Opin Neurol 2012;25:433-447.
30. DATATOP: a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. Parkinson Study Group. Arch Neurol 1989;46:1052-1060.
31. Olanow CW, Hauser RA, Jankovic J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease

- modifying therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO study): rationale, design, and baseline characteristics. *Mov Disord* 2008;23:2194-2201.
32. Schapira AH. Future directions in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;(22 Suppl 17):S385-391.
 33. Stocchi F, Borgohain R, Onofri M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2012;27:106-112.
 34. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord* 2014;29:229-237.
 35. Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017;74:216-224.
 36. Blair HA, Dhillon S. Safinamide: A Review in Parkinson's Disease. *CNS Drugs* 2017;31:169-176.
 37. Chang KH, Cheng ML, Chiang MC, Chen CM. Lipophilic antioxidants in neurodegenerative diseases. *Clin Chim Acta* 2018;485:79-87.
 38. Xu K, Bastia E, Schwarzschild M. Therapeutic potential of adenosine A(2A) receptor antagonists in Parkinson's disease. *Pharmacol Ther* 2005;105:267-310.
 39. Hauser RA, Olanow CW, Kieburtz KD, et al. Tozadenant (SYN115) in patients with Parkinson's disease who have motor fluctuations on levodopa: a phase 2b, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2014;13:767-776.
 40. Hauser RA, Stocchi F, Rascol O, et al. Preladenant as an Adjunctive Therapy With Levodopa in Parkinson Disease: Two Randomized Clinical Trials and Lessons Learned. *JAMA Neurol* 2015;72:1491-1500.
 41. Kondo T, Mizuno Y, Japanese Istradefylline Study G. A long-term study of istradefylline safety and efficacy in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2015;38:41-46.
 42. Schwarzschild MA, Agnati L, Fuxe K, Chen JF, Morelli M. Targeting adenosine A2A receptors in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2006;29:647-654.
 43. Jenner P. An overview of adenosine A2A receptor antagonists in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2014;119:71-86.
 44. Yamada K, Kobayashi M, Shiozaki S, et al. Antidepressant activity of the adenosine A2A receptor antagonist, istradefylline (KW-6002) on learned helplessness in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231:2839-2849.
 45. Freitas ME, Fox SH. Nondopaminergic treatments for Parkinson's disease: current and future prospects. *Neurodegener Dis Manag* 2016;6:249-268.
 46. Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2012;79:651-658.
 47. Chen JF, Xu K, Petzer JP, et al. Neuroprotection by caffeine and A(2A) adenosine receptor inactivation in a model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2001;21:RC143.
 48. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13:281-285.
 49. Smith Y, Wichmann T, Factor SA, DeLong MR. Parkinson's disease therapeutics: new developments and challenges since the introduction of levodopa. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:213-246.
 50. Rascol O, Fox S, Gasparini F, et al. Use of metabotropic glutamate 5-receptor antagonists for treatment of levodopa-induced dyskinesias. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:947-956.
 51. Amalric M. Targeting metabotropic glutamate receptors (mGluRs) in Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2015;20:29-34.
 52. Parmentier-Batteur S, Hutson PH, Menzel K, et al. Mechanism based neurotoxicity of mGlu5 positive allosteric modulators—development challenges for a promising novel antipsychotic target. *Neuropharmacology* 2014;82:161-173.
 53. Kalia LV, Kalia SK, Lang AE. Disease-modifying strategies for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30:1442-1450.
 54. Marks WJ, Bartus RT, Siffert J, et al. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1164-1172.
 55. Klivenyi P, Vecsei L. Novel therapeutic strategies in Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:119-125.
 56. Ma C, Liu Y, Neumann S, Gao X. Nicotine from cigarette smoking and diet and Parkinson disease: a review. *Transl Neurodegener* 2017;6:18.
 57. Vivekanantham S, Shah S, Dewji R, et al. Neuroinflammation in Parkinson's disease: role in neurodegeneration and tissue repair. *Int J Neurosci* 2015;125:717-725.
 58. De Virgilio A, Greco A, Fabbri G, Inghilleri M, Rizzo MI, Gallo A, et al. Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmun Rev* 2016;15:1005-1011.
 59. Investigators NN-P. A pilot clinical trial of creatine and minocycline in early Parkinson disease: 18-month results. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:141-150.
 60. Sarkar S, Raymick J, Imam S. Neuroprotective and Therapeutic Strategies against Parkinson's Disease: Recent Perspectives. *Int J Mol Sci* 2016;17.
 61. Sutachan JJ, Casas Z, Albarracin SL, et al. Cellular and molecular mechanisms of antioxidants in Parkinson's disease. *Nutr Neurosci*. 2012;15:120-126.
 62. Rodnitzky RL. Upcoming treatments in Parkinson's disease, including gene therapy. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;(18 Suppl 1):S37-40.
 63. Stoker TB, Torsney KM, Barker RA. Emerging Treatment Approaches for Parkinson's Disease. *Front Neurosci* 2018;12:693.
 64. Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S, et al. A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease. *Mol Ther* 2010;18:1731-1735.
 65. Niethammer M, Tang CC, LeWitt PA, et al. Long-term follow-up of a randomized AAV2-GAD gene therapy trial for Parkinson's disease. *JCI Insight* 2017;2:e90133.
 66. Diao J, Burre J, Vivona S, et al. Native alpha-synuclein induces clustering of synaptic-vesicle mimics via binding to phospholipids and synaptobrevin-2/VAMP2. *Elife* 2013;2:e00592.
 67. Brundin P, Dave KD, Kordower JH. Therapeutic approaches to target alpha-synuclein pathology. *Exp Neurol* 2017;298:225-235.
 68. Lewis J, Melrose H, Bumcrot D, et al. In vivo silencing of alpha-synuclein using naked siRNA. *Mol Neurodegener* 2008;3:19.
 69. McCormack AL, Mak SK, Henderson JM, et al. Alpha-synuclein suppression by targeted small interfering RNA in the primate substantia nigra. *PLoS One* 2010;5:e12122.
 70. Gorbatyuk OS, Li S, Nash K, et al. In vivo RNAi-mediated alpha-synuclein silencing induces nigrostriatal degeneration. *Mol Ther* 2010;18:1450-1457.
 71. Mittal S, Bjornevik K, Im DS, et al. beta-2-Adrenoreceptor is a regulator of the alpha-synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science* 2017;357:891-898.
 72. Chatterjee D, Bhatt M, Butler D, et al. Proteasome-targeted nanobodies alleviate pathology and functional decline in an alpha-synuclein-based Parkinson's disease model. *NPJ Parkinsons Dis* 2018;4:25.
 73. Zeuner KE, Schaffer E, Hopfner F, Bruggemann N, Berg D. Progress of Pharmacological Approaches in Parkinson's Disease. *Clin Pharmacol Ther* 2019.
 74. Decressac M, Mattsson B, Weikop P, Lundblad M, Jakobsson J, Bjorklund A. TFEB-mediated autophagy rescues midbrain dopamine neurons from alpha-synuclein toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:E1817-1826.
 75. Moors TE, Hoozemans JJ, Ingrassia A, et al. Therapeutic potential of autophagy-enhancing agents in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener* 2017;12:11.
 76. Ng CH, Guan MS, Koh C, et al. AMP kinase activation mitigates dopaminergic dysfunction and mitochondrial abnormalities in Drosophila models of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2012;32:14311-14317.
 77. Wu Y, Li X, Zhu JX, et al. Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease. *Neurosignals* 2011;19:163-174.
 78. Savolainen MH, Richie CT, Harvey BK, et al. The beneficial effect of a prolyl oligopeptidase inhibitor, KYP-2047, on alpha-synuclein clearance and autophagy in A30P transgenic mouse. *Neurobiol Dis* 2014;68:1-15.
 79. Lu JH, Tan JQ, Durairajan SS, et al. Isorhynchophylline, a natural alkaloid, promotes the degradation of alpha-synuclein in neuronal cells via inducing autophagy. *Autophagy* 2012;8:98-108.
 80. Kilpatrick K, Zeng Y, Hancock T, Segatori L. Genetic and chemical activation of TFEB mediates clearance of aggregated alpha-synuclein. *PLoS One* 2015;10:e0120819.

81. Lee HJ, Yoon YS, Lee SJ. Mechanism of neuroprotection by trehalose: controversy surrounding autophagy induction. *Cell Death Dis* 2018;9:712.
82. Redmann M, Wani WY, Volpicelli-Daley L, Darley-Usmar V, Zhang J. Trehalose does not improve neuronal survival on exposure to alpha-synuclein pre-formed fibrils. *Redox Biol* 2017;11:429-437.
83. Spencer B, Potkar R, Trejo M, Rockenstein E, Patrick C, Gindi R, et al. Beclin 1 gene transfer activates autophagy and ameliorates the neurodegenerative pathology in alpha-synuclein models of Parkinson's and Lewy body diseases. *J Neurosci* 2009;29:13578-13588.
84. Hebron ML, Lonskaya I, Moussa CE. Nilotinib reverses loss of dopamine neurons and improves motor behavior via autophagic degradation of alpha-synuclein in Parkinson's disease models. *Hum Mol Genet* 2013;22:3315-3328.
85. Cullen V, Sardi SP, Ng J, et al. Acid beta-glucosidase mutants linked to Gaucher disease, Parkinson disease, and Lewy body dementia alter alpha-synuclein processing. *Ann Neurol* 2011;69:940-953.
86. George S, Brundin P. Immunotherapy in Parkinson's Disease: Micromanaging Alpha-Synuclein Aggregation. *J Parkinsons Dis* 2015;5:413-424.
87. Zhang G, Xia Y, Wan F, et al. New Perspectives on Roles of Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* 2018;10:370.
88. Study Assessing Tolerability and Safety of AFFITOPE® PD03A in Patients With Early Parkinson's Disease (AFF011). Son Erişim tarihi: 2016. Erişim adresi: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02267434?term=AFF011&rank=1>
89. Schenk DB, Koller M, Ness DK, et al. First-in-human assessment of PRX002, an anti-alpha-synuclein monoclonal antibody, in healthy volunteers. *Mov Disord* 2017;32:211-218.
90. Holmes BB, DeVos SL, Kfoury N, et al. Heparan sulfate proteoglycans mediate internalization and propagation of specific proteopathic seeds. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:E3138-3147.
91. Mao X, Ou MT, Karuppagounder SS, et al. Pathological alpha-synuclein transmission initiated by binding lymphocyte-activation gene 3. *Science* 2016;353.