

6.ULUSLARARASI ALZHEIMER HASTALIĞI VE İLGİLİ BOZUKLUKLAR KONFERANSI'NDAN İZLENİMLER

S. Tekin*

6.Uluslararası "Alzheimer Hastalığı ve ilgili bozukluklar" konulu konferans 18-23 Temmuz tarihleri arasında Hollanda'nın Amsterdam kentinde yapıldı. İki yılda bir yapılan konferans, Arjantin'den Hong Kong'a uzanan bir coğrafi dağılımda 2500 kişiye varan katılımcı sayısı ve Alzheimer hastalığına multidisipliner yaklaşımı çarpıcı biçimde ortaya koyan 1310 çalışma bildirisi ile bir 'dünya kongresi' niteliği taşıyordu.

Konferansın düzenleme komitesinde Hollanda Beyin Araştırmaları Enstitüsü'nden Dr. Dick Swaab, Erasmus Üniversitesi'nden Dr.Albert Hofman, New York Temel Bilimler Araştırma Enstitüsü'nden Dr. Khalid Iqbal ve Dr.Henry Wisniewski ve İsveç Karolinska Enstitüsü'nden Dr. Bengt Winblad yer alıyordu.

Konferansa Türkiye'den 22 araştırmacı katıldı. Beş gün boyunca aktif bir katılımın dikkati çektiği oturumlarda, Alzheimer hastalığının epidemiyolojik, genetik, histopatolojik özellikleri yanısıra erken dönem tanı belirleyicileri, kognitif ve davranışsal değişim profilleri ve tedavi yaklaşımları, bizzat bilgiyi üretenlerce sunuldu ve farklı disiplinlerden gelen çalışmacıların yoğun ve bazen de renkli tartışmalarına olanak verildi.

Konferansın oturum ağırlığı, hastalığın moleküler patolojisi ve genetik kökenleri üzerindeydi. Amiloid hipotezinin son 10 yılı canlı bir münazara oturumunda ele alındı. Jacksonville Kliniği'nden Dr. John Hardy amiloidin hala Alzheimer hastalığı patogenezinde temel olduğunu savunarak; Down Sendromu, bilinen tüm APP mutasyonları ve presenilin mutasyonlarının tümünde patogenezin ortak kesişme noktasını amiloidin oluşturduğunu belirtti. Buna karşın, Duke Üniversitesi'nden Allen Roses ve Kalifornia Üniversitesi (San Diego) Robert Terry, amiloidin Alzheimer hastalığının temel nedeni olması için yeterli bulgu olmadığını, asıl önemli olanın hücre ve sinaps kaybı olduğunu öne sürdüler. Dr. Heiko Braak da nörofibriller patolojinin amiloid öncesinde var olduğunu belirterek, amiloidin hastalığın klinik bulgularıyla hala korele edilemediğini hatırlattı. Dr. John Price ise Alzheimer hastalığı oluşumunda asıl amiloid plaklar ve nörofibriller yapıları oluşturan tau proteinleri arasındaki et-

kileşimin önemli olduğunu savundu. Amiloid kaskadının ele alındığı diğer çalışmalarda, yoğunlukla amiloidin presenilin proteinleriyle ilişkisi ve presenilin mutasyonlarının bu ilişki üzerindeki etkisi üzerinde duruldu. Presenilin 1'in (PS1) özellikle gama sekretaz aktivitesini arttırdığı, bu gende olan bir mutasyonun da amiloidi oluşturan yapıtaşları olan hem A β 40 ve A β 42'nin birikimini indüklediği belirtildi. Amiloid hipotezi üzerinden geliştirilebilecek, fizyolojik polimerizasyonu (amiloid beta peptidinin fibriller halinde çöküşünü) engelleyici ajanlardan 'Taxol' üzerinde duruldu. Bu konuda ilginç görüşlerden biri Melbourne Üniversitesi'nden Dr.Colin Masters'a aitti: Alzheimer hastalığında amiloid, Creutzfeldt Jacob hastalığında PrP glikoprotein, ALS'de superoksiddismutaz ve inkluzyonlar, Parkinson hastalığında alfa-sinuklein ve Huntington hastalığında poliglutamin birikimi örneklerinde olduğu gibi, tüm nörodejeneratif süreçlerin ortak patogenezinde çözünür olmayan toksik proteinlerin varlığına dikkati çekerek, tedavide temel ilkenin bu proteinlerin birikimini engellemek olması gerektiği öne sürdü.

Konferansın odak noktalarından bir diğeri presenilin'lerdi. Kromozom 14 üzerinde kodlanan PS1 ve kromozom 1 üzerinde kodlanan PS2 üzerindeki mutasyonlar, ailesel geçişli ve erken yaş başlangıçlı Alzheimer hastalığından sorumlu tutuluyor. Presenilinlerin bu rolünün amiloid beta metabolizmasını ve sekresyonunu düzenleyici etkisinden kaynaklandığı ve özellikle gama sekretaz aracılığı ile ortaya çıktığı öne sürüldü. Presenilinler üzerinde yapılan çok sayıda çalışma arasında, Chicago Üniversitesi'nden Dr.Sisodia'nın PS1 taşımayan solucanlarda omurga gelişiminin olmadığı ve bu solucanların serebral kanama geçirdiklerini gözlemesi, amiloid ile bağıntısını düşündürmesi açısından dikkat çekiciydi.

Massachusetts General Hospital'dan Dr.Tanzi, 300 ailesel Alzheimer hastası üzerindeki araştırma verileriyle, Alzheimer hastalığının genetik temellerini özetlerken, 70 yaş üzerinde geç başlangıçlı vakalarda kromozom 12 ve kromozom 3 üzerindeki bulgularını da sundu. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığında, 12. kromozom p bacağı üzerinde α_2 makroglobulin gen lokasyonu ile çakışan bölgenin sorumlu olduğunu öne sür-

*: Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

dü. Tanzi ayrıca bugün belirlenen gen sayısını bir aysbergin görünen kısmına benzeterek, sorumlu gen sayılarında hızlı bir artış olmasını beklediklerini vurguladı.

Genetik bulgularıyla tanımlanan, diğer bir klinik form, Jacksonville Mayo Clinic'ten Dr. Michael Hutton tarafından özetlendi. Ailesel özellik gösteren, erken başlangıçlı ancak özellikle frontotemporal tipte demans ve parkinsonizm bulgularıyla seyreden, histopatolojik olarak Pick cisimciklerinin bulunmadığı bu klinik tablodan, kromozom 17q21-22 lokalizasyonunda, 2cM bölgesi sorumlu tutuluyor. "Kromozom 17'ye bağlı parkinsonizmle seyreden frontotemporal demans" (FTDP-17) olarak adlandırılan bu aileler ilk kez 1994'te tanımlanmış olmasına karşın, yaygın 'tauopati' ile karakterize patolojisi ve 2 milyon baz içeren kromozom yapısı henüz tümüyle açıklık kazanmış değil. Bu ailelerde kromozom 17 üzerinde saptanan mutasyonun, tau proteini geninin lokasyonu ile uyduğu çok kısa bir süre önce bulunması konferansda heyecan yaratan haberlerdendi. Kromozom 17, lisan, davranış ve yürütücü işlevlerle direkt bağlantısı olması nedeniyle, üzerinde yoğun çalışma yapılması beklenen önemli bir gen olarak tanımlanıyor.

FTDP-17 yanısıra, Pick hastalığı, Lewy-cisimciği hastalığı, motor nöron hastalığı, kortikobazal ganglionik dejenerasyon, progresif supranükleer palsi gibi frontotemporal işlevlerin ön planda etkilendiği hastalıkların Alzheimer hastalığından ayırımı konusundaki oturumda, UCLA'dan Dr. Jeffrey Cummings, klinik farklılıkları özetledi. Erken yaşta başlaması, disinhibisyon ve davranış değişimlerinin ön planda seyretmesi, perseverasyon, yürütücü işlevlerin bozukluğu ve sözel akıcılığın ile karakterize 'semantik afazi'yi frontotemporal dejenerasyonların belirleyici klinik özellikleri olarak vurguladı.

Alzheimer hastalığı patogeneziindeki inflamatuvar süreçler Vancouver British Columbia Üniversitesi'nden Dr. Patrick McGeer tarafından ele alındı. Alzheimer hastalığı patolojik lezyonlarında izlenen başlıca inflamatuvar elemanların kompleman proteinler, sitokinler, akut faz reaktanları olduğunu ve hastalık sırasında aktive olan astrosit ve mikrogliaların bu proteinlerin salınımından sorumlu olduklarını belirtti. Bu bulgulara göre Alzheimer hastalığı beyindeki inflamatuvar sürecin non-immun, tamamıyla beynin kendi hücreleri aracılığıyla düzenlenen süreç olduğu ortaya çıktı. Özellikle beta amiloidlerin kompleman sistemini uarması nedeniyle bu sürecin başladığını, bazı akut faz reaktanlarının nöronlar üzerinde direkt toksik etkileri olduğunu anlattı. Bu bağlamda, mikroglia aktivasyonunu baskılayan NSAİ ilaçlar ve kompleman sistemini baskılayıcı özelliği olan ajanların tedavide umut verici olabileceğinden sözetti.

En yoğun katılım ve tartışmaları içeren bölümlerden biri de Alzheimer hastalığı ve vasküler demans patogeneziinin örtüşmesinin ele alındığı oturumlardı. Son yıllarda, epidemiyolojik ve nöropatolojik olarak Alzheimer hastalığı ve hipertansiyon, koroner arter hastalığı, atrial fibrillasyon, iskemik beyaz cevher lezyonları gibi iskemik riskler arasında bağlantıları gösteren çalışmalardan sözedildi. Rotterdam çalışma grubunun yürüttüğü geniş kapsamlı Alzheimer hastalığı epidemiyoloji çalışmasının vasküler risklerle ilgili sonuçları sunuldu. Bu sonuçlarda, ateroskleroza olan kişilerde Alzheimer hastalığı gelişme riski iki kat daha fazla (ApoE4 taşıyıcılarında dört kata kadar çıktığı) olduğu belirtildi. Östrojen tedavisi altında Alzheimer hastalığının gelişme riskinin azalmasının, kardiyovasküler hastalık riskinin düşmesinden kaynaklandığı öne sürüldü. Arizona'dan Dr. Sparks, hipertansiyonu olan hastalarda senil plak ve nörofilibriller içicikler görüldüğünü anlattı. John Hopkins Üniversitesi'nden Dr. Breitner, hipertansiyon sonucu oluşan damar cidar kalınlaşmasının yol açtığı kronik hipoperfüzyonun oksidatif stres yaratması ve buna bağlı olarak hem iskemi hem de apoptozun indüklenerek Alzheimer hastalığının oluşumuna yol açtığını öne sürdü. Bunun yanısıra, Alzheimer hastalığının kendisinin de iskemik risk yaratabileceğinden söz edildi. Bu konuda, Goteborg Üniversitesi'nden Dr. Skoog, beta amiloidin endotel hücreleri üzerinde etkisi ile superoksit radikallerinin açığa çıktığına dair bulgularını sundu. Sonuçta, iskemi ve nörodejeneratif süreçlerinin birbiri ile etkileşim içinde olduğuna dair bulgular olduğu, ancak hangi sürecin önce başladığı konusunun henüz netleşmediği ortaya kondu.

Tedavi konusunda ise, değişik kolinesteraz inhibitörlerinin hepsiyle klinik çalışmalarda belirli düzeyde etkinliğin gösterildiği, bu etkinliğin en az bir-iki yıl sürdüğü, glia hücre modülatörü olduğu düşünülen propentofilin'in hastalığın gidişatını yavaşlatabileceği, MAO inhibitörü lazabemidin de sınırlı ölçüde etkinliğinin olduğu belirtildi. Hastalığın gidişatını etkilemeye, durdurmaya yönelik beta amiloidin salgılanmasını ve çökmesini engelleyecek, benzer şekilde tau proteininin polimerizasyonunu engelleyecek ajanların yakın gelecekte denenmeye başlanacağı söylendi. Alternatif yöntemler arasında transkranyal elektrostimulasyon, transkütanöz elektrik sinir uyarımı ve omentum transpozisyonundan sözedildi. Sonuçlar bilinenin ötesinde yüzyüzdüncü özellikte değildi.

Sonsöz:

Rambrandt'ın, Van Gogh'un üretkenliğinde etkisi olan, yaşamın haz ve huzur sınırlarına ulaşmayı deneyenlerinin bu kentinde; Alzheimer hastalığı ve boyutları üzerine düşünülen yoğun ve doyurucu günler yaşandı.