

Günümüz ve Gelecekte Parkinson Hastalığı için Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

Gülşah Yiğit, Feyza Arıcıoğlu

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı ve Psikofarmakoloji Araştırma Birimi, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Feyza Arıcıoğlu
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı ve Psikofarmakoloji Araştırma Birimi, İstanbul - Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail address: feyza.aricioglu@gmail.com
Kabul tarihi / Date of acceptance: 27 Ağustos 2015 / August 27, 2015

ÖZET

Günümüz ve gelecekte parkinson hastalığı için farmakolojik tedavi yaklaşımları

Parkinson hastalığı, nigrostriatal yolakta dopaminerjik nöronların kaybına bağlı olarak oluşan, tremor, bradikinezi, rijidite ve postural denge bozuklukları ile karakterize, kronik ilerleyici nörodejeneratif bir bozukluktur. Parkinson hastalığı dünya genelinde 5 milyon kişiyi etkilemekte ve en yaygın ikinci nörodejeneratif bozukluk olarak bilinmektedir. Şu an mevcut tedaviler, nörodejeneratif süreci değiştirmeye değil, semptomatik tedaviler ile yaşam kalitesini arttırmaya yöneliktir. Levodopa Parkinson hastalığının motor semptomlarının tedavisinde en etkili ilaç olmasına rağmen, bir süre sonra diskinezi ve motor dalgalanmalara sebep olması nedeniyle, ya levodopa dozunun değiştirilmesi ya da tedaviye diğer ilaçların (dopamin agonistleri, katekol-O-metiltransferaz inhibitörleri, monoamin oksidaz tip B inhibitörleri gibi) eklenmesi gerekmektedir. Bu sebeple konvansiyonel tedavilere alternatif olarak yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmeye başlanmıştır. Bu yaklaşımlar, genellikle diskinezi ve motor dalgalanmaları iyileştirmeye yönelik semptomatik olup, bunların yanı sıra nörotrofik faktörler ve hücre transplantasyonu gibi henüz başlangıç aşamasında olan, onarıcı yaklaşımlarda yer almaktadır. Semptomatik tedavi yaklaşımları; derin beyin stimülasyonu, subkütan apomorfın, karbidopa/levodopa intestinal jel, the Accordion Pill®, uzatılmış salımlı amantadin, adenozin reseptör antagonistleri, metabotropik glutamat reseptör antagonistleri ve gen tedavisidir. Bu makalede yukarıda sözü edilen terapötik yaklaşımların olumlu ve olumsuz yönleri ele alınmıştır. Bu yaklaşımlardan bir kısmı yakın zamanda kullanılmaya başlanmış, bir kısmı ise halen klinik araştırma aşamasındadır. Tüm bu yaklaşımlar Parkinson hastaları için yeni umut kaynağı oluşturmaktadır.

Anahtar sözcükler: Parkinson hastalığı, tedavi, psikofarmakoloji

ABSTRACT

Pharmacological treatment approaches for parkinson's disease today and in the future

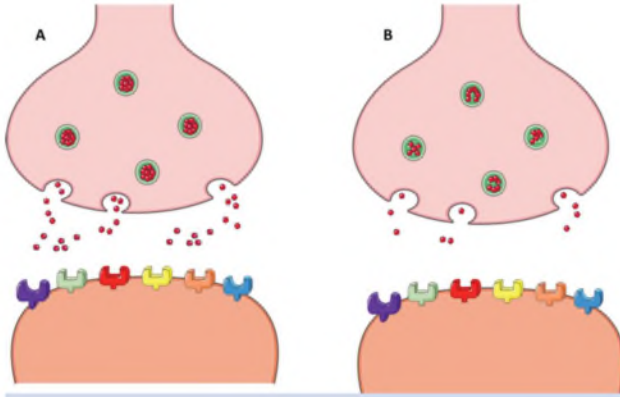
Parkinson's disease, a chronic progressive neurodegenerative disorder induced by loss of dopaminergic neurons in the nigrostriatal pathway, is characterized by bradykinesia, rigidity, tremor and postural instability. Parkinson's disease affects 5 million people and it is the second most common neurodegenerative disease worldwide. Currently available treatments are not intended to change the neurodegenerative process but with the aid of symptomatic treatments patients' quality of life will be improved. Although levodopa is the most effective drug in the treatment of the motor symptoms of Parkinson's disease, it leads to dyskinesias and motor fluctuations. Thus, levodopa dosage has to be changed or new drugs (e.g., dopamine agonists, catechol-O-methyltransferase inhibitors, monoamine oxidase type B inhibitors) must be added to the treatment of Parkinson's disease. Therefore, it has been started to develop new therapeutic approaches as an alternative to conventional therapies. These approaches are currently treating dyskinesias and motor fluctuations symptomatically. On the other hand treatment with neurotrophic factors and cell transplantation belong to the restorative approaches, which are almost at the beginning of investigation. Symptomatic treatment approaches are deep brain stimulation; subcutaneous apomorphine; carbidopa/levodopa intestinal gel; the Accordion Pill; extended-release amantadine; adenosine receptor antagonists; metabotropic glutamate receptor antagonists and gene therapy. Some of these approaches have recently been used, while others are still being investigated. All of these approaches have been a new hope for Parkinson's disease patients.

Key words: Parkinson's disease, treatment, psychopharmacology

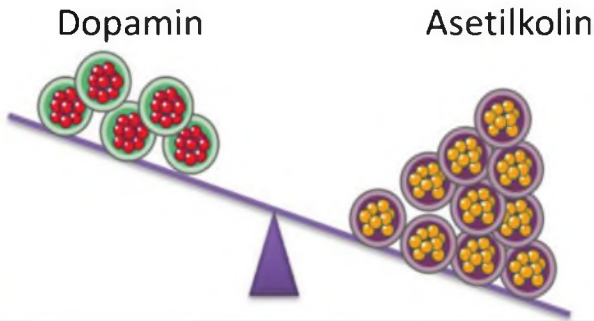
GİRİŞ

Parkinson hastalığı yaşa bağlı olarak ortaya çıkan ikinci en yaygın progresif nörodejeneratif bozukluktur. Ortalama olarak 60 ila 65 yaşları arasındaki kişilerde başlangıç göstermektedir (1). Parkinson hastalığında klinik belirtiler motor ve motor olmayan semptomlarla karakterizedir. Motor bozukluklar; tremor, rijidite, bradikinezi ve postural

refleks bozukluklarıdır (2). Genel hastalık yükünü arttırmaya açısından motor olmayan semptomlar önemli bir yer tutar. Bu semptomlar, nigrostriatal yolakta sinaptik aralıkta dopaminerjik etkinliğin azalması sonucu ortaya çıkmaktadır (Şekil 1). Ruh hali değişiklikleri, kognitif bozukluklar, uyku kontrol bozukluğu, koku alma ve otonomik fonksiyon bozuklukları, gastrointestinal semptomlar, görsel halüsinasyonlar ve diğer nöropsikiyatrik durumlar



Şekil 1: Nigrostriyal yolaktaki sinaptik aralıklarda normalde olması gereken dopamin miktarı (A) Parkinson hastalığında ileri derecede azalınca (B) dopaminerjik post-sinaptik reseptörlere bağlanan dopamin miktarı azalmaktadır.



Şekil 2: Dopaminerjik etkinlikte meydana gelen dramatik azalma dopaminerjik sistem ile kolinerjik sistem arasındaki dengeyi bozduğundan kolinerjik etkinlik normalden çok daha fazladır.

motor olmayan semptomlar arasında yer almaktadır (3,4). Parkinson hastalığında en önemli patolojik bulgular, beyin substantia nigra adı verilen bölümünde, dopamin üreten nöronların kaybı ve Lewy cisimciklerinin varlığıdır (5). Aslında dopaminerjik etkinlikte meydana gelen dramatik azalma dopaminerjik sistem ile kolinerjik sistem arasındaki dengeyi bozduğundan kolinerjik etkinlik de artmaktadır (Şekil 2).

Parkinson hastalığının dünya çapında 5 milyon insanı etkilediği ve bu durumun önümüzdeki 10 yıl içerisinde önemli derecede artacağı tahmin edilmektedir. Artan prevalansa rağmen Parkinson hastalığının erken dönem tedavisi için onaylanmış ilaçlar son 10 yıl içerisinde çok az değişmiştir. Bununla birlikte yan etkilerin ve motor komplikasyonların ortaya çıkışının geciktirilmesi veya azaltılması amacıyla, ilaç taşınması, dozlama ve kombinasyon tedavilerinin kullanılmasında gelişmeler olmuştur. Mevcut

tedaviler dopaminerjik sistem üzerinde odaklanmaya devam etmektedir. Parkinson hastalığının tedavisinde öncelikli tercih edilen ilaçlar Levodopa, Dopamin agonistleri, Katekol-O-metiltransferaz inhibitörleri, Monoamin oksidaz tip B inhibitörleridir (6). Dopamin prekürsörü olan levodopa ile tedaviye başladıktan kısa süre sonra (3 ila 5 yıl) diskinezi ve on/off fenomenini içeren motor dalgalanmaların görülmesi levodopanın etkililiğini sınırlandırmış ve bu durum yeni ilaçların geliştirilmesi için kapsamlı çalışmaların yapılmasıyla sonuçlanmıştır. Bu çalışmalar arasında dopaminerjik olmayan tedavilerden adenosin reseptör antagonistleri (istradefilin, preladenant), metabotropik glutamat reseptör 5 antagonistleri (mavoglurant, dipraglurant) gibi ilaçlar yer almaktadır ve bunların yanında nörotrofik faktörler ve gen tedavileri çalışmaları da sürdürülmektedir (3,7).

Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği olan UPDRS (Unified Parkinson's disease rating scale), parkinson hastalarında hastalık şiddetinin klinik olarak değerlendirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılan bir değerlendirme ölçeğidir. Postural instabilite varlığını, hafif ve şiddetli parkinson hastalığını ayırt etmede ve orta ve ileri Parkinson hastalarında yaşam kalitesini belirlemede yarar sağlar. Testin uygulanması hastalığın şiddetine göre uzun olabilmektedir (8).

Bu makalede Parkinson hastalığı için yakın zamanda kullanılmaya başlanmış ve aynı zamanda halen geliştirilmekte olan bazı tedavi yaklaşımlarının olumlu ve olumsuz yönleri ele alınmaktadır.

Parkinson hastalığı için geliştirilen tedavi yaklaşımları temelde iki ana tiptir:

- 1) Semptomatik yaklaşımlar; derin beyin stimülasyonu, gen tedavileri [Prosavin, AAV2-hAADC (adeno asosiyel virüs aracılı insan Aromatik L-Amino Asit Dekarboksilazı – adeno associated virüs mediated Human Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase) gen tedavisi gibi] ve diğerleri,
- 2) Onarıcı yaklaşımlar; Nörotrofik faktörler [GDNF (glia kökenli nörotrofik faktör), CERE-120 (AAV2-neurturin) gibi] ve hücre transplantasyonudur (9).

1. Semptomatik Yaklaşımlar

1.1. Derin Beyin Stimülasyonu

Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde uygulanan iki temel stereotaktik yöntem bulunmaktadır: (i) unilateral

lezyon oluşturulması; (ii) derin beyin stimülasyonu. Bu yöntemlerin uygulandığı hedef yapılar; talamus (nucleus ventrointermedius), pallidum (internal-posterior segment) veya subtalamik nükleustur. Parkinson hastalığında en sık uygulanan yöntem, subtalamik nükleusa uygulanan derin beyin stimülasyonudur (10).

Esansiyel tremor ve Parkinson hastalığıyla ilişkili tremor tedavisinde talamusa uygulanan derin beyin stimülasyonu 1997'de, subtalamik nükleus ve globus pallidus internusa uygulanan derin beyin stimülasyonu ise 2003'te FDA onayını almıştır (11).

Derin beyin stimülasyonu, elektrik akımı ileten elektrod adındaki metal iletken parçaların beynin hareket ile ilgili bölgelerine yerleştirilmesi ve onlara bağlanan beyin pili vasıtasıyla beynin uyarılması işlemidir. Beyin pili, dopamin eksikliği sebebiyle fazla çalışmaya başlayan beyin bölgelerini kontrol etmeyi amaçlayan elektronik bir cihazdır.

Hasta seçimi Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinin sonuçlarını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Parkinson hastalığının ilk 3-4 yılı derin beyin stimülasyonu için uygun değildir. Çünkü bu dönemde genellikle ilaçlardan iyi yanıt alınır ve ayrıca diğer bazı nörodegeneratif hastalıklar, erken dönemde Parkinson hastalığının bulgularıyla başlayabilir. Bununla birlikte, dopa cevabının azaldığı geç veya terminal dönem hastaların cerrahisi de iyi sonuç vermemektedir; ayrıca, ileri yaşta (70 ve üstü), orta veya ileri demansı bulunan, primer psikoza olan hastalar derin beyin stimülasyonu için uygun değildir. Bu nedenle, subtalamik nükleusa uygulanan derin beyin stimülasyonu için en uygun dönem, hastalarda dopa doz sonu kötüleşmelerinin ortaya çıktığı ve motor dalgalanmaların başladığı "orta dönemdir" (10).

Derin beyin stimülasyonu, motor dalgalanmalar, tremor ve diskinezi tedavisi için kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda ilaçla tedaviye üstün olduğu ve hayat kalitesini arttırdığı belirlenmiştir (7).

Derin beyin stimülasyonunun avantajları yanında bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Konuşma bozukluğu, yürüme bozukluğu, denge sorunları gibi istenmeyen yan etkilere sebep olabilir. Ameliyat öncesi hazırlık ve programlama gerektirdiği için bu safha uzun sürebilir (3 aydan 1 yıla kadar). Pilin ömrü 5-7 yıl olup, bu süre bittiğinde değiştirilmesi gerekmektedir.

1.2. Subkütan Apomorfin

Parkinson hastalığının başlangıcında ilaçla tedaviye başlanması düşünüldüğünde genellikle dopamin reseptör agonistleri levodopa'ya tercih edilir (12). Bunun sebebi dopamin agonistlerinin hem Parkinson hastalığı semptomlarının tedavisinde levodopa'dan sonraki en güçlü ilaç grubu olmaları, hem de levodopa'ya göre daha az motor komplikasyon oluşturmalarıdır (13).

Apomorfin levodopa'ya benzer etki gösteren dopamin reseptör agonistidir. Öncelikle D2 dopaminergic reseptörleri üzerine etkilidir (14). Genellikle D2 reseptör agonistik aktivitenin semptomatik antiparkinson etkiyi oluşturduğu kabul edilmektedir (13). Daha az ölçüde ise, D1 reseptörlerini etkiler. Apomorfin dopamin agonisti olması sebebiyle nöropsikiyatrik problemlere (sedasyon, konfüzyon, görsel halüsinasyonlar ve psikoz) sebep olabilir. Fakat bu problemlerin görülme sıklığı diğer oral dopamin agonistlerine göre daha düşüktür.

Apomorfin, Parkinson hastalarında 'off' fenomenini kontrol etmek için kullanılan bir ilaçtır. Günümüzde apomorfin subkütan enjeksiyon ile verilmekte ve semptomlar 20-30 dakikada hafiflemeye başlamaktadır. APL-130277, apomorfinin dil altına yerleştirilen ve ince şerit film olarak verilen yeni farmasötik formudur. Yapılan çalışmalar ile enjeksiyon kadar hızlı etki gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca, hangi dozun off süreci semptomlarını hafiflettiğini belirlemek için ilerleyen zamanlarda, Parkinson hastalarında APL-130277'nin etkisi incelenecektir. Geliştirilmekte olan bu ilaç, kullanım kolaylığı açısından önemlidir (14). Parkinson hastası olan 16 kişide, APL-130277'nin tekli tedavisinin, tolere edilebilirliği, etkililiği ve güvenliliğinin değerlendirildiği faz II çalışması tamamlanmıştır. 2016'da FDA onayına sunulması planlandığından, yakın zamanda faz III çalışmalarına başlanması düşünülmektedir (15).

1.3. Duodopa® (Karbidoopa/ Levodopa İntestinal Jel)

Duodopa, karbidoopa/levodopa içeren ve ince bağırsağa uygulanmak üzere özel bir formül olarak hazırlanmış bir bağırsak jelidir. Duodopa jeli, plastik kasetler içerisinde bulunmakta ve bu kasetler Duodopa pompası adı verilen özel bir pompaya bağlanmaktadır. Bu pompa vasıtası ile ince bağırsağa gün boyunca Duodopa jeli uygulanmaktadır.

Duodopa perkütan endoskopik gastrojejunostomi adı verilen bir sistem ile uygulanır. Bu sistem mideye takılmakta ve bir bağırsak tüpü vasıtası ile ince bağırsağa doğru uzatılmaktadır. Tüpün dışarıda kalan ucuna ise Duodopa pompası takılmaktadır. Bu pompa tedavisi, düzensiz gastrik boşaltımı önlemek ve barsak emilimini arttırmak için kullanılabilir.

Yapılan birçok çalışmada motor dalgalanmaları ve hayat kalitesini iyileştirmesi yönünden Duodopa'nın, konvansiyonel tedavilere göre daha etkili olduğu belirlenmiştir (7). Duodopa, FDA tarafından yetim ilaç olarak onaylanmıştır. Bu onay 12 haftalık, çift kör, çift plasebo, aktif kontrollü, çok merkezli, paralel grup olarak yapılan faz III çalışmasına dayanmaktadır. Bu çalışmada karbidopa/levodopa intestinal jel ile hemen salımlı oral karbidopa/levodopa tedavisi karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, duodopa, 12 hafta boyunca, günlük ortalama 4 saat 'off' fenomenini azaltmış, karbidopa/levodopa hemen salımlı tablet ile kıyaslandığında ise ortalama 1.9 saat daha az 'off' fenomeni görülmesi ile sonuçlanmıştır. Ayrıca sıkıntılı diskinezi olmadan veya diskinezi görülmesizin 'on' fenomenini arttırdığı gözlemlenmiştir. Pompa tedavisi ile ilgili çalışmalarda karşılaşılan çoğu advers etkinin perkütan gastrojejunostomi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan levodopa'ya bağlı istenmeyen etkiler daha seyrekte olsa bu tedavide de görülmektedir. Duodopa özellikle hastalığın ileri evrelerinde olanlar için umut verici yeni bir seçenek sunmaktadır (16). Halen ileri evre Parkinson hastalarında motor olmayan semptomların tedavisinde, karbidopa/levodopa intestinal jel'in etkililiği ve güvenliliğini değerlendirmek üzere faz III klinik çalışmalara devam edilmektedir. (clinicaltrials.gov NCT01736176)(17)

1.4. The Accordion Pill® (Levodopa/Karbidopa)

Levodopa oral olarak alındığında beyne çok küçük bir kısmı ulaşabilmektedir. Karbidopa, levodopa'nın periferdeki kullanımını azaltmak ve beyne ulaşan miktarını arttırmak için kullanılmakta fakat tamamen başarıya ulaşamamaktadır.

The Accordion Pill, belirli bir levodopa seviyesini sürdürmek ve beyne sürekli akışı sunmak üzere geliştirilmiş bir yaklaşımdır. İlaç kaplanarak çok katmanlı bir yapı haline getirilmiş ve kapsül içine yerleştirilmiştir. Kapsül, mide içerisinde çözünmekte ve levodopa içeren katmanlardan

zamanla ilaç salınmaktadır. Randomize, çok dozlu, çok merkezli, açık etiketli, çapraz geçişli, faz II çalışmasında, Accordion Pill ile standart mevcut levodopa/karbidopa tedavisi karşılaştırılmış ve Accordion Pill alan kişilerde terapötik faydanın 2 saatten fazla arttığı gözlenmiştir. Faz III klinik çalışmalarına 2015'in ikinci yarısında başlanması planlanmaktadır (18,19).

1.5. Uzatılmış Salımlı Amantadin (ADS-5102)

Uzun süre levodopa kullanan hastaların yaklaşık %30'unda levodopa kaynaklı diskineziler görülmektedir. Bu durum kullanılmakta olan levodopa ve diğer dopaminergik ilaçların dozlarının ayarlanması ile azalabilir. Ancak bir süre sonra bu yaklaşım yetersiz kalır. Bu durumda ilk tercih edilecek ilaç bir iyonotropik glutamat reseptör antagonisti olan amantadindir. Amantadin bazı olgularda diskinezinin süresi ve şiddeti üzerine etkili olmuştur. Ancak etkisi genellikle birkaç ay, en fazla bir yıl içinde sonlanır (20). Şu an amantadin, levodopa kullanımına bağlı gelişen diskinezilerin tedavisinde, açıkça ve doğrudan faydalı olduğu gösterilmiş tek ilaçtır. Ancak son yıllarda amantadin üzerinde yapılan yeni farmasötik form geliştirme çalışmaları ve alternatif olabilecek ilaçların geliştirilmesi yeni bir umut olmuştur.

Amantadinin yeni araştırılan farmasötik formu olan ADS-5102 uzatılmış salımlı kapsülü, Parkinson hastalarında levodopa kaynaklı diskinezilerin tedavisi için, geceleri yatmadan önce bir kere uygulanmıştır. Bu ilacın yeni farmakokinetik profilinin; i) başlangıçta plazma konsantrasyonunda yavaş bir artış ile karakterize iken, gün ortalarına doğru levodopa kaynaklı diskineziler şiddetli hale geldiğinde en yüksek konsantrasyona ulaşması, ii) akşamları ise düşük konsantrasyona ulaşması ile amantadinin uyku üzerindeki olumsuz etkisini azaltması beklenmektedir. Uzatılmış salımlı farmasötik form, farmakokinetik profili sayesinde, hemen salımlı farmasötik forma göre daha yüksek dozların tolere edilmesini sağlayabilir. Ayrıca hemen salımlı amantadinin günlük 2-4 kereye kadar alınmasına karşılık, uzatılmış salımlı amantadinin geceleri tek doz kullanılması kullanım kolaylığı sağlayabilir.

Amantadinin uzatılmış salımlı farmasötik formu faz III çalışması aşamasında olup, levodopa kaynaklı diskinezinin süresi ve şiddetinde, istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığı görülmüştür. Etkililiği ve güvenliliğini değer-

lendirmek için çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup çalışması yapılmaktadır. Bu çalışmaların 2016'da bitmesi planlanmaktadır. (ClinicalTrials.gov NCT02274766)(21)

1.6. Adenozin Reseptör Antagonitleri

Adenozin, motor fonksiyon, öğrenme ve hafıza için, sorumlu beyin bölgelerinde dopamin ve diğer nörotransmitterlerin yanıtını düzenleyen bir nöromodulatördür. A1, A2 ve A3 isimli üç farklı reseptörü vardır. A2 reseptörlerinin A2A ve A2B olmak üzere iki alt tipi tanımlanmıştır. Adenozin reseptörlerinin dağılımı, özgül farmakolojik agonist ve antagonistlere sahip olunması nedeniyle daha çok A1 ve A2A alt reseptör tipleri açısından incelenmiştir. Beyinde en yaygın bulunan adenozin reseptörü A1 alt tipidir. Özellikle korteks, serebellum ve hipokampüste yoğun olarak bulunmaktadır. A2A alt tipi ise daha çok striatum, nükleus akkumbens, kaudat putamen ve bazal gangliyonlarda yoğunlaşmıştır. Adenozin A1 ile dopamin D1, adenozin A2 ile de dopamin D2 reseptörleri arasında doğrudan bir antagonistik ilişki söz konusudur (22). A2A reseptörlerinin D2 reseptörleri ile birlikte lokalize olarak bulunduğu gösterilmiş ve bu nedenle bu reseptörlerin bazal gangliyon'da dopaminerjik iletimde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (23).

1.6.1. Istradefilin (KW-6002)

Istradefilin selektif adenozin A2 reseptör antagonistidir. Parkinsonlu hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermesi nedeniyle, insan klinik çalışmalarında incelenmiştir. Düşük dozlu levodopa tedavisiyle eşzamanlı olarak uygulandığında, 'on' fenomeni ile geçirilen zamanın iyileşmesi ve diskinezilerin alevlenmesini önlemesi ile birlikte levodopa'nın etkisini potansiyelize ettiği, küçük çaplı faz I çalışmasında gösterilmiştir. Daha sonra, ileri düzeyde Parkinson hastası olan bireylerde yapılan iki büyük, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışmasında, 12 haftalık bir süre zarfında 'off' fenomeni ile geçen sürede anlamlı azalmalar kaydedilmiştir. Bu bulgular, ileri düzeyde Parkinson hastası olan bireylerde büyük bir faz III çalışması ile tekrarlanmış, 12 hafta boyunca sürekli olarak, günlük 'off' fenomeninin süresini 0.7 saat azaltmış ve ayrıca fonksiyonel 'on' fenomeninin artması ile sonuçlanmıştır. Ancak, klinik çalışmaların

çoğunda, istradefilin tedavisi, diskinezili 'on' fenomeninin artması ile ilişkilendirilmiş ve diskinezi varlığı, istradefilin kullanan gruplarda daha fazla advers olay olarak raporlanmıştır. Bunların sonucunda, istradefilin'in 2008'de FDA tarafından ABD'de yeni bir Parkinson ilacı olarak kullanımı reddedilirken, Mart 2013'de Japonya'da levodopa'ya yardımcı tedavi olarak kullanımı onaylanmıştır (23). Halen Kyowa Hakko Kirin Co. Ltd. tarafından faz III klinik çalışmaları devam etmekte olup, 2016' da bitmesi tahmin edilmektedir. (clinicaltrials.gov NCT01968031) (24).

1.6.2. Preladenant

Adenozin A2 reseptör antagonisti olan preladenant'ın etkisi, 12 haftalık faz II klinik çalışmasında motor dalgalanma yaşayan Parkinson hastalarında araştırılmıştır. Bu araştırmalar sonucunda 'off' fenomeninde anlamlı azalmalar olmuş, fakat diskineziyle beraber görülen 'on' fenomeninde ve sıkıntısız diskinezide artma görülmüştür. Preladenant'ı en yüksek dozda alanlarda ise sıkıntılı diskinezi ile geçen 'on' fenomeninde artış olduğu raporlanmıştır. Bu çalışmaları takip eden açık etiketli, faz II çalışmasında, 36 hafta boyunca günde 2 kez preladenant alan hastalarda, uzun vadeli güvenilirlik ve etkililik değerlendirilmiştir. Çalışmanın birincil sonuçlarına göre, en sık diskinezi ve konstipasyon olmak üzere, hastaların %88'inde advers olaylar raporlanmıştır. Preladenant'ın, istradefilin gibi diskineziyi azalttığı görülmemiştir (23.) Ancak daha az diskineziye sebep olma olasılığıyla yeni araştırmalar yapmak üzere faz III çalışmalarına başlanmıştır. Üç ayrı faz III çalışmasında plasebo etkisiyle karşılaştırıldığında ilacın etkisinde kanıt sağlamakta başarısız olduğu için çalışmalar Merck Sharp & Dohme Corp. tarafından durdurulmuştur. (clinical trials.gov NCT01155479) (25).

1.7. Metabotropik Glutamat Reseptör Antagonistleri

Glutamat, beyinde en çok bulunan eksitator amino asit nörotransmitterdir ve iyonotropik ve metabotropik glutamat reseptörlerini uyararak etkisini ortaya çıkarır. Glutamat reseptörlerinin 2 ana tipi vardır; iyonotropik ve metabotropik. İyon kanalları ile eşleşmeli iyonotropik glutamat reseptörleri; N-metil-D-aspartik asit reseptörleri (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionik asit (AMPA) ve kainat reseptörleri olarak sınıflandırılırlar (26). Bu reseptörler santral sinir sistemi boyunca eksitator

uyarılardan çoğuna aracılık ederler ve çok sayıda beyin fonksiyonu için önemlidirler. Metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR), G proteinleri ile eşleşmeli olup 8 farklı alt tipi tanımlanmıştır. İyonotropik glutamat reseptörlerinin aksine, metabotropik glutamat reseptörleri pre-ve post-sinaptik mekanizmalar ile eksitator ve inhibitör sinaptik iletimi değiştirerek nöron membran potansiyelini değiştirirler. Uzun zamandır Parkinson hastalığı, dopamin üreten nöronların kaybindan kaynaklanan bir durum olarak bilinmekteyse de, eş zamanlı olarak bazal gangliyon bölgesinde anormal glutamat salınımı da mevcuttur. Bu durum genellikle dopamin seviyelerinin azalmasının ikincil sonucu olarak kabul edilmiştir. Substantia nigra'da nöronal kaybın olması ve bunun sonucunda striatum'da dopaminin tükenmesi, globus pallidus internus ve substantia nigra pars reticulata'dan aşırı inhibitör çıkışa yol açtığı düşünülmektedir. Bu durum, glutamat salınımı ile globus pallidus internus ve substantia nigra pars reticulata'nın uyarılması sonucu subtalamik nükleus disinhibisyonunun gerçekleşmesi sebebiyledir. Ayrıca kanıtlar, glutamat aracılı eksitotoksitenin dopaminergic nöron kaybının birincil nedeni olabileceğini akla getirmekte ve bu nedenle anormal glutamat düzeninde Parkinson hastalığında nörodejenerasyona katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu gözlemler değerlendirildiğinde, glutamat reseptörlerinin antagonize edilmesi sonucu eksitator uyarıların hafifletilmesi, Parkinson hastalığında terapötik bir strateji sağlayabilir.

Metabotropik glutamat reseptörleri 8 alt birimden oluşur ve bunlar reseptör yapısı ve fizyolojik aktivitesi göz önüne alınarak 3 grupta toplanmıştır. Grup 1 metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR1 ve mGluR5) bazal gangliyon boyunca eksprese edilir. Bu reseptörlerin antagonistleri ile aşırı aktif bazal gangliyon nükleusundaki eksitator uyarılar azaltılarak, antiparkinson etkinin elde edilmesi beklenmektedir. Gerçekten de, metabotropik glutamat reseptör 5'in birkaç negatif allosterik modulatorlerinin, hayvan modelleri üzerinde anlamlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (23).

Metabotropik glutamat reseptör 5 (mGluR5) negatif allosterik modulatorlerinden olan dipraglurant (ADX48621), sağlıklı bireylerde yapılan 3 ayrı faz I çalışmasında güvenli ve tolere edilebilir olduğu ortaya konmuştur. Faz IIa çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmada dipraglurant 4 hafta boyunca levodopa ile artan

dozlarda uygulanmıştır. (clinicaltrials.gov NCT01336088) (27). Sonuçlar, advers etkilerin hem plasebo hem de dipraglurant uygulanan tedavi grupları içinde ortak olduğunu göstermiştir. Ayrıca dipraglurant, 'off' sürecini arttırmamış, diskinezis 'on' sürecini arttırarak diskinezi şiddetini azaltmıştır (23). İlaçla ilgili faz II çalışmaları devam etmektedir.

Mavoglurant (AFQ056), Novartis tarafından klinik çalışmalarda araştırılmış, bir diğer etkili selektif metabotropik glutamat reseptör 5 inhibitörüdür. İlk klinik çalışmalarda levodopa'ya bağlı diskinezili Parkinson hastalarında, mavoglurant'ın etkililiği gösterilmiştir. Hasta bireylerde, iki gruplu, paralel, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda, ilk çalışma grubunda orta ve şiddetli diskinezili hastalar, ikinci çalışma grubunda düzenli dopaminergic tedavi gören şiddetli diskinezili hastalar araştırılmıştır. Birinci çalışmada 31 hasta (15 mavoglurant, 16 plasebo) ve ikinci çalışmada 28 hasta (14 mavoglurant, 14 plasebo) üzerinde çalışılmıştır. Her iki çalışmada da 16 gün boyunca günde 2 kere levodopa tedavisinde 1 saat önce 25-150 mg mavoglurant veya plasebo uygulanmıştır. Mavoglurant'ın antiparkinson etkisi, farklı dozlardaki güvenilirlik ve tolerans özellikleri, çeşitli ölçeklerle değerlendirilmesinin yanı sıra UPDRS ile de değerlendirilmiş ve bu çalışmaların ana sonuçlarına göre mavoglurant'ın iyi tolere edilebildiği ve levodopa'ya bağlı diskinezi semptomlarında belirgin bir iyileşme elde edildiği gösterilmiştir. Fakat en son yapılan faz II klinik çalışmaların sonuçlarına göre (NCT01385592 ve NCT01491529), etkililiği ve güvenilirliği değerlendirilmiş ve etkililik eksikliği sebebiyle mavoglurant ile daha fazla klinik çalışma yapmama kararı alınmıştır (28).

1.8. Gen Tedavileri

Aromatik aminoasit dekarboksilaz (AADC) ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD) gibi enzimleri kodlayan hedeflendirilmiş terapötik genlerin, viral vektör aracılı taşınmasını içeren gen tedavileri, geleneksel farmakolojik yaklaşımlara alternatif olarak geliştirilmekte ve Parkinson hastalığı tedavisi alanında büyük ilerlemelere yol açmaktadır. Gen tedavisinin avantajı, beynin belirli bölgelerine kontrollü bir şekilde tedavinin sunulabilmesi ve bu sayede hedef dışı etkinin sınırlandırılmasıdır. Dezavantajları ise, taşınan miktarın düzenlenmesindeki yetersizliğin devam

etmesi ve bu tedavinin büyük oranda geri dönüşümsüz olmasıdır. Bu sebeple gen tedavisi umut verici iken, deneysel olarak kabul görmektedir (23).

Gen tedavilerinde gen taşıyıcı araç olarak viral olmayan teknikler veya viral vektörler kullanılmaktadır. Viral olmayan teknikler nispeten zayıf doku transdüksiyon oranları ve enjeksiyonlar tekrarlanmadıkça sınırlı süre gen anlatımı elde edilmesi sebebiyle genellikle ilgi çekici bulunmamıştır. Fakat hala kullanımının yararlı olduğu alanlar vardır. Günümüzde viral vektörlerin (DNA veya RNA'dan türetilen) avantaj olarak sürekli gen anlatımını sağlaması sebebiyle, daha pratik bir yaklaşım olarak kalması muhtemel gözükmektedir. Parkinson hastalığı için geliştirilen terapötik viral vektörler geçtiğimiz yıllarda çeşitli kategorilerde ortaya çıkmıştır. Bunlar adeno asosiye virüs (AAV) ve lentiviral yaklaşımlar olup halen klinik çalışmaları sürdürülmektedir (1). Şu an adeno asosiye virüs serotip 2 (AAV2) vektörünün taşıyıcı olarak kullanıldığı 2 klinik çalışma devam etmektedir. Bunlardan biri, dopamin sentezinde son basamak hız sınırlayıcı enzim olan, aromatik L-amino asit dekarboksilaz (NCT01973543); bir diğeri ise neurturin ile aynı aileden ve güçlü bir nörotrofik faktör olan, glia kökenli nörotrofik faktör (GDNF) (NCT01621581)'dür (29).

1.8.1. Prosavin® (OXB-102)

Palfi ve arkadaşları tarafından geliştirilen Prosavin® gen tedavisi teknolojisinde, dopamin sentezi için gerekli olan üç enzimi – tirozin hidrosilaz, siklohidrolaz 1 ve aromatik L-amino asit dekarboksilaz– kodlayan genleri taşımak için lentivirüs vektörü kullanılmaktadır. Lentivirüs vektörü direkt striatuma enjeksiyon yöntemiyle uygulanmaktadır (30).

Lentiviral vektörler, adeno asosiye virüs vektörlerine göre daha büyük genetik yük taşıyabilir olmalarına rağmen, daha önceden herhangi bir insan hastalığı için lentiviral vektörlerin in vivo uygulanmasına ilişkin klinik çalışma bildirilmemiştir. Prosavin, açık etiketli, doz artırma çalışmasında 12 ay boyunca takip edilmiş, 3 farklı dozu, 4 hasta grubuna uygulanmıştır. Uygulamadan 6 ay sonra UPDRS motor değerleri ve advers etki sayısı ve şiddeti değerlendirilmiştir. Tedaviye bağlı olarak gelişen en yaygın advers etki, ilaca bağlı diskinezinin artması olmuştur. Fakat dopaminerjik ilacın azaltılması ile bu durum çözüme kavuşturulmuştur. Ayrıca önemli olan nokta ise, hiçbir hastada ilaç sonu diskinezisi veya viral vektöre karşı infla-

matuvar yanıt gelişmemiş olmasıdır. İlaç sonu UPDRS motor değerleri 6. ve 12. aylarda, hastaların kendi gruplarındaki taban değerlerine göre, anlamlı derecede tüm hastalarda azalmıştır (sırasıyla %33 ve %31); ancak, farklı doz grupları arasında önemli derecede farklılık görülmemiştir. Prosavin tedavisinin terapötik amacı, putamen motor bölgesinde dopaminin devamlı ve sabit bir şekilde üretimini sağlamaktır (29). Şu an Prosavin'in uzun vadeli etkinlik ve güvenlilik çalışmaları sürdürülmekte olup, faz III aşamasındadır. 2022'de çalışmaların tamamlanması planlanmaktadır.

1.8.2. AAV2-hAADC

Levodopa uygulaması, günümüzde Parkinson hastalığının semptomlarını hafifletmek için kullanılan en etkili tedavi yöntemi olmakla birlikte, birçok hastada tedaviye başladıktan birkaç yıl sonra terapötik etkinin azaldığı görülmektedir. Bunun sebeplerinden birinin, aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzim seviyesinin azalması olabileceği düşünülmüştür. Bu enzim levodopa'yı dopamine dönüştürmektedir. Bu sebeple aromatik L-amino asit dekarboksilaz'ın gen taşıma yoluyla uygulanması sonucu, levodopa'ya yanıtın arttırılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca tedavinin derecesi levodopa doz rejimi değiştirilerek kontrol edilebilir. Parkinson hastası maymunlar üzerinde yapılan prelinik çalışmalarda, AAV2-hAADC'nin striatum içine uygulanmasıyla birlikte 7 yıldan daha uzun süre boyunca levodopa dönüşümünün arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, putamene aromatik L-amino asit dekarboksilaz enziminin taşınması için adeno asosiye virüs serotip 2 vektörünün kullanıldığı açık etiketli, faz I klinik çalışmasında, 'on' ve 'off' süreçleri için UPDRS derecelendirme ölçeği puanı yaklaşık %30 kadar iyileştirilmiştir (31). Şu an Parkinson hastalarında aromatik L-amino asit dekarboksilaz gen transferinin güvenlilik çalışmaları faz I aşamasında sürdürülmektedir. Bu çalışmanın 2018 yılında biteceği tahmin edilmektedir. (ClinicalTrials.gov NCT01973543) (32).

2. Onarıcı Yaklaşımlar

2.1. Nörotrofik Faktörler

Nörotrofik faktörlerin nöroprotektif etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, Parkinson hastalığı

tedavisi için nörotrofik faktörlerin olası faydaları üzerinde uzun süre durulmuştur. Birçok çalışmada dopaminerjik nöronlar üzerinde yararlı etkileri olduğuna dair kanıtlar sağlanmıştır (23).

Parkinson hastalığının patogenezinde yer alan mekanizmalar, birden fazla geni ve çevresel faktörleri içerdiğinden, gen tedavisi arızalı genin tedarik edilmesi gibi basit değildir. Bunun yerine, klinik çalışmalarda nöronal hücrelerin ölümünü engellemek için nörotrofik faktörler veya alternatif olarak nöronal aktiviteyi modüle etmek için nörotransmitter sentetik enzimler kullanılmıştır (31).

2.1.1. AAV2-Neurturin (CERE-120)

Ceregene tarafından yürütülen klinik çalışma, AAV2 vektörü tarafından taşınan nörotrofik faktör neurturin, CERE-120'nin putamene taşınmasında faz I klinik çalışma aşamasında mükemmel bir güvenlik profili ile sonuçlanmıştır. Çok merkezli, çift kör, sham cerrahi (plasebo operasyon) kontrollü faz II çalışması, vektör güvenliği iddialarını güçlendirmiştir. Fakat 12 ay sonra UPDRS ile 'off' fenomeni değerlendirildiğinde, birincil son noktada istatistiksel olarak anlamlı bir yarar sağlamakta başarısız olmuştur.

Adeno assosiyе virüs serotip 2 vektör aracılı neurturin taşınmasında ikinci faz II çalışmasında karşılaşılan son başarısızlığa rağmen, Parkinson hastalığının tedavisinde gen tedavisinin nihai başarısı için beklentiler oldukça yüksektir (29).

2.1.2. AAV2-GDNF

Glia kökenli nörotrofik faktör, orta beyindeki dopaminerjik nöronlar için önemli bir yaşam faktörüdür ve olgunlaşmamış nöronların büyüme sürecini uyarması sebebiyle Parkinson hastalığındaki dejenerasyonu durdurmak için ilgi çekici terapötik bir hedef haline gelmiştir. Striatum veya substantia nigra'da glia kökenli nörotrofik faktör ekspresyonunu sağlamak için, adenovirüs, lentivirüs ve adeno assosiyе virüs kökenli vektörler kullanılmak suretiyle Parkinson hastalığı bulunan hayvan modellerinde birçok çalışma yapılmıştır (23). Lentiviral vektör kullanılan bir çalışma, yaşlı maymunların nöronlarında tirozin hidroksilaz immünreaktivitesinde 8 kat artış, MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) ile Parkinson oluşturulmuş olanlarda 7 kat artış ile sonuçlanmıştır. Ancak sıçanlarda tek doz adeno assosiyе virüs aracılı glia kökenli nörotrofik faktör (AAV2-GDNF) enjeksiyonu ile 6 ay içerisinde glia kökenli nörotrofik faktör ekspresyonu elde edilmesiyle, en umut verici çalışmalar adeno assosiyе virüs vektörü kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Parkinsonlu hayvan modellerinde başarılı sonuçlar elde edilmesine rağmen, adeno assosiyе virüs aracılı glia kökenli nörotrofik faktör tedavisinin etkililiğini değerlendiren klinik çalışma, henüz yapılacak olan ve katılımcı alımlarının sürdürüldüğü faz I aşamasındadır. Bu çalışmanın tahminen 2018'de bitmesi planlanmaktadır. (ClinicalTrials.gov NCT01621581) (23).

KAYNAKLAR

- Douglas MR. Gene therapy for Parkinson's disease: state-of-the-art treatments for neurodegenerative disease. *Expert Rev Neurother*. 2013; 13(6): 695-705.
- Şirinocak P, Tunçay N, Özçelik M, Şener U, Zorlu Y. Parkinson Hastalığında Motor Semptomların Başlama Tarafı ile Kognitif Disfonksiyon Arasındaki İlişki. *Journal of Neurological Sciences*. 2009; 26: (2): 179-84.
- Buttery PC, Barker RA. Treating Parkinson's disease in the 21st century: can stem cell transplantation compete? *J Comp Neurol*. 2014; 522(12): 2802-16.
- Özcan TA, Özben S, Hakyemez HA, Bedir M, Akarsu EO, Özer F, Hanoğlu L, Bayraktar Gl. Does Ability to Identify Odors Differ Among Clinical Subtypes of Parkinson's Disease?. *Türk Nöroloji Dergisi* 2012; 18: 151-4.
- Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2014; 311(16): 1670-83.
- Pahwa R, Lyons KE. Treatment of early Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27(4): 442-9.
- Giugni JC, Okun MS. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27(4): 450-60.
- Aras B, Aras Ö, Kabay SC. İdiyopatik Parkinson Tanılı Hastalarda Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS) ve Denge Skorları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *TÜBAV Bilim Dergisi*. 2009; 2(2): 239-42.
- Cicchetti F, Barker RA. The glial response to intracerebrally delivered therapies for neurodegenerative disorders: is this a critical issue? *Front Pharmacol*. 2014; 5: 139.
- Savaş A, Akbostancı C. Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2014; 24(2): 168-72.
- Kılıç BB, Peker S. Derin Beyin Stimülasyonu (DBS). Tarihiçesi, Etki Mekanizmaları, Kullanım Alanları. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2014; 24(3): 250-6.
- Çakmur R. Parkinson Hastalığı ve Medikal Tedavisi. *Klinik Gelişim*. 2010; 1: 53-60.

13. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, Chacón J, García-Ruiz PJ, Lezcano E, Mir P, Martínez-Castrillo JC, Martínez-Torres I, Puente V, Sesar A, Valldeoriola-Serra F, Yañez R. Advanced Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment. Part II. *Neurologia*. 2013; 28(9): 558-83.
14. Efficacy and Safety of APL-130277 in People with Parkinson's Disease who are Apomorphine Naïve. (2014). Erişim: 30 Ocak 2015, https://www.michaeljfox.org/foundation/grant-detail.php?grant_id=1343.
15. A Study to Examine APL-130277 in Patients With Parkinson's Disease. (2014). Erişim: 02 Mart 2015, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02228590?term=APL-130277&rank=1>
16. Abbvie Announces U.S. FDA Approval Of Duopa™ (Carbidopa And Levodopa) Enteral Suspension For The Treatment Of Motor Fluctuations in Patients with Advanced Parkinson's Disease. (2015). Erişim: 21 Mart 2015, <http://abbvie.mediaroom.com/2015-01-12-Abbvie-Announces-U-S-FDA-Approval-of-DUOPA-carbidopa-and-levodopa-Enteral-Suspension-for-the-Treatment-of-Motor-Fluctuations-in-Patients-with-Advanced-Parkinsons-Disease>
17. A Study to Assess the Safety and Efficacy of Levodopa Carbidopa Intestinal Gel for the Treatment of Non-motor Symptoms in Subjects With Advanced Parkinson's Disease. (2015). Erişim: 21 Mart 2015, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01736176?term=Levodopa+carbidopa+intestinal+gel&rank=1>
18. Improved Levodopa Delivery Trial Approved for Phase III. (2014). Erişim: 21 Mart 2015, <https://www.michaeljfox.org/foundation/news-detail.php?improved-levodopa-delivery-trial-approved-for-phase-iii>
19. The Accordion Pill™ Carbidopa/Levodopa. (2015). Erişim: 21 Mart 2015, <http://intecpharma.com/pipeline/ap-cldl/>
20. Demirkıran M. Tepe Dozu Diskinezi Tedavisinde Amantadin, Pallidotomi ve Gelecekteki Olasılıklar. *Türkiye Klinikleri*. 2008; 1(4): 91-4.
21. Efficacy and Safety Study of ADS-5102 in PD Patients With Levodopa-Induced Dyskinesia (EASE LID3). (2014). Erişim: 20 Aralık 2014, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02274766?term=NCT02274766&rank=1>
22. Kayır H, Uzbay T. Santral Adenozinerjik Sistem ve Klinik Önemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2004; 14(3): 159-67.
23. Stayte S, Vissel B. Advances in non-dopaminergic treatments for Parkinson's disease. *Front Neurosci*. 2014; 8:113.
24. A 12-week Randomized Study to Evaluate Oral Istradefylline in Subjects With Moderate to Severe Parkinson's Disease (KW-6002). (2015). Erişim: 20 Mart 2015, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968031?term=KW-6002&rank=1>
25. A Placebo- and Active-Controlled Study of Preladenant in Early Parkinson's Disease (P05664 AM5). (2014). Erişim: 21 Mart 2015, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01155479?term=preladenant&rank=1>
26. Tural Ü, Önder E. Glutamaterjik Sistem, N-Metil-D-Aspartik Asit Reseptörleri ve Depresyon. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2002; 5(Ek4): 30-4.
27. ADX48621 for the Treatment of Levodopa Induced Dyskinesia in Patients With Parkinson's Disease. (2012). Erişim: 14 Mart 2015, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01336088?term=NCT01336088&rank=1>
28. Petrov D, Pedros I, de Lemos ML, Pallás M, Canudas AM, Lazarowski A, Beas-Zarate C, Auladell C, Folch J, Camins A. Mavoglurant as a treatment for Parkinson's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014; 23(8): 1165-79.
29. Richardson M. Lentiviral Vector-Based Gene Therapy in Parkinson Disease. *Neurosurgery*. 2014; 74(6): 11-2.
30. Hughes, S. (2014). New Parkinson's Gene Therapy Shows Promise. Erişim: 21 Ocak 2015, <http://www.medscape.com/viewarticle/819162>
31. Ojala DS, Amara DP, Schaffer DV. Adeno-associated virus vectors and neurological gene therapy. *Neuroscientist*. 2015; 21(1): 84-98.
32. AADC Gene Therapy for Parkinson's Disease. (2015). Erişim: 22 Mart 2015, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01973543?term=NCT01973543&rank=1>