



# ALZHEIMER HASTALIĞI TEDAVİSİNDE NANO BOYUTLU İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERİN KULLANIMI

## NANOSIZED DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR ALZHEIMER DISEASE TREATMENT

**Nadir DERELİ, Özge GÜN, Canan HASÇİÇEK\***

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji A.D.,  
06100 Tandoğan-Ankara, TÜRKİYE

### ÖZET

*Alzheimer hastalığı dünya çapında çok sayıda insanı etkileyen, önümüzdeki yıllarda çok daha fazla insanı etkilemesi beklenen, bilişsel bozukluklar ve hafıza sorunları ile karakterize progresif bir nörodejeneratif hastalıktır. Alzheimer's Disease International (ADI) 2015 raporuna göre dünyada yaklaşık 46 milyon kişi Alzheimer hastalığı ya da Alzheimer ile ilişkili demanstan etkilenmektedir. Hastalığının kesin nedeni bilinmemektedir ve radikal tedavisi mümkün değildir. Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar açısından bakıldığında, spesifik bir organa hedefleme beyne istenmeyen maddelerin girmesini engelleyen sıkıca konumlanmış endotelial hücrelerden oluşan kan beyin bariyerinin (KBB) varlığı nedeniyle çözülememiş bir problem olarak varlığını sürdürmektedir. Nanoteknolojideki son gelişmeler ise bu sorunun çözümü için umut vaat etmektedir. Santral sinir sistemine (SSS) ilaç taşıyan nanoyapılardan ilaç taşıma performanslarının geliştirilmesi, yeni hedeflendirme ligandları ile beyne seçiciliklerinin artırılması, KBB permeabilitelerinin artırılması ve nörotoksitelerinin azaltılması beklenmektedir. Bu derlemede Alzheimer hastalığı, hastalığın tedavisindeki engeller ve nanoteknoloji bazlı ilaç taşıyıcı sistemlerin bu engelleri ortadan kaldırmadaki rolü üzerinde durulacaktır.*

**Anahtar kelimeler:** alzheimer hastalığı; kan beyin bariyeri; nanosistemler; santral sinir sistemi

\* **Sorumlu Yazar / Corresponding author:** Canan HASÇİÇEK  
e-mail: cogan@pharmacy.ankara.edu.tr

**Gönderilme/Submitted:** 01.08.2016 **Kabul/Accepted:** 03.10.2016

**ABSTRACT**

*Alzheimer disease is a progressive neurodegenerative disease which affects a lot of people worldwide and expected to affect more people in next years, characterized by memory and cognitive disfunctions. According to Alzheimer's Disease International (ADI) 2015 report almost 46 million people has affected from Alzheimer's disease or Alzheimer related diseases worldwide. The exact cause of the disease is stil unknown and radical therapy is not possible. Targeting to a specific organ is stil an unsolved problem for neurodegenerative diseases like Alzheimer's Disease because of the existance of blood brain barrier which is composed of tightly located endothelial cells and restricts the enterance on the unwanted substances to brain. Last developments in nanotechnology promise for solving this problem. It is expected from nanosized BBB drug delivery systems to develop drug delivery performance, improve the brain selectivity with targeting ligands, enhance blood brain barrier (BBB) permeability and decrease neurotoxicity. In this review Alzheimer's disease, obstacles for the treatment and the role of nanotechnology based drug delivery systems for overcoming this obstacles will be discussed.*

**Key words:** *alzheimer's disease; blood brain barrier; central nervous system; nanosystems*

**GİRİŞ**

Popülasyonun yaşlanması ile birlikte nörodejeneratif hastalıklarda hızlı bir artış görülmüştür. Alzheimer hastalığı, dünya çapında 65 yaş ve üstü yaşlı popülasyonda [1] sık karşılaşılan ve hafıza bozuklukları, uzaysal ya da geçici yönelim bozuklukları, karar verme zorlukları ile karakterize nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın prevalansı 60 yaş üstü popülasyonda %5-10 iken 85 yaş üstünde %40-50'ye ulaşır [2]. Alzheimer hastalarının yaklaşık %5'ini ise 40-50 yaş arası hastalar oluşturur [3]. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre dünya üzerinde Alzheimer hastalığı 600 milyar \$'a mal olmaktadır ve 2050 yılına kadar özellikle yaşlı popülasyonda Alzheimer hastalığı görülme oranının yaklaşık 3 kat artması beklenmektedir [4]. Hastalığın nedeni bilinmemektedir ve günümüzde dejeneratif prosesi durduracak ya da yavaşlatacak bir tedavi yöntemi yoktur [1].

Günümüzde dünya çapında yaklaşık 46 milyon demanslı bulunmaktadır [5]. Görülen bu demansların %60-80'ini oluşturan Alzheimer hastalığı en sık rastlanan demans olup beyindeki nöral elementlere zarar verir. Beyindeki nöron olarak adlandırılan sinir hücrelerinin bozukluğu ve sonunda ölümü bireylerin hafızasını, fonksiyonel ve kognitif yeteneklerini sonunda da yürüme, çiğneme gibi yeteneklerini doğrudan etkiler [1]. Alzheimer hastalığının belirtileri yavaş yavaş gelişir ve zamanla günlük işleri etkileyecek boyutlara ulaşır [3]. Beyindeki nöron ve sinapsların hasarına bağlı olarak Alzheimer hastalığının belirtileri kısa süreli hafıza kayıpları, isimleri hatırlayamama, cevap verme güçlüğü, kafa karışıklığı, davranışsal değişiklikler, fiziksel bozukluklar olarak görülebilir [1]. Bu belirtilerin sebebi genetik ve genetik dışı faktörlerdir. Majör genetik olmayan etkenler ileri yaş,

obezite, travma ve kardiyovasküler hastalıklardır. Erken başlangıçlı ailesel Alzheimer, Alzheimer hastalıklarının yalnızca %5' ini oluşturur ve 65 yaşından önce başlar [2].

### **Alzheimer Hastalığı Tedavisi**

#### *Alzheimer Hastalığının Standart Tedavisi*

Alzheimer hastalığı tedavisi için ilaç geliştirme çabaları bir yandan ümit verirken bir yandan da hayal kırıklığı yaratır. Farklı hedefler ve etki mekanizmalarına sahip ilaçlardan yalnızca birkaçı klinikte kullanılabilir [2].

İstenen ve beklenen tedavi, hastalığa neden olan altta yatan patolojinin tedavisi ile hastalığın ilerleyişinin durdurulması ve hastanın eski normal hayata döndürülmesidir [6]. Ancak, santral sinir sistemi (SSS) ilaçlarının hedeflendirmesinde kan beyin bariyeri (KBB) tarafından oluşturulan engel, sistemik dolaşımda plazma proteinleri tarafından opsonizasyona uğramaları ve periferik yan etkiler nedeniyle sınırlıdır [2]. Günümüzde uygulanan tedavi stratejileri ile Alzheimer hastalığını radikal olarak tedavi etmek henüz olası değildir [1,6,7]. Bununla beraber son yıllarda ortaya çıkan daha etkili maddelerle hastalığın semptomlarını iyileştirecek, ilerleyişini bir nebze yavaşlatacak, hastanın günlük aktivitelerini düzeltecek semptomatik tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Alzheimer hastalığının tedavisi bilişsel fonksiyonlara yönelik tedavi ve hastanın psikolojik semptomlarına yönelik tedavi olmak üzere iki başlıkta gözden geçirilebilir [6]. Bilişsel işlev bozukluğunun tedavisi için kullanılan etkin maddeler zayıflamış olan kolinerjik nörotransmisyonu güçlendirmek ve artmış olan glutaminerjik nörotransmisyonu zayıflatmak olmak üzere iki temel mekanizma ile etki göstermekte, bu amaçla en çok rivastigmin, donepezil ve memantin kullanılmaktadır. Ayrıca Alzheimer hastalarında görülen davranış değişiklikleri ve psikiyatrik belirtileri kontrol altına almak için antidepresan, antipsikotik ve sedatif/hipnotik ilaçlardan da yararlanılmaktadır [1,8]. Alzheimer hastalığı oluşumunun biyolojik mekanizmasının son derece karmaşık oluşu ve hastalığın nöropatolojisinde birçok faktörün yer alması Alzheimer hastalığı oluşumunun engellenmesi ve hastalığın seyrinin yavaşlatılması için değişik stratejilerin kullanılmasını zorunlu hale getirmiştir [9].

### **Kan Beyin Bariyeri (KBB)**

KBB; kan dolaşımı ve SSS arasındaki dinamik, fiziksel ve biyolojik bir bariyerdir [10]. Beyni istenmeyen moleküller ve patojenlerden koruyan, yüksek derecede seçici ve etkili bir duvar görevi görür ancak aynı zamanda terapötik ve diagnostik ajanların beyne taşınması için üstesinden gelmesi gereken en büyük engellerden biridir [11].

Paul Ehrlich tarafından 1885'te tanımlanmış olan ve vücuttaki en büyük yüzey alanı oluşturan (20 m<sup>2</sup>) kan beyin bariyeri, devamlı ve neredeyse geçilmez bir hücrel bariyer oluşturarak ksenobiyotiklerin ve endojen maddelerin geçişini düzenleyen ve sınırlayan sıkı kavşaklar ile karakterizedir. Ayrıca beyin mikrodamar hücrelerinde üretilen sıkı kavşak proteinleri ve adheran kavşak proteinleri, yüklü iyonların akışına direncin ölçüsü olan ve suda çözünen yüklü maddelerin paraselüler girişini kısıtlayan yüksek transendotelial elektriksel dirençten (1500-2000  $\Omega$ /m<sup>2</sup>) sorumludur [10,12]. Beyin homeostazının büyük bir kısmı, KBB'deki bu kavşaklar aracılığıyla içeri ve dışarı akış ile düzenlenir. KBB istenmeyen molekülleri aktif bir şekilde beyinden uzaklaştırma ve beyne girişlerini engelleme yeteneklerine sahiptir; gerekli besinlerin, uyarıcı moleküllerin ve immün hücrelerin beyin içerisine akışını düzenler [11].

KBB; endotelial hücreler, perisitler ve bazal membrandan oluşur. Periferik kapillerler ile karşılaştırıldıklarında beyin kapillerleri gözenekli olmamaları, pinositler ve mikrodamar endotelial hücreleri ile kaplı olmaları sayesinde daha sıkı bir yapıya sahiptirler. Sıkı kavşaklar, mikroçevrenin düzenlenmesi ve hücre farklılaşmasının kontrolünden sorumlu olan klaudinler gibi transmembran proteinlerden oluşur. Endotelial hücreleri saran astrosit koruması biyokimyasal destek sağlamanın yanı sıra büyüme faktörü ve inflamatuvar bileşenlerin üretiminde de rol alır. Perisitler ve bazal membran KBB'nin stabilitesine katkıda bulunur. Bu bariyer beyne bir homeostatik kendi kendini koruma mekanizması sağlarken aynı zamanda ilaç taşıma açısından aşılmaz bir engel oluşturarak nörolojik hastalıkların tanı ve tedavisini zorlaştırır [2,7].

KBB fiziksel bariyer olmanın yanı sıra, çeşitli reseptörler, iyon kanalları ve KBB'de eksprese edilen içeri/dışarı akış transport proteinlerinin ekspresyon ve fonksiyonlarını etkileyen seçici metabolizmaya dayalı bir bariyer de oluşturarak beyindeki ksenobiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik profillerini düzenler [12]. Endotelialda beyin metabolizması için gerekli besinler ve küçük moleküllerin taşınması için glukoz taşıyıcı (GLUT1) ve aminoasit taşıyıcı (LAT1) dahil olmak üzere çeşitli taşıyıcı proteinler eksprese edilir. Bunun yanında istenmeyen materyallerin beyne girişinin engellenmesi ve etkin bir şekilde dışarı taşınmasından sorumlu bir sınıf lipoprotein reseptörleri ile birlikte P-glikoprotein (P-gp), çoklu ilaç direnç proteini (MRP) ve ileri glikasyon son ürünleri için reseptörler (RAGE) gibi dışarı akışı sağlayan bazı taşıyıcılar eksprese edilir [11].

Dışarı akış pompaları, endotelialın her iki tarafında da bulunan, istenmeyen moleküllerin beyinden dışarı taşınması için eksprese edilen taşıyıcı proteinler ve reseptörlerdir. Kan kısmına moleküllerin geçişini engelleyebilirler ve molekülleri beyin kısmından etkin bir şekilde dışarı taşıyabilirler. Beyne ilaç geçişini artırmak amacıyla dışarı akış inhibitörleri kullanılarak ilaçların

dışarı akış pompaları ile bağlanma durumlarını sınırlandırmak beyindeki ilaç konsantrasyonunun artmasını sağlayacaktır [11]. En çok araştırılan taşıyıcı protein olan P-gp beyin kapillerinin luminal membranında eksprese edilir ve ksenobiyotikleri beyin dokusundan sistemik dolaşıma atan bir pompa olarak görev yaparak beyin parankimasına substrat girişini önemli ölçüde sınırlar ve önler. Diğer yandan organik anyon taşıyıcı polipeptit ailesi (OATP) ve organik anyon taşıyıcılar (OAT) substratların beyne taşınmasını sağladığı gibi dışarı atımına da neden olabilir [12].

Terapötik bileşenlerin beyne ulaşmak için pek çok membranı geçmesi gerekir. Ancak hemen hemen bütün yüksek molekül ağırlıklı ilaçlar (>400-600Da) ve düşük molekül ağırlıklı ilaçların %98'i KBB'yi geçemez [13]. İlaçların yağda çözünürlük ve molekül ağırlığı gibi fizikokimyasal özellikleri KBB'yi ne kadar geçeceğini belirler [2]. Sadece fizyolojik pH'da iyonize olmayan, lipofilik ve düşük molekül ağırlıklı (< 400 Da) ilaçlar KBB'yi difüzyon mekanizması ile geçerler [2,11]. Aminoasitler, nöropeptitler gibi diğer bileşenler ise KBB'yi geçebilmek için spesifik taşıyıcılara ihtiyaç duyarken peptit ve proteinler KBB'yi doyurulabilir bir transport sistemi ile geçerler. Geleneksel taşıma mekanizmalarındaki yetersizlik nedeniyle ilaç moleküllerinin KBB'yi geçebilmesi için KBB'nin osmotik olarak açılması ya da ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi gibi yeni stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır [2].

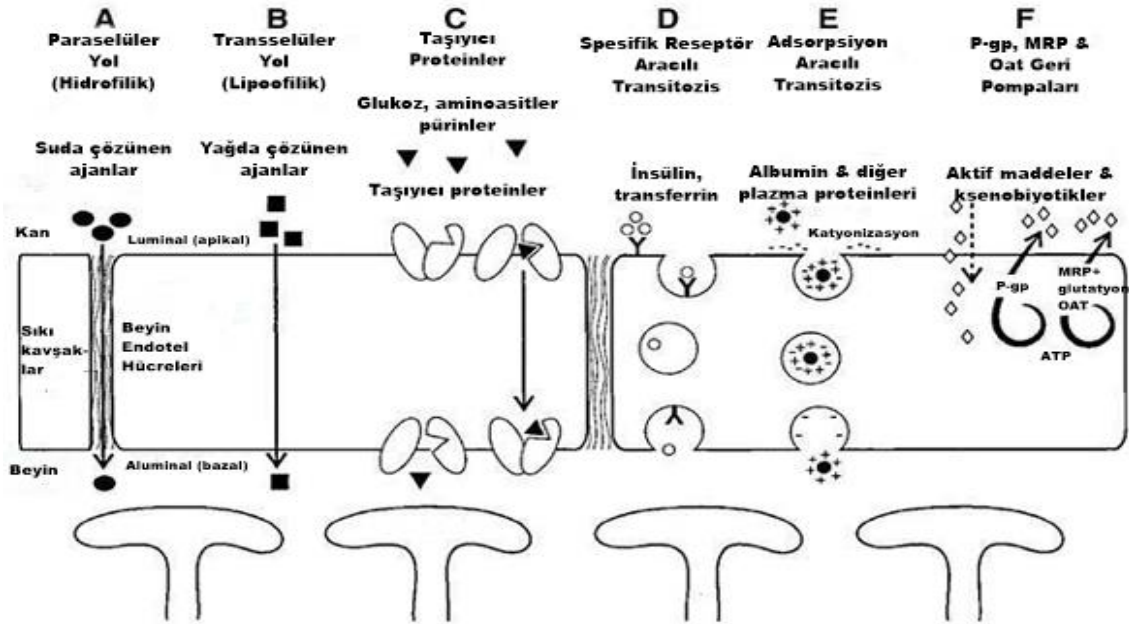
### **Kan Beyin Bariyerinden İlaç Geçiş Yolları**

Terapötik ya da diagnostik ajanların KBB'den etkili ve başarılı bir şekilde geçmesi için etkin maddenin molekül ağırlığı, yapısal konformasyonu, molekül yükü, lipofilikliği, konsantrasyon gradyanı, formülasyonda kullanılan polimer, hücrel proteinlere afinitesi, dokunun patofizyolojik durumu ve etkin madde ya da dozaj formunun reseptörlere afinitesi gibi pek çok faktör göz önünde bulundurulmalıdır [2].

Günümüze kadar birçok araştırmacı moleküllerin KBB'yi aşabilmesi için çok farklı yaklaşımlar denemiştir [10]. Yapılan bu çalışmalar; direkt intrakraniyal, intraserebral ya da intraventriküler infüzyon ya da depo formülasyonların intraventriküler implantasyonu gibi KBB'yi atlayan girişimsel teknikler, KBB permeabilitesinin osmotik açılma gibi yöntemlerle geçici olarak artırılması, ilaçların kimyasal modifikasyonu, ilaç moleküllerinin permeabilitesini artıracak *in siliko* teknikler, ilaç taşıyıcı nanoboyutlu sistemlerin kullanımı, KBB'yi geçemeyen bir molekül KBB'yi geçebilen bir molekülle birleştirme yoluyla gerçekleştirilen truva atı tekniği ve intranazal yol gibi KBB'yi atlayacak alternatif uygulama yollarının kullanımı olarak sıralanabilir [7-14].

En ümit vaat edici strateji ise KBB hücreleri ile moleküler seviyede etkileşecek, bariyerin normal fonksiyonları ile girişim yapmadan var olan fizyolojik transport mekanizmalarını kullanan ilaç taşıyıcı nanosistemlerin kullanımınıdır. Reseptör ve adsorptivite aracılı transitozlar kandan beyne ilaç geçişini sağlayacak en iyi mekanizmalardır. Nanosistemlerin bu mekanizmalarla KBB'den geçişini sağlayabilmek için KBB'ye hedeflendirmek amacıyla fonksiyonelleştirilmeleri, kanda kalış sürelerinin uzatılması, retiküloendotelial sistemden kaçabilmeleri, toksik olmamaları, biyoparçalanır ve biyouyumlu olmaları ve immünolojik olmamaları gerekmektedir [10].

Nanosistemlerin KBB'ye penetrasyonu ve ilaçların permeabilitesinin artırılmasıyla beyne geçişi; nanosistemlerin beyin kan damarlarında artan alıkonması ve kapiller duvarlarında adsorpsiyon nedeniyle oluşan konsantrasyon gradyanından dolayı artan transport, yüzeylerinde kaplanmış sürfaktanlar ile endotelial hücre membranı lipitlerinin çözünürleştirilmeleriyle membranın akışkanlaştırılması sayesinde ilaç permeabilitesinin artırılması, endotelial hücreler arası sıkı kavşakların nanosistemler aracılığıyla açılması, endotelial hücreler tarafından endositozu ve hücre içerisinde ilaç salımı, endotelial hücre tabakasından transitozu, polisorbata 80 ile kaplama gibi yöntemlerle özellikle P-gp gibi dışarı atım sistemlerinin inhibisyonu gibi mekanizmalarla sağlanabilir [2,15,16].



**Şekil 1:** Kan Beyin Bariyerini Geçmek için Olası Yolların Şematik Özeti [17]

İlaçların KBB'den transport mekanizmaları aşağıdaki gibi tanımlanır [7, 12, 13, 17] (Şekil 1);

- Paraselüler yol
- İlacın moleküler büyüklüğü ve lipofilikliğine dayalı ve konsantrasyon gradyanına bağlı olarak gerçekleşen pasif transport-Transselüler yol
- Aktif ve pasif prosesleri içeren, glukoz, aminoasitler, nükleositler gibi maddelerin taşınmasında görülen taşıyıcı aracılı transport
- Ökaryotik hücrelerde makromoleküllerin seçici alımı için aktif transport prosesi olan, insülin ve albümin gibi endojen peptitlerin alımında görülen reseptör aracılı endositoz
- Pozitif yüklü nanomateryal ve beyin endotelindeki negatif yüklü bölgeler arasındaki elektrostatik etkileşimlerden kaynaklanan adsorptivite aracılı transport

### *Paraselüler Yollar*

Suda çözünebilen moleküllerin hücreler arası yollardan sıkı kavşaklar aracılığı ile serbest difüzyonuna dayanan bir mekanizmadır. Ancak etkin maddelerin sadece uygun molekül büyüklüğüne ve suda çözünürlüğe sahip küçük bir grubu sıkı kavşaklar aracılığıyla beyne geçebilirken daha büyük moleküller için bu yolun kullanılması endotelial hücreler arasındaki sıkı kavşaklarda kısa süreli ve geri dönüşlü açıklıkların oluşturulmasına dayanmaktadır. Bu da biyolojik, kimyasal ve fiziksel yöntemlerle başarılabilir. Ancak bu yöntemler seçici olmamaları, sıkı kavşakların açık olmasının KBB bütünlüğüne zarar vermesi ve bu nedenle çoğu çözünmüş maddenin kandan beyne difüzyonunun artmasına neden olmaları nedeniyle, Alzheimer hastalığı tedavisi gibi uzun süreli tedavi için uygun değildir [11].

### *Transselüler Yol - Pasif Transport*

Pasif transport, enerji gerektirmeyen, moleküllerin hücrel membranlardan konsantrasyon gradyanına bağlı olarak elektrokimyasal gradyanı düşüren geçiştir. Konsantrasyon gradyanının yanı sıra KBB'yi geçecek maddenin ya da taşıyıcı sistemin lipofilikliği, molekül ağırlığı, yükü ve hidrojen bağlama kapasitesi gibi yapısal ve fizikokimyasal özellikleri de pasif transportu etkiler [11, 12, 14]. Sadece alkoller ve steroid hormonalar gibi hücre zarında çözünebilen, nötr ve <400 Da moleküller pasif transportla geçebilir [11, 12].

### *Taşıyıcı Protein Aracılı Transport*

İlaçların sıkı kavşaklar aracılığıyla hücreler arasından geçmesinden başka, moleküller KBB'yi oluşturan endotelial hücreler aracılığıyla da beyne geçebilir [11].

Taşıyıcı aracılı transportta zayıf permeasyon gösteren çözünen maddelerin hareketi proteinlerle sağlanır ve ikiye ayrılır: çözünen maddelerin konsantrasyon gradyanına bağlı olarak taşıyıcı aracılı gerçekleşen kolaylaştırılmış difüzyonu ve moleküllerin elektrokimyasal gradyanın tersine taşındığı enerji gerektiren aktif transport [12].

### *Transitoz*

Transitoz, KBB'nin luminal tarafında endositoz ile başlar. Burada hücre membranındaki reseptörlerle ya da elektrostatik etkileşimler, ilaç ve moleküllerin veziküle alınmasına ve daha sonra beyin endotelial hücre sitoplazması aracılığıyla gidip gelmesine neden olur. Etkin madde moleküllerinin veziküllere alınması, molekülü endojen enzimlerden korur. Bunu takiben, molekülün KBB'nin alüminal tarafında ekzositoza maruz kalması gerekmektedir [11].

### 1- Reseptör Aracılı Transsitoz (RAT)

Moleküler biyolojideki son gelişmeler, KBB'de eksprese edilen reseptörlere ligandların bağlanmasının beyne seçici hedefleme için uygulanabilir bir yol olduğunu açıklığa kavuşturmuştur. Reseptör aracılı endositoz KBB permeasyonunu artırması ve özgünlüğü nedeniyle ilaç taşıyıcı sistemlerin beyne seçici hedeflemesi için büyük bir potansiyele sahiptir [12]. RAT, taşıyıcı sistemler aracılığıyla beyne hedeflendirme sağlamanın yanı sıra etkin maddeyi çoklu ilaç dışarı atım pompalarından koruması nedeniyle de Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için ümit vaat edici bir strateji olarak görülür [13]. Nanosistemlerin vasküler endotelial büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, insülin, albümin, transferrin, Angiopep-2 gibi KBB taşıyıcıları ile yüzey modifikasyonu ve konjugasyonu ile fonksiyonelleştirilmesi nanosistemlerin kinetiklerini önemli ölçüde geliştirir [7]. Ancak yüksek afinite her zaman yüksek etkili transitozu garantilemez [11].

RAT, KBB hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen reseptörlerin varlığına dayanan ve fonksiyonelleştirilmiş nanosistemlerin seçici olarak KBB'den geçişini sağlayan fizyolojik bir mekanizmadır. İnsülin, transferin ve apolipoprotein E KBB'yi bu mekanizma ile geçen ve nanosistemlerin fonksiyonelleştirilmesi için de sıkça kullanılan proteinlerdir. Ayrıca belirli monoklonal antikorlar (MoAb) da bu mekanizma ile KBB'yi geçer. Örneğin OX26, 8d3 ve R17217 MoAb'ları transferrin reseptörüne bağlanır [10].

Alzheimer hastalığı patolojisi ile ilgili reseptörlerin çeşitli örnekleri aşağıda verilmiştir:

*Transferrin Reseptörü (TfR)*: TfR, demir bağlı transferrinlerin KBB de dahil vücuttaki çeşitli doku bariyerlerinden taşınmasından sorumludur [11]. Transferrin reseptörü yoğunluğu Alzheimer



hastalarında özellikle beyin kapiller endotelyumunda artar [13]. Bu da transferrin reseptörünü Alzheimer hastalığında etkin maddelerin reseptör aracılı taşınması için uygun bir aday yapmaktadır. Bu reseptör yapılan çalışmalarda reseptör aracılı transitoz için kullanılmış başlıca hedeflerdir [11].

Transferrin reseptörlerinin dolaşımında doğal transferrin tarafından doyurulması ve transferrin ile hedeflendirilmiş ilaçların reseptörle etkileşebilmek için vücutta bulunan doğal transferrin ile yarışması gerekliliği nedeniyle transferrinin tek başına bir ligand olarak kullanımı uygun değildir. Bunun üstesinden gelmek için doğal transferrinlerin bağlanmasını engellemeyecek monoklonal antikolar ve diğer peptitler taşıyıcı sistemlere konjuge edilerek TfR' nin belli epitoplari aracılığı ile beyne hedeflendirilebilir [11,18].

Loureiro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KBB'den beyne istenen konsantrasyonda etkin madde taşınabilmesi için yüzeyi anti-transferrin reseptörü monoklonal antikoru (OX26) ve anti-amiloit  $\beta$  antikoru (DE2B4) ile fonksiyonelleştirilen ve peptit yapılı yeni bir etkin madde olan iA $\beta$ <sub>5</sub> yüklü PLGA nanopartikülleri geliştirilmiştir. Geliştirilen sistemin etkinliği ve toksisitesi, KBB modeli olarak domuz beyni kapiller endotelial hücreleri (PBCEC) kullanılarak değerlendirilmiş ve monoklonal antikolarla fonksiyonelleştirilmiş nanopartiküllerin beyne alımının fonksiyonelleştirilmemiş nanopartiküllere oranla arttığı gözlenmiştir [13].

*İnsülin Reseptörleri:* İnsülin reseptörleri beyinde glukoz homeostazını devam ettirmek için önemlidir. A $\beta$ 'nin da insülin reseptörlerine kolaylıkla bağlanabilmesi ve Alzheimer hastalarında amiloit ve insülinin insülin reseptörü için yarışması nedeniyle glukoz kullanımını azalır. Alzheimer hastaları ekstra glukoz azalmasından yararlanamayacağı için bu reseptör ideal bir aday olmayabilir [11].

*Lipoprotein Reseptörleri:* Lipoprotein reseptörleri beyinde temizleme ve sinyalden sorumlu olan reseptör proteinlerinin geniş bir sınıfıdır. Protein bağlı düşük dansiteli lipoprotein reseptörlerinin (LPR-1) baskılanmasının A $\beta$  moleküllerinin beyinden temizlenmesini azalttığı bilinmektedir. İlaç taşınması için dışarıdan gelen bir ligand ile rekabet, A $\beta$ 'nin beyinden temizlenmesini engelleyebilir ki bu durum Alzheimer hastalarında büyük olasılıkla zararlıdır. Diğer taraftan, bir başka düşük dansiteli lipoprotein, Apo E reseptörü kolesterolün beyin içine taşınmasından sorumludur ve bu yüzden KBB'ye permeasyonun artırılması için bir hedef olarak önerilmiştir [11].

A $\beta$  agregatlarının oluşumunun inhibe edilmesinin ya da oluşan agregatların destabilizasyonunun Alzheimer hastalığının tedavisi için bir strateji olmasından yola çıkarak Bana ve arkadaşları lipozomların insan beyin kapillerlerinden alımını sağlamak üzere Apo E16' nın reseptöre bağlanan bölgesinden türetilmiş modifiye bir peptit ve A $\beta$ ' ya yüksek afinite gösteren fosfatidik asitle

fonksiyonelleştirilmiş lipozomlar (mApoE-PA-LIP) formüle etmişlerdir. Geliştirilen bifonksiyonel lipozomların KBB'yi geçme yetenekleri hCMEC/D3 hücre hatları ile oluşturulan *in vitro* KBB modeli üzerinde radyoışaretili lipozomlarla inkübasyon sonucu elde edilen radyoaktivitenin ölçümü ile değerlendirilmiş, permeabilitenin  $2.5 \times 10^{-5}$  cm/dk ile sadece fosfatidik asit ile fonksiyonelleştirilmiş lipozomlardan yaklaşık 5 kat fazla olduğu görülmüştür. İntravenöz uygulama sonrası biyodağılım çalışmaları sağlıklı Balb/c fareler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Sakrifiye edilen farelerin beyin, kan, karaciğer, dalak ve böbrek dokularındaki radyoaktivite ölçüldüğünde beyindeki radyoaktivite mApoE-PA-LIP formülasyonunda PA-LIP formülasyonuna oranla daha fazla, beyin/kan radyoaktivite oranının da mApoE-PA-LIP için PA-LIP formülasyonundan 5 kat fazla olduğu gözlenmiştir. Geliştirilen mApoE-PA-LIP formülasyonlarının A $\beta_{42}$  agregasyonunu inhibe etme etkisi tioflavin testi, önceden oluşan agregatların destabilizasyonu etkisi ise tioflavin testi ve SDS-PAGE/Western Blot analizi ile değerlendirilmiş ve A $\beta_{42}$  agregatı oluşumunun inhibisyonu ve oluşmuş agregatların destabilizasyonu etkisinin kuvvetle zamana ve lipid konsantrasyonuna bağlı olduğu ve mApoE-PA-LIP formülasyonunun sadece fosfatidik asit ya da sadece mApoE ile fonksiyonelleştirilmiş lipozom formülasyonlarından daha etkili olduğu görülmüştür [19].

*Difteri Toksini Reseptörü (DTR):* Beyindeki Alzheimer hastalığı ile ilgili enflamasyon koşullarında DTR sayısının artması ve bu reseptörün beyin homeostazına gerekli endojen ligandlara sahip olmaması nedeniyle Alzheimer hastalığında görüntüleme ve terapötik taşıma için faydalı bir hedef olabilir. Ancak difteri toksininin toksisitesi nedeniyle ilaç taşıma için uygun bir ligand değildir. İlaç taşınmasını geliştirmek için DTR hedeflemesi amacıyla difteri toksisinin toksik olmayan mutanları olan ve 1980'lerden beri aşı bileşimlerine giren CRM197 keşfedilmiştir [11]. CRM197 etkin bir transitozu başlatabilir ve toksik analogu difteri toksini kadar etkilidir [20].

*Nikotinik Asetilkolin Reseptörleri:* Nikotinik asetilkolin reseptörleri Kuduz Virüsü Glikoproteininin (RVG) hedefi olan 39 aminoasitten oluşan peptittir. RVG, nöronlar ve endotelial hücrelerdeki alfa-7 alt birimine bağlanır [11].

RNA interferans (RNAi), hastalığa sebep olan genlerin doğrudan değiştirilmesi yoluyla Alzheimer hastalığının tedavisi için umut vaat eden bir stratejidir. Klinik olarak başarılı bir RNAi uygulaması için güvenli ve etkili bir siRNA taşıyıcı sistem geliştirilmelidir. Beyne terapötik genlerin taşınması için daha önceleri viral vektörler gibi güvenlik sorunları olan ve immün cevap oluşturabilecek bir yol kullanılsa da yeni çalışmalar nükleik asit ile iyonik etkileşimler oluşturabilecek katyonik polimerler aracılığı ile viral olmayan gen taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi üzerinde yoğunlaştırılmıştır. Bu amaçla amiloit plak oluşumunda rol alan beta-sekretaz-1'e (BACE1)

hedeflendirilmek üzere poli(mannitol-ko-PEI) gen taşıyıcı (PGT) sistemler geliştirilmiş ve RVG fragmanı peptit yapılı ligand ile konjuge edilerek Alzheimer hastalığındaki tedavi etkinliği araştırılmıştır. 182,3 nm boyutundaki R-PEG-PMT/siRNA ve 200 nm boyutundaki PEG-PMT/siRNA kompleksleri 200 nm'den küçük olmaları ve PEG konjugasyonu sayesinde kazandıkları nötral yüzey yükü nedeniyle endositoz ile hücre içine alıma uygun bulunmuştur. R-PEG-PMT/siRNA komplekslerinin *in vitro* hedefleme etkinliği değişik hücre tiplerinin komplekslerle muamelesi sonrası gen susturma etkinlikleri ile değerlendirilmiş ve komplekslerin yüzeyindeki RVG modifikasyonunun Neuro2a ve SH-sy5y hücre hatlarında yaklaşık iki kat susturmaya neden olduğu görülmüştür. *In vitro* KBB permeabilite tayini bEnd.3 (fare beyin kapiller endotelial hücre hattı) ve B-23 (sıçan aseteritoma hücre hattı) hücre hatlarının birlikte kültürü ile oluşturulan *in vitro* KBB modelinde FITC işaretli komplekslerle elde edilen floresan yoğunluğunun ölçümü ile yapılmış ve görünür permeabilite katsayıları (Papp) değerlendirildiğinde R-PEG-PMT/siRNA kompleksinin permeabilitesinin PEG-PMT/siRNA kompleksinden 2,2 kat fazla olduğu görülmüştür. Buna dayanarak *in vitro* KBB modelinde osmotik olarak aktive olan PGT' nin kaveolar endositozu tetikleyerek reseptör aracılı transitozu artırdığı sonucuna varılmış, aynı zamanda geliştirilen modelde deney öncesi ve sonrası TEER (transendotelial elektriksel direnç) değerlerinin ölçümü ile komplekslerin KBB bütünlüğüne zarar verip vermediği araştırılarak deney öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. *In vivo* biyodağılım çalışmalarında ise komplekslerin farelere iv olarak uygulanmasından 4 saat sonra yapılan görüntülemelerde R-PEG-PMT/siRNA kompleksinin beyinde daha çok biriktiği görülmüştür. RVG ile konjuge edilmiş PGT'nin, RNAi terapötiklerinin beyne hedeflendirilmesi ve KBB'den reseptör aracılı transitozun sağlanması için iyi bir sistem olduğu görülmüştür [21].

## 2- Adsorptivite Aracılı Transsitoz (AAT)

Bir ligand ile endotelial hücrelerin luminal yüzeyi arasındaki elektrostatik etkileşimlere dayanır. Hücreye penetre olabilen peptitler ve katyonik proteinler nanosistemlerin yüzeyini dekore ederek KBB'yi geçmek için sıkça kullanılırlar [10].

İnsan serum albümini gibi doğal pozitif yüklü proteinler ve makromoleküller endotelial hücre membranındaki negatif yüklü mikro bölgeler ile elektrostatik etkileşimlerden dolayı KBB üzerinden transsitoz yapabilirler. Pozitif yüklü kısımlar sayesinde nanoboyutlu ilaç taşıyıcı sistemlerin yüzey alanlarının artması ile AAT KBB'den birçok etkin maddenin geçişini büyük ölçüde arttıracak potansiyele sahiptir. AAT endotelial hücre membranı ile seçici olmayan elektrostatik etkileşim ile başlar ve tek başına KBB'nin permeasyonunu artırmak için yüksek bir kapasiteye sahiptir. Buna

karşın AAT'nin düşük seçiciliği, bu ilaç taşıyıcı sistemin vücuttaki karaciğer ve böbrek gibi diğer dokularda da tutulumu artırarak beyindeki tutulumu azaltacaktır. Ancak PEG kaplı nanosistemlerin karaciğer tutulumunu azalttığı ve kan sirkülasyon zamanını arttırdığı bilinmektedir. Buna ek olarak, RAT ile AAT'nin kombine edilmesi ile Alzheimer hastalığını da içeren çeşitli rahatsızlıkların tedavi edilmesi için KBB üzerinden etkili, yüksek kapasiteye ve yüksek özgünlüğe sahip ilaç taşınması mümkün olabilir [11].

Çeşitli çalışmalar, pozitif zeta potansiyelleri ve pozitif kısımları ile çeşitli moleküllerin KBB'den permeasyonu artırabildiğini göstermiştir. Protamin, katyonik proteinler ve hücreye penetre olabilen proteinler (CPP) AAT'yi artırmak için kullanılmıştır. CPP'ler, hücre içine penetrasyonu artırma yeteneğine sahip çok yönlü bir sınıf kısa (30 aminoasit uzunluğundan daha az) proteindir [11].

Bunun dışında, pozitif bir yük içeren veya yüzey modifikasyonları ile pozitif yük kazanmış ilaç taşıyıcı sistemler büyük umut taşırlar. Genellikle fizyolojik pH gibi nötr ve asidik koşullarda bu grupların protonlanması nedeniyle amin grupları ön plana çıkan katyonik polimerlerin KBB'de permeasyonu artırdığı öne sürülmektedir. Çeşitli çalışmalar amin grupları içeren rastgele dağılmış polisakkaritlerden oluşan kitozan ile konjuge edilmiş nanopartiküllerin KBB'de tutulumu artırabildiğini ve bunu güvenli bir şekilde yaptığını göstermiştir. Kitozan bu nedenle Alzheimer hastalığını da içeren birçok hastalıkta nanopartiküler bir ilaç taşıyıcı olarak büyük ilgi görmüştür. Kitozanın amin grupları fizyolojik pH'da pozitif olarak protonlanarak hücre zarı ile etkileşir ve endozom için potansiyel uygun bir yüzey alanı oluşturur. Birçok grup, güvenli ve etkili bir polimerik taşıyıcı araç olduğu için kitozanı kullanmıştır. Ancak polikatyonik polimerlerin nekrotik ve apoptotik yolların dahil olduğu mekanizmalar nedeniyle sitotoksik olduğu bilinmektedir ve bu nedenle genellikle klinik uygulamalara uygun değildirler [11].

### **Nanosistemlerin Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Kullanımı**

Nörolojik hastalıkların girişimsel olmayan tedavileri, pek çok etkin madde ve biyoteknolojik ajanın anatomik ve biyokimyasal dinamik bariyerler KBB ve kan serebrospinal sıvı bariyerinden dolayı beyin parankimasına penetre olamayışı nedeniyle SSS'ye ulaşımı zor olduğu için sınırlıdır. Nanoteknolojideki son gelişmeler bu sorunun çözümü için umut vaat etmektedir. 1-100 nm boyutundaki nanomateriyaller fizikokimyasal özellikleri ve fonksiyonelleştirmeye olanak sağlamaları sayesinde KBB'yi geçme ve bu sorunun çözümü için potansiyel bir biyomedikal araç oluşturur. Etkin maddelerin SSS'ye taşınması için pek çok nanotaşıyıcı sistem çalışılmakta ve bu nanoyapılar *in vitro* ve *in vivo* modellerde endositoz ve/veya transitoz ile KBB'den taşınabilmektedir [10].

### Lipozomlar

Lipozomlar, sulu bir iç çekirdek etrafını saran bir veya daha fazla fosfolipit çift tabakadan oluşmuş küresel taşıyıcılardır. Lipozomlar, üretim süreçlerine ve fosfolipit bileşimine bağlı olarak uni-, oligo- veya çok tabakalı taşıyıcılar olarak adlandırılmaktadırlar ve farklı yüzey yüklerine (anyonik, kationik veya nötral) sahip olabilirler. Özgün özellikleri bu sistemleri ilaç taşınmasını hedeflemek ve kontrol etmek için ilgi çekici yapmıştır. Çünkü hem sulu çekirdek içerisinde hidrofilik etkin maddeleri hem de fosfolipit çift tabaka içerisinde hidrofobik molekülleri enkapsüle edebilirler. Bunun yanı sıra, canlı hücre membranlarının doğal bileşeni olan fosfolipitlerin varlığı nedeniyle düşük toksisiteye sahiptirler [22].

Esnek lipozomlar birtakım moleküllerin deri ve hücrel membranlara geçişini kolaylaştıran yüksek esnekliğe sahip karakteristik akışkan membranları ile geleneksel lipozomlardan ayrılır. Esnek lipozomlar fosfolipitler, lipozomun elastik özelliğini artıracak sürfaktan ya da küçük moleküler alkol ve sudan oluşmaktadır. Moleküllerin deri ve hücrel membranlara geçişini kolaylaştıran akışkan membranlara sahip olması nedeniyle esnek lipozomlar hidrofilik ilaçların taşınmasını artırabilecek potansiyel bir ilaç taşıyıcı olarak düşünülmüştür [23]. Li ve arkadaşları, galantamin yüklü esnek lipozomların intranasal uygulamaları sonrasında galantaminin farmakokinetik davranışı ve asetilkolinesteraz inhibisyonu üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla propilen glikol kullanarak modifiye ince film homojenizasyon yöntemi ile galantamin yüklü esnek lipozomlar hazırlamışlardır. Asetilkolinesteraz inhibisyonunu incelemek için enzim kaynağı olarak sıçan beyin homojenatları, sıçanların beyinde galantaminin farmakokinetik davranışlarını belirlemek için KBB'den transportun devamlı olarak izlenebildiği tek teknik olan serebral mikrodializ yöntemi ve esnek lipozomların sitotoksitesini değerlendirmek için sıçan feokromastoma PC-12 hücre dizisi kullanmışlardır. Yapılan çalışmalar sonucunda galantamin yüklü esnek lipozomların oral uygulama ile karşılaştırıldığında intranasal uygulaması ile asetilkolinesteraz inhibisyonu etkinliğinin büyük ölçüde arttığı,  $C_{max}$  ve  $AUC_{0 \rightarrow 10}$  değerlerinin oral uygulamalarına nazaran sırasıyla 3,52 ve 3,96 kat daha yüksek olduğu,  $T_{max}$  değerlerinin 15 saatten 0,75 saate kısaldığı, esnek lipozomların PC-12 hücre hattına toksik olmadığı ve galantaminin lipozomlara yüklendiğinde sitotoksitesinin azaldığı bulunmuştur. *In vivo* çalışmalarda ise esnek lipozomların intranasal uygulamadan sonra galantamini sıçan beyin dokusuna taşıyabildiği gözlemlenmiştir [23].

Zhen-Zhen Yang ve arkadaşları, rivastigminin beyindeki dağılımını ve farmakodinamiğini geliştirmek, intranasal uygulama ile yan etkilerini en aza indirmek amacıyla amonyum sülfat gradyan yükleme yöntemi kullanarak rivastigmin yüklü CPP ile modifiye edilmiş ve edilmemiş lipozomlar hazırlamışlardır. Kemirgen beyin mikrovasküler endotelial hücre modeli üzerinde bu lipozomların

KBB'yi geçişini, sıçanlarda ise biyodağılımlarını ve farmakodinamik etkilerini değerlendirmişlerdir. Sonuçlar, *in vitro* kemirgen beyin mikrovasküler endotel hücreleri modelinde CPP ile modifiye edilmiş lipozomların KBB üzerinden geçirgenliği artırabildiğini, intranasal uygulamadan sonra beyindeki ilaç dağılımını ve ilacın farmakodinamiğini artırdığını, eş zamanlı olarak hepatik ilk geçiş metabolizmasını ve gastrointestinal yan etkileri azalttığını göstermiştir [24].

#### *Polimerik Nanopartiküller*

Polimerik nanopartiküller yüzeylere adsorbe edilmiş veya bağlanmış, katı veya çözelti halinde yüklenmiş ilaçları içeren koloidal taşıyıcılardır. Bu ilaç taşıyıcı sistemler fizikokimyasal stabilite, biyoyumluluk, biyoparçalanabilirlik, düşük toksisite, düşük immünojenik cevap, uzatılmış ilaç salımı ve üretim kolaylığı gibi çeşitli avantajlar ortaya koymaktadır. Ancak etkili bir hücre tutulumu elde etmek için nanopartikül boyutu 100-200 nm'nin üzerinde olmamalıdır. Polimerik nanopartiküllerin hazırlanması için koaservasyon, nanopresipitasyon, emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi, emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi, iyonotropik jelasyon, süperkritik sıvı teknolojisi ve monomer polimerizasyonu gibi farklı yöntemler tanımlanmıştır. Jelatin, kitozan, PLGA kopolimer, polilaktik asit, poliglaktolik asit, polialkilsiyanoakrilat, polimetilmetakrilat ve polibütilsiyano akrilat gibi birçok polimer etkin maddeleri SSS'ye taşımak için nanopartiküllerin üretilmesinde kullanılmıştır [22].

Wilson ve arkadaşları, rivastigminin beyne hedeflendirilmesini sağlamak ve serbest ilaç uygulaması ile gözlenen yan etkileri azaltmak amacıyla emülsiyon polimerizasyon yöntemi ile poli(n-bütilsiyanoakrilat) (PnBCA) kullanarak rivastigmin yüklü PnBCA nanopartiküller hazırlamışlardır. Rivastigminin beyindeki tutulumunu ve buna bağlı olarak beyindeki rivastigmin konsantrasyonunu karşılaştırmak amacıyla rivastigmini Wistar sıçanlara serbest, nanopartiküllere yüklü ve %1 polisorbata 80 kaplı nanopartiküllere yüklü şekilde intravenöz (iv) olarak uygulamışlardır. Sonuçta, serbest rivastigmin ile karşılaştırıldığında %1 polisorbata 80 ile kaplı PnCBA nanopartiküllerin, rivastigminin beyinde tutulumunu önemli derecede artırdığını ve bu nanopartiküllere bağlandığında rivastigminin iv enjeksiyondan sonra beyindeki konsantrasyonunun 3,82 kat arttığını göstermişlerdir [25].

Joshi ve arkadaşları, rivastigminin salımının uzatılması ve beyne hedeflendirilmesi için nanopresipitasyon yöntemi ile PLGA ve emülsiyon polimerizasyon yöntemi ile PnBCA nanopartiküller hazırlamışlardır. Nanopartiküllerin skopolamin ile indüklenmiş amnezik farelerdeki hafıza gelişimi üzerindeki etkisi Morris Water Maze Testi ile değerlendirilmiş, rivastigmin çözeltileri

ile karşılaştırıldığında PLGA ve PBCA nanopartiküllerle hafıza kaybının geri kazanımının serbest etkin maddeye göre daha hızlı olduğunu kanıtlamıştır [26].

Nagpal ve arkadaşları, rivastigminin terapötik potansiyelini ve güvenlik profilini artırmak amacıyla polimer olarak kitozan kullanarak modifiye iyonotropik jelasyon yöntemi ile Tween 80 kaplı rivastigmin yüklü kitozan nanopartiküller hazırlamışlardır. Hazırlanan nanopartiküllerin farelerdeki skopolamin ile indüklenmiş hafıza kaybının geri kazanılması üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. İv olarak uygulanan serbest rivastigmin ile Tween 80 kaplı rivastigmin yüklü kitozan nanopartiküllerini karşılaştırdıklarında, Tween 80 kaplı rivastigmin yüklü kitozan nanopartiküllerinin farelerdeki skopolamin ile indüklenmiş hafıza kaybını önemli ölçüde tersine çevirdiğini bulmuşlardır [27].

### *Miseller*

Miseller 5 nm'den 100 nm'ye uzanan partikül boyutu ile hidrofobik çekirdek ve hidrofilik kabuğa sahip kolloidal dispersiyonlarıdır. Bu yüzden, hidrofobik ve hidrofilik moleküller için ilaç taşıyıcı olarak kullanılabilirler. Miseller; polimerler, fosfolipidler veya her ikisinin karışımı tarafından oluşturulabilir. İlaç taşıyıcı olarak uygulanmasındaki bazı sınırlamalara rağmen (örneğin; toksisite, klinik kullanım için onaylanmış polimer sayısının sınırlı olması) polimerik miseller çok araştırılmış, ancak fosfolipit bazlı miseller daha az toksik olarak gösterilmiştir. Çünkü lipit kullanımı FDA tarafından farmasötik kullanım için güvenli olarak onaylanmıştır. Misellerin küçük boyutları polimerik nanopartiküllerin aksine mononükleer fagositik sistem tarafından eliminasyondan kaçış sağlayarak uzun bir kan sirkülasyon zamanına izin verir. Miseller sistemler yukarıda bahsedilen sakıncaları nedeniyle Alzheimer hastalığı tedavisi için yaygın olarak kullanılamamaktadır [22].

C. Scialabba ve arkadaşları, hidrofilik bir  $\alpha$ - $\beta$ -poli(N-2-hidroksietil)-D,L-aspartamid omurga ve hidrofobik skualenil-C17 kısımlar içeren polisorbitat 80 bağlı amfifilik kopolimer bazlı miseller sentezleyip bu misellere rivastigmin yüklemişlerdir. Rivastigmin yüklü olan ve olmayan misellerin nöronal hücre dizileri üzerinde sitotoksik etkileri, stabilitesini ve fare nöroblastoma hücrelerine penetrasyon yeteneğini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak misellerin nöronal hücre dizileri üzerinde bir sitotoksositeye sahip olmadığını, serbest ilaçla karşılaştırıldığında rivastigmin yüklü misellerin nöroblastoma hücrelerine tutulumu kolaylaştırdığını ve miseller ilaç taşıyıcı sistemin ilaç bozunmasını etkili bir şekilde durdurabileceğini bulmuşlardır [28].

### **Alzheimer Hastalığının Teşhisinde Nanosistemler**

Nanoteknoloji bazlı sistemler SSS fonksiyonları ve hastalıkların görüntüleme etkinliğinin geliştirilmesi için dikkat çekmektedir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) radyo işaretli amiloit ligandlarının uygulanması aracılığıyla Alzheimer hastalığının patofizyolojik durumunun anlaşılması için kullanılmaktadır. Demir, gadolinum ve mangan sıkça çalışılan kontrast ajanlardır. Süperparamagnetik demir oksit nanopartikülleri ise geniş yüzey alanları, magnetik özellikleri, düşük toksisite ve kristalin demiroksit çekirdeğin polimerlerle kaplanması ile elde ettikleri biyouyumlulukları nedeniyle ilgi çekmektedirler [29].

### **Nanosistemlerin Nörotoksitesisi ve Güvenilirliği**

Nanoteknoloji alanındaki gelişmeler beraberinde nano boyutlu sistemler aracılı toksisite ve yan etki konularını da gündeme getirmiştir. Özellikle partikül boyutu, partikül şekli ve yüzey özellikleri partiküllerin farmakokinetiği ve biyodağılımlarını etkiler. Terapötik bakış açısıyla yarar-risk oranı ve bunun doz ve dozlama sıklığı ile ilişkisi göz önüne alınmalıdır. Sitotoksitesite açısından ise polimerik nanopartiküllerin bazı bileşenleri ve nanoyapılar beyin endotel hücrelerinin luminal yüzeyinde eksprese edilen P-gp dışarı akım pompalarının fonksiyonlarını inhibe edebilmektedir. Bu SSS'deki hemostatik araçların transportunu etkileyebilir ya da değiştirebilir. Ayrıca hücre içine alınan nano boyutlu sistemler yapılarına ve hücre içi yolculuklarına bağlı olmak üzere farklı yollarla nekrotik ya da apoptotik hücre ölümünü tetikleyebilirler. Polimerler gen ekspresyonunu değiştirebilirler ve bu durum beyin kapiller endotel hücrelerine polipeksler ve polikasyonik yapılarla nükleik asit taşınması açısından ciddi sorunlar oluşturabilir. Polimerler ve kısmen parçalanmış olan nanopartikül bileşenleri çift zincirli RNA ve mikroRNA gibi endojen nükleik asitlere bağlanarak normal hücresel prosesleri etkileyip hedef dışı etkileri tetikleyebilir [30].

Nanotaşıyıcıların KBB'nin bariyer fonksiyonunu aşarak SSS'ye geçmesi terapötik ajanların SSS'ye etkili bir şekilde geçişine imkan yaratırken aynı zamanda etkin maddelere ve nanomateryallere uzun süreli maruziyet nedeniyle SSS'de toksisiteye de sebep olabilir [12].

### **SONUÇ**

Alzheimer hastalığı dünyada yaklaşık 46 milyon kişiyi etkileyen bir hastalıktır ve ilerleyen süreçte bu sayının artacağı tahmin edilmektedir [31]. Alzheimer hastalığı tedavisi KBB'nin varlığı nedeniyle semptomatik tedavi ile sınırlıdır. Nanoteknoloji ise Alzheimer hastalığı gibi SSS hastalıklarının tedavisi için yeni bir umut ışığı oluşturmaktadır. Son yıllarda geliştirilen polimerik



nanopartiküller, lipozomlar, miseller gibi nanoteknolojiye dayalı ilaç taşıyıcı sistemler sayesinde etkin maddeler beyne etkin bir şekilde hedeflenebilmekte, beyne istenen konsantrasyonda ilaç taşıyıcı ilacın beyne geçişi sağlanabilmekte ve istenilen süre boyunca sabit hızda etkin madde salımı elde edilebilmektedir. Bu nedenle gelecekte nanoteknolojiye dayalı ilaç taşıyıcı sistemlerin Alzheimer hastalığı tedavisinde klinik cevabı geliştireceği ve hastaların yaşam kalitesini artıracığı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Cobarrubia ER, Alzheimer's Disease and Nanotechnology, (Son Erişim tarihi: 01.09.2016), <http://web.eng.fiu.edu/~vlassov/EEE-5425/Cobarrubia-AD.pdf> , (2013).
2. Sahni, J.K., Doggui, S., Ali, J., Baboota, S., Dao, L., Ramassamy, C. (2011). Neurotherapeutic applications of nanoparticles in Alzheimer's disease. *Journal of Controlled Release*, 152(2), 208-231.
3. Mirsadeghi, S., Dinarvand, R. (2015). Can nanoparticles be beneficial for the early detection and treatment of Alzheimer disease. *Journal of Medical Hypotheses and Ideas*, 9(2), 86-87.
4. Kaushik, A., Jayant, R.D., Tiwari, S., Vashist, A., Nair, M. (2016). Nano-biosensors to detect beta-amyloid for Alzheimer's disease management. *Biosensors and Bioelectronics*, 80, 273-287.
5. International AsD, World Alzheimer Report 2015, (2015).
6. Selekler, K. (2010). Alois Alzheimer ve Alzheimer hastalığı. *Türk Geriatri Dergisi*, 13, 9-14.
7. Kanwar, J.R., Sun, X., Punj, V., Sriramoju, B., Mohan, R.R., Zhou, S.F., Chauhan, A., Kanwar, R.K. (2012). Nanoparticles in the treatment and diagnosis of neurological disorders: untamed dragon with fire power to heal. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 8(4), 399-414.
8. Özkay, Ü.D., Öztürk, Y., Can, Ö.D. (2011). Yaşlanan dünyanın hastalığı: Alzheimer hastalığı. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 18(1), 35-42.
9. Baysal, İ. (2012). Selektif MAO-B İnhibitörü Selejilin Yüklü PLGA-b-PEG Nanopartiküllerin Hazırlanması ve Beta Amiloid Fibrillerle Etkileşiminin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin Nanoteknoloji ve Nanotıp Anabilim Dalı İçin Öngördüğü Yüksek Lisans Tezi.

10. Re, F., Gregori, M., Masserini, M. (2012). Nanotechnology for neurodegenerative disorders. *Maturitas*, 73(1), 45-51.
11. Robinson, M., Yasie-Lee, B., Leonenko, Z. (2015). Drugs and drug delivery systems targeting amyloid- $\beta$  in Alzheimer's disease. *AIMS Molecular Science*, 2(3), 332-358.
12. Wong, H.L., Wu, X.Y., Bendayan, R. (2012). Nanotechnological advances for the delivery of CNS therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(7), 686-700.
13. Loureiro, J.A., Gomes, B., Fricker, G., Coelho, M.A.N., Rocha, S., Pereira, M.C. (2016). Cellular uptake of PLGA nanoparticles targeted with anti-amyloid and anti-transferrin receptor antibodies for Alzheimer's disease treatment. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 145, 8-13.
14. Wohlfart, S., Gelperina, S., Kreuter, J. (2012). Transport of drugs across the blood-brain barrier by nanoparticles. *Journal of Controlled Release*, 161(2), 264-273.
15. Modi, G., Pillay, V., Choonara, Y.E., Ndesendo, V.M.K., du Toit, L.C., Naidoo, D. (2009). Nanotechnological applications for the treatment of neurodegenerative disorders. *Progress in Neurobiology*, 88(4), 272-285.
16. Kreuter, J. (2014). Drug delivery to the central nervous system by polymeric nanoparticles: what do we know?. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 71, 2-14.
17. Şengel-Türk, C.T., Hasçıçek, C., Gönül, N. (2007). Beyne ilaç hedeflendirilmesinde nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemler. *Journal of Neurological Sciences*, 24(3), 254-263.
18. Doğan, S.S., Çaban, S., Çapan, Y. (2013). Beyine ilaç hedeflendirme stratejileri. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 33(2), 231-250.
19. Bana, L., Minniti, S., Salvati, E., Sesana, S., Zambelli, V., Cagnotto, A., Orlando, A., Cazzaniga, E., Zwart, R., Scheper, W., Masserini, M., Re, F. (2014). Liposomes bi-functionalized with phosphatidic acid and an ApoE-derived peptide affect Abeta aggregation features and cross the blood-brain-barrier: implications for therapy of Alzheimer disease. *Nanomedicine*, 10(7), 1583-1590.
20. Georgieva, J.V., Hoekstra, D., Zuhorn, I.S. (2014). Smuggling drugs into the brain: An overview of ligands targeting transcytosis for drug delivery across the blood-brain barrier. *Pharmaceutics*, 6(4), 557-583.

21. Park, T.-E., Singh, B., Li, H., Lee, J.-Y., Kang, S.-K., Choi, Y.-J., Cho, C.-S. (2015). Enhanced BBB permeability of osmotically active poly(mannitol-co-PEI) modified with rabies virus glycoprotein via selective stimulation of caveolar endocytosis for RNAi therapeutics in Alzheimer's disease. *Biomaterials*, 38, 61-71.
22. Silva, A.C., González-Mira, E., Lobo, J.M.S., Amaral, M.H. (2013). Current progresses on nanodelivery systems for the treatment of neuropsychiatric diseases: Alzheimer's and schizophrenia. *Current Pharmaceutical Design*, 19(41), 7185-7195.
23. Li, W., Zhou, Y., Zhao, N., Hao, B., Wang, X., Kong, P. (2012). Pharmacokinetic behavior and efficiency of acetylcholinesterase inhibition in rat brain after intranasal administration of galanthamine hydrobromide loaded flexible liposomes. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 34(2), 272-279.
24. Yang, Z.-Z., Zhang, Y.-Q., Wang, Z.-Z., Wu, K., Lou, J.-N., Qi, X.-R. (2013). Enhanced brain distribution and pharmacodynamics of rivastigmine by liposomes following intranasal administration. *International Journal of Pharmaceutics*, 452(1-2), 344-354.
25. Wilson, B., Samanta, M.K., Santhi, K., Kumar, K.P.S., Paramakrishnan, N., Suresh, B. (2008). Poly(n-butylcyanoacrylate) nanoparticles coated with polysorbate 80 for the targeted delivery of rivastigmine into the brain to treat Alzheimer's disease. *Brain Research*, 1200, 159-168.
26. Joshi, S.A., Chavhan, S.S., Sawant, K.K. (2010). Rivastigmine-loaded PLGA and PBCA nanoparticles: preparation, optimization, characterization, in vitro and pharmacodynamic studies. *European Journal of Pharmaceutical Biopharmaceutics*, 76(2), 189-199.
27. Nagpal, K., Singh, S.K., Mishra, D.N. (2013). Optimization of brain targeted chitosan nanoparticles of Rivastigmine for improved efficacy and safety. *International Journal of Biological Macromolecules*, 59, 72-83.
28. Scialabba, C., Rocco, F., Licciardi, M., Pitarresi, G., Ceruti, M., Giammona, G. (2012). Amphiphilic polyaspartamide copolymer-based micelles for rivastigmine delivery to neuronal cells. *Drug Delivery*, 19(6), 307-316.
29. Gendelman, H.E., Anantharam, V., Bronich, T., Ghaisas, S., Jin, H., Kanthasamy, A.G., Liu, X., McMillan, J., Mosley, R.L., Narasimhan, B., Mallapragada, S.K. (2015). Nanoneuromedicines for degenerative, inflammatory, and infectious nervous system diseases. *Nanomedicine*, 11(3), 751-767.

30. Brambilla, D., Le Droumaguet, B., Nicolas, J., Hashemi, S.H., Wu, L.-P., Moghimi, S.M., Couvreur, P., Andrieux, K. (2011). Nanotechnologies for Alzheimer's disease: diagnosis, therapy, and safety issues. *Nanomedicine*, 7(5), 521-540.
31. Fonseca-Santos, B., Gremião, M.P., Chorilli, M. (2015). Nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of Alzheimer's disease. *International Journal of Nanomedicine*, 10, 4981-5003.