

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerinin Alzheimer Hastalığında Kullanım Potansiyeli: Avantaj ve Dezavantajları: Geleneksel Derleme

Treatment Potential of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Alzheimer's Disease: Pros and Con: Traditional Review

^{ID} Cemre BAŞOL^a, ^{ID} Zeliha KERRY^b, ^{ID} Günay YETİK ANACAK^b

^aDüzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Düzce, Türkiye

^bEge Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, İzmir, Türkiye

ÖZET Alzheimer, bilişsel fonksiyonlarda kayıplara neden olan nörodegeneratif bir hastalıktır. Alzheimer'ın patogeneğinde toksik amiloid-beta (A β) peptid birikimi, tau proteinlerinin hiperfosforilasyonu ve asetilkolin seviyelerindeki azalma yatmaktadır. Bu kapsamda, kolines-teraz inhibitörleri ve N-metil-D-aspartat antagonistleri ileri Alzheimer tedavisinde kullanılmaktadırlar. Ancak yine de ileri veya orta düzeydeki Alzheimer'da daha etkin tedavilerin bulunmasına ihtiyaç vardır. Bu nedenle bilim insanları, Alzheimer'ın patolojisindeki moleküler yolları ve bu süreçleri etkileyebilecek ilaçları araştırmaktadırlar. Alzheimer'da anjiyotensin dönüştürücü enzim [angiotensin converting enzyme (ACE)] inhibitörlerinin kullanımına yönelik çelişkili çalışmalar mevcuttur. İn vitro çalışmalar, ACE'nin P maddesi seviyesini ve peroksi-zom proliferatör aktive reseptör-gama aktivitesini azaltarak, A β yıkımını azaltabileceğini göstermiştir. Ayrıca ACE'nin asetilkolin salınım inhibisyonunu ve A β birikimini artırdığı kanıtlanmıştır. Bu kapsamda, ACE inhibitörlerinin Alzheimer prognozunu azalttığını gösteren klinik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların tersine, ACE inhibitörlerinin Alzheimer'da demans riskini artırdığına yönelik klinik bulgular da vardır. ACE'nin aynı zamanda N terminal bölgesi ile A β birikimini direkt azalttığının gösterilmiş olması bu paradoksu açıklayabilir. Dolayısıyla ACE inhibitörleri, Alzheimer tedavisinde A β birikimini direkt artırarak düşman, ancak "downstream" mekanizmalar üzerinden etki göstererek dost bir yaklaşım ortaya koyabilir. Bütün bu veriler göz önüne alındığında, Alzheimer tedavisi için santral sinir sistemine gire-bilen ve N terminal bölgesini değil, C terminal bölgesini inhibe eden ACE inhibitörlerinin geliştirilmesi umut verici bir hedef olabilir. Bu derlemede, ACE inhibitörlerinin Alzheimer gelişimindeki olumlu ve olumsuz rolleri, mekanizmaları, santral etkili ve aktif bölge seçici ACE inhibitörlerinin ayrımı incelenmiştir.

ABSTRACT Alzheimer's is a neurodegenerative disease that can lead on loss of cognitive functions. Alzheimer's pathology includes toxic amyloid-beta (A β) peptide accumulation, hyperphosphorylation of tau proteins, and acetylcholine levels reduction. In this context, cholinesterase inhibitors and N-methyl-D-aspartate antagonists are used in the treatment of advanced Alzheimer's. However, there is still a need for more effective treatments for advanced or moderate Alzheimer's. Therefore, scientists are investigating the molecular pathways involved in Alzheimer's pathology and the drugs that may affect these processes. Conflicting studies are available intended for angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors usage in Alzheimer's. In vitro studies have shown that ACE can reduce A β destruction by reducing substance P levels and peroxisome proliferatör receptor-gamma activity. Also, it has been proven to ACE increases acetylcholine release inhibition and A β accumulation. In this context, there are clinical studies have shown that ACE inhibitors decrease Alzheimer's prognosis. On the contrary to these studies, there are also clinical findings suggesting that ACE inhibitors increase dementia in Alzheimer's. Recent studies have shown that ACE also reduces A β accumulation directly by N-terminal may explain this paradox. Therefore, ACE inhibitors can reveal a hostile approach by direct increasing A β accumulation, or friendly approach by acting through downstream mechanisms. Given these datas, development of ACE inhibitors that can enter the central nervous system and inhibit C-terminal, but not N-terminal, may be promising target for Alzheimer's treatment. In this review, the positive-negative roles and mechanisms of ACE inhibitors in Alzheimer's development, separation of centrally acting and active site selective ACE inhibitors are examined.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı;
anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri;
santral sinir sistemi;
aktif bölge seçici inhibitörler

Keywords: Alzheimer's disease;
angiotensin converting enzyme inhibitors;
central nervous system;
active site selective inhibitors

Correspondence: Günay YETİK ANACAK

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, İzmir, Türkiye

E-mail: gunayyetik@gmail.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 24 Nov 2021

Received in revised form: 11 Mar 2022

Accepted: 17 Mar 2022

Available online: 31 Mar 2022

2630-5569 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



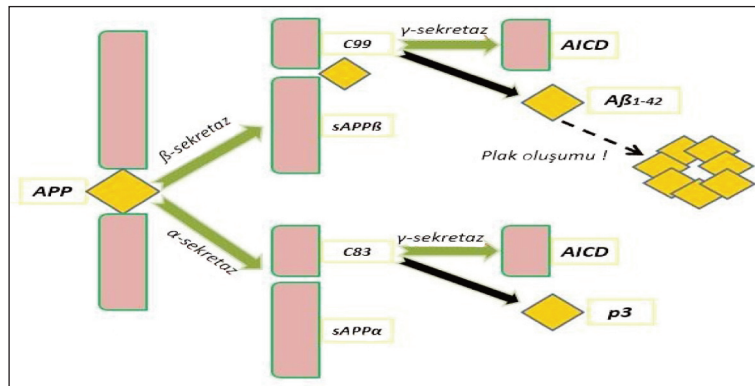
ALZHEİMER HASTALIĞI

Alzheimer hastalığı; Alman nöropatolog Alois Alzheimer tarafından tanımlanan, yaşa ve genetik faktörlere bağlı nörodejeneratif bir hastalıktır.¹ Genellikle 65 yaş üzeri kişilerde gözlenen Alzheimer; hafızayı etkileyen, davranışsal fonksiyon bozukluğuna sebep olan, sürekli ilerleme gösteren bir hastalıktır.² Alzheimer hastalığı, beyin normal fonksiyonunun bozulması veya bilişsel fonksiyonların kaybı olarak nitelendirilmektedir. 2000 yılında, hastalığın dünya çapında 25 milyon kişide mevcut olduğu gösterilmiştir. 2050 yılında bu sayının 114 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir.³ Yaş faktörü başta olmak üzere cinsiyet, beslenme, ailenin demans geçmişi, depresyon, alkol ve sigara kullanımı, geçirilmiş miyokard infarktüsü, yüksek kolesterol, kalp yetersizliği, hipertansiyon, diyabet ve diğer vasküler hastalıkların Alzheimer hastalığının önemli risk faktörleri olduğu bilinmektedir.^{2,4}

Alzheimer hastalığındaki temel nöropatolojik değişikliğin sebebi, toksik amiloid-beta (A β) proteininin birikimidir.⁵⁻⁷ Bir transmembran proteini olan amiloid prekürsör proteini (APP), A β oluşumuna öncülük etmektedir.⁷ APP, 2 yol ile metabolize olur. İlk yolak olan nonamiloidojenik yolakta APP, α -sekretaz enzimleri ile parçalanarak çözülebilir amiloid prekürsör protein- α ve karboksil terminal parçası (C83) oluşur.⁸ İkinci yolak olan amiloidojenik yolakta ise APP ilk olarak β -sekretaz ile bir karboksil terminal parçası (C99) ve çözülebilir amiloid prekürsör protein- β 'ya parçalanır. Daha sonra C99 γ -sekretaz ile

parçalanarak plak oluşumuna neden olan A β 'yı oluşturur. Oluşan A β 'nın yaklaşık olarak %90'ı toksik olmayan A β (1-40) olmasına rağmen daha toksik olan A β (1-42) türleri de oluşur.⁹ Yanlış katlanma ve agregasyon eğilimi diğerlerine göre daha yüksek olan A β (1-42) türleri birikerek A β plaklarını meydana getirir (Şekil 1).⁸ Alzheimer hastalığında amiloid birikimine neden olmayan α -sekretaz yolağı baskılanırken, β - ve γ -sekretaz yollarının daha aktif hâle geldiği ileri sürülmektedir.⁷ Bunun yanı sıra A β peptid birikimi senil plakların oluşumuna sebep olur.¹⁰ Biriken nörotoksik A β ve nörofibriler yumaklarda bulunan mikrotübül, bağlantılı tau proteinlerinin hiperfosforilasyonu, mitokondriyal ve sinaptik hasara yol açarak hücre fonksiyonlara zarar vermektedir.⁹

Kolinergic sistemde ileti aktarımından sorumlu bir nöromedyatör olan asetilkolin (ACh), beyinde pre- ve postsinaptik reseptörlerin aracılığıyla kortikal ve hipokampal fonksiyonu düzenler ve sinaptik elastisiteyi iyileştirir.¹¹ ACh, kolinergic reseptörlerden ayrıldığında asetilkolinesteraz enzimi (AChE) tarafından hidroliz edilir. ACh yıkımı ile meydana gelen kolinergic kayıp ise A β artışına ve plak oluşumuna katkıda bulunarak Alzheimer'ın kötüleşmesine sebep olur.¹² Bu nedenle ACh'nin hidrolizini baskılayan takrin, donepezil, rivastigmin ile galantamin gibi AChE inhibitörleri, Alzheimer tedavisi için ilk sırada kullanılmaktadır.⁹ Alzheimer tedavisinde kullanım endikasyonu olan bir diğer farmakolojik hedef ise glutamat aracılı eksitotoksitenin inhibisyonudur. Bu amaç ile bir glutamat reseptörü olan N-metil-D-aspartat antagonisti olan memantin kullanılır.¹³ Son yıl-



ŞEKİL 1: APP'den beta sekretaz ile A β ve plak oluşumu.

APP: Amiloid prekürsör proteini; sAPP α : Çözülebilir amiloid prekürsör protein- α ; sAPP β : Çözülebilir amiloid prekürsör protein- β ; AICD: APP-hücre içi domain.

larda yapılan çalışmalarda da ACE inhibitörlerinin farklı mekanizmalarla Alzheimer'da yararlı olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak ACE inhibitörlerinin Alzheimer patogenezi ve tedavisindeki rolüne ilişkin bulgular çelişkilidir.

ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİMİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİNDEKİ ROLÜ

Anjiyotensin dönüştürücü enzim [angiotensin converting enzyme (ACE)], 2 katalitik alan (N ve C) içeren ve aktif merkezinde çinko bulunan bir metalloproteinazdır.¹⁴ ACE; böbrek, kalp, adipoz doku, karaciğer, testis, kan damarları gibi çok çeşitli dokularda sentez edilmekle beraber endotel hücrelerinde daha çok bulunmaktadır.^{14,15} Adrenal kortekste ACE, anjiyotensin I'i güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II'ye dönüştürür. Anjiyotensin II ise kan basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynar.

ACE'nin yaygın bulunduğu diğer bir yer, beyin ve beyin-omurilik sıvısıdır.¹⁶ ACE, beyinde susuzluk, kan basıncı, öğrenme ve bellek sisteminin düzenlenmesinde rol oynar.¹⁷ Ayrıca ACE; vazopressin, nörokinin ve nöropeptitlerin sekresyonunu düzenlemekle görevlidir.¹⁸ Vazopressin, hem depresyon hem de anksiyete ile ilişkilidir. Nörokininler ise ağrının iletilmesinde, duyguların düzenlenmesinde, inflamatuvar ve immün tepkilerin değişmesinde önemli rol oynayan, santral sinir sisteminde bulunan bir nörotransmitter ailesidir. ACE, santral sinir sisteminde bu önemli mediyatörlerin dışında anksiyete ve depresyon üzerinde etkili bir nöropeptid olan P maddesinin yıkımında rol oynamaktadır.¹⁹

Alzheimer hastası olan bireylerin beyin dokularında ACE aktivitesi veya seviyesinin arttığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur.²⁰⁻²⁵ Farklı çalışmalar, Alzheimer'lı hastaların beyin dokularının yanı sıra beyin omurilik sıvısında da ACE aktivitesi veya seviyesinin arttığını göstermişlerdir.^{21,23,26} Bunun yanı sıra beyin omurilik sıvısında ACE seviyesinin değişmediğini veya azaldığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.^{17,23,27,28}

Epidemiyolojik veriler, ACE'nin Alzheimer riskini artırıcı etkilerinin olduğunu ve ACE inhibitörlerinin Alzheimer prognozunu hafifletebileceğini göstermektedir.^{22,29} ACE inhibitörlerinin, Alzheimer prognozunu azaltmasında görev alabile-

cek olası mekanizmalar aşağıda açıklanmaya çalışılmıştır.

ACE İNHİBİTÖRLERİ ALZHEİMER PROGNOZUNDA YARARLI OLABİLİR

Hipertansiyon ve Alzheimer birbirini tetikleyebilen 2 hastalıktır.³⁰ Hipertansif hastalarda artış gösteren anjiyotensin II, hipokampal inflamasyon ve oksidatif stresi artırarak serebrovasküler hasarı tetiklemektedir.³¹⁻³³ Anjiyotensin II, ACh salınımını inhibe ederek de Alzheimer riskini artırmaktadır.^{34,35} Ayrıca ACE, P maddesini yıkıma uğratar. P maddesinin depresyonu azalttığına ilişkin bulgular göz önüne alındığında, ACE'nin P maddesinin antidepresan etkilerini azaltacağı, ACE inhibitörlerinin ise depresyonu azaltarak Alzheimer'da yararlı olacağı düşünülebilir.

Bunların dışında ACE, peroksizom proliferatör aktive reseptörlerin bir izoformu olan güçlü antiinflamatuvar özellikteki peroksizom proliferatör aktive reseptör-gamanın (ppar- γ) aktivitesinin azalmasına neden olur.³⁶ Ppar- γ agonistlerinin de ACE ekspresyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir.³⁷ Ayrıca ppar- γ agonistlerinin kolinesterazı inhibe ederek ACh parçalanmasını önlediği, β -sekretazı inhibe ederek A β birikimini yok ettikleri bilinmektedir.^{38,39} Ppar- γ agonistlerinin bu etkileri, oksidatif stresi ve inflamasyonu da azaltmaları ile nörodejeneratif hastalıklarda yararlı olabileceğini düşündürmektedir.^{40,41} Ppar- γ 'nın disinhibisyonuna neden olarak dolaylı yoldan aktivasyonunu sağlayabilen ACE inhibitörlerinin de Alzheimer prognozunu hafifletebileceği üzerine çalışmalar yapılmıştır. Ulaşılan önemli bulgular genellikle lisinopril içindir.^{37,42}

DeneySEL ve klinik çalışmalar, bozulmuş glutamat nörotransmisyonunun Alzheimer'ın patofizyolojisine katkıda bulunabildiğini göstermektedir.⁴³ Glutamaterjik disfonksiyonda, glutamatın gama-aminobütirik aside dönüşümünü sağlayan glutamat dekarboksilaz 2 enzimi azalmaktadır.⁴⁴ Mevcut çalışmalar, ACE inhibitörlerinin glutamat dekarboksilaz 2 enziminin azalışını önleyerek ve antioksidan savunma mekanizmasını artırarak glutamat nörotoksitesini engellediğini, bu sayede Alzheimer prognozunu azalttığını göstermektedir.⁴⁵

Bu mekanizmalar kapsamında, kan-beyin bariyerini geçebilen santral etkili ACE inhibitörleri (SACEİ) üzerinde çalışılmıştır (Tablo 1).^{46,47} ACE in-

hibitörlerinin santral sinir sistemine giriş yapması lipofilisiteye, doza, yüke ve büyüklüğe bağlıdır.⁴⁸ SACEİ, santral sinir sistemine giremeyen ACE inhibitörlerine göre bilişsel fonksiyon bozukluğunu azaltmada %65 daha fazla performans sergilemektedir.⁴⁶

Özellikle SACEİ, kardiyovasküler etkileri ile hipertansiyonu önlerken, aynı zamanda beyinde işlev göstererek renin-anjiyotensin-aldosteron-sistem dengesinin yeniden sağlanmasına yardımcı olabilir.⁴⁹ SACEİ beyinde anjiyotensin II seviyesinde azalma sağlayıp, ACh salınım inhibisyonunu ve Aβ peptid birikimini engellemektedir.^{46,50} Çok sayıda çalışma, SACEİ grubundan perindopril ve kaptoprilin Aβ peptid yıkımını sağladığını ve ACh seviyelerini yükselttiğini öne sürmüştür.^{22,51-53} SACEİ aynı zamanda, beyindeki P maddesinin yıkımını engelleyerek ve depresyonun azalmasına katkı vererek Alzheimer'ın kötüleşmesine engel olabilmektedir. Klinik çalışmalar, SACEİ grubunun bu mekanizmalar üzerinden Alzheimer tedavisinde dost bir yaklaşım ile umut olabileceğini öne sürmüştür.^{49,54} Bununla birlikte, SACEİ'nin Alzheimer'a tedavi sunabilen yararlı etkilerinin farklı bir mekanizma ile engellendiğine yönelik klinik çalışmalar da vardır.^{55,56}

ACE İNHİBİTÖRLERİ ALZHEİMER PROGNOZUNDA ZARARLI OLABİLİR

Yapılan araştırmalar, ACE'nin Alzheimer'ın başlıca sebebi olan toksik Aβ(1-42)'ı, toksik olmayan Aβ(1-40)'a dönüştürebilen önemli bir enzim olduğunu kanıtlamaktadır.⁵⁷⁻⁵⁹ ACE senil plakların oluşu-

munu, sitotoksisiteyi ve fibril oluşumunu önlemektedir.²¹ Bu kapsamda birçok araştırmacı, Alzheimer'lı hastaların beyinde ACE aktivitesinin yükselmesinin, Aβ peptid birikimine fizyolojik bir cevap olduğunu savunmaktadır.^{23,60}

ACE'nin Alzheimer'da etkili olduğu, toksik Aβ peptidin yıkımını sağlayan bölge N terminal bölgesidir.^{58,61,62} Bu kapsamda, yukarıda bahsedilen santral etkili olsa bile ACEİ'nin oluşturduğu Alzheimer'daki olumlu etkiler sınırlanmaktadır.

ACE İNHİBİTÖRLERİNİN ALZHEİMER'DAKİ KULLANIMI

ACE, substrat spesifikliği farklılık gösteren N ve C terminal bölgelerini içermektedir. Bu katalitik bölgeler farklı fonksiyonları etkilemektedir.⁶³ Her iki ACE bölgesinin *in vivo* rolünün bilinmesi, klinikte kullanılmak üzere N ve C terminal bölgelerine özgü inhibitörlerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.^{64,65} Yapılan çalışmalar; C terminal bölgesinin anjiyotensin II oluşumunda ve P maddesinin yıkımında, N terminal bölgesinin ise Aβ peptid yıkımında baskın olduğunu göstermektedir (Şekil 2).^{66,67}

N ve C terminal bölgelerinin kristal yapılarının çözülmesindeki son başarılar, bölgeye özel seçici inhibitörlerin tasarımı mümkün kılmıştır. ACE inhibitörlerinin terminal bölgelere bağlanma oranları farklılık gösterebilmektedir. Bu farklılıklar, N ve C terminal bölgelerinin yapılarına, afinitelerine ve bu bölgelerden ayrışma oranlarına bağlıdır.⁶⁴ ACE inhibitörlerinden C terminal bölgesine spesifitesisi en yüksek olanlar; lisinopril, delapril, silazapril, kinapril ve N terminal bölgesine spesifitesisi en yüksek olanlar enalapril, kaptopril ve fosinopril, perindopril'dir.^{56,68-75} Her iki bölgeye eşit afinite gösteren gruplar ise ramipril ve trandolapril'dir (Tablo 2).^{56,71}

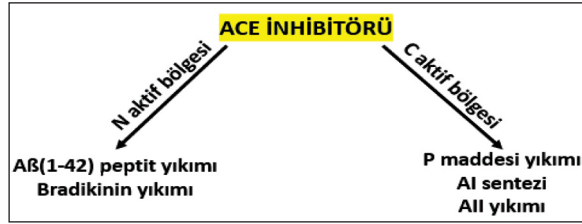
Zou ve ark, ACE inhibitörlerini, ACE'nin yalnızca C terminal bölgesini hedef alarak tasarlama fikrini öne sürmüşlerdir. Toksik Aβ peptid birikimini azaltan N terminal bölgesinin inhibe edilmemesi durumunda, Alzheimer riskinin önüne geçilebileceği savunulmuştur.⁵⁸ Bunun yanı sıra hedef alınan C terminal bölgesi ile anjiyotensin II oluşumu ve P maddesi yıkımı azaltılarak da Alzheimer tedavisine katkı sağlanabilmektedir.

ACE inhibitörlerinin bölge seçicilikleri hâlâ tartışmalıdır ve tam olarak aydınlatılamamıştır. Litera-

TABLO 1: Santral etkili ve santral etkili olmayan ACE inhibitörleri.

| Santral etkili ACE inhibitörleri | Santral etkili olmayan ACE inhibitörleri |
|----------------------------------|--|
| Kaptopril | Benazepril |
| Fosinopril | Enalapril |
| Lisinopril | Moeksipril |
| Perindopril | Kinapril |
| Trandolapril | İmidapril |
| Zofenopril | Silazapril |
| Ramipril | |
| Prinivil | |
| Monopril | |

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim.



ŞEKİL 2: N ve C aktif bölgelerinin fizyolojik işlevleri.

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; AI: Anjiyotensin I; AII: Anjiyotensin II.

TABLO 2: N ve C terminal bölgelerine seçici ACE inhibitörleri.

| ACE inhibitörü | N aktif bölge spesifisitesi | C aktif bölge spesifisitesi | Referanslar |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| Kaptopril | ↑↑ | | [56, 9, 73, 74] |
| Enalapril | ↑ | ↑ | [56, 68, 69] |
| Lisinopril | | ↑↑ | [56, 69-72] |
| Ramipril | ↑ | ↑ | [56] |
| Fosinopril | | ↑↑ | [74] |
| Perindopril | ↑↑ | | [56, 75] |
| Kinapril | | ↑↑ | [56, 68] |
| Silazapril | | ↑↑ | [74] |
| Trandolapril | ↑ | ↑ | [71] |
| Delapril | | ↑↑ | [73] |

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim.

türdeki bilgiler ışığında, ACE inhibitörlerinin, C ve N terminal bölgesi spesifisitelerine bakıldığında lisinopril, fosinopril, delapril, kinapril ve silazapril C terminaline bağlanma afinitelerinin daha yüksek olması nedeniyle Alzheimer tedavisinde tercih edilebilir. Bunların içinde hem C terminal bölgeye daha fazla afinite göstermesi hem de ppar- γ aktivasyonu aracılığıyla A β birikimini ve ACh parçalanmasını azaltması nedeniyle lisinopril Alzheimer tedavisi için daha iyi bir seçim olabilir.

SONUÇ

Literatürdeki veriler ışığında, ACE'nin N terminal bölgesine düşük afinite gösteren ACE inhibitörlerinin Alzheimer tedavisinde daha iyi sonuçlar getirebileceği düşünülmektedir. Bu kapsamda klinik çalışmaların, Alzheimer tedavisinde kullanılan ACE inhibitörlerinin, özellikle C ve N terminal inhibitör özelliklerine ve santral sinir sistemine girebilir olup olmadıklarına bakılarak yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmalar, ACE inhibitörlerinin Alzheimer'daki rolünün daha iyi ayırt edilerek ortaya konmasını sağlayacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Cemre Başol, Günay Yetik Anacak; **Tasarım:** Cemre Başol, Günay Yetik Anacak, Zeliha Kerry; **Denetleme/Danışmanlık:** Günay Yetik Anacak; **Analiz ve/veya Yorum:** Cemre Başol, Günay Yetik Anacak, Zeliha Kerry; **Kaynak Taraması:** Cemre Başol, Günay Yetik Anacak, Zeliha Kerry; **Makalenin Yazımı:** Cemre Başol, Günay Yetik Anacak; **Eleştirel İnceleme:** Cemre Başol, Günay Yetik Anacak, Zeliha Kerry.

KAYNAKLAR

1. Beach TG. The history of Alzheimer's disease: three debates. *J Hist Med Allied Sci.* 1987;42(3):327-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
2. Kim KY, Wood BE, Wilson MI. Risk factors for Alzheimer's disease: an overview for clinical practitioners. *Consult Pharm.* 2005;20(3):224-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Lleó A, Greenberg SM, Growdon JH. Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease. *Annu Rev Med.* 2006;57:513-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Cankurtaran M, Yavuz BB, Cankurtaran ES, Halil M, Ulger Z, Ariogul S. Risk factors and type of dementia: vascular or Alzheimer? *Arch Gerontol Geriatr.* 2008;47(1):25-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol.* 2018;14:450-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
6. Wong CW, Quaranta V, Glenner GG. Neuritic plaques and cerebrovascular amyloid in Alzheimer disease are antigenically related. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(24):8729-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
7. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell.* 2019;179(2):312-339. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
8. Cole SL, Vassar R. The Alzheimer's disease beta-secretase enzyme, BACE1. *Mol Neurodegener.* 2007;2:22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Silvestrelli G, Lanari A, Parnetti L, Tomassoni D, Amenta F. Treatment of Alzheimer's disease: from pharmacology to a better understanding of disease pathophysiology. *Mech Ageing Dev.* 2006;127(2):148-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Octave JN, Pierrot N. [Alzheimer's disease: cellular and molecular aspects]. *Bull Acad Natl Med.* 2008;192(2):323-31; discussion 331-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron.* 2012;76(1):116-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. Liu Q, Wu J. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors serve as sensitive targets that mediate beta-amyloid neurotoxicity. *Acta Pharmacol Sin.* 2006;27(10):1277-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Farlow MR. NMDA receptor antagonists. A new therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Geriatrics.* 2004;59(6):22-7. [[PubMed](#)]
14. Khurana V, Goswami B. Angiotensin converting enzyme (ACE). *Clin Chim Acta.* 2022;524:113-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Baudin B, Berard M, Carrier JL, Legrand Y, Drouet L. Vascular origin determines angiotensin I-converting enzyme expression in endothelial cells. *Endothelium.* 1997;5(1):73-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Defendini R, Zimmerman EA, Weare JA, Alhenc-Gelas F, Edros EG. Hydrolysis of enkephalins by human converting enzyme and localization of the enzyme in neuronal components of the brain. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1982;33:271-80. [[PubMed](#)]
17. Zubenko GS, Volicer L, Drenfeld LK, Freeman M, Langlais PJ, Nixon RA. Cerebrospinal fluid levels of angiotensin-converting enzyme in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain Res.* 1985;328(2):215-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Abiodun OA, Ola MS. Role of brain renin angiotensin system in neurodegeneration: an update. *Saudi J Biol Sci.* 2020;27(3):905-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science.* 1998;281(5383):1640-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Barnes NM, Cheng CH, Costall B, Naylor RJ, Williams TJ, Wischik CM. Angiotensin converting enzyme density is increased in temporal cortex from patients with Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol.* 1991;200(2-3):289-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Miners JS, Ashby E, Van Helmond Z, Chalmers KA, Palmer LE, Love S, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) levels and activity in Alzheimer's disease, and relationship of perivascular ACE-1 to cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2008;34(2):181-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. AbdAlla S, Langer A, Fu X, Quittner U. ACE inhibition with captopril retards the development of signs of neurodegeneration in an animal model of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2013;14(8):16917-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Miners S, Ashby E, Baig S, Harrison R, Tayler H, Speedy E, et al. Angiotensin-converting enzyme levels and activity in Alzheimer's disease: differences in brain and CSF ACE and association with ACE1 genotypes. *Am J Transl Res.* 2009;1(2):163-77. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Savaskan E, Hock C, Olivieri G, Bruttel S, Rosenberg C, Hulette C, et al. Cortical alterations of angiotensin converting enzyme, angiotensin II and AT1 receptor in Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging.* 2001;22(4):541-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Arregui A, Perry EK, Rossor M, Tomlinson BE. Angiotensin converting enzyme in Alzheimer's disease increased activity in caudate nucleus and cortical areas. *J Neurochem.* 1982;38(5):1490-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. He M, Ohru T, Maruyama M, Tomita N, Nakayama K, Higuchi M, et al. ACE activity in CSF of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology.* 2006;67(7):1309-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Nielsen HM, Lontos E, Minthou L, Janciauskiene SM. Soluble adhesion molecules and angiotensin-converting enzyme in dementia. *Neurobiol Dis.* 2007;26(1):27-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Vardy ER, Rice PJ, Bowie PC, Holmes JD, Catto AJ, Hooper NM. Plasma angiotensin-converting enzyme in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2009;16(3):609-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, Hayden KM, Skoog I, Norton MC, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol.* 2006;63(5):686-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Lebouvier T, Chen Y, Duriez P, Pasquier F, Bordet R. Antihypertensive agents in Alzheimer's disease: beyond vascular protection. *Expert Rev Neurother.* 2020;20(2):175-187. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Takane K, Hasegawa Y, Lin B, Koibuchi N, Cao C, Yokoo T, et al. Detrimental effects of centrally administered angiotensin II are enhanced in a mouse model of Alzheimer disease independently of blood pressure. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4):e004897. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension.* 2013;62(5):810-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Zimmerman MC, Lazartigues E, Lang JA, Sinnayah P, Ahmad IM, Spitz DR, et al. Superoxide mediates the actions of angiotensin II in the central nervous system. *Circ Res.* 2002;91(11):1038-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Gebre AK, Altaye BM, Atey TM, Tuem KB, Berhe DF. Targeting renin-angiotensin system against Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.* 2018;9:440. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Zhu D, Shi J, Zhang Y, Wang B, Liu W, Chen Z, et al. Central angiotensin II stimulation promotes β amyloid production in Sprague Dawley rats. *PLoS One.* 2011;6(1):e16037. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

36. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature*. 2000;405(6785):421-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Takai S, Jin D, Kimura M, Kirimura K, Sakonjo H, Tanaka K, et al. Inhibition of vascular angiotensin-converting enzyme by telmisartan via the peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonistic property in rats. *Hypertens Res*. 2007;30(12):1231-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Combs CK, Johnson DE, Karlo JC, Cannady SB, Landreth GE. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: inhibition of beta-amyloid-stimulated proinflammatory responses and neurotoxicity by PPARgamma agonists. *J Neurosci*. 2000;20(2):558-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. D'Abramo C, Massone S, Zingg JM, Pizzuti A, Marambaud P, Dalla Piccola B, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in amyloid precursor protein processing and amyloid beta-mediated cell death. *Biochem J*. 2005;391(Pt 3):693-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Yi JH, Park SW, Brooks N, Lang BT, Vemuganti R. PPARgamma agonist rosiglitazone is neuroprotective after traumatic brain injury via anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms. *Brain Res*. 2008;1244:164-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Kaur B, Singh N, Jaggi AS. Exploring mechanism of pioglitazone-induced memory restorative effect in experimental dementia. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009;23(5):557-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Singh B, Sharma B, Jaggi AS, Singh N. Attenuating effect of lisinopril and telmisartan in intracerebroventricular streptozotocin induced experimental dementia of Alzheimer's disease type: possible involvement of PPAR-γ agonistic property. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013;14(2):124-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Olajide OJ, Gbadamosi IT, Yawson EO, Arogundade T, Lewu FS, Ogunrinola KY, et al. Hippocampal degeneration and behavioral impairment during Alzheimer-like pathogenesis involves glutamate excitotoxicity. *J Mol Neurosci*. 2021;71(6):1205-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Govindpani K, Calvo-Flores Guzmán B, Vinnakota C, Waldvogel HJ, Faull RL, Kwakowsky A. Towards a better understanding of GABAergic remodeling in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1813. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Sengul G, Coskun S, Cakir M, Coban MK, Saruhan F, Hacimuftuoglu A. Neuroprotective effect of ACE inhibitors in glutamate-induced neurotoxicity: rat neuron culture study. *Turk Neurosurg*. 2011;21(3):367-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Sink KM, Leng X, Williamson J, Kritchevsky SB, Yaffe K, Kuller L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(13):1195-202. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Fazal K, Perera G, Khondoker M, Howard R, Stewart R. Associations of centrally acting ACE inhibitors with cognitive decline and survival in Alzheimer's disease. *BJPsych Open*. 2017;3(4):158-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Gao Y, O'Caomh R, Healy L, Kerins DM, Eustace J, Guyatt G, et al. Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia. *BMJ Open*. 2013;3(7):e002881. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Ohrui T, Tomita N, Sato-Nakagawa T, Matsui T, Maruyama M, Niwa K, et al. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology*. 2004;63(7):1324-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Ohrui T, Matsui T, Yamaya M, Arai H, Ebihara S, Maruyama M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of Alzheimer's disease in Japan. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(4):649-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Yamada K, Uchida S, Takahashi S, Takayama M, Nagata Y, Suzuki N, et al. Effect of a centrally active angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, on cognitive performance in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2010;1352:176-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. O'Caomh R, Healy L, Gao Y, Svendrovski A, Kerins DM, Eustace J, et al. Effects of centrally acting angiotensin converting enzyme inhibitors on functional decline in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;40(3):595-603. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Dong YF, Kataoka K, Tokutomi Y, Nako H, Nakamura T, Toyama K, et al. Perindopril, a centrally active angiotensin-converting enzyme inhibitor, prevents cognitive impairment in mouse models of Alzheimer's disease. *FASEB J*. 2011;25(9):2911-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Watanabe K, Sekiguchi M, Hosoki E, et al. Identification of the major Abeta1-42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma: suppression leads to biochemical and pathological deposition. *Nat Med*. 2000;6(2):143-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Ashby EL, Kehoe PG. Current status of renin-aldosterone angiotensin system-targeting anti-hypertensive drugs as therapeutic options for Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(10):1229-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Kehoe PG. The coming of age of the angiotensin hypothesis in Alzheimer's disease: progress toward disease prevention and treatment? *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1443-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
57. Hemming ML, Selkoe DJ. Amyloid beta-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *J Biol Chem*. 2005;280(45):37644-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Zou K, Maeda T, Watanabe A, Liu J, Liu S, Oba R, et al. Abeta42-to-Abeta40- and angiotensin-converting activities in different domains of angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem*. 2009;284(46):31914-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. Fournier A, Oprisiu-Fournier R, Serot JM, Godefroy O, Achard JM, Faure S, et al. Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT1-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(9):1413-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Kehoe PG, Passmore PA. The renin-angiotensin system and antihypertensive drugs in Alzheimer's disease: current standing of the angiotensin hypothesis? *J Alzheimers Dis*. 2012;30 Suppl 2:S251-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Larmuth KM, Masuyer G, Douglas RG, Schwager SL, Acharya KR, Sturrock ED. Kinetic and structural characterization of amyloid-β peptide hydrolysis by human angiotensin-1-converting enzyme. *FEBS J*. 2016;283(6):1060-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Oba R, Igarashi A, Kamata M, Nagata K, Takano S, Nakagawa H. The N-terminal active centre of human angiotensin-converting enzyme degrades Alzheimer amyloid beta-peptide. *Eur J Neurosci*. 2005;21(3):733-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Polakovičová M, Jampilek J. Advances in structural biology of ACE and development of domain selective ACE-inhibitors. *Med Chem*. 2019;15(6):574-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Deddish PA, Marcic B, Jackman HL, Wang HZ, Skidgel RA, Erdös EG. N-domain-specific substrate and C-domain inhibitors of angiotensin-converting enzyme: angiotensin-(1-7) and keto-ACE. *Hypertension*. 1998;31(4):912-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Redelinghuys P, Nchinda AT, Sturrock ED. Development of domain-selective angiotensin I-converting enzyme inhibitors. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1056:160-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Fuchs S, Xiao HD, Hubert C, Michaud A, Campbell DJ, Adams JW, et al. Angiotensin-converting enzyme C-terminal catalytic domain is the main site of angiotensin I cleavage in vivo. *Hypertension*. 2008;51(2):267-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Costerousse O, Jaspard E, Allegrini J, Wei L, Alhenc-Gelas F. [Angiotensin converting enzyme (kininase II). Molecular and physiological aspects]. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1992;186(6):586-98. [[PubMed](#)]

68. Perich RB, Jackson B, Johnston CI. Structural constraints of inhibitors for binding at two active sites on somatic angiotensin converting enzyme. *Eur J Pharmacol.* 1994;266(3):201-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Douglas RG, Sharma RK, Masuyer G, Lubbe L, Zamora I, Acharya KR, et al. Fragment-based design for the development of N-domain-selective angiotensin-1-converting enzyme inhibitors. *Clin Sci (Lond).* 2014;126(4):305-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
70. Watermeyer JM, Kröger WL, O'Neill HG, Sewell BT, Sturrock ED. Characterization of domain-selective inhibitor binding in angiotensin-converting enzyme using a novel derivative of lisinopril. *Biochem J.* 2010;428(1):67-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Wei L, Clauser E, Alhenc-Gelas F, Corvol P. The two homologous domains of human angiotensin I-converting enzyme interact differently with competitive inhibitors. *J Biol Chem.* 1992;267(19):13398-405. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Burger D, Reudelhuber TL, Mahajan A, Chibale K, Sturrock ED, Touyz RM. Effects of a domain-selective ACE inhibitor in a mouse model of chronic angiotensin II-dependent hypertension. *Clin Sci (Lond).* 2014;127(1):57-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
73. Bevilacqua M, Vago T, Rogolino A, Conci F, Santoli E, Norbiato G. Affinity of angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitors for N- and C-binding sites of human ACE is different in heart, lung, arteries, and veins. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996;28(4):494-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Michaud A, Williams TA, Chauvet MT, Corvol P. Substrate dependence of angiotensin I-converting enzyme inhibition: captopril displays a partial selectivity for inhibition of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline hydrolysis compared with that of angiotensin I. *Mol Pharmacol.* 1997;51(6):1070-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
75. Ceconi C, Francolini G, Olivares A, Comini L, Bachetti T, Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol.* 2007;577(1-3):1-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]