

CZY CHOROBE ALZHEIMERA MOŻNA WYLECZYĆ?

Krystyna Ossowska (Kraków)

Streszczenie

Pomimo tego, że otępienie wywołane chorobą Alzheimera zostało opisane po raz pierwszy ponad 100 lat temu i dotyka sporego procenta ludzi w starszym wieku, współczesna medycyna nadal nie dysponuje dobrymi metodami jego leczenia. Skuteczność obecnie dostępnych leków wpływających na neuroprzeżywalność cholinergiczną i glutaminianergiczną jest ograniczona zarówno pod względem siły efektów terapeutycznych, jak i czasu ich trwania. Dlatego też na całym świecie prowadzi się intensywne badania, których celem jest opracowanie takiej terapii, która nie tylko będzie hamowała objawy tej choroby, ale zapobiegnie również jej postępowi. Obecne opracowanie stanowi przegląd poznanych dotąd głównych patomechanizmów choroby Alzheimera dotyczących zaburzeń neuronalnych, przemian białka β -amyloidu i białka tau, zaburzeń metabolizmu tłuszczu, oraz stanu zapalnego mózgu, a także prezentuje efekty terapii eksperymentalnych skierowanych na te procesy. Wspomniano również o roli czynników genetycznych zarówno we wczesnej, jak i późnej formie tej choroby, oraz o niegenetycznych czynnikach ryzyka, których eliminacja mogłaby pomóc zachować sprawność umysłową do późnej starości.

Abstract

The Alzheimer's disease-induced dementia was described more than a hundred years ago and affects a considerable percentage of old people nowadays. However, there is still no effective cure of this disorder. Potency and duration of clinical effects of currently used drugs acting on cholinergic and glutamatergic neurotransmissions are limited. Therefore, intensive research is carried out worldwide in order to find out therapies which could not only diminish symptoms of this disease but prevent its progression, as well. The present study is an overview of currently known pathomechanisms of Alzheimer's disease related to neuronal defects, alterations of homeostasis of β -amyloid and tau proteins, disturbances of lipid metabolism and neuroinflammation. It also shows results of experimental therapies directed at these mechanisms. The role of genetics in early- and late-onset forms of this disease, as well as contribution of non-genetic risk factors which, when eliminated, may help to prolong mental health, is mentioned additionally.

Wstęp

Alois Alzheimer – słynny niemiecki lekarz psychiatra i neuropatolog urodził się w Markbreit, małej wiosce w Bawarii w roku 1864. Studiował na uniwersytetach w Berlinie, Tybindze i Würzburgu. Pracował we Frankfurcie, Heidelbergu, Monachium. Ostatnie lata swojego życia (1912–1915) spędził we Wrocławiu (Ryc. 1), gdzie był profesorem Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Wrocławskiego. Umarł we Wrocławiu – został pochowany obok swojej żony we Frankfurcie.

W 1906 roku na 37 Konferencji Towarzystwa Psychiatrycznego Południowo-Zachodnich Niemiec w Tybindze wygłosił wykład, w którym po raz pierwszy opisał chorobę charakteryzującą się otępieniem

(demencją) na przykładzie pacjentki – rezydentki zakładu dla chorych umysłowo we Frankfurcie – Augusty D. Kobieta ta w wieku zaledwie 51 lat wykazywała postępujące zaburzenia pamięci, mowy, orientacji czaso-przestrzennej i halucynacje. Analizując jej mózg po śmierci Alzheimer stwierdził w nim obecność tzw. płytek starczych (*senile plaques*), splotów neurofibrilarnych (*neurofibrillary tangles*) i zmian arterosklerotycznych.

Alzheimer nazwał opisaną przez siebie chorobę „chorobą zapominania” (*Krankheit des Vergessens*), natomiast termin „choroba Alzheimera” wprowadzony został po raz pierwszy przez psychiatrę niemieckiego Emila Kraepelina w podręczniku do psychiatrii w 1910 roku. Nazwa została oficjalnie przyjęta na kongresie lekarzy w Lozannie w roku 1967 [15].

Wiadomo jest powszechnie, że starzenie się człowieka jest głównym czynnikiem ryzyka pojawienia się choroby Alzheimera. Choroba ta charakteryzuje się otępieniem (ubytkami funkcji poznawczych i pamię-



Ryc. 1. a) Dom Aloisa Alzheimera we Wrocławiu. b) Tablica pamiątkowa wmurowana w ścianę domu z napisami w języku polskim i niemieckim. Napis głosi: Dla upamiętnienia wielkiego uczonego neuropatologa i psychiatry, który w tym budynku mieszkał w latach 1912–1915. Polskie i Niemieckie Towarzystwa Psychiatryczne, Fundacja Ochrony Zdrowia Psychicznego. Wrocław 19.XII.1995. Fot. Piotr Jędras.

ci), a także zaburzeniami zachowania (agresją, podnieceniem, halucynacjami, depresją, roztargnieniem) i szeregiem innych. Dziś wiemy już, że u podstaw tej choroby leżą wolno postępujące procesy prowadzące do uszkodzenia i zaniku neuronów, a jej pierwsze objawy pojawiają się dopiero po ok. 20–25 latach fazy utajonej. Częstość występowania otępienia jest duża i wynosi w większości regionów świata 5–7% w populacji ludzi starszych niż 60 lat. Najmniejsze jej rozpowszechnienie (2–4%) obserwuje się w Afryce Subsaharyjskiej, największe (8,5%) – w Ameryce Łacińskiej. W roku 2010 było ok. 35 mln chorych na

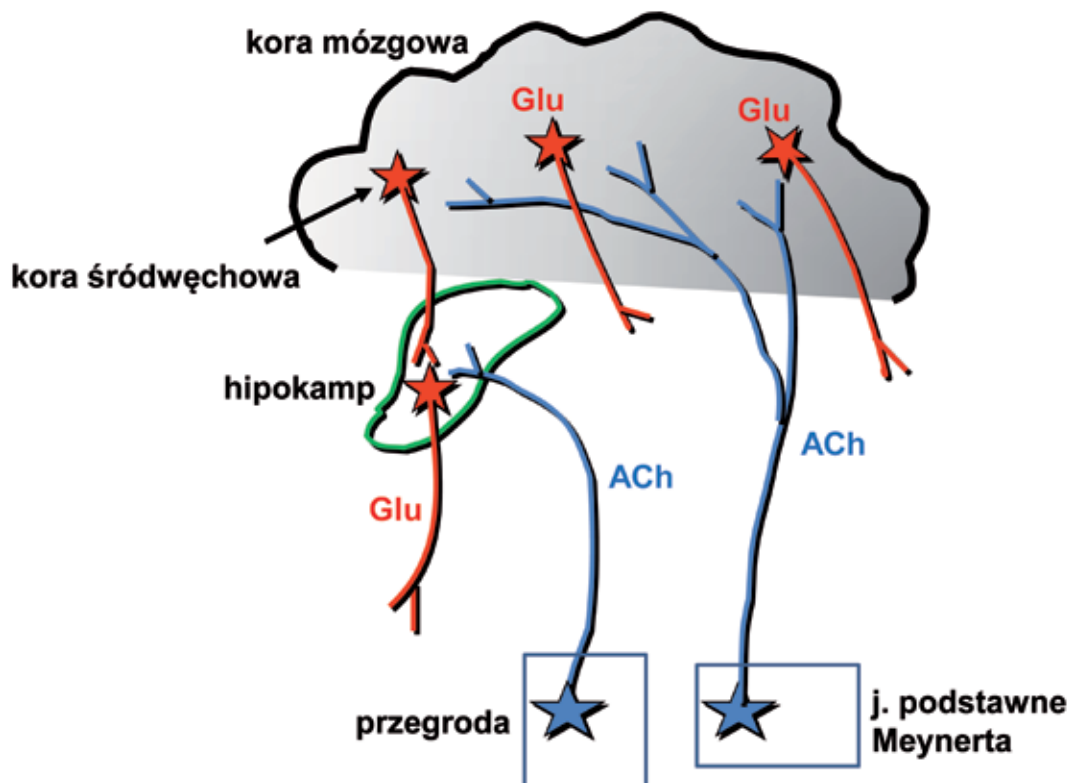
całym świecie, ale w związku z ciągłym wydłużaniem się życia człowieka prognozuje się, że w roku 2050 chorych tych będzie ponad 115 mln [19]!

Cechy neuropatologiczne choroby Alzheimera

W chorobie Alzheimera zanikowi ulegają głównie dwa rodzaje neuronów. Są to neurony cholinergiczne (ich neuroprzekaźnikiem jest acetylocholina ACh), których ciała komórkowe zlokalizowane są w strukturach podkorowych: w przegrodzie i jądrze podstawnym Meynerta, a ich wypustki (aksony) dążą do kory mózgowej i hipokampa, gdzie tworzą zakończenia. Drugą grupą neuronów degenerujących w tej chorobie są neurony kory mózgowej i hipokampa (głównie piramidowe), których neuroprzekaźnikiem jest kwas glutaminowy [18]. Jednym z obszarów, który najwcześniej ulega uszkodzeniu jest kora śródwęchowa (entorhinal cortex), której neurony tworzą glutaminianergiczny szlak prowadzący do hipokampa, tzw. drogę przesywającą (*perforant pathway*) (Ryc. 2).

Degeneracje neuronalne i zmniejszone uwodnienie mózgu w chorobie Alzheimera są tak duże, że przy użyciu technik obrazowania *in vivo* widoczne jest jego obkurczenie (rezonans magnetyczny – MRI), oraz zmniejszenie w nim metabolizmu (pozytronowa tomografia emisyjna – PET).

Charakterystycznymi cechami neuropatologicznymi obserwowanymi pośmiertnie w mózgach pacjentów z tą chorobą są, wspomniane powyżej, płytki starcze, twory pozakomórkowe zbudowane z nierozpuszczalnych agregatów białka β -amyloidu (Ab), oraz pojawiające się wewnątrz neuronów sploty neurofibrylarne zbudowane z tzw. parzystych helikalnych filamentów (*paired helical filaments, PHFs*), będących skręconymi wstęgami nadmiernie ufosforylowanego białka tau o strukturze β -harmonijki. Zarówno płytki starcze jak i sploty neurofibrylarne są bardzo liczne w korze mózgowej i hipokampie u pacjentów z chorobą Alzheimera. W ich mózgach obserwuje się też reakcję zapalną – w formie aktywacji komórek mikrogleju i astrocytów. Dzięki poczynionym w ostatnich latach postępom w obrazowaniu wiązania radioaktywnych ligandów techniką PET, odkładanie się powyższych białek, jak również reakcję zapalną w mózgach pacjentów, można zaobserwować już za ich życia [11,17,27]. Dlatego też metody te pozwalają śledzić postęp patologicznych przemian mózgowych w trakcie przebiegu choroby i wykazać ich związek z objawami klinicznymi.



Ryc. 2. Neurony zanikające w chorobie Alzheimera: 1) neurony cholinergiczne (ACh), których ciała komórkowe (perikariony) zlokalizowane są w jądrze podstawnym Meynerta i przegrodzie, wysyłające włókna nerwowe (aksony) do kory mózgowej i hipokampa, gdzie tworzą zakończenia; 2) neurony (piramidowe) glutaminianergiczne (Glu) kory mózgowej i hipokampa, wysyłające włókna nerwowe zstępujące poza obręb tych struktur. Szlak glutaminianergiczny z kory śródwęczowej do hipokampa – droga przesywająca.

Przyczyny choroby Alzheimera

W 1–5% przypadków choroba Alzheimera ma postać rodzinną o podłożu genetycznym, która pojawia się stosunkowo wcześnie tzn. poniżej 65 roku życia. Przyczyną jej są mutacje genów trzech białek – APP, preseniliny 1 (*PSEN 1*) i preseniliny 2 (*PSEN 2*). Należy zauważyć, że w każdym z tych genów znaleziono szereg patogennych mutacji, w samym tylko genie *PSEN 1* – ponad 150! Mutacje te zaburzą produkcję białka A β , przyczyniając się do tworzenia jego agregatów i degeneracji neuronalnych [16]. Natomiast przyczyny pojawienia się pozostałych 95–99% przypadków tej choroby o późnym początku (powyżej 65 roku życia) są nieznane. Sugeruje się nakładanie się na predyspozycję genetyczną czynników niegenetycznych, takich jak zaburzenia krążenia mózgowego, hiperlipidemia, hiperglikemia, czy urazy mózgu. Badania bliźniąt wykazały, że komponent dziedziczności w chorobie Alzheimera o późnym początku jest bardzo duży i wynosi aż 80% [30]. Badania w poszukiwaniu genów zwiększających podatność

na tę chorobę prowadzono na wielu tysiącach pacjentów jednakże w większości przypadków nie dały one jednoznacznych wyników. W końcu zaproponowano istnienie związku pomiędzy tą chorobą, a wariantami ok. 20 genów. Wśród nich polimorfizmy genu apolipoproteiny E, czy mikroglejowego białka TREM2 (*Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2*) wyraźnie zwiększają ryzyko pojawienia się tej choroby [16]. Nie znaczy to jednak, że każdy człowiek posiadający w swoim genotypie te polimorfizmy rozwinięte otępienie i prawdopodobnie prawdziwy czynnik, lub wiele różnych czynników wyzwalających nie zostało do chwili obecnej poznanych.

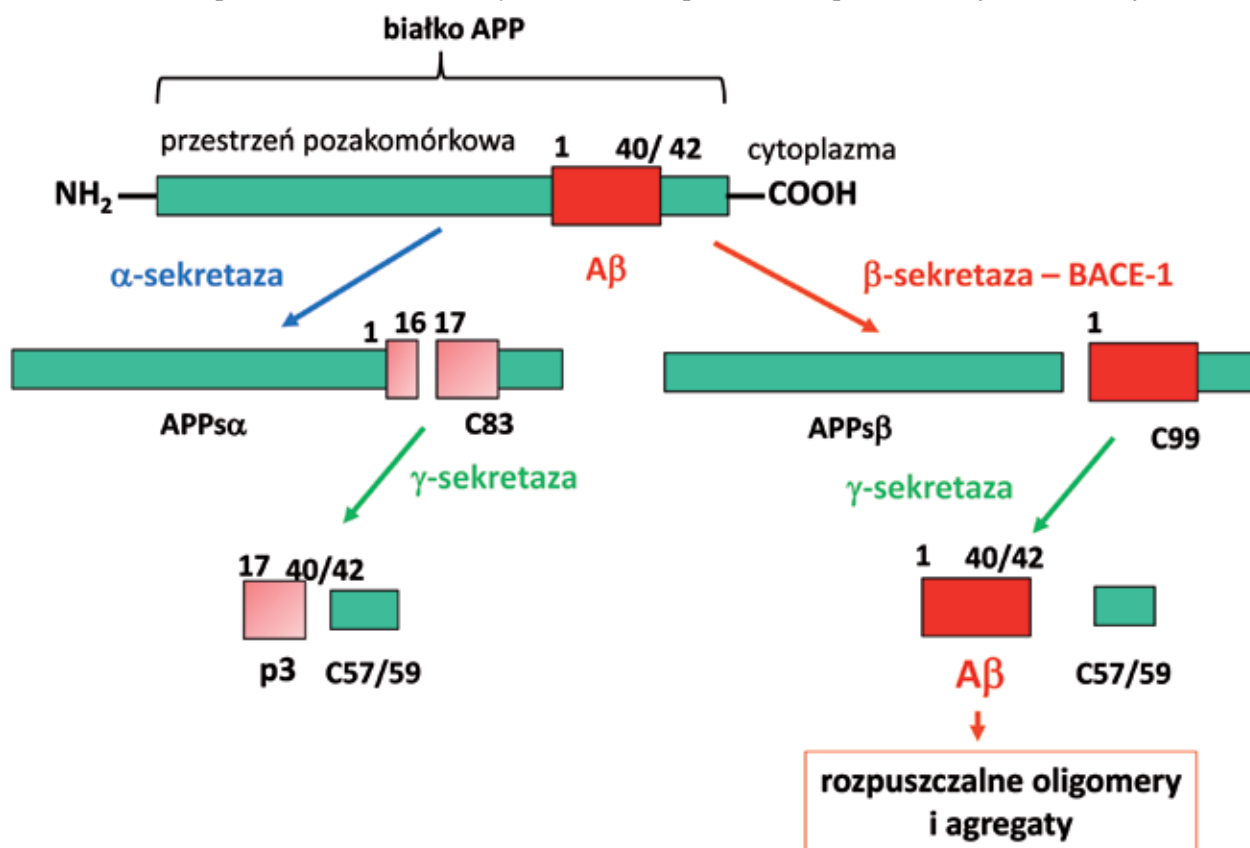
W wyniku zadziaływania genetycznych i niegenetycznych czynników, w chorobie Alzheimera dochodzi do zaburzeń przemian białka A β i białka tau, a także do wystąpienia procesów wspólnych dla różnych chorób neurodegeneracyjnych, takich jak stres oksydacyjny, uszkodzenie mitochondriów, zaburzenie gospodarki wapniowej, stan zapalny, nadmierne pobudzenie neuronów i innych, prowadzących do uszkodzenia komórek neuronalnych.

Hipotezy dotyczące roli białka A β i fosforylacji białka tau w chorobie Alzheimera

Istnieją obecnie dwie przeciwstawne teorie dotyczące przyczyn uszkodzeń neuronów w chorobie Alzheimera. Według jednej z nich pierwotną przyczyną jest produkcja, agregacja i akumulacja białka A β prowadząca do kaskady neurotoksycznych zdarzeń, do nadmiernej fosforylacji (hiperfosforylacji) białka tau i jego odkładania się w mózgu. Według drugiej, alternatywnej hipotezy patologiczne przemiany białka tau wyprzedzają zmiany w białku A β i są odpowiedzialne za postęp choroby. Dopiero wtórnie dochodzi do generowania białka A β . Obie teorie mają swoich zwolenników i przeciwników, ale zdecydowana

kwasy, które zakotwiczone jest w błonie komórkowej. Izoforma tego białka o długości 695 aminokwasów występuje głównie w neuronach. Jego N-koniec (grupa NH₂) znajduje się w przestrzeni pozakomórkowej, a C-koniec (grupa COOH) wewnątrz komórki - w cytoplazmie. Fizjologiczną rolę tego białka wiąże się z formowaniem i naprawą synaps, transportem aksonalnym i usuwaniem żelaza z neuronów [5].

W obrębie białka APP, w błonie komórkowej, występuje sekwencja 40–42 aminokwasów białka A β . Białko APP rozkładane jest przez dwa rodzaje proteaz: α -sekretazę i β -sekretazę (Ryc. 3). α -Sekretaza tnie białko APP mniej więcej w połowie sekwencji białka A β i w związku z tym ta ścieżka metaboliczna nie prowadzi do powstania A β . Natomiast β -sekretaza



Ryc. 3. Powstawanie białka A β (zmodyfikowane wg [22]). Białko A β o długości 40–42 aminokwasów powstaje przez rozkład (proteolizę) białka prekursorowego APP. Aby wytworzyło się białko A β (ścieżka amyloidowa), APP jest rozkładane przez β -sekretazę, która odcina sekwencję A β przed jej pierwszym aminokwasem. Następnie działa γ -sekretaza, która odcina sekwencję A β na poziomie 40/42 aminokwasu. APP jest również rozkładane przez α -sekretazę, która przecina sekwencję A β pomiędzy 16, a 17 aminokwasem. Następnie działa γ -sekretaza, która odcina sekwencję A β na poziomie 40/42 aminokwasu. Na tej drodze nie tworzy się A β . APPs α , APPs β , C83, C99, p3, C57/59 – białka, które powstają w trakcie proteolizy białka APP na skutek działania sekretaz α , β i γ .

większość wszystkich badań ostatnich 25 lat dotyczy pierwszej z nich.

Powstawanie białka A β

Białko A β powstaje na drodze proteolizy (rozpadu) białka APP (*Amyloid Precursor Protein*). Białko APP jest dużym białkiem zbudowanym z 695–770 amino-

odcina sekwencję białka A β w miejscu jej pierwszego aminokwasu, a następnie działa kolejna proteaza - γ -sekretaza, która odcina to białko z drugiej jego strony na poziomie 40–42 aminokwasu, co prowadzi do powstania dwóch izoform białka A β o długości 40, lub 42 aminokwasów. Izoformy o długości 40 aminokwasów jest zawsze więcej, ale w chorobie Alzheimera zwiększa się poziom izoformy 42

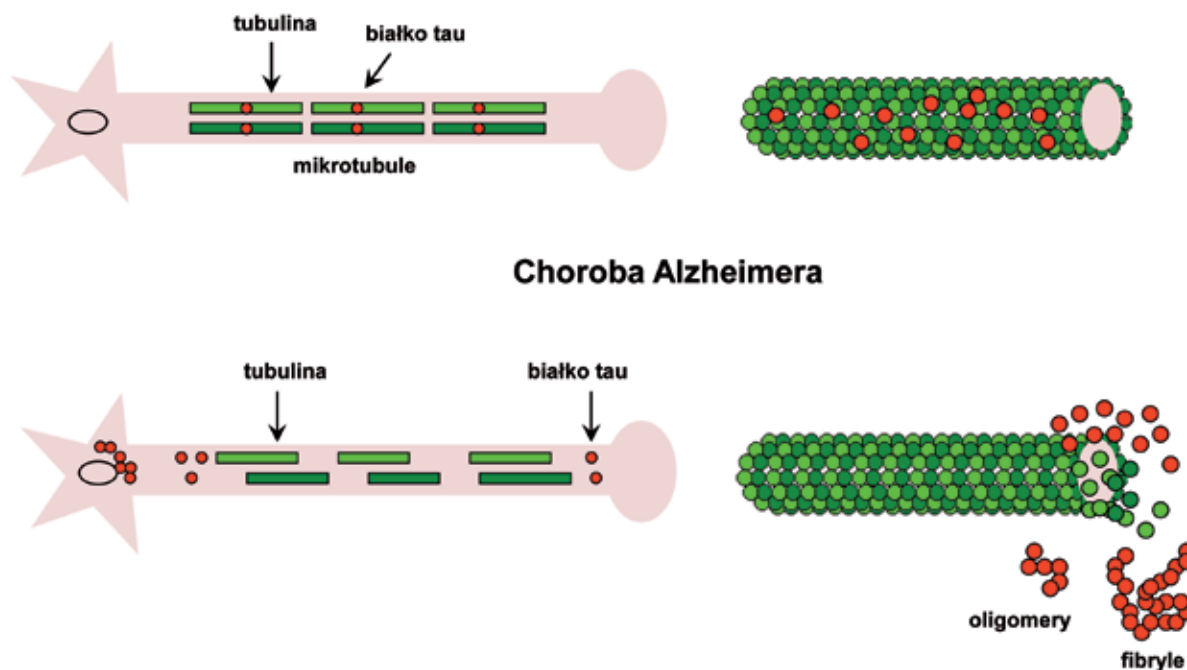
aminokwasowej, co prowadzi do podniesienia stężenia 42/40. Ta dłuższa izoforma ma zwiększoną zdolność do łączenia się w kompleksy kilku cząsteczek (tworzenia się oligomerów), a następnie do tworzenia się włókien (fibryli) A β , potem rozproszonych płytek, a w końcu dojrzałych płytek starczych. Sekretazy są kompleksami białkowymi. Co ważne, w skład γ -sekreazy wchodzi presenilina 1, lub presenilina 2, białka, których zmutowane geny są odpowiedzialne za wymienione powyżej rodzinne postaci choroby Alzheimera. Przyjmuje się obecnie, że to rozpuszczalne oligomery białka A β , które rozprzestrzeniają się w mózgu są toksyczne i przyczyniają się do zaniku neuronów [5].

Białko tau – rola fizjologiczna i zaburzenia

Białko tau (MAP-tau – *microtubule associated protein tau*) jest białkiem o długości 352-441 aminokwasów. Funkcja tego białka wiąże się ściśle z transportem aksonalnym. W warunkach fizjologicznych białko to ulega fosforylacji, co jest niezbędne do jego związania się z mikrotubulami, rurkowatymi strukturami wewnątrzkomórkowymi zbudowanymi

i funkcję. Jednakże w warunkach patologicznych, takich jak choroba Alzheimera, białko tau podlega różnym modyfikacjom, między innymi nadmiernej fosforylacji. Prowadzi to do zmniejszenia jego wiązania do mikrotubul, czego konsekwencją jest ich rozpad i zaburzenia transportu aksonalnego. Odszczepione białko tau tworzy oligomery (wpływające toksycznie na mitochondria i synapsy), następnie parzyste helikalne filamenty, a ostatecznie – sploty neurofibrilarne (Ryc. 4). W przeciwieństwie do genów białek zaangażowanych w kaskadę przemian prowadzących do wytworzenia białka A β , w chorobie Alzheimera nie występują mutacje białka tau [4].

Sugeruje się, że patologiczne białko tau ma charakter białka prionowego. Stabilne oligomery zbudowane ze skróconej formy tego białka mogą rozszerzać się – przenosić swoją patologiczną strukturę z jednego neuronu do drugiego, „infekując” kolejne populacje neuronalne i obszary mózgowie [20]. Zgodnie z tą teorią Braak i wsp. [2] zaproponowali, że nadmiernie ufosforylowane białko tau (w stadium, w którym nie tworzy jeszcze splotów) pojawia się w pewnym obszarze kory płata skroniowego dziesiątki lat przed wystąpieniem pierwszych objawów



Ryc. 4. Rola białka tau w fizjologii i w chorobie Alzheimera. Białko tau występuje głównie w aksonach. Ufosforylowane białko tau wiąże się do mikrotubul i stabilizuje ich funkcję (górna część ryciny). Nadmierna fosforylacja białka tau w chorobie Alzheimera prowadzi do zmniejszenia jego wiązania do mikrotubul, ich rozpadu i zaburzenia transportu aksonalnego. Odszczepione białko tau tworzy oligomery i fibryle. Oligomery białka tau są toksyczne, zaburzając funkcje mitochondrialne i synaptyczne.

z polimerów dwóch izoform białka tubuliny (α i β). Mikrotubule są składnikiem szkieletu komórki, utrzymują strukturę neuronu i odpowiadają za transport wewnątrzkomórkowy. Związanie się ufosforylowanego białka tau z mikrotubulami stabilizuje ich strukturę

choroby Alzheimera (stadium I rozwoju choroby Alzheimera wg. skali Braaka). W tym okresie patologia białka tau dotyka również struktur podkorowych: noradrenergicznego jądra sinawego, czy cholinergicznego jądra podstawnego Meynerta. Następnie patologia

ta rozprzestrzenia się na obszary kory śródwęchowej i hipokampa (stadium II). Otępienie pojawia się w momencie, gdy zajęte są już duże obszary kory potyliczno-skroniowej i wyspowej (stadium IV), a gdy zaatakowane są wszystkie obszary korowe (stadium VI), demencja staje się głęboka [2]. Braak i jego zwolennicy przekonywali, że istnieje ścisła zależność pomiędzy rozprzestrzenianiem się w mózgu patologicznego białka tau, a stanem klinicznym chorych [29]. Stwierdzili oni ponadto, że nadmierna fosforylacja białka tau wyprzedza tworzenie się agregatów białka A β o wiele lat. Według teorii Braaka [3] neurony posiadające zmienione patologicznie białko tau generują białko A β , które jest następnie transportowane do zakończeń synaptycznych, z których jest uwalniane do przestrzeni pozakomórkowej, głównie w formie rozpuszczalnych oligomerów, które przekształcają się w fibryle. Wyliczono, że stadium I patologii białka tau występuje u ok. 50% osób w wieku 45 lat, co stanowi 50% ryzyka pojawienia się choroby Alzheimera w późniejszym wieku. Jeżeli natomiast w mózgu pojawi się stadium II, to pomimo, że w tym czasie nie występują jeszcze żadne objawy chorobowe, istnieje już pewność, że choroba Alzheimera się rozwinie [29].

Leczenie objawów choroby Alzheimera

Choroba Alzheimera jest w chwili obecnej nieuleczalna, nie można jej ani wyleczyć, ani nawet powstrzymać jej rozwoju. Ponieważ, jak zostało wspomniane powyżej, w chorobie tej zanikowi ulegają neurony cholinergiczne i glutaminianergiczne, próbuje się osłabić jej objawy poprzez modulowanie przekazywania cholinergicznego i/lub glutaminianergicznego.

Odbudowa niewydolnego przekazywania cholinergicznego

Inhibitory acetylocholinesterazy

Acetylocholina jest uwalniana z neuronów cholinergicznych do szczeliny synaptycznej, gdzie jest rozkładana przez enzym acetylocholinesterazę (AChE) do choline i kwasu octowego. Enzym ten wrażliwy jest już na niskie koncentracje acetylocholine. W chorobie Alzheimera, gdy neurony cholinergiczne obumierają, poziom acetylocholine w synapsie ulega obniżeniu, a także spada poziom AChE [18].

Wyniki eksperymentów przeprowadzonych u zwierząt laboratoryjnych i u ludzi (zdrowych wolontariuszy) udowodniły, że osłabienie przekazywania cholinergicznego rzeczywiście ma znaczenie dla osłabienia pamięci. Wykazano bowiem, że podanie skopolami-

ny (alkaloidu wilczej jagody – *Atropa belladonna*), która blokuje receptory na które oddziałuje acetylocholina (muskarynowe) wywoływała działanie amnestyczne u ludzi. Podobnie, podanie tego związku u szczurów, jak również uszkodzenie u tego gatunku szlaków cholinergicznym w mózgu doprowadziło do wystąpienia deficytów poznawczych. Dlatego też powstało przypuszczenie, że w sytuacji kiedy jeszcze nie wszystkie neurony cholinergiczne obumarły, zablokowanie rozkładu acetylocholine poprzez zahamowanie funkcji AChE, mogłoby podnieść poziom tego neuroprzekaznika w synapsie i w ten sposób przynieść korzyści terapeutyczne.

Do leczenia objawów choroby Alzheimera wprowadzono do chwili obecnej cztery związki: takrynę, donepezyl, riwastygminę i galantaminę [12]. Leki powyższe są tzw. odwracalnymi inhibitorami AChE, tzn. hamują funkcję tego enzymu nie powodując jego trwałego uszkodzenia. Takryna, najstarszy z tych leków, zsyntetyzowany prawie 70 lat temu, zarejestrowany do leczenia objawów choroby Alzheimera w 1993 roku, został wycofany z lecznictwa w związku z działaniem hepatotoksycznym. Pozostałe leki stosuje się we wczesnych, lub średniozaawansowanych postaciach tej choroby, ponieważ dla ich skuteczności niezbędną jest obecność nieuszkodzonych neuronów cholinergicznym. Niestety skuteczność ta jest bardzo ograniczona, bo wprowadzanie powyższe leki poprawiają pamięć i zaburzenia poznawcze, ale wyraźną poprawę obserwuje się jedynie u ok. 10% pacjentów i to przez okres zaledwie roku, lub niewiele dłużej [12].

Acetylocholina w mózgu rozkładana jest również przez inny enzym: butyrylocholinesterazę (BChE), która tworzy się głównie w komórkach glejowych. Ponieważ w przeciwieństwie do AChE poziom BChE wzrasta w chorobie Alzheimera powstało przypuszczenie, że zablokowanie go będzie bardziej skuteczne terapeutycznie. Jednakże enzym ten rozkłada acetylocholinę jedynie wtedy, gdy poziom tego neuroprzekaznika w synapsie jest wysoki, co wydaje się nie mieć miejsca w chorobie Alzheimera. Może to być wytłumaczeniem faktu, że obecnie stosowane inhibitory AChE, które blokują dodatkowo, ale w różnym stopniu BChE, nie różnią się skutecznością kliniczną [12].

Agoniści receptorów nikotynowych

Poprawę neuroprzekazywania cholinergicznego próbowano uzyskać również stymulując receptory nikotynowe związkiem o nazwie – *Encenicline* [9].

W ośrodkowym układzie nerwowym receptor nikotynowy, na który oddziałuje acetylocholina, jest

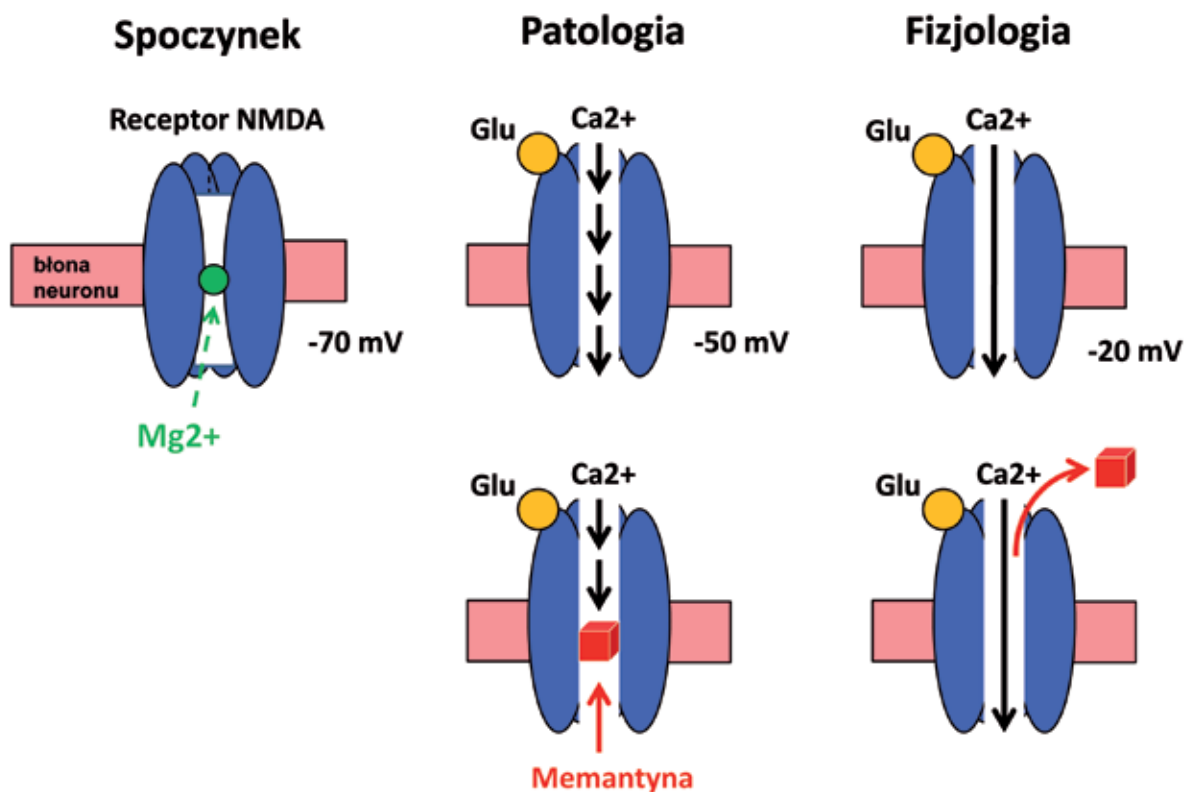
kanalem jonowym zbudowanym z 5. podjednostek białkowych o nazwie $\alpha 7$. Receptor ten występuje w strukturach, których zaburzona funkcja związana jest z chorobą Alzheimera: w jądrze podstawnym Meynerta, hipokampie i korze mózgowej. W chorobie tej dochodzi do zmniejszenia liczby receptorów nikotynowych, z których część zlokalizowana jest na zakończeniach neuronów cholinergicznym i zanika wraz z nimi [18].

Znanym jest fakt, że nikotyna zawarta w papierosach poprawia funkcje poznawcze wpływając szcze-

kowo-jelitowe. Z tego też powodu badania kliniczne z jego użyciem zostały przerwane w 2015 roku.

Modyfikacje przekąźnictwa glutaminianergicznego

Kwas glutaminowy jest głównym przekąźnikiem pobudzającym w ośrodkowym układzie nerwowym. Działa on na dwie grupy receptorów: receptory jonotropowe, będące kanałami przepuszczalnymi dla jonów i odpowiedzialnymi za szybką (w przeciągu milisekund) odpowiedź neuronu na ten neuroprzekąźnik



Ryc. 5. Mechanizm terapeutycznego działania memantyny w chorobie Alzheimera (zmodyfikowane wg [20]). Opis patrz tekst.

gólnie korzystnie na koncentrację uwagi, nawet u chorych na chorobę Alzheimera. Z drugiej jednak strony szereg danych wskazywało na potęgający wpływ długotrwałego palenia na rozwój otępienia. Dlatego też leczenie choroby Alzheimera paleniem papierosów nie wchodzi w rachubę. Próbowano więc zastosować rozwiązanie alternatywne – leczyć z zastosowaniem agonistów receptorów nikotynowych, zwłaszcza, że wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach były optymistyczne w tym aspekcie. Do badań klinicznych wprowadzono *Enceclidine* podawaną łącznie z inhibitorem AChE, donepezilem [9]. Początkowo badania te wskazywały na pozytywny terapeutyczny efekt powyższego leku, jednakże kiedy przeszedł on do III fazy badań klinicznych okazało się, że często powoduje poważne zaburzenia żołąd-

i metabotropowe, po których stymulacji odpowiedź neuronalna jest wolniejsza. Dla choroby Alzheimera istotny jest receptor NMDA (N-metylo-D-asparaginianowy) należący do receptorów jonotropowych, który blokuje się w celach terapeutycznych memantyną [22].

Memantyna została zarejestrowana w Niemczech w roku 1978 do różnych celów neurologicznych. Początkowo była używana do leczenia choroby Parkinsona, ale okazała się mało skuteczna. W roku 2003 została zarejestrowana do stosowania w średnio-zaawansowanej, lub ciężkiej postaci choroby Alzheimera i demencji pochodzenia naczyniowego pod nazwą Namenda. Memantyna poprawia funkcje poznawcze, ogólny stan pacjenta, zmniejsza potrzebę opieki. Jej efekty terapeutyczne utrzymują się co najmniej przez okres 6 miesięcy. W 2014 roku został zarejestrowany

lek będący kombinacją memantyny i donepezylu. Jednakże należy zauważyć, że skuteczność terapeutyczna memantyny jest również ograniczona zarówno pod względem siły, jak i długotrwałości działania.

Jaki jest mechanizm terapeutycznego działania memantyny w chorobie Alzheimera?

Jest faktem powszechnie znanym, że prawidłowe funkcje poznawcze zależą od aktywacji receptorów NMDA. Dlatego też skuteczność memantyny, jako antagonisty tych receptorów, w leczeniu objawów choroby Alzheimera wydaje się paradoksalna. Badacze firmy Merz we Frankfurcie n. Menem, która wyprodukowała ten lek zaproponowali przedstawione poniżej wytłumaczenie (patrz też Ryc. 5) [20].

Receptor NMDA jest, jak wspomniano powyżej, kanałem jonowym zbudowanym z pięciu podjednostek białkowych. Jeżeli neuron jest w spoczynku – jego błona komórkowa jest spolaryzowana tzn. potencjał błonowy mierzony wewnątrz neuronu w stosunku do jego zewnątrz wynosi -70 mV. W takiej sytuacji kanał receptora NMDA zablokowany jest jonami magnezu (Mg^{2+}) i jest zamknięty. Po zadziałaniu kwasu glutaminowego, jony magnezowe odszczepiają się, kanał się otwiera i jony wapniowe (Ca^{2+}) wędrują nim do wnętrza neuronu prowadząc do zmniejszenia różnicy potencjału pomiędzy wewnętrzną, a zewnętrzną stroną błony neuronalnej, czyli do jej depolaryzacji. Miejsce wiązania memantyny znajduje się wewnątrz kanału receptora NMDA. Żeby doszło do przyłączenia się tego leku do kanału, musi on być wstępnie otwarty (przy wartości potencjału błonowego -50 mV). Uważa się, że w chorobie Alzheimera dochodzi do patologicznego pobudzenia tego receptora, charakteryzującego się ciągłą (toniczną) impulsacją o stosunkowo niewielkim nasileniu pojedynczego bodźca. Prowadzi ona do częściowej depolaryzacji błony, kanał się otwiera i memantyna może wnikać do jego wnętrza, blokując ciągły napływ jonów wapniowych do neuronu. W przeciwieństwie do bodźca patologicznego, bodziec fizjologiczny jest gwałtowny, a jego efektem jest silny i szybki napływ wapnia do neuronu i duża depolaryzacja błony (potencjał błonowy = -20 mV). Tak silnej stymulacji memantyna nie może już dłużej przeciwdziałać i odszczepia się od kanału receptora NMDA. Jeżeli przyrównamy toniczną impulsację receptora NMDA do „szumów informacyjnych”, a impulsację gwałtowną do „informacji istotnej” dla osobnika, to zahamowanie szumów przez memantynę może nawet ułatwić percepcję bodźców istotnych. Na Zjeździe Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego, który odbył się

w Krynicy w roku 2010, przedstawiciel firmy Merz – profesor Wojciech Danysz, przyrównał działanie memantyny do okularów przeciwsłonecznych, dzięki którym nie jesteśmy oślepieni przez światło słoneczne i lepiej widzimy otaczające nas środowisko.

Poszukiwanie innych terapii wpływających na przebieg choroby Alzheimera –

Jak widać z przedstawionego powyżej opisu, leków stosowanych w chwili obecnej w terapii choroby Alzheimera jest niewiele, a ich działanie nakierowane jest jedynie na osłabienie jej objawów. Leki te działają krótko i słabo. Nie hamują postępu choroby, która rozwija się dalej prowadząc do całkowitego inwalidztwa. Dlatego też od lat już trwają poszukiwania leków, lub procedur, które mogłyby zahamować, czy zatrzymać postęp tej choroby, a nawet odwrócić jej przebieg. Prowadzi się próby terapii genowych, a także badania nad sposobami wpływania na kaskadę przemian białka Ab, czy białka tau.

Terapie genowe

Prowadzono badania, których celem było podtrzymanie żywotności neuronów cholinergicznymi. Wprowadzano do mózgu – do jądra podstawnego Meynerta gen czynnika wzrostu nerwu – NGF (*Nerve Growth Factor*). NGF należy do grupy białek tzw. czynników troficznych, które w rozwijającym się mózgu wpływają na przeżywanie, różnicowanie i migrację neuronów, oraz wzrost ich wypustek. W dojrzałym mózgu, natomiast, czynniki troficzne wspomagają funkcjonowanie neuronów, wpływają na funkcje synaps i zapobiegają śmierci neuronów. W zdrowym mózgu NGF jest produkowany w korze mózgowej i hipokampie, wychwytywany przez zakończenia neuronów cholinergicznymi, a następnie transportowany aksonami do ich ciał komórkowych w strukturach podkorowych. W chorobie Alzheimera, jednakże, transport aksonalny jest zaburzony i dlatego dochodzi do obniżenia poziomu tego czynnika w jądrze podstawnym Meynerta, czy przegrodzie [26].

Pierwsze próby z wprowadzeniem białka NGF do mózgu u kilku pacjentów z chorobą Alzheimera były wykonywane w Szwecji na przełomie XX/XXI wieku i zakończyły się niepowodzeniem i śmiercią niektórych z nich. Natomiast nieco później w Stanach Zjednoczonych zaczęto wprowadzać do mózgu gen kodujący ten czynnik wszczepiony do DNA odpowiedniego wirusa, lub zmodyfikowanych fibroblastów. Wyniki pierwszych prób były bardzo optymistyczne. Wykonano biopsję skóry pacjenta, następnie wyizolowane fibroblasty były hodowane, namnażane i zainfekowane wirusem, którego DNA zawierało gen NGF. Po wprowadzeniu takich zmodyfikowanych

fibroblastów do jądra podstawnego Meynerta wykazano spowolnienie zaniku funkcji poznawczych o 30–50% w okresie do 2 lat po operacji, które korelowało ze wzrostem metabolizmu mózgowego badanego metodą PET [26]. Kolejne próby kliniczne wykonywano z użyciem wirusa AAV2 (*adeno-associated viral vector – serotype 2*) zawierającym gen NGF. Pomimo jednakże, że procedura ta okazała się bezpieczna, badania kliniczne II fazy przeprowadzone w latach 2009–2012 nie wykazały jej wpływu na postęp tej choroby [21].

Strategie terapeutyczne oparte na wpływie na przemianę białka A β .

Poznanie kaskady przemian białkowych prowadzących do powstawania białka A β , a następnie jego oligomeryzacji, agregacji i neurotoksyczności, zaowocowało próbami terapii choroby Alzheimera polegającej na hamowaniu produkcji tego białka (poprzez aktywowanie α -sekreazy, lub hamowanie β -sekreazy i γ -sekreazy), hamowanie oligomeryzacji i agregacji A β , lub jego usuwanie. Gdy białko A β zostało już utworzone i zagregowane (co ma miejsce w momencie zdiagnozowania pacjenta) stymulowano jego proteolizę, wykonywano immunizację bierną (podawaniem przeciwciał przeciwko białku A β 42 lub immunoglobulin), lub immunizację czynną (szczepiono białkiem A β 42, lub DNA kodującym to białko). Próbowano również hamować transport A β z obwodu do mózgu.

Wiele badań eksperymentalnych służących testowaniu powyższych strategii wykonywano u zwierząt transgenicznych, którym wszczepiano zmutowane geny białek APP, preseniliny i/ lub tau. U zwierząt tych obserwowano obecność złogów białka A β (odpowiedników płytek starczych) i/lub splotów neurofibrylarnych. W tym miejscu należy nadmienić, że ponieważ (jak wspomniano powyżej) w chorobie Alzheimera nie występuje mutacja białka tau, myszom wszczepiano zmutowane geny dla tego białka, które są przyczyną innej choroby, będącej również tauopatią – zwyrodnienia czołowo-ciemiennowego (*fronto-temporal dementia*).

Część badanych związków przeszła do prób klinicznych, których wyniki, jednakże, były na ogół negatywne, albo z powodu braku efektów terapeutycznych, albo z powodu silnych zaburzeń ubocznych. Ogólnie do roku 2014 zaangażowano do badań ok. 15 000 osób, oraz wydano na nie ok. 15 miliardów dolarów [29].

Trudno się dziwić, że próby hamowania β -sekreazy, czy γ -sekreazy były nieudane. Oba powyższe enzymy działają nieselektywnie i oprócz uczestnictwa

w rozpadzie APP rozkładają wiele innych białek (β -sekreazy ponad 40, γ -sekreazy – ok. 90) [1,8]. Już u myszy transgenicznych pozbawionych β -sekreazy obserwuje się zmniejszoną mielinizację włókien nerwowych, zwiększoną wrażliwość na ból, zaburzenia poznawcze i ruchowe, ścienienie siatkówki i wiele innych. Natomiast, w wypadku zahamowania γ -sekreazy istnieje niebezpieczeństwo nowotworzenia, gdyż enzym ten bierze udział w rozkładzie białka Notch, które reguluje mnożenie się komórek, a jego rozpad działa przeciwnowotworowo. Z problemem nowotworzenia próbowano sobie poradzić stosując inhibitory takiej formy γ -sekreazy, która nie rozkłada białka Notch (*Notch sparing inhibitors*). Jednakże dotychczas przebadane substancje nie wykazały działania terapeutycznego u ludzi. Podobnie mało skuteczne, lub nieskuteczne okazały się próby ze związkami hamującymi oligomeryzację, lub proteolizę białka A β .

Wielkie nadzieje pokładano w próbach klinicznych opartych na immunizacji biernej, lub czynnej. Próby te wykonywano z użyciem przeciwciał monoklonalnych (wykazujących jednakową swoistość) przeciwko białku A β 42 na tysiącach uczestników z wczesną i średniozaawansowaną chorobą Alzheimera. Po niektórych z tych związków (np. bapineuzumabie) stwierdzono pojawienie się niebezpiecznych efektów ubocznych t.j. obrzęk mózgu, czy mikrowylewy. Jednakże próby te dostarczyły ciekawej informacji, która poddała w wątpliwość w ogóle celowość prowadzenia badań w kierunku eliminacji białka A β . U pacjentów w trakcie trwania kuracji obrazowano, przy użyciu metody PET, odkładanie się białka A β w mózgu, a równocześnie obserwowano ich stan kliniczny. Stwierdzono, że powyższe przeciwciało rzeczywiście zmniejszało zawartość tego białka w mózgu, ale nie miało to wpływu na postęp zaburzeń pamięci [23]. Podobnie negatywne pod względem klinicznym wyniki uzyskano po innych badanych przeciwciałach.

Wykonywano też szczepienia podając ludziom białko A β , albo całe, albo jego fragmenty. Wyniki eksperymentów przeprowadzonych wcześniej u myszy transgenicznych wykazujących w mózgu obecność złogów białka A β były bardzo obiecujące. Stwierdzono bowiem u nich nie tylko zanik złogów, ale także poprawę funkcji poznawczych. U ludzi wykazano również znikanie agregatów białka A β , ale niestety nie wiązało się to z efektem terapeutycznym, a ponadto pojawiły się poważne efekty uboczne, t.j. zapalenie mózgu i opon mózgowych, oraz podniesienie poziomu limfocytów Th. Z tych to powodów faza II badań klinicznych ze związkiem AN1792 wyprodukowanym przez firmę Janssen Pfizer została

zamknięta [24]. Aby uniknąć tak silnej reakcji immunologicznej wykonano próby z podaniami DNA kodującym białko A β 42. Podobnie jak poprzednio, badania na myszach transgenicznym, ale również u królików i małp wykazały zmniejszenie się liczby agregatów tego białka [14] i dlatego też zasugerowano wprowadzenie powyższych szczepionek u chorych, lub profilaktycznie u ludzi zdrowych po 70. roku życia.

Strategie terapeutyczne oparte na wpływie na białko tau

Jedną z przyczyn braku skuteczności prób klinicznych, których celem było zapobieganie tworzeniu się białka A β , lub jego usuwanie, mogło być zbyt późne podjęcie terapii. W momencie pojawienia się objawów klinicznych i licznych agregatów tego białka choroba jest już zaawansowana (toczyła się przez wiele lat w formie bezobjawowej), co doprowadziło do uszkodzenia znacznej puli neuronalnej. W tej sytuacji może być bez znaczenia, czy utworzone już w danej okolicy mózgu złogi białka A β zostaną usunięte, czy nie. Zło już się stało. Jeżeli kuracja miałaby być skuteczna, należałoby rozpocząć ją już w stadium przedklinicznym (profilaktycznie), w bardzo wczesnych stadiach choroby, lub nakierować ją na inny mechanizm, być może istotniejszy od przemian A β .

Hipoteza, że pierwotną przyczyną choroby Alzheimer'a są patologiczne przemiany białka tau (wyprzedzające o lata odkładanie się agregatów białka A β) zaowocowała eksperymentalnymi próbami terapeutycznymi mającymi za cel stabilizację mikrotubul, zapobieganie fosforylacji białka tau, nasilenie degradacji tego białka, lub immunizację. Większość tych badań przeprowadzano na zwierzętach. Część związków weszła do wczesnych prób klinicznych, była testowana na niewielkich grupach pacjentów i okazała się nieskuteczna. W badaniu znajdują się tysiące związków mających zapobiegać tworzeniu się oligomerów białka tau [4]. Poszukuje się związków, które mogłyby hamować interakcję pomiędzy cząsteczkami tego białka, ale które nie wpływałyby na jego wiązanie do tubuliny, co jest niezbędne dla prawidłowego transportu aksonalnego. Jednym z tych związków jest błękit metylenowy (Rember) produkowany przez firmę TauRx Pharmaceuticals z Singapuru, który wykazuje takie działanie, a ponadto odwraca agregację w już istniejących fibrylach [4]. Związek ten był w II fazie badań klinicznych w roku 2008 prowadzonych na grupie 321 pacjentów z łagodną postacią choroby Alzheimer'a i stwierdzono u nich zahamowanie postępu choroby o ok. 80%,

jak również zmniejszenie otępienia po 84 tygodniach leczenia. W latach 2013/2014–2016 ta sama firma wprowadziła do III fazy badań klinicznych preparat LMTX, który zawiera cząsteczkę błękitu metylenowego, ale charakteryzuje się lepszą biodostępnością. Badania z tym preparatem prowadzono u pacjentów ze słabo- lub średniozaawansowaną chorobą Alzheimer'a w 100 centrach medycznych w 15 krajach. Wynik tych badań wydawał się optymistyczny – LMTX spowolnił postęp demencji, a co ważne zapobiegał atrofii mózgu (badanej przy użyciu MRI) i zmniejszeniu metabolizmu mózgowego (badanego dzięki PET). Efekty widoczne przy użyciu obrazowania mózgu *in vivo* wydają się bardzo istotne, gdyż są miarą obiektywną [28]. Planuje się kolejne próby kliniczne z tym związkiem, aby dodatkowo potwierdzić jego skuteczność.

Rola zaburzenia gospodarki tłuszczowej w chorobie Alzheimer'a

Choroba Alzheimer'a o późnym początku pojawia się w podeszłym wieku. Wiadomo jest powszechnie, że wraz ze starzeniem się organizmu dochodzi często do zaburzenia metabolizmu tłuszczu, czego konsekwencją jest miażdżycza naczyń i problemy z krążeniem. Odkrycia ostatnich lat wskazują, że te zaburzenia stanowią również ryzyko pojawienia się choroby Alzheimer'a. W chorobie tej profil lipidowy jest zbliżony do obserwowanego w chorobie wieńcowej będącej wynikiem zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych serca. W chorobie Alzheimer'a występuje podniesienie poziomu cholesterolu we krwi, który jest również składnikiem płytek starczych [13]. Silnego argumentu za istnieniem zależności pomiędzy metabolizmem tłuszczu, a tą chorobą dostarczyły badania retrospektywne na ok. 60 000 starszych osób, które wykazały zmniejszone ryzyko wystąpienia jej objawów u tych osób, które przez lata brały statyny (lowastatynę, prawastatynę, lub atorwastatynę) – leki hamujące syntezę cholesterolu. Niestety leki te okazały się nieskuteczne u pacjentów z rozwiniętą już chorobą.

Każdy z nas, zwłaszcza w późniejszym wieku, wykonując badania laboratoryjne krwi oznaczał tzw. lipidogram świadczący o prawidłowości, lub nieprawidłowościach w gospodarce tłuszczowej. Jednym z badanych parametrów jest cholesterol, a oprócz niego HDL i LDL. Co znaczą te skróty?

Zarówno HDL (*high-density lipoprotein* – lipoproteina o wysokiej gęstości), jak i LDL (*low-density lipoprotein* – lipoproteina o niskiej gęstości) są pecherzykami zbudowanymi z lipidów (estrów cholesterolu z kwasami tłuszczowymi, niezestryfikowanego

cholesterolu, trójglicerydów, fosfolipidów) i białek tzw. apolipoprotein. Lipoproteiny służą do transportu lipidów w środowisku wodnym do komórek (aby zaopatrzyć je w materiał energetyczny i cegiełki do budowy błony komórkowej) i usuwają ich nadmiar z komórek. Cholesterol uwalniany z lipoprotein w mózgu wspomaga tworzenie się synaps i ich wzajemnych połączeń. W ośrodkowym układzie nerwowym występują lipoproteiny o dużej gęstości – HDL, a ich głównym składnikiem białkowym jest apolipoproteina E (ApoE) [10,13,30].

U ludzi występują trzy izoformy tego białka nazywane $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$. Wykazano, że izoforma $\epsilon 4$, różniąca się jedynie 1, lub dwoma aminokwasami od pozostałych izoform, jest największym czynnikiem ryzyka pojawienia się choroby Alzheimera o późnym początku [30]. Jeżeli u danej osoby występują dwa allele genu kodującego Apo $\epsilon 4$ (takich osób jest ok. 2% w populacji generalnej), to ryzyko że zachoruje ona na tę chorobę wzrasta 12. krotnie, a jej początek będzie 10–14 lat wcześniejszy, niż u innych pacjentów [10]. O ile w populacji generalnej izoforma $\epsilon 4$ (przynajmniej jeden allele) występuje zaledwie u ok. 14% ludzi, to procent ten wzrasta do ok. 40 pacjentów z chorobą Alzheimera. Tak więc ryzyko choroby Alzheimera u osób posiadających Apo $\epsilon 4$ jest podobne do ryzyka pojawienia się raka piersi u kobiet posiadających mutację genu BRCA1 (posiadanie tej mutacji nakłoniło Angelinę Jolie do poddania się prewencyjnemu usunięciu piersi).

Mechanizm związany z udziałem Apo $\epsilon 4$ w powstawaniu choroby Alzheimera nie został do końca poznany [10, 30]. Uważa się obecnie, że rola ApoE w patogenezie tej choroby polega z jednej strony na wpływie na przemiany białka A β , z drugiej zaś związana jest z mechanizmami niezależnymi od tego białka [30]. Wiadomo jest, że wszystkie izoformy ApoE w mózgu produkowane są głównie przez astrocyty, a w mniejszym stopniu przez mikroglej i neurony [30]. ApoE po połączeniu się z cholesterolem i utworzeniu HDL odpowiedzialne jest za transport i wchłanianie cholesterolu do neuronu. ApoE wpływa ponadto na metabolizm APP, uwalnianie białka A β , agregowanie tego białka, oraz jego usuwanie bądź przez mikroglej i astrocyty, bądź przez barierę krew-mózg do krwiobiegu. Obecność izoformy $\epsilon 4$ hamuje usuwanie białka A β , a wg. niektórych badaczy również zwiększa produkcję tego białka i jego oligomeryzację, oraz formowanie się płytek [30]. Zgodnie z tym, obrazowanie mózgu *in vivo* (przy użyciu PET) wykazało zwiększone odkładanie się białka A β u zdrowych starszych osób posiadających izoformę $\epsilon 4$ [30]. Apo $\epsilon 4$ bierze również udział w patologicz-

nych przemianach białka tau zwiększając jego hiperfosforylację, prowadząc do jego odkładania i zwiększonej neurotoksyczności [30]. Oprócz tego wpływa negatywnie na plastyczność synaptyczną, nasila procesy zapalne w mózgu, oraz prowadzi do zaburzenia metabolizmu tłuszczu, funkcji mitochondriów i ogólnie do zahamowania metabolizmu mózgowego [30].

W obecnej praktyce lekarskiej zaleca się wykonanie badań genetycznych w kierunku obecności poszczególnych izoform ApoE jedynie w przypadkach już występującego otępienia, lub łagodnych zaburzeń poznawczych, ale nie w celach prognostycznych. Może jednak należałoby analizy takie wykonywać u ludzi zdrowych w stosunkowo młodym wieku, gdyż ostatnie badania dostarczyły dowodów nakładania się na tło genetyczne innych czynników ryzyka, które możemy kontrolować w trakcie życia (np. cukrzyca II stopnia, stany przedcukrzycowe, hiperlipidemia, przewlekłe stany zapalne). I tak u osób posiadających izoformę Apo $\epsilon 4$ zaobserwowano korzystny wpływ niektórych prewencyjnych strategii np. diety bogatej w kwasy tłuszczowe $\omega 3$. Badania epidemiologiczne wykazały ponadto, że długotrwałe podania niesteroidowych leków przeciwzapalnych zmniejszają ryzyko pojawienia się choroby Alzheimera właśnie u osób z tą izoformą [30].

Procesy zapalne, a choroba Alzheimera

Jak wspomniano powyżej, w mózgach pacjentów z chorobą Alzheimera obserwuje się reakcję zapalną związaną z aktywacją komórek mikrogleju, które w tym organie pełnią funkcję komórek układu odpornościowego [25]. Aktywacja mikrogleju jest pierwszą linią obrony mózgu w odpowiedzi na jego urazy, lub chorobę. Rola tej aktywacji w chorobie Alzheimera jest zarówno korzystna, jak i niekorzystna. W odpowiedzi na pojawienie się toksycznych oligomerów białka A β komórki mikrogleju zaczynają wydelać tlenek azotu i czynniki prozapalne (mikroglej przyjmuje tzw. fenotyp M1). Długotrwałe uwalnianie tych czynników byłoby jednakże niekorzystne, ponieważ prowadzi do uszkodzeń neuronalnych. Dlatego też w następnej kolejności rozpoczyna się druga faza aktywacji mikrogleju – faza przeciwdziałająca zapaleniu i naprawcza, aby przywrócić homeostazę i zaleczyć rany (mikroglej przyjmuje fenotyp M2). Mikroglej w fazie M2 uwalnia czynniki przeciwzapalne i czynniki troficzne, ale również zżera (fagocytuje) agregaty białka A β i usuwa resztki uszkodzonych komórek. Dlatego też w chorobie Alzheimera taki „żerny” mikroglej obserwuje się wokół płytek starczych. W większości przypadków tej choroby

stwierdzono występowanie w mózgu obu form mikrogleju, zarówno M2, jak i M1. Jednakże, wraz z wiekiem i rozwojem choroby zdolność naprawcza mikrogleju się zmniejsza i zaczyna przeważać jego forma szkodliwa (M1), a zapalenie w mózgu rozwija się bez przeszkód [25].

Badania genetyczne dostarczyły dowodów na to, że przewlekły stan zapalny jest niezwykle istotnym komponentem patogenezы choroby Alzheimera. Wśród genów, których warianty podejrzewa się o związek z tą chorobą znajduje się wspomniany powyżej gen białka TREM 2 [6]. TREM 2 jest białkiem receptorowym, które w ośrodkowym układzie nerwowym zlokalizowane jest na mikrogleju i związane jest z jego działaniem fagocytującym, a także hamuje produkcję czynników prozapalnych [6]. Jeżeli u ludzi pojawiają się rzadkie mutacje genu tego białka, prowadzące do zamiany argininy na histydynę, to wówczas białko to traci swoją fizjologiczną funkcję, a ryzyko pojawienia się choroby Alzheimera wzrasta o 400% [16]!

W związku z powyższym, podawanie leków, które w przebiegu choroby mogłyby zmieniać fenotyp mikroglejowy z M1 na M2, wydaje się być obiecującą opcją terapeutyczną choroby Alzheimera. W eksperymentach u zwierząt stwierdzono, że jest to możliwe. Właściwości takie posiadają niektóre leki np. fasudil (lek rozszerzającym naczynia krwionośne), czy minocyklina (antybiotyk należący do półsyntetycznych tetracyklin). Co ważne, leki te przechodzą przez barierę krew-mózg [25]. Do chwili obecnej brak jest jednak takich badań u ludzi.

Podsumowanie

Przedstawiony powyżej przegląd obecnie dostępnych możliwości terapeutycznych choroby Alzheimera nie wygląda optymistycznie. Leki używane do zmniejszenia otępienia są mało skuteczne, a do tego działają stosunkowo krótko i nie hamują postępu choroby. Podejmowane próby wpływania bezpośrednio na procesy neurotoksyczne związane z białkiem A β , lub białkiem tau były w większości przypadków nieudane. Pewne zaobserwowane korzystne efekty hamowania oligomeryzacji białka tau muszą zostać jeszcze potwierdzone, a na to potrzeba czasu.

Silny genetyczny komponent tej choroby sprawia, że jesteśmy w dużej mierze uzależnieni od naszych wrodzonych predyspozycji. Czy w związku z tym nic nie możemy zrobić? Wydaje się, że możemy! Możemy starać się wyeliminować niegenetyczne czynniki ryzyka. De Bruijn i wsp. [7] w prowadzonych przez 20 lat badaniach na 10 000 mieszkańców Rotterdamu (Holandia) obliczyli, że łączne ryzyko wystąpienia otępienia w zależności od chorób układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, wysokiego poziomu cholesterolu, palenia papierosów i niskiego poziomu wykształcenia wynosi aż 25–33%! Z badań tych wynika, że prowadzenie tzw. zdrowego trybu życia, zachowywanie właściwej diety (patrz wyżej), regularny wysiłek umysłowy i ustawiczne kształcenie się, leczenie już istniejących chorób wewnętrznych przy użyciu wielu dostępnych narzędzi współczesnej medycyny może pomóc nam zachować sprawność umysłową do późnej starości.

Bibliografia

1. Barao S., Moechars D., Lichtenthaler S.F., De Strooper B. (2016) BACE1 physiological functions may limit its use as therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.*, 39:158-169.
 2. Braak H., Alafuzoff I., Arzberger T., Kretschmar H., Del Tredici K. (2006) Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol.*, 112:389-404.
 3. Braak H., Del Tredici K. (2004) Alzheimer's disease: intraneuronal alterations precede insoluble amyloid- β formation. *Neurobiol. Aging*, 25:713-718.
 4. Brunden K.R., Trojanowski J.Q., Lee V.M.-Y. (2009) Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Nature Rev. Drug Discovery*, 8:783-793.
 5. Chen G., Xu T., Yan Y., Zhou Y., Jiang Y., Melcher K., Xu H.E. (2017) Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica*, 38:1205-1235.
 6. Colonna M., Wang Y. (2016) TREM 2 variants: new keys to decipher Alzheimer disease pathogenesis. *Nature Rev. Neurosci.*, 17:201-207.
 7. De Bruijn R.F.A.G., Bos M.J., Portegies M.L.P., Hofman A., Franco O.H., Koudstaal P.J., Okram M.A. (2015) The potential for prevention of dementia across two decades; the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Medicine*, 13:132.
-

8. Haapasalo A., Kovacs D.M. (2011) The many substrates of presenilin/ γ -secretase. *J. Alzheimer's Dis.*, 25:3-28.
9. Hung S.-Y., Fu W.-M. (2017) Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. *J. Biomed. Sci.*, 24:47.
10. Kim J., Basak J.M., Holtzman D.M. (2009) The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*, 63:287-303.
11. Klunk W.E., Engler H., Nordberg A., Wang Y., Blomqvist G., i inni (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.*, 55:306-319.
12. Leó A. (2007) Current therapeutic options for Alzheimer's disease. *Curr. Genomics*, 8:550-558.
13. Martins I.J., Berger T., Sharman M.J., Verdile G., Fuller S.J., Martins R.N. (2009) Cholesterol metabolism and transport in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.*, 111:1275-1308.
14. Martins Y.A., Tsuchida C.J., Antoniassi P., Demarchi I.G. (2017) Efficacy and safety of the immunization with DNA for Alzheimer's disease in animal models; a systematic review from literature. *J. Alzheimer's Dis. Rep.*, 1:195-2017.
15. Maurer K., Volk S (1997) Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet*, 349: 1546-1549.
16. Naj A.C., Schellenberg G.D. for the Alzheimer's Disease Genetics Consortium (ADGC) (2016) Genomic variants, genes, and pathways of Alzheimer's disease: an overview. *Am. J. Med. Genet., Part B*, 174B:5-26.
17. Okamura N., Harada R., Furukawa K., Furumoto S., Tago T. i inni (2016) Advances in the development of tau PET radiotracers and their clinical applications. *Ageing Res. Rev.*, 30:107-113.
18. Ossowska K. (1993) Disturbances in neurotransmission processes in aging and age-related diseases. *Pol. J. Pharmacol.*, 34:109-131.
19. Prince M., Bryce R., Albanese E., Wimo A., Ribeiro W., Ferri CP. (2013) The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement.*, 9:63-75.
20. Parsons C.G., Danysz W., Quack G. (1999) Memantine is clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist – a review of preclinical data. *Neuropharmacology*, 38:735-767.
21. Rafii M.S., Tuszynski M.H., Thomas R.G., Barba D., Brewer J.B. i inni (2018) Adeno-associated viral vector (serotype 2)-nerve growth factor for patients with Alzheimer disease: a randomized clinical trials. *JAMA Neurol.*, 75:834-841.
22. Rogawski M.A., Wenk G.L. (2003) The neuropharmacology basis for use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Reviews*, 9: 275-308.
23. Scheltens P., Blennow K., Breteler M.M.B., de Strooper B., Frisoni G.B., Salloway S., Van der Flier W.M. (2016) Alzheimer's disease. *Lancet* 388:505-517.
24. Schenk D., Basu G.S., Pangalos M.N. (2012) Treatment strategies targeting amyloid β -protein. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2:a006387.
25. Tang Y., Le W. (2016) Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases. *Mol. Neurobiol.*, 53:1181-1194.
26. Tuszynski M.H. (2007) Nerve growth factor gene delivery: animal models to clinical trials. *Develop. Neurobiol.*, 67:1204-1215.
27. Varley J., Brooks D.J., Edison P. (2015) Imaging neuroinflammation in Alzheimer's disease and other dementias: receptor advances and future directions. *Alzheimer's Dement.*, 11:1110-1120.
28. Wilcock G.K., Gauthier S., Frisoni G.B., Jia J., Hardlund J.H. i wsp. (2018) Potential of low dose leuco-methylthionium bis(hydromethanesulphonate) (LMTM) monotherapy for treatment of mild Alzheimer's disease: cohort analysis as modified primary outcome in a phase III clinical trial. *J. Alzheimer's Dis.*, 61:435-457.
29. Wischik C.M., Harrington C.R., Storey J.M.D. (2014) Tau-aggregation inhibitor therapy for Alzheimer's disease. *Biochem. Pharmacol.*, 88:529-539.
30. Yu J.-T., Tan L., Hardy J. (2014) Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: an update. *Annu. Rev. Neurosci.*, 37:79-100.