

HOLLÓSY FERENC

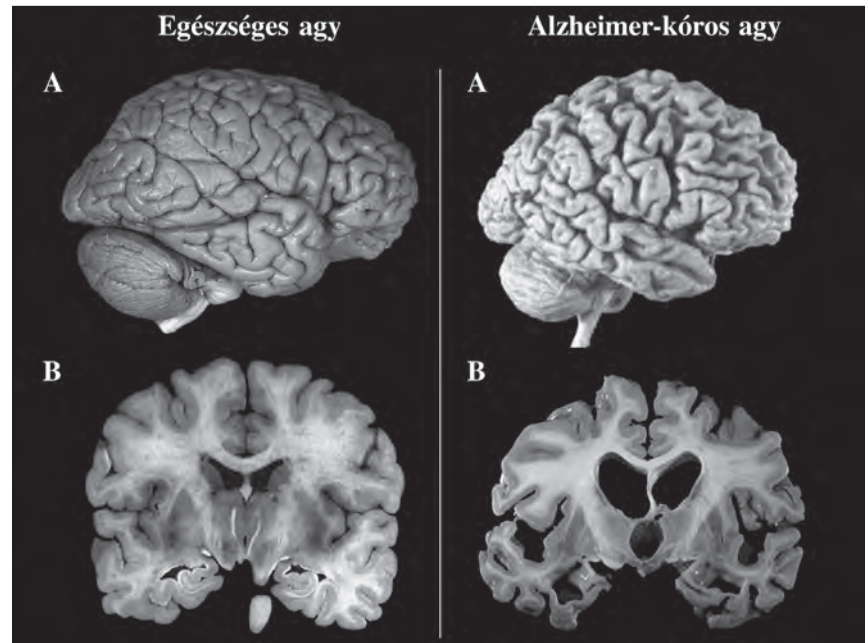
A felejtés betegsége

Az Alzheimer-kór

Mindenkivel előfordul, hogy elfelejt bizonyos dolgokat. Am, ha a figyelmetlenséghez később memória- és magatartászavar is társul, valamilyen rendellenességre kezdünk gyanakodni. Ha mindez együtt jár – főleg idősebb korban – a gondolkodási és megismerési (kognitív) funkciók beszűkülésével, akkor már nagyon valószínű, hogy valamilyen fokú demencia, azaz elbutulás van a háttérben. Demencia alatt többféle neurodegeneratív kórképet értünk. Közös jellemzőjük, hogy memóriaromlással kezdődnek, majd egyre gyorsuló biológiai leépüléssel folytatódnak. A 65 év felettek körében a demencia előfordulási gyakorisága még csak 1%, de 85 év felett már minden második embert érint. Az életkörülmények javulásával növekszik a várható élettartam és sajnos vele együtt a demencia előfordulásának gyakorisága is. Civilizációs problémával állunk szemben, ami mára népbetegségének tekinthető. Az adatok 20 éves duplázódást mutatnak. Egy 2015-ös nagy nemzetközi felmérés szerint a demenciában szenvedő betegek száma elérte a 46,8 milliót, míg 2030-ra már 75 millió beteget prognosztizáltak, 2050-re a szám elérheti a 131,5 milliót.

Meglepő, hogy a demens betegek 58%-a jelenleg az alacsony jövedelemmel rendelkező, sokszor élelmiszerhiánnyal küzdő országokban él. Így elsősorban Kína, India, a délkelet-ázsiai térség, valamint a nyugat-pacifikus térség gyorsan idősödő lakossága érintett a kérdésben. Ez az érték 2050-re elérheti a 68%-ot. De nem lélegezhetnek fel sem a jól szituált Amerika sem Európa országainak idősödő korosztályai, mert őket éppúgy fenyegeti a szellemi leépülés kérdése. Magyarországon ma körülbelül 200–300 ezer demens ember él.

A demenciák mintegy 10%-a a visszafordítható (reverzibilis) típusok közé tartozik, ahol a kiváltó ok kezelésével a tünetek megszüntethetők vagy legalábbis jelentősen javíthatók. A demenciák mintegy 20%-át az ér eredetű (vaszkuláris) demenciák közé soroljuk, melyekben a tünetek az agyi vérellátás valamilyen zavara (érelzáródás, súlyos érszűkület) miatt alakulnak ki. Cikkünkben a



1. ábra. Egészséges és súlyosan zsugorodott Alzheimer-kóros emberi agy hosszmetsetben (A) és keresztmetsetben (B)

(Forrás: http://dxline.info/img/new_dictionary/alzheimers-disease_1.jpg)

demenciák döntő hányadát, 70%-át kitevő Alzheimer-kórral foglalkozunk. Azt a kérdéskört járjuk körül a teljesség igénye nélkül, hogy hol tartunk jelenleg az Alzheimer-kór megismerésében és az ellene való küzdelemben? Milyen molekuláris célpontok jöhetnek szóba a gyógyszertervezés szempontjából, amelyekkel lassítható, vagy akár meg is állítható a betegség kifejlődése? Tekintettel arra, hogy az Alzheimer-kór egyre több embert érint és kezelésük egyre nagyobb pénzügyi problémát jelent világszerte, számos kutatási és gyógyszerfejlesztési program indult a betegség okainak feltárására és kezelésére.

Ennek fényében meglepőnek tűnhet, hogy az intenzív kutatás ellenére több mint egy évtizede nem került forgalomba új Alzheimer-kór elleni gyógyszer! Hogyan lehetséges ez? Az egyik ok valószínűleg az, ami az új szerek klinikai kipróbálása során előfordul, hogy a kutatás korai szakaszában hatékonyak és ígé-

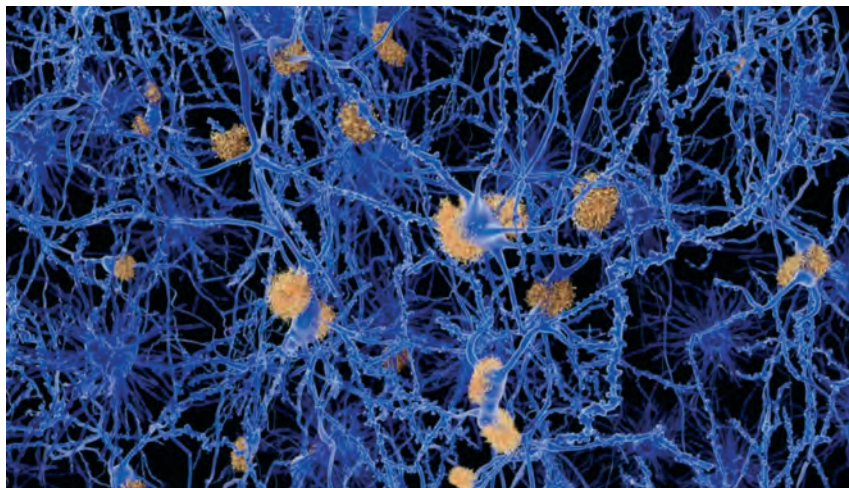
retesnek mutakozó készítmény később a nagyléptékű klinikai vizsgálatok során valamiért elbukik. A másik ok viszont eléggé különös. Nevezetesen az, hogy az Alzheimer-kór pontos kiváltó okát még ma sem ismerjük!

Számos tényezőről tudjuk, hogy szerepe van az Alzheimer-kór kialakulásában. Az örökletes tényezők, a magas vérnyomás, a cukorbetegség és a depresszió fontos faktorok, de vannak adatok immunológiai eltérés és anyagcsere-zavar alapján kifejlődött esetekre is szép számmal. Sőt! Még bizonyos étkezési szokások is gyanúba kerültek azért, hogy egyes betegek még kielégítő kalóriabevitel ellenére is jelentős mértékben lefogytak. Ezek után már talán nem is meglepő, hogy bizonyos szocio-ökonomiai tényezőkről is kiderült, hogy befolyással lehetnek a kór kialakulására. Az iskolázottabbaknál, a jobb jövedelmi helyzetben lévőknel és a „jobb táplálaknál” ritkább a betegség, szemben az

éhező vagy élelmiszerhiánnyal küzdő országok szegényeivel, akik között jóval gyakoribb a betegség.

Amint arról az előzőekben már szó volt, a betegség kifejlődésében az örökletes tényezők nagy szerepet játszanak. Számos génváltozatról kimutatták, hogy fokozhatja a betegség kialakulásának valószínűségét. Ilyenek bizonyos fehérjék (amiloid prekursor fehérje, presenilin-1 és -2 fehérje, tau-fehérje) mutációi, de egyes fehérjék (apo-E fehérje) génje több változatban is előfordulhat a szervezetben (polimorfizmus). Így például az Apolipoprotein E-epszilon 4 génnek 3 különböző változatát is ismerjük, melyek csak 1–1 nukleotidban különböznek egymástól. Az eddigi vizsgálatok szerint az Alzheimer-kóros esetek 15–20%-áért ez utóbbi jelenléte a felelős, ami 17-szeresére növeli a betegség előfordulásának gyakoriságát. Ez a fehérje főleg a lipidek transzportjáért és anyagcseréjéért felelős, s mint ilyen, nem véletlenül vált intenzív vizsgálat tárgyává.

A kiterjedt kutatómunka ellenére sem tisztázott még az Alzheimer-kór pontos genetikai háttere. Pedig fontos lenne tudni, mert ma úgy gondolják, hogy az eddig megismert genetikai faktorok



3. ábra. β -amiloid plakkok az idegsejtek között (Forrás: <http://www.gereports.com/brain-changes-signal-alzheimers-20-years-before-symptoms-appear/>)

tartják, vagy újabban az ubiquitin lebontási rendellenességek gyűjtőnévvel illetik, melyek patogenezisében mind a molekuláris chaperonok, mind az ubiquitin-proteaszóma rendszer fontos szerepet játszhatnak.

A mikroszkópba tekintve az látható, hogy a betegség előrehaladásával a plakkok változnak. A kezdetben szétszórót

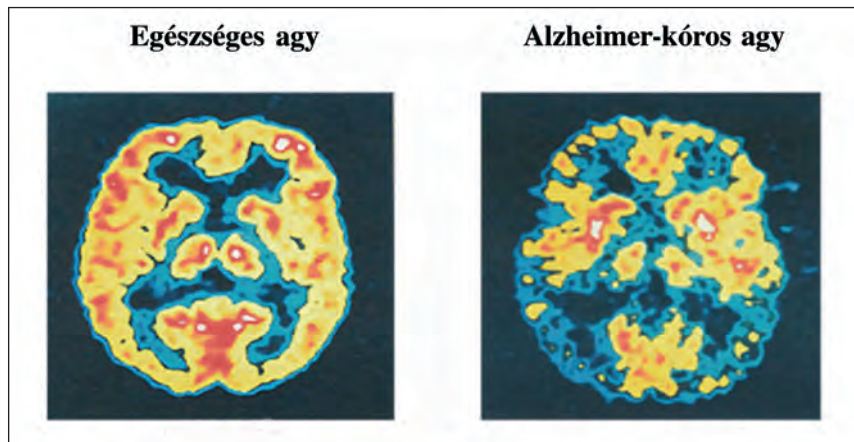
Az egyes idegrendszeri degeneratív betegségeket sokszor nem könnyű egymástól elkülöníteni, mert ugyanaz a fehérje-aggregátum többféle betegség típusban is megjelenhet. Alzheimer-kórban azonban jellemző az idegsejtek típusa, valamint károsodásuk és pusztulásuk lokalizációja. A kórképek közös mechanizmusára utal az a tény, hogy az aggregátumokat alkotó fehérjék valamennyi esetben konformáció-változást szenvednek és fehérjekötegekké, fibrillumokká állnak össze.

Sikerült kifejleszteni olyan monoklonális antitesteket, melyek képesek csökkenteni a β -amiloid szintjét az agyban, megakadályozva ezzel a plakkok kialakulását. A kór lefolyását – úgy tűnik – klasszikus immunválasszal sikerült lassítani.

Az immunvédekezésben fontos szerepet játszó mikrogliaikat is segítségül lehet hívni az Alzheimer-kór kezelésénél, mert szinte azonnal bekapcsolnak, amint a β -amiloid peptidek megjelenését érzékelik. Sőt aktivitásuk annyira fokozott lehet a plakkok jelenlétében, hogy a bontás eredményeként keletkező vegyületek már toxikusak lehetnek a szomszédos sejtekre.

A β -amiloid peptidláncához különböző típusú vegyületek kapcsolódhatnak ionos vagy másodlagos kötésekkel. Az ilyen vegyületek megakadályozhatják a peptidláncok aggregációját és elvileg alkalmasak lehetnek az Alzheimer-kór kezelésére. Ezeket az anyagokat összefoglaló néven β -szerkezetrombolóknak nevezzük, közöttük több azofesték is előfordul, ilyen például a Kongóvirós. Alzheimer elleni hatásait intenzíven kutadják.

A sejtmembrán lipidösszetétele nagymértékben befolyásolja a β - és γ -szekretáz nevű enzimek aktivitását. Nagy mennyiségű koleszterin jelenléte a

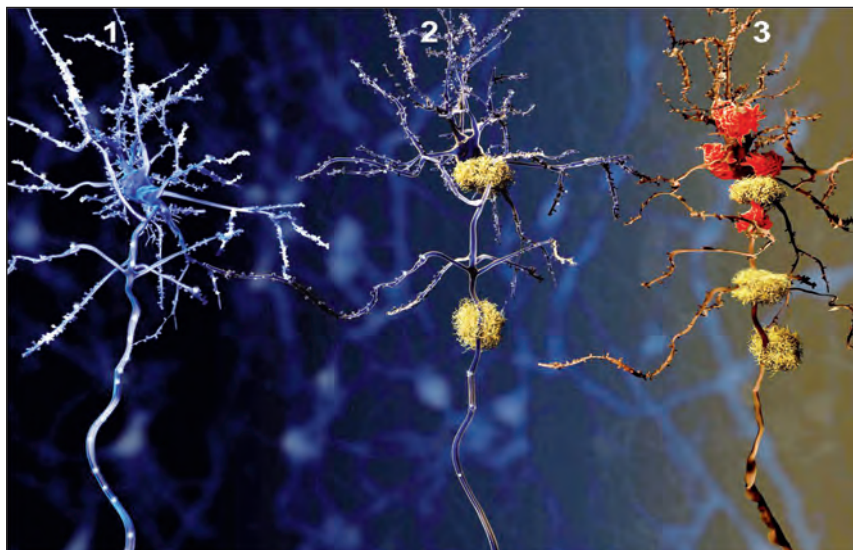


2. ábra. PET-CT felvétel az egészséges és az Alzheimer-kóros agyról. A kék és fekete területek nagysága a betegség miatt kieső agyi területeket jelzik (Forrás: <http://healamed.com/images/stories/statia/disease/alzheimers/alzheimers-brain-scan.jpg>)

együtt az Alzheimer típusú demenciák akár 20–25%-áért is felelősek lehetnek.

A neuro-degeneratív betegséghez hasonlóan, Alzheimer-kór esetén is intenzív és nagyfokú *neuronpusztulás* figyelhető meg az agyban. A betegség jellegzetessége a fehérje-anyagcsere zavara: egy vagy több kóros konformációjú, aggregációra és plakk-képződésre hajlamos fehérjeforma alakul ki, melyek sejten belüli vagy sejtek közötti fehérjezárványok formájában halmozódnak fel. E szöveti kép miatt a neurodegeneratív betegségeket egyre gyakrabban fehérje-konformációs betegségnek

plakkok több lépésben érett plakkokká alakulnak, közepén „keményítőszerűen” festődő maggal (amyllum = keményítő; innen jön az amiloid név). A mag kissé szivacsos állományú és főleg β -amiloid peptideket, tau-fehérjét, lipofuscint és más anyagokat tartalmaz. Az esetek többségében csak valószínűsíthető a kórkép fennállása a beteg és a családtagok beszámolóival, a különböző gondolkodási és megismerési funkciókat vizsgáló tesztek, a képkalkotó- és laborvizsgálatok alapján. Biztos diagnózist csak az agy szövettani vizsgálata ad.



4. ábra. A három idegsejt az Alzheimer-kóros leépülést szemlélteti. (1) egészséges neuron; (2) az amyloid plakkok sárga pamacsokként jelennek meg az idegsejtek nyúlványain; (3) az elpusztult idegsejtet mikroglia-sejtek (piros pom-pomok) takarítják el (Forrás: <http://www.gereports.com/brain-changes-signal-alzheimers-20-years-before-symptoms-appear/>)

membránban növeli mindkét szekretáz aktivitását, így a koleszterin bioszintézisét gátló gyógyszerek jó hatással lehetnek Alzheimer-kórosban. Ugyanakkor a többszörösen telítetlen omega-3 zsírsavak jelenléte a membránban csökkentik a β - és γ -szekretáz aktivitást és a keletkező β -amyloidok mennyiségét. Fokozott kutatómunka folyik olyan diéta kidolgozására, amely többszörösen telítetlen zsírsavak bevitelével akadályozza meg az Alzheimer-kór kialakulását, illetve lassítja a betegség előrehaladását.

A tau fehérje sejten belüli felhalmozódása miatt a kórképet ún. *taupátiának* is tartják. A tau fehérje normálisan a sejtek mikrotubulus rendszerének része. Az idegsejtek axonális transzportjában játszik fontos szerepet, mivel a sejtek ezek mentén szállítják a különböző anyagokat az idegsejt nyúlványától (*axon*) a sejttesthez, illetve onnan vissza.

A tau fehérjének 6 térszerkezeti típusa, úgynevezett izoformája ismert. Alzheimer-kórosban mind a 6 izoforma kóros módosulása bekövetkezik. A kórosan foszforilálódott (*hiperfoszforiláció*) tau izoformák a sejteken belül kötegeket (*aggregátumok*) képeznek, melyek károsítják a mikrotubuláris rendszert. Ezzel tönkreteszik az axonális anyagtranszportot, mely demenciához, végül a sejtek pusztulásához vezet (pl. fronto-temporális demencia, Pick-kór stb.).

Fiatalabb korban, a 40–65. életév között jelentkező Alzheimer-kórt főleg az amyloid prekursor protein és a presenilinek (PS1 és PS2) géneinek megváltozása (mutációk) idézi elő. Az

amyloid prekursor protein normálisan egy, az idegsejtek membránjában helyet foglaló sejtek összetapadásáért felelős fe-



5. ábra. Az amyloid plakkok és kötegek kialakulásának fő mozzanatai (Forrás: <http://theadplan.com/alzheimersdietblog/wp-content/uploads/2013/04/Amyloid-plaque-prevention-from-fish-oil-to-help-with-Alzheimers.jpg> alapján módosítva)

hérje (adhéziós transzmembrán fehérje), mely fontos szerepet játszik a neuronok normális működésében, szinapszisok kialakításában. Pontos biológiai szerepét azonban nem ismerjük.

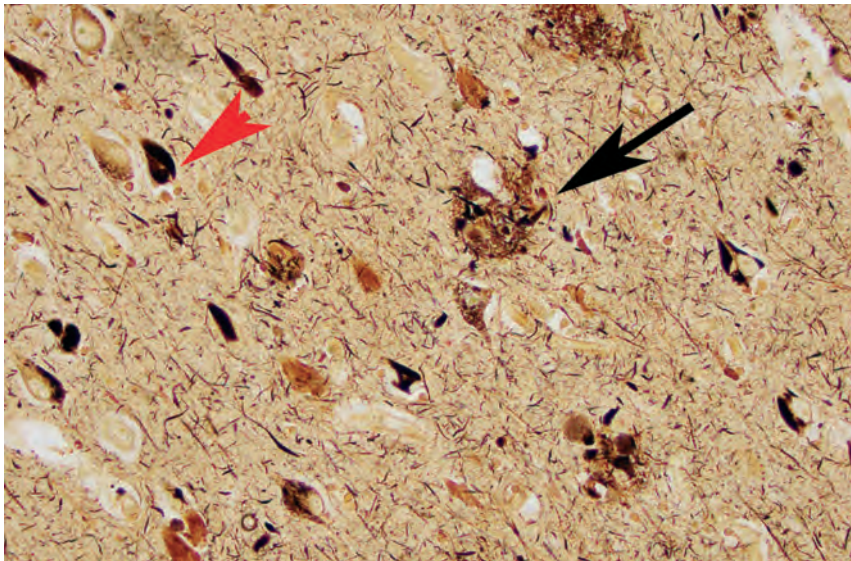
A presenilinek számos folyamatban vesznek részt (a neuronok Ca^{2+} jelátvitelben, a notch fehérje jeltovábbítá-

si útvonalában stb.) A presenilin2 fehérje más enzimekkel együttműködve az amyloid prekursor protein kisebb darabokra történő hasítását végzi, minek hatására a prekursorból nagy mennyiségű, igen könnyen összecsapódó, aggregálódó, az idegsejtek pusztulását előidéző, neurotoxikus peptid képződik. A központi idegrendszert ért traumák hatására az amyloid prekursor protein nagy mennyiségben szabadul fel. Állandóan ismétlődő agyi traumák, illetve oxigénhiányos állapot hatására sok amyloid prekursor protein termelődik, ami a már ismertett módon β -amyloid-képződést okoz. Ezzel magyarázzák a gyakran hipoxiás állapotba kerülő sportolók (hegymászók, illetve bűvárok), valamint a bokszolók korai demenciáját.

Az idősebb korban kezdődő, jellemzően a 65. életév után jelentkező Alzheimer-kór legnagyobb részénél nem ismerjük a kiváló okokat. A betegség kialakulását több tényező is befolyásolja. Így a neurotoxikus β -amyloidok szintéziséért, illetve lebontásáért felelős proteázok egyensúlyának zavara, az idegsejtekben folyó ATP-termelés csökkenése (mitochondriumok sérülése), a szabad gyökök megkötéséért felelős enzimek csökkent működése. A hazai előfordulás

tekintetében az Alzheimer-kór gyakran társul ér eredetű demenciával, amelyben az agyi erek szűkülése, elmeszesedése (szklerózis) és a vér-agy-gát permeabilitásának növekedése is kimutatható.

Alzheimer-kórosban az említett folyamatok eredményeként a szinapszisok sérülése és az acetil-kolin típusú idegginge-



6. ábra. β -amiloid plakkok (fekete nyíl) és kötegek (piros nyíl) Alzheimer-kóros betegtől származó szövetmintában (Forrás: <http://www.cumc.columbia.edu/dept/taub/res-featured-9-2015.html>)

rület-átvitelét végző neuronok (kolinerg neuronok) jelentős pusztulása következik be. Az elhalt neuronokat már nem lehet pótolni, de a patomechanizmus ismeretében ma már nem reménytelen a neuronok tömeges pusztulása miatt bekövetkező acetilkolin-szint-csökkenést kolinészterázgátlókkal kivédeni. Ez természetesen csak tüneti kezelést jelent. Újabb terápiás lehetőség a *dimetil-amantadin* alkalmazása. Ez ugyanis bekötődik az N-metil-D-aszpartát-receptor (NMDA) ioncsatornájába és megakadályozza a Ca^{2+} -beáramlást. Ha az idegsejteket még csak „fojtogatja” az amiloid aggregátum, és nem haltak el, a Ca^{2+} -beáramlás megakadályozásával ezek a sejtek „újraéleszthetők”, visszanyerik működőképességüket.

Az idegsejtek egy részének felszínén található ún. 5HT₆ receptorokról kiderült, hogy befolyással vannak bizonyos idegterület átívó anyagokra. A neurotranszmitterek mennyiségének csökkenése kihat az idegsejtek közötti kommunikációra. Az Alzheimer-kórban szenvedő betegek acetilkolin-szintje alacsony. Az 5HT₆ receptorok gátlása nyomán növelni lehet az acetilkolin mennyiségét, mely segíthet fenntartani az idegsejtek normális kommunikációját.


A szakirodalom részletesen beszámol a reaktív szabad gyököket „eltakarító” anyagok (C-vitamin, E-vitamin, Coenzim-Q, flavonoidok) kedvező hatásáról is. Vannak növényi eredetű szerek is, mint a *Ginkgo biloba* kivonatai, amelyek egyes megfigyelések szerint lassítják az Alzheimer-kór lefolyását. Egy 2008-ban publikált nagy amerikai vizsgálat eredménye azonban ezt a feltevést nem igazolta. Ezzel

szemben a teljesítményfokozó-készítmények (nootropikumok) családjába tartozó gyógyszerek igazoltan javítják az idegsejtek anyagcseréjét, ennek köszönhetően javítják a memóriát és a fókuszálási képességet. A szteroidhormonok Alzheimer-kórra gyakorolt hatását is intenzíven kutatják.

Természetesen a betegség gyógyszerekkel történő kémiai befolyásolásán kívül léteznek más, fizikai és biológiai alapon nyugvó technikák is, melyek alkalmazhatóságát több kutatócsoport is tanulmányozza. Így például angol kutatók egy infravörös fényt kibocsátó sisakot fejlesztettek ki, melyet a beteg fejére téve célzottan tudják bizonyos agyterületek idegsejteinek működését serkenteni, elindítva ezzel az agyterület természetes regenerációs folyamatait.

Más kutatócsoportok nem a fényt, hanem a hangot, pontosabban az ultrahangot hívták segítségül vizsgálataikban. A Queenslandi Egyetem kutatói gyorsan rezgő ultrahanghullámokkal aktiválták az agy immunrendszerének részét képező mikroglia sejteket. A kutatók olyan egeret kezeltek heteken át, amelyekben előzetesen előidézett genetikai változások hatására agyukban jelentős mennyiségű β -amiloid rakódott le. Ultrahangos kezeléssel 75%-uknál csaknem teljesen eltűntek a plakkok anélkül, hogy agyszövetük látható sérülést szenvedett volna. Őssejtek alkalmazása is szóba került az Alzheimer-kór gyógyítására. Ennek során idegi (neurális) őssejteket és vérképzésért felelős (hemopoetikus) őssejteket együttesen ültettek be a betegbe, és a beavatkozást bizonyos idő eltelte után megismételték. Ezt követően a beteg kiegészítő

tő gyógyszeres terápiát kapott, valamint egy speciális vitaminterápiát és étrendkúrát kellett folytatnia. Az eddigi eredmények azt mutatták, hogy az őssejtkezelés akkor a leghatékonyabb, ha azt az Alzheimer-kór korai stádiumában alkalmazzák. Ma az őssejtterápia egyáltalán nem tekinthető rutin eljárásnak! Sőt! Annyira sok szereplős a beavatkozás, hogy még sikeres kezelés esetén is nyitott a kérdés: végül is melyik lépés, sejt típus vagy molekula felelős a hatásért?

Mint láttuk, az Alzheimer-kór ellen többfrontos harc zajlik abban a reményben, hogy közelebb kerülünk a betegség valódi okainak megértéséhez. Minden sikeres vizsgálat egy-egy megnyert csatát jelent ebben a küzdelemben. Egyre gyarapodó ismereteink és a széleskörű összefogás adja a reményt arra, hogyha nem is tudjuk a betegséget teljesen meggyógyítani a közeljövőben, de legalább le tudjuk annyira lassítani a szellemi hanyatlást, hogy az idős kor ne legyen egyben „idős kór” is. 

Irodalom

- Dementia statistics, <https://www.alz.co.uk/research/statistics>
 Penke Botond: Neurodegeneratív betegségek kémiai és biokémiai háttere. <http://chemonet.hu/osztaly/kemia/penke.html>
 What We Know Today About Alzheimer's Disease
http://www.alz.org/research/science/alzheimers_brain_tour.asp
 Treatment Horizon
http://www.alz.org/research/science/alzheimers_treatment_horizon.asp

ADÓ 1%

A tavalyi évben 541 060 Ft felajánlást kapott a Tudományos Ismeretterjesztő Társulat, melyet

az ismeretterjesztés népszerűsítésére fordítottunk.

Köszönjük az Ön múlt évi felajánlását!

Köszönettel: A Kiadó

Kérjük, adója 1%-ával idén is támogassa a Tudományos Ismeretterjesztő Társulat

Ismeretterjesztő tevékenységét.

Tudományos Ismeretterjesztő Társulat

Adószám: 19002457-2-42