

Παθογένεια της νόσου Alzheimer: Νέα δεδομένα

Γ. Κίτσιος, Σ. Τσολάκη, Μ. Τσολάκη

Η νόσος Alzheimer (NA) είναι συχνό νευροεκφυλιστικό νόσημα, με επιπτώσεις στις νοητικές ικανότητες των ηλικιωμένων χαρακτηρίζεται παθολογοανατομικά από τις γεροντικές ή αμυλοειδικές πλάκες (ΑΠ) και τις νευροϊνιδικές αλλοιώσεις (ΝΙΑ) που προκαλούνται από την υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης τ. Από τον καιρό της αρχικής περιγραφής τους, σχεδόν έναν αιώνα πριν, κατέστη σημαντικό το να γίνει κατανοητός ο ρόλος που αυτές οι αλλοιώσεις διαδραματίζουν στην παθογένεση της ασθένειας. Παρά την τεράστια συσσώρευση νέων δεδομένων, η NA παραμένει ένα αίνιγμα. Σύμφωνα με την υπόθεση του καταρράκτη του β-αμυλοειδούς (Αβ), η πρωτεολυτική διάσπαση της πρόδρομης πρωτεΐνης του Αβ (APP) οδηγεί στον σχηματισμό των ινιδίων Αβ και θεωρείται ως ο πρωταρχικός ένοχος της νευροεκφύλισης. Άλλες θεωρίες υποστηρίζουν ότι ο νευρωνικός θάνατος προκαλείται από ενδοκυττάρια γεγονότα, όπως η υπερφωσφορυλίωση των πρωτεϊνών τ, η οποία οδηγεί στις νευροϊνιδικές αλλοιώσεις. Αλλά ο καθορισμός ποιας από τις δύο διαδικασίες, η ενδοκυττάρια ή η εξωκυττάρια, διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στην NA, είναι ακόμα ένα αμφιλεγόμενο θέμα, δεδομένου ότι και οι δύο θεωρίες έχουν εξεταστεί λεπτομερώς και έχουν υποστηριχθεί από μεγάλο αριθμό στοιχείων. Προσφάτως, λιγότερο εξειδικευμένοι μηχανισμοί, όπως το οξειδωτικό stress, η απόπτωση, γενετικές ανωμαλίες, διαταραχές της νευρομεταβίβασης και η φλεγμονή ως μια γενικότερη διαδικασία, έχουν έρθει στο προσκήνιο της επιστημονικής έρευνας. οι παραπάνω διεργασίες δημιουργούν στο σύνολό τους έναν από τους πιο δυσεπίλυτους γρίφους της σύγχρονης Ιατρικής. Επισημαίνονται τα κυριότερα σημεία της τρέχουσας γνώσης σχετικά με την NA και γίνεται μια απλοποιητική προσέγγιση στους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Η αποκρυπτογράφηση των ελλοχευόντων μηχανισμών της ασθένειας θα προαγάγει τις προσπάθειες για τη θεραπευτική προσέγγιση σε αυτό το τόσο σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας.

Λέξεις ευρετηρίου: νόσος Alzheimer, βήτα-αμυλοειδές, πρωτεΐνη τ, παθογένεια.

Εισαγωγή

Η νόσος Alzheimer (NA) είναι προοδευτική νευροεκφυλιστική πάθηση, που έχει επιπτώσεις κυρίως στις φλοιικές περιοχές του εγκεφάλου. Χαρακτηρίζεται από προοδευτική έκπτωση των γνωστικών ικανοτήτων και επιδείνωση της συμπεριφοράς και της κοινωνικής προσαρμογής. Είναι η πιο συχνή αιτία άνοιας στον ηλικιωμένο πληθυσμό και η επίπτωσή της διπλασιάζεται κάθε πέντε έτη μεταξύ 65 και 85 ετών.¹ Οι εκτιμήσεις της επίπτωσής της ποικίλλουν, αλλά ποσοστό 1-5% του πληθυσμού πέρα από την ηλικία των 65 ετών και 20-40% του πληθυσμού πέρα από την ηλικία των 85 ετών μπορούν να νοσήσουν από την NA. Η πρώτη αναφορά έγινε το 1906 από τον Alois Alzheimer, που περιέγραψε τις χαρακτηριστικές παθολογοανατομικές αλλοιώσεις της νόσου: τις γεροντικές ή αμυλοειδικές πλάκες (ΑΠ) και τις νευροϊνιδικές αλλοιώσεις (ΝΙΑ). Από τον καιρό της αρχικής περιγραφής τους, σχεδόν έναν αιώνα πριν, κατέστη σημαντικό το να γίνει κατανοητός ο ρόλος που αυτές οι αλλοιώσεις διαδραματίζουν στην παθογένεση της ασθένειας. Στον σύνθετο παθογενετικό καταρράκτη περιλαμβάνονται και άλλες διαδικασίες, όπως η φλεγμονή, η απόπτωση και το οξειδωτικό stress. Στη NA διακρίνουμε μια γενετικώς καθορισμένη μορφή, γνωστή ως οικογενειακή μορφή (με αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα), και μια σποραδική μορφή.

Στην παρούσα εργασία, προσπαθούμε να επισημάνουμε τα κυριότερα σημεία της τρέχουσας γνώσης σχετικά με την ΝΑ και να κάνουμε μια απλοποιητική προσέγγιση στους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Η αποκρυπτογράφηση των ελλοχευόντων μηχανισμών της ασθένειας θα προαγάγει τις προσπάθειες για τη Θεραπευτική προσέγγιση σε αυτό το τόσο σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας.

Νευροπαθολογοανατομικός φαινότυπος

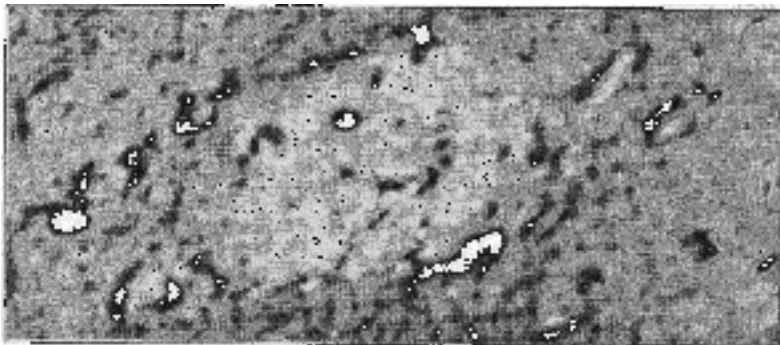
Η ΝΑ, βάσει νεκροτομικών αναλύσεων, χαρακτηρίζεται από την παρουσία δύο σημαντικών παθολογικών ευρημάτων:

1. *Γεροντικές ή αμυλοειδικές πλάκες (ΑΠ)*: πρόκειται για μικροσκοπικές εξωκυττάρειες αμυλοειδικές συναθροίσεις, περιβαλλόμενες από εκφυλισμένους δενδρίτες με κύρια εντόπιση τον ρινικό εγκέφαλο και συνειρμικές περιοχές (Εικόνα 1). Οι ΑΠ αποτελούνται από εναποθέσεις Αβ σε ινώδη μορφή, π.χ. ως αστεροειδείς μάζες αμυλοειδικών ινιδίων.

2. *Νευροϊνιδιακές αλλοιώσεις ή τολύπια (ΝΙΑ)*: αποτελούνται από την ανωμάλως υπερφωσφορυλιωμένη σχετιζόμενη με τους μικροσωληνίσκους (MAP) πρωτεΐνη τ, σχηματίζοντας ενδοκυττάρειες κυτταροπλασματικές αλλοιώσεις (Εικόνα 2). Το σημαντικότερο δομικό συστατικό των ΝΙΑ είναι οι ελικωμένες κατά ζεύγη ίνες, καθώς και οι ευθείες ίνες σε μικρότερο βαθμό.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΝΑ είναι η αμυλοειδική αγγειοπάθεια. Πρόκειται για εναπόθεση ενός Coηγο-φιλικού υλικού στις μηνιγγικές και εγκεφαλικές αρτηρίες, στα αρτηριόλια, και, λιγότερο συχνά, στα τριχοειδή αγγεία και τις φλέβες. Τα επηρεασθέντα αγγεία παρουσιάζουν πεπαχυσμένα τοιχώματα που περιέχουν τις εναποθέσεις του άμορφου Αβ.

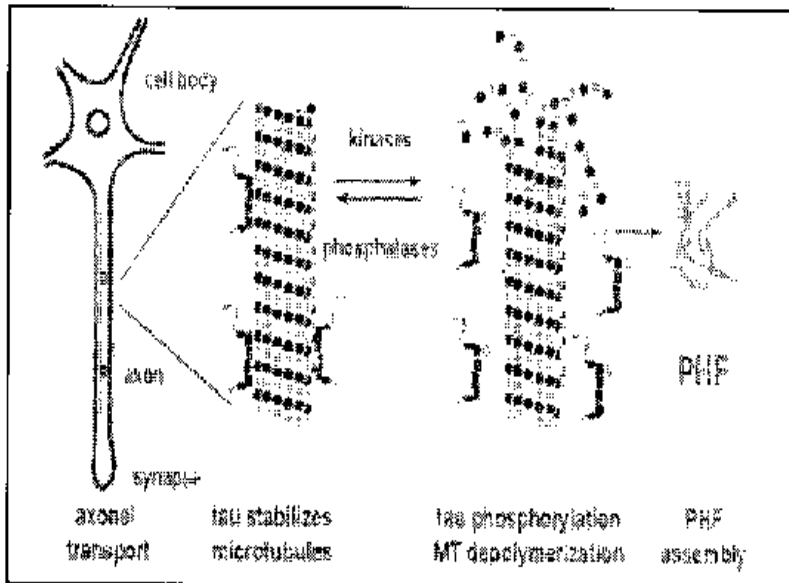
Είναι προφανές ότι η διαγνωστική παθολογία της ΝΑ συντίθεται από δύο κύρια σημαντικά ευρήματα, ένα ενδοκυττάριο και ένα εξωκυττάριο, καθένα από τα οποία διηγείται την ιστορία που έχει διαδραματισθεί στο εσωτερικό και το εξωτερικό περιβάλλον του νευρώνα. Αλλά ο καθορισμός ποιας από τις δύο διαδικασίες, η ενδοκυττάρια ή η εξωκυττάρια, διαδραματίζει πρωταγωνιστικό ρόλο στην ΝΑ, είναι ακόμα ένα αμφιλεγόμενο θέμα, δεδομένου ότι και οι δύο Θεωρίες έχουν εξεταστεί λεπτομερώς και έχουν υποστηριχθεί από μεγάλο αριθμό στοιχείων.



Εικόνα 1. Η γεροντική πλάκα.

Εξωκυττάρια διαδικασία: μεταβολισμός του Αβ

Οι ΑΠ αποτελούνται πρωτίστως από μια συμπιεσμένη εναπόθεση, που αποτελείται κυρίως από το Αβ, ένα υδρόφοβο πεπτίδιο με 39-43 αμινοξέα, προερχόμενο από μια μεγαλύτερη πρωτεΐνη που αποκαλείται πρόδρομη πρωτεΐνη του β-αμυλοειδούς (APP). Η APP είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη~ αποτελείται από 697-770 υπολείμματα αμινοξέων και μεταβολίζεται μέσα από διάφορα μεταβολικά μονοπάτια. Η πρωτεολυτική διάσπαση της APP είναι μια σύνθετη διαδικασία. Το μόριο του Αβ περιλαμβάνει 28 αμινοξέα ακριβώς έξω από τη μεμβράνη συν τα πρώτα 12-14 αμινοξέα της διαμεμβρανικής περιοχής. Κατά το εκκριτικό μονοπάτι, η APP διασπάται εξωκυττάρια εντός της περιοχής του Αβ (περιοχή 687) από ένα ένζυμο οριζόμενο ως α-σεκρετάση που



Εικόνα 2. Πρωτεΐνη τ και σχηματισμός ΝΙΑ.

επιτρέπει την έκκριση του μεγάλου διαλυτού μορίου sAPP-a στον διάμεσο χώρο και τη διατήρηση του καρβοξυ-τελικού τμήματος 83 αμινοξέων στη μεμβράνη. Το τεμάχιο C83 μπορεί να υποβληθεί στη διάσπασή του από μια πρωτεάση που καλείται γ-σεκρετάση στο υπόλειμμα 711 ή στο υπόλειμμα 713 για να απελευθερώσει το πεπτίδιο ρ3. Η εναλλακτική πρωτεολυτική διάσπαση από μια πρωτεάση, τη β-σεκρετάση στο υπόλειμμα 671, είναι αυτή που οδηγεί στην έκκριση του ελαφρώς περικεκομμένου μορίου sAPP-β και τη διατήρηση του καρβοξυτελικού τμήματος 99 αμινοξέων. Το τεμάχιο C99 μπορεί επίσης να υποβληθεί σε διάσπαση από τη γ-σεκρετάση, για να απελευθερώσει το πεπτίδιο Αβ. Αυτά τα αμυλοειδογόνα πεπτίδια αποτελούνται από 39-,42 αμινοξέα, ενώ τα πεπτίδια με 40 και 42 αμινοξέα είναι τοξικότερα και κυρίως υπεύθυνα για την ασθένεια.⁵ Αν και η ανάλυση των ισομερών του Αβ δείχνει ότι η κυρίαρχη μορφή του είναι η Αβ1-40, γνωρίζουμε ότι η μορφή Αβ1-42 είναι το κυρίαρχο συστατικό του αμυλοειδικού φορτίου στην ΝΑ. Όπως καταδεικνύεται *in vitro*, η πρόσθεση δύο αμινοξέων στο καρβοξυτελικό τμήμα κάνει αυτή τη μορφή πολύ περισσότερο επιρρεπή σε συνάθροιση, κάτι που συμβαδίζει με την αυξημένη παρουσία αυτής της μορφής σε ΑΠ.

Μέχρι πρόσφατα, Θεωρούσαμε ότι η παραγωγή Αβ ήταν ένα παθολογικό φαινόμενο. Νεώτερα δεδομένα δείχνουν ότι η παραγωγή Αβ είναι ένα φυσιολογικό μεταβολικό γεγονός, μια και το πεπτίδιο ανιχνεύθηκε στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στο πλάσμα σε υγιείς ανθρώπους σε όλη τη διάρκεια της ζωής.

Αν και η APP εκφράζεται ιδιαίτερα άφθονα στους νευρώνες, οι οποίοι εκκρίνουν τα σημαντικότερα ποσά των πεπτιδίων Αβ, έχουν βρεθεί και άλλα κύτταρα του εγκεφάλου, τα οποία εκκρίνουν μεταβλητά ποσά του Αβ, συμπεριλαμβανομένων αστροκυττάρων, μικρογλοιακών, ενδοθηλιακών και κυττάρων λείων μυϊκών ινών. Επιπλέον, το γεγονός ότι ουσιαστικώς όλα τα περιφερικά κύτταρα εκφράζουν επίσης την APP και παράγουν το Αβ και ότι το Αβ είναι παρόν στο πλάσμα αναδεικνύει την πιθανότητα ότι το κυκλοφορούν Αβ θα μπορούσε να διασχίσει τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και να συμβάλει στην εγκεφαλική συσσώρευση Αβ.

Λειτουργίες της APP

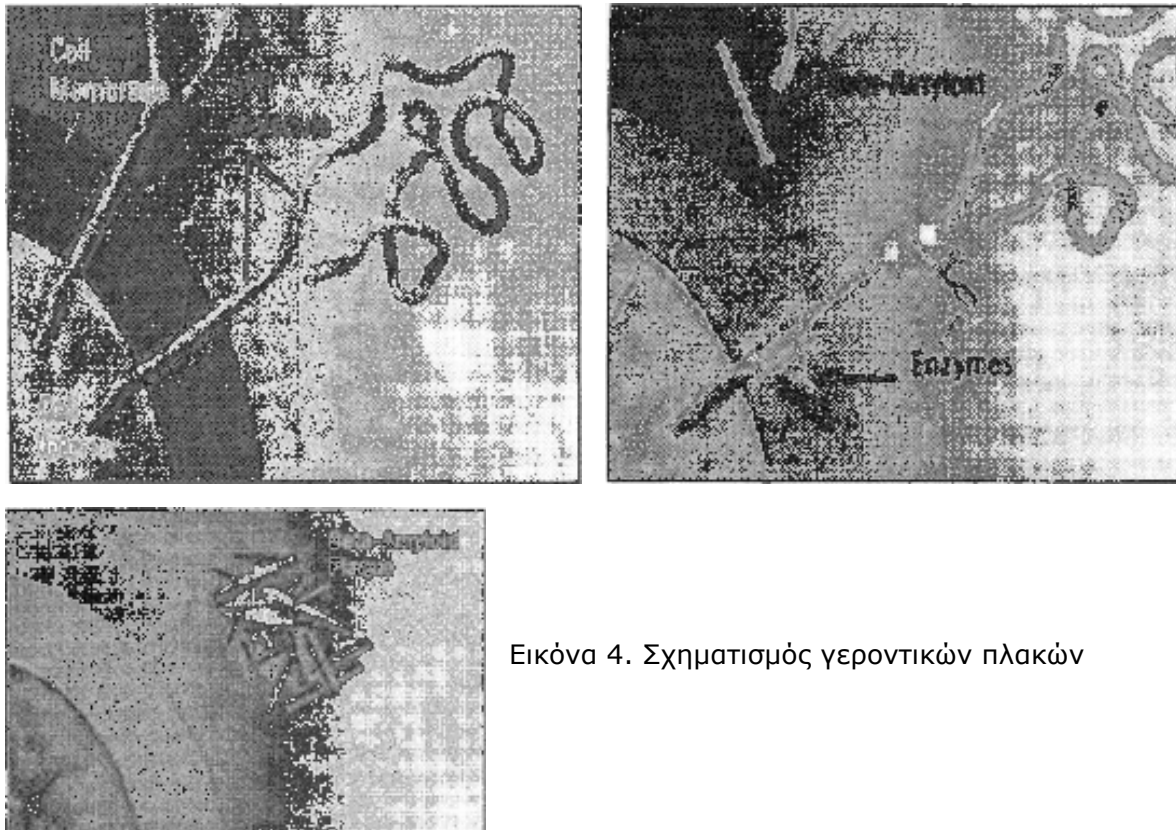
Παρότι η APP είναι το μητρικό μόριο του περιβόητου Αβ, φαίνεται ότι δεν μπορεί κάποιος να κατηγορήσει την APP ως αποκλειστικά υπεύθυνη για την ΝΑ, καθώς πολλές λειτουργίες αποδίδονται σε αυτήν. Τα διαλυτά μόρια α-APPs εμφανίζονται ικανά να δρουν ως αυτοκρινείς, νευροπροστατευτικοί και πιθανώς νευροτροφικοί παράγοντες. Η APP συμμετέχει στην ομοιοστάση του χαλκού μέσω της ιονικής μείωσης χαλκού.⁹ Το γεγονός

ότι οι εναλλακτικά συνδεδεμένες μορφές που περιέχουν 751 και 770 αμινοξέα περιέχουν ένα ένθετο 56 υπολειμμάτων στη μέση του εξωκυττάριου τμήματος, το οποίο κωδικοποιεί ένα μοτίβο ΚΡΙ - υποπεριοχή της APP -, έχει οδηγήσει στις *in vitro* μελέτες που επιβεβαιώνουν μια δυνατότητα αυτών των ισομερών να εμποδίζουν τη δράση πρωτεασών σερίνης, όπως η θρυψίνη και η χυμοθρυψίνη. Τα ισομερή που περιέχουν την αλληλουχία ΚΡΙ λειτουργούν επίσης ως ανασταλτικοί παράγοντες του παράγοντας ΧΙa (μια πρωτεάση σερίνης) στον πηκτικό καταρράκτη. Τα εκκρινόμενα ισομερή της APP μπορούν να συμβάλλουν στις συγκολλητικές ιδιότητες μεταξύ κυττάρων και μεταξύ κυττάρων και υποστρωμάτων σε καλλιέργειες. Η APP συμμετέχει επίσης στην κινητικότητα κυττάρων και τη ρύθμιση της μεταγραφής μέσω πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων.

Αν και πολλές λειτουργίες αποδίδονται στην APP, κανένα στοιχείο δεν δείχνει ότι μια θεμελιώδης κυτταρική λειτουργία της χάνεται στους ασθενείς με ΝΑ. Αντ' αυτού, οι μεταλλάξεις της APP φαίνεται ότι ενεργούν μέσα από έναν τοξικό μηχανισμό αυξημένης λειτουργίας ("gain-of-function"), δηλαδή, με αύξηση της παραγωγής του δυναμικώς κυτταροτοξικού τεμαχίου Αβ.

Οικογενειακές μεταλλάξεις στη ΝΑ και γενετικοί παράγοντες κινδύνου

Για, αρκετές τουλάχιστον, δεκαετίες εθεωρείτο ότι κλινικά η χαρακτηριστική εικόνα της ΝΑ μπορεί να συγκεντρώνεται περισσότερο σε ορισμένες οικογένειες και, πιο συγκεκριμένα, να κληρονομείται με αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα. Μερικοί ερευνητές θεωρούν ότι σε βάθος χρόνου η μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων ΝΑ θα αποδειχθεί να έχει κρυμμένους από κάτω γενετικούς καθοριστικούς παράγοντες, πολλοί από τους οποίους θα μπορούσαν να εμφανισθούν ως πολύμορφα αλληλόμορφα γονίδια που προδιαθέτουν για την ασθένεια, αλλά δεν την προκαλούν αμετάβλητα. Παρά την αβεβαιότητα για τον βαθμό, στον οποίο η ΝΑ οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες, έχει γίνει σαφές από τις φαινοτυπικές αναλύσεις των οικογενών και των σποραδικών περιπτώσεων ότι αυτές οι δύο μορφές είναι φαινοτυπικά ιδιαίτερα όμοιες ή, συχνά, ταυτόσημες. Αυτή η γενική φαινοτυπική ομοιότητα υποδηλώνει σαφώς ότι οι πληροφορίες για τον παθογενετικό μηχανισμό των αυτοσωματικών κυρίαρχων μορφών είναι πιθανόν να είναι άμεσα σχετιζόμενες με την παθογένεση των κοινών, προφανώς σποραδικών, μορφών.



Εικόνα 4. Σχηματισμός γεροντικών πλακών

Η οικογενής NA (ONA) είναι γενετικώς ετερογενής και τρία διαφορετικά γονίδια έχουν ταυτοποιηθεί: η APP, η πρεσενιλίνη-1 (PS-1) και η πρεσενιλίνη-2 (PS2) (Εικόνα 3). Οι μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια οδηγούν στις μορφές ONA και παρουσιάζουν διεισδυτικότητα σχεδόν 100% με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα. Οι μεταλλάξεις σε κάθε ένα από αυτά τα γονίδια οδηγούν επίσης σε αυξημένα επίπεδα του Αβ.

Το γονίδιο APP βρίσκεται στο χρωμόσωμα 21 και συνολικά έξι παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί μέχρι τώρα, οι οποίες οδηγούν στην ONA. Οι μεταλλάξεις των γονιδίων APP είναι υπεύθυνες για περίπου 2% όλων των γνωστών περιπτώσεων ONA και για περίπου 5-20% της ONA με πρώιμη έναρξη. Τουλάχιστον 41 διαφορετικές μεταλλάξεις έχουν βρεθεί στο γονίδιο PS-1 του χρωμοσώματος 14. Όλες οι μεταλλάξεις, εκτός μιας, είναι παρερμηνεύσιμες. Οι μεταλλάξεις της PS-1 ευθύνονται για ποσοστό 30-50% των μορφών ONA.

Το γονίδιο PS-2 του χρωμοσώματος 1 βρέθηκε χρησιμοποιώντας τη στρατηγική ομολογίας-ακολουθίας στο γονίδιο PS-1. Οι PS-2 μεταλλάξεις γονιδίων (2% όλης της ONA με πρώιμη έναρξη) είναι πολύ σπανιότερα αίτια της ONA από τις μεταλλάξεις στο PS-1. Δύο παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις με ατελή διεισδυτικότητα έχουν βρεθεί μέχρι τώρα.

Εκτιμώντας ότι οι αυτοσωματικές κυρίαρχες μεταλλάξεις της APP ή των PS είναι αρκετά σπάνια αίτια της NA, η ανακάλυψη ότι το αλληλόμορφο γονίδιο ε4 της απολιποπρωτεΐνης E (ApoE) προδιαθέτει στη NA παρέχει έναν σημαντικό γενετικό παράγοντα κινδύνου για τη νόσο στην τυπική μορφή με όψιμη έναρξη. Ο πολυμορφισμός του γονιδίου ApoE έχει καταδειχθεί στο χρωμόσωμα 19. Φυσικά, δεν νοσούν από NA όλα τα άτομα με ε4 στο αλληλόμορφο γονίδιο της ApoE, ακόμη και σε βαθιά γηρατειά. Η κληρονομία δύο αλληλόμορφων γονιδίων ε4 συσχετίζεται με πιο νεαρή ηλικία εισβολής της νόσου. Οι τρέχουσες εκτιμήσεις προτείνουν ότι το αλληλόμορφο γονίδιο ε4 της ApoE μπορεί να ευθύνεται μόνο για το 7-9% όλων των περιπτώσεων NA.

Το αλληλόμορφο ε4 της ApoE φαίνεται να ενισχύει τα επίπεδα πεπτιδίων Αβ, του Αβ 40 ειδικότερα, πιθανώς με το να μειώνει με κάποιον τρόπο την εκκαθάρισή του από τον εγκέφαλο. Τα ποντίκια που εκφράζουν ε4 εμφανίζονται να έχουν μειωμένη τη νευριτική αύξηση των καλλιεργημένων νευρώνων και μειωμένη συντήρηση των υπάρχοντων νευριτών. Αυτές οι μελέτες προτείνουν ότι η πρωτεΐνη ε4 της ApoE είναι λιγότερο υποστηρικτική για τη φυσιολογική νευρωνική μορφή και λειτουργία από τις πρωτεΐνες ε3 ή ε2 (άλλα αλληλόμορφα γονίδια). Κατά συνέπεια, μια λογική εξήγηση για τη σύνδεση της ε4 με τη NA είναι ότι αυτό το ισομερές ενισχύει κάπως την εναπόθεση ή μειώνει την εκκαθάριση των πεπτιδίων Αβ, ιδιαίτερα του Αβ 40, στον εγκεφαλικό φλοιό και στα μικρά αγγεία του.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου έχουν προταθεί επίσης. Ο πολυμορφισμός ACT και PS-1 ιντρόνιο 8 στο χρωμόσωμα 14 μπορούν να ενεργήσουν ως παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο NA, όταν συνδέεται με το αλληλόμορφο γονίδιο ε4 της ApoE στην NA με πρώιμη έναρξη. Το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας στους ανθρώπους (HLA) αποτελείται από διάφορα πολύμορφα γονίδια που εμπλέκονται στη ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης. Έχουν προκύψει στοιχεία που συνδέουν το αλληλόμορφο γονίδιο HLA-A2 με τη NA στο χρωμόσωμα 6. Η κωδικοποίηση γονιδίων για την αραιής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη σχετιζόμενου υποδοχέα (LRP), που είναι ο υποδοχέας της ApoE και εδράζεται στο χρωμόσωμα 12, μπορεί να συνδεθεί με την εμφάνιση NA με όψιμη έναρξη. Οι μιτοχονδριακές μεταλλάξεις γονιδίων οξειδάσης κυτοχρώματος C έχουν περιγραφεί να σχετίζονται με NA με όψιμη έναρξη. Ιn vitro, σειρές κυττάρων που φέρουν αυτά τα μεταλλαγμένα μιτοχονδριακά μόρια DNA παρουσίασαν μειωμένη δραστηριότητα της οξειδάσης κυτοχρώματος και αυξημένη παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ΔΡΟ). Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη έχει εκθέσει στοιχεία συσχέτισης με NA με όψιμη έναρξη για μια νέα περιοχή στο χρωμόσωμα 12. Ένα πλήρες γενετικό screening αποκάλυψε τέσσερις περιοχές ενδιαφέροντος (στα χρωμοσώματα 4, 6, 12 και 20), αλλά το χρωμόσωμα 12 έδωσε το ισχυρότερο και σταθερότερο αποτέλεσμα στην ανάλυση συσχέτισης.

Ο ρόλος των πρεσενιλινών

Μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τις PS1 και PS2 ευθύνονται για την πλειονότητα των περιπτώσεων της ONA με πρώιμη έναρξη. Από την εποχή της αρχικής περιγραφής τους, αυτές οι ομόλογες πολυτοπικές μεμβρανικές πρωτεΐνες έχουν γίνει το επίκεντρο του ενδιαφέροντος διαφόρων ερευνητικών ομάδων. Ο βιολογικός κύκλος αυτών των μορίων περιλαμβάνει εκπληκτικά γεγονότα, όπως η ρυθμιζόμενη ενδοπρωτεολυτική επεξεργασία, η κεκορεσμένη συσσώρευση των διεσπασμένων παραγώγων, η γρήγορη αποδόμηση της υπερεκφρασμένης PS και ο σχηματισμός συμπλεγμάτων μεγάλου μοριακού βάρους.

Τα πολύ χαμηλά επίπεδα ολοπρωτεΐνης σε κύτταρα και ιστούς, μαζί με τα στοιχεία από τα πειράματα pulse-chase που δείχνουν ότι η ολοπρωτεΐνη μετατρέπεται γρήγορα σε μικρότερα τεμάχια, πιθανώς από ενδοπρωτεόλυση στο ενδοπλασματικό δίκτυο, προτείνουν το συμπέρασμα ότι τα τεμάχια αυτά είναι η κύρια βιολογικά δραστική μορφή των PS.

Αλλά ποιος είναι ο πραγματικός ρόλος των PS; Η απώλεια λειτουργίας των PS που προκαλείται από την απαλοιφή γονιδίων σε ποντίκια οδηγεί σε έναν έντονο φαινότυπο που περιλαμβάνει την εμφανώς ανώμαλη σωματογένεση και την αξονική σκελετική ανάπτυξη με το μικρότερο μήκος σωμάτων, καθώς επίσης και τις εγκεφαλικές αιμορραγίες. Αντιθέτως, οι προκαλούσες την NA μεταλλάξεις των PS 1 και PS2 αυξάνουν εκλεκτικά τη διάσπαση του APP μορίου επί του τόπου Aβ42, χωρίς επίδραση στα συνολικά επίπεδα του Aβ (Aβ40 + Aβ42).

Υπάρχουν δύο ευρείες υποθέσεις για τον μηχανισμό των PS στην διαμεσολαβούμενη από την γ-σεκρετάση επεξεργασία της APP. Η πρώτη, βασισμένη στη δυνατότητα να συγκαθίζανει με πρωτεΐνες, προτείνει ότι η PS συμμετέχει άμεσα στον μηχανισμό γ-σεκρετάσης, δηλαδή είναι μέρος του καταλυτικού συμπλόκου, πιθανώς ως συμπαράγων. Η εναλλακτική υπόθεση υποστηρίζει ότι η PS και η APP δεν αλληλεπιδρούν άμεσα, αλλά η PS ρυθμίζει τη μεμβρανική κίνηση ορισμένων πρωτεϊνών, πιθανώς συμπεριλαμβανομένων των αντιδρώντων της αντίδρασης της γ-σεκρετάσης (η πρωτεάση και η APP) με έναν τρόπο που επιτρέπει σε αυτά τα αντιδρώντα να ενωθούν.

Πλήθος δεδομένων δεν έχει επιτύχει ακόμα να δώσει μια μόνιμη απάντηση σε αυτές τις υποθέσεις. Εάν κάποιος προσπαθούσε να συνοιμίσει τη σύγχρονη άποψη σχετικά με τη λειτουργία των PS, θα μπορούσε να υποστηρίξει ότι είτε οι PS απαιτούνται ως διασπαστικοί συμπαράγοντες για την γ-σεκρετάση και ότι η μεταλλαγή οποιουδήποτε ασπαστικού οξέος αποτρέπει αυτή τη λειτουργία ή ότι η PS αντιπροσωπεύει πραγματικά την γ-σεκρετάση, ως μια νέα των ενδομεμβρανικών πρωτεασών που ενεργοποιούνται από αυτοπρωτεόλυση. Πολύ πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι, αν και υπάρχουν ιδιαίτερα στοιχεία που προτείνουν ότι οι PS1 και PS2 αποτελούν τις ενεργές περιοχές του αρμόδιου ενζύμου για τη διάσπαση της γ-σεκρετάσης, αυτές οι πρωτεΐνες έχουν αποδειχθεί ανεπαρκείς για τη συγκεκριμένη δραστηριότητα. Η μερικώς ταυτοποιημένη γ-σεκρετάση εμφανίζεται ως μέρος ενός μεγάλου συμπλόκου με πολλές υπομονάδες, το οποίο επιστήμονες ορίζουν τώρα ως σεκρετόσωμα. Επιπλέον, οι PS είναι πιθανώς έντις βασικός μεσολαβητής της σηματοδότησης Notch. Οι PS απαιτούνται για την κατάλληλη σηματοδότηση Notch, η οποία είναι ουσιαστική για μεγάλη ποικιλία των αποφάσεων «ζωής και θανάτου» για τα κύτταρα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Η πρόσφατη πρόοδος στη βιολογία Notch και PS επιτρέπει την τοποθέτηση της NA σε μια θεώρηση. Μπορεί στο τέλος να αποδειχθεί ότι η κύρια συντηρημένη λειτουργία των PS είναι η διαμεσολάβηση στην τελική πρωτεολυτική διάσπαση των υποδοχέων Notch, με αυτό τον τρόπο παρέχοντας μεγάλα αναπτυξιακά πλεονεκτήματα κατά τη διάρκεια της εξέλιξης. Εν τούτοις, η επιβίωση μεγάλων αριθμών ανθρώπων αρκετά πέρα από την αναπαραγωγική ηλικία λόγω των προόδων της Ιατρικής μπορεί να έχει επιτρέψει σε ένα λιγότερο εκλεκτικό υπόστρωμα αυτής της αντίδρασης (APP) να μετατραπεί σε ένα ιδιαίτερα σταθερό, μακρόβιο και αυτοαθροιζόμενο προϊόν (Aβ 42) που μπορεί να συσσωρευθεί και να προαγάγει την προοδευτική νευρο-εκφύλιση. Κάποιος ακόμη θα μπορούσε να σκεφθεί ότι μεταλλάξεις μερικής απώλειας λειτουργίας ανθρώπινης PS1 θα μπορούσαν να μειώσουν την αποδοτικότητα επεξεργασίας της APP προς παραγωγή Aβ 42 (ακριβώς όπως οι μεταλλάξεις αύξησης λειτουργίας προκαλούν την NA) και ότι τέτοιες μεταλλάξεις θα μπορούσαν να βρεθούν σε υπερήλικες που παρουσιάζουν πολύ μικρή συσσώρευση Aβ και έτσι έχουν ξεφύγει από την NA. Οα ήταν ιδιαίτερως ενδιαφέρουσα η

αναζήτηση τέτοιων «δραπέτων της ΝΑ» μεταξύ ηλικιωμένων φορέων ενός ή δύο αλληλομόρφων ε4 της ΑροΕ, οι οποίοι όμως δεν έχουν καμμία κλινική ένδειξη ΝΑ.

Νευροτοξικότητα του Αβ

Οι ερευνητές που αναζητούν τον πρωταρχικό ένοχο για τη ΝΑ, κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, έχουν εστιάσει το ενδιαφέρον τους πρωτίστως στο Αβ. Πλήθος στοιχείων υποστηρίζουν το ρόλο του Αβ στη νευρο-εκφύλιση.

Η καταστρεπτική φύση του Αβ είναι εμφανής μετά από προσεκτική εξέταση των ιστολογικών παρασκευασμάτων της άμεσης εγγύτητας των ΑΠ, που αποκαλύπτουν εκφυλιστικές δένδριτικές διεργασίες που περιβάλλουν και διεισδύουν στις πλάκες.²⁸ Επιπροσθέτως, οι περιοχές που κυρίως προσβάλλονται από τη νόσο, συμπεριλαμβανομένων του ιπποκάμπου και των μετωποκροταφικών περιοχών, παρουσιάζουν συνεντόπιση των ΑΠ και του νευρωνικού θανάτου. Η διαπίστωση αυτή οδήγησε τους επιστήμονες να ερευνήσουν, εάν το Αβ είναι τοξικό για τους νευρώνες και σε *in vitro* δοκιμασίες και στον άθικτο εγκέφαλο των ζώων. Το Αβ είναι εγγενώς τοξικό στους νευρώνες και τις κλωνικές σειρές κυττάρων σε καλλιέργεια. Η τοξικότητα του πεπτιδίου έχει βρεθεί ότι εδράζεται μεταξύ των αμινοξέων 25 και 35.³ Η νευροτοξικότητα του πεπτιδίου *in vivo* αξιολογήθηκε με την έγχυσή του σε ποικίλα ζωικά πρότυπα. Ειδικότερα, η ενδοφλοιική έγχυση Αβ-42 ή Αβ 25-35 τεμαχίων σε ηλικιωμένους ή νεαρούς αρουραίους παρήγαγε τις ανάλογες αλλοιώσεις με εκείνες που φαίνονται στους ασθενείς με ΝΑ. Η *in vivo* έγχυση του Αβ στον εγκέφαλο οδήγησε επίσης σε νευροεκφύλιση και σε δυστροφικούς νευρίτες νευρώνων του ιπποκάμπου.

Στοιχεία από κυτταροκαλλιέργειες δείχνουν ότι το Αβ είναι νευροτοξικό και ότι μπορεί να αυξήσει τη νευρωνική ευπάθεια με μηχανισμούς, όπως της αποστέρησης μεταβολικών παραγόντων ή της εξωτοξικότητας.³³ Το Αβ μπορεί να ανυιμώσει τα ενδοκυτταρικά ελεύθερα επίπεδα ασβεστίου και των δραστικών ριζών οξυγόνου (ΔΡΟ) στους νευρώνες.

Αυτά τα δεδομένα προτείνουν ότι μια μεταβολή στην επεξεργασία της APP, υπέρ της παραγωγής του Αβ και της μειωμένης απελευθέρωσης του sAPP-α, αποσταθεροποιεί τα επίπεδα του ενδοκυτταρικού Ca²⁺ και επηρεάζει την τύχη των νευρώνων με διπλό μηχανισμό: τα αυξανόμενα επίπεδα του Αβ καθιστούν τους νευρώνες πιο ευάλωτους στην εξωτοξικότητα και τα μειωμένα επίπεδα του sAPP-α αποστερούν τους νευρώνες από μια νευροπροστατευτική ουσία που μπορεί να σταθεροποιήσει τα επίπεδα του Ca²⁺.

Ο αντίκτυπος του Αβ στη νευρομεταβίβαση

Ένα σταθερό εύρημα στην ΝΑ είναι η εκφύλιση των χολινεργικών νευρώνων που εδράζονται στον βασικό πυρήνα του Meynert, στην κάθετη διαγώνια ζώνη και στον διαφραγματικό πυρήνα και προβάλλουν στον εγκεφαλικό φλοιό και στον ιππόκαμπο. Η ακετυλοχολίνη μειώνεται στον εγκέφαλο ασθενών με ΝΑ, που οφείλεται κυρίως σε μείωση της σύνθεσής της. Είναι χαρακτηριστική η θεαματική ελάττωση της δραστηριότητας της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης (ChaT), ελάττωση της τάξεως του 50-85% στον φλοιό και τον ιππόκαμπο. Η μείωση της δραστηριότητας της ChaT στην ΝΑ είναι δευτεροπαθής στην εκλεκτική χολινεργική εκφύλιση. Η ακετυλοχολινεστεράση (AChE) είναι το ένζυμο που εμπλέκεται στην υδρόλυση της ακετυλοχολίνης. Το μεγαλύτερο μέρος της φλοοκικής δραστηριότητας της AChE στον εγκέφαλο με ΝΑ βρέθηκε να συνδέεται τοπικά με τις ΑΠ.^{35,36} Αυτή η συνεντόπιση πρέπει να λαμβάνει χώρα σε ένα πολύ αρχικό στάδιο σχηματισμού των ΑΠ. *In vitro*, η AChE επεμβαίνει στο σχηματισμό του Αβ με την πρόκληση μιας διαμορφωτικής αλλαγής στο Αβ. Στην πράξη, η AChE είναι σε θέση να επιταχύνει τη συνάθροιση του Αβ σε μορφή ινιδίων και τα συμπλέγματα Αβ-AChE αυξάνουν τη νευροτοξικότητα των αμυλοειδικών ινιδίων. Επιπλέον, υπάρχει ένας συγκεκριμένος αντίκτυπος του Αβ στη σύνθεση νικοτινικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης (nAChRs). Αυτοί οι υποδοχείς αποτελούνται από υπομονάδες (π.χ. α2, α3, α4) και παρουσιάζουν εκλεκτική απάντηση στην επίδραση του Αβ. Η έκθεση των νευρώνων στο Αβ έχει αποκαλύψει δραστική μείωση της α4-έκφρασης των νευρώνων, ενώ εκείνοι που παρουσιάζουν ανοσοαντίδραση για την υπομονάδα α7

επηρεάζονται λιγότερο. Αυτό το εύρημα αποτελεί το πρώτο δεδομένο ότι η γνωστή χολι-νεργική δυσλειτουργία στη NA μπορεί να σχετίζεται και με την επίδραση του Αβ στη σύνθεση των nAChRs.

Τα άλλα νευροδιαβιβαστικά συστήματα είναι επίσης διαταραγμένα. Η νοραδρεναλίνη μειώνεται κατά 90%, η μονο-αμινο-οξειδάση β αυξάνει τη δραστικότητα της, η σεροτονίνη μειώνεται στον φλοιό και τον ιππόκαμπο, οι ιοντοτροπικοί υποδοχείς NMDA μειώνονται, ενώ οι ιοντοτροπικοί υποδοχείς AMPA αυξάνονται. Επιπλέον, ο νευροδιαβιβαστής GABA και οι υποδοχείς GABA είναι μειωμένοι στο νεοχιτώνιο και στον ιππόκαμπο.

Η ενδοκυττάρια διαδικασία: πρωτεΐνη τ

Η πρωτεΐνη τ είναι μια μικρού μοριακού βάρους σχετική με τους μικροσωληνίσκους πρωτεΐνη (MAPs), που εκφράζεται κυρίως στους νευρίτες των νευρώνων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η ανθρώπινη τ κωδικοποιείται από ένα γονίδιο που αποτελείται από 16 εξόνια στο χρωμόσωμα 17q21. Έχουν περιγραφεί έξι ισομερή της τ, που κυμαίνονται από 352-441 αμινοξέα.

Οι διάφορες λειτουργίες της τ που έχουν περιγραφεί περιλαμβάνουν τη δέσμευση και σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων (ΜΣ), καθώς και την προώθηση του πολυμερισμού των ΜΣ μέσω των δεσμευτικών περιοχών ΜΣ στο καρβοξυτελικό τμήμα των τ.

Τριάντα περιοχές φωσφορυλίωσης έχουν αναφερθεί στο μόριο της τ και αυτές οι περιοχές είναι υπολείμματα εν δυνάμει αποδεκτών φωσφορικών αλάτων σερίνης και θρεονίνης. Αλλά η αυξημένη φωσφορυλίωση της τ επηρεάζει αρνητικά τη σύνδεσή της με τους ΜΣ. Η φωσφορυλίωση των υπολειμμάτων Ser-262 και Ser-396 έχει αναφερθεί ότι διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο.

Συνεπώς, οι κινάσες και οι φωσφατάσες που ρυθμίζουν τη φωσφορυλίωση των τ έχουν γίνει το επίκεντρο εντατικής έρευνας: Οι σημαντικότερες υποιμήφιες τ κινάσες περιλαμβάνουν την ενεργοποιημένη από το μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MAPK), την κινάση της συνθετάσης γλυκογόνου 3β (GSK-3β), την εξαρτώμενη από την κυκλίνη κινάση (cdk2), την cdk5, την εξαρτώμενη από το κυκλικό AMP κινάση (c-AMP), την ασβέστιο-καλμοδουλίνη εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση και τις ενεργοποιούμενες από το stress πρωτεϊνικές κινάσες. Εν τούτοις, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η in vivo φωσφορυλίωση των τ ρυθμίζεται από τις κινάσες GSK-3β και cdk5.

Στον αντίποδα, οι πρωτεϊνικές φωσφατάσες που αντισταθμίζουν τη δράση των κινασών είναι η πρωτεϊνική φωσφατάση (PP) 1 (PP1), PP2A, PP2B και PP2C. Οι PP2A και PP2B είναι και οι δύο παρούσες στον ανθρώπινο εγκεφαλικό ιστό.^{4s}

Η συσσώρευση των υπερφωσφορυλιωμένων μορφών των τ και η θεωρούμενη δυσλειτουργία αυτών των μορίων στη διατήρηση της σταθεροποίησης των ΜΣ αντιπροσωπεύει μια σημαντική απειλή για την ομοιόσταση των νευρώνων. Η υπερφωσφορυλίωση των τ στην NA προκύπτει από μια δυσαναλογία στη δράση των πολυάριθμων κινασών και των φωσφατάσων. Οι νευρώνες στην NA που φέρουν τις NIA συσσωρεύουν ένα τεμάχιο p35, που είναι η ρυθμιστική πρωτεΐνη για την κινάση cdk5.

Σύμφωνα με αυτά τα στοιχεία, η calpain μπορεί να ενεργοποιηθεί σε μερικούς νευρώνες για να διασπάσει την p35 και να παραγάγει το τεμάχιο p25 που δρα μέσα στο κύτταρο και επιτρέπει την ανάπτυξη της δραστηριότητας της cdk5. Η επακόλουθη φωσφορυλίωση των διαφόρων κυτταρικών υποστρωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της τ, θα μπορούσε να εξηγήσει πώς η ανώμαλη μορφή της τ συσσωρεύεται και πολυμερίζεται τελικά προς τα ελικωμένα ζεύγη πρωτεϊνών. Είναι πιθανόν ότι η υπερφωσφορυλίωση των τ αποσυνδέει τις τ από τους ΜΣ, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο τη δεξαμενή της αδέσμευτης τ, η οποία στη συνέχεια μπορεί να συναθροισθεί στους αδιάλυτους ινώδεις σχηματισμούς. Το ενδεχόμενο τα εξοκυττάρια ολιγομερή Αβ να είναι σε θέση να προκαλούν τη μετατροπή της p35 σε p25 μέσα στους νευρώνες και να προκαλούν την εκκίνηση γι' αυτό τον καταρράκτη είναι ένα θέμα που πρέπει να διευκρινισθεί. Ο συγκεκριμένος ή διάφοροι άλλοι προτεινόμενοι μηχανισμοί θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη σχεδόν απαρέκκλιτη παρουσία NIA στη NA, που αποτελούν βασικό παθολογοανατομικό γνώρισμα στις επηρεασθείσες περιοχές του εγκεφάλου σε όλους τους ασθενείς με NA.

Παρά τις διχογνωμίες για τον ρόλο των παθολογικών πρωτεϊνών τ στη ΝΑ, έμμεσα στοιχεία ενός αιτιολογικού ρόλου στη νευρο-εκφύλιση προέρχονται από τις μελέτες των «καθαρών» ταυ-παθειών (tauopathies), όπως η προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση, η νόσος του Pick, η άνοια των πυγμάχων και η άνοια με ΝΙΑ μόνο (tangle only dementia). Η απουσία άλλων παθολογοανατομικών ευρημάτων στις διάφορες ταυ-πάθειες έδωσε τις πρώτες αποδείξεις εμπλοκής των πρωτεϊνών τ στην παθογένεση νευροεκφυλιστικών νοσημάτων. Εν τούτοις, το ζήτημα αμφισβητείτο έως το 1998, οπότε και ανακαλύφθηκαν πολλαπλές μεταλλάξεις γονιδίων των τ σε οικογένειες με μετωποκροταφική άνοια και παρκινσονισμό, οι οποίες συνδέθηκαν με το χρωμόσωμα 17 (FTDP 17). Η ανακάλυψη αυτή παρείχε αδιαμφισβήτητα στοιχεία ότι οι ανωμαλίες των τ και μόνο αρκούν, για να προκαλέσουν νευροεκφυλιστική νόσο.

Οι άλλες διαδικασίες

Φλεγμονή

Όπως και για άλλες πτυχές της έρευνας για την παθογένεια της ΝΑ, οι μελέτες για τις φλεγμονώδεις διεργασίες στον εγκέφαλο ήταν αρχικά μη δημοφιλείς, καθώς δεν θεωρείτο πιθανόν να οδηγήσουν σε μια κατανόηση της πρόωρης παθογένεσης. Εν τούτοις, έκτοτε έχει πραγματοποιηθεί μεγάλος αριθμός μελετών που τεκμηριώνουν μια έντονη φλεγμονώδη διαταραχή στις ρινεγκεφαλικές και συνειρμικές περιοχές στην ΝΑ. Ενεργοποιημένα μικρογλοιακά κύτταρα με διακριτούς κυτταρικούς δείκτες επιφανείας βρίσκονται συχνά εντός και στο άμεσο περιβάλλον των ΑΠ. Είναι πιθανόν ότι τα μικρογλοιακά κύτταρα και τα αστροκύτταρα αντιλαμβάνονται τα ολιγομερή και τα ινίδια Αβ ως ξένα σώματα, επειδή αυτά τα είδη συσσωρεύσεων Αβ προφανώς δεν εμφανίζονται ποτέ κατά τη διάρκεια της διάπλασης του εγκεφάλου και στο ανώριμο νευρικό σύστημα. Τα μικρογλοιακά κύτταρα θα μπορούσαν επίσης να είναι η πηγή της ιντερλευκίνης-1 β και ποικίλων άλλων προφλεγμονωδών κυτοκινών που έχουν ανιχνευθεί ανοσο-ιστοχημικώς σε τομές εγκεφάλου με ΝΑ. Οι δείκτες φλεγμονής που ανιχνεύονται στην ΝΑ περιλαμβάνουν τις κυτοκίνες (IL-6, IL8, BFGF, TGF, TNF), τις πρωτεΐνες οξείας φάσεως (CRP, αACT), τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος (C3, C4, C1q) και την πρωτεΐνη S100β.45 Τέσσερις νέες γενετικές μελέτες υπογραμμίζουν τη συσχέτιση της IL-1 στην παθογένεση της ΝΑ, καθώς δείχνουν ότι η ομοζυγωτία ενός συγκεκριμένου πολυμορφισμού στο γονίδιο IL-1 α τουλάχιστον τριπλασιάζει τον κίνδυνο για ΝΑ.

Ένας πιθανός αιτιολογικός παράγων είναι τα ενδοκυτταρικά βακτήρια *Chlamydia pneumoniae*, στα οποία σχεδόν ολόκληρος ο παγκόσμιος πληθυσμός έχει εκτεθεί κατά την ηλικία των 70 ετών. Το βακτήριο έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με την ελλιμένισή του στα μονοκύτταρα του αίματος. Σε πρόσφατη μελέτη, από 50 εγκεφάλους σποραδικών περιπτώσεων ΝΑ, ποσοστό 90% εμφάνισε τα χλαμύδια, ενώ ήταν θετικό μόνο το 5% των υγιών περιπτώσεων. Κατά έναν ενδιαφέροντα τρόπο, ανθρώπινα αστροκύτταρα σε καλλιέργεια είναι ευκολότερο να μολυνθούν από τα χλαμύδια, εάν είναι θετικά ως προς την ΑροΕ4, από το εάν φέρουν κάποιο από τα άλλα αλληλόμορφα γονίδια ΑροΕ.47 Αυτά τα συμπεράσματα δείχνουν έναν άλλο πιθανό ρόλο για τον γενετικό παράγοντα κινδύνου που η ΑροΕ4 αντιπροσωπεύει στην ΝΑ. Σε κάθε περίπτωση, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται προκειμένου να απαντηθεί το Θεμελιώδες ερώτημα: Τα *Chlamydia pneumoniae* είναι αιτιολογικός παράγων της ΝΑ ή ένα ευκαιριακό παθογόνο που αναπτύσσεται στους προσβεβλημένους ιστούς;

Οξειδωτικό stress

Ένα διφορούμενο θέμα σχετικά με τη ΝΑ είναι το εάν οι διαταραχές του Αβ και των τ αποτελούν το αίτιο ή το αιτιατό. Μερικοί ερευνητές προβάλλουν την υπόθεση ότι η πηγή του προβλήματος είναι το οξειδωτικό stress, ως αποτέλεσμα μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας.

Η πρωταρχική περιοχή της οξειδωτικής βλάβης δεν είναι οι ΝΙΑ ή οι ΑΠ, αλλά τα κυτταρικά σώματα των προσβαλλόμενων νευρώνων. Στην πραγματικότητα, για τη βλάβη με μεσολάβηση ριζών υδροξυλίου (OH⁻), το μεγαλύτερο μέρος του οξειδωτικού stress

εμφανίζεται σε φαινομενικά φυσιολογικούς νευρωνικούς πληθυσμούς. Είναι αξιοσημείωτο ότι η ρίζα OH- μπορεί να διανύσει αποστάσεις μόλις ολίγων μανομέτρων, φαινόμενο που υποδηλώνει ότι η πηγή των ΔΡΟ πρέπει να βρίσκεται στη στενή φυσική εγγύτητα της τελικής βλάβης, δηλαδή μέσα στο νευρωνικό κυτταρόπλασμα. Επομένως, ενώ το Αβ προτείνεται ως πηγή ΔΡΟ, η οξειδωτική βλάβη που προκύπτει από το Αβ, η οποία αρκετά συχνά εντοπίζεται σε απομεμακρυσμένους νευρώνες, πρέπει στην πράξη να είναι ασήμαντη. Πράγματι, αντιθέτως προς τα *in vitro* αποτελέσματα, δεν υπήρξε κανενός είδους συσχετισμός μεταξύ πυκνότητας αλλοιώσεων ΝΙΑ και ΑΠ και εκτάσεως της οξειδωτικής βλάβης. Αντιθέτως, το Αβ και τα περιβάλλοντα μικρογλοιακά κύτταρα, καθώς και περιπτώσεις ΝΑ με τη μεγαλύτερη έκταση εναπόθεσης Αβ και ΝΙΑ, παρουσιάζουν το μικρότερο ποσό οξειδωτικής βλάβης. Για το Αβ συγκεκριμένα, υπάρχει μια άμεση αρνητική συσχέτιση με την οξειδωτική βλάβη.⁴⁹ Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι ο σχηματισμός των χαρακτηριστικών αλλοιώσεων της ΝΑ, που θεωρείται από παλιά ως επιβλαβής διαδικασία, θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει έναν κυτταροπροστατευτικό ρόλο με το να επιδιώκει να μειώσει την οξειδωτική βλάβη. Η συμμετοχή της οξειδωτικής διαδικασίας ως μια πρόωρη και δυναμική διαταραχή της ΝΑ τώρα πλέον σαφώς καθιερώνεται και λογικά τίθεται το ερώτημα ως προς την προέλευση των ΔΡΟ.

Οι αρμόδιες για τη νευρωνική οξειδωτική βλάβη ΔΡΟ είναι προϊόντα της σύνθετης αλληλεπίδρασης μεταξύ των μιτοχονδριακών διαταραχών και των ανωμαλιών της ομοιόστασης των μετάλλων. Υπό το φως αυτής της προσέγγισης, οι συναθροίσεις Αβ και τ θεωρούνται ως απαντήσεις στο οξειδωτικό stress, οι οποίες δρουν αποσβεστικά ως «καθαριστές» των ΔΡΟ. Οι θεμελιώδεις ανωμαλίες της ΝΑ μπορούν να χρησιμεύσουν για να ρυθμίσουν και να συντηρήσουν τον μιτοχονδριακό μεταβολισμό και με αυτό τον τρόπο να περιορίσουν την οξειδωτική βλάβη. Εάν αυτό το σύστημα "λειτουργούσε" τέλεια, η οξειδωτική βλάβη θα περιοριζόταν κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα. Το ελλοχεύον συμπέρασμα όλων των ανωτέρω είναι ότι στη ΝΑ η οξειδωτική ισορροπία διατηρείται εις βάρος της λειτουργίας, μια και οι τοξικές αλλοιώσεις του Αβ και των πρωτεϊνών τ μπορεί να αντιπροσωπεύουν την κυτταρική απάντηση στο οξειδωτικό stress που προκαλείται από τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία.

Απόπτωση

Αν και αρκετοί επιστήμονες Θεωρούν ότι η κυτταρική δυσλειτουργία και όχι ο Θάνατος είναι το «σημείο τέλους» της ΝΑ, ο νευρωνικός θάνατος είναι ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της νόσου. Μέχρι σήμερα, η γενικώς ισχύουσα άποψη είναι ότι το Αβ είναι ο αιτιολογικός παράγων στην ΝΑ και ότι η νευρωνική απώλεια και η άνοια ακολουθούν ως αποτέλεσμα της τοξικότητας του Αβ. Σε *in vitro* πειράματα, το Αβ έχει αποδειχθεί ικανό να φονεύει τους νευρώνες με ενεργοποίηση της απόπτωσης, ενώ νευρώνες με δομικά χαρακτηριστικά που θυμίζουν απόπτωση έχουν βρεθεί σε διαγονιδιακά ποντίκια που εκφράζουν το Αβ και στον εγκέφαλο ασθενών με ΝΑ.

Μια από τις λιγότερο γνωστές ιδιότητες του Αβ είναι η δυνατότητά του να ενεργεί ως μιτογόνο, με άλλα λόγια να προωθεί έναν νέο κυτταρικό κύκλο. Αλλά πώς η επανενεργοποίηση του κυτταρικού κύκλου μπορεί να προκαλέσει τον αποπτωτικό Θάνατο; Αν και το ζήτημα των μηχανισμών διπλασιασμού του DNA στους νευρώνες είναι ασαφές, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η *de novo* σύνθεση DNA που εμφανίζεται μετά από μια απρογραμμάτιστη είσοδο σε κυτταρικό κύκλο μπορεί σε γενικές γραμμές να προκαλέσει βλάβες στο DNA, οι οποίες είναι γνωστές για την ικανότητά τους να ενεργοποιούν την απόπτωση. Αν και η υπόθεση ότι ο εκτοπικός διπλασιασμός του DNA οδηγεί σε βλάβες του DNA και στην απόπτωση πρέπει να αποδειχθεί, μπορούμε τουλάχιστον να Θεωρήσουμε ότι η οδός του νευρωνικού θανάτου διέρχεται από την επανενεργοποίηση του κυτταρικού κύκλου και, επομένως, οι πρωτεΐνες της μίτωσης είναι υποιμήφιοι στόχοι για μια καινοτόμο Θεραπεία της ΝΑ.

Οι υπόλοιπες θεωρίες

Προκειμένου να πραγματοποιήσουμε μια σφαιρική επισκόπηση της παθογένειας της ΝΑ, θα ήταν σκόπιμο να παρουσιασθούν και μερικές πρόσφατες ανεξάρτητες θεωρίες, οι οποίες έχουν έρθει στο προσκήνιο της έρευνας.

Οι Glabe και συν.58 θεωρούν ότι η τοξική επίδραση του Αβ λαμβάνει χώραν ενδοκυττάρια. Το Αβ1-42 είναι ανθεκτικό στην αποδόμηση και συσσωρεύεται σε αδιάλυτα σύνολα σε ώριμα ενδοσωμάτια ή λυσοσωμάτια. Το ενδοκυττάριο Αβ μπορεί να προκαλεί την παραγωγή ΔΡΟ και προϊόντων υπεροξειδωσής λιπιδίων και να οδηγεί τελικά στη διάσπαση της λυσοσωμιακής μεμβράνης. Η διάσπαση της λυσοσωμιακής μεμβράνης οδηγεί στην έκλυση θειικών αλάτων ηπαράνης και λυσοσωμιακών υδρολασών στο κυταρόπλασμα, με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο.

Οι Mesulam και συν. επιχειρούν να διατυπώσουν μια ενοποιημένη θεωρία περί παθογενέσεως. Είναι ενδιαφέρον ότι όλα τα γενετικά αίτια και οι παράγοντες κινδύνου της ΝΑ μπορούν να αυξήσουν το φυσιολογικό φορτίο της «νευροπλαστικότητας». Η υπόθεσή τους είναι ότι η επακόλουθη αύξηση του φορτίου πλαστικότητας οδηγεί σε έναν αρχικά προσαρμοστικό κύκλο εργασιών με αυξημένη φωσφορυλίωση των τ και της μετατροπής της APP σε Αβ, στον επακόλουθο σχηματισμό ΝΙΑ και ΑΠ και στην απώλεια νευρώνων, δένδριτών και συνάψεων ως τελευταία έκφραση της αποτυχίας της πλαστικότητας. Πρόσφατα επιδημιολογικά, κλινικά και πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η χοληστερόλη μπορεί να διαδραματίζει έναν καθοριστικό ρόλο στη ΝΑ. Οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα ηλικιωμένα άτομα με αυξημένη χοληστερόλη πλάσματος έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΝΑ. Διάφορες in vitro μελέτες έδειξαν ότι τα κυτταρικά επίπεδα χοληστερόλης ρυθμίζουν την παραγωγή Αβ και την ενζυμική επεξεργασία της APP. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν αναδείξει τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων χοληστερόλης και Αβ. Τέλος, δύο πρόσφατες αναδρομικές κλινικές μελέτες διαπίστωσαν ότι η επίπτωση της πιθανής ΝΑ ήταν σημαντικά ασθενέστερη σε μια ομάδα που λάμβανε αντιλιπιδιαμικά φάρμακα (στατίνες) από ό,τι στον συνολικό πληθυσμό. Συνολικά, αυτές οι πληροφορίες έχουν ενθαρρύνει την υπόθεση ότι τα επίπεδα περιφερικής ή/και χοληστερόλης του ΚΝΣ επηρεάζουν την εναπόθεση Αβ στον εγκέφαλο.

Ο Selkoe θεωρεί ότι η ΝΑ είναι κατ' αρχήν μια απώλεια συνάψεων. Στην πιο πρόωρη κλινική φάση της, η ΝΑ χαρακτηρίζεται από εντυπωσιακά σαφή εξασθένηση της μνήμης. Αυξάνεται ο αριθμός των δεδομένων που δείχνουν ότι η νόσος αρχίζει με λεπτές διαταραχές της ιπποκάμπειας συναπτικής αποτελεσματικότητας, πριν από την αδιαμφισβήτητη νευρωνική εκφύλιση, και ότι η συναπτική δυσλειτουργία προκαλείται από τις διάχυτες, ολιγομερικές συναθροίσεις του Αβ. Ένας πρόσφατος τομέας έρευνας έχει αναδείξει σαφώς τον ρόλο των πρωτεασών αποδόμησης του Αβ ως άμεσων ρυθμιστών των επιπέδων Αβ στον εγκέφαλο. Είναι δεδομένο ότι μόνον ένα μικρό μέρος των περιπτώσεων ΝΑ μπορεί να εξηγηθεί με βάση την υπερπαραγωγή του Αβ, υπονοώντας ότι η μειωμένη απομάκρυνσή του μπορεί στην πραγματικότητα να είναι η κατευθυντήρια δύναμη πίσω από τις περισσότερες περιπτώσεις ΝΑ. Οι πρωτεάσες που αναφέρονται να διαδραματίζουν έναν ρόλο στην αποδόμηση του Αβ περιλαμβάνουν το ένζυμο αποδόμησης της ινσουλίνης (IDE), τη νεπριλυσίνη, το μετατρεπτικό ένζυμο της ενδοθελίνης και την πλασμίνη.60,61 ρι πρωτεάσες αυτές παρουσιάζονται ως πιθανοί συμμετοχοί στην παθογένεση της ΝΑ, αλλά και ως νέοι φαρμακευτικοί στόχοι.

Συμπέρασμα

Παρά τον συγκλονιστικό ρυθμό συσσώρευσης νέων δεδομένων σχετικών με την παθογένεση της ΝΑ, η ακριβής αιτιολογία της παραμένει ένας άλυτος γρίφος. Τα αποτελέσματα της πρόσφατης έρευνας αρχίζουν να ξεκαθαρίζουν μερικώς το τοπίο και να στοιχειοθετούν ή να απορρίπτουν τις διάφορες υποθέσεις για την παθογένεια της ΝΑ. Πλέον γνωρίζουμε ικανοποιητικά τη συμβολή των γενετικών διαταραχών, των πρωτεϊνικών συσσωρεύσεων Αβ και τ, της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress, της διαταραχής της νευρομεταβίβασης, της απόπτωσης και των άλλων διαδικασιών, συμπεριλαμβανομένων ενδεχομένως και περιβαλλοντικών παραγόντων, σε εκείνο το σύνολο των γεγονότων που οδηγούν στην προοδευτική νευρο-εκφύλιση. Η τρέχουσα κατανόηση του ακριβούς ρόλου καθενός από τα "κομμάτια" αυτού του μεγάλου «παζλ» είναι ακόμα περιορισμένη, αλλ' αυτά τα "κομμάτια" αρχίζουν να αποτελούν τους στόχους

για τη σύγχρονη Θεραπευτική παρέμβαση. Φάρμακα σχεδιασμένα να παρεμβαίνουν στον παθογενετικό καταρράκτη της ΝΑ, όπως τα φάρμακα που ελαττώνουν τα ποσά του Αβ, αντιοξειδωτικοί παράγοντες, αντιφλεγμονώδη φάρμακα και πολλοί άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες βρίσκονται αυτή την περίοδο στο στάδιο των εργαστηριακών ή κλινικών δοκιμών. Είναι βέβαιο ότι η βαθύτερη κατανόηση της παθογένεσης της ΝΑ θα πυροδοτήσει τις εξελίξεις για την ανακάλυψη μιας πιο αποτελεσματικής θεραπείας γι' αυτό το τόσο σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Όλες οι πρόοδοι της εκτενούς έρευνας κρατούν την υπόσχεση για την ανάπτυξη αυτής της προσδοκώμενης αιτιολογικής θεραπείας.