



## PATOMECHANIZMY CHORÓB

## Choroba Alzheimerera

Henry W. Querfurth, MD, PhD, Frank M. LaFerla, PhD

The Department of Neurology, Caritas St. Elizabeth's Medical Center, Brighton, MA (H.W.Q.), the Department of Neurology, Tufts Medical Center, Boston (H.W.Q.); the Department of Neurology, Rhode Island Hospital and the Warren Alpert Medical School at Brown University, Providence (H.W.Q.) oraz the Department of Neurobiology and Behavior, University of California, Irvine, Irvine (F.M.L.)

Adres do korespondencji:  
Dr. Querfurth  
The Department of Neurology,  
Rhode Island Hospital,  
563 Eddy St., Providence,  
RI 02903-4923

e-mail: henry\_querfurth@brown.edu.

N Engl J Med 2010; 362: 329-44

Neurologia po Dyplomie  
2010; 5 (3): 83-98

**P**onad 35 milionów ludzi na świecie (5,5 miliona w Stanach Zjednoczonych) cierpi na chorobę Alzheimerera, która charakteryzuje się pogorszeniem pamięci i innych funkcji poznawczych i prowadzi do zgonu w ciągu 3 do 9 lat od postawienia rozpoznania. Choroba Alzheimerera jest najczęstszą postacią otępienia stwierdzaną w 50-56% przypadków autopsji i przypadków klinicznych. Choroba Alzheimerera, której towarzyszy choroba naczyń wewnątrzmożgowych, jest stwierdzana w kolejnych 13-17% przypadków.

Głównym czynnikiem ryzyka choroby Alzheimerera jest wiek. Jej częstość zwiększa się 2-krotnie co 5 lat, począwszy od 65 roku życia, a u osób po 65 roku życia co roku rozpoznaje się 1275 nowych przypadków choroby na 100 000 populacji.<sup>1</sup> Dane uzyskane od stulatków wskazują, że choroba Alzheimerera nie jest jedynie wynikiem starzenia.<sup>2</sup> Pomimo to prawdopodobieństwo rozpoznania choroby Alzheimerera u osób po 85 roku życia jest większe niż 1 do 3. W związku z powiększaniem się populacji osób w starszym wieku w połowie stulecia rozpowszechnienie choroby w Stanach Zjednoczonych wzrośnie z 13,2 do 16 milionów przypadków.<sup>3</sup>

W chorobie Alzheimerera stwierdzono wiele molekularnych uszkodzeń, jednak z dostępnych danych można wyciągnąć wspólny wniosek, że kumulacja białek o nieprawidłowej strukturze przestrzennej w starzejącym się mózgu skutkuje uszkodzeniami o charakterze oksydacyjnym i zapalnym, które prowadzą z kolei do zaburzeń energetycznych i dysfunkcji synaptycznych.

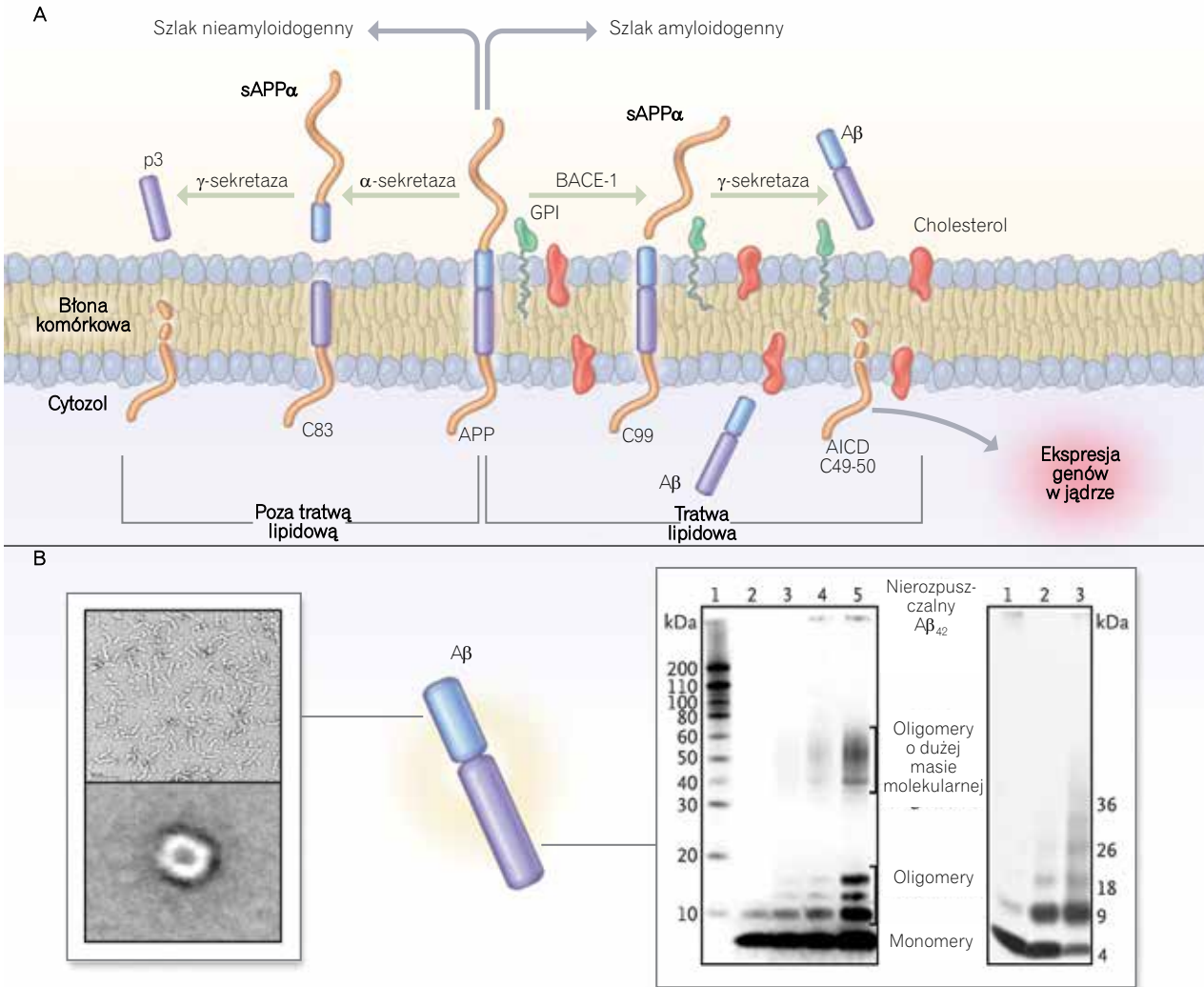
## Zaburzenia funkcji białek w chorobie Alzheimerera

**β-AMYLOID**

Ważnymi cechami patologicznymi choroby Alzheimerera są blaszki zawierające β-amyloid (Aβ) i dystroficzne neuryty w polach zakończeń korowych, jak również wyraźne zwyrodnienie neurofibrylarne w przyśrodkowych strukturach płata skroniowego. Stwierdza się także utratę neuronów i istoty białej, angiopatię kongofilną (amyloidową), zapalenie oraz uszkodzenie na tle oksydacyjnym.

β-amyloid jest naturalnym produktem metabolizmu zawierającym od 36 do 43 aminokwasów. Monomery Aβ<sub>40</sub> występują znacznie powszechniej niż Aβ<sub>42</sub>, które z kolei mają skłonność do agregacji i charakteryzują się znacznym potencjałem uszkodzającym. β-amyloid powstaje w wyniku proteolizy białka prekursorowego amyloidu w następstwie sekwencyjnego działania enzymu rozcinającego amyloid w pozycji beta (BACE-1) – β-sekretazy oraz γ-sekretazy – kompleksu białkowego z preseniliną 1, która wchodzi w skład jego rdzenia katalitycznego (ryc. 1).<sup>4</sup> Zaburzenia równowagi między produkcją, usuwaniem a agregacją peptydów powodują akumulację Aβ, którego nadmiar może być czynnikiem inicjującym chorobę Alzheimerera. Teoria zwana „hipotezą amyloidową” jest oparta na badaniach genetycznych postaci choroby Alzheimerera z uwzględnieniem zespołu Downa<sup>5</sup> oraz na dowodach toksycznego wpływu Aβ<sub>42</sub> na komórki.<sup>6,7</sup>

Aβ spontanicznie agreguje w liczne współwystępujące postacie. Jedną z nich jest postać zbudowana z oligomerów (2 do 6 peptydów), które łączą się w agregaty pośrednie (ryc. 1).<sup>8,9</sup> β-amyloid może także przybierać formę włókienek o strukturze przestrzennej β-kartki, które następnie



### RYCINA 1. Przetwarzanie prekursora amyloidu.

A. Rozcięcie prekursora przez  $\alpha$ -sekretazę wewnątrznie od sekwencji dla peptydu  $\beta$ -amyloidowego (A $\beta$ ) rozpoczyna przetwarzanie nieamyloidogenne, w wyniku którego dochodzi do uwolnienia dużej zewnętrznej domeny prekursora amyloidu (sAPP $\alpha$ ) z pozostawieniem 83-aminokwasowego fragmentu końca karboksylowego. C83 jest następnie trawione przez  $\gamma$ -sekretazę, w wyniku czego dochodzi do uwolnienia pozakomórkowego fragmentu p3 i wewnątrzkomórkowej domeny amyloidowej (AICD). Przetwarzanie amyloidogenne jest inicjowane przez  $\beta$ -sekretazę rozcinającą białko prekursora amyloidu w pozycji  $\beta$  (BACE-1), w wyniku czego powstaje skrócony sAPP $\alpha$ . Pozostały fragment C99 jest substratem dla  $\gamma$ -sekretazy, w wyniku czego powstaje A $\beta$  i AICD. Rozcinanie przy udziale  $\gamma$ -sekretazy zachodzi w błonie komórkowej w unikalnym procesie określanym jako „regulowana proteoliza wewnątrz błonowa”. sAPP $\alpha$  i sAPP $\beta$  są rozpuszczalnymi fragmentami APP powstającymi w wyniku działania odpowiednio  $\alpha$ - i  $\beta$ -sekretazy. AICD jest krótkim fragmentem (około 50 aminokwasów), który jest uwalniany do cytoplazmy po stopniowym trawieniu przez  $\gamma$ -sekretazę od miejsca  $\epsilon$  do  $\gamma$ . AICD jest kierowany do jądra, gdzie przekazuje sygnał do aktywacji transkrypcji. Tratwy lipidowe są szczególnie zapakowanymi mikroobszarami błony wzbogaconymi sfingomieliną, cholesterolem i białkami zakotwiczonymi do glikozylofosfatidyloinozytolu (GPI). Rozpuszczalny A $\beta$  wykazuje skłonność do agregacji. B. Po stronie lewej przedstawiono produkty pośrednie agregacji: protofibryle (górze) i o kształcie pierścieniowatym (dół). (Fotografie uzyskane dzięki uprzejmości dr Hilal Lashuel). Po stronie prawej: samoistna agregacja 2 do 14 monomerów A $\beta$  w oligomery zależy od stężenia (immunoblot po lewej). W immunoblocie po prawej oligomeryzacja jest promowana przez warunki tlenowe (ścieżka 2) i obecność dwuwartościowych metali (ścieżka 3). (Immunobloty uzyskane dzięki uprzejmości Hongwei Zhou, Ph.D.)

tworzą nierozpuszczalne włókna w dojrzałych blaszkach amyloidowych.

Rozpuszczalne oligomery i formy pośrednie amyloidu są najbardziej toksycznymi odmianami A $\beta$ .<sup>10</sup> Toksyczność dimerów i trimerów A $\beta$  dla synaps wykazano w badaniach skraw-

ków tkanki mózgowej.<sup>11,12</sup> Nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera koreluje z zawartością oligomerów w mózgu, a nie z całkowitą ilością A $\beta$ .<sup>13</sup> Aktywacja neuronalna szybko zwiększa sekrecję A $\beta$  w synapsie w procesie związanym z prawidłowym uwalnianiem pęcherzyków

zawierających neuroprzekaźniki. Fizjologiczne stężenia synaptycznego A $\beta$  mogą upośledzać transmisję pobudzającą i zapobiegać nadmiernej aktywności neuronalnej.<sup>14</sup>

Proteazy, takie jak neprylizyna i enzym degradujący insulinę, regulują podstawowe stężenie A $\beta$ . Neprylizyna, związana z błoną endopeptydaza cynkowa, rozkłada monomery i oligomery A $\beta$ .<sup>15</sup> Obniżenie jej aktywności powoduje akumulację A $\beta$  w mózgu.<sup>16</sup> Enzym degradujący insulinę, metaloendopeptydaza tiolowa, rozkłada małe peptydy, takie jak insulina i A $\beta$  w postaci monomerów.<sup>17</sup> Pozbawienie myszy enzymu degradującego insulinę zmniejsza degradację A $\beta$  o ponad 50%.<sup>18</sup> Przeciwnie – nadmierna ekspresja neprylizyny lub enzymu degradującego insulinę zapobiega powstawaniu blaszek.<sup>19</sup>

Aktualnie prowadzone są badania kliniczne z zastosowaniem inhibitorów  $\beta$ -sekreazy (LY450139) (numer badania w ClinicalTrials.gov – NCT00765115),<sup>20</sup> blokerów agregacji, szczepionek przeciwko A $\beta$  i przeciwciał przeciwko różnym epitopom A $\beta$ . Przeciwciała wiążą A $\beta$ , w następstwie czego pobudzają układ dopełniacza oraz stymulują fagocytozę immunologiczną związaną z receptorem Fc. Mogą także przyspieszać usuwanie A $\beta$  albo działać w obu tych mechanizmach.<sup>21</sup> W badaniu klinicznym fazy 2a (NCT00021723)<sup>22</sup> szczepienie powodowało zapalenie mózgu,<sup>23</sup> a w okresie obserwacji nie wykazano poprawy ani pod względem funkcji poznawczych ani długości przeżycia mimo zmniejszenia ilości blaszek.<sup>24</sup> W badaniu klinicznym 2 fazy immunizacja bierna skutkowała u niektórych pacjentów naczyniopochodnym obrzękiem mózgu (NCT00904683). Aktualnie prowadzone są badania 3 fazy z dwoma monoklonalnymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko A $\beta$  (NCT00574132 i NCT00904683) oraz z dożylnym podawaniem 10% immunoglobulin (NCT00818662).

## TAU

Zwyrodnienie neurofibrylarne, które ma postać włóknkowych wtrętów w neuronach piramidowych, występuje w chorobie Alzheimera i innych chorobach neurodegeneracyjnych nazywanych tauopatiami.<sup>25</sup> Liczba zmian neurofibrylarnych jest histopatologicznym markerem nasilenia choroby Alzheimera. Głównym składnikiem zmian jest hiperfosforylowane i nieprawidłowo zagregowane białko tau. W warunkach prawidłowych białko tau jest rozpuszczalnym białkiem powszechnie występującym w aksonach, promującym polimeryzację i stabilizację mikrotubul oraz transport pęcherzykowy. Hiperfosforylowane białko tau jest nierozpuszczalne, nie wykazuje powinowactwa do mikrotubul i agreguje w parzyste struktury helikalne (ryc. 2). Stopień ufosforylowania białka tau jest regulowany przez enzymy, które powodują fosforylację, i enzymy, które usuwają reszty fosforanowe.<sup>26</sup>

Podobnie jak oligomery A $\beta$  agregaty pośrednie nieprawidłowych cząstek białka tau są cytotoksyczne<sup>27</sup> oraz zaburzają funkcje poznawcze.<sup>28,29</sup> Nierozpuszczalne filamenty helikalne mogą być nieaktywne, ponieważ zmniejszenie transportu aksonalnego i liczby neuronów jest niezależne od liczby zmian neurofibrylarnych.<sup>30</sup> Filamenty helikalne powodują także sekwestrację toksycznych pośrednich postaci białka tau i w związku z tym mogą działać protekcyjnie.<sup>31</sup>

W otępieniu czołowo-skroniowym z parkinsonizmem stwierdzono ponad 30 mutacji genu *Tau* na chromosomie 17.<sup>32</sup> W przeciwieństwie do otępienia czołowo-skroniowego mutacje genu *Tau* nie występują w chorobie Alzheimera, a nasilenie utraty neuronów nie jest proporcjonalne do nasilenia zmian neurofibrylarnych.<sup>33</sup> Niemniej jednak zwiększone stężenie fosforylowanego i całkowitego białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym koreluje z pogorszeniem wyników w testach kognitywnych.<sup>34</sup> Zarówno podwyższone stężenie białka tau z ufosforylowanymi aminokwasami w pozycji T181 i T231, jak i całkowite stężenie białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowią biomarker, który z dużą czułością pozwala rozpoznać początek choroby Alzheimera u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych.<sup>35</sup> Dowody eksperymentalne wskazują, że akumulacja A $\beta$  poprzedza agregację białka tau i nią kieruje.<sup>36-38</sup> Ponadto degeneracja hodowli neuronów i deficyty poznawcze wywołane przez A $\beta$  u myszy z objawami przypominającymi te w chorobie Alzheimera wymagają obecności endogenego białka tau.<sup>39,40</sup>

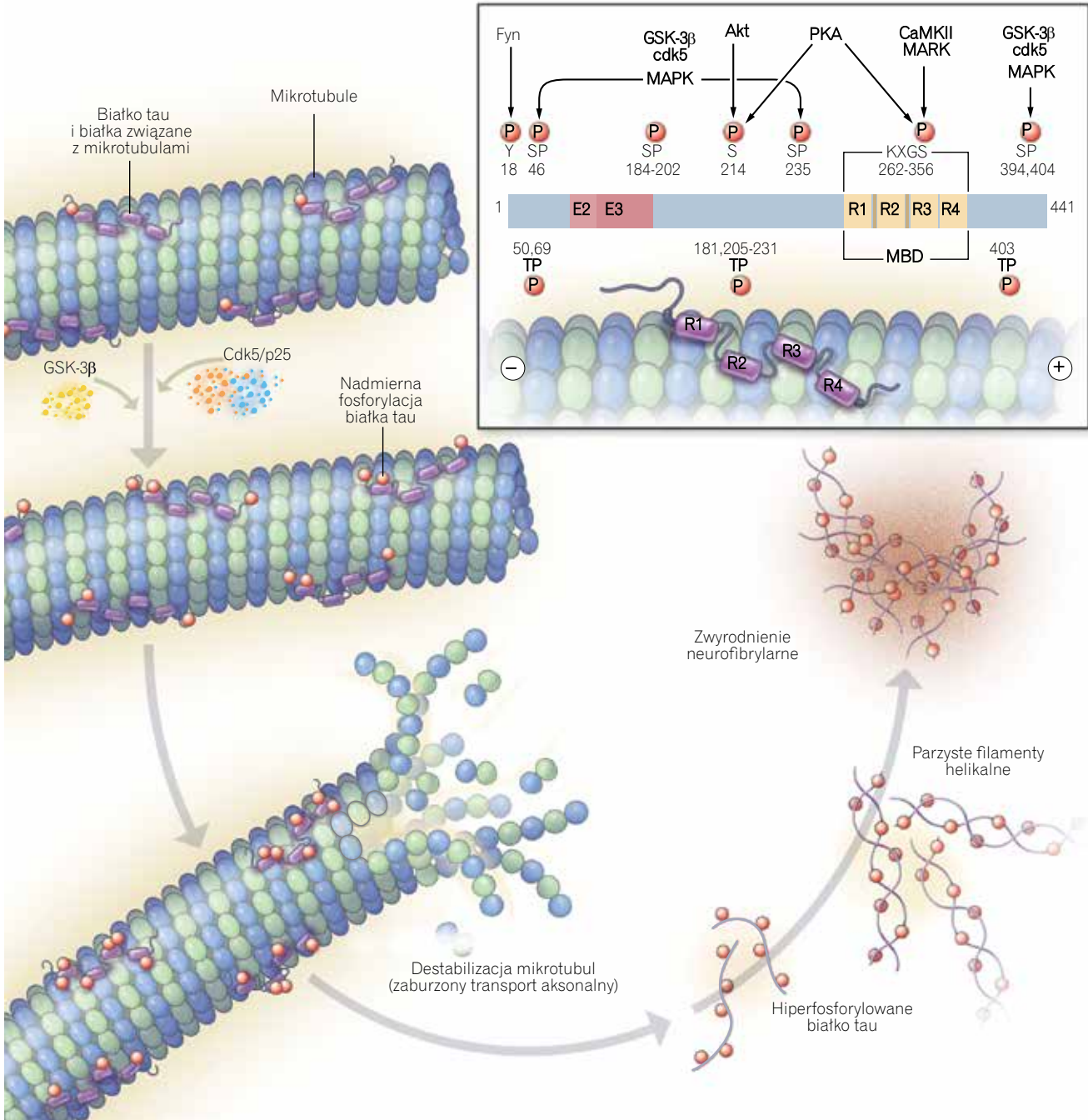
Zwiększenie stresu oksydacyjnego, zaburzenia przybierania struktury przestrzennej białek retikulum endoplazmatycznego i usuwania wadliwych białek przy udziale proteasomów i autofagów to procesy, które przyspieszają akumulację amyloidu i białka tau w chorobie Alzheimera, chociaż obserwuje się je także w procesie starzenia.<sup>41,42</sup> Nie są jeszcze dostępne związki przeciwdziałające tym zmianom, jednak trwają badania nad małowcząsteczkowymi inhibitorami  $\beta$ -amyloidu (np. scylloinozytolem) (NCT00568776) i inhibitorami oksydacji oraz agregacji białka tau (np. błękit metylenowy) (NCT00568776).<sup>43</sup> Polifenole ekstrahowane z pestek winogron (np. rezweratrol), które stymulują geny hamujące starzenie, także są obiecującymi środkami terapeutycznymi.<sup>44</sup>

## Synapsy w chorobie Alzheimera

### ZABURZENIA FUNKCJI SYNAPS

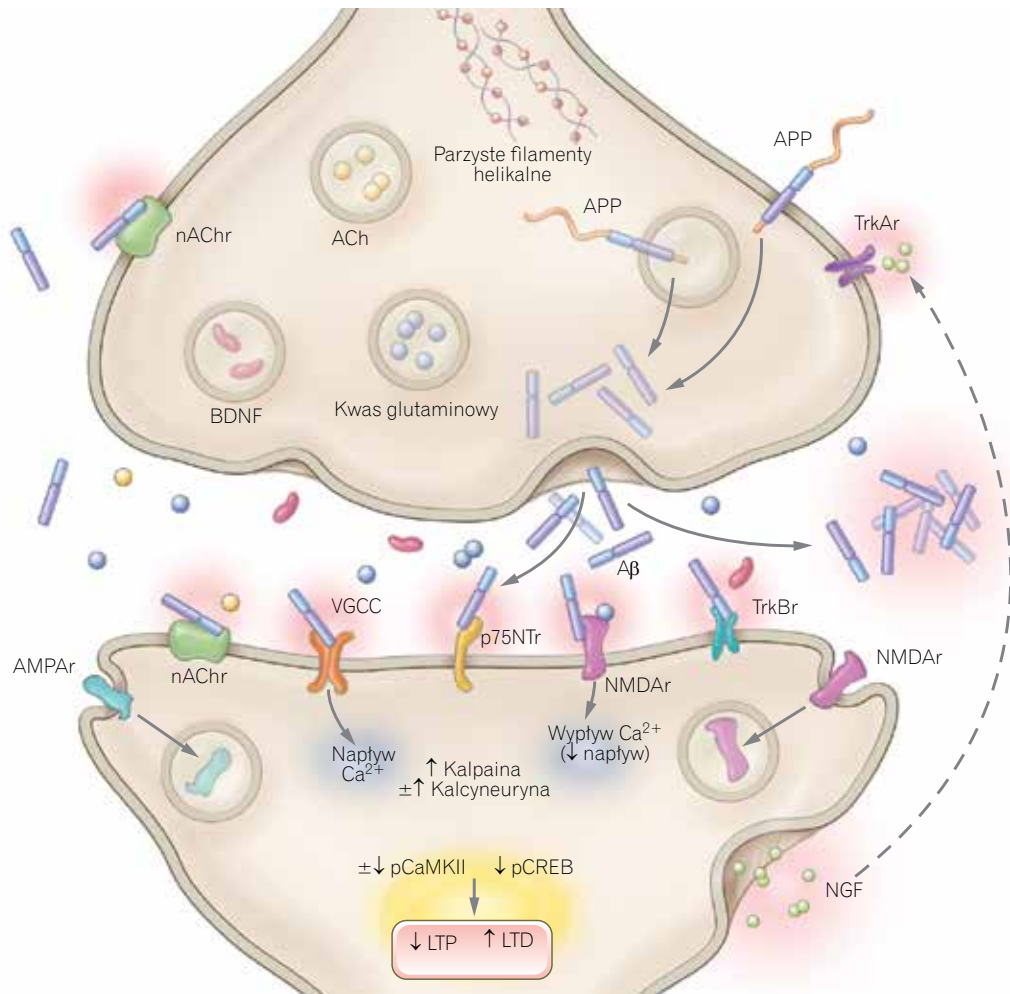
Choroba Alzheimera może być chorobą pierwotnie dotyczącą synaps.<sup>45</sup> Pogorszenie funkcji synaps hipokampalnych rozpoczyna się u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (niewielkim deficytem funkcji poznawczych często poprzedzającym otępienie), u których dochodzi do powiększenia wielkości pozostałego układu synaptycznego.<sup>46</sup> W chorobie Alzheimera o łagodnym nasileniu stwierdza się około 25% redukcję ilości synaptofizyny, białka występującego w pęcherzykach presynaptycznych.<sup>47</sup> W zaawansowanym stadium choroby utrata synaps jest nieproporcjonalnie większa niż utrata neuronów, a równocześnie najlepiej koreluje z otępieniem.<sup>48-50</sup> Sam proces starzenia także powoduje utratę synaps,<sup>51</sup> która dotyczy w szczególności zakrętu zębatego hipokampa.<sup>52</sup>

U myszy ze złogami amyloidu w modelu choroby Alzheimera oraz w skrawkach tkanki mózgowej po ekspozycji na białko A $\beta$  dochodzi do zaburzeń podstawowej transmisji pojedynczych impulsów oraz „długotrwałego wzmocnienia synaptycznego”, które jest eksperymentalnym wykładnikiem



**RYCINA 2. Struktura i funkcja białka tau.**

Cztery powtarzalne sekwencje (R1-R4) białka tau tworzą domenę wiążącą mikrotubule (MBD). Prawidłowa fosforylacja białka tau zachodzi w pozycji seryny (pozycja S, na wstawce powyżej poziomego paska) i treoniny (pozycja T, na wstawce poniżej poziomego paska), ponumerowane w zależności od ich pozycji w pełnej sekwencji białka tau. Jeśli aminokwasy te występują po prolinie (P), są fosforylowane przez kinazę syntazy glikogenu 3 (GSK-3β), kinazę zależną od cyklin (cdk5) lub aktywującą go podjednostkę p25 lub kinazę aktywowaną mitogenem (MAPK). Zostały również pokazane kinazy nieskierowane na prolinę – Akt, Fyn, kinaza białkowa A (PKA), kinaza 2 zależna od wapnia i kalmoduliny i kinaza regulująca powinowactwo mikrotubul (MARK). KXGS (oznacza lizynę, nieznanne lub inne aminokwasy, glicynę i serynę) jest punktem uchwytu. Ulegające nadmiernej fosforylacji miejsca swoiste dla parzystych filamentów helikalnych białka tau w chorobie Alzheimera mają tendencję do przyłączania się do MBD. Związanie z białkiem tau promuje polimeryzację i stabilność mikrotubul. Wysoka aktywność kinaz, zmniejszona aktywność fosfataz lub oba te procesy powodują rozrywanie hiperfosforylowanego białka tau, jego agregację, jak również destabilizację mikrotubul.



**RYCINA 3. Dysfunkcja synaptyczna w chorobie Alzheimera.**

Utrata synaps najlepiej koreluje z pogarszaniem funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera. Kontrolne synapsy zostały przedstawione w górnej części ryciny. U dołu przedstawiono „synapsę z choroby Alzheimera” prezentującą pleiotropowy wpływ  $\beta$ -amyloidu. Okręgi reprezentują pęcherzyki synaptyczne. Eksperymentalne zastosowanie i ekspresja  $A\beta$ , zwłaszcza oligomerów, osłabia plastyczność synaptyczną, zaburzając równowagę między długotrwałym wzmocnieniem synaptycznym (LTP) a długotrwałym osłabieniem synaptycznym (LTD) oraz prowadzi do zmniejszenia liczby kolców dendrytycznych. W dużych stężeniach oligomery mogą zmniejszać podstawową transmisję synaptyczną.  $A\beta$  ułatwia endocytozę receptorów dla kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDAr) i kwasu  $\alpha$ -amino-3-hydrokso-5-metylo-4-izoksazolopropionowego (AMPAr).  $A\beta$  wiąże się również z receptorami p75 neurotrofin (p75NTr) i receptorem dla neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego (receptora dla BDNF, znanego także jako receptor o aktywności kinazy tyrozynowej [trkBr]), pogłębiając istniejący niedobór BDNF i czynnika wzrostu nerwów (NGF).  $A\beta$  zaburza przekazywanie sygnałów przez cholinergiczne receptory nikotynowe (nAChr) i uwalnianie ACh z zakończeń presynaptycznych. Liczba synaps w hipokampie ulega zmniejszeniu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych, u których pozostałe profile synaptyczne prezentują wyrównawczy wzrost wielkości. APP – białko prekursorowe amyloidu, pCaMKII – ufosforylowana kinaza 2 zależna od wapnia i kalmoduliny, pCREB – ufosforylowany czynnik odpowiedzialny za przyłączanie cyklicznego AMP, trkAr – receptor o aktywności kinazy tyrozynowej A, VGCC – zależne od napięcia kanały wapniowe.

powstawania śladu pamięciowego w synapsach.<sup>11,53</sup> W następstwie tego procesu dochodzi do hamowania cząstek sygnałowych ważnych dla powstawania śladów pamięciowych. Zaburzenia presynaptycznego uwalniania neuroprzebieżników i postsynaptycznych glutaminianowych prądów jonowych<sup>54,55</sup> są po części wynikiem endocytozy powierzchniowych receptorów dla N-metylo-D-asparaginu (NMDA)<sup>56</sup> i dla kwasu  $\alpha$ -amino-3-hydrokso-5-metylo-4-izoksazolopropionowego

(ryc. 3). Endocytoza receptorów dla kwasu  $\alpha$ -amino-3-hydrokso-5-metylo-4-izoksazolopropionowego osłabia ponadto aktywność synaptyczną przez trwale zahamowania prądów wywołanych stymulacją wysokoczęstotliwościową. Podobne przesunięcie równowagi między wzmocnieniem a hamowaniem w synapsach pojawia się podczas fizjologicznego starzenia. Obecność wewnątrzneuronalnego  $A\beta$  może sprzyjać wcześniejszemu pojawieniu się tych deficytów synaptycznych.<sup>58</sup>

## ZMNIJSZENIE STĘŻENIA NEUROTROFIN ORAZ NEUROPRZEKAŹNIKÓW

Neurotrofiny sprzyjają proliferacji, różnicowaniu i przeżyciu neuronów i gleju, biorą również udział w procesach związanych z uczeniem, pamięcią i zachowaniem. Wysokie prawidłowe stężenie receptorów dla neurotrofin na neuronach cholinergicznym w zwojach podstawy ulega znacznemu obniżeniu w zaawansowanych stadiach choroby Alzheimera (ryc. 3). W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że iniekcje czynnika wzrostu neuronów mogą chronić neurony zwojów podstawy,<sup>59</sup> a zastosowanie genu dla NGF w chorobie Alzheimera w badaniu fazy 1 powodowało poprawę funkcji poznawczych i metabolizmu mózgowego.<sup>60</sup> W chorobie Alzheimera i w łagodnych zaburzeniach funkcji poznawczych stężenie neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) należącego do rodziny neurotrofin jest zmniejszone,<sup>61</sup> a zjawisko to odtworzono w warunkach eksperymentalnych poprzez zastosowanie oligomerów Aβ.<sup>62</sup> Podania BDNF u gryzoni i u naczelnych poprawiają przeżycie neuronów, funkcje synaps i pamięć,<sup>63</sup> co wskazuje, że suplementacja BDNF może być jedną z możliwości leczenia choroby Alzheimera.<sup>64</sup>

Upośledzenie projekcji cholinergicznym w chorobie Alzheimera jest związane z gromadzeniem Aβ i białka tau. Presynaptyczne receptory nikotynowe α-7 mają podstawowe znaczenie dla procesów przetwarzania informacji, a ich stężenie zwiększa się we wczesnej fazie choroby Alzheimera,<sup>65</sup> a następnie ulega obniżeniu.<sup>66</sup> Badania eksperymentalne wykazały, że Aβ wiąże się z receptorami cholinergicznymi α-7, zaburza uwalnianie acetylocholino oraz podtrzymywanie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego.<sup>67</sup> Stężenie receptorów muskarynowych oraz wiązanie receptorów jest obniżone w mózgu pacjentów z chorobą Alzheimera. Stymulacja farmakologiczna muskarynowych receptorów postsynaptycznych typu M1 aktywuje kinazę białkową C, sprzyja przemianom białka prekursorowego amyloidu, które nie prowadzą do powstania amyloidu.<sup>68</sup> Ponadto aktywacja cholinergicznym receptorów nikotynowych lub receptorów M1 ogranicza fosforylację białka tau.<sup>69,70</sup> Chociaż inhibitory acetylocholinoesterazy poprawiają neurotransmisję i zapewniają pewną paliatywną poprawę w chorobie Alzheimera, to jednak wraz z upływem czasu ich skuteczność słabnie. Możliwość zastosowania agonistów i modulatorów cholinergicznym receptorów nikotynowych α-7 jest aktualnie badana. Badania kliniczne z selektywnymi agonistami M1 wykazały poprawę w zakresie funkcji poznawczych<sup>71</sup> i zmniejszenie stężenia Aβ w płynie mózgowo-rdzeniowym,<sup>72</sup> niestety leki te charakteryzują się znaczną toksycznością.

## Dysfunkcja mitochondriów

Aβ jest silną trucizną mitochondrialną, która w szczególności działa na mitochondria synaptyczne.<sup>73</sup> W chorobie Alzheimera ekspozycja na Aβ powoduje hamowanie kluczowych enzymów mitochondrialnych w mózgu oraz w izolowanych

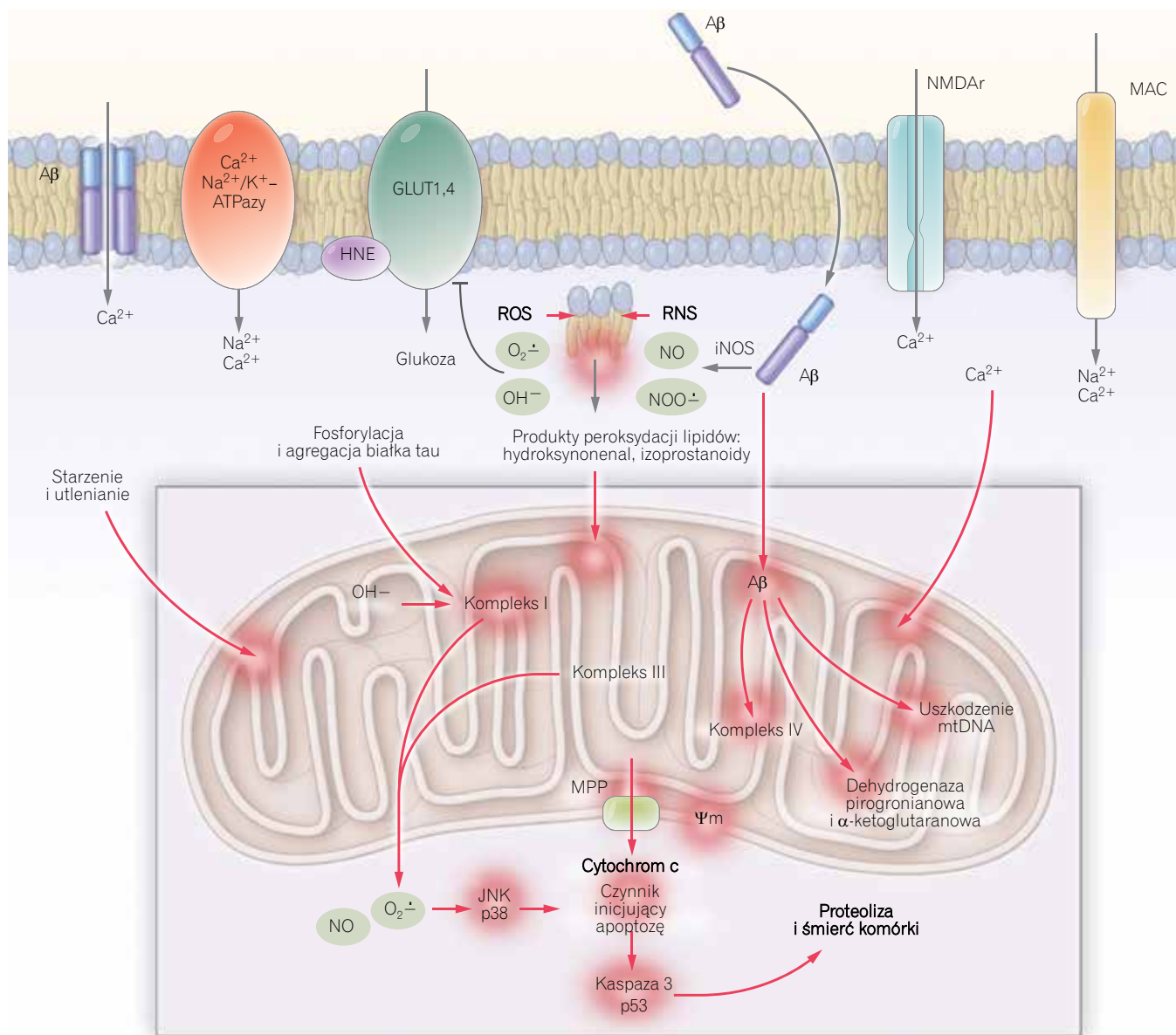
mitochondriach.<sup>74,75</sup> Zaburzenia dotyczą w szczególności oksydazy cytochromu c.<sup>76</sup> W konsekwencji dochodzi do zaburzeń transportu elektronów, produkcji ATP, zużycia tlenu i potencjału błony mitochondrialnej. Zwiększenie tworzenia w mitochondriach rodników nadtlenkowych oraz konwersja do nadtlenku wodoru wywołują stres oksydacyjny, uwalnianie cytochromu c i apoptozę (ryc. 4).

Akumulacja Aβ w obrębie strukturalnie uszkodzonych mitochondriów izolowanych z mózgu pacjentów z chorobą Alzheimera<sup>77</sup> i mózgu zwierząt transgenicznym<sup>76</sup> jest zgodna z innymi dowodami na wewnątrzneuronale gromadzenie Aβ w chorobie Alzheimera.<sup>78</sup> Dehydrogenaza alkoholowa jest jednym z mitochondrialnych punktów uchwytu wiązanych Aβ.<sup>79</sup> Podobne zmiany występują w komórkach powstałych w wyniku połączenia komórek prawidłowych z mitochondrialnym DNA uzyskanym od pacjentów ze sporadyczną postacią choroby Alzheimera.<sup>80</sup> Zarówno w chorobie Alzheimera, jak i naturalnym procesie starzenia mtDNA doznaje znacznych uszkodzeń oksydacyjnych.<sup>77</sup> Ta niestabilność i nienaprawialność genomu mitochondrialnego w mózgu pozwala na stopniową kumulację mutacji mtDNA.<sup>81</sup> Fragmentacja (lub rozbitcie) mitochondriów spowodowana oksydacją białka transportera dynamino-podobnego może być przyczyną utraty synaps w chorobie Alzheimera.<sup>82</sup> Środek antyhistaminowy, jakim jest chlorowodorek dimebolinu, potencjalny stymulant mitochondriów, poprawiał funkcje poznawcze i zachowanie u pacjentów z chorobą Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.<sup>83</sup>

## STRES OKSYDACYJNY

W chorobie Alzheimera oraz w prawidłowo starzejącym się mózgu uszkodzone mitochondria, uwalniając utlenione wolne rodniki, powodują istotny stres oksydacyjny.<sup>84,85</sup> Modele eksperymentalne wykazują, że markery uszkodzenia oksydacyjnego poprzedzają zmiany patologiczne.<sup>86</sup> Aβ, silny generator reaktywnych związków tlenu<sup>87</sup> i azotu,<sup>88</sup> jest pierwotnym inicjatorem tego uszkodzenia. Receptor dla końcowych produktów zaawansowanej glikacji stymuluje prooksydacyjne działanie Aβ na komórki nerwowe, mikroglej i komórki naczyń mózgowych.<sup>89</sup> Mitochondrialny nadtlenek wodoru łatwo dyfunduje do cytozolu, biorąc udział w katalizowanym przez jony metali powstawaniu rodnika hydroksylowego. Stymulowany mikroglej jest głównym źródłem łatwo dyfundującego tlenu azotu. Aktywne związki tlenu i azotu uszkadzają wiele struktur molekularnych. Peroksydacja lipidów błonowych prowadzi do powstania toksycznych aldehydów,<sup>90</sup> które uszkadzają ważne enzymy mitochondrialne.<sup>77,91</sup> Inne podstawowe białka są bezpośrednio utleniane, co prowadzi do powstania pochodnych karbonylowych i azotowych.<sup>92</sup> Następnie zaburzenia równowagi energetycznej są nasilane przez wzrost przepuszczalności błony dla wapnia, inne zaburzenia jonowe oraz zaburzenia transportu glukozy.<sup>93</sup>

Podwyższone stężenie wolnych dwuwartościowych jonów metali przejściowych (żelaza, miedzi, cynku) oraz glinu bierze udział w uszkodzeniu spowodowanym reaktywnymi związkami tlenu i neurodegeneracji w wielu mechanizmach.<sup>94-100</sup>



**RYCINA 4. Stres oksydacyjny i zaburzenia funkcji mitochondriów.**

Białko beta-amyloidu ( $A\beta$ ) – schemat przedstawia wolne rodniki tlenowe (ROS) i azotowe (RNS). Ich oksydacyjny wpływ na komórkę i błony lipidowe organelli powoduje powstawanie toksyn mitochondrialnych: hydroksynonenalu (HNE) i dialdehydu malonowego. Uszkodzenie oksydacyjne związanego z błoną swoistych jonowo ATPaz i stymulacja mechanizmów napływu wapnia ( $Ca^{2+}$ ) – na przykład receptorów dla kwasu glutaminowego (NMDAr), kompleksu atakującego błonę dopełniacza (MAC) i tworzenie selektywnych jonowo porów amyloidowych – powodują przefundowanie wapniem cytozolu i mitochondriów. Komórkowy  $A\beta$  bezpośrednio atakuje kompleks transportujący elektrony IV (oksydazę cytochromu c) i kluczowe enzymy cyklu Krebsa (dehydrogenazę pirogronianową i  $\alpha$ -ketoglutaranową) i uszkadza mitochondrialne DNA (mtDNA), prowadząc do fragmentacji. Produkty peroksydacji lipidów sprzyjają także fosforylacji i agregacji białka tau, które z kolei hamuje kompleks I. Nadmierna ilość ROS i RNS jest generowana w kompleksie I i III. Po obniżeniu potencjału błony mitochondrialnej (MPP) i otwarciu megakanatów mitochondrialnych ( $\Psi_m$ ) dochodzi do aktywacji kaspaz.  $A\beta$  indukuje także aktywowaną stresem kinazę białkową p38 i kinazę N-końca c-jun (JNK), a także p53, które są związane z apoptozą. Niedobory substratów, a zwłaszcza NADH i glukozy, w połączeniu z dezorganizacją transportu elektronów przyczyniają się do dalszego zmniejszenia produkcji ATP. Dehydrogenaza alkoholowa została ostatnio zidentyfikowana jako mitochondrialny punkt uchwytu  $A\beta$ . Przedstawiono rolę retikulum endoplazmatycznego. GLUT1 i GLUT4 – transporter glukozy 1 i 4.

Wymienione jony metali sprzyjają także agregacji białka tau i wywołują zmiany w jego konformacji oraz fosforylacji.<sup>95</sup> Cynk, zwykle uważany za toksyczny w chorobie Alzheimera, może w mniejszym stężeniu wywierać ochronny wpływ na komórki poprzez blokowanie kanałów A $\beta$ <sup>96</sup> lub współzawodniczyć z miedzią w wiązaniu z A $\beta$ .<sup>97</sup>

Mimo że modele zwierzęce i większość badań przekrojowych prowadzonych w populacji osób w starszym wieku wykazały związek między przyjmowaniem antyoksydantów a stanem funkcji poznawczych, to jednak badania randomizowane zakończyły się niepowodzeniem.<sup>98</sup> Terapeutyczna chelatacja dwuwartościowych jonów metali jest potencjalnie niebezpieczna, ponieważ działanie podstawowych enzymów zależy od współdziałania z metalami. W pilotażowym badaniu 2 fazy (NCT00471211) wykazano pewną skuteczność pochodzącego od kliochnolu bezpiecznego związku PBT2, który hamuje białka związane z metalami.<sup>99</sup>

#### DROGA SYGNAŁU INSULINOWEGO

Inny rodzaj zaburzeń metabolicznych o istotnym znaczeniu w chorobie Alzheimera i związany z homeostazą synaptyczną i energetyczną dotyczy insulinowej ścieżki sygnałowej w mózgu. W podgrupach pacjentów z chorobą Alzheimera w zaawansowanym stadium stwierdzono duże stężenia insuliny na czczo i małe zużycie glukozy (obwodowa oporność).<sup>100</sup> Nietolerancja glukozy i cukrzyca typu 2 uważane są za czynniki ryzyka rozwoju otępienia.<sup>101</sup> W niektórych badaniach nad chorobą Alzheimera wykazano zmniejszoną ilość receptorów insulinowych, białek transportujących glukozę i innych składników ścieżki insulinowej w mózgu<sup>102</sup> (oporność ośrodkowa). Insulina (głównie pochodząca z krwi) i mózgowy insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 inicjują transmisję sygnałów w mózgu przez aktywację ścieżki kinazy 3-fosfatydyloinozytolu – Akt (znaną także jako kinaza białkowa B) i kinazy białkowej aktywowanej mitogenem. Zewnątrzkomórkowy sygnał reguluje więc szlak kinazy,<sup>103</sup> ale nie jest jasne, czy transmisja jest podwyższona (kompensacyjnie), czy obniżona (patologicznie) w chorobie Alzheimera. Procesy związane z insuliną łączą się również ze starzeniem się i czasem życia.<sup>104</sup> Upośledzenie przesyłania sygnałów insulinowych przekłada się na deficyty energetyczne w neuronach i wrażliwość na uszkodzenia oksydacyjne, jak również inne uszkodzenia metaboliczne oraz wywołuje zaburzenia plastyczności synaptycznej. Ponadto większe stężenie glukozy we krwi, powszechne w prawidłowym procesie starzenia, przyczynia się do bezpośredniego uszkodzenia struktur hipokampa,<sup>105</sup> zwiększa stężenie kinazy tau, kinazy syntazy glikogenu 3 $\beta$ ,<sup>106</sup> a także zmniejsza stężenie enzymów degradujących insulinę w mózgu pacjentów z chorobą Alzheimera.<sup>107</sup> Leczenie lekami z grupy tiazolidynodionów (agonistów receptorów PPAR [receptorów aktywowanych proliferatorami peroksydomów]) zapobiega zmianom typowym dla choroby Alzheimera i pogarszaniu funkcji poznawczych u myszy transgenicznych<sup>103,108</sup> oraz wywiera istotny wpływ na subpopulację pacjentów z chorobą Alzheimera.<sup>109</sup>

#### DZIAŁANIA NACZYNIOWE

W chorobie Alzheimera uszkodzenie naczyń i zapalenie śródmiażdżowe przyspiesza agregację białek i reakcje utleniania w mózgu. Uszkodzenie wywołane udarem i uszkodzeniem istoty białej istotnie przyczynia się do pogorszenia funkcji poznawczych. Uszkodzenia o charakterze niedokrwiennym występują u 60-90% pacjentów z chorobą Alzheimera, a duże udary stanowią około 1/3 przypadków zmian niedokrwiennych stwierdzanych w autopsjach. Odwrotnie, w 1/3 prawdopodobnych przypadków otępienia naczyniowego stwierdza się współistniejące cechy patologiczne choroby Alzheimera. Chociaż rozpoznawane są klinicznie i radiologicznie „czyste” przypadki otępienia naczyniowego,<sup>110,111</sup> to jednak większość przypadków ma w istocie charakter mieszany. Wspólne cechy patologiczne obejmują angiopatię amyloidową,<sup>112</sup> stwierdzaną u ponad 90% pacjentów z chorobą Alzheimera, a także nieprawidłowości naczyń włosowatych, uszkodzenie bariery krew-mózg i zmiany miażdżycowe w dużych naczyniach.<sup>113</sup> Jednak żadna z wymienionych zmian nie tłumaczy symetrycznego zmniejszenia przepływu mózgowego u pacjentów z chorobą Alzheimera, który odpowiada raczej regionalnemu zmniejszeniu zużycia energii.<sup>114,115</sup>

Inna hipoteza zakłada, że w chorobie Alzheimera dochodzi do utrudnienia usuwania A $\beta$  przez uszkodzone kanały okołonaczyniowe i przez barierę krew-mózg. Źródła naczyniowego A $\beta$  (głównie postaci 40-aminokwasowej) są różne i obejmują neurony, degenerujące miocyty i układ krążenia. Odkładanie się amyloidu w ścianach tętniczek nasila skurcz naczyń w badaniach *ex vivo*.<sup>116</sup> A $\beta$  jest także cytotoksyczny dla komórek śródbłonna<sup>117</sup> i komórek mięśni gładkich,<sup>118</sup> zwiększając skłonność do krwotoków płatowych w starszym wieku. Hipoteza rozłączenia nerwowo-naczyniowego zakłada występowanie zaburzeń transportu przez barierę krew-mózg spowodowaną nierównowagą między ekspresją receptora dla lipoprotein o małej gęstości i receptorami dla końcowych produktów zaawansowanej glikacji, które biorą udział odpowiednio w napływie i wypływie A $\beta$  (ryc. 5).<sup>119</sup>

Istnieje kilka swoistych metod postępowania przeciwko zmianom naczyniowym w chorobie Alzheimera stanowiących profilaktykę przeciwdarową. W badaniu obserwacyjnym stwierdzono, że zastosowanie ośrodkowo działających inhibitorów konwertazy angiotensyny jest związane ze zwolnieniem pogarszania się funkcji poznawczych w rocznym okresie obserwacji.<sup>120</sup> U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy otrzymywali leczenie, stwierdzano mniej cech neuropatologicznych choroby Alzheimera.<sup>121</sup> Kwas foliowy zmniejsza stężenie homocysteiny i może zmniejszać ryzyko choroby Alzheimera, ale nie wpływa na funkcje poznawcze w rozwiniętej postaci choroby.<sup>122,123</sup> Badanie 2 fazy oceniające skuteczność inhibitorów receptorów dla końcowych produktów zaawansowanej glikacji w chorobie Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (NCT00566397) jest w toku. Pewne wątpliwości budzi bezpieczeństwo immunoterapii przeciwko A $\beta$  z powodu możliwości zwiększenia stężenia amyloidu naczyniowego, powstawania mikrokrwotoków



i obrzęku naczyniowego w wyniku stymulacji przechodzenia A $\beta$  do kompartmentu naczyniowego.<sup>124</sup>

### ZAPALENIE

Aktywowany glej i reaktywny astroglej lokalizują się w blaszkach włókienkowych, a stężenia ich biochemicznych markerów są podwyższone w mózгах pacjentów z chorobą Alzheimera.<sup>125</sup> Na początku mikroglej fagocytuje i degraduje A $\beta$ . Jednak przewlekle aktywowany mikroglej uwalnia chemokiny oraz kaskadę uszkodzających cytokin, w tym interleukinę 1, interleukinę 6 i czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (ryc. 5).<sup>126</sup> Podobnie jak na komórkach naczyń, na komórkach mikrogleju ekspresji ulegają receptory dla końcowych produktów zaawansowanej glikacji, które wiążą A $\beta$ , przez co wzmacniają wytwarzanie cytokin, kwasu glutaminowego i tlenu azotu.<sup>89,127</sup> W badaniach eksperymentalnych chemokiny sprzyjają migracji monocytów z krwi obwodowej do mózgu zawierającego blaszki amyloidowe.<sup>128</sup>

Włókienkowy A $\beta$  i aktywacja gleju także stymulują klasyczny szlak aktywacji dopełniacza.<sup>129</sup> Zwyródnienie neurofibrylarne oraz blaszki amyloidowe zawierają produkty rozpadu dopełniacza, C1q i C5b-9, co wskazuje, że trwa proces opsonizacji i autolizy.<sup>126</sup> Stymulowany astroglej uwalnia także produkty ostrej fazy, alfa<sub>1</sub>-antychymotrypsynę, alfa<sub>2</sub>-makroglobulinę i białko C-reaktywne, które mogą zarówno nasilać, jak i zmniejszać objawy choroby Alzheimera. Chociaż przyczyny zapalne (i oksydacyjne) leżą u podstaw uszkodzenia bariery krew-mózg w chorobie Alzheimera, nie jest pewne, czy prowadzą do napływu monocytów lub amyloidu z krążenia u ludzi.<sup>130,131</sup>

Przeciwstawne działania mikrogleju – eliminacja A $\beta$  i uwalnianie molekuł prozapalnych – dodatkowo komplikują leczenie.<sup>132</sup> Donoszono, że niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszają ryzyko choroby Alzheimera i spowalniają jej postęp, ale dane te pozyskano tylko z prospektywnych badań obserwacyjnych.<sup>133,134</sup> Mechanizm działania tych leków obejmuje selektywną redukcję A $\beta$ <sub>42</sub>,<sup>135,136</sup> hamowanie cyklooksygenazy 2 lub receptora dla prostaglandyny E<sub>2</sub>, stymulację fagocytozy przez mikroglej i aktywację PPAR- $\gamma$ . Ostatnie randomizowane badania z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi<sup>137</sup> i badanie z pochodną tarenflurbilu (Flurizan) (NCT00105547) nie dostarczyły dowodów na redukcję ryzyka choroby Alzheimera lub spowolnienie zaburzeń funkcji poznawczych. Ponadto oprócz najczęściej badanych szczepionek przeciwko A $\beta$  bada się także inhibitory TNF- $\alpha$  oraz dopełniacza, jak również leki, które nasilają fagocytozę.<sup>138</sup>

### WAPŃ

Utrata regulacji mechanizmów wapniowych jest powszechna w wielu chorobach neurodegeneracyjnych. W chorobie Alzheimera zwiększone stężenie wapnia w cytozolu stymuluje agregację A $\beta$  i amyloidogenezę.<sup>139,140</sup> Preseniliny modulują równowagę wapniową.<sup>139,140</sup> Mutacje genów dla presenilin są przyczyną około połowy rzadkich przypadków (<1%) rodzinnej postaci choroby Alzheimera o wczesnym

początku. Mutacje te mogą zaburzać homeostazę wapniową w retikulum endoplazmatycznym.<sup>141,142</sup> Jednak głównym wynikiem mutacji jest wzrost stężenia A $\beta$ <sub>42</sub>, który z kolei zwiększa zasoby wapnia w retikulum endoplazmatycznym, a także nasila uwalnianie wapnia do cytoplazmy.<sup>143</sup> Znaczenie tych mechanizmów w sporadycznej postaci choroby Alzheimera nie jest jasne.

Stan przewlekłej aktywacji receptorów dla aminokwasów pobudzających (kwasu glutaminowego) wydaje się zwiększać uszkodzenie neuronów w zaawansowanym stadium choroby Alzheimera.<sup>144</sup> Kwas glutaminowy zwiększa stężenie wapnia w cytozolu, co z kolei stymuluje kanały uwalniające wapń z retikulum endoplazmatycznego. Jednak dowody na udział mechanizmów nadmiernego pobudzenia w chorobie Alzheimera są skromne. A $\beta$  tworzy niezależne od napięcia kanały kationowe w błonach lipidowych,<sup>145</sup> co skutkuje wychwytem wapnia i degeneracją neurytów.<sup>146</sup> Kwas glutaminowy pośrednio aktywuje kanały wapniowe zależne od napięcia. Bloker kanałów wapniowych zależnych od napięcia typu L, MEM 1003, jest oceniany w badaniach 3 fazy, a memantyna, antagonist receptorów NMDA, została zaakceptowana przez FDA do leczenia choroby Alzheimera.

### ZABURZENIA TRANSPORTU AKSONALNEGO

Inne zaburzenie, który jest prawdopodobnie skutkiem, a nie przyczyną choroby Alzheimera, to zmniejszenie transportu ładunków wapniowych do synaps. Molekularny napęd pod postacią białek z rodziny kinezyn transportuje pęcherzyki i mitochondria do zakończeń synaptycznych wzdłuż mikrotubul aksonalnych. Białko 5 łańcucha ciężkiego nadrodziny kinezyn i związane z nim białko 1 łańcucha lekkiego kinezyny nasilają „szybki” transport ośrodkowy. Białko tau tworzy mostki poprzeczne, które utrzymują niezbędny odstęp między mikrotubulami.

Zagadka choroby Alzheimera łączy się z niezidentyfikowaną biologiczną funkcją prekursora amyloidu. Duże zainteresowanie wzbudziły doniesienia, że białko prekursorowe amyloidu, BACE-1, i presenilina 1 podlegają szybkiemu transportowi ośrodkowemu<sup>147</sup> do zakończeń nerwowych, gdzie jest uwalniany A $\beta$  i jego pochodne powstające w wyniku działania proteolitycznego.<sup>148</sup> Zaburzenia transportu powodują akumulację prekursora amyloidu, pęcherzyków i kinezyny w zgrubieniach aksonów, lokalne odkładanie A $\beta$  i neurodegenerację.<sup>149,150</sup> Jednak funkcja białka prekursorowego amyloidu jako krytycznego receptora dla pęcherzyków w kompleksie białek transportujących pozostaje niejasna.<sup>151</sup> Ponadto jego podstawowa funkcja nie jest oczywista, co stwierdzono na podstawie badań na myszach nieprodukujących białka prekursorowego amyloidu, które są zdolne do przeżycia i prezentują jedynie subtelne defekty synaptyczne oraz procesu uczenia.<sup>152,153</sup>

Anatomiczna dystrybucja patologicznych cech choroby Alzheimera sugeruje jednak, że funkcje mikrotubul są zaburzone, ponieważ białko tau jest zdeorganizowane głównie w punktach wyjścia projekcji korowych.<sup>154</sup> Ponadto defekty szlaków w istocie białej są obserwowane u pacjentów



z chorobą Alzheimera w każdym stadium<sup>155</sup> oraz w modelach zwierzęcych.<sup>156</sup> Farmakologiczne uszkodzenie mikrotubul i hamowanie fosfataz białka tau jest przyczyną podobnych zgrubień aksonów i zaburzeń synaptycznych.<sup>157</sup> Ponieważ paklitaksel odwraca te defekty w mysich modelach choroby Alzheimera,<sup>158</sup> w fazie badań są inhibitory polimeryzacji białka tau, szczepionki przeciwko ufosforylowanemu białku tau<sup>159</sup> i inne stabilizatory mikrotubul.

#### NIEPRAWIDŁOWE WCHODZENIE W CYKL KOMÓRKOWY

Równocześnie z koncepcją wtórnych zaburzeń gospodarki wapniowej i transportu aksonalnego zaproponowano, że w chorobie Alzheimera występują zaburzenia hamowania prawidłowego cyklu komórkowego.<sup>161</sup> Markery nieprawidłowego uruchamiania cyklu komórkowego są stwierdzane we wszystkich stadiach choroby Alzheimera oraz w łagodnych zaburzeniach funkcji poznawczych,<sup>162</sup> ale najwyraźniejsze są na granicy między fazą G<sub>1</sub> a fazą S.<sup>163</sup> Mogą także występować aż do zakończenia replikacji DNA, skutkując neuronami tetraploidnymi i aktywacją cyklin mitotycznych, chociaż nie są stwierdzane mitozy.<sup>164</sup> Białka będące zależnymi od cyklin inhibitorami kinaz, które powodują wyjście z cyklu komórkowego, też są uszkodzone w chorobie Alzheimera.<sup>165</sup> Stres oksydacyjny i związki uszkodzające DNA, w tym Aβ i 99-aminokwasowy c-końcowy produkt BACE-1, inicjują replikację DNA i śmierć neuronów w hodowlach.<sup>166</sup> Czynniki aktywujące cykl komórkowy w chorobie Alzheimera jest nieznan. Ponadto nie wiadomo, czy ma charakter patologiczny, czy jedynie odzwierciedla odpowiedź naprawczą aktywowaną w celu naprawy uszkodzonego DNA.<sup>167</sup>

#### METABOLIZM CHOLESTEROLU

Zaburzenia metabolizmu cholesterolu to ciekawa hipoteza, która wiąże genetyczne ryzyko związane z apolipoproteiną E (APOE), produkcję i agregację amyloidu oraz uszkodzenie naczyń stwierdzane w chorobie Alzheimera. Jednak także w tym przypadku brakuje dowodów na potwierdzenie tej hipotezy. Cholesterol to główny składnik błon neuronalnych, który jest skoncentrowany na wyspach sfingolipidu nazwanych „tratwami lipidowymi”. Tratwy są zorganizowanymi platformami gromadzącymi β-sekretazy oraz γ-sekretazy i przetwarzającymi białko prekursorowe amyloidu w Aβ (ryc. 1 i 2).<sup>168</sup> W przypadku gdy nadmiar estryfikowanego cholesterolu zmniejsza obrót lipidów błonowych, dochodzi do pobudzenia tworzenia i agregacji Aβ oraz zmniejszenia jego usuwania z mózgu. Pochodzący z gleju APOE jest podstawowym transporterem cholesterolu w mózgu. Głównym determinantem ryzyka choroby Alzheimera o późnym początku jest wrodzony wzorzec APOE (APOE2, APOE3 albo APOE4).<sup>169</sup> Pojedynczy allel E4 zwiększa ryzyko 4-krotnie, natomiast obecność dwóch alleli E4 zwiększa ryzyko 19-krotnie.<sup>170</sup> APOE4 jest nie tylko patologicznym białkiem opiekuńczym promującym odkładanie Aβ<sup>171</sup> i fosforylację białka tau,<sup>172</sup> ale też najmniej skutecznym spośród APOE we wspomaganiu prawidłowego obrotu lipidów błony i wychwytywaniu cząstek lipoprotein.

Duże stężenie cholesterolu w surowicy u osób w średnim wieku zwiększa ryzyko choroby Alzheimera.<sup>173</sup> W badaniach obserwacyjnych statyny zmniejszały jej ryzyko. Statyny wydają się zmniejszać błonową pulę wolnego cholesterolu.<sup>174</sup> Inne ich działania, które nie są związane z cholesterolem, obejmują zmniejszenie zapalenia<sup>175</sup> i stężenia izoprenoidów oraz zwiększenie stężenia α-sekretazy<sup>176</sup> i poprawę funkcji naczyń. W prospektywnym badaniu z zastosowaniem statyn wykazano poprawę funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym nasileniu,<sup>177</sup> ale ostatnie badanie wieloośrodkowe nie potwierdziło tych wyników.<sup>178</sup> Tak więc korzystny wpływ statyn pozostaje kontrowersyjny. Alternatywne leczenie farmakologiczne ma na celu ograniczenie estryfikacji cholesterolu.<sup>179</sup> Poprawa biofizyki i funkcji błony poprzez spożycie suplementów kwasów tłuszczowych n-3 było także badane (NCT00440050).<sup>180</sup>

## Podsumowanie

Skuteczne leczenie sporadycznych przypadków choroby Alzheimera zależy od poznania mechanizmów choroby, które zostały tutaj przedyskutowane, jak również poznania dodatkowych molekularnych mechanizmów oraz nowych genów zwiększających ryzyko (na przykład apolipoproteiny J) poprzez określenie ekspresji genów i badania asocjacyjne całego genomu<sup>181,182</sup> w kierunku swoistych celów farmakologicznych. Przykłady ostatnio odkrytych białek kodowanych przez geny zwiększające ryzyko i nowych mechanizmów obejmują apolipoproteinę J (klasterynę), która jest białkiem opiekuńczym dla Aβ,<sup>183</sup> TOMM40, transporter białek przez błonę mitochondrialną, oraz receptor związany z sortiliną, który działa przez oddzielenie białka prekursora amyloidu od β-sekretazy i γ-sekretazy. Zaobserwowano, że jego stężenia są zmniejszone w mózgu pacjentów z chorobą Alzheimera i łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych.<sup>184,185</sup> Znieczulenie ogólne, które jest innym potencjalnym czynnikiem ryzyka dla sporadycznej postaci choroby Alzheimera, sprzyja nierozpuszczalności białka tau i oligomeryzacji Aβ,<sup>186,187</sup> niedoborowi estrogenów w mózgu u kobiet po menopauzie<sup>188</sup> i przewlekłej aktywacji osi glikokortykoidowej.<sup>189</sup> Jednak czynniki te działają w różnych mechanizmach i nie wiadomo, czy którykolwiek z nich prowadzi do odkładania amyloidu i tauopatii u ludzi. Badania prospektywne pokazują także, że aktywność intelektualna podczas spędzania wolnego czasu i trening funkcji poznawczych mogą obniżyć ryzyko otępienia.<sup>190</sup> Dane uzyskane z tych badań wspierają koncepcję budowania „rezerwy poznawczej”. Rycina w materiałach dodatkowych (dostępna z pełnym tekstem tego artykułu na NEJM.org) podsumowuje różnorodne ścieżki, które mogłyby inicjować chorobę Alzheimera i nią kierować. Nie ma żadnego pojedynczego łańcucha wydarzeń. Problem dodatkowo komplikuje to, że niektóre zmiany nie są patologiczne, a jedynie mają charakter reaktywny albo ochronny. Dlatego niezbędny jest rozwój wielowymiarowego podejścia w zapobieganiu chorobie Alzheimera i jej objawowemu leczeniu,

podobnie jak w innych chorobach o złożonej etiologii.<sup>191</sup> Ostatnie badania wskazują na zanik mózgu i inne czynniki patologiczne, a nie na duże złoży amyloidu albo zwyrodnienie neurofibrylarne w wyjaśnianiu przyczyn otępienia w grupie najstarszych osób (osoby w wieku co najmniej 80 lat).<sup>192</sup> Możliwe, że wiele z tych mechanizmów, w tym hipoteza amyloidowa, ma mniejsze znaczenie lub są nieprawdziwe i że jakiś krytyczny, związany ze starzeniem się proces jest czynnikiem inicjującym chorobę.

Dr Querfurth deklaruje, że otrzymał wynagrodzenie za konsultacje oraz wykłady od firmy Novartis i Forest Pharmaceuticals i jest w posiadaniu udziałów w patencie na test przesiewowy w chorobie Alzheimera. Dr LaFerla otrzymał wynagrodzenie za konsultacje od firmy Sonexa Therapeutics, Forest Pharmaceuticals i Abbott. Nie zgłoszono żadnego innego potencjalnego konfliktu interesów istotnego dla tego artykułu. Szczegółowe dane finansowe i inne przedstawione przez autorów są dostępne z pełnym tekstem tego artykułu na NEJM.org. Dziękujemy Donnie Marie Mironchuk i Davidowi Chengowi za pomoc w przygotowaniu wstępnych szkiców rycin.

From The New England Journal of Medicine 2010, 362: 329-44. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

## PIŚMIENNICTWO

- Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the „common” neurologic disorders? *Neurology* 2007; 68: 326-337.
- den Dunnen WF, Brouwer WH, Bijlard E, et al. No disease in the brain of a 115-year-old woman. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 1127-1132.
- Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003; 60: 1119-1122.
- Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 101-112.
- Busciglio J, Pelsman A, Wong C, et al. Altered metabolism of the amyloid beta precursor protein is associated with mitochondrial dysfunction in Down's syndrome. *Neuron* 2002; 33: 677-688.
- Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 2001; 81: 741-766.
- Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell* 2005; 120: 545-555.
- Kayed R, Head E, Thompson JL, et al. Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science* 2003; 300: 486-489.
- Klein WL, Krafft GA, Finch CE. Targeting small Abeta oligomers: the solution to an Alzheimer's disease conundrum? *Trends Neurosci* 2001; 24: 219-224.
- Walsh DM, Selkoe DJ. A beta oligomers -- a decade of discovery. *J Neurochem* 2007; 101: 1172-1184.
- Walsh DM, Townsend M, Podlisny MB, et al. Certain inhibitors of synthetic amyloid beta-peptide (Abeta) fibrillogenesis block oligomerization of natural Abeta and thereby rescue long-term potentiation. *J Neurosci* 2005; 25: 2455-2462.
- Klyubin I, Betts V, Welzel AT, et al. Amyloid beta protein dimer-containing human CSF disrupts synaptic plasticity: prevention by systemic passive immunization. *J Neurosci* 2008; 28: 4231-4237.
- Lue LF, Kuo YM, Roher AE, et al. Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1999; 155: 853-862.
- Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, et al. APP processing and synaptic function. *Neuron* 2003; 37: 925-937.
- Kanemitsu H, Tomiyama T, Mori H. Human neprilysin is capable of degrading amyloid beta peptide not only in the monomeric form but also the pathological oligomeric form. *Neurosci Lett* 2003; 350: 113-116.
- Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al. Metabolic regulation of brain Abeta by neprilysin. *Science* 2001; 292: 1550-1552.
- Qiu WQ, Walsh DM, Ye Z, et al. Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid beta-protein by degradation. *J Biol Chem* 1998; 273: 32730-32738.
- Farris W, Mansourian S, Chang Y, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 4162-4167.
- Leissring MA, Farris W, Chang AY, et al. Enhanced proteolysis of beta-amyloid in APP transgenic mice prevents plaque formation, secondary pathology, and premature death. *Neuron* 2003; 40: 1087-1093.
- Siemers ER, Quinn JF, Kaye J, et al. Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 66: 602-604.
- McGeer PL, McGeer E. Is there a future for vaccination as a treatment for Alzheimer's disease? *Neurobiol Aging* 2003; 24: 391-395.
- Hock C, Konietzko U, Streffer JR, et al. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 2003; 38: 547-554.
- Gilman S, Koller M, Black RS, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005; 64: 1553-1562.
- Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008; 372: 216-223.
- Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 1121-1159.
- Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1739: 198-210.
- Khlistunova I, Biernat J, Wang Y, et al. Inducible expression of Tau repeat domain in cell models of tauopathy: aggregation is toxic to cells but can be reversed by inhibitor drugs. *J Biol Chem* 2006; 281: 1205-1214.
- Santacruz K, Lewis J, Spire T, et al. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science* 2005; 309: 476-481.
- Oddo S, Vasilevko V, Caccamo A, Kitazawa M, Cribbs DH, LaFerla FM. Reduction of soluble Abeta and tau, but not soluble Abeta alone, ameliorates cognitive decline in transgenic mice with plaques and tangles. *J Biol Chem* 2006; 281: 39413-39423.
- Andorfer C, Kress Y, Espinoza M, et al. Hyperphosphorylation and aggregation of tau in mice expressing normal human tau isoforms. *J Neurochem* 2000; 86: 582-590.
- Lee HG, Perry G, Moreira PI, et al. Tau phosphorylation in Alzheimer's disease: pathogen or protector? *Trends Mol Med* 2005; 11: 164-169.
- Goedert M, Jakes R. Mutations causing neurodegenerative tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1739: 240-250.
- Gómez-Isla T, Hollister R, West H, et al. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 41: 17-24.
- Wallin AK, Blennow K, Andreasen N, Minthon L. CSF biomarkers for Alzheimer's disease: levels of beta-amyloid, tau, phosphorylated tau relate to clinical symptoms and survival. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 131-138.
- Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009; 302: 385-393.
- Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, et al. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron* 2003; 39: 409-421.
- Gotz J, Chen F, van Dorpe J, Nitsch RM. Formation of neurofibrillary tangles in P301 tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils. *Science* 2001; 293: 1491-1495.
- Lewis J, Dickson DW, Lin WL, et al. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science* 2001; 293: 1487-1491.
- Roberson ED, Searce-Levie K, Palop JJ, et al. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science* 2007; 316: 750-754.
- Rapoport M, Dawson HN, Binder LI, Vitek MP, Ferreira A. Tau is essential to beta-amyloid-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 6364-6369.
- López Salom M, Morelli L, Castaño EM, Soto EF, Pasquini JM. Defective ubiquitination of cerebral proteins in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2000; 62: 302-310.
- Hoozemans JJ, Veerhuis R, Van Haastert ES, et al. The unfolded protein response is activated in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2005; 110: 165-172.
- McLaurin J, Kierstead ME, Brown ME, et al. Cyclohexanehexol inhibitors of Abeta aggregation prevent and reverse Alzheimer phenotype in a mouse model. *Nat Med* 2006; 12: 801-808.
- Ono K, Condrón MM, Ho L, et al. Effects of grape seed-derived polyphenols on amyloid beta-protein self-assembly and cytotoxicity. *J Biol Chem* 2008; 283: 32176-32187.

45. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002; 298: 789-791.
46. Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, DeKosky ST, Mufson EJ. Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology* 2007; 68: 1501-1508.
47. Masliah E, Mallory M, Alford M, et al. Altered expression of synaptic proteins occurs early during progression of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56: 127-129.
48. DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 1990; 27: 457-464.
49. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991; 30: 572-580.
50. Davies CA, Mann DM, Sumpter PQ, Yates PO. A quantitative morphometric analysis of the neuronal and synaptic content of the frontal and temporal cortex in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1987; 78: 151-164.
51. Masliah E, Crews L, Hansen L. Synaptic remodeling during aging and in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: Suppl: 91-99.
52. Lister JP, Barnes CA. Neurobiological changes in the hippocampus during normative aging. *Arch Neurol* 2009; 66: 829-833.
53. Larson J, Lynch G, Games D, Seubert P. Alterations in synaptic transmission and long-term potentiation in hippocampal slices from young and aged PDAPP mice. *Brain Res* 1999; 840: 23-35.
54. Chapman PF, White GL, Jones MW, et al. Impaired synaptic plasticity and learning in aged amyloid precursor protein transgenic mice. *Nat Neurosci* 1999; 2: 271-276.
55. Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, Walsh DM, Selkoe DJ, Sabatini BL. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. *J Neurosci* 2007; 27: 2866-2875.
56. Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, et al. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1051-1058.
57. Hsieh H, Boehm J, Sato C, et al. AMPAR removal underlies Abeta-induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron* 2006; 52: 831-843.
58. Mucke L, Masliah E, Yu GQ, et al. High-level neuronal expression of abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *J Neurosci* 2000; 20: 4050-4058.
59. Cooper JD, Salehi A, Delcroix JD, et al. Failed retrograde transport of NGF in a mouse model of Down's syndrome: reversal of cholinergic neurodegenerative phenotypes following NGF infusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 10439-10444.
60. Tuszynski MH. Nerve growth factor gene therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21: 179-189.
61. Connor B, Young D, Yan Q, Faull RL, Synek B, Dragunow M. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 49: 71-81.
62. Garzon DJ, Fahnestock M. Oligomeric amyloid decreases basal levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA via specific downregulation of BDNF transcripts IV and V in differentiated human neuroblastoma cells. *J Neurosci* 2007; 27: 2628-2635.
63. Ernfors P, Bramham CR. The coupling of a trkB tyrosine residue to LTP. *Trends Neurosci* 2003; 26: 171-173.
64. Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, et al. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2009; 15: 331-337.
65. Ikonomic MD, Wecker L, Abrahamson EE, et al. Cortical alpha7 nicotinic acetylcholine receptor and beta-amyloid levels in early Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 646-651.
66. Maelicke A, Samochocki M, Jostock R, et al. Allosteric sensitization of nicotinic receptors by galantamine, a new treatment strategy for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 279-288.
67. Wang HY, Lee DH, D'Andrea MR, Peterson PA, Shank RP, Reitz AB. beta-Amyloid (1-42) binds to alpha7 nicotinic acetylcholine receptor with high affinity: implications for Alzheimer's disease pathology. *J Biol Chem* 2000; 275: 5626-5632.
68. Nitsch RM. From acetylcholine to amyloid: neurotransmitters and the pathology of Alzheimer's disease. *Neurodegeneration* 1996; 5: 477-482.
69. Caccamo A, Oddo S, Billings LM, et al. M1 receptors play a central role in modulating AD-like pathology in transgenic mice. *Neuron* 2006; 49: 671-682.
70. Bitner RS, Nikkel AL, Markosyan S, Otte S, Puttfarcken P, Gopalakrishnan M. Selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor activation regulates glycogen synthase kinase3beta and decreases tau phosphorylation *in vivo*. *Brain Res* 2009; 1265: 65-74.
71. Bodick NC, Offen WW, Levey AI, et al. Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 465-473.
72. Nitsch RM, Deng M, Tennis M, Schoenfeld D, Growdon JH. The selective muscarinic M1 agonist AF102B decreases levels of total Abeta in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 48: 913-918.
73. Mungarro-Menchaca X, Ferrera P, Moran J, Arias C. beta-Amyloid peptide induces ultrastructural changes in synaptosomes and potentiates mitochondrial dysfunction in the presence of ryanodine. *J Neurosci Res* 2002; 68: 89-96.
74. Hauptmann S, Keil U, Scherping I, Bonert A, Eckert A, Muller WE. Mitochondrial dysfunction in sporadic and genetic Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2006; 41: 668-673.
75. Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 2008; 14: 45-53.
76. Caspersen C, Wang N, Yao J, et al. Mitochondrial Abeta: a potential focal point for neuronal metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. *FASEB J* 2005; 19: 2040-2041.
77. Hirai K, Aliev G, Nunomura A, et al. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2001; 21: 3017-3023.
78. Gouras GK, Almeida CG, Takahashi RH. Intraneuronal Abeta accumulation and origin of plaques in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 1235-1244.
79. Lustbader JW, Cirilli M, Lin C, et al. ABAD directly links Abeta to mitochondrial toxicity in Alzheimer's disease. *Science* 2004; 304: 448-452.
80. Cardoso SM, Santana I, Swerdlow RH, Oliveira CR. Mitochondria dysfunction of Alzheimer's disease cybrids enhances Abeta toxicity. *J Neurochem* 2004; 89: 1417-1426.
81. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 1999; 283: 1482-1488.
82. Cho DH, Nakamura T, Fang J, et al. S-nitrosylation of Drp1 mediates beta-amyloid-related mitochondrial fission and neuronal injury. *Science* 2009; 324: 102-105.
83. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 372: 207-215.
84. Good PF, Werner P, Hsu A, Olanow CW, Perl DP. Evidence of neuronal oxidative damage in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1996; 149: 21-28. [Abstract]
85. Smith MA, Perry G, Richey PL, et al. Oxidative damage in Alzheimer's. *Nature* 1996; 382: 120-121.
86. Nunomura A, Perry G, Aliev G, et al. Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 759-767.
87. Hensley K, Carney JM, Mattson MP, et al. A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 3270-3274.
88. Combs CK, Karlo JC, Kao SC, Landreth GE. beta-Amyloid stimulation of microglia and monocytes results in TNFalpha-dependent expression of inducible nitric oxide synthase and neuronal apoptosis. *J Neurosci* 2001; 21: 1179-1188.
89. Yan SD, Chen X, Fu J, et al. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996; 382: 685-691.
90. Keller JN, Mark RJ, Bruce AJ, et al. 4-Hydroxynonenal, an aldehydic product of membrane lipid peroxidation, impairs glutamate transport and mitochondrial function in synaptosomes. *Neuroscience* 1997; 80: 685-696.
91. Humphries KM, Szveda LI. Selective inactivation of alpha-ketoglutarate dehydrogenase and pyruvate dehydrogenase: reaction of lipoic acid with 4-hydroxy-2-nonenal. *Biochemistry* 1998; 37: 15835-15841.
92. Smith MA, Richey Harris PL, Sayre LM, Beckman JS, Perry G. Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1997; 17: 2653-2657.
93. Mark RJ, Pang Z, Geddes JW, Uchida K, Mattson MP. Amyloid beta-peptide impairs glucose transport in hippocampal and cortical neurons: involvement of membrane lipid peroxidation. *J Neurosci* 1997; 17: 1046-1054.
94. Lovell MA, Robertson JD, Teesdale WJ, Campbell JL, Markesbery WR. Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J Neurol Sci* 1998; 158: 47-52.
95. Yamamoto A, Shin RW, Hasegawa K, et al. Iron (III) induces aggregation of hyperphosphorylated tau and its reduction to iron (II) reverses the aggregation: implications in the formation of neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2002; 82: 1137-1147.
96. Arispe N, Pollard HB, Rojas E. Zn2+ interaction with Alzheimer amyloid beta protein calcium channels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 1710-1715.
97. Cuajungco MP, Fagét KY. Zinc takes the center stage: its paradoxical role in Alzheimer's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 41: 44-56.

98. Praticò D. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 609-615.
99. Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A, et al. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 779-786.
100. Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology* 1998; 50: 164-168.
101. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004; 61: 661-666.
102. Messier C, Teutenberg K. The role of insulin, insulin growth factor, and insulin-degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease. *Neural Plast* 2005; 12: 311-328.
103. de la Monte SM, Tong M, Lester-Coll N, Plater M Jr, Wands JR. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 10: 89-109.
104. Cohen E, Bieschke J, Perciavalle RM, Kelly JW, Dillin A. Opposing activities protect against age-onset proteotoxicity. *Science* 2006; 313: 1604-1610.
105. Wu W, Brickman AM, Luchsinger J, et al. The brain in the age of old: the hippocampal formation is targeted differentially by diseases of late life. *Ann Neurol* 2008; 64: 698-706.
106. Takashima A. GSK-3 is essential in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: Suppl: 309-317.
107. Cook DG, Leverenz JB, McMillan PJ, et al. Reduced hippocampal insulin-degrading enzyme in late-onset Alzheimer's disease is associated with the apolipoprotein E-epsilon4 allele. *Am J Pathol* 2003; 162: 313-319.
108. Pedersen WA, McMillan PJ, Kulstad JJ, Leverenz JB, Craft S, Haynatzki GR. Rosiglitazone attenuates learning and memory deficits in Tg2576 Alzheimer mice. *Exp Neurol* 2006; 199: 265-273.
109. Risner ME, Saunders AM, Altman JF, et al. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics* 2006; 6: 246-254.
110. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003; 2: 89-98.
111. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 2006; 37: 2220-2241.
112. Greenberg SM, Guroff ME, Rosand J, Smith EE. Amyloid angiopathy-related vascular cognitive impairment. *Stroke* 2004; 35: Suppl 1: 2616-2619.
113. Roher AE, Esh C, Rahman A, Kokjohn TA, Beach TG. Atherosclerosis of cerebral arteries in Alzheimer disease. *Stroke* 2004; 35: Suppl 1: 2623-2627.
114. Ruitenberg A, den Heijer T, Bakker SL, et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 2005; 57: 789-794.
115. Jagust WJ. Neuroimaging in dementia. *Neurol Clin* 2000; 18: 885-902.
116. Price JM, Chi X, Hellermann G, Sutton ET. Physiological levels of beta-amyloid induce cerebral vessel dysfunction and reduce endothelial nitric oxide production. *Neurol Res* 2001; 23: 506-512.
117. Paris D, Patel N, DelleDonne A, Quadros A, Smeed R, Mullan M. Impaired angiogenesis in a transgenic mouse model of cerebral amyloidosis. *Neurosci Lett* 2004; 366: 80-85.
118. Van Nostrand WE, Melchor JB, Ruffini L. Pathologic amyloid beta-protein cell surface fibril assembly on cultured human cerebrovascular smooth muscle cells. *J Neurochem* 1998; 70: 216-223.
119. Deane R, Zlokovic BV. Role of the blood-brain barrier in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4: 191-197.
120. Sink KM, Leng X, Williamson J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1195-1202.
121. Hoffman LB, Schmeidler J, Lesser GT, et al. Less Alzheimer disease neuropathology in medicated hypertensive than nonhypertensive persons. *Neurology* 2009; 72: 1720-1726.
122. Luchsinger JA, Tang MX, Miller J, Green R, Mayeux R. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch Neurol* 2007; 64: 86-92.
123. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 1774-83.
124. Wilcock DM, Jantzen PT, Li Q, Morgan D, Gordon MN. Amyloid-beta vaccination, but not nitro-nitrogenous anti-inflammatory drug treatment, increases vascular amyloid and microhemorrhage while both reduce parenchymal amyloid. *Neuroscience* 2007; 144: 950-960.
125. Wyss-Coray T, Mucke L. Inflammation in neurodegenerative disease -- a double-edged sword. *Neuron* 2002; 35: 419-432.
126. Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 383-421.
127. Li Y, Liu L, Barger SW, Griffin WS. Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway. *J Neurosci* 2003; 23: 1605-1611.
128. Simard AR, Soulet D, Gowing G, Julien JP, Rivest S. Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease. *Neuron* 2006; 49: 489-502.
129. McGeer EG, Yasojima K, Schwab C, McGeer PL. The pentraxins: possible role in Alzheimer's disease and other innate inflammatory diseases. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 843-848.
130. Matsumoto Y, Yanase D, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Yoshita M, Yamada M. Blood-brain barrier permeability correlates with medial temporal lobe atrophy but not with amyloid-beta protein transport across the blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 241-245.
131. Clifford PM, Zarabi S, Siu G, et al. Abeta peptides can enter the brain through a defective blood-brain barrier and bind selectively to neurons. *Brain Res* 2007; 1142: 223-236.
132. Fiala M, Lin J, Ringman J, et al. Ineffective phagocytosis of amyloid-beta by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 2005; 7: 221-232.
133. McGeer PL, McGeer EG. NSAIDs and Alzheimer disease: epidemiological, animal model and clinical studies. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 639-647.
134. Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 70: 1672-1677.
135. Lleó A, Berezovska O, Herl L, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs lower Abeta42 and change presenilin 1 conformation. *Nat Med* 2004; 10: 1065-1066.
136. Weggen S, Eriksen JL, Sagi SA, et al. Evidence that nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease amyloid beta42 production by direct modulation of gamma-secretase activity. *J Biol Chem* 2003; 278: 31831-31837.
137. Szekely CA, Breitner JC, Fitzpatrick AL, et al. NSAID use and dementia risk in the Cardiovascular Health Study: role of APOE and NSAID type. *Neurology* 2008; 70: 17-24.
138. Shen Y, Meri S. Yin and Yang: complement activation and regulation in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2003; 70: 463-472.
139. Isaacs AM, Senn DB, Yuan M, Shine JP, Yankner BA. Acceleration of amyloid beta-peptide aggregation by physiological concentrations of calcium. *J Biol Chem* 2006; 281: 27916-27923.
140. Pierrot N, Ghisla P, Caumont AS, Octave JN. Intraneuronal amyloid-beta1-42 production triggered by sustained increase of cytosolic calcium concentration induces neuronal death. *J Neurochem* 2004; 88: 1140-1150.
141. Leissring MA, Akbari Y, Fanger CM, Cahalan MD, Mattson MP, LaFerla FM. Capacitative calcium entry deficits and elevated luminal calcium content in mutant presenilin-1 knockin mice. *J Cell Biol* 2000; 149: 793-798.
142. Nelson O, Tu H, Lei T, Bentahir M, de Strooper B, Bezprozvany I. Familial Alzheimer disease-linked mutations specifically disrupt Ca<sup>2+</sup> leak function of presenilin 1. *J Clin Invest* 2007; 117: 1230-1239.
143. LaFerla FM. Calcium dyshomeostasis and intracellular signalling in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 862-872.
144. Rothman SM, Olney JW. Excitotoxicity and the NMDA receptor -- still lethal after eight years. *Trends Neurosci* 1995; 18: 57-58.
145. Arispe N, Pollard HB, Rojas E. Giant multilevel cation channels formed by Alzheimer disease amyloid beta-protein [A beta P-(1-40)] in bilayer membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 10573-10577.
146. Lin H, Bhatia R, Lal R. Amyloid beta protein forms ion channels: implications for Alzheimer's disease pathophysiology. *FASEB J* 2001; 15: 2433-2444. [Erratum, *FASEB J* 2002; 16: 759.]
147. Koo EH, Sisodia SS, Archer DR, et al. Precursor of amyloid protein in Alzheimer disease undergoes fast anterograde axonal transport. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 1561-1565.
148. Lazarov O, Lee M, Peterson DA, Sisodia SS. Evidence that synaptically released beta-amyloid accumulates as extracellular deposits in the hippocampus of transgenic mice. *J Neurosci* 2002; 22: 9785-9793.
149. Kamal A, Almenar-Queralta A, LeBlanc JF, Roberts EA, Goldstein LS. Kinesin-mediated axonal transport of a membrane compartment containing beta-secretase and presenilin-1 requires APP. *Nature* 2001; 414: 643-648.
150. Stokin GB, Lillo C, Falzone TL, et al. Axonopathy and transport deficits early in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Science* 2005; 307: 1282-1288.
151. Lazarov O, Morfini GA, Lee EB, et al. Axonal transport, amyloid precursor protein, kinesin-1, and the processing apparatus: revisited. *J Neurosci* 2005; 25: 2386-2395.

152. Ring S, Weyer SW, Kilian SB, et al. The secreted beta-amyloid precursor protein ectodomain APPs alpha is sufficient to rescue the anatomical, behavioral, and electrophysiological abnormalities of APP-deficient mice. *J Neurosci* 2007; 27: 7817-7826.
153. Dawson GR, Seabrook GR, Zheng H, et al. Age-related cognitive deficits, impaired long-term potentiation and reduction in synaptic marker density in mice lacking the beta-amyloid precursor protein. *Neuroscience* 1999; 90: 1-13.
154. Arriagada PV, Marzloff K, Hyman BT. Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42: 1681-1688.
155. Roher AE, Weiss N, Kokjohn TA, et al. Increased A beta peptides and reduced cholesterol and myelin proteins characterize white matter degeneration in Alzheimer's disease. *Biochemistry* 2002; 41: 11080-11090.
156. Sisodia SS. Biomedicine: a cargo receptor mystery APParently solved? *Science* 2002; 295: 805-807.
157. Butler D, Bendiske J, Michaelis ML, Karanian DA, Bahr BA. Microtubule-stabilizing agent prevents protein accumulation-induced loss of synaptic markers. *Eur J Pharmacol* 2007; 562: 20-27.
158. Li G, Faibushevich A, Turunen BJ, et al. Stabilization of the cyclin-dependent kinase 5 activator, p35, by paclitaxel decreases beta-amyloid toxicity in cortical neurons. *J Neurochem* 2003; 84: 347-362.
159. Sigurdsson EM. Immunotherapy targeting pathological tau protein in Alzheimer's disease and related tauopathies. *J Alzheimers Dis* 2008; 15: 157-168.
160. Matsuoka Y, Jouroukhin Y, Gray AJ, et al. A neuronal microtubule-interacting agent, NAPVSIPQ, reduces tau pathology and enhances cognitive function in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 325: 146-153.
161. Busser J, Geldmacher DS, Herrup K. Ectopic cell cycle proteins predict the sites of neuronal cell death in Alzheimer's disease brain. *J Neurosci* 1998; 18: 2801-2807.
162. Yang Y, Mufson EJ, Herrup K. Neuronal cell death is preceded by cell cycle events at all stages of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2003; 23: 2557-2563.
163. Liu DX, Greene LA. Neuronal apoptosis at the G1/S cell cycle checkpoint. *Cell Tissue Res* 2001; 305: 217-228.
164. Mosch B, Morawski M, Mittag A, Lenz D, Tarnok A, Arendt T. Aneuploidy and DNA replication in the normal human brain and Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2007; 27: 6859-6867.
165. Ogawa O, Lee HG, Zhu X, et al. Increased p27, an essential component of cell cycle control, in Alzheimer's disease. *Aging Cell* 2003; 2: 105-110.
166. Klein JA, Ackerman SL. Oxidative stress, cell cycle, and neurodegeneration. *J Clin Invest* 2003; 111: 785-793.
167. Yang Y, Herrup K. Cell division in the CNS: protective response or lethal event in post-mitotic neurons? *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 457-466.
168. Ehehalt R, Keller P, Haass C, Thiele C, Simons K. Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta-amyloid precursor protein depends on lipid rafts. *J Cell Biol* 2003; 160: 113-123.
169. St George-Hyslop PH. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 183-199.
170. Strittmatter WJ, Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci* 1996; 19: 53-77.
171. Reiman EM, Chen K, Liu X, et al. Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 6820-6825.
172. Holtzman DM, Bales KR, Tenkova T, et al. Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 2892-2897.
173. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001; 322: 1447-1451.
174. Vega GL, Weiner MF, Lipton AM, et al. Reduction in levels of 24S-hydroxycholesterol by statin treatment in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 510-515.
175. Cordle A, Landreth G. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors attenuate beta-amyloid-induced microglial inflammatory responses. *J Neurosci* 2005; 25: 299-307.
176. Pedrini S, Carter TL, Prendergast G, Petanceska S, Ehrlich ME, Gandy S. Modulation of statin-activated shedding of Alzheimer APP ectodomain by ROCK. *PLoS Med* 2005; 2: e18-e18.
177. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005; 62: 753-757.
178. Jones RW, Kivipelto M, Feldman H, et al. The Atorvastatin/Donepezil in Alzheimer's Disease Study (LEADe): design and baseline characteristics. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 145-153.
179. Hutter-Paier B, Huttunen HJ, Puglielli L, et al. The ACAT inhibitor CP-113,818 markedly reduces amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuron* 2004; 44: 227-238.
180. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, et al. A clinical trial of docosahexaenoic acid (DHA) for the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimers and Dement* 2009; 5: Suppl: 84.
181. Lu T, Pan Y, Kao SY, et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature* 2004; 429: 883-891.
182. Bertram L, Lange C, Mullin K, et al. Genome-wide association analysis reveals putative Alzheimer's disease susceptibility loci in addition to APOE. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 623-632.
183. Lambert JC, Heath S, Even G, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1094-1099.
184. Sager KL, Wu J, Leurgans SE, et al. Neuronal LR11/sorLA expression is reduced in mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2007; 62: 640-647.
185. Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* 2007; 39: 168-177.
186. Planell E, Bretteville A, Liu L, et al. Acceleration and persistence of neurofibrillary pathology in a mouse model of tauopathy following anesthesia. *FASEB J* 2009; 23: 2595-2604.
187. Xie Z, Culley DJ, Dong Y, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein level in vivo. *Ann Neurol* 2008; 64: 618-627.
188. Henderson VW. Estrogens, episodic memory, and Alzheimer's disease: a critical update. *Semin Reprod Med* 2009; 27: 283-293.
189. Csernansky JG, Dong H, Fagan AM, et al. Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 2164-2169.
190. Hall CB, Lipton RB, Sliwinski M, Katz MJ, Derby CA, Verghese J. Cognitive activities delay onset of memory decline in persons who develop dementia. *Neurology* 2009; 73: 356-361.
191. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
192. Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med* 2009; 360: 2302-2309.

## Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Maria Barcikowska  
Zakład Badawczo-Lecznicy  
Chorób Zwyródnieniowych CUN, IMDiK PAN  
Warszawa

Wiedza na temat patomechanizmu choroby Alzheimera stale się powiększa. W ciągu ostatnich lat powstało wiele bardzo atrakcyjnych pomysłów na opracowanie leku przyczynowego w chorobie Alzheimera w oparciu o coraz lepiej poznane mechanizmy. Jak dotąd żaden jednak nie okazał się skuteczny. Artykuł Henry'ego Querfurtha i Franka LaFerla stanowi bardzo interesujące podsumowanie tych przedsięwzięć. Wynika z niego niezbitie, że nadal wyjaśnienia wymaga kilka fundamentalnych kwestii. Poza odwiecznym dylematem, czy ważniejsza jest patologia beta-amyloidowa czy białko tau (który jak się wydaje autorzy przesadzają na korzyść A $\beta$ ) nie rozwiązana pozostaje zagadka najistotniejsza – na podstawie analizowanego piśmiennictwa autorzy nie potrafią ostatecznie zdefiniować wyraźnej granicy między tzw. starzeniem fizjologicznym i chorobą. Podkreślają jednak, że dane uzyskane od stulatków wskazują, że choroba Alzheimera nie jest jedynie wynikiem starzenia. W chorobie Alzheimera stwierdzono wiele molekularnych uszkodzeń, jednak z dostępnych danych można wyciągnąć wspólny wniosek, że kumulacja białek o nieprawidłowej strukturze przestrzennej skutkuje też uszkodzeniami o charakterze oksydacyjnym i zapalnym, które prowadzą z kolei do zaburzeń energetycznych i dysfunkcji synaptycznych. Jest to jeden z przyczynków do znanej teorii „dwóch elementów” w patogenezie. Autorzy komentowanego artykułu proponują obszerny przegląd wszystkich procesów patologicznych zachodzących w chorobie Alzheimera, nie ograniczając się wyłącznie do kaskady amyloidu i przemian białka tau, ale kładąc nacisk także na inne procesy, będące ich następstwem lub czasami, jak się wydaje, przyczyną, co w rezultacie prowadzi do rozpoznawanego klinicznie otępienia. Autorzy jeszcze raz uświadomiamy nam, że to nie blaszki starcze, a amyloid w postaci oligomerów jest groźniejszy dla elementów morfotycznych mózgu, zwłaszcza synaps.

Nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera koreluje z zawartością oligomerów w mózgu, a nie z całkowitą ilością A $\beta$ . Wiadomo już teraz, że co najmniej dwie proteazy, neprylizyna i enzym degradujący insulinę, regulują podstawowe stężenie A $\beta$ , rozkładając mo-

nomery i oligomery A $\beta$ . Niestety wiedza ta ciągle nie zaowocowała odkryciem skutecznego leku, mimo prowadzonych prób, z których część nie została jeszcze ukończona, a inne zakończyły się niepowodzeniem. Podobnie jak oligomery A $\beta$ , agregaty pośrednie nieprawidłowych cząstek białka tau są cytotoksyczne oraz zaburzają funkcje poznawcze. Na podstawie piśmiennictwa autorzy dowodzą, że wyniki badań eksperymentalnych potwierdzają, że kumulacja A $\beta$  poprzedza agregację białka tau i nią kieruje. Od lat, czyli od czasu badań Roberta Terry'ego prowadzonych w latach 70. XX wieku postuluje się, że choroba Alzheimera może być chorobą pierwotnie dotyczącą synaps. W zaawansowanym stadium choroby utrata synaps jest nieproporcjonalnie większa niż utrata neuronów, a równocześnie najlepiej koreluje ze stopniem zaawansowania choroby. Autorzy dyskutują także udział w patogenezie choroby Alzheimera mózgowych czynników wzrostu i zaburzenia przekąźnikowe w oczywisty sposób związane z patologią synaps, których znajomość może zaowocować zaproponowaniem nowych metod leczenia. Takie próby już zresztą trwają. Poza inhibitorami acetylocholinesterazy autorzy sugerują dwie inne drogi oddziaływania na układ cholinergiczny: aktywację cholinergicznych receptorów nikotynowych lub receptorów M1 (co ogranicza fosforylację białka tau) oraz możliwość zastosowania agonistów i modulatorów cholinergicznych receptorów nikotynowych  $\alpha 7$ . Kolejnym zagadnieniem omawianym przez autorów pracowania jest udział mitochondriów w procesie degeneracji alzheimerowskiej. A $\beta$  jest silną trucizną mitochondrialną, która oddziałuje głównie na mitochondria synaptyczne. W chorobie Alzheimera oraz w prawidłowo starzejącym się mózgu uszkodzone mitochondria uwalniają utlenione wolne rodniki, które są źródłem istotnego stresu oksydacyjnego. Autorzy dyskutują także udział szlaku insulinowego, znaczenie cholesterolu, a przede wszystkim tzw. czynników naczyniowych, których rola stale rośnie, od kiedy wykazano, że wiele przypadków otępienia to tzw. otępienie mieszane. Ciągłe ważne, zarówno w patogenezie, jak i w hipotetycznym leczeniu oraz prewencji są czynniki zapalne. Na koniec chciałabym zwrócić Państwu uwagę na przykłady ostatnio odkrytych białek kodowanych przez geny zwiększające ryzyko rozwoju choroby Alzheimera, takich jak apolipoproteina J (klasteryna), która jest białkiem opiekuńczym dla A $\beta$ , TOMM40, transporter białek przez błonę mitochondrialną oraz receptor związany z sortiliną, który działa przez oddzielenie białka prekursora amyloidu od  $\beta$ -sekreazy i  $\gamma$ -sekreazy. Być może, któreś z nich zdeletonizuje APO E jako jedyny czynnik ryzyka zachorowania, ale osobiście i absolutnie subiektywnie raczej nie sędzę.