

Czy geny długowieczności zapobiegają otępieniu?

Gary J. Kennedy, MD

Identyfikacja genetycznych czynników ryzyka rodzinnej postaci otępienia była tematem wielu badań naukowych, jednak ich wpływ na praktykę kliniczną w o wiele częstszej postaci sporadycznej jest jak dotąd umiarkowany. W rezultacie coraz większe zainteresowanie zaczęły wzbudzać potencjalnie ochronne czynniki biomedyczne i psychospołeczne, czego dowodem było uzgodnione stanowisko Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH) przedstawione 10 kwietnia 2010 roku na konferencji Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. Jeśli okazałoby się, że polimorfizm genetyczny związany z wyjątkową długowiecznością wiąże się też z rzadszym występowaniem otępienia, wówczas jego charakterystyka mogłaby być pomocna w opracowaniu nowych metod prewencji farmakologicznej w chorobie Alzheimera.

Wstęp

Najczęstsze dziedziczne postaci otępienia – rodzinna postać choroby Alzheimera i choroba Huntingtona – cechują się wczesnym początkiem objawów i dobrze scharakteryzowanym profilem genetycznym. Członkowie rodzin chorych osób mogą z prawie całkowitą pewnością poznać ryzyko wystąpienia u nich choroby dzięki testom genetycznym. Poszukiwania ryzyka genetycznego dla postaci o późnym początku okazały się jednak mieć niewielkie znaczenie kliniczne. Ponadto strategie farmakologiczne ukierunkowane na zwalczanie deficytu cholinergicznego, amyloidozy mózgowej i zwyrodnienia neurofibrylarnego – podstawowych zmian neuropatologicznych w chorobie Alzheimera – nie wykazały jak dotąd pewnego działania modyfikującego przebieg tej choroby. Brak przełomu w leczeniu spowodował intensywne poszukiwania możliwości zapobiegania chorobie Alzheimera. Ich skutkiem był konsensus NIH przedstawiony w dniach 26-28 kwietnia na konferencji Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline.¹ Czynniki ryzyka chorób naczyniowych są zwykle wskazywane również jako czynniki ryzyka choroby Alzheimera. Podobnie zdrowa dieta i styl życia są zalecane przez Towarzystwo Alzheimerowskie jako uzasadnione elementy zapobiegania rozwojowi otępienia.² Wyniki badań dotyczących wyjątkowej

długowieczności sugerują, że polimorfizm związany z transportem lipidów też może mieć działanie ochronne w chorobie Alzheimera.

Geny długowieczności i choroby serca

Apolipoproteina (APOE) i białko transportujące estry cholesterolu (CETP) są zaangażowane w utrzymanie homeostazy cholesterolowej w ośrodkowym układzie nerwowym. Allel APOE ε4 jest związany ze sporadyczną postacią choroby Alzheimera o późnym początku, podczas gdy allel APOE ε2 jest związany z dłuższym życiem i mniejszym ryzykiem zachorowania na choroby serca. Czynnościowy polimorfizm pojedynczego nukleotydu (single-nucleotide polymorphism, SNP), polegający na zastąpieniu izoleucyny w kodonie 405 genu CETP walinią, jest związany ze zmniejszoną aktywnością CETP w surowicy i zwiększeniem stężenia lipoprotein o dużej gęstości, czyli dwoma mechanizmami uważanymi za protekcyjne w stosunku do chorób serca. Ponadto podobnie jak allel APOE ε2 CETP z SNP związanym z zamianą na walinię jest związany z wyjątkową długowiecznością. Zatem APOE ε2 i CETP V405 mogą być nazywane „genami długowieczności”,³ chociaż mechanizm ich korzystnego oddziaływania nie jest jasny.

Geny długowieczności i otępienie

Poza korzyściami związanymi z wydłużeniem życia dowiedziono również, że geny te zapobiegają zaburzeniom poznawczym i otępieniu. Niedawno badacze z Einstein Aging Study⁴ oceniali genotyp 523 osób w wieku ≥70 lat, u których na początku badania nie występowało otępienie. Średni wiek badanych wynosił 87 lat, 69% należało do rasy kaukaskiej, 25,6% stanowili Afroamerykanie, a 5,4% pozostałe grupy etniczne. Homozygoty, u których występuje gen CETP z SNP polegającym na zamianie na walinię, stanowili 66% badanej grupy. Homozygoty lub heterozygoty dla APOE ε4 stanowiły 23%. Podczas obserwacji u 40 osób wystąpiły objawy otępienia. U homozygot z walinią w CETP, ale nie u heterozygot, zaburzenia pamięci były średnio o 51% mniejsze w porównaniu z grupą referencyjną składającą się z homozygot izoleucynowych po korekcie pod względem płci, rasy/grupy etnicznej, wykształcenia, chorób współistniejących i APOE. Po kontroli pod względem tych samych czynników iloraz zagrożenia dla jakiegokolwiek typu otępienia, a dla choroby Alzheimera w szczególności, był mniejszy wśród osób będących homozygotami waliniowymi lub heterozygotami w porównaniu z grupą homozygot posiadających w kodonie 405 genu CETP izoleucynę. Jednak wyniki te były znamienne statystycznie tylko dla homozygot walino-

Dr Kennedy, professor, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Albert Einstein College of Medicine, director, Division of Geriatric Psychiatry, Montefiore Medical Center, Bronx, New York.

Dr Kennedy otrzymał grant od firmy Forest.

Adres do korespondencji: Gary J. Kennedy, MD, Director, Division of Geriatric Psychiatry, Montefiore Medical Center, 111 East 210th St, Bronx, NY 10467, Stany Zjednoczone; e-mail: gjkennedy@msn.com.

wych. Należy podkreślić, że efekt protekcyjny był zachowany po korekcie w stosunku do APOE.

Hipoteza cholesterolowa

Carter zasugerował zbieżność między polimorfizmami genów zaangażowanych w rozwój choroby Alzheimera, w tym genów związanych z białkiem prekursorowym beta-amyloidu, cholesterolem, lipoproteinami i powstawaniem miażdżycy.⁵ Cholesterol i systemy transportujące go są związane z powstawaniem amyloidu, jak również hiperfosforylacją białek tau i powstawaniem włókienek neurofibrylarnych.⁶ Zatem oba podstawowe objawy patologiczne w chorobie Alzheimera w różny sposób wiążą się z homeostazą cholesterolu.

W wielu badaniach retrospektywnych oraz kliniczno-kontrolnych, w których porównywano osoby przyjmujące statyny z powodu hipercholesterolemii z pozostałymi, wykazano niewielkie, ale istotne statystycznie protekcyjne działanie statyn w chorobie Alzheimera.⁶ Statyny cechują się działaniem przeciwpalnym i są uznaniem lekiem profilaktycznym w chorobach układu krążenia i udarze mózgu. Wpływają jednak również na rozwój objawów otępienia.⁷ Jak dotąd, mimo hipotezy, że punktem uchwytu dla interwencji w otępieniu może być cholesterol, w badaniach na dużą skalę z dwiema statynami – simwastatyną i prawastatyną – nie udało się zapobiec rozwojowi otępienia. W obu badaniach u osób stosujących statyny stężenie cholesterolu całkowitego i LDL było istotnie i wyraźnie obniżone w stosunku do grupy placebo. Nie stwierdzano jednak między tymi grupami różnic zarówno w wynikach testów poznawczych, jak i pod względem zapadalności na otępienie.⁸ Należy podkreślić, że oba badania były zaprojektowane w celu oceny jako pierwotnych punktów końcowych występowania incydentów sercowo-naczyniowych, a nie otępienia. Możliwe, że wielkość badania lub czas obserwacji były zbyt krótkie do oceny działania protekcyjnego tych leków w stosunku do otępienia.⁷ W 2008 roku na forum Polityki Publicznej dla Towarzystwa Alzheimerowskiego Dekosky⁹

przedstawił, jak dużym wyzwaniem jest odkrycie protekcyjnej roli jakiegokolwiek leku w chorobie Alzheimera. Aby możliwe było wykrycie różnic między lekiem a placebo, do badania należy rekrutować co najmniej 3000 uczestników, a okres obserwacji nie może być krótszy niż 5 lat. Tymczasem w badaniu Cholesterol Lowering Agent to Slow Progression of Alzheimer's Disease [CLASP] brało udział 400 osób z chorobą Alzheimera o nasileniu łagodnym do umiarkowanego losowo przydzielonych do leczenia simwastatyną lub otrzymujących placebo. Osoby z chorobą układu krążenia oraz ze stężeniem cholesterolu wymagającym stosowania statyn zostały wykluczone z badania. Pierwotnym punktem końcowym była różnica w podskali poznawczej skali oceny choroby Alzheimera (Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-Cog). Badanie CLASP^{10,11} było jedynym randomizowanym badaniem kontrolowanym z podwójnie ślepą próbą, które zostało zaprojektowane specjalnie w celu wykazania, że u osób z chorobą Alzheimera przyjmujących statyny przy braku wskazań kardiologicznych do ich stosowania zaburzenia poznawcze mogą mieć mniejsze nasilenie. Wcześniejsze badania oceniały, czy transport cholesterolu ma wpływ na rozwój otępienia. Jeśli wyniki badania CLASP okażą się pozytywne, wówczas pozwolą na ustalenie, czy odgrywa on również rolę w utrzymywaniu się objawów choroby.

Podsumowanie

Badania nad genami długowieczności, jak CETP i APOE, dostarczyły nowych dowodów na to, że obecnie intensywne leczenie czynników ryzyka chorób układu krążenia może być, z punktu widzenia zdrowia publicznego, najefektywniejszym postępowaniem prewencyjnym w chorobie Alzheimera. Umieralność z powodu chorób układu krążenia zmniejszyła się istotnie między 1970 a 2000 rokiem. Szacunkowo udało się zapobiec 800 000 zgonów z powodu chorób serca.⁹ Jeśli utrzyma się taki trend, a wyniki badania CLASP okażą się pozytywne, przerażająca pandemia inwalidzтва związanego z otępieniem może mieć znacznie mniejszy zasięg. Stosowanie

w otępieniu leków objawowych zaaprobowanych przez amerykańską Food and Drug Administration wraz z lekami modyfikującymi gospodarkę lipidową może przesunąć w czasie niesprawność związaną z otępieniem na naturalny koniec życia. Korzyści indywidualne i społeczne mogą być podobne do tych, jakie obserwowano przy interwencjach opóźniających niesprawność związaną z cukrzycą. Jeśli polimorfizmy genetyczne związane z wyjątkową długowiecznością wiążą się z rzadszym występowaniem otępienia, ich opisanie może przynieść nowe kierunki interwencji farmakologicznych mających na celu zapobieganie chorobie Alzheimera.

Piśmiennictwo

1. NIH State-of-the-Science Conference Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. Available at: <http://consensus.nih.gov/2010/alz.htm>. Accessed February 2, 2010.
2. alz.org. Brain Health. Available at: www.alz.org/we_can_help_brain_health_maintain_your_brain.asp. Accessed February 2, 2010.
3. Barzilai N, Atzmon C, Schecter C, et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype in humans with exceptional longevity. *JAMA*. 2003;290(15):2030-2040.
4. Sanders AE, Wang C, Katz M, et al. Association of a functional polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene with memory decline and incidence of dementia. *JAMA*. 2010;303(2):150-158.
5. Carter CJ. Convergence of genes implicated in Alzheimer's disease on the cerebral cholesterol shuttle: APP, cholesterol, lipoproteins, and atherosclerosis. *Neurochem Int*. 2007;50(1):12-38.
6. Kandiah N, Feldman HH. Therapeutic potential of statins in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2009;283(1-2):230-234.
7. Haan MN. Review: statins do not protect against development of dementia. *Evidence Based Mental Health*. 2009;12(4):114.
8. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD003160.
9. DeKosky ST. Alzheimer's Disease: Current and Future Research. Available at: www.alz.org/publicpolicyforum/08/downloads/Dekosky_Slides.pdf. Accessed February 2, 2010.
10. Sano M. Multi-centre, randomised, double-blind, placebo controlled trial of simvastatin to slow the progression of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2008;4(4 suppl 1):T200.
11. CLASP. Cholesterol lowering agent to slow progression of Alzheimer's disease study. ClinicalTrials.gov, National Institutes of Health/National Library of Medicine Web site. Available at: www.clinicaltrials.gov/show/NCT00053599. Accessed February 2, 2010.

Komentarz

Dr hab. n. med. Tomasz Sobów
Klinika Psychiatrii Wieku
Podeszłego i Zaburzeń
Psychotycznych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kennedy w omawianym artykule stawia fascynujące poznawczo pytanie, na które udziela odpowiedzi niepełnych, napędzanych jedną, niepotwierdzoną dotąd hipotezą, a czasami w sposób zdumiewający wprowadzających w błąd.

Odpowiedzi Kennedy'ego są niepełne, nieprzygotowany Czytelnik może bowiem odnieść wrażenie, że dwa omawiane geny (*APOE* i *CETP*) to jedyne przykłady pasujące do do terminu „genów długowieczności”. Tymczasem w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach wskazuje się obecnie na co najmniej kilkanaście innych, niezwiązanych z metabolizmem cholesterolu, genów, których mutacje (lub polimorfizmy) mogą prowadzić do szczególnie krótkiego lub długiego życia. Przykłady takich genów to *Sir2* (silencing information regulator 2) i jego ssaczy odpowiednik *SIRT1* (wpływające na długowieczność poprzez mechanizm wyciszania transkrypcyjnego), geny związane z powstawaniem form przetrwalnych larw nicieni (*DAF-2* i *DAF-16*) i ich ludzkie homologi *FOXO1* i *FOXO3* (związane z przekazywaniem sygnału poprzez receptory insulinowe i IGF-1) czy też geny związane bezpośrednio ze zjawiskiem autofagii (takie jak geny kodujące białko człowieka beklinę 1 czy też jej ortologi u nicie-

ni).¹⁻³ Nawet w grupie genów związanych z cholesterolem autor pomija niektóre odkrycia, także badaczy polskich, dotyczące dla przykładu genu kodującego białko Niemann-Pick 1 (*NPC1*, związanego z wewnątrzkomórkowym transportem cholesterolu) czy też genu kodującego 24S-hydroksylazę cholesterolu (*CYP46*).^{4,5}

Prezentowanie tylko jednej hipotezy długowieczności (to jest związanej z metabolizmem cholesterolu) i niezajknięcie się ani słowem o innych (na przykład związanych z insuliną i przekazywaniem sygnału, zmianami oksydacyjnymi, autofagią, skracaniem się telomerów, by wymienić tylko niektóre) jest świetnym przykładem nienaukowej stroniczości w pisaniu nawet krótkiej pracy poglądowej.

Wreszcie opisywane przez autora badania dotyczące statyn zostały wybrane w sposób stroniczy. Nie jest prawdą jakoby badanie CLASP było jedynym randomizowanym badaniem ze statynami, którego celem jest wykrycie wpływu tych leków na narastanie deficytu poznawczego w AD. Już w 2010 opublikowano pełne i negatywne wyniki innego, podobnie zaplanowanego badania (LEADe, z atorwastatyną), które były dostępne na stronie firmy sponsorującej od co najmniej roku; autor zatem nie mógł ich nie znać...⁶ Co więcej, warunkowa treść oceny badania CLASP, sugerująca, że wyniki tego badania nie są znane, wprawia w najwyższe zdumienie. Sam autor bowiem cytuje prezentację Mary Sano z konferencji ICAD w 2008 roku (pozycja piśmiennictwa nr 10), w trakcie której pokazano wstępne,

ale także, niestety, negatywne wyniki badania CLASP.

Podsumowując, omawiany artykuł nie prezentuje w sposób całościowy ani obiektywny zagadnienia znaczenia genów długowieczności dla prewencji otępienia.

Wszystkie te krytyczne uwagi nie oznaczają, w żadnym razie, całkowitego wykluczenia możliwości, że wśród genów i białek związanych z metabolizmem cholesterolu kryje się prawdziwy „święty Graal” biogerontologii, poszukiwany od stuleci eliksir młodości.

Piśmiennictwo

1. Geesaman BJ. Genetics of aging: implications for drug discovery and development. *Am J Clin Nutr* 2006;83:466-469.
2. Vellai T, Takacs-Vellai K, Sass M, Klionsky DJ. The regulation of aging: does autophagy underlie longevity? *Trends Cell Biol* 2009;19:487-494.
3. Faragher RG, Sheerin AN, Ostler EL. Can we intervene with human ageing? *Expert Rev Mol Med* 2009;11:e27.
4. Erickson RP, Larson-Thome K, Weberg L, Szybinska A, Mossakowska M, Styczynska M, Barcikowska M, Kuznicki J. Variation in NPC1, the gene encoding Niemann-Pick 1, a protein involved in intracellular cholesterol transport, is associated with Alzheimer disease and/or aging in the Polish population. *Neurosci Lett* 2008;447:153-157.
5. Golanska E, Hulas-Bogoszewska K, Sieruta M, Zawli I, Witusik M, Gresner SM, Sobow T, Styczynska M, Pepłońska B, Barcikowska M, Liberski PP, Corder EH. Earlier onset of Alzheimer's disease: risk polymorphisms within PRNP, PRND, CYP46 and APOE genes. *J Alzheimer Dis* 2009;17:359-368.
6. Feldman HH, Doody RS, Kivipileto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, Schwam E, Schindler R, Hey-Hadawi J, DeMicco DA, Brezna A & LEADe investigators. *Neurology* 2010;74:956-964.

ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 46

49. Heatherston TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86(9):1119-1127.
50. Rollnick S, Mason P, Butler C. *Health Behaviour Change: A Guide for Practitioners*. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 1999.

51. Biener L, Abrams DB. The Contemplation Ladder: validation of a measure of readiness to consider smoking cessation. *Health Psychol*. 1991;10(5):360-365.
52. Hughes JR, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43(3):289-294.
53. Hughes JR, Lesmus DK, Hatsukami DK, et al. Are higher doses of nicotine replacement more effective for smoking cessation? *Nicotine Tob Res*. 1999;1(2):169-174.

54. Baker A, Kay-Lambkin F, Bucci S, Haile M, Richmond R, Carr V. *Intervention for Tobacco Dependence among People with a Mental Illness*. Sydney, Australia: National Drug and Alcohol Research Centre; 2004.
55. Baker A, Richmond R, Castle D, et al. Coronary heart disease risk reduction intervention among overweight smokers with a psychotic disorder: pilot trial. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009;43(2):129-135.