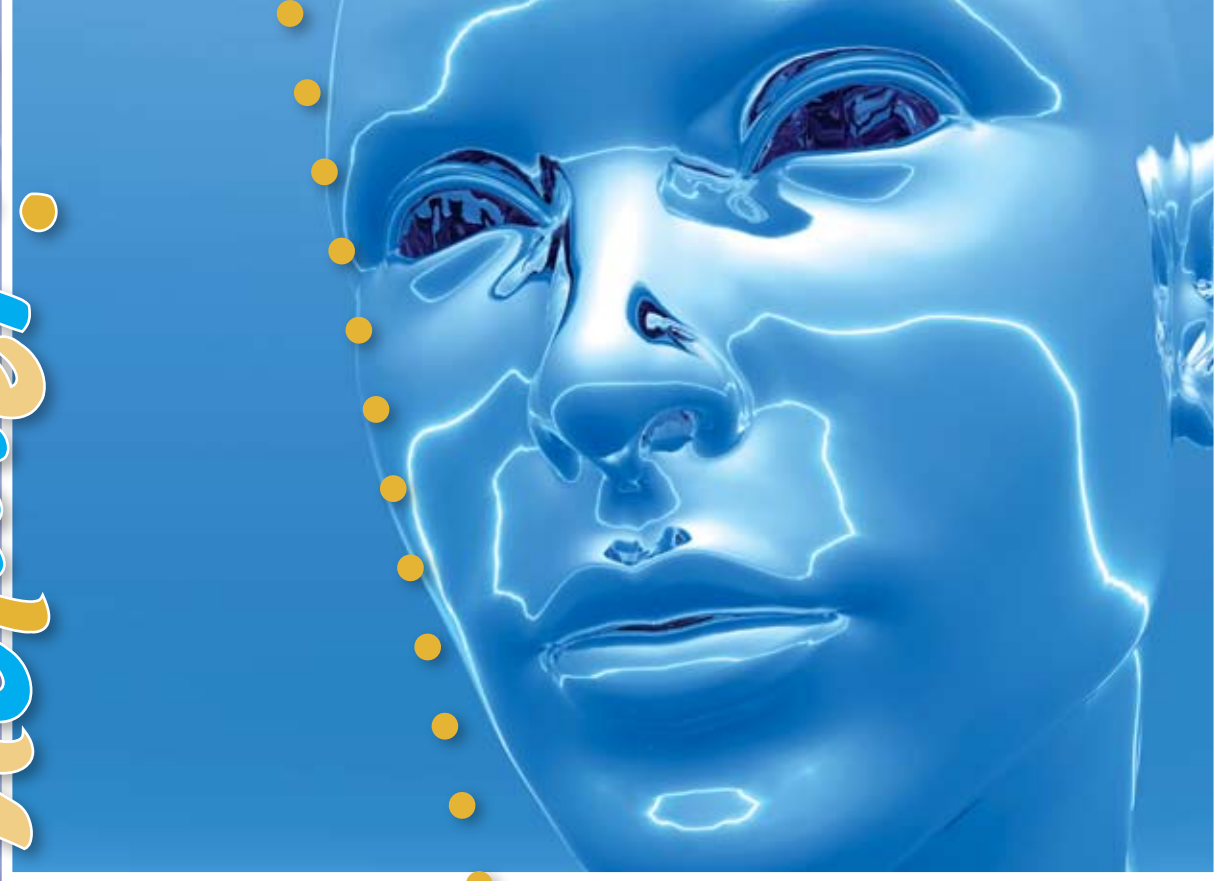


# Alzheimer.



## Η ασθένεια του εγκεφάλου

### • Του Σπύρου Ευθυμίου

*Επίκουρου Καθηγητή Τμήματος Βιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών*

Η νόσος Alzheimer είναι μία προοδευτική νευροεκφυλιστική ασθένεια του εγκεφάλου, που εμφανίζεται στο 4-8% του πληθυσμού ηλικίας άνω των 65 ετών και μέχρι το 30% του πληθυσμού ηλικίας άνω των 80 ετών. Λόγω της αύξησης του μέσου όρου ζωής εκτιμάται ότι μέχρι το 2050 ο αριθμός των ασθενών με Alzheimer μπορεί να τριπλασιαστεί. Η νόσος χαρακτηρίζεται από προοδευτική απώλεια της πρόσφατης μνήμης και των γνωστικών λειτουργιών που συχνά συνοδεύεται από αγωνία, άγχος, κατάθλιψη και επιθετικότητα.

Η απώλεια της μνήμης και των γνωστικών λειτουργιών οφείλεται στην απώλεια νευρώνων που είναι φανερή ως ατροφία του εγκεφάλου. Επιπλέον, νευροπαθολογικά, η νόσος Alzheimer χαρακτηρίζεται από την ταυτόχρονη παρουσία στον εγκέφαλο των νευρο-ινιδιακών δεματίων και των νευριτικών πλακών (ή πλακών αμυλοειδούς). Αυτές οι νευροπαθολογικές βλάβες χρησιμοποιούνται ακόμα και σήμερα για την ιστολογική μεταθανάτια διάγνωση της νόσου. Τα νευρο-ινιδιακά δεμάτια είναι δεμάτια ινιδίων της πρωτεΐνης tau που συσσωρεύονται μέσα στους νευρώνες. Η ύπαρξή τους σε έναν νευρώνα δηλώνει ότι ο συγκεκριμένος νευρώνας θα εκφυλιστεί. Οι νευριτικές πλάκες είναι συσσωματώματα

πολλών πρωτεϊνών που καθιζάνουν έξω και μεταξύ των κυττάρων του εγκεφάλου. Το κύριο πρωτεϊνικό τους συστατικό είναι ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 39-43 αμινοξέα. Το πεπτίδιο αυτό ονομάζεται αμυλοειδική β πρωτεΐνη και προκύπτει από την ενζυμική διάσπαση μιας μεγαλύτερης πρωτεΐνης, της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς. Η αμυλοειδική β πρωτεΐνη μετά την παραγωγή της κυκλοφορεί διαλυτή σε όλα τα υγρά του σώματος συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (του υγρού μέσα στο οποίο «κολυμπούν» οι νευρώνες) και του αίματος. Κατά τη μέση ηλικία, κάτω από αδιευκρίνιστες συνθήκες, και μόνο στον εγκέφαλο η αμυλοειδική β πρωτεΐνη συσσωματώνεται και καθιζάνει και δημιουργεί τους πυρήνες γύρω από τους οποίους σχηματίζονται οι νευριτικές πλάκες. Η αιτία και ο μηχανισμός του νευροεκφυλισμού δεν είναι γνωστός. Παρόλα αυτά, μερικοί επιστήμονες θεωρούν ότι η αμυλοειδική β πρωτεΐνη παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ασθένειας.

Υπάρχουν δύο κύριες μορφές της νόσου Alzheimer: η γενετική ή κληρονομική και η σποραδική, που αφορούν στο 5% και το 95 % των περιπτώσεων, αντίστοιχα. Όσον αφορά την κληρονομική μορφή, έχει βρεθεί ότι μεταλλάξεις (αλλαγές στη



δομή) στο γονίδιο που κωδικοποιεί για την πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς προκαλούν την ασθένεια σε ηλικίες μεταξύ 30 και 60 ετών. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν για τις πρωτεΐνες πρεσενιλίνη 1 και πρεσενιλίνη 2 προκαλούν Alzheimer σε ηλικίες μικρότερες των 50 ετών. Ο μηχανισμός, μέσω του οποίου οι μεταλλάξεις προκαλούν τη νόσο Alzheimer, δεν είναι ξεκάθαρος. Ένας επιπλέον γενετικός παράγοντας που αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για την ανάπτυξη της νόσου Alzheimer είναι η κληρονομία του αλληλομόρφου E4 του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης E. Το γονίδιο αυτό υπάρχει σε τρεις μορφές (E2, E3 και E4) και η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά της χοληστερόλης στους νευρώνες. Η νόσος Alzheimer εμφανίζεται, επίσης, και στους ασθενείς με σύνδρομο Down κατά την τέταρτη και πέμπτη δεκαετία της ζωής τους. Σε αυτή την περίπτωση επειδή έχουμε ένα επιπλέον αντίγραφο του χρωμοσώματος 21, έχουμε και ένα επιπλέον αντίγραφο του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς. Όσον αφορά τη σποραδική μορφή, επιδημιολογικές αλλά και νευροπαθολογικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι διάφοροι παράγοντες, όπως η οξειδωτική βλάβη, η φλεγμονή, ορμονικές ανωμαλίες (εμμηνόπαυση), τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, η αθηροσκλήρωση, η υψηλή πίεση και το εγκεφαλικό τραύμα σε συνδυασμό με άγνωστους γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες

εμπλέκονται στην εμφάνισή της. Πρέπει, όμως, να σημειωθεί ότι οι κλινικές μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν για να ελεγχθούν φαρμακευτικές ουσίες που τροποποιούν τους παραπάνω παράγοντες, δεν έχουν δώσει ξεκάθαρα ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Αυτό πιθανά να οφείλεται στο γεγονός ότι σε αυτές συμμετείχαν άτομα στα οποία είχε ήδη εκδηλωθεί και βρισκόταν σε εξέλιξη η νόσος Alzheimer (ο νευροεκφυλισμός).

Στη νόσο Alzheimer οι νευρώνες του εγκεφάλου, που χρησιμοποιούν για τη μεταβίβαση πληροφοριών ακετυλοχολίνη, είναι ιδιαίτερα ευπαθείς και πεθαίνουν. Ως αποτέλεσμα τα επίπεδα της ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο μειώνονται σημαντικά. Με βάση αυτή την παρατήρηση σχεδιάστηκαν αναστολείς του ενζύμου ακετυλοχολινεστεράση που διασπάζει την ακετυλοχολίνη και να διατηρηθούν τα επίπεδά της σε φυσιολογικά επίπεδα. Τέτοιες ουσίες αποτελούν μέχρι σήμερα την κύρια και πιο επιτυχημένη φαρμακευτική αγωγή που βελτιώνει μόνο παροδικά

τις γνωστικές λειτουργίες, αφού δεν έχει καμιά φανερά επίδραση στην εξέλιξη του νευροεκφυλισμού. Για τον λόγο αυτό, υπάρχει ανάγκη για την ανάπτυξη φαρμακευτικών ουσιών που αντιμετωπίζουν όχι μόνο το σύνολο των συμπτωμάτων, αλλά αναστέλλουν ή/και εμποδίζουν τον νευρωνικό θάνατο. Προς αυτή την κατεύθυνση βρίσκονται στο στάδιο της ανάπτυξης πολλές θεραπευτικές στρατηγικές που εστιάζονται στην αναστολή του σχηματισμού των νευριτικών πλακών [πιο συγκεκριμένα στην αναστολή της δραστηριότητας των ενζύμων που παράγουν την αμυλοειδική β πρωτεΐνη, στην αύξηση του καταβολισμού της αμυλοειδικής β πρωτεΐνης, στην αύξηση του ρυθμού απομάκρυνσης της αμυλοειδικής β πρωτεΐνης από τον εγκέφαλο (ανοσοθεραπεία), στην αναστολή της συσσώματωσης και καθίζησης της αμυλοειδικής β πρωτεΐνης στον εγκέφαλο], στην αναστολή του σχηματισμού των νευρο-ινιδιακών δεματίων.



στην αύξηση της αντι-οξειδωτικής προστασίας του εγκεφάλου (βιταμίνες), στην τροφική υποστήριξη των νευρώνων (νευρικοί αυξητικοί παράγοντες) και στην αναστολή της διαδικασίας του νευρωνικού θανάτου. Η ανάπτυξη αποτελεσματικής θεραπευτικής αγωγής περιορίζεται σημαντικά από την απουσία ευαίσθητων προγνωστικών και διαγνωστικών μεθόδων, η οποία θα επέτρεπε την ανίχνευση των πρώιμων νευροπαθολογικών αλλαγών και τη συμμετοχή στις κλινικές μελέτες ατόμων που δεν έχουν νοσήσει ακόμα ή βρίσκονται στα αρχικά στάδια της νόσου.

Η Alzheimer θεωρείται μία πολύ παραγοντική ασθένεια που προκύπτει από την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ενώ η γενετική σύσταση κάθε ατόμου δεν αλλάζει, οι διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να τροποποιηθούν. Σήμερα η σχέση ανάμεσα στη διαίτα και τα καρδιολογικά νοσήματα είναι εδραιωμένη και προτείνεται συγκεκριμένη διαίτα για τον περιορισμό της εμφάνισής τους. Αντίθετα, η σχέση της διαίτας με την εμφάνιση της νόσου Alzheimer δεν είναι καλά εδραιωμένη. Παρόλα ταύτα θεωρείται ότι η διαίτα που περιορίζει την εμφάνιση καρδιολογικών νοσημάτων ωφελεί και τον εγκέφαλο και μπορεί να αναστείλει την εμφάνιση της νόσου Alzheimer. Γενικά, η αναγνώριση των περιβαλλοντικών παραγόντων και του τρόπου εμπλοκής τους στην ανάπτυξη της ασθένειας θα επιτρέψει τη μελετημένη παρέμβαση για την καθυστέρηση της εκδήλωσής της. ■