

Alzheimer pod mikroskopem

Konsekwencją dobrodziejstwa jakim jest wydłużanie się życia człowieka, jest pojawienie się różnych chorób i niedomagań charakterystycznych dla wieku podeszłego. Jednym ze schorzeń, na które zapada coraz większa grupa osób wchodzących w jesień życia, jest choroba Alzheimera (AD). Przyjmuje ona postać postępującego zaniku pamięci, co prowadzi do całkowitej demencji w końcowej fazie choroby.

Już Alois Alzheimer, który jako pierwszy opisał przypadek zachorowania na tą chorobę, trafnie powiązał występujące zmiany patomorfologiczne w mózgu pacjentki z obserwowaną u niej demencją. Niestety skomplikowany charakter powyższego schorzenia nie pozwolił dotychczas na opracowanie odpowiedniej metody diagnostycznej, która byłaby przydatna zwłaszcza w początkach choroby. Choroba Alzheimera nie omija żadnego ze środowisk, chociaż istnieją dowody świadczące o tym, że w niektórych rodzinach zachorowania zdarzają się znacznie częściej niż przeciętnie. Nasunęło to przypuszczenie, że jedną z przyczyn zachorowań mogą być uwarunkowania genetyczne – na tej podstawie określono dwie postacie tej choroby:

- Sporadyczną (o nieustalonej etiologii)
- Rodzinną (FAD - z ang. Familial Alzheimer Disease)

Objawy neuropsychologiczne choroby Alzheimera są skutkiem rozległego uszkodzenia tkanki mózgowej. Początkowym objawem tych zmian są zaburzenia metaboliczne związane ze zmniejszonym zużyciem glukozy. Metabolizm glukozy odgrywa zasadniczą rolę w prawidłowym funkcjonowaniu tkanki mózgowej. Od niego zależy synteza acetylokoenzymu A, który jest głównym przenośnikiem aktywnych grup acylowych w komórce. Ponadto koenzym ten między innymi uczestniczy w procesie syntezy acetylocholino oraz innych neurotransmiterów. Wytwarzanie ATP, jako czynnika niezbędnego we wszystkich procesach biochemicznych (np. przekazywanie sygnałów przez synapsy, utrzymanie prawidłowej konformacji białek, ich fosforylacji i degradacji oraz homeostazy jonowej), jest także zależne od przemian glukozy. W zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do istotnego zmniejszenia masy mózgu, zwłaszcza struktur hipokampa nawet o 45% oraz płata skroniowego i ciała migdałowatego. Na podstawie przeprowadzonych badań histopatologicznych stwierdzono, że uszkodzenie tkanki mózgowej wynika z istnienia charakterystycznych zmian przyjmujących postać złożeń amyloidowych, noszących nazwę płytek starczych. Wewnątrz neuronów obserwuje się obecność kłębków neurofibrylarnych, nazywanych zwyrodnieniem neurofibrylarnym. Występowanie powyższych struktur powoduje degenerację neuronów. Ubytek neuronów w konsekwencji odkładania się amyloidu i zmian w cytoszkielecie komórek, powoduje z kolei obniżenie liczby połączeń synaptycznych, co ma również odzwierciedlenie w zmniejszeniu poziomu neurotransmiterów i ich enzymów – u osób z chorobą Alzheimera stwierdzono w mózgu zmniejszenie poziomu neuroprzekaźników : acetylocholino, glutaminianu, dopaminy, serotoniny, kwasu γ -aminomasłowego (GABA) oraz innych związków biologicznie czynnych m.in. somatostatyn, neuropeptydu Y oraz substancji P. W odpowiedzi na zaburzenia biochemiczne dochodzi do silnej aktywacji mikrogleju, czego wyrazem jest ekspresja antygenu zgodności tkankowej oraz występowanie reaktywnych astrocytów wokół uszkodzeń kory mózgowej, powodowanych istnieniem płytek starczych.

Rozszerzając powyższe rozważania można stwierdzić, że Chorobę Alzheimera charakteryzuje występowanie kilku zmian morfologicznych o różnym stopniu swoistości: blaszek

amyloidowych (zwanych też blaszkami starczymi lub płytkami starczymi), zwyrodnieniawłókienkowego Alzheimerera (ang. neurofibrillary tangles, NFT), dystroficznych neurytów i "nitek neuropilowych" (ang. neuropil threads), ciał Hirano oraz zwyrodnienia ziarnisto - włókienkowego (ang. granulovacuolardegeneration, GVD).

Blaszki starcze (ang. senile plaques; inne nazwy, blaszki amyloidowe lub neurytyczne) zostały opisane w końcu XIX wieku przez Beljahowa w 1889 i Blocq'a i Marinco w 1892. Blaszki składają się z amyloidu (A β), dystroficznych neurytów (DN) i komórek astrogleju i mikrogleju, w różnych proporcjach. W jaki sposób blaszki powstają nie jest jasne, podobnie jak pierwotne zjawiska prowadzące do odkładania A β w tkankach mózgu, aczkolwiek wydaje się, że "niti neuropilowe" mogą być "ośrodkami" odkładania się amyloidu. Pierwszym etapem tworzenia blaszek amyloidowych są tzw. blaszki amorficzne (dyfuzyjne) utworzone z peptydu A β lecz pozbawione DN. Blaszki te nie wykazują histochemicznych cech amyloidu i zawierają w najlepszym razie jego pojedyncze włókna, co sugeruje, że A β w tych płytkach nie uzyskał jeszcze konformacji arkusza- β (tzw. pre-amyloid lub para-amyloid) oraz nie stwierdza się wokół nich reakcji astro-mikroglejowej.

Do najwcześniej poznanych struktur, występujących w mózgach zmarłych pacjentów, należą złogi amyloidowe i zwyrodnienia neurofibrylarne. Złogi mogą wykazywać różną postać morfologiczną. Przykładowo w ośrodkowym układzie nerwowym występują dwa rodzaje tworów amyloidowych: amyloid rozproszony oraz występujący ogniskowo w postaci płytek starczych w neuropilu i ścianach starczych. Amyloid, występujący również w postaci skupisk może tworzyć ogniska w formie blaszek prymitywnych, blaszek klasycznych oraz blaszek wypalonych. Przedstawione w tej kolejności typy blaszek, obrazują kolejne etapy zmian amyloidowych w trakcie rozwoju choroby. Płytki klasyczne wykazują obecność centralnie usytuowanego rdzenia utworzonego z amyloidu i otoczonego wieńcem neurytów. Natomiast blaszki prymitywne składają się z luźnych pasm włókienek amyloidowych bez zwartego rdzenia, a blaszki wypalone posiadają wyłącznie rdzeń amyloidowy. Zmiany neurofibrylarne są obserwowane przed wszystkim wewnątrzkomórkowo, przybierając postać parzystych, spiralnie skręconych włókienek zbudowanych głównie z białka tau, a także ubikwityny; tworzących sploty neurofibrylarne w ramach cytoszkieletu komórek nerwowych. Ponadto w neuropilu obserwuje się tzw. nitki neuropilowe, których występowanie spowodowane jest zmianami w obrębie drzewka dendrycznego. Co ciekawe, w tkance mózgu osób starszych nie wykazujących zaburzeń neurologicznych, obserwuje się w neuropilu złogi amyloidowe, których obecność nie powoduje demencji. Wynika z tego, że zmiany amyloidowe nie powodują objawów chorobowych do momentu, w którym następuje przekroczenie progowego nasilenia tych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym. Oprócz beta-amyloidu, w skład płytek i złogów wchodzi także inne białka: alfa-chymotrypsyna, alfa-makroglobulina, klusteryny, apolipoproteiny E, witronektyny, gelsoliny i cystatyny. Dodatkowo w mózgach zmarłych pacjentów odkryto obecność interleukiny 1 oraz 6 oraz czynnika martwicy nowotworu. Jednym z przejawów neurotoksyczności beta-amyloidu jest indukowanie zmian w fosforylacji białka Tau, co powoduje pojawienie się parzystych filamentów helikalnych (PHF z ang. paired helical filaments). W warunkach fizjologicznych białko to należy do grupy białek związanych lub wiążących się ze strukturami mikrotubuli. Ich funkcją jest ułatwienie łączenia się podjednostek tubuliny oraz stabilizacja już powstałych struktur mikrotubuli. Główna różnica między białkiem tau, występującym w ośrodkowym układzie nerwowym w warunkach fizjologicznych, a białkiem będącym przyczyną powstawania PHF oraz zwyrodnienia włókienkowego, polega przede wszystkim na zaburzeniu fosforylacji określonych reszt aminokwasowych. Na bazie metod fizykochemicznych ustalono, że jedynie w patologicznym tau, resztami ufosforylowanymi są reszty seryny oraz reszty treoniny,

sąsiadujące z resztami proliny. Sytuacja ta ma związek ze zmniejszoną aktywnością lub inaktywacją fosfataz PP2a oraz PP2b, która ma miejsce w trakcie choroby. Uważa się, że w regulacji procesu fosforylacji i defosforylacji biorą udział także niektóre kinazy m.in. kinaza białkowa aktywowana czynnikiem mitogennym, kinaza syntazy glikogenu oraz kinazy zależne od cykliny. Wzajemne oddziaływanie między kinazami, fosfatazami oraz białkiem tau, jako ich substratem mogą być zakłócone przez zaburzenia występujące w transporcie aksonalnym samego białka lub enzymów.

Niewątpliwie do czynników sprzyjających wystąpieniu choroby należy zaliczyć zaawansowany wiek, istnienie choroby u któregoś z bliskich krewnych oraz posiadanie allelu E4 apolipoproteiny E. Prawdopodobnymi czynnikami wystąpienia choroby mogą być również urazy głowy, choroby tarczycy, depresje, późny wiek matki w chwili urodzenia pacjenta a także niski poziom wykształcenia. Trzecią grupę czynników stanowią: nerwowy tryb życia, obecność rozpuszczalnych soli glinu w wodzie pitnej oraz nadmierne spożywanie alkoholu. Co ciekawe, palenie papierosów jest jedynym stwierdzonym statystycznie czynnikiem przeciwdziałającym chorobie, ponieważ przypuszcza się, iż nikotyna obecna w dymie papierosowym kompensuje częściowo niedobory receptorów nikotynowych jakie zaistniały w mózgu.

Badania wykazały, że około 25-40% wszystkich przypadków choroby stanowią zachorowania o podłożu rodzinnym. Białko prekursorowe beta-amyloidu jest kodowane w genie leżącym na 21 chromosomie. Identyfikacja kilku mutacji w tym genie pozwala zakwalifikować je do przyczyn powodujących wystąpienie choroby Alzheimera u około 2-3% rodzinnych przypadków choroby. Każda mutacja w tym genie prowadzi do osadzania się złogów beta-amyloidu w korze mózgowej. Mutacje te noszą nazwy miejsc, w których stwierdzono występowanie zachorowania danego typu: mutacja szwedzka (uprzywilejowuje szlak beta-sekretazy), holenderska (powoduje inhibicję alfa-sekretazy) i londyńska (powoduje powstawanie dłuższych form betaamyloidu, czyli dochodzi do szybszej agregacji). Ryzyko zwiększonego zachorowania na chorobę powiązано również z profilem występowania poszczególnych alleli apolipoproteiny E w populacji. Apolipoproteina E, jako białko osocza biorące udział w transporcie cholesterolu i innych lipidów występuje w postaci trzech izoform E2, E3, E4. Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia choroby u nosicieli allelu E4 jest większe niż u innych ludzi i jest efektem zależnym od liczby kopii tego allelu (efekt dawki ryzyka). Osoby, u których stwierdzono dwie kopie tego allelu, są narażone na dwukrotnie wcześniejsze wystąpienie choroby niż osoby mające jeden allel. Badania wykazały, że posiadanie allelu e2 jest czynnikiem ochronnym, opóźniającym pojawienie się choroby u osób z nadekspresją APP (białko prekursorowe beta-amyloidu).

MC