

„ESFRI Landmark” infrastruktúrák magyar tagsággal vagy támogató részvétellel:

ELI (Extreme Light Infrastructure, Prága, Szeged, Bukarest): a fény–anyag kölcsönhatást, valamint a nagyteljesítményű, extrém rövid impulzusú lézerek anyagtudományi, kémiai, biológiai és magfizikai alkalmazását tanulmányozó, elosztott helyszíni kutatási infrastruktúra.

ESS ERIC (European Spallation Source, Lund): a világ legintenzívebb neutronforrása, amely biológiai, orvostudományi, fizikai, anyagtudományi, energia- és környezetvédelmi, valamint kulturális örökségvédelmi vizsgálatok elvégzését teszi lehetővé.

EU XFEL (European X-Ray Free-Electron Laser Facility, Hamburg): az első szupravezető mágnesekkel működő szabadelektron röntgenlézer, amely lehetővé teszi ultrarövid röntgenimpulzusok biológiai, orvostudományi és anyagtudományi alkalmazását kutatási és fejlesztési programokban.

Hi-Lumi LHC Upgrade (High-Luminosity Large Hadron Collider, Genf): A CERN legnagyobb gyorsítójának, a nagy hadronütköztetőnek továbbfejlesztett változata, amely segítségével, a megnövelt intenzitás és ütközési gyakoriság eredményeként, huszonegy tagország 15 000 kutatója lesz képes új részecskéket felfedezésére.

LifeWatch: a biológiai sokféleség és ökoszisztéma kutatását szolgáló elosztott helyszíni kutatási hálózat, amely a tizenöt részt vevő ország adatgyűjtő pontjaiból, vizsgáló állomásaiból, valamint az adatokat tároló és elemző intézményekből és e-infrastrukturáikból áll.

ECRIN ERIC (European Clinical Research Infrastructure Network): klinikai vizsgálatok eredményeit tartalmazó, nemzeti adatbázisok összekötése és egységesítése eredményeként létrejött európai szakértői

adatbázis-hálózat, amely növeli a betegségek felismerésének és a betegek ellátásának sikerességét.

ESFRI (European Strategy Forum for Research Infrastructures): Kutatási Infrastrukturák Európai Stratégiai Fóruma

ESRF-EBS Upgrade (European Synchrotron Radiation Facility — Extremely Brilliant Source, Grenoble): az anyagszerkezetet az atomi szinttől a nanométeres skáláig vizsgálni képes nagyenergiás szinkrotron-sugárzást előállító gyorsító továbbfejlesztett változata.

ILL 20/20 Upgrade (Institute Max von Laue-Paul Langevin, Grenoble): a szilárdtestfizika, kémia, biológia, magfizika és anyagtudomány területén folyó, nagy intenzitású neutronforrást igénylő kutatásnak, K+F-tevékenységnek helyet adó, nemzetközi együttműködés keretében működtetett kutatóreaktor.

ESS Social ERIC (European Social Survey): a társadalmi magatartások és viselkedések tanulmányozására létrehozott nemzetközi együttműködés, amelyben a 24 tagország kutatói összegyűjtik, elemzik és összehasonlítják a témakörbe eső információkat, s két évente egész Európára szóló elemzést jelentetnek meg.

SHARE ERIC (Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe): husz ország által létrehozott együttműködés, amely az ötven éven felüli népesség öregedését, nyugdíjazását, egészségi, szociológiai és gazdasági problémáit tanulmányozza a tagországok által létrehozott és bővített, elektronikusan összekötött adatbázisokra támaszkodva.

PRACE (Partnership for Advanced Computing in Europe): a négy alapító tagország hozzájárulásából létrejött, hat szuperszámítógépből álló páneurópai hálózat, amely erőforrást a részt vevő államok kutatói kiválósági alapon vehetik igénybe nagy erőforrásigényű tudományos és mérnöki feladataik megoldására.



AZ ÖREGEDÉS ÉS AZ ALZHEIMER-KÓR

Penke Botond

az MTA rendes tagja,
MTA–SZTE Szupramolekuláris
és Nanoszerkezetű Anyagok Kutatócsoport, Szeged
penke.botond@med.u-szeged.hu

Hortobágyi Tibor

PhD,
Debreceni Egyetem Patológiai Intézet
Neuropatológiai Tanszék
hortobagyi@neuropathology.hu

Fülöp Livia

PhD, Szegedi Tudományegyetem Orvosi Vegytani Intézet
fulop.livia@med.u-szeged.hu

„...mindannyiunk háta mögött felgyűlt az idő; szép csendesen ereszkedünk alá, mint a harangóra súlya. Mind közelebb a földhöz, aztán kopp! – megérkeztünk, s nincs kéz, amely az órát még egyszer felhúzná.”

Sütő András: *Anyám könnyű álmot ígér*

Bevezetés

Évezredek óta keresi az emberiség az utat az öregedés lelassítására, az ifjúság és az egészség minél hosszabb megőrzésére. Az ókori görögök azt is tudták, hogy egészség és ifjúság nélkül a halhatatlanság igen keveset ér. Ezt jelképezi a halhatatlanságot szerzett, de öregedésben összezsugorodó, tücsökké változó Tithónosz története. A tudomány mai állása szerint minden egyes emberi embrió kb. száz-húsz éves programot hordoz magában, ez tartalmazza öregedésének és halálának menetrendjét is. Ez a program azonban különböző okok miatt nem teljesül: Klóthó nem fonja végtelen hosszúra az emberi élet fonalát.

Az öregedés gyakorlatilag testünk minden részét érinti, tüneteit előbb-utóbb mindenki megismeri:

- Csökken a szív kapacitása, a maximális szívfrekvencia, a tüdőkapacitás.
- Leépül lassan az izomzat tömege (szarkopénia), ennek üteme évi 1% körül van.
- Elfajulnak, elkopnak az ízületek porcai, jelentkezik az artrózis. A csökkenő erő és ügyesség bizonyos foglalkozások és művészetek (például balett) gyakorlását szinte lehetetlenné teszik.
- A szervezet válasza a vércukorszint változásaira gyakran nem megfelelő, és kialakulhat a diabétesz.
- Csökken a máj és a vese méregtelenítő kapacitása, sok esetben a szükséges gyógyszerek metabolizmusa és kiválasztása is gondot okoz. Emésztőrendszeri zavarok is jelentkeznek, nehezebben szívódnak fel például a vitaminok.
- Az ellenállóképesség csökken, gyengül az immunrendszer.
- Ráncosodik a bőr, megváltozik a szervezet zsíroszlása.
- Az erek falában lerakódások jelennek meg, kialakul az érlemezsedés (ateroszklerózis).
- Az érzékelés is változik: gyengül a látás, hallás, szaglás, tapintás és ízlelés képessége.

- Sok esetben a központi idegrendszerben is pusztulásnak indulnak az idegsejtek. Betegségek lépnek fel, amelyek a tanulási képesség és az emlékezet lassú elvesztésével, illetve mozgászavarokkal járnak (Alzheimer-kór, Parkinson-kór stb.).

Öregedés, demencia és Alzheimer-kór

Az öregedés elkerülhetetlen élettani folyamat. Hajtóereje a sérült szerkezetű, működésképtelen makromolekulák és széteső sejtorganelumok fokozatos felhalmozódása a sejtek belsőjében. Az oxidált, rosszul feltekeredett, kereszt kötött vagy aggregált makromolekulák nem működnek megfelelően, és mint „sejtmérgek” hatnak. Ez minden sejttípusban így van. A sejtek sérülése a közvetlen kiváltó oka az öregedéssel gyakoribbá váló betegségeknek és kóros folyamatoknak, például a ráknak, az izomleépülésnek és a demenciáknak.

A demencia az 1994-es DSM-4 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) meghatározás szerint „a kognitív képességek fokozatosan kialakuló és folyamatos hanyatlása, mely a szociális kapcsolatok és a munkaképesség zavarát eredményezi”. A memóriazavar tehát önmagában még nem demencia, de a memóriadeficit szükséges feltétele a demenciának. Ahhoz, hogy a páciens demensnek tartsuk, az emlékezés zavara mellé legalább egynek még társulnia kell a következők közül: beszédzavar (afázia), megnevezési zavar (agnózia), bizonytalanság, ügyetlenség a tárgyak használatában (apraxia), nehézségek a mindennapi teendők megtervezésében, végrehajtásában. [Szemléleti változást hozott a 2013-as DSM-5, ez elveti a demencia fogalmát (!) és helyette a „jelentős neurokognitív zavar” (*major neurocognitive disorder*) kifejezést használja.]

A demenciának több formája ismeretes. A leggyakoribb a neurodegeneratív (ide tar-

tozik az Alzheimer-kór is) és a vaszkuláris; e kettő gyakran együtt fordul elő.

Általános vélemény, hogy az öregedés automatikusan magával hozza a szellemi leépülést, a vaszkuláris demenciát és az Alzheimer-kórt (a továbbiakban: AK). David Snowdon (2001) mélyreható vizsgálatai viszont azt mutatják, hogy a demencia jelentkezése egyénenként eltérő. A híres *Nun study* során megvizsgált (a 76. és 106. életévük között elhalálozott) 678 apáca kb. 40%-ának agyában nem talált AK-ra utaló elváltozásokat. Az öregedés tehát nem jár automatikusan AK-ral.

Mi az öregedés – az agy vonatkozásában? Az agy élettani öregedése, csakúgy, mint a demencia, együtt jár a kognitív képességek hanyatlásával – de általában ez nem éri el azt a mértéket, amit betegségnek tartunk. Az idősödő egyén társas és szociális kapcsolata, a napi tevékenység végzése hosszú ideig normálisnak mondható. Az öregedés és demencia átmenete valójában pontosan nem elhatárolható, hanem egy „szürke zóna”. Nagyon fontos, hogy minél korábban felismerjük a demenciabetegséget, azonosítsuk a fokozottan veszélyeztetett időseket, és alkalmazzuk a megelőzés, illetve terápia lehetőségeit.

Az agy öregedésének jelenségei:

- az életkorral kapcsolatos memóriazavar (*age-associated memory impairment* – AAMI),
- az életkorral kapcsolatos kognitív hanyatlás (*age-associated cognitive decline* – AACD),
- az enyhe kognitív zavar (*mild cognitive impairment* – MCI).

Az első két jelenség az öregedés része, viszont a harmadik (MCI) inkább a demenciabetegséggel kapcsolatos, bár ez sem minden esetben alakul át demenciává. Az időskori memóriazavarnak és kognitív hanyatlásnak

többféle magyarázata van, miként a tünettan is változatos, egyénenként különböző.

Mi az Alzheimer-kór? A normális öregedési folyamat kóros felgyorsulása? Mai fogalmaink szerint az AK betegség. Gyakorlatban egyetlen betegséggént beszélünk róla, de ez vitatott: az AK inkább egy súlyos demenciával járó nagy betegségcsoport összefoglaló neve. Az AK Alois Alzheimer müncheni pszichiáterről kapta a nevét, aki 1907-ben írta le a kórképet. Egyik betege súlyos demenciában szenvedett; a patológiai-szövettani vizsgálatok kimutatták, hogy a beteg agyban a sejtek között kongóvörössel könnyen festődő amiloid lerakódások (plakkok), valamint az idegsejtekben ún. neurofibrilláris kötegek halmozódtak fel. Később igazolódott, hogy mindkét lerakódás fő komponensei fehérjék (β -amiloid, illetve hiperfoszforilált tau, pTau). A betegség harmadik jellegzetessége a nagyfokú idegsejtpusztulás: a neuronok akár 30%-a is elhal a betegség előrehaladásával.

Az AK száz évvel ezelőtt az alacsony átlagéletkor miatt ritka betegségnek számított. A hatvanöt év alatt kezdődő genetikusan determinált formát „korai AK-nak” hívjuk, ez a betegek kb. 1%-át jelenti. (Alzheimer első betege ötvenegy éves volt, öt ma a „korai AK” csoportba sorolnánk.) A hatvanöt év után jelentkező időskori AK klinikailag heterogén, multifaktoros betegség.

Az AK az átlagéletkor folyamatos növekedése miatt egyre gyakoribb betegség lett, és komoly terhet ró az érintett családokra. Az Alzheimer-kóros családtag jelenléte lerontja az egész család életminőségét. Számos jól ismert film dolgozta fel valóságosan a betegség tüneteinek jelentkezését és tragikus előrehaladását (*Iris; Daniel, avagy rekviem egy karmesterért; Egyre távolabb; Elfelejtett élet*). A betegség rendszerint nem tragikus hirtelenséggel

jelentkezik, hanem egy bevezető, prodromális szakasszal, amelyet enyhe kognitív zavarok (MCI) jellemeznek. Az MCI-s betegek egy része „belecsúszik” az Alzheimer-kórba.

A betegségnek több szakaszát különböztetjük meg (Rajna, 2005):

- Az 1. szakasz nehezen körülhatárolható. Rövid ideig csak a „szórakozottság” jelei mutatkoznak, majd az enyhe kognitív zavar tünetegyüttes lép fel (általános lelassulás, a tevékenységek lendületének csökkenése).
- A 2. szakasz már az enyhe demencia stádiuma. A tanulási készség csökken, a memóriazavar mélyül, és ez gondot jelent a mindennapi aktivitásban. Megjelennek az első feltűnő jelek: ismert nevek tévesztése, a térbeli-időbeli tájékozatlanság, a beszéd szabatoságának változása, szótalálási nehézségek, a nyelvhelyesség romlása. A betegek önellátása még teljes, de csökken szociális érzékenységük: tapintatlan, önzővé válhatnak.
- A 3. szakasz a középsúlyos demencia állapota: komoly zavarok jelentkeznek a mindennapi tevékenységben. Az írás és a számolás gyakorlatilag lehetetlenné válik, az autózás, pénzzel való bánás szintén. A gondolkodás töredezett lesz, felszínes, a beszédet ismétlések tarkítják. Az emlékezés a közelmúltra vonatkozóan is hiányos, megjelennek a személytévesztések. A mindennapi önellátó aktivitást (tisztálkodás, higiénikus étkezés stb.) a beteg már nem tudja segítség nélkül elvégezni. Inaktív állapotok váltakoznak nyugtalansággal (pakolás, elkóborlás), ún. agitált magatartással.
- A 4. szakasz a súlyos demencia fázisa. A beteg már teljes ellátásra és felügyeletre szorul. A beszéd beszűkül, a spontán te-

vékenység minimálisra csökken, a mozgások céltalanok, ismétlődőek. A beteg az éhséget, szomjúságot sem mindig jelzi.

Betegségmechanizmusok, kezelési lehetőségek

Az AK neurodegeneratív betegség. A kórképre jellemző a központi idegrendszer neuronjainak lassú, egyre súlyosbodó és megállíthatatlan pusztulása. A betegségnek számos altípusa van (Lam et al., 2013), de valamennyire jellemző a kóros fehérjeképződéssel járó idegsejtelhalás. Az AK patomechanizmusa sok vonatkozásban átfedésbe hozható a vaszkuláris demenciával (VAD). Az ún. tiszta AK valószínűleg sokkal ritkább, mint gondoljuk, ezért sokan inkább „kevert demenciáról” beszélnek, mert az AK és a VAD morfológiai jelei egyaránt felismerhetők sok AK-osnak gondolt betegnél. Snowden (2001) vizsgálatai is azt igazolták, hogy az AK tüneteinek kialakulásában a cerebrovaszkuláris történet fontos szerepet játszhat.

Az AK egyike az ún. fehérje-konformációs betegségeknek: a sejteket alkotó százezer-nyi fehérje közül néhány a természetes, natív struktúráját megváltoztatja, és toxikus szerkezetűvé alakul át (cerebrális proteinopátia). Ezeket a betegségeket a kórosan átalakult fehérjék (β -amiloid fehérje – A β , tau, α -szinuklein – α -syn, TDP-43, FUS, prion, poliglutamin) alapján osztályozzuk. Az egyes betegségekben többféle toxikus fehérje is megjelenhet: például az AK-ban egyszerre van jelen az A β és tau, és sok esetben az α -syn is.

Kezdetben egyszerűnek tűnt az AK elleni gyógyszerek tervezése. Az AK-t egységes betegségnek tekintették, és kialakulását főleg a β -amiloid (A β) toxikus hatásával magyarázták. Az eredeti amiloid-kaskád hipotézis szerint (Hardy–Allsop, 1991) az A β (sok más fragmenssel együtt) egy membránfehérjéből

(amiloid prekursor protein – APP) keletkezik két enzim (a β - és γ -szekretáz) hatására. Ha túl sok A β szintetizálódik, egy kritikus koncentráció fölött toxikus A β -aggregátumok keletkeznek. Ezek a sejtek között kicsapódva amiloid plakkokat képeznek, ezek jelzik a betegség előrehaladását. Az idegsejteket az extracelluláris A β szignalizációs hatásai teszik tönkre, Ca²⁺ áramlik be a sejtekbe, felborul a fehérjék foszforilációs egyensúlya, az idegsejten belül is toxikus fehérjék (például pTau) csapódnak ki. A betegség korai fázisában éri el azokat az idegsejteket, amelyek ingerületátvivője az acetilkolin. A megelőzés és gyógyítás lehetőségei: pótolni kell a hiányzó acetilkolint, és meg kell szüntetni az amiloid plakkokat. Meg kell előzni az A β és pTau keletkezését, vagy közömbösíteni kell őket. Az 1995-től kezdődő gyógyszerkutatásokat ezek a célok jellemezték.

A klinikai vizsgálatok nem igazolták az amiloid hipotézis minden részletét: a kolinészteráz-gátló gyógyszerek (donepezil, rivastigmin) és az idegsejtek Ca²⁺-szintjét moduláló memantine csak rövid, átmeneti időre hoznak javulást. Felismerték viszont az A β peptid prekursorának (APP) életteni szerepét (neurotrofikus hatás) és azt, hogy elsősorban nem az amiloid plakkok toxikusak, hanem a diffuzibilis és oldékony A β -oligomerek. A családi öröklődésű AK-ban A β -túlermelődés van, de az időskori betegséget inkább az A β -bioszintézis és eltávolítás egyensúlyának zavarai jellemzi: csökken a toxikus A β -eltávolítás sebessége. Sajnos, az A β -bioszintézist moduláló β -szekretáz-gátló gyógyszerjelölt kudarcot vallott a toxicitási próbán. A monoklonális antitestekkel végzett passzív immunterápia sem volt eddig sikeres: csökkent ugyan a plakkok száma, de a neurodegeneráció nem állt meg, és jelentős mellékhatásokkal kellett

számolni. Hasonlóan sikertelenek voltak a pTau közömbösítését, eltávolítását célzó kísérletek is. A sikertelen gyógyszerkísérleteknek több oka is lehet:

- a betegség heterogén jellege miatt valószínűleg nem lesz olyan „csodagyógyszer”, amely minden AK-variánst gyógyít;
- a kései felismerésű neurodegeneratív betegségeknel az elhalt idegsejtek szerepét jelenleg gyógyszeresen nem tudjuk pótolni;
- valószínűleg nem volt megfelelő az eredeti gyógyszer-célpont sem: az igazi „ellenség” a sejteken belül képződő, a sejtek homeosztázisát tönkretevő A β , és nem az extracelluláris plakk;
- a passzív immunterápia csak akkor lehet eredményes, ha sikerül elegendő mennyiségű A β -neutralizáló antitestet bejuttatni az agyba, illetve az idegsejtekbe;
- az AK állapotmodelljei nem megfelelőek.

A kutatások visszatértek a kiindulópont-ra. Szent-Györgyi Albert szavaival: „Amit meg akarunk gyógyítani, azt előbb meg kell értenünk [...] s ha már értjük, akkor gyógyítani is tudjuk a betegséget.” Az alapkutatások olyan irányokat vázoltak fel, amerre érdemes elindulni, és esély adódik az AK prevenciójára, kezelésére. Igazán nagy siker jelenleg nem az AK-terápiától, hanem a prevenciótól várható. A gyógyszer-célpontok megértéséhez végig kell gondolnunk az egészséges agy működését.

Az agy különleges felépítése és szerepe.

*Idegsejtek, gliasejtek,
vér-agy gát, homeosztázis*

Az emberi agy az evolúció során az élővilágban kialakult legbonyolultabb rendszer. Felnőtt korban kb. százmilliárd neuron és kb. ötször több nem ingerlékeny neuroglia sejt alkotja, amelyek szigorúan megszabott rend-

szerbe szerveződtek. Tömege ugyan csupán 1300–1500 g, energiafogyasztása viszont kiemelkedően magas: az emberi szervezet energiaszükségletének 20%-át teszi ki.

Az idegsejtek mellett többféle gliasejt (asztroglia, mikroglia, oligodendroglia, ependima) van jelen az agyban. A gliasejtek biztosítják az idegsejtek számára a védelmet és az állandó környezetet, lehetővé téve, hogy az idegsejtek újra és újra aktív állapotba kerüljenek, kiszüljenek, vezessék az ingerületet.

A vérkeringés a bonyolult agyi kapillárisok rendszerével biztosítja az agy sejtjeinek állandó oxigén- és tápanyagellátását. Az agyi mikroérhálózat hossza kb. 650 km, felszíne 10–20 m². Az agyat egy bonyolult rendszer, az ún. vér-agy gát (Blood-Brain Barrier – BBB) választja el a szervezet többi részétől, és védi a nemkívánatos külső hatásoktól. A BBB az agyi hajszálerekhez kapcsolódik és funkcionális egységként működik: a kapillárisok endotél sejtjei, a periciták és az asztroglia végtalpak alkotják, neurovaszkuláris egységet képezve. A BBB-nek kulcsszerepe van az agyi homeosztázis fenntartásában (tápanyagellátás, védelem a káros anyagoktól és fizikai gát, valamint kommunikáció a perifériával). A BBB-n keresztül nincs szabad átjutás az ionok, a hidrofíli anyagok, a fehérjék és más biopolimerek, valamint a kórokozók számára. A BBB sok gyógyszer bejutását aktív efflux pumpák révén megnehezíti vagy blokkolja.

A BBB kétirányú szállítórendszerei (*solute carrier* – SLC; több mint negyven fehérje) biztosítják az aminosavak, a glükóz és más létfontosságú anyagok bejutását az agyba.

Amíg minden működik és egyensúlyban van...

Vérköreink, „miként a rózsabokrok reszketnek szüntelen, vizzik az örök áramot”. A BBB átengedi a tápláló anyagokat és az oxigént,

kiszűri a káros anyagokat, eltávolítja az agyban képződött toxikus vegyületeket. A gliasejtek védik és táplálják a neuronokat, szinapsziszokat. Az idegsejtek feldolgozzák az ingerületeket, a jelátvitel számos folyamatot indít el a sejtben, minden regulációs folyamat az egyensúlyt szolgálja. A sejtben (és a mitokondriumban) folyik a DNS-információ átírása (hírvivő RNS képződése); a riboszómákban folyik a fordítás, vagyis a fehérjék szintézise; az endoplazmás retikulumban (ER) a fehérjék módosítása, feltekeredése, diszulfidhidak kialakulása. A citoplazmában alapvető anyagcsere-folyamatok zajlanak, a mitokondriumok termelik a szinte minden folyamathoz szükséges általános energiatároló adenzin-trifoszfátot (ATP). Ha hibás konformációjú fehérjék képződnek, ezeket eltávolítják a tágabb értelemben vett autofágia-utak (a chaperon-mediált, az ubikvitin-proteasóma és a makroautofágia liszosomális rendszer). A sejten belül az axonális transzport szállítja a szükséges anyagokat, hogy folyamatosan megújuljanak az idegsejtek közötti kapcsolatok, megmaradjon a szinaptikus plaszticitás. A sejt válaszol a környezet előnytelen változásaira, stresszhelyzetekre, és minden válasz elsődleges feladata a túlélés biztosítása.

Az AK kialakulásának hipotézisei

Az AK kialakulása hosszú, a sejt homeosztázisának lassú felbomlásával járó évtizedes folyamat. A betegség multifaktoros jellege miatt az AK-szakirodalom hipotézisekben gazdag, ezek közül csak a legismertebbeket soroljuk fel időrendi sorrendben.

- 1.) Legrégibb a kolinerg-hipotézis: az AK kiváltója a kolinerg neuronok pusztulása az agyban.
- 2.) Az amiloid-kaskád hipotézist a betegségmechanizmusoknál részleteztük.

3.) A tau-hipotézis szerint a neuronális diszfunkció, majd sejtpusztulás úgy indul el, hogy a sejtek mikrotubuláris rendszerének fontos alkotórésze, a tau-fehérje hiperfoszforilálódik, a mikrotubusok széthullanak, és megszűnik az axonális transzport, ami kiváltja a neurodegenerációt.

4.) Prion-hipotézis: az amiloid- és a tau-hipotézisek újabb változata. Mind az A β -peptid, mind a tau-fehérje képes különlegesen rezisztens, prion-szerű (prionoid) szerkezetté alakulni, sőt: átalakítani az ép szerkezetű fehérjéket is, majd sejt-ről-sejtre terjedni az anatómiai utak mentén. A terjedés útjai: közvetlenül a szinapsziszokon keresztül, illetve extracelluláris vezikulákkal.

5.) Az agyi keringés zavara: az agy vérellátásának csökkenése, a krónikus agyi hipoperfúzió, az O $_2$ - és táplálékhiány váltja ki a neurodegenerációt.

6.) A kalcium-hipotézis szerint az agyban felhalmozódó A β Ca $^{2+}$ -jelátviteli zavart okoz: a glutamát receptorokat (pl. NMDA-receptor) túlaktiválja. Ca $^{2+}$ áramlik be az idegsejtekbe, megnő a nyugalmi Ca $^{2+}$ szint. Ennek hatására törődik a hippocampusban a munkamemória, így ez nem tud rögzülni az alvás folyamán (Berridge, 2014).

7.) Az öregedés spontán hozza magával az agyi homeosztázis lassú felborulását, de ez kezdeti szakaszában megállítható.

8.) Neuroinflammáció-hipotézis: az agyban akkumulálódó A β aktiválja az asztrocitákat és a mikroglia, ez váltja ki a neurodegeneratív folyamatokat a proinflammációs citokineken (pl. TNF- α) keresztül.

9.) A neuroinflammáció szerepének ellentmond az a hipotézis, amely szerint nem a mikroglia túlaktiválása, hanem fordítva: a gliasejtek alacsony aktivitása okozza a betegséget (az aktivált mikroglia ugyanis

fagocitálja az agyban képződő A β -t, ezzel megakadályozva a neurodegenerációt).

10.) Mitokondrium-kaskád hipotézis: az AK legelső lépése az mitokondriális DNS mutációja, ez vezet az elektrontranszportlánc működési zavaraihoz, ATP-hiányhoz. Reaktív oxigéngyökök (ROS) képződnek, ezek egyik célpontja maga a mitokondrium, ez újabb ROS-képződést és ördögi kör kialakulását okozza. Az ATP-hiány az ABC-transzporterekhez kötődő A β -eltávolítást is csökkenti.

11.) Néhány fém (Zn, Cu, Fe) ionjainak akkumulációs és disztribúciós-redistribúciós zavara vezet A β -akkumulációhoz és toxikus A β -konformáció kialakulásához.

12.) Az ER-stressz esetén a chaperonok kivételével leáll a riboszomális fehérjeszintézis (*unfolded protein response* – UPR). Felhalmozódnak a hibás konformációjú fehérjék (például az A β), felborul az ER és a mitokondrium kalcium-homeosztázisa. Az UPR krónikussá válva beindítja a programozott sejthalált (apoptózist).

13.) A neuronok homeosztázisában különösen fontos szerepet tölt be az autofágia (Takáts, 2014). Nem működnek megfelelően a hibás konformációjú fehérjéket eltávolító autofágiautak (chaperon-indukált autofágia, ubikvitin-proteasóma út [UPS], liszosomális makroautofágia). Ha egy autofágiarendszer zavart szenved, beindulhatnak a neurodegeneratív folyamatok.

14.) Az A β -eltávolítás (*clearance*) fontos elemei a vér-agy-gát ABC-transzporterei, a glimfatikus rendszer és a perivaszkuláris keringés. Mitokondrium-alulműködés, krónikus stressz esetén hatékonyságuk csökken.

15.) Az AK kialakulásában az A β -képződés szabályozása révén kulcsszerepet töltenek

be a különböző lipidcsoportok. Legtöbbször a koleszterin szerepét hangsúlyozzák, de a szfingolipid metabolizmus zavara is kiválthatja. Az APP környezetében lévő lipidösszetétel nagymértékben befolyásolja az APP-processzálást, a szekretázok működését, így az A β -képződést is. A membránok ugyanakkor gangliozidjaikkal megkötik az A β -t, és közreműködnek a toxikus A β -konformáció kialakulásában. Az AK tehát bonyolult lipidanyagcsere-zavar eredménye.

16.) Kalpain-hidroxi-nonenal-Hsp70-katepszin kaskád hipotézis: az oxidatív stressz 4-hidroxi-nonenal-képződést okoz, ez reagál a Hsp70-nel, amely a liszosóma-membrán felbomlásához és a katepszinek kiszabadulásához, majd sejthalálhoz vezet.

17.) Az agyban inzulinrezisztencia alakul ki: az AK voltaképpen „3-as típusú diabetesz”.

18.) A hippocampus szinapszisaiban egy fontos neuroprotektív fehérje, a CSp α lokális expressziójának csökkenése kulcsszerepet játszhat az AK korai lépésében, a szinaptikus degenerációban (Tiware, 2015).

A felsorolt hipotézisek (kevés kivétellel) nem mondanak ellent egymásnak. Inkább az az általános kép alakul ki, hogy noha az AK patomechanizmusának számos kiindulópontja lehet, közös jellemzője a hibás konformációjú, aggregálódó, toxikus A β -szerkezetek kialakulása. Ha az autofágia és más *clearance* rendszerek nem távolítják el az A β -t, akkor ezek kölcsönhatásba lépnek a sejtorganellumokkal (mitokondriumok, ER, liszosómák), és a sejt öregedése, neuronális diszfunkció, majd neurodegeneráció következik be.

Az AK korai diagnózisa

Ha egy AK-beteg már külső jelekből látszik a betegség, akkor a kór kb. a középsúlyos

stádiumban van. A betegség hosszú ideje halad előre az agyban, és a teljes gyógyulást nem lehet megcélozni. Ezért fontos a korai diagnózis. Néhány éve a Nemzetközi Alzheimer-kór Társaság egy új diagnosztikus protokollt fogadott el, amely elég nagy biztonsággal teszi lehetővé az AK korai diagnózisát. A protokoll egy komplett kivizsgálást foglal magába, így röntgen-, MRI-vizsgálatokat és a liquor A β és pTau elemzését is. A korai diagnózis új módszere a spontán beszéd elemzése: a beszéd tempója, a szünetek száma és hossza jelzi a kognitív változásokat.

A közelmúltban több olyan cikk jelent meg, amelyek szerint egy vérmintából a plazmafehérje- és lipidösszetétel változásainak mérésével kimutatható az AK. Sajnos, e módszerek gyakorlati használhatósága erősen korlátozott. Mivel az időskori AK genetikai háttere sincs még minden részletében felrítve (Van Cauwenberghe, 2015), jelenleg a genomszekvenálással sem tudunk egy komplex hálózatot felépíteni az AK kialakulásánál egymásra ható génekből. Ezen a területen viszont nagyon gyors a fejlődés.

Az AK nem módosítható rizikófaktorai

Az idegsejtek öregedése • Az idegsejtek maguk is öregsenek, elsősorban a mitokondriális DNS- (Mt-DNS) mutációk következtében. Az Mt-DNS-mutációkat (a hisztonok hiánya miatt) a sejt nem tudja kijavítani, emiatt csökken az elektrontranszport-rendszer teljesítő-képessége, csökken az ATP-termelés, csökken az autofágia szintje. Zavarok támadnak a mitokondrium-ER együttműködésben, a sejten belüli Ca²⁺-szint szabályozásában. Az ER-stressz miatt felhalmozódnak az ER-lumenben a riboszómák szintetizált fehérjék, zavart szenved a fehérjék feltekeredése (*folding*), hibás konformációjú fehérjék képződnek (például A β). A sejt ennek hatására bekapcsolja a védekező rendszerét (UPR), a fehérjék riboszomális szintézise leáll. Ha megszűnik az ER-stressz, minden újraindul, helyreáll a homeosztázis. Ha viszont a védekezés krónikussá válik, az UPR elindíthatja a programozott sejthalált.

A toxikus A β -oligomerek keletkezése a sejt belsejében sok sejtservecskét károsít. Legfontosabbak ezek között a mitokondriumok, amelyek alulműködése az idegsejten belüli szállító folyamatokat (axonális transzport) is leállítja. Nincs elegendő újonnan szintetizált fehérje az új idegsejtkapcsolatok képződéséhez, amelyek a tanulás, memóriarögzítéshez szükségesek. Nem képződnek kellő mennyiségben az idegsejt-növekedési faktorok (BDNF, NGF), a hippocampusban egyre csökken, majd lassan megszűnik az új idegsejtek képződése, a tanulási és memória-folyamatokban kulcsfontosságú neurogenesis. A toxikus A β kiszabadulhat a neuronokból, és akár közvetlenül, akár az exoszómákba csomagolva belép a szomszédos idegsejtekbe. Ezen az ún. prionoid úton, sejtről-sejtre ugrálva terjed a betegség az anatómiai utak mentén.

Genetikai háttér, családi előfordulás • A családi öröklődésű AK ismert genetikai háttere (APP, PS1, PS2 mutációk) mellett fontos felfedezés volt, hogy a lipidszállításban szerepet játszó apolipoprotein (ApoE) egyik formája (ApoE4) sokszorosára növeli az időskori AK kockázatát. Vannak védő APP-mutációk is, például az izlandi populációban. Ha mindkét génhelyen (lókusz) az ApoE4 mutáció van jelen, akkor sem szükségszerű az AK bekövetkezése, ehhez más gének aktiválása is szükséges. Populációgenetikai vizsgálatok (GWAS) további 21 gén lehetséges szerepére utalnak, de ezeknek a géneknek a penetrációja alacsony, csak kombinációban

lehetnek hatékonyak. Valószínűleg ma még ismeretlen védő mutációk, illetve szerencsés génkombinációk miatt nem kapja meg mindenki késő öregkorban sem a betegséget.

Befolyásolható rizikófaktorok

Kevés a tiszta formában előforduló AK, a betegség általában kevert formában jelenik meg, társbetegségek kísérhetik (magas vérnyomás, diabétesz). Bármilyen legyen is a genetikai örökségünk, a fiatal korban jelentkező, genetikailag determinált (autoszomális domináns) AK kivételével sokat tehetünk az AK kezdetének minél távolabbi időpontra történő kitolásaért.

Kardiovaszkuláris problémák elkerülése • A krónikus agyi hipoperfúzió kulcsszerepet játszhat az AK kialakulásában (Zádori et al., 2007). Egyetlen szívinfarktus statisztikailag 2,7-szeresére növeli az AK kockázatát. Az öregedés következménye az agyi vérellátás krónikus alulműködése. A vérellátás csökkenése magával hozza nemcsak az agy oxigén- és tápanyagellátásának csökkenését, hanem a BBB sejtjeinek sérülését is. A BBB alulműködése oxidatív stresszt és elhúzódó alacsony szintű gyulladást okoz, ugyanígy zavar támad a lokális véráramlást szabályozó NO-termelésben is. Nő a BBB permeabilitása, csökken az agyban képződő toxikus anyagok (például β -amiloid) eltávolításának sebessége, mert az endotélsejtek mitokondriumai is alulműködnek, tehát csökken az efflux-pumpák aktivitása. Öröki kör alakul ki, folyamatosan csökken az agyi vérellátás szintje, és megkezdődik a neurodegeneráció. Az A β növekvő agyi szintje károsítja a hajszálerek falát alkotó endotél sejteket, ez tovább növeli a BBB működés zavarát.

Táplálkozás • A zsírban és cukorban gazdag étrendet már régóta kapcsolatba hozzák

az AK magasabb kockázatával. Sokan az AK-t „3-as típusú diabétesznek” tekintik: az agyban inzulinrezisztencia alakul ki, sérülnek az agyi jelátviteli folyamatok. Klinikai vizsgálatokkal igazolták, hogy az inzulin orrspray alkalmazása javította a szellemi leépülés kezdeti fokán lévő páciensek memóriáját. A további klinikai vizsgálatok viszont nem igazolták azt az optimizmust, amivel kezdetben az AK inzulinos kezelésének lehetőségét fogadták. A szellemi hanyatlásnak valóban van energetikai dimenziója, az AK kialakulásában a mitokondriális energiatermelés csökkenése fontos szerepet játszhat. A diabétesz valóban az AK egyik rizikótényezője, de nem igazolt, hogy kialakulásának az inzulin az elsődleges mozgatója.

A táplálkozás és az AK kapcsolatával számos longitudinális megfigyelés foglalkozott. Szignifikáns együttes előfordulást találtak az AK és más patológiás állapotok (diabétesz, metabolikus szindróma stb.) között. Egyértelműen védő hatásának bizonyult a mediterrán típusú étkezés és a kalóriarestriktív diéta. Klinikai vizsgálatok viszont nem tudták igazolni a C- és E-vitamin védő szerepét.

Fizikai és szellemi aktivitás • A legutóbbi tíz év kutatásai a fizikai aktivitás hiányát mint a demencia, a kognitív hanyatlás fontos faktorát határozták meg. A mozgás hiánya az egész szervezetet érintő szisztémás gyulladást okozhat, ez inzulinrezisztenciát, neurodegenerációt és atheroszklerózist válthat ki. Az életmód, öregedés és AK összefüggéseivel foglalkozó valamennyi tanulmány azt igazolta, hogy a fizikai aktivitás fontos szerepet játszik az AK megelőzésében. Az utóbbi tíz évben sikerült megtalálni azokat a faktorokat, amelyek az izommozgás aktivál, és sejtvédő, antiapoptikus hatásúak.

A mitokondriumok a genomjaikban kódolt peptidek révén az anyagcsere aktív

szabályozói. Egyik ilyen faktor a humanin polipeptid. Nagyszámú vizsgálat igazolja a humanin sejtvédő hatását. A humanin és analógjai, a Huntington-kór, a prion betegségek és a stroke állatmodelljein neuroprotektív hatásúak, ezen túl jótékony hatást mutattak az ateroszklerózis, miokardiális iszkémia és reperfüzió kezelésében is. A humanin kölcsönhatásba lép a Bcl-2 család fehérjéivel, és ezek modulálásával fejti ki citoprotektív hatását.

A humaninon kívül más mitokondriális eredetű peptidok is hatnak az anyagcserére, csökkentik az inzulinrezisztenciát, mérsékelik az elhízást, és elősegítik az anyagcsere-egyensúly beállítását. Ilyen a tizenhat aminosavból álló MOTS-c, amelyet egérkísérletekben alkalmaztak, és megakadályozta az elhízást.

A fizikai aktivitás, az izommozgás hormontermeléssel jár. Mai felfogásunk szerint az izom endokrin működésű szerv, amelyben módosult adipociták termelik a hormonokat (miokinek, miosztatin, irizin). Izommozgás közben ugyanis FNDC5 képződik, ez egy olyan izomfehérje, amely proteolízissal miokinekre (irizin és az „edzésfaktor” – EF) hasad szét. Ezek hatására barna zsírszövet alakul ki, megemelkedik a zsírszövet anyagcsereszintje, javul a glükóz-homeosztázis. Az irizin hormon aktiválja a hippocampusz idegsejtjeit, és megnöveli a BDNF termelődést. Így az irizin az AK megelőzésében is alkalmazást nyerhet.

Az életmód és az AK összefüggéseit kutató vizsgálatok egyértelműen arra mutatnak, hogy a szellemi aktivitás, a kognitív interakció jelentősen javítja a szellemi teljesítményt, és bizonyos védelmet jelent az AK ellen.

Régi-új gyógyszerek és gyógyszerkérdések

Azt gondoljuk, hogy belátható időn belül nem reménytelen egy kezdeti stádiumban lévő AK-beteg állapotának stabilizálása.

- Valószínűleg már kezünkben vannak azok a gyógyszerek (pl. Aβ-neutralizáló monoklonális antitestek), amelyek megállítanák a neurodegenerációt, csak nem jutnak el kellő koncentrációban a hatás helyére, például a neuronok belsejébe. Az anti-amiloid antitestek klinikai vizsgálatoknál intenzíven kutatják azokat a hordozókat, amelyek be tudják juttatni az antitesteket az agyba, illetve az idegsejtek belsejébe.
- A Jumex (Delagil, Selegiline), a Parkinson-kór gyógyszerelésére bevezetett magyar gyógyszer (Knoll József és Magyar Kálmán szabadalma, 1981), egy szelektív monoamin-oxidáz-B- (MAO-B) gátló, az AK-prevencióban is alkalmazást nyerhet. Az egyik hasonló szerkezetű gyógyszerrel, a Rasagiline-nel 2014 óta folynak klinikai vizsgálatok AK-ban (24 hónapos vizsgálat). Ezek ún. multimodális gyógyszerek: megátolják a mitokondriális eredetű apoptózist, és serkentik a neurotrofikus faktorok (BDNF, CDFN) képződését.
- Sok gyógyszerkémikus keresi azokat a vegyületeket, amelyek megátolják az APP-endocitózist, illetve az intracelluláris Aβ bioszintézist (például β-szekretáz inhibitorok).
- A bexarotene®, egy T-sejtes limfóma gyógyítására engedélyezett gyógyszer, kognitív javulást hozott klinikai vizsgálatokban. Valószínűleg csak bizonyos ApoE-genotípusoknál (például ApoEε3) hatékony, és a lipid metabolizmusra hat.
- Két másik ismert gyógyszer, az antiepileptikus hatású levitiracetam® és a brivaracetam® szintén képes az ApoEε4 fenotípus korrekcióra; klinikai vizsgálatokban kivédi a kognitív hanyatlást.
- A BBB ABC-transzportereinek aktiválása fitoterápiás szerekkel (például *Hypericum*-

illetve *Sideritis*-extraktumokkal) javítja a kogníciót, csökkenti a demencia kockázatát. Más gyógynövények (*Ginkgo biloba* és *Curcuma longa*) extraktumai is neuroprotektív hatásúak.

- A makroautofágia aktiválása (Papp, 2015) az AUTEN-67 gyógyszerjelölttel állatkísérletekben neuroprotektív hatású.
- Klinikai kísérletek folynak gyógyszerjelöltekkel a chaperon-indukált autofágia (például Hsp-70 aktiválás) neuroprotektív hatásának igazolására.
- Az ER-stressz és a krónikus UPR káros hatásait védi ki a GSK 2606414 (PERK inhibitor gyógyszerjelölt) és a Salubrinal®, de AK-beteganyagon még nem vizsgálták.

Jelenleg 59 klinikai vizsgálat folyik AK elleni gyógyszerjelöltekkel (Fázis I-III). A vizsgálatokat bonyolítja, hogy a gyógyszerjelöl-

teknek meg kell akadályozni mind az extracelluláris, mind az intracelluláris hatásokat, sőt: gátolni kell a betegség terjedését sejtről sejtre például az exoszómák révén. A betegség lefolyását ismerve kiemelten igaz, hogy a megelőzés a legjobb megoldás: ha életmódunk és táplálkozásunk helyes megválasztásával védekezünk a demencia ellen.

A szerzők köszönetet mondanak Frecska Ede, Kálmán János és Vécsei László professzoroknak a kézirat javításáért és értékes tanácsaikért, valamint az NKFIH-nak a KTIA_13_NAP-A-III/7 és KTIA_13_NAP-A-II/7 keretében nyújtott támogatásért.

Kulcsszavak: *Alzheimer-kór, diagnózis, életmódfaktorok, genetikai háttér, gyógyszerkérdések, öregedés patomechanizmusa, rizikófaktorok*

IRODALOM

- Berridge, J. Michael (2014): Calcium Signaling, Memory and Alzheimer's Disease. *MTA tiszteleti tag szétfoglaló előadás*, 2014. 05. 21.
- Hardy, John – Allsop, David (1991): Amyloid Deposition as the Central Event in the Etiology of Alzheimer's Disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. 12, 10, 383–388. DOI: 10.1016/0165-6147(91)90609-V
- Lam, Benjamin – Masellis, M. – Freedman, M. et al. (2013): Clinical, Imaging and Pathological Heterogeneity of the Alzheimer's Disease Syndrome. *Alzheimer's Research & Therapy*. 5, 1. DOI: 10.4172/2161-0460.1000143 • <http://tinyurl.com/ho6rwf4>
- Papp Diána – Kovács T. – Billes V. – Vellai T. (2015): AUTEN-67, an Autophagy-enhancing Drug Candidate with Potent Antiaging and Neuroprotective Effects. *Autophagy*. 27. [Epub ahead of print] DOI: 10.1080/15548627.2015.1082023.
- Rajna Péter (2005): *Öregedő agy – idősebb elme – örökifjú (?) lélek*. Multiart Productions Kft., Budapest
- Snowdon, David (2001): *Aging with Grace*. Bantam Books, New York
- Takáts Szabolcs – Nagy P. – Juhász G. (2014): Az autofágia szerepének és szabályozásának vizsgálata *Drosophila* modellen. *Biokémia*. 38, 4, 17–29. • <http://www.mbkegy.hu/docs/biokemf/pdf/b201412.pdf>
- Tiwari, S. Sachin – d'Orange, M. – Hortobágyi T. et al. (2015): Evidence That the Presynaptic Vesicle Protein CSPalpha Is a Key Player in Synaptic Degeneration and Protection in Alzheimer's Disease. *Molecular Brain*. 8, 6. DOI: 10.1186/s13041-015-0096-z • <http://tinyurl.com/gulckdm3>
- Van Cauwenberghe, C. – Van Broeckhoven, C. – Sleegers, K. (2015): The Genetic Landscape of Alzheimer Disease: Clinical Implications and Perspectives. *Genetics in Medicine*. [Epub ahead of print] DOI: 10.1038/gim.2015.117 • <http://tinyurl.com/j5p97uu>
- Zádori Dénes – Dalki Z. L. – Penke B. (2007): A krónikus agyi hipoperfúzió szerepe az Alzheimer-kór kialakulásában – tények és hipotézisek. *Ideggyógyászati Szemle*. 60, 428–437. • <http://tinyurl.com/gwda9zr>