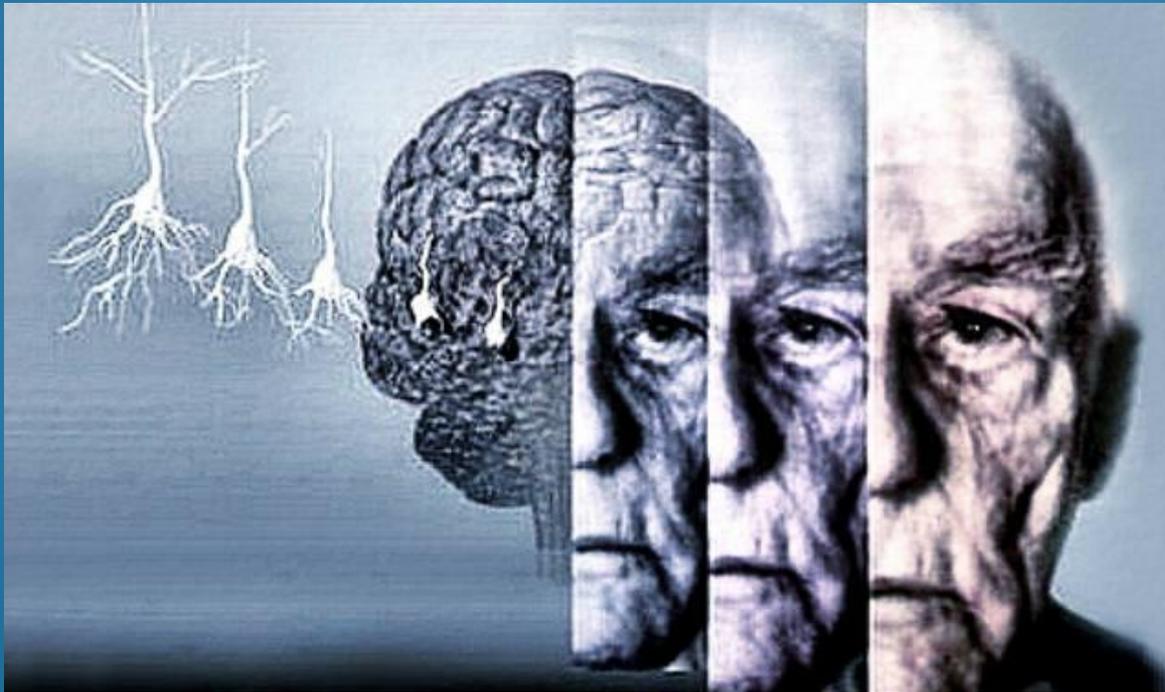
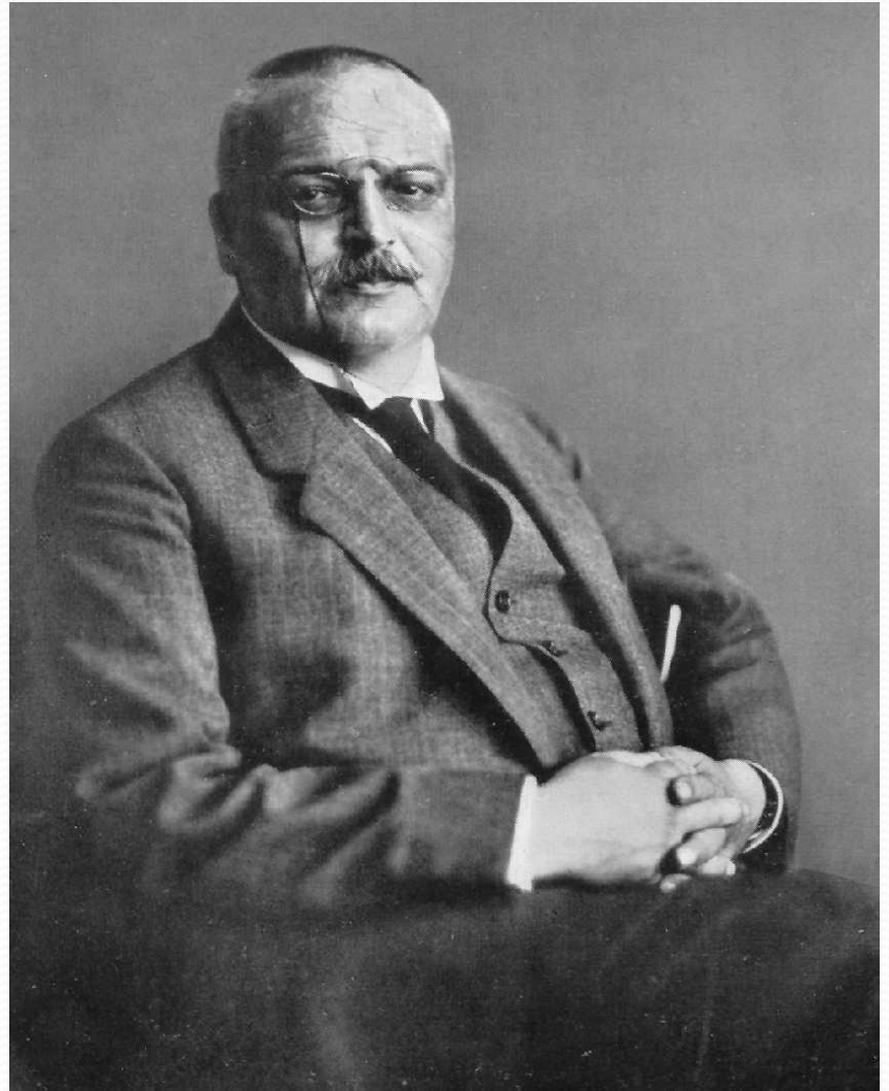


Болезнь Альцгеймера



То, что вы хотели бы знать, но боялись спросить

ИСТОРИЯ



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Это заболевание вызывает не менее 35-40% деменций.
- Риск развития болезни Альцгеймера в течение 1 года составляет около 0,3% в возрастной группе 65-69 лет и многократно увеличивается в старших возрастных группах, достигая 3,4% в возрастной группе 80-84 года и 5,6% - в возрасте более 90 лет.
- Существует и ранняя болезнь Альцгеймера — редкая форма заболевания.
- Общемировая заболеваемость на 2006 год оценивалась в 26,6 млн человек, а к 2050 году число больных может вырасти вчетверо.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Когортные исследования говорят о заболеваемости на уровне 10-15 новых случаев на тысячу человеко-лет для всех типов деменции и 5-8 случаев для болезни Альцгеймера, что составляет приблизительно половину от общего числа ежегодных диагнозов.
- На каждые пять лет после 65-летнего возраста показатель риска увеличивается примерно вдвое, вырастая от 3 случаев в 65 лет до 69 случаев на тысячу человеко-лет к 95 годам.
- Распространённость болезни в популяции, зависит от различных факторов, в том числе от заболеваемости и смертности. По данным ВОЗ, в 2005 году деменцией страдали 0,379 % мирового населения, а прогноз на 2015 год достигал значения 0,441 % и ещё больший процент населения, 0,556 %, может быть поражён болезнью к 2030

ФАКТОРЫ РИСКА

- Пожилой возраст
- Семейный анамнез по данному заболеванию, особенно при раннем начале деменции (до 60 лет)
- Неконтролируемая артериальная гипертензия в среднем и пожилом возрасте
- Атеросклероз магистральных артерий головы
- Сахарный диабет
- Гиподинамия
- Хроническая гипоксия
- ЧМТ в анамнезе
- Низкий уровень образования и низкая интеллектуальная активность в течение жизни
- Эпизоды депрессии в молодом и среднем возрасте

КЛАССИФИКАЦИЯ

- Согласно МКБ - 10 выделяют пресенильную и сенильную формы болезни Альцгеймера. (пороговая разница – 65 лет)
- Ранее полагалось, что первичные дегенеративные деменции с началом в раннем и позднем возрасте представляют собой два разных заболевания. Пресенильную форму называли собственно болезнью Альцгеймера, а сенильную форму - сенильной деменцией альцгеймеровского типа или просто сенильной деменцией.
- Сегодня исходя из единства морфологии и пресенильную, и сенильную форму деменции рассматривают как одно заболевание и обозначают термином «болезнь Альцгеймера»

КЛАССИФИКАЦИЯ

	Пресенильная форма	Сенильная форма
Семейный анамнез	Часто	Редко
Клиническая картина	Нарушения памяти, выраженные афазия, апраксия, агнозия	Доминируют нарушения памяти
Прогрессирование	Быстрое	Медленное, возможны периоды стабилизации (плато)

ЭТИОЛОГИЯ

- Холинергическая гипотеза

- Была хронологически первой, согласно ей болезнь вызывается сниженным синтезом ацетилхолина. В настоящее время эта гипотеза считается маловероятной, поскольку медикаменты, призванные скорректировать дефицит ацетилхолина, имеют невысокую эффективность, однако на её основе было создано большинство существующих методов поддерживающей терапии. Предполагаются иные холинергические эффекты, например, инициация крупномасштабной агрегации амилоида, ведущая к генерализованному нейровоспалительному процессу.

ЭТИОЛОГИЯ

- Амилоидная гипотеза (1991 год)

- Базовой причиной заболевания являются отложения бета-амилоида ($A\beta$). Ген, кодирующий белок (APP), из которого образуется бета-амилоид, расположен на 21 хромосоме. Интересным фактом в поддержку амилоидной гипотезы является то, что практически у всех доживших до 40 лет людей, страдающих синдромом Дауна обнаруживается Альцгеймер-подобная патология. К тому же $APOE4$, основной генетический фактор риска болезни Альцгеймера, приводит к избыточному накоплению амилоида в тканях мозга ещё до наступления симптомов.

ЭТИОЛОГИЯ

● Тау – гипотеза

- Согласно ей каскад нарушений запускается отклонениями в структуре тау-белка. Предположительно, нити гиперфосфорилированного тау-белка начинают объединяться между собой, образуя в итоге нейрофибрилярные клубки внутри нервных клеток. Это вызывает дезинтеграцию микротрубочек и коллапс транспортной системы внутри нейрона, приводя сначала к нарушению биохимической передачи сигналов между клетками, а затем и к гибели самих клеток.

ЭТИОЛОГИЯ

● Генетическая гипотеза

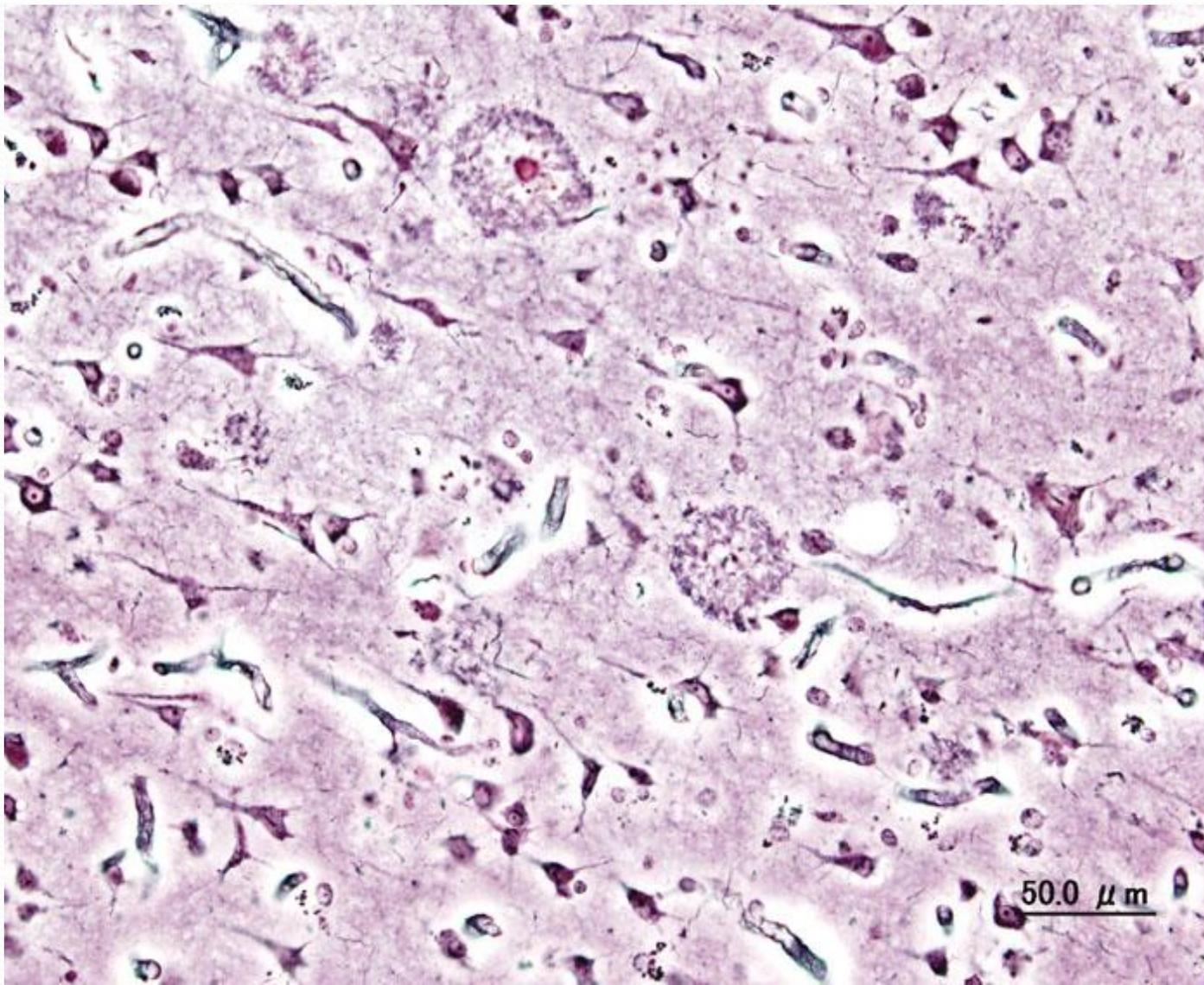
- ген, кодирующий предшественник амилоидного белка (хромосома 21)
- пресенилин-1 (хромосома 14)
- пресенилин-2 (хромосома 1)
- ген, кодирующий аполипопротеин E-4 (хромосома 19)

- (1), (2), (3) – 40-65 лет
- (4) – старше 65 лет

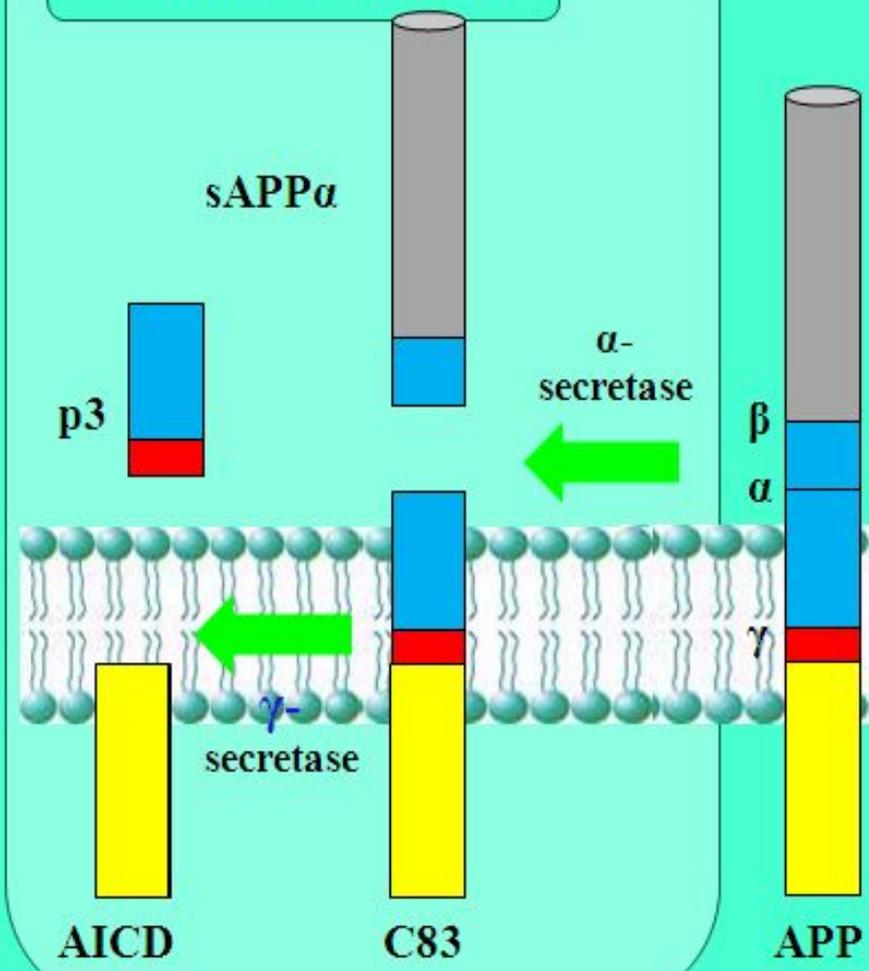
ПАТОГЕНЕЗ

- В норме предшественник амилоидного белка расщепляется α -секретазой на одинаковые по величине полипептиды (непатогенные). При генетической дефектности этого белка или дефектности ферментных систем предшественник амилоидного белка расщепляется на различные по длине фрагменты. При этом длинные фрагменты являются нерастворимыми и поэтому откладываются в паренхиме головного мозга и стенках церебральных сосудов (стадия диффузного церебрального амилоидоза) . Далее в паренхиме головного мозга происходит агрегация нерастворимых фрагментов в патологический белок - β -амилоид.

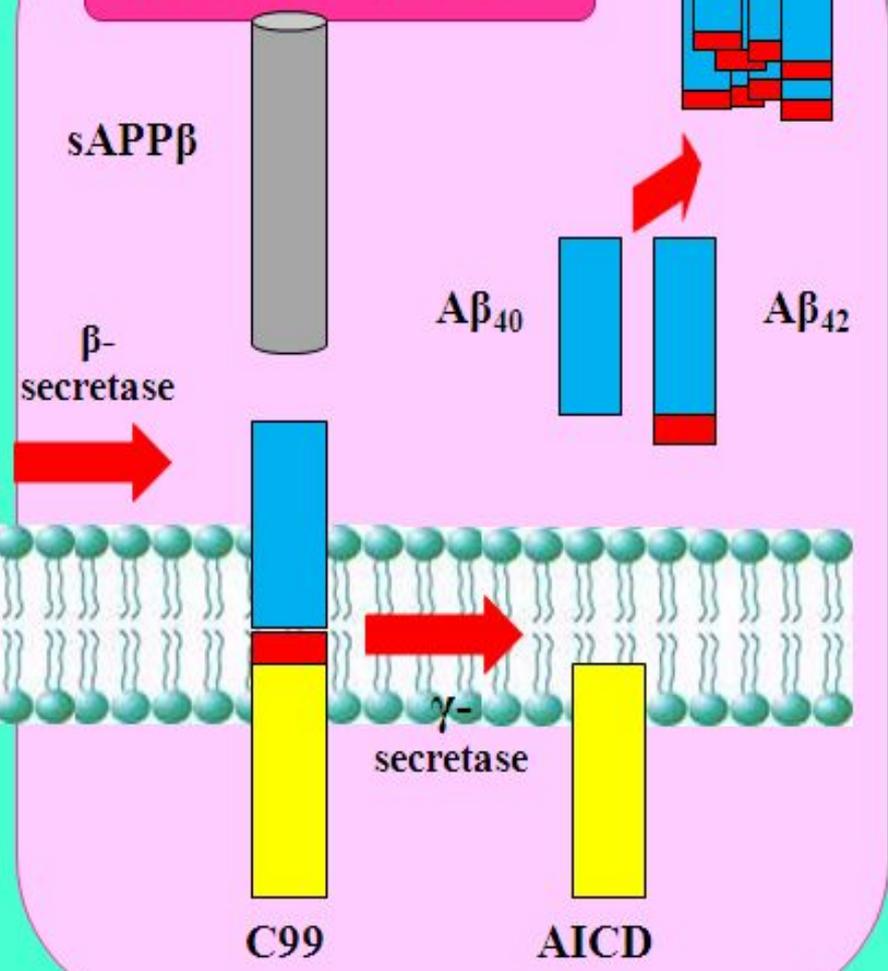
Гистологическая картина



Non-amyloid pathway



Amyloid pathway



- β -Амилоид обладает нейротоксическими свойствами. В эксперименте показано, что β -амилоид активирует тканевые медиаторы воспаления, усиливает выброс возбуждающих медиаторов, способствует повышенному образованию свободных радикалов.
- Результатом всего этого сложного каскада процессов становится повреждение и гибель нейронов. При этом в первую очередь и в наибольшей степени страдают нейроны, окружающие сенильные бляшки.

Здоровый нейрон

Стабилизация Тау-белком

Микротрубочки

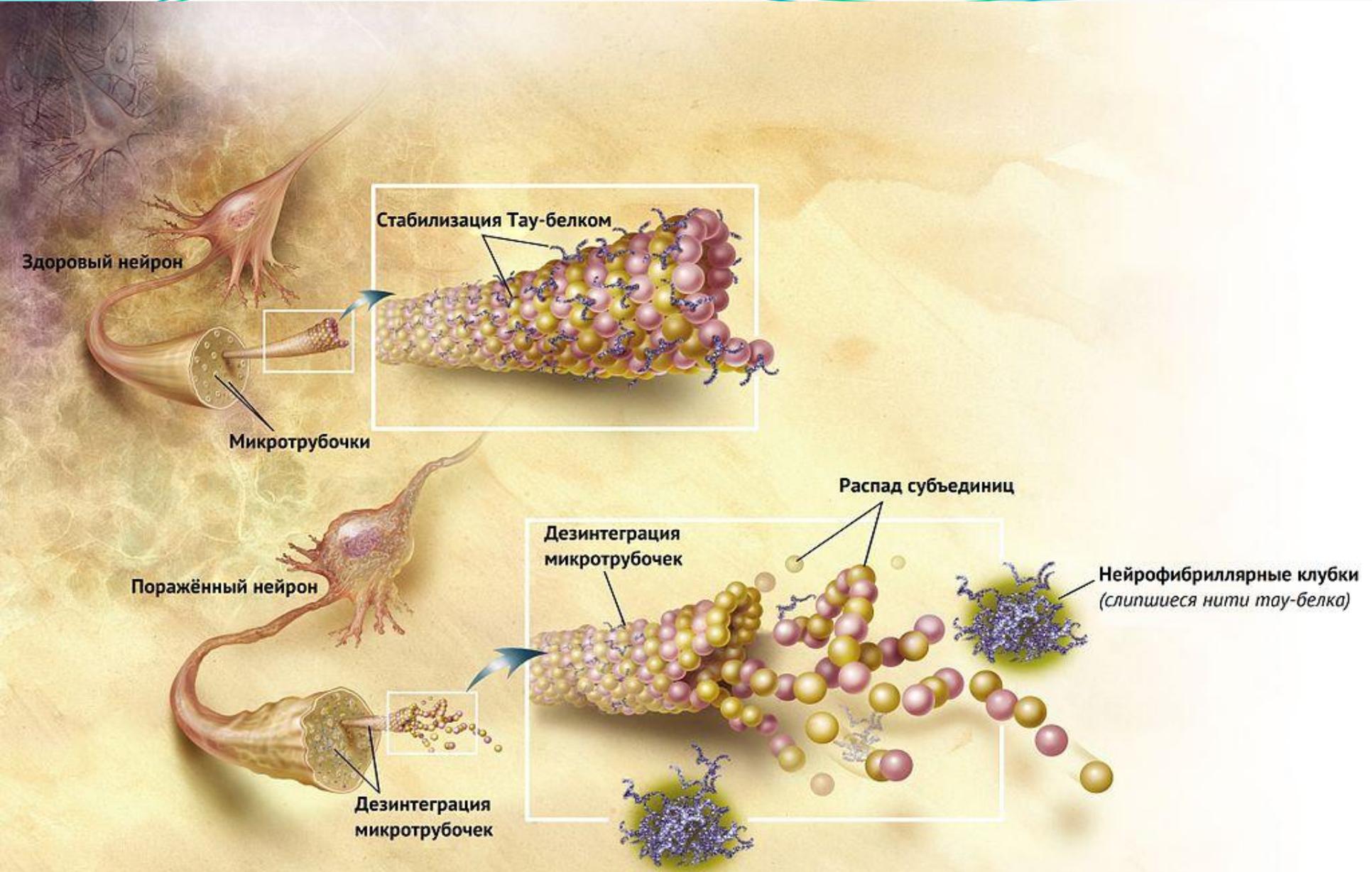
Поражённый нейрон

Дезинтеграция микротрубочек

Распад субъединиц

Дезинтеграция микротрубочек

Нейрофибриллярные клубки
(слипшиеся нити тау-белка)



- Тау-белок, наряду с несколькими другими белками, ассоциирован с микротрубочками, в частности, после фосфорилирования он их стабилизирует. При болезни Альцгеймера тау-белок подвергается избыточному фосфорилированию, из-за чего нити белка начинают связываться друг с другом, слипаться в нейрофибриллярные клубки и разрушать транспортную систему нейрона.

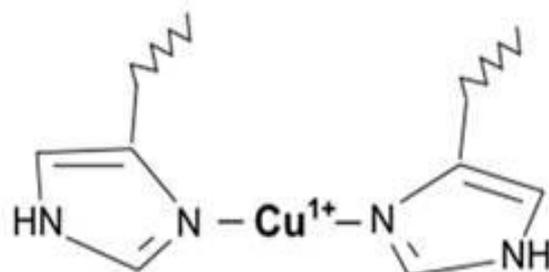
- Oxidative Changes and Possible Effects of Polymorphism of Antioxidant Enzymes in Neurodegenerative Disease

- Eva Babusikova¹, Andrea Evinova¹, Jozef Hatok¹

- Comenius University in Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Department of Medical Biochemistry, Martin, Slovakia

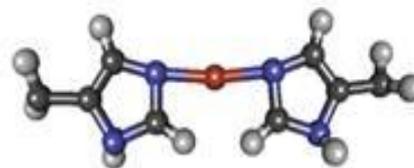
Окислительный стресс

А



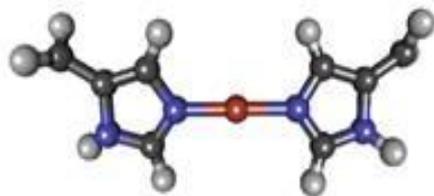
Схема

Б



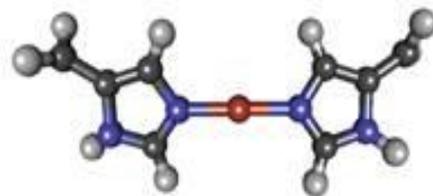
Модель M0:
Cu-N=1.98 Å
N-Cu-N=161.4°

В



Модель MM:
Cu-N=1.89 Å
N-Cu-N=179.8°

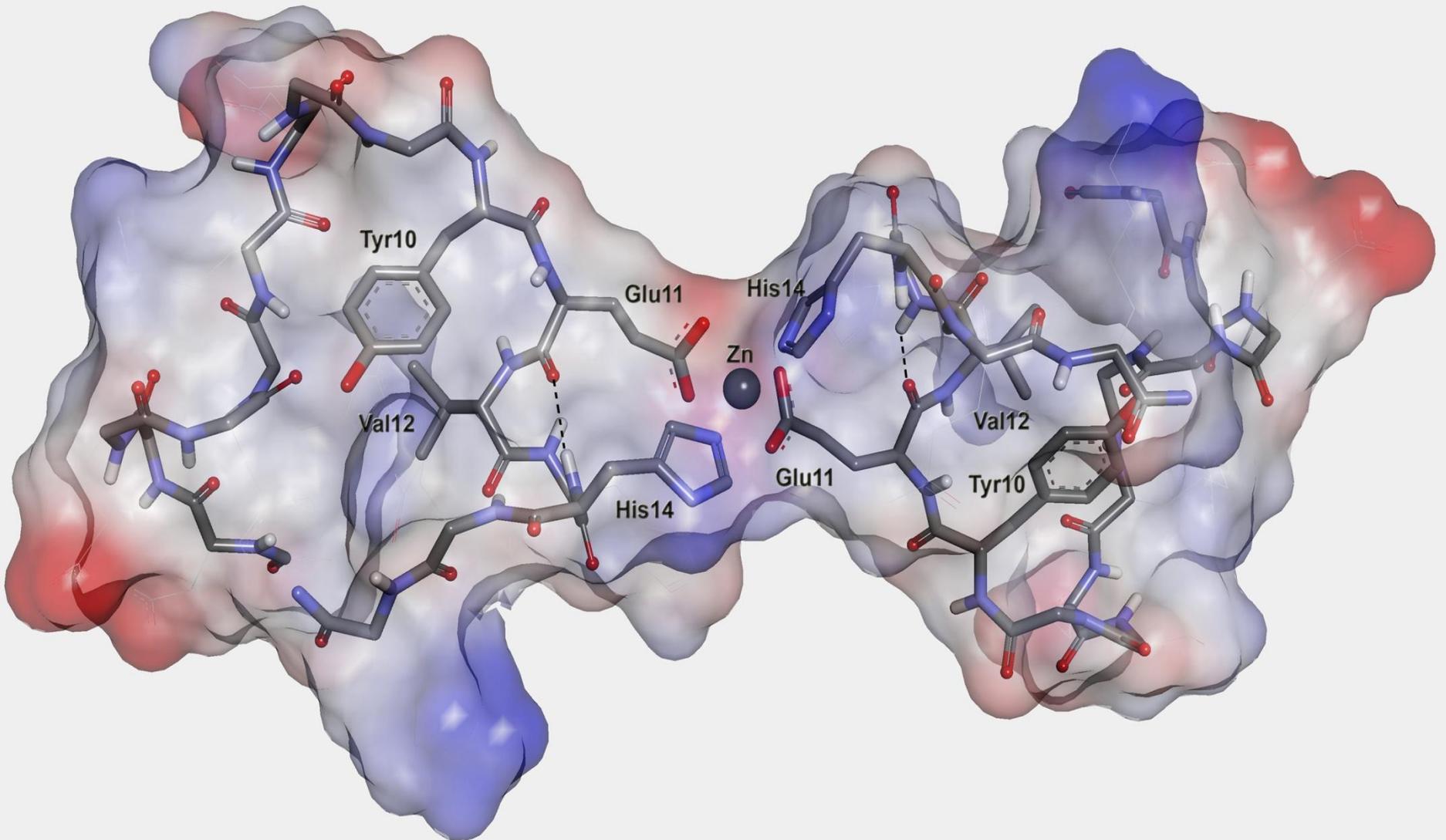
Г



Модель DFT:
Cu-N=1.87 Å
N-Cu-N=178.4°

- OXIDATIVE STRESS AND ITS EFFECT ON CELLS FUNCTIONAL ACTIVITY OF ALZHEIMER'S DISEASE ;*E.E. Dubinina, L.V. Schedrina, N.G. Neznanov, N.M. Zalutskaya, D.V. Zakharchenko*; St. Peterburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute
- Huang X, Atwood C, Moir R, Hartshorn M, Tanzi R, et al. (2004) Trace metal contamination initiates the apparent auto-aggregation, amyloidosis, and oligomerization of alzheimer's a beta peptides. *J Biol Inorg Chem* 9: 954–960.
- Atwood, C. S., Moir, R. D., Huang, X., Scarpa, R. C., Bacarra, N. M., Romano, D. M., Hartshorn, M. A., Tanzi, R. E., and Bush, A. I. (1998). Dramatic aggregation of Alzheimer Abeta by Cu(II) is induced by conditions representing physiological acidosis. *J. Biol. Chem.*

Возможный триггер?



- Изученным патогеном был изомеризованный бета-амилоидный пептид. Он по химическому составу не отличается от нормального пептида человека, но один из его аминокислотных остатков, аспарагиновая кислота, представляет собой молекулу с другим взаимным расположением атомов. Такая изомеризация протекает спонтанно, без участия ферментов, и поэтому связана с процессом старения — еще одного важного фактора развития болезни Альцгеймера.
- Коллеги из Института молекулярной биологии РАН недавно показали, что введение изомеризованного пептида трансгенным мышам быстро приводит к образованию у них амилоидных бляшек. В присутствии ионов цинка металлсвязывающий домен этого пептида агрегировал столь быстро, что образующиеся структуры просто не успевали детектировать.

- Роль зародышей патогенной агрегации играют образующиеся в самом начале патогенные димеры пептида, т.е. две молекулы пептида, скрепленные ионом цинка. Такие же димеры наблюдались и в случае нормального пептида человека, а различия для всех исследованных форм были связаны со скоростью образования димеров и их склонностью к дальнейшей агрегации.
- Основываясь на этом сходстве, исследователи разработали предполагаемый механизм контролируемой ионами цинка процедуры превращения пептида-защитника в пептид-убийцу. Ученые также надеются, что их открытие за счет точного выбора мишени поможет создавать новые лекарства, способные блокировать инициализируемую ионами цинка агрегацию бета-амилоидных пептидов.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!