

Alcheimera slimība – neuroprotekcijas un neiromodulācijas meklējumos

Dr. Anželika Gudreniece – neiroloģe, RAKUS „Gaiļezers”

Prof. Ināra Logina – neiroloģe, algoloģe, Rīgas Stradiņa universitāte, P. Stradiņa KUS

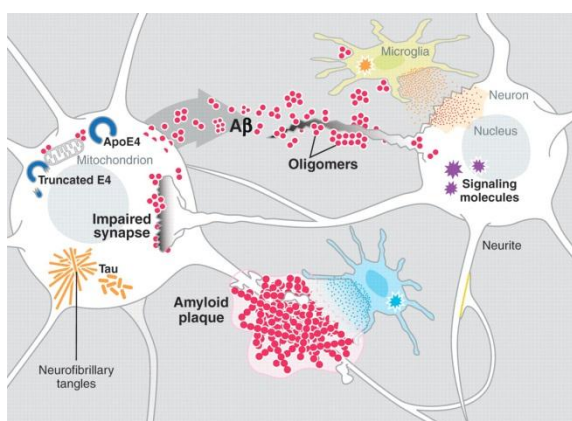
Ievads

Alcheimera slimība (*Alzheimer's disease* – AD) ir viena no biežākajām neurodeģeneratīvajām slimībām un visbiežākā senilās demences forma [1,2]. **Neurodeģenerācija** ir progresējoša neironu un to izaugumu (aksonu, dendrītu, sinapšu) bojāeja ar atbilstoši progresējošu to disfunkciju [3]. Visā pasaulē ar AD slimo vairāk kā 20 miljonu cilvēku [4], tās prevalence ar vecumu pieaug [1]. Tiek lēsts, ka nākošo 35 gadu laikā cilvēku skaits, kurus skārusi demence, vairāk kā dubultosies – 2050. gadā pasaulē varētu būt vairāk kā 130 miljoni [5].

Vadošā AD izpausme ir progresējošs atmiņas zudums, agrīni to raksturo tikai īslaicīgas atmiņas traucējumi. Slimībai progresējot, pacientiem rodas orientēšanās grūtības, parādās verbālas komunikācijas traucējumi, aritmētisku darbību veikšanas grūtības un jaunās informācijas apgūšanas problēmas [1,2], sarežģījumi ikdienas aktivitāšu veikšanā, sociālā izolēšanās, spriestpējas mazināšanās un traucēta cēloņsakarību izpratne [2]. AD attīstās multiplu riska faktoru rezultātā, kur nozīmīgākais ir vecums, taču 3-5% gadījumos slimībai ir ģenētisks raksturs [1,2].

AD raksturīga ekstracelulāro amiloīda plātnīšu (jeb senīlo plātnīšu) un intracelulāro neurofibrillu veidošanās [2,6,7], (1.zīmējums) taču **patoģenēzē** nozīmīgi ir arī daudzi citi savstarpēji saistīti mehānismi (2.zīmējums).

1.zīmējums. Ekstracelulārās amiloīda plātnītes un intracelulārās neurofibrillas Alcheimera slimības gadījumā (pēc [8])



2.zīmējums. Alzheimeras slimības patoģenēzes shematisks attēlojums pēc *Sanjay W Pimplikarvai* [9]

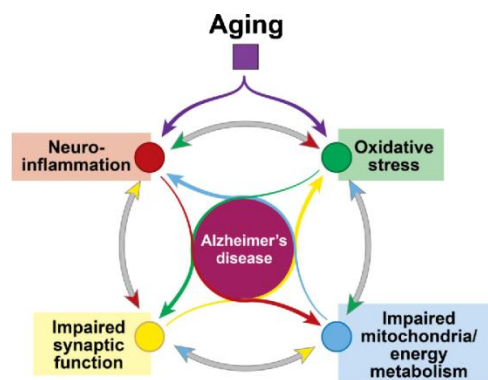


Fig. 1 An alternative view of AD pathogenesis. Unlike the Amyloid

Neskatoties uz to, ka zināšanas un izpratne par neurodeģeneratīvajām slimībām aizvien pieaug, joprojām saglabājas **milzīga plaisa starp to bioloģiju jeb patoģenēzes izpratni un ārstēšanu**, un vēl joprojām nevienai nav droši pierādīta slimības modificējoša terapija [2,3,10].

Patlaban **tikai divas medikamentu grupas** ir *European Medicines Agency* apstiprinātas AD ārstēšanai, proti, **acetilholīnesterāzes inhibitori** un **NMDA receptoru antagonisti** [1,2], taču šie preparāti nodrošina galvenokārt īslaicīgu simptomātisku uzlabošanos un neapstādina procesus, kas noved pie neironu nāves, nepasargājot no slimības progresēšanas [1,10,11]. Kopš 2003. gada **nav apstiprināta neviena jauna AD ārstēšanas vai protekcijas metode** [10,12]. Pēdējās dekādes laikā, neskatoties uz vairākiem radītiem cerīgiem slimību modificējošiem savienojumiem – neviens nepierādīja savu efektivitāti trešās fāzes klīniskajos pētījumos.

Slimību modificējošā terapija (SMT) ir vērsta uz secīgu iejaukšanos patoģenēzes mehānismos, kura radītu ilglaicīgas pozitīvas pārmaiņas AD klīniskajā attīstībā, ietekmējot zināmos slimības patofizioloģiskos procesus [3,6,11] – amiloīda toksicitāti, *tau*-atkarīgo citopātiju, membrānas integritātes traucējumus [11], mikroglijas aktivāciju [6], oksidāciju, apoptozi, mitohondriālo disfunkciju [7,11], sinapšu un neironu zudumu noteiktos galvas smadzeņu reģionos [7,10,11] (galvas smadzeņu garozā, hipokampā, pusložu bazālajā rostrālajā jeb priekšējā daļā - *nc.accumbens* un citos pamatnes kodolos), neiroiekaisumu [10], demielinizāciju un, iespējams, arī citus procesus, kurus vēl jāatklāj [11]. **Slimību modifikācijai ir sinerģija ar jēdzienu "neuroprotekcija"**, un nozīmē labvēlīgi ietekmēt slimības norisi, lai radītu ilgstošu klīnisku efektu, novēršot slimības sākumu vai simptomu pasliktināšanos. Neuroprotekcija var būt primāra, ja iedarbības mehānisms vērsts tieši uz neironu (piemēram, mitohondriālie aģenti) vai sekundāra – ietekmējot procesus, kas sekundāri noved pie šūnu bojāejas (piemēram, iekaisums) [11]. SMT sevī ietver gan farmakoloģiskos aģentus, gan ierīces un/vai ne-farmakoloģiskas aktivitātes un pieejas kā vingrinājumi vai apmācība [2,11,13].

Tālāk izskatīsim pašreiz zināmās hipotēzes un pieejas AD patoģenēzes un klīnisko simptomu ietekmēšanai.

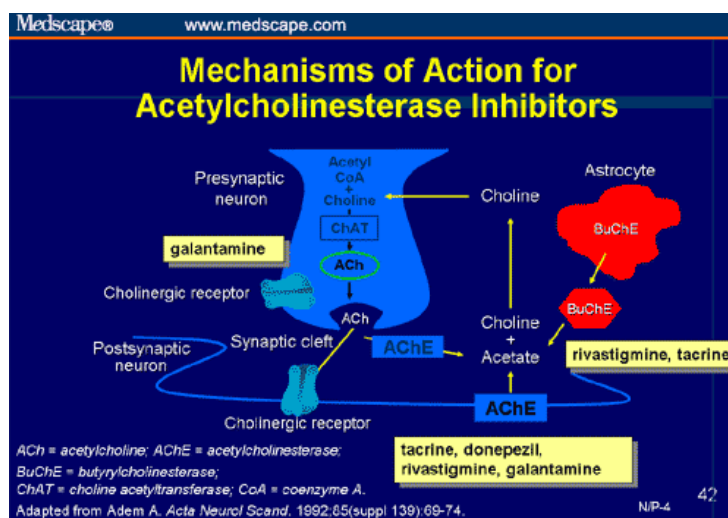
Holīnērgiskā hipotēze

Vairāk kā 30 gadu garumā AD ārstēšana balstīta uz nepietiekošo holīnērgisko neurotransmiteru aizvietošanu, jo atbilstoši šai „holīnērgiskai hipotēzei” to izsauc tieši neironu deģenerācija [1,14,15]. Aprakstīts arī progresējošs nikotīnērgisko receptoru zudums slimības gaitā [1,14].

Holīnērgiskās transmisijas veicināšanu bija mēģināts panākt, paaugstinot acetilholīna (ACh) sintēzi, pastiprinot presinaptiskā ACh atbrīvošanos vai stimulējot holīnērgisko postsinaptiskās membrānas muskarīn- un nikotīnreceptorus. Iegūtie rezultāti norādīja, ka tas nav lietderīgi sakarā ar efektivitātes trūkumu un nepieņemamām blaknēm [1]. Vienīgā efektīvā un pieņemamā izrādījies holīnērgiskā terapija, kas reducē ACh šķelšanu sinaptiskajā spraugā ar holīnesterāzes inhibītoru palīdzību.

Acetilholīnesterāzes inhibītori (AChEI) atgriezeniski bloķē enzīmu acetilholīnēsterāzi (AChE) sinaptiskajā spraugā, līdz ar to ACh ilgāk netiek sašķelts līdz holīnam un acetilskābei, tādā veidā palielinot ACh koncentrāciju un pagarinot tā ietekmes ilgumu uz postsinaptiskās membrānas receptoriem un veicinot neurotransmisiju [1] (3.zīmējums). Pirmais no AChEI, ko pielietoja AD ārstēšanā bija *Tacrine* [15]. Līdz šim tikai trīs AChEI ir apstiprināti **viegļas un vidēji izteiktas AD formu ārstēšanā** starptautisko vadlīniju jeb *EB* (uz pierādījumiem balstītas medicīnas) līmenī – *Donepezili hydrochloridum*, *Rivastigmini*, *Galantamini hydrochloridum* [1,15] (1.tabula). *Ipidacrine hydrochloridum* ir bijušajā Padomju Savienībā sintezēts un Latvijā ražots atgriezenisks AChEI, kuram viena no reģistrētajām lietošanas indikācijām ir arī dažādas izcelsmes atmiņas traucējumu (Alcheimera slimības un citu vēlinu vecuma demences formu) ārstēšana, taču tas nav iekļauts starptautiskajās vadlīnijās un rekomendācijās [16,17].

3.zīmējums. Acetilholīnesterāzes inhibītori un to darbības mehānisms



Eiropas Neuroloģisko Biedrību Federācijas (*European Federation of Neurological Societies – EFNS*) 2010. gada vadlīnijas norāda, ka AChEI piemīt pozitīvs efekts uz kognitīvām funkcijām un vispārējo

iznākumu pacientiem ar mērenu un vidēji izteiktu, arī ne-kognitīviem uzvedības un psihiatriskiem simptomiem visu AD formu gadījumā (I klase, A līmenis). Ja slimniekam nav terapeitiska efekta no viena AChEI preparāta vai to nepanes, preparātus var arī mainīt [18].

Devas atkarīgas [15] AChEI blaknes saistītas ar gan ar centrālās jeb CNS holīnērgiskās sistēmas stimulāciju – slikta dūša, vemšana, diareja un miega traucējumi, gan ar perifēru holīnērgisku aktivitāti – muskuļu krampji, vājums, bradikardija, urīna nesaturēšana [1,15]. Blaknes var reducēt, devu kāpinot lēnām un preparātu uzņemot ēdienreizē.

1.tabula. Acetilholīnesterāzes inhibitoru raksturojums demences terapijai [1,15-17,19-22]

Nosaukums	Darbības mehānisms	Lietošanas pamatojums	Forma	Diennakts devas : sākuma – optimālā, lietošanas reizes dn	Titrēšana
<i>Donepezili hydrochloridum</i>	Reversibls selektīvs AChEI	EFNS vadlīnijās apstiprināts (2010); reģistrēta indikācija AD	Tabletes, 10 mg	5 mg – 10 mg, 1 reizi dienā	1 mēnesis
<i>Rivastigminum</i>	Reversibls neselektīvs AChE un butirilholīnesterāzes inhibītors	EFNS vadlīnijās apstiprināts (2010); reģistrēta indikācija AD	Kapsulas 1,5; 3; 4,5 un 6 mg Transdermālās sistēmas 4,6; 9.5; 13.3 mg/dn perorālais šķidrums 2 mg/ml	1,5 mg – 6 mg, 2 reizēs dienā perorāli; TDS- 4,6 mg/24 st līdz 13,3 mg/ 24 st	4 mēneši 6 mēn - TDS
<i>Galantamini hydrochloridum</i>	Reversibls selektīvs AChEI	EFNS vadlīnijās apstiprināts (2010); reģistrēta indikācija AD	Tabletes 8, 16, 24 mg	8 mg- 24 mg, 1-2 reizes dienā	3 mēneši
<i>Ipidacrine hydrochloridum</i>	Reversibls neselektīvs AChE	Latvijā reģistrēta indikācija : dažādas izcelsmes atmiņas traucējumi (AD un citas vēlīna vecuma demences formas)	Tabletes 20 mg	20 mg, piemēro individuāli, līdz 200 mg dienā; 2-3 reizes dienā	Nav norādīts

Butirilholīnesterāzes inhibītori – Ir mēģinājumi pārslēgties no AChE kā iedarbības objekta uz butirilholīnesterāzi (BuChE), jo ir novērojumi, ka tai ir lielāka loma AD progresēšanā. Ir centieni izstrādāt neiroprotektīvos hibrīdus, kas spēj vienlaicīgi modulēt vairākus AD patobioloģiskos parametrus – inhibēt AChE un mazināt neironālu apoptozi; selektīvi nomākt BuChE, papildus radot anti-oksidatīvo efektu [15,23].

Joprojām turpinās **jaunu enzīmu inhibitoru** meklējumi, tā no *Amaryllidaceae* sugas izdalītiem alkaloīdiem iegūts potenciāls efekts AD ārstēšanā [24]. Ir sintezēti vairāki 1,2,3-triazola derivāti ar duālu darbību – kā AChEI un neiroprotektori, kur daži savā darbībā ir pārāki par AChEI un BuChE *in vitro*. [25]. Ir sintezēti 22 jauni genipīna derivāti [26] – ligustazīnu saturošiem derivātiem ir izteiktākas saistīšanās spējas ar AChE kā *Donepezili hydrochloridum* [26,27].

NMDA receptoru antagonisti

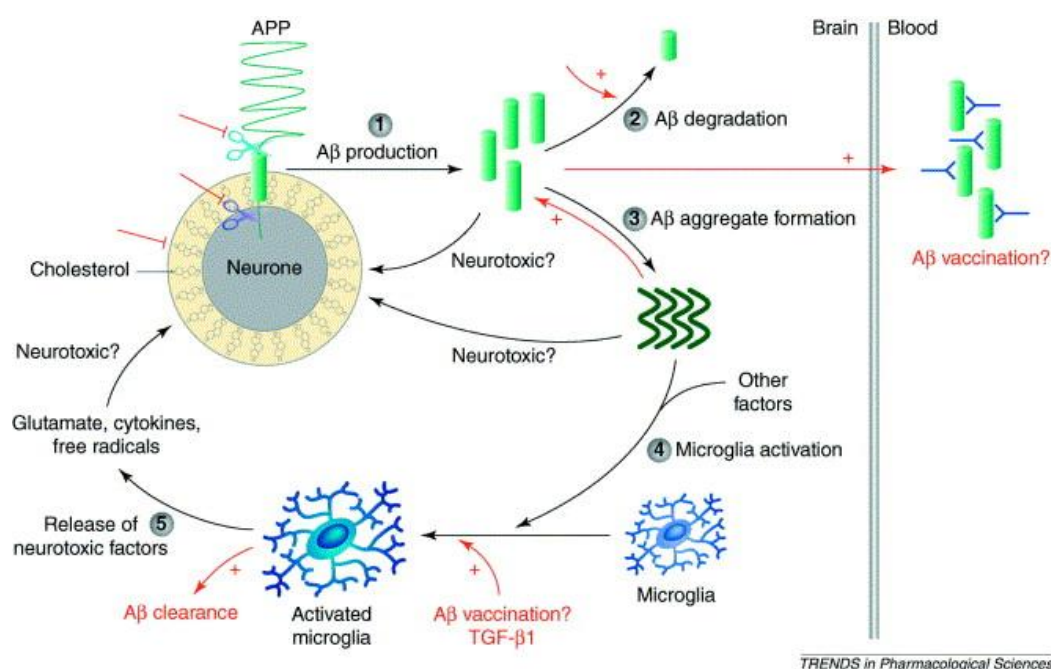
Lādiņatkarīgs **N-metil-D-aspartāta receptoru antagonists** ir *Memantini hydrochloridum*, kam EFNS 2010. gada vadlīnijās norādīta ticama pozitīva ietekme kognitīvām funkcijām visās AD smaguma pakāpēs un reģistrētā indikācija **vidēji izteikta un izteikta AD** (I klase, A līmenis) [18]. Metaanalīzē konstatēts neliels, bet statistiski ticams pozitīvs efekts no *Memantini hydrochloridum* un AChEI kombinētās terapijas salīdzinājumā ar AChEI monoterapiju attiecībā uz uzvedības traucējumiem, kognitīvām, globālām un uzvedības funkcijām un vispārējo klīnisko efektu, bez norādēm par lielāku varbūtību blakņu attīstībai [1,2,28,29]. Slimniekiem ar izteiktu kognitīvo deficītu konstatē arī pozitīvu medikamenta ietekmi uz murgu idejām, uzbudināmību, aizkaitināmību un agresiju (II klase, B līmenis) [18]. Reģistrēts un pieejams 10 un 20 mg tablešu veidā, ko lieto 1 reizi dienā. Optimālā dienas deva ir 20 mg dienā. Lai samazinātu nevēlamo blakusparādību risku (nieru un aknu darbības traucējumi), uzturošo devu sasniedz, titrējot un palielinot devu par 5 mg nedēļā pirmo 3 nedēļu laikā. Iesaka piesardzīgi nozīmēt slimniekiem ar nieru mazspēju un epilepsiju [1].

Amiloīda hipotēze – vakcinācija

Pret beta-amiloīdu Aβ– AD patoģenēzes atslēgas faktoru vērsta terapija ir svarīga prevencijas un ārstēšanas procesā [30]. Par **imūnterapiju kā AD ārstēšanas iespēju** sāka runāt vēl 1999. gadā, kad pirmoreiz pielietoja **Aβ vakcīnu**. Pētījumi šajā virzienā turpinās (4.zīmējums). Dzīvnieku pētījumos vakcīna izteikti efektīvi samazināja Aβ izgulsnēšanos un ekstracelulāro amiloīda plāksnīšu veidošanos, kas bija pamatā kognitīvo funkciju uzlabošanās. Multicentru randomizēts, placebo kontrolēts, dubultakls pētījums tika uzsākts 2001. gadā – II fāzes klīniskajā pētījumā ar 300 pacientiem izmantoja aktīvu imunizāciju ar Aβ42 kopā ar adjuvantu. Taču preklīniskajā fāzē vakcīnai novērotas smagas blaknes, ieskaitot septisku meningoencefalītu, kā dēļ pētījumu apturēja [1,31]. Pastāv sakarība starp Aβ42 imūnatbildi, plātnīšu eliminācijas pakāpi un ilgtermiņa klīnisko iznākumu [32]. Ir konstatēts, ka pētījumu pacientiem pēc imunizācijas autopsijās kopējs Aβ daudzums bija zemāks nekā placebo grupai. Taču ar amiloīda plātnīšu elimināciju nepietiek, lai apturētu progresējošu neironālu zudumu, jo netika iegūti pierādījumi par dzīvildzes pieaugumu vai ka pagarinātos laiks līdz slimība ieiet smagajā stadijā [1].

Pirmā otrās paaudzes vakcīna bija CAD106, kura testēta AD pacientiem – vakcīna saturēja multiplas Aβ1-6 peptīda kopijas, kas atvasinātas no B šūnu epitopu N-termināla. Pelēm ar APP gēnu vakcīna reducēja Aβ deponēšanos galvas smadzenēs. Pirmās fāzes divos dubultaklos, placebo kontrolētajos pētījumos netika fiksēti meningoencefalīta gadījumi [1].

4.zīmējums. Amiloīda hipotēzes modelis – vakcinācijas iedarbības mērķi (pēc [33])



Amiloīda hipotēze –pasīvā imunizācija

Alternatīvs veids kā izvairīties no nevēlamā T šūnu inducētā iekaisuma pēc vakcinācijas ar Aβ vakcīnu, kas var būt par iemeslu blakus parādību attīstībai, ir pasīvā imunizācija ar antigēniem. Pirmo reizi cilvēku **monoklonālā anti-Aβ antivielā** *Bapineuzumab* testēta otrās fāzes 18 mēnešus ilgajā pētījumā, sevi pierādot kā drošu un labi panesamu [1,34].

Monoklonālā antivielā *Solanezumab* saistās pie Aβ centrālā reģiona, eliminējot to no asinīm un cerebrospinalā šķidrums un neizraisot arī nopietnas blaknes [1], tomēr turpmākajos lielajos klīniskajos pētījumos pacientiem ar vieglu AD *Solanezumab* slimību modificējošā ietekme neapstiprinājās [3,4].

Pasīvā imunizācija ir drošāka par aktīvo imunizāciju; līdz šim nav ziņojumu par encefalīta gadījumiem. Biežākās blaknes ir smadzeņu mikrohemorāģijas un vazogēnā tūska. Visu augstāk minēto antivienu pamatā ir imūnglobulīna IgG1, kas spēj aktivēt mikrogliju. *Crenezumab* piemīt IgG4 uzbūve, kam raksturīga vājāka saistīšanās ar šūnas virsmas receptoriem, tādējādi radot mazāku mikroglijas aktivāciju. Toties *Crenezumab* spējīgs saistīties pie visām Aβ formām, ieskaitot toksiskos oligomērus [1].

Tomēr ir zinātnieki, kuri amiloīda hipotēzi uzskata par novecojušu tās vienkāršības dēļ [4].

Ne-amiloīdā stratēģija

Ne-amiloīdais ceļš ir alternatīva pieeja kā varētu pasargāt no A β peptīda agregācijas un plātnišu formēšanās AD gadījumā bez tiešas iedarbības uz A β . **Amiloīda prekursora proteīns (APP)** tiek proteolītiski sašķelts ar β -seketāzi un γ -seketāzi un veidojas toksisks beta-amiloīds A β . Šķīstošais proteīns sAPP α samazina glutamāta excitotoksicitāti, kas ir viens no smadzeņu šūnu apoptozes pamatmehānismiem, ietekmējot neirona šūnas membrānas kalcija un kālija jonu kanālu aktivitāti. Tāpat sAPP α samazina A β agregāciju caur limfocītu nodrošinātiem imūnaizsardzības mehānismiem – reducē koagulācijas faktorus un uzlabo citokīnu atbrīvošanos no aktivētiem astrocītiem un mikroglijas. Papildus, sAPP α mimokrē epidermāla augšanas faktora funkcijas, kas veicina neironālu proliferāciju un pasargā no AD [30].

Anti-tau stratēģija

Tau ir citoplazmatisks proteīns, kas saistās ar tubulīnu tā polimerizācijas laikā, tādējādi stabilizējot nervu šūnas mikrotubulus. Alzheimer slimības gadījumā proteīnkināžu pārmērīgas aktivitātes dēļ *tau* fosforilējas pastiprināti, novedot pie agregātu (neirofibrillāro plātnišu) veidošanās, kuri neironiem ir toksiski. Viens no terapeitiskiem ceļiem ir tēmēts uz ***tau*-fosforilēšanas kināžu (glikogēnsintāzes kināzes-3 un p70-S6-kināzes) inaktivāciju**. Glikogēnsintāzes kināzi-3 inhibējošs efekts pierādīts *Lithium* un *Valproate* [1]. Taču pēc EFNS vadlīnijām *Valproate* nozīmēšana agresijas korekcijai nav pamatota (II klase) [18]. Vairāki glikogēnsintāzes kināzes-3 inhibītori ir izstrādes stadijā, proti, NP-031112 (NP-12) ir hiazolidindiona atvasināts savienojums, kas spēj inducēt neiroprotekciju, samazinot pro-iekaisīgo citokīnu producēšanos un astrocītu un mikroglijas aktivāciju peļu modeļos. Galīgu rezultātu no cilvēku pētījumiem vēl nav [1,35,36].

Otrs terapeitiskais anti-*tau* ceļš ir vērsts uz savienojumiem, kas **bloķē *tau* agregāciju un/vai veicina agregātu noārdīšanu**. *Methylthioninium chloride* jeb Metilēnzilais traucē *tau* agregāciju, iedarbojoties uz tā fragmentiem. Otrās fāzes placebo kontrolētajos pētījumos preparāts uzrādīja efektivitāti AD progresijas aizkavēšanā 80% gadījumos, salīdzinot ar placebo [1].

Danuvetide ir astoņu aminoskābju peptīdu fragments, kas nomāc *tau* hiperfosforilāciju, un otrās fāzes randomizētos, placebo kontrolētos pacientu pētījumos tas sevi parādīja kā drošu un labi panesamu preparātu ar pozitīvu ietekmi uz kognitīvajām funkcijām [1,37].

Nicotinamide ir bioloģiski aktīva vitamīna B₃ forma un koenzīma NAD⁺ prekursors. Peļu modeļos šis savienojums spēj reducēt fosforilētā *tau* Thr231 koncentrāciju galvas smadzenēs [38].

Enantiomēru stratēģija

Interesants AD terapijas pētījumu virziens ir enantomēru pielietojums. Enantomērs ķīmijā tiek saukts arī par optisku izomēru – viens no diviem stereoizomēriem jeb vienas molekulas spoguļattēls. Tas ir **medikaments ar tādu pašu ķīmisku formulu, bet atomu izvietojums tā 3-D struktūrā ir atšķirīgs** – alternatīvs stereoizomēra variants. Līdz ar to tiem piemīt atšķirīga farmakokinētika, atšķirīgs metabolisms un darbības veids [13,39]. Šie pētījumi pamatā veikti AD dzīvnieku modeļos, taču transgēnie dzīvnieki pilnībā neatbilst cilvēku slimības modeļiem, jo dzīvnieku modeļos mutācijas rezultātā notiek pārmērīga proteīnu sintēze, kas faktiski novērota tikai nelielam slimnieku daudzumam. Ja pielietoto „asimetrisko” preparātu darbības mehānisms ir specifisks (enzīma inhibīcija, mijiedarbība ar receptori) – izredzes, ka enantiomēriem būs līdzīga ietekme *in vivo*, ir mazas. Nākošā problēma ir transgēno AD dzīvnieku modeļos iegūto datu validēšanā klīniskajā praksē.

Pētītie enantiomēri ar ietekmi uz AD patoģenēzi ir *Verapamili hydrochloridum*, *Ibuprofenum*, *Citalopramum* un *Thalidomide* [13].

Verapamili hydrochloridum – kalcija kanāla blokators, par kura potenciālu AD gaitas ietekmē sāka runāt pirms 18 gadiem. Preparāts spēj uzlabot kognitīvās un ne-kognitīvās spējas, līdz ar to ir iespējams testēt *levo* un *dextro Verapamili hydrochloridum* molekulas AD modeļos [13].

Ibuprofenum – pretiekaisuma medikamenti tiek vērtēti visai kontraversīvi attiecībā uz to spēju koriģēt atmiņas traucējumus AD pacientiem. *Ibuprofenum* nomāca Aβ plātnišu patoloģisko veidošanos Tg2576 peļu AD modeļos, bet neuzlaboja deficītu 5XFAD peļu AD modeļos [13]. Nesteroidālie pretiekaisuma līdzekļi tiek uzskatīti par protektīvo aģentu primāras AD profilaksē, tomēr nav pierādījies, ka tie pasargātu mēreno kognitīvo traucējumu konversiju par Alcheimera slimību (A klase) [18].

Citalopramum – jaukts enantomērs, S-enantomērs (kreisais) ir labāks anksiolītiskā un antidepresīvā efekta nodrošināšanai [13].

Thalidomide – leprostātisks un citostātisks līdzeklis [13], kas faktiski ir TNF-α inhibītors ar spēju uzlabot kognitīvo jomu un ar anti-Aβ īpašībām peļu modeļos. APP23 un 3xTg-AD pelēm *Thalidomide* ticami samazināja mikroglijas aktivāciju; BACE1 līmeni un aktivitāti; Aβ kvantumu un plātnišu formēšanos; kā arī *tau* fosforilēšanos [6]. Taču vēsturiski šis preparāts ir sedatīvs līdzeklis un zināmas šī preparāta plašas un neadekvātas lietošanas sekas grūtniecēm ar augļa iedzimtu defektu attīstību.

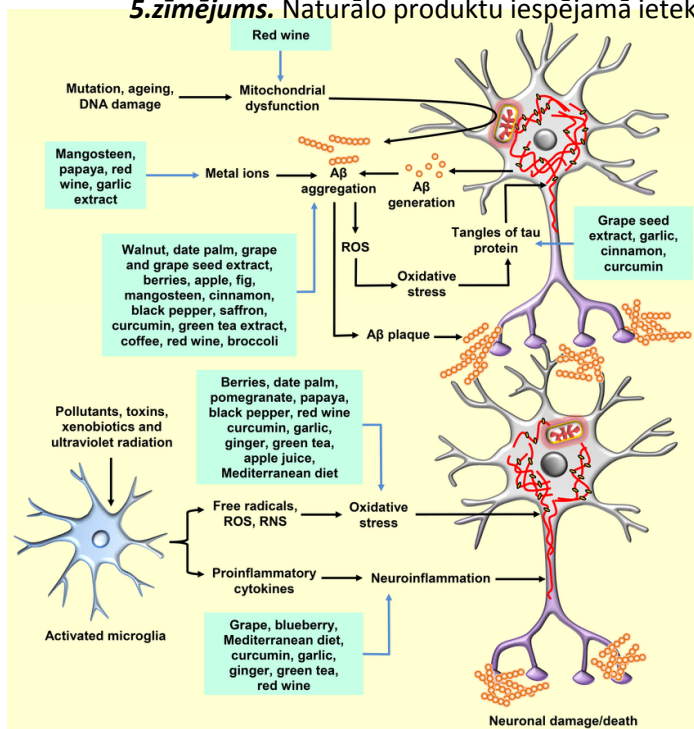
Uztura jeb katehīnu stratēģija

Šie pētījumi un atklājumi daudziem šķiet ļoti interesanti un perspektīvi, jo zināmā mērā balstās uz t.s. "zaļo" domāšanu. **Substancēm ar anti-oksidantu īpašībām novērota neirotektīvā ietekme**, tāpēc tās var būt potenciālās vielas cīņā ar AD. Šāda ietekme varētu būt uztura bagātinātājiem, kas sastāv no augu atvasinātiem **polifenoliem**. *In vitro* katehīni veiksmīgi aizkavē A β fibrillu veidošanos no prekursoru peptīdiem (A β_{1-40} vai A β_{1-42}) [13].

Flavonoīdiem bagāts uzturs (zaļā tēja, mellenes un kakao) pozitīvi ietekmē kognitīvo sfēru, kā arī nomāc Alzheimerā tipa slimību attīstību un dzīvnieku modeļos reducē kognitīvo deficītu. Flavonoīdi un to metabolīti tieši ietekmē mērķa šūnas un molekulas – palielinot neirotektīvo un neiromodulatoro proteīnu ekspresiju; palielinos neironu skaitu un to savstarpējo saikni; pozitīvi ietekmējot vaskulāro sistēmu, iniciējot neuroģenēzi hipokampā; reducējot neironu apoptozi, pasargājot no oksidatīvā stresa un neuroiekaisuma un/vai izjaucot A β agregāciju, kavējot APP darbību [40].

D vitamīna deficītam arī ir nozīme AD attīstībā [41,42]. D₃ vitamīns ticami uzlabo telpisko atmiņu un atmiņu kopumā, mazina oksidatīvo stresu, mitohondriju disfunkciju un uzlabo holīnērgiskās funkcijas; reducē neuroiekaisumu hipokampā un neironu zudumu smadzeņu garozā [42]. Pacientiem ar AD ir statistiski ticami zemāks **α - un β -karotīna, luteīna, vitamīnu A, C un E, un urīnskābes līmenis plazmā** [43]. Mandeles, lazdurieksti un valrieksti satur mikroelementus un fitoķīmikālijas, kuras labvēlīgi ietekmē vairākus AD patoģenētiskos ceļus un neuroģenēzi. Lazdurieksti spēj kavēt smadzeņu atrofiju [44]. Principiāla shēma, kā uztura sastāvdaļas varētu ietekmēt AD patoģenēzi, atainota 5.zīmējumā

5.zīmējums. Naturālo produktu iespējamā ietekme uz AD patoģenēzi (pēc [45])



Neiroģenēzes stratēģija

Viena no jaunākajām pieejām, kas palīdz atklāt AD potenciālās zāles, ir neiroģenēzes veicināšana. Tā kā AD gadījumā neironu zudums ir neatgriezenisks, kā alternatīvs variants neironu skaita saglabāšanai ir tādu savienojumu atklāšana, kas stimulētu **endogēnu nervu cilmes šūnu proliferāciju** vecāka gadagājuma indivīdiem. Izmantojot cilvēka embrionālo cilmes šūnu neirālo prekursoru šūnas kā pamatu, būtu iespējams adaptēt AD zāles, kuras vienlaicīgi ir neiroģenēzi veicinošas, neiroprotektīvas un uzlabotu atmiņu. Uz doto brīdi ir identificētas vairākas **neiroprotektīvās molekulas, ieskaitot kurkumīna sintētisko derivātu J147**, kurš sekmē atmiņas procesus veseliem grauzējiem, pasargājot no sinaptisko proteīnu zuduma, kognitīvo funkciju nomākuma un uzlabo telpisko atmiņu; J147 spēj arī reducēt smagu kognitīvo deficītu, iedarbojot to ļoti vecām AD pelēm. Ir sintezēts J147 sintētisks derivāts CAD-031, kas testēts uz AD pelēm un ir uzrādījis vēlamās ķīmiskās un farmakoloģiskās īpašības, kā arī spējis veicināt atmiņas funkcijas un stimulēja nervu šūnu priekšteču proliferāciju pelēm [46].

Mūsdienās kurkumīns tiek intensīvi pētīts kā cerīgs terapeitisks aģents postišēmiskai neurodeģenerācijai ar Alzheimeras slimības fenotipu. Pierādījumi liecina, ka grauzējiem kurkumīns iedarbojas neiroprotektīvi ar anti-apoptozes darbību uz postišēmisku iznākumu un uzvedības deficītu. Kurkumīns samazina arī hematoencefālās barjeras permeabilitāti un reducē smadzeņu tūsku. Tam piemīt arī anti-amiloīda, anti-*tau* proteīna hiperfosforilācija, anti-oksidatīvā un pretiekaisuma darbība [47].

Metabolisma stratēģija

AD pacientu galvas smadzenēs ir **reducēta glikozes utilizācija un traucēts oksidatīvs metabolisms**. Metabolisma nomākums korelē ar demences smagumu. Insulīna signālu vadīšanas traucējumi, glikozes vielmaiņas disfunkcija un pavājināta enerģijas ražošana sekmē Aβ deponēšanos un *tau* hiperfosforilāciju – norādot, ka insulīna receptoru izmaiņas var spēlēt būtisku lomu sporādiskas AD attīstībā [7].

Meldonium – organismā esošā gamma butirotetaīna struktūranalogs. Tā darbības pamatā ir pozitīva ietekme uz **organisma enerģētisko vielmaiņu** un daudzi citi efekti sirds-asinsvadu un nervu sistēmā, proti, tiek atjaunots O₂ piegādes un patēriņa procesu līdzsvars šūnās; aktivizēti vielmaiņas procesi, kas enerģijas ražošanai prasa mazāku O₂ patēriņu; tiek paplašināti sīkie asinsvadi; tonizējot CNS, uzlabojas atmiņa, koncentrēšanās spējas un kustību koordinācija, kas detalizēti aprakstīts izdevumā „Mildronāts neiroloģijā” [48], balstoties uz 85 publikācijām par preparāta bioloģiskajiem un klīniskajiem efektiem, t.sk. kognitīvo funkciju uzlabošanos pacientiem.

Ir eksperimentāli dati par preparāta ietekmi tieši uz AD patoģenēzes mehānismiem – AD peļu modelī *Meldonium* ietekmē uzlabojās dzīvnieku uzvedība un kognitīvās spējas, samazinājās Aβ depoziņu daudzums hipokampā, palielinājās protektīvo mikroglijas marķieru ekspresija, kas liecina par amiloīdās patoloģijas izpausmju redukciju un varbūtējo *Meldonium* terapeitisko slimības modificējošo efektu pacientiem [49].

Uz neuroiekaisuma citokīniem vērsta stratēģija

Pieaug norādes par to, ka neuroiekaisīgās izmaiņas ir AD patoģenēzes komponenti. Amiloīda deponēšanās ierosina **ar aktivētu mikrogliju saistītu galvas smadzeņu vielas hronisku iekaisumu** un tiek ekspresēti tādi pro-iekaisīgie citokīni kā interleikīns (IL)-1β, IL-6 un TNF-α, kuriem ir nozīme gan neurodeģenerācijā, gan neuroprotekcijā. Šie iekaisuma citokīni varētu būt AD modulējošu medikamentu izstrādes mērķi [6,35].

Mikroglijas aktivācijai ir duāla ietekme uz AD progresiju. No vienas puses, mikroglijas aktivācija mazina Aβ akumulāciju, palielinot tā fagocitozi, degradāciju un izvadīšanu, tādējādi kavējot amiloīda plātnišu veidošanos galvas smadzenēs. No otras puses, ilgstoša mikroglijas aktivācija noved pie iekaisuma citokīnu izdalīšanās ar sekojošu iekaisuma kaskādi, kas vēlāk sekmē neironu bojājumu. Atkarībā no tās aktivācijas pakāpes, mikroglijai var būt neirotoksiska vai neuroprotektīva ietekme [6].

Iekaisuma citokīnu modulatoru izvēli AD ārstēšanā pamato vairāki pētījumi. *Melatoninum* kā iekaisuma citokīnu modulators uzlaboja kognitīvo deficītu pelēm, kavējot lokālu IL-1β inducētu iekaisumu *in vivo*, kā arī uzrādīja neuroprotektīvas īpašības, destabilizējot Aβ fibrillas [50]. Taču klīniskie pētījumi ar *Melatoninum* uzrādīja izteikti negatīvus rezultātus AD pacientiem [6].

Mynocycline – tetraciklīna sintētiskais derivāts ar pretiekaisuma īpašībām, ticami samazina IL-6 un TNF-α izdali, *tau* agregātu daudzumu smadzeņu garozā jaunajām *htau* pelēm un amiloīda patoloģiju, uzlabojot uzvedības traucējumus trangēnos AD peļu modeļos [6].

Ķīnā pielietotais antireimatisks preparāts *Xanthoceraside* demonstrēja protektīvu efektu uz AD patoloģiju, inhibējot Aβ inducēto iekaisuma citokīnu NO, IL-1β un TNF-α efektus, tā parādot sevi kā potenciālu iespēju AD ārstēšanā [6].

Cisteinīla leikotriēna receptora 1 (CysLT1R) antagonists *Montelukast*, ko izmanto astmas ārstēšanā, pierādīja savu spēju uzlabot Aβ inducētus atmiņas traucējumus, inhibējot TNF-α un IL-1β un apoptozi [6].

TNF- α monoklonālā antiviela *Infliximab* AD modeļos pelēm reducēja amiloīda plātņišu daudzumu un *tau* hiperfosforilēšanos [6].

Cilmes šūnu stratēģija

Neirālo cilmes šūnu (NCŠ) pētījumi ir pētniecības uzmanības lokā jau daudzus gadus un daudzu patoloģiju aspektā, jo tām piemīt ilglaicīga pašatjaunojoša kapacitāte un potenciāls diferencēties par vairākiem neirāliem šūnu tipiem, kā arī spēja būt par avotu neierobežotam šūnu skaitam reģenerācijas nolūkos. Uz AD pelēm pierādīts, ka NCŠ transplantācija uzlabo smadzeņu motoro funkciju pēc cerebrāla infarkta, Parkinsona slimības un amiotrofās laterālās sklerozes gadījumā. Uz AD pelēm pierādīts, ka NCŠ transplantācija uzlabo smadzeņu un motoro funkciju pēc cerebrāla infarkta, Parkinsona slimības un amiotrofās laterālās sklerozes gadījumā. Transplantējot neirālās cilmes šūnas AD transgēnām pelēm hipokampa apvidū, uzlabojās kognitīvās spējas, neironu dzīvildze un sinapšu funkcijas [10].

Cilmes šūnu terapijai AD gadījumā ir potenciāls modificēt slimības attīstību caur vairākiem mehānismiem, kā arī tā spēj nodrošināt unikālu priekšrocību, nodrošinot peptīdu vai lielo molekulu noturīgu piegādi, bez hematoencefālās barjeras iesaistes, neradot sistēmiskās blaknes [10].

Mezenhimālās cilmes šūnas arī ir neiroprotektīvas AD modeļos caur to spēju modulēt citokīnu līmeni un iekaisumu smadzenēs. Paaugstinātu celulāro un trofisko ietekmi varētu nodrošināt cilmes šūnu un augšanas faktoru kombinācija [10].

Neironu attīstībai un normālai funkcionēšanai svarīgs ir **insulīnam līdzīgais augšanas faktors 1** (IGF-1), kas stimulē mitogēn-aktivēto proteīnkināzes (MAPK) un fosfatidilinozitol 3-kināzes/Akt mehānismus un nodrošina neiroprotektīvu efektus holīnērgiskajos rostrālajos un hipokampālajos neironos. *In vivo* IGF-1 pierādīta arī pret apoptozi un iekaisumu vērsta iedarbība un spēja veicināt sinapšu formēšanos. Reducēts IGF-1 līmenis saistīts ar kognitīvo disfunkciju, savukārt, paaugstināts tā daudzums hipokampā pasargā no kognitīvā deficīta. Tas dod cerības, ka IGF-1 producēšanas veicināšana neironālajās cilmes šūnās ir droša un klīniski pārnesama šūnu terapija no dzīvnieku modeļiem un AD pacientiem [10].

Pieaugušo un neonatālo peļu **astrocītu kultūras transplantācija hipokampā** rada astrocītu grupēšanos ap A β depozītiem un *in vivo* parādot tos kā A β utilizējošās šūnas galvas smadzenēs. Kopsummā dažāda tipa donora šūnas, kas tiek transplantētas AD dzīvnieku modeļos, uzrāda pārliecinošu efektivitāti uz neiropatoloģisko simptomu mazināšanu un kognitīvo spēju atjaunošanu, kas runā par cilmes šūnu terapiju kā par potenciāli efektīvu ārstēšanas pieeju AD pacientiem [51].

Dažas citas AD neiroprotekcijas iespējas

Akvaporīns-4 (AQP4) ir lielākais ūdens kanāls, kas primāri ekspresējas uz astrocītu virsmas un spēlē būtisku lomu ūdens un elektrolītu homeostāzē normālajās smadzenēs un vairumā centrālās nervu sistēmas patoloģiju gadījumā. AQP4 deficīts kavē iegaumēšanas spējas un atmiņu kopumā, kas būtu saistāms ar glutamāta transportieri-1 (GLT-1) samazinātu ekspresiju. Abi šie proteīni ir viena supramolekulārā kompleksa sastāvdaļas un to mijiedarbībai ir potenciāla loma dažādu šūnas funkciju regulācijā, kas vērstas uz neironu saglabāšanu un neiroprotekciju, aizsargājot neironus no Aβ toksicitātes AD gadījumā [52].

Rifampicinum – antibiotika tuberkulozes un lepras ārstēšanai uzrāda neiroprotektīvo un pro-kognitīvo efektu preklīniskajos AD modeļos, sakarā ar tā pretiekaisuma, anti-*tau*, anti-Aβ un holīnērgisko efektu [53].

Kopš pēdējā pētījuma, kur konstatēts, ka hormonaizvietojošā terapija post-menopauzes periodā palielina demences attīstības risku sievietēm [18,54], pēdējo 10-15 gadu garumā veikti vairāki klīniskie pētījumi šajā aspektā, pierādot estrogēnu neiroprotekciju un pozitīvo efektu uz mitohondriju disfunkciju un miRNS produkciju [55].

Ir daudz daudzsološu pētījumu neurodeģeneratīvās Alcheimera slimības terapijas, neiroprotekcijas un neiromodulācijas meklējumos. Taču mūsdienu pieeja un ceļš līdz izstrādāto priekšlikumu un preparātu ieviešanai reālajā un uz pierādījumiem balstītās medicīnas klīniskajā praksē ir garš, prasa garus klīnisko pētījumu gadus un lielus finansiālos ieguldījumus. Tomēr joprojām ir cerības sagaidīt jaunus un būtiskus pienesumus šīs smagās patoloģijas novēršanai – neiroprotekcijai un ietekmēšanai – neiromodulācijai.

Raksts lasāms: Doctus Jūnijs 2018