

Δομικές και μοριακές μεταβολές στη νόσο Alzheimer: Στόχοι φαρμακολογικών παρεμβάσεων σε μοριακό επίπεδο

Β. Κόκκας, Γ. Κίτσιος, Μ. Τσολάκη

Εργαστήριο Φαρμακολογίας και Γ' Νευρολογική Κλινική, Ιατρικό Τμήμα ΑΠΘ

Ψυχιατρική 2003, 14:28-45

Η αυξημένη σύνθεση β-αμυλοειδούς και η εναπόθεσή του στους νευρώνες και το αγγειακό τοίχωμα θεωρείται σήμερα ως μία πιθανή αιτία παθογένεσης της νόσου Alzheimer. Τα αίτια, βέβαια, της νόσου αυτής δεν είναι επαρκώς γνωστά, αλλά η συνεχής έρευνα δίδει πληροφορίες και παρέχει νέους στόχους για τον σχεδιασμό φαρμακολογικών παρεμβάσεων σε μοριακό επίπεδο. Μία από τις κυριότερες θεραπευτικές επιλογές αποτελεί η προσπάθεια να αυξηθούν τα επίπεδα της ακετυλοχολίνης στον εγκεφαλικό ιστό και σήμερα είναι σε ευρεία χρήση η δεύτερη γενιά των εκλεκτικών αναστολέων της ακετυλοχολινεστεράσης. Τα οιστρογόνα που προστατεύουν τη λειτουργία του αγγειακού τοιχώματος από τη βλαβερή επίδραση του β-αμυλοειδούς και συνδυάζουν και αντιοξειδωτικές ενέργειες μπορούν να συνεισφέρουν στην όλη θεραπευτική προσπάθεια. Παράγοντες που ενισχύουν τη δράση του αδρενεργικού και του γλουμινεργικού συστήματος ευρίσκονται υπό έρευνα ή σε φάση κλινικών δοκιμών. Μία από τις μελλοντικές θεραπευτικές προσεγγίσεις θα ήταν η φαρμακολογική τροποποίηση του μεταβολισμού της προδρόμου πρωτεΐνης του β-αμυλοειδούς με στόχο την ελαττωμένη σύνθεση του τελευταίου. Παράγοντες που επηρεάζουν σε μοριακό επίπεδο την απόπτωση, όπως οι κασπάσες και η οικογένεια των πρωτεϊνών Bcl-2, η παρεμπόδιση της υπερφωσφορυλίωσης της ενδοκυττάριας πρωτεΐνης τ , οι αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικοί παράγοντες, οι στατίνες και οι νευροτροφικοί παράγοντες, αποτελούν στόχους για μελλοντική φαρμακολογική παρέμβαση.

Λέξεις ευρετηρίου: νόσος Alzheimer, παθογένεια, φαρμακευτικές παρεμβάσεις.

Εισαγωγή

Η συνεχής και εκτεταμένη έρευνα που αποβλέπει στην εξακρίβωση των αιτίων της νόσου Alzheimer οδηγεί σε πολύ ενδιαφέρουσες πληροφορίες που αφορούν τις μεταβολές που πραγματοποιούνται σε μοριακό επίπεδο κατά την εξέλιξη της νόσου. Οι γνώσεις αυτές αποκαλύπτουν μοριακά στοιχεία που αποτελούν κομβικά σημεία των διενεργούμενων βιοχημικών μεταβολών. Τα μόρια αυτά αποτελούν σήμερα στόχους φαρμακολογικών παρεμβάσεων, οι οποίες θα αποσκοπούν στην αναστολή των παθολογικών εξελίξεων και στην αποκατάσταση της διαταραχθείσης φυσιολογικής λειτουργίας. Στο κείμενο που ακολουθεί γίνεται μια προσπάθεια να αναπτυχθούν εν συντομία τα βασικά μορφολογικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά της νόσου και στη συνέχεια να γίνει αναφορά της ερευνητικής προσπάθειας που γίνεται σήμερα για φαρμακολογικές παρεμβάσεις σε μοριακό επίπεδο.

Βασικά μορφολογικά χαρακτηριστικά της νόσου

Η νόσος Alzheimer χαρακτηρίζεται από την παρουσία των γεροντικών ή νευριτικών πλακών στον εξωκυττάριο χώρο, που αποτελούνται από εκφυλισμένες νευρικές απολήξεις με κεντρική εναπόθεση β-αμυλοειδούς, πρωτεΐνογλυκανών και άλλων πρωτεϊνών και από τις ενδονευρωνικές νευροϊνιδιακές αλλοιώσεις στο κυτταρόπλασμα

που αποτελούν δεμάτια ελικοειδών κατά ζεύγη ινιδίων, όπου σημαντικό ρόλο για τον σχηματισμό τους παίζει η υπερφωσφορυλίωση της μικροσωληνιακής πρωτεΐνης τ.¹

Η αυξημένη σύνθεση β-αμυλοειδούς και η εναπόθεσή του στους νευρώνες και το αγγειακό τοίχωμα θεωρείται σήμερα ως η πιθανότερη αιτία παθογένεσης της νόσου Alzheimer. Σ' αυτό συνηγορούν μελέτες που αναφέρουν ότι όλες οι γενετικές μεταλλάξεις που συνδέονται με τις οικογενείς μορφές της νόσου έχουν σχέση με μεταβολές της βιοχημικής διαδικασίας σχηματισμού β-αμυλοειδούς από την πρόδρομη πρωτεϊνική μορφή αυτού APP (Amyloid Precursor Protein). Παράλληλα, μέσα στους νευρώνες, οι οποίοι παρουσιάζουν τη χαρακτηριστική εικόνα της κοκκιοκενοτοπιώδους εκφύλισης, παρατηρείται η συγκέντρωση υπό μορφή κοκκίων μιας πρωτεΐνης που ομοιάζει με την τουμπουλίνη. Επίσης, σε όλες τις περιπτώσεις έχει διαπιστωθεί ελαττωμένη απελευθέρωση του νευροπροστατευτικού πεπτιδίου sAPPα. Τέλος, υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι η απόπτωση παίζει σπουδαίο ρόλο στην ανάπτυξη των χρόνιων "εκφυλιστικών παθήσεων του νευρικού συστήματος όπως η νόσος Alzheimer και ότι η εναπόθεση β-αμυλοειδούς συνοδεύεται από τον θάνατο του νευρικού κυττάρου με έκδηλα αποπτωτικά στοιχεία.²⁻⁴

Ένα από τα άλυτα μέχρι σήμερα προβλήματα είναι το ποια είναι η πηγή σύνθεσης του β-αμυλοειδούς αν, δηλαδή, συντίθεται στους νευρώνες ή συντίθεται στα αστροκύτταρα και εναποτίθεται στους νευρώνες. Εκείνο που είναι γνωστό είναι ότι τα αστροκύτταρα συνδέονται με την εμφάνιση των νευριτικών πλακών και ότι διαθέτουν τη γονιδιακή έκφραση της APP. Είναι σε θέση να συνθέσουν άφθονα ποσά β-αμυλοειδούς και με τον τρόπο αυτόν να αποτελούν σημαντική πηγή μη νευρωνικής προέλευσης της ουσίας αυτής. Τα ίδια διαθέτουν μεγάλο αριθμό υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη που συνδέονται με διαύλους ιόντων ή δευτέρους αγγελιαφόρους στο κυτταρόπλασμα.²

Οι μεταλλάξεις της μικροσωληνιακής πρωτεΐνης τ, η οποία κωδικοποιείται στη θέση q21 - q22 του χρωμοσώματος 17 και η υπερφωσφορυλίωση της τελευταίας διαδραματίζουν επίσης θεμελιώδη ρόλο στη παθογένεια της νόσου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η πρωτεΐνη αυτή επιταχύνει τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης και διασυνδέει τα μικροσωληνάρια μέσω του μακρού προβολικού τμήματός της, σχηματίζοντας πυκνά δεμάτια και συνεισφέροντας στη σταθερότητά τους στον άξονα.^{1,5}

Μακροσκοπικώς, ο εγκέφαλος παρουσιάζει διάχυτη γενικευμένη ατροφία του φλοιού, ιδίως στις μετωπιαίες και κροταφικές περιοχές. Χαρακτηριστική είναι η εμφάνιση πλακών β-αμυλοειδούς σε εκτεταμένες περιοχές του εγκεφάλου, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται ο φλοιός, ο ιππόκαμπος, τα βασικά γάγγλια, ο οπτικός θάλαμος, ακόμη και η παρεγκεφαλίδα. Ένα από τα σταθερά ευρήματα είναι η απώλεια των νευρώνων της λιμβικής οδού που έχει σχέση με τη διαδικασία της μνήμης.^{1,6,7}

Οι νευριτιδικές πλάκες περιβάλλονται από υπερπλαστικά αστροκύτταρα, των οποίων οι προσεκβολές είναι πλούσιες σε όξινη πρωτεΐνη της νευρογλοίας. Μικρογλοιακά κύτταρα, τα οποία είναι γνωστά για τις ανοσοβιολογικές ιδιότητές τους, διατίθενται κυρίως πέριξ των εναποθέσεων του αμυλοειδούς και η μορφολογία των ποικίλλει από θέση σε θέση και πιθανόν διά φαγοκυτταρώσεως συμβάλλουν στην απομάκρυνση των εκφυλισμένων νευρώνων.⁸

Οι συναπτικές αλλοιώσεις αφορούν και τις δύο μεμβράνες. Διαπιστώνεται διάταση των προσυναπτικών απολήξεων, παρουσία άτυπων μιτοχονδρίων, διατεταμένες δεξαμενές στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο και μεμβρανώδεις σχηματισμοί. Ο μετασυναπτικός παράγων παρουσιάζει είτε υποστροφή που παρατηρείται κυρίως στις συναπτικές άκανθες είτε διάταση και άτυπη συγκέντρωση μικροϊνιδίων, μιτοχονδρίων και, σπανίως, κοκκίων γλυκογόνου.⁹

Ένα επίσης από τα κύρια χαρακτηριστικά της νόσου είναι η εκφύλιση των χολινεργικών νευρώνων, που οδηγεί σε διαταραχές της νευρομεταβίβασης με την ακετυλοχολίνη.²

Αγγειακές αλλοιώσεις

Η μορφολογία των τριχοειδών αγγείων του εγκεφάλου διαφέρει σε ορισμένα σημεία από την αντίστοιχη άλλων οργάνων. Χαρακτηριστική είναι η έλλειψη των πόρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα που παρατηρούνται σε άλλους ιστούς, όπως ο νεφρικός και εκείνος των ενδοκρινών αδένων, αλλά και η σχετική έλλειψη στα ίδια κύτταρα πινοκυτταρικών στοιχείων - πλην της περιοχής της παρεγκεφαλίδας ενώ σωληναριώδη σωμάτια έχουν παρατηρηθεί σε κάποια ενδοθηλιακά κύτταρα πλησίον της συσκευής του Golgi. Ο ιδιαίτερος αυτός χαρακτήρας των τριχοειδών του εγκεφάλου αποτελεί το ανατομικό έρεισμα του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού και εκφράζεται με τη σχετική στεγανότητα του νευρικού ιστού, τόσο σε ορισμένους μεταβολικούς παράγοντες όσο και σε ορισμένες από τις εξωγενούς προέλευσης ουσίες, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται και ορισμένα φάρμακα. Παράλληλα, η υφή των τριχοειδών αυτών είναι συνυφασμένη και με το ιδιάζον νευροεκκριτικό έργο του οργάνου αυτού.^{10,11} Ως εκ τούτου, κάθε μεταβολή των ιδιοτεροτήτων αυτών των εγκεφαλικών τριχοειδών είναι λογικό να συνοδεύεται και από διαταραχές της λειτουργικότητάς των με αντίστοιχες επιπτώσεις στη μορφολογία και τη λειτουργία της περιβάλλουσας εγκεφαλικής ουσίας.

Είναι γνωστό ότι στη νόσο Alzheimer διαπιστώνεται η ύπαρξη αγγειακών αλλοιώσεων στον εγκέφαλο. Εκείνο όμως το οποίο δεν είναι γνωστό είναι το κατά πόσον οι αλλοιώσεις αυτές είναι πρωτογενείς ή δευτερογενείς. Εάν οι αλλοιώσεις αυτές είναι πρωτογενείς, τότε θα πρέπει να συνδέονται με τα αίτια της νόσου. Εάν όμως είναι δευτερογενείς, τότε αποτελούν ακόμη έναν συντελεστή ο οποίος επαυξάνει τις μορφολογικές αλλοιώσεις της νόσου και επιδεινώνει την κατάσταση του ασθενούς.⁴

Τα προτριχοειδή αρτηρίδια, τα τριχοειδή και τα μετατριχοειδή φλεβίδια στον εγκέφαλο και ιδιαίτερα στον φλοιό παρουσιάζουν ακανόνιστα κοιλώματα (pouch) και εκκρύματα (excrepescences), με αποτέλεσμα να έχουν εμφάνιση δίκην σβόλων (lumpy bumpy). Παρουσιάζουν επίσης γενική πάχυνση της βασικής μεμβράνης, διεύρυνση των κλειστών συνάψεων, απώλεια του λεπτού περιαγγειακού νευρικού πλέγματος που περιβάλλει το αγγείο και εμφάνιση μικροκοιλοτήτων στο αγγειακό τοίχωμα στους μισούς από τους ασθενείς.^{4,12}

Σε ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer έχει διαπιστωθεί στα αγγεία του φλοιού ότι κύτταρα στη θέση των περιαγγειακών περικυττάρων και των περιαγγειακών μικρογλοιακών κυττάρων συνθέτουν αμυλοειδή ινίδια στο αγγειακό τοίχωμα. Παρουσιάζονται τρεις βασικές δομικές αλλαγές: (α) Περικυκλική ή ημικυκλική πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος περιέχουσα μεγάλο ποσό άμορφου υλικού και ποικίλλοντα αριθμό αμυλοειδών ινών. (β) Οζώδεις αμυλοειδείς εναποθέσεις που περιέχουν άμορφο υλικό και αμυλοειδή ινίδια, εκ των οποίων άλλες είναι σε ευθεία διάταξη και άλλες σε ακτινωτή. (γ) Αμυλοειδή αστεροειδή μορφώματα που συνίστανται κυρίως σε ακτινοειδή διάταξη δεσμίδων αμυλοειδών ινιδίων και σε λιγότερο άμορφες προσεκβολές. Διαπιστώνεται η ύπαρξη μίγματος άμορφης μάζας και αμυλοειδών ινιδίων σε μικροεσοχές της κυτταρικής μεμβράνης των περιαγγειακών κυττάρων και περιοδικά και των περιαγγειακών μικρογλοιακών κυττάρων. Εναποθέσεις αμυλοειδούς παρατηρούνται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στους διαύλους που συμβάλλουν με τις εσοχές της κυτταρικής μεμβράνης των περιαγγειακών μικρογλοιακών κυττάρων. Η εναπόθεση αυτή του αμυλοειδούς προκαλεί την εκφύλιση των ενδοθηλιακών κυττάρων και τη στένωση έως την απόφραξη του αγγειακού αυλού. Στις περιοχές που παρατηρείται η αγγειοπάθεια αυτή διαπιστώνεται συγχρόνως εκφύλιση και των νευρικών κυττάρων. Οι μεταβολές αυτές συνοδεύονται από αστρογλίωση. Ως εκ τούτου, διαπιστώνονται ομοιότητες στο σχηματισμό της αμυλοειδούς αγγειοπάθειας και των βήτααμυλοειδών πλακών στο

νευροπληγματικό χώρο, φαινόμενο που στηρίζει την άποψη ότι κύτταρα του μονοκυτταρικού φαγοκυτταρικού συστήματος του εγκεφάλου (περιαγγειακά κύτταρα και περιαγγειακή μικρογλοία) εμπλέκονται στη σύνθεση αμυλοειδούς.^{13,14}

Στα ενδοθηλιακά κύτταρα διαπιστώνεται η ύπαρξη κεντριολίων, διατεταμένες δεξαμενές στη συσκευή Golgi και μικρά πινοκυτταρικά κυστίδια με πεπαχυσμένα τοιχώματα. Πολλά ενδοθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν διόγκωση του πυρήνα και του περικαρύου τους και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να στενεύει ο αυλός του αγγείου.^{4,14}

Ένα από τα παθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου Alzheimer είναι η εναπόθεση της 39-42 αμινοξέο-αμυλοειδούς βήτα-πρωτεΐνης (A-beta ή Αβ ή βαμυλοειδούς) στο τοίχωμα των εγκεφαλικών αγγείων. Οι εναποθέσεις αυτές συνοδεύονται από εκφύλιση των λείων μυϊκών ινών του αγγειακού τοιχώματος, το οποίο πιστεύεται ότι συμμετέχει στην έκφραση της πρόδρομης μορφής της βήτα πρωτεΐνης (APP: Amyloid Precursor Protein) και στον σχηματισμό της Αβ. Συγκεκριμένα, η Αβ 1-42, δηλαδή η κυρίαρχουσα παθολογική αγγειοεγκεφαλική μορφή της Αβ προκαλεί εκτεταμένη κυτταρική εκφύλιση σε καλλιέργειες ανθρωπίνων λείων μυϊκών ινών που προέρχονται από εγκεφαλικά αγγεία και η οποία συνοδεύεται από έκδηλη αύξηση των επιπέδων της κυτταρικής APP, δυννητικών αμυλοειδογενών καρβοξυλικών περάτων τμημάτων της APP και διαλυτών Αβ πεπτιδίων. Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν υπέρ του ότι η Αβ συμβάλλει στην έναρξη και την πρόοδο της αγγειοεγκεφαλικής παθολογίας που σχετίζεται με τη νόσο Alzheimer και τις σχετικές διαταραχές. Όλα αυτά συνηγορούν υπέρ της υπάρξεως ενός μηχανισμού μοριακών μετασχηματισμών, όπου είναι εμφανής η παρουσία μίας νέας πρόδρομης μορφής που οδηγεί στη σύνθεση και τη συσσώρευση της Αβ.¹⁵

Πιθανόν μία ανεπάρκεια του φραγμού αίματος εγκεφάλου να παίζει ρόλο στην εξέλιξη της νόσου Alzheimer. Το γεγονός ότι τα τριχοειδή εμφανίζουν αλλοιωμένο τοίχωμα και διεύρυνση των κλειστών συνάψεων ευνοεί τη σκέψη ότι ορισμένες διαταραχές της νόσου συνδέονται με τη δυνατότητα ορισμένων πεπτιδικών αλύσεων να διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να διαχέονται στην εγκεφαλική ουσία. Σήμερα υπάρχουν ενδείξεις ότι η αυξημένη διαβατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε πρωτεΐνες αιματικής προέλευσης ευνοεί την εξέλιξη νευροπαθολογικών αλλοιώσεων, όπως η αμυλοειδής αγγειοπάθεια και ο σχηματισμός αμυλοειδών πλακών στον εγκέφαλο επί νόσου Alzheimer. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι μικροαγγεία που εμφανίζουν αμυλοειδή αγγειοπάθεια ή περιβάλλονται από αμυλοειδείς πλάκες παρουσιάζουν αυξημένη διαβατότητα στην ενδογενή αλβουμίνη, η οποία αποδεδειγμένως παρουσιάζει συγγένεια με το αμυλοειδικό υλικό. Η περιαγγειακή παρουσία μικρογλοιακών κυττάρων σχετίζεται προφανώς με τη διαταραχή που εμφανίζει ο φραγμός αίματος-εγκεφάλου και αποσκοπεί στην προάσπιση του εγκεφάλου από κυτταρικά στοιχεία και πρωτεΐνες του κυκλοφορούντος αίματος.^{4,8,12,16}

Ευρήματα σε μοριακό επίπεδο

Ιδιαίτερη σημασία από τις αλλοιώσεις που παρατηρούνται κατά τη νόσο Alzheimer έχει εκείνη που αφορά στο επίπεδο των συνάψεων και των νευρομεταβιαστικών ουσιών. Υπάρχει έκπτωση των χολινεργικών συνάψεων, ιδίως στο επίπεδο του συστήματος του αμυγδαλοειδούς πυρήνα, του ιπποκάμπου και του νεοφλοιού και ιδιαίτερα στο βασικό πυρήνα του Meynert. Διαταραχές παρατηρούνται και στους άλλους νευρομεταβιαστές. Μεταξύ άλλων διαπιστώνεται ελάττωση των νοραδρενεργικών νευρώνων στο στέλεχος και τον φλοιό και τροποποιήσεις στα επίπεδα των διαφόρων νευροπεπτιδίων.^{4,17-19}

Η ακετυλοχολίνη συντίθεται στο κυτταρόπλασμα των νευρώνων από τη χολίνη και το ακετυλ-CoA με την καταλυτική δράση του ενζύμου χολινακετυλοτρανσφεράση (ChAT). Από τις δύο αυτές ουσίες, το ακετυλ-CoA συντίθεται στα μιτοχόνδρια, που

αφθονούν στις νευρικές απολήξεις, ενώ η χολίνη προσλαμβάνεται στη νευρική απόληξη από τον εξωκυττάριο χώρο με τη μεσολάβηση μιας νατριοεξαρτώμενης πρωτεΐνης-μεταφορέως. Μετά τη σύνθεσή της, η ακετυλοχολίνη μεταφέρεται από το κυτταρόπλασμα σε ειδικά κυστίδια, όπου και εναποθηκεύεται. Κατά την αποπόλωση και την ανάπτυξη του δυναμικού ενέργειας, εισέρχεται από τον εξωκυττάριο χώρο Ca^{2+} το οποίο με τη σειρά του αντιδρά με μια πρωτεΐνη της μεμβράνης των αποθηκευτικών κυστιδίων, τη συναπτοταγμίνη, την αποσταθεροποιεί και η ακετυλοχολίνη απελευθερούται από την προσυναπτική μεμβράνη με τον μηχανισμό της εξωκύτωσης. Μετά την απελευθέρωσή της, η ακετυλοχολίνη διανύει τη συναπτική σχισμή και διεγείρει τους υποδοχείς της στη μετασυναπτική μεμβράνη. Στη συνέχεια διασπάται κυρίως από την ακετυλοχολινεστεράση προς χολίνη και οξικό οξύ, που είναι αδρανή προϊόντα.^{7,20}

Στη νόσο Alzheimer, η συγκέντρωση και η δράση της ChAT στον ιπποκάμπιο φλοιό και στον νεόφλοιο είναι μειωμένη σε μεγάλο ποσοστό, που μπορεί να φθάνει και το 90%, φαινόμενο που μεταφράζεται σε ανεπαρκή σύνθεση ακετυλοχολίνης.¹

Οι υποδοχείς της ακετυλοχολίνης διακρίνονται σε μουςκαρινικούς (M) και σε νικοτινικούς (N) και οι δύο τύποι υποδοχέων απαντούν στον εγκέφαλο, οι μεν M-υποδοχείς μετασυναπτικώς, αλλά και προσυναπτικώς, ανάλογα με τον υπότυπο του υποδοχέα και χωρίς αυτό να είναι απολύτως ξεκαθαρισμένο, οι δε N-υποδοχείς κυρίως προσυναπτικώς, αν και υπάρχουν απόψεις και για μετασυναπτική εντόπιση. Οι M-υποδοχείς ανήκουν στην κατηγορία των επταδιαμεμβρανικών υποδοχέων που συνδέονται με πρωτεΐνη G και οι N-υποδοχείς είναι πρωτεϊνικά μόρια που λειτουργούν συγχρόνως και ως δίαυλο«όντων. Κατά την εξέλιξη της νόσου Alzheimer, έχει διαπιστωθεί απώλεια και στα δύο είδη υποδοχέων.^{1,21}

Οι M-υποδοχείς διακρίνονται σε υποτύπους M_1 , M_2 , M_3 , M_4 και M_5 . Από αυτούς, οι M_1 , M_3 , και M_5 υποδοχείς της ακετυλοχολίνης στην κυτταρική μεμβράνη συνδέονται μέσω μιας πρωτεΐνης G_q με το ενζυμικό σύστημα της φωσφολιπάσης C (PLC: Phospholipase C) που βρίσκεται στην ίδια μεμβράνη. Η μετάδοση της διέγερσης από τους υποδοχείς αυτούς στο σύστημα της PLC έχει ως αποτέλεσμα την υδρόλυση της διφωσφορικής φωσφατιδυλινωσιτόλης (PIP_2 : Diphosphate Phosphatidylinositol). Από την υδρόλυση αυτή παράγονται δύο προϊόντα: η τριφωσφορική ινωσιτόλη (IP_3 : Inositol Triphosphate) και η διακυλογλυκερόλη (DG). Η πρώτη κινητοποιεί Ca^{2+} από τις ενδοκυττάρειες αποθήκες και η δεύτερη διεγείρει την πρωτεϊνική κινάση C (PKC). Η τελευταία φωσφορυλιώνει διάφορους κυτταρικούς στόχους. Οι M_2 και M_4 υποδοχείς της ακετυλοχολίνης συνδέονται μέσω μιας πρωτεΐνης G_i με το ενζυμικό σύστημα της αδενοκυκλάσης (AC) στην κυτταρική μεμβράνη που ανταγωνίζεται το σύστημα της PLC και το αδρανοποιούν. Οι υποδοχείς που συνδέονται με πρωτεΐνη G μέσα από πολύπλοκα βιοχημικά μονοπάτια διεγείρουν μεταγραφικούς παράγοντες που προάγουν τη μεταγραφή και σύνθεση πρωτεϊνών που μεταξύ άλλων ρυθμίζουν και την επιβίωση του κυττάρου.²²⁻²⁵

Στη νόσο Alzheimer έχει βρεθεί ότι όλοι αυτοί οι μοριακοί μετασχηματισμοί υστερούν στα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου στις περιοχές που έχουν προσβληθεί, αν και δεν είναι σαφής ο ρόλος κάθε υποτύπου M-υποδοχέως. Υπάρχουν μεταβολές στη δραστηριότητα και στα επίπεδα της PLC, καθώς επίσης και υστέρηση και μεταβολές στις βιοχημικές οδούς που ενεργοποιούνται μετά τη διέγερση των M_1 υποδοχέων της ακετυλοχολίνης. Ιδιαίτερα παρατηρούνται ελαττωμένα επίπεδα, ελαττωμένη δραστηριότητα και ελαττωμένα ενδοκυττάρια κατανομή της PKC. Πιθανολογείται αποσύνδεση των υποδοχέων αυτών από την πρωτεΐνη G_q , δεδομένου ότι έχει διαπιστωθεί ελάττωση των θέσεων του υποδοχέως για τη σύνδεση αυτή. Σήμερα υπάρχουν ενδείξεις ότι οι μεταβολές αυτές σχετίζονται με την παθογένεια του αμυλοειδούς, ότι υπάρχει στενή σχέση μεταξύ των και ότι έχουν πρωτογενή σχέση με την παθογένεια της νόσου Alzheimer και δεν είναι απόρροια αυτής.²⁶⁻²⁹

Υπάρχουν δύο βιοχημικές οδοί που ξεκινούν από την APP, μία πρωτεΐνη με περίπου 700 αμινοξέα. Η α-σεκρετάση αποκόπτει την APP μεταξύ λυσίνης-16 και λευκίνης-17, προάγοντας την απελευθέρωση του νευροπροστατευτικού πεπτιδίου sAPPa. Με τον τρόπο αυτόν εμποδίζεται ο σχηματισμός β-αμυλοειδούς. Το β-αμυλοειδές πεπτίδιο ή Αβ που αποτελείται από 39 έως 43 αμινοξέα συντίθεται ως φυσιολογικό προϊόν από την APP με τη δράση των β- και γ-σεκρετασών, είναι διαλυτό και υπό παθολογικές συνθήκες καθίσταται μη διαλυτό και συσσωρεύεται σχηματίζοντας πλάκες. Οι νευριτικές πλάκες περιέχουν ειδικά τα πεπτίδια Αβ₄₀ και Αβ₄₂ και τα κλάσματα αυτά θεωρούνται ως νευροτοξικά.

Η διέγερση των M1-υποδοχέων αυξάνει την APP και την στρέφει προς την μεταβολική οδό που δεν σχετίζεται με το β-αμυλοειδές, ενώ παράλληλα μειώνει την παθολογική φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης τ και αναστέλλει τη διεργασία της απόπτωσης.³⁰

Η PKC φαίνεται ότι παίζει βασικό ρόλο στον μεταβολισμό της APP. Σύμφωνα με παρατηρήσεις, η διέγερση της PKC επηρεάζει τον μεταβολισμό της APP και οδηγεί σε ελαττωμένη σύνθεση β-αμυλοειδούς. Πιστεύεται ότι η PKC φωσφορυλιώνει είτε την α-σεκρετάση είτε, πιθανότερο, έναν άγνωστο κυτταρικό παράγοντα, ο οποίος με τη σειρά του στρέφει την APP προς την α-σεκρετάση, ενδεχομένως με μηχανισμό που στηρίζει την αναπαραγωγή των μικροκυστιδίων που περιέχουν APP από το δίκτυο trans-Golgi. Παράλληλα, η πρωτεϊνική κινάση Α (PKA) απελευθερώνει το νευροπροστατευτικό πεπτίδιο sAPPa, πλην όμως δεν είναι εξακριβωμένοι οι ρόλοι της PKA και του ενζυμικού συστήματος της αδενυλοκυκλάσης (AC: Adenyl Cyclase), από το οποίο εξαρτάται η πρώτη.²⁸

Στη μεταβολική οδό της APP φαίνεται ότι συμμετέχουν και άλλες κινάσες, όπως η τυροσινική κινάση (TK: Tyrosine Kinase) και οι πρωτεϊνικές κινάσες που ενεργοποιούνται από το μιτογόνο MAPKs (Mitogen Activated Protein Kinases). Για την πρώτη υπάρχουν αναφορές ότι έχει σχέση με την απελευθέρωση του sAPPa, ενώ η δεύτερη έχει ρόλο στο σημείο που η μεταβολική οδός διχάζεται προς την αμυλοειδική και προς τη μη αμυλοειδική πλευρά.²

Ο προσυναπτικός α7 νικοτινικός υποδοχέας της ακετυλοχολίνης (α7nAChR) έχει εντοπισθεί σε σχετικώς υψηλές συγκεντρώσεις στον ιππόκαμπο, στον εγκεφαλικό φλοιό και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη νόσο Alzheimer. Ο υποδοχέας αυτός παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστάση του Ca²⁺ και στην αγωγή του σήματος από κύτταρο σε κύτταρο. Το β-αμυλοειδές πιστεύεται ότι μπορεί και δρα ανασταλτικά στις ενέργειες αυτές.³¹

Μεταβολές παρατηρούνται και σε άλλα νευρομεταβιβαστικά συστήματα. Στο αδρενεργικό σύστημα - που σχετίζεται με το θυμικό, την προσοχή και τον παράδοξο ύπνο-, η νορεπινεφρίνη μειώνεται κατά 90% στον εγκεφαλικό φλοιό λόγω εκφύλισης των νοραδρενεργικών νευρώνων στον υπομέλανα τόπο, ενώ συγχρόνως παρατηρείται μειωμένη δεσμευτική ικανότητα των α2-αδρενεργικών προσυναπτικών υποδοχέων που, υπό φυσιολογικές συνθήκες, μειώνουν την απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης, όταν η συγκέντρωση της τελευταίας αυξηθεί στη συναπτική σχισμή. Η μονοαμινοοξειδάση β (ΜΑΟβ), ένζυμο που αποδομεί τη νοραδρεναλίνη στο επίπεδο του κυτταροπλάσματος του νευρώνα, αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας και φθάνει στα ανώτατα επίπεδα στην ίδια ηλικία που εμφανίζεται και η νόσος.

Ελαττωμένη δράση εμφανίζει και το σεροτονινεργικό σύστημα που σχετίζεται με το θυμικό, τον ύπνο και την όρεξη λόγω μειωμένης επαναπρόσληψης της ομόλογης μεταβιβαστικής ουσίας, η οποία εμφανίζεται ελαττωμένη στον φλοιό, ενώ μειωμένη είναι η παρουσία των 5-HT₂ υποδοχέων της αμίνης αυτής στον νεόφλοιο, τον ιππόκαμπο και τις υποφλοιώδεις περιοχές. Επίσης παρατηρείται έκπτωση των ντοπαμινεργικών νευρώνων με ελάττωση της ντοπαμίνης στον ιππόκαμπο, στον κερκοφόρο πυρήνα και στην αμυγδαλή, αιτία η οποία προφανώς είναι υπεύθυνη για τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα που εμφανίζονται κατά την πορεία της νόσου.^{1,32}

Τα αμινοξέα γλουταμικό και ασπαρτικό δρουν ως διεγερτικοί νευρομεταβιβαστές σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, μεταξύ των οποίων και ο ιππόκαμπος. Δρουν μέσω υποδοχέων που διακρίνονται σε ιονοτροπικούς, δηλαδή υποδοχείς που συγχρόνως είναι και διαυλίοι ιόντων, και σε μεταβοτροπικούς, δηλαδή υποδοχείς που συνδέονται με πρωτεΐνη G. Οι υποδοχείς αυτοί, που όπως πιστεύεται έχουν σχέση με τη μνήμη και τη μάθηση, ενισχύουν και παρατείνουν το δυναμικό ενέργειας στη μετασυναπτική μεμβράνη, ενώ η υπερδιέγερσή τους οδηγεί σε νευροτοξικότητα λόγω αθρόας εισβολής Ca^{2+} . Στη νόσο Alzheimer παρατηρείται ελάττωση του ιονοτροπικού NMDA-υποδοχέως στον ιππόκαμπο και στον νεόφλοιο και αύξηση των επίσης AMPA-ιονοτροπικών υποδοχέων στα νευρογλοιακά κύτταρα, ενώ η δεσμευτική ικανότητα των μεταβοτροπικών υποδοχέων στον ιππόκαμπο εμφανίζεται ελαττωμένη. Επίσης, σύμφωνα με αναφορές, μειωμένα επίπεδα GABA και ελάττωση της πυκνότητας εμφανίζουν και οι GABA-υποδοχείς στον νεόφλοιο και στον ιππόκαμπο. Οι υποδοχείς αυτοί υπό φυσιολογικές συνθήκες δρουν ανασταλτικά στους νευρώνες, διότι ενισχύουν το αρνητικό δυναμικό στο εσωτερικό της κυτταρικής μεμβράνης, προάγοντας την είσοδο Cl^{-} στο κύτταρο.³³⁻³⁵

Φαρμακολογικές παρεμβάσεις σε μοριακό επίπεδο. Νέοι μοριακοί στόχοι

Η θεραπευτική αγωγή για τη νόσο Alzheimer εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση, εφόσον δεν είναι απολύτως γνωστά τα αίτια και οι μηχανισμοί που οδηγούν στην εκλεκτική νευρωνική εκφύλιση που παρατηρείται στον εγκέφαλο των ασθενών αυτών.

Οι πρόοδοι που σημειώνονται σε μοριακό και σε γενετικό επίπεδο δίνουν πολλές ελπίδες για το απώτερο μέλλον. Δεν αρκεί βέβαια η γνώση των γενετικών μηχανισμών και των διεπομένων από αυτούς κυτταρικών πρωτεϊνών. Η δυσκολία είναι επίσης στην επιλογή των πρωτεϊνών στόχων, στην παρασκευή εκλεκτικών φαρμάκων που θα επιδρούν στους στόχους αυτούς και θα έχουν επίσης τη δυνατότητα διείσδυσης στον εγκέφαλο. Αν όλα αυτά επιτευχθούν, τότε απαραίτητη είναι και η κλινική επιβεβαίωση των προσπαθειών αυτών.^{30,36}

Ενίσχυση χολινεργικής διαβίβασης

Στον ιππόκαμπο και τον εγκεφαλικό φλοιό παρατηρείται μειωμένη χολινεργική δραστηριότητα, είτε λόγω καταστροφής των χολινεργικών νευρώνων είτε λόγω μειωμένης σύνθεσης ακετυλοχολίνης αυτό το φαινόμενο οδήγησε στη σκέψη να ενισχυθεί το χολινεργικό σύστημα στις περιοχές αυτές. Η θεραπεία αυτή στηρίζεται σήμερα κυρίως στην ενίσχυση της δράσης της ακετυλοχολίνης στις νευρικές συνάψεις και η προσπάθεια αποσκοπεί στη σύνθεση και τη χρήση φαρμάκων που θα μπορούν να διαπερνούν τον φραγμό αίματος εγκεφάλου και να αναστέλλουν, εκλεκτικά τις χολινεστεράσες στα σημεία αυτά. Σήμερα χρησιμοποιούνται αντιχολινεστερασικά φάρμακα, όπως η τακρίνη, ή δεύτερης γενιάς όπως η donepezil, η ριβαστιγμίνη ή η γαλανθαμίνη που είναι αντιστρεπτός και μη συναγωνιστικός χολινεστερασικός αναστολέας με μακρά δράση και με περισσότερο κεντρική χολινεργική δραστηριότητα και ιδιαίτερη εκλεκτικότητα για τον ιππόκαμπο και τον φλοιό. Πρόσφατα μάλιστα διαπιστώθηκε ότι τα αντιχολινεστερασικά φάρμακα, εκτός των άλλων, προάγουν και την απελευθέρωση του νευροπροστατευτικού πεπτιδίου sAPPa.^{5,37,38}

Οι κλινικές δοκιμές με τη χορήγηση αγωνιστών των M-υποδοχέων, όπως η ξανομελίνη και η μιλαμελίνη, δεν απέδωσαν ικανοποιητικά αποτελέσματα. Σε φάσεις κλινικών δοκιμών και με κωδικά ονόματα ευρίσκονται και διάφοροι αγωνιστές των νικοτινικών υποδοχέων με εκλεκτικότητα στον εγκέφαλο. Ειδικότερα εξετάζονται αγωνιστές του υποδοχέα $\alpha 7nAChR$, στον οποίο έχει γίνει ήδη αναφορά.

Καθώς αυξάνεται η χρήση αντιχολινεστερασικών φαρμάκων, γίνεται περισσότερο αντιληπτή η αυξημένη ευαισθητοποίηση ορισμένων ατόμων στα φάρμακα αυτά. Το

φαινόμενο αυτό οφείλεται σε πολυμορφισμό που παρατηρείται στην περιοχή του προαγωγέα του γονιδίου που κωδικοποιεί την ακετυλοχολινεστεράση, με αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνθεση του ενζύμου.³⁹

Ενίσχυση άλλων νευρομεταβιβαστικών συστημάτων

Παράλληλα γίνονται προσπάθειες ενίσχυσης και των άλλων νευρομεταβιβαστικών συστημάτων. Παρατηρήθηκε ότι η σελεγιλίνη, αναστολέας της ΜΑΟΒ, βελτιώνει τις νοητικές λειτουργίες των πασχόντων από τη νόσο Alzheimer. Σε ένα διπλό τυφλό πείραμα με χορήγηση βιταμίνης Ε και σελεγιλίνης παρατηρήθηκε σημαντική καθυστέρηση του θανάτου και μείωση των ποσοστών ιδρυματοποίησης και απώλειας καθημερινών δραστηριοτήτων. Οι παρενέργειες της σελεγιλίνης περιελάμβαναν άγχος, αϋπνία και ψυχωτικές διαταραχές, ενώ ο συνδυασμός των δύο παραγόντων δεν φάνηκε ανώτερος καθενός ξεχωριστά. Παρά την κλινική βελτίωση με τη σελεγιλίνη, σε νεκροτομική ανάλυση δεν βρέθηκε μείωση των πλακών Αβ και των νευροϊνιδικών αλλοιώσεων.⁴⁰

Οι αποκλειστές των διαύλων του Ca^{2+} , όπως η νιμοδιπίνη, προστατεύουν τα νευρικά κύτταρα από την υπερβολική διέγερση και την τοξική δράση του β-αμυλοειδούς που σε μοριακό επίπεδο εκφράζονται με αυξημένη είσοδο Ca^{2+} στα κύτταρα αυτά, γεγονός που οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο. Τα νοοτρόπα φάρμακα, όπως η πιρακετάμη, η οξिरακετάμη και η ανιρασετάμη, φαίνεται ότι ασκούν θετική επίδραση επί των ανωτέρων ιμυχικών και νοητικών λειτουργιών σε άτομα μεγάλης ηλικίας, χωρίς όμως να υπάρχουν μεγάλες κλινικές μελέτες που να επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητά τους στη νόσο Alzheimer. Αν και δεν είναι απολύτως γνωστός ο μηχανισμός δράσης σε μοριακό επίπεδο, πιστεύεται ότι οι ουσίες αυτές αυξάνουν την αγωγιμότητα των AMPA-υποδοχέων των διεγερτικών αμινοξέων, οι οποίοι φαίνεται ότι έχουν σημαντικότερο ρόλο από τους NMDA-υποδοχείς ως προς τη μακρά μετασυναπτική ενίσχυση, αυξάνουν το εύρος των συναπτικών απαντήσεων στον ιππόκαμπο και προάγουν τη χολινεργική και ντοπαμινεργική δράση στον εγκέφαλο.^{33,41}

Αντιφλεγμονώδη

Η διαπίστωση ότι ασθενείς που ελάμβαναν σε χρόνια βάση μη στεροειδή αναλγητικά αντιφλεγμονώδη φάρμακα παρουσίαζαν λιγότερο συχνά τη νόσο Alzheimer έστρεψε την έρευνα και προς την κατεύθυνση της φλεγμονής, δεδομένου ότι η κυκλοξυγενάση-2 (COX-2) που είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση των προσταγλανδινών της φλεγμονής εντοπίζεται στον φλοιό και ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο. Φάρμακα όπως είναι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 ερευνώνται σήμερα για την αποτελεσματικότητά τους επί της νόσου Alzheimer. Οι νεώτεροι αναστολείς COX-2 (celecoxib, rofecoxib) δεν εμφανίζουν γαστρεντερικές επιπλοκές, γεγονός που θα επέτρεπε τη μακροχρόνια χορήγησή τους.⁴² Φαίνεται ότι δεν δρουν μόνον επάνω στα μικρογλοιακά και αστρογλοιακά κύτταρα, αλλά επίσης μειώνουν την παραγωγή προσταγλανδινών, οι οποίες και δρουν νευροτοξικά, αλλά και προωθούν την παραγωγή κυτοκινών στα αστροκύτταρα.⁴³ Οι αναστολείς COX-2 αναστέλλουν επίσης τη δράση ορισμένων παραγόντων (PPARγ και NF-κΒ) που ευθύνονται για την έναρξη της μεταγραφής πολλών προφλεγμονωδών γονιδίων.⁴⁴ Τα αντιφλεγμονώδη επίσης δρουν αφ' ενός στα αιμοπετάλια που αποτελούν πηγή αμυλοειδούς και αφ' ετέρου στην αναστολή της αγγειοσύσπασης και της αυξημένης διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, φαινομένων που παρατηρούνται σε αυξημένα ποσά Αβ στο αίμα. Πάντως μακροχρόνιες μελέτες έδειξαν προφύλαξη μόνο σε ασθενείς κάτω των 75 ετών.⁴⁵ Οι πιο πρόσφατες έρευνες αναδεικνύουν έναν προστατευτικό ρόλο και της ασπιρίνης και άλλων παραγόντων (μεφεναμικό οξύ, κετοπροφαίνη) λόγω της

αποσβεστικής δράσης τους έναντι του μονοξειδίου του αζώτου,⁴⁶ ενώ η ασπιρίνη αναστέλλει και τη νευροτοξικότητα του Zn.⁴⁷

Αντιοξειδωτικοί παράγοντες

Η χορήγηση αντιοξειδωτικών παραγόντων, όπως η α-τοκοφερόλη και το ασκορβικό οξύ, ασκεί ευεργετική επίδραση στα αρχικά στάδια της νόσου, προφυλάσσοντας τα νευρικά κύτταρα από τις βλάβες του οξειδωτικού stress, αλλά παρά την καθυστέρηση δεν είναι σε θέση να αναστείλουν την εξέλιξη της νόσου.^{48,49} Σε διетή κλινική μελέτη με χορήγηση βιταμίνης E (2000 IU/ημέρα), παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην πορεία της νόσου κατά 6 μήνες, αλλά καμία βελτίωση στο ADAS-Cog score.⁴⁰ Το εκχύλισμα του ginkgo biloba (Egb761) έχει κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες και σε κλινικές δοκιμές έδειξε να ωφελεί τις νοητικές ικανότητες, αλλά και γενικότερη βελτίωση που την αναγνώριζαν οι συγγενείς. Δεν έχει όμως παρατηρηθεί στατιστικώς σημαντική βελτίωση σε διεθνείς κλίμακες.⁵⁰ Ωστόσο, σε συγκριτική μελέτη φάνηκε εξίσου ισχυρό με δεύτερης γενιάς αναστολείς της χολινεστεράσης.⁵¹ Τέλος, έχει βρεθεί και ένα λιποφιλικό ανάλογο του VIP(st-Nle17), το οποίο εμφάνισε νευροπροστατευτικές ιδιότητες σε πειραματόζωα μετά από ενδορρινική χορήγηση.⁵²

Οιστρογόνα

Σήμερα υπάρχουν αρκετές γνώσεις για το ρόλο των οιστρογόνων ως νευροπροστατευτικών ουσιών και για τις ενέργειες που ασκούν σε σχέση με τις βιοχημικές οδούς που οδηγούν στη σύνθεση του (β- αμυλοειδούς).^{53,54}

Οι γυναίκες έχουν την τάση να προσβάλλονται από τη νόσο Alzheimer δύο έως τρεις φορές συχνότερα από τους άνδρες. Η ελάττωση των επιπέδων των οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση συνδέεται σήμερα με την αυξημένη συχνότητα της νόσου Alzheimer στις γυναίκες αυτές. Υποδοχείς των οιστρογόνων (ERs: Estrogen Receptors) έχουν βρεθεί σε πολλούς ιστούς έξω από το γενετικό σύστημα και σ' αυτούς περιλαμβάνονται και ο νευρικός ιστός και το αγγειακό τοίχωμα. Εξ άλλου είναι ήδη γνωστό ότι και ο νευρικός ιστός συνθέτει στεροειδή, τα αποκαλούμενα νευροστεροειδή. Άλλες από τις νευροπροστατευτικές δράσεις των οιστρογόνων οφείλονται στη διέγερση από αυτές των αντίστοιχων πυρηνικών τους υποδοχέων ERs και άλλες είναι ανεξάρτητες αυτών. Από τις ανεξάρτητες των υποδοχέων ενέργειες αναφέρονται η δράση στην κυτταρική μεμβράνη που ρυθμίζει τη νευρομεταβίβαση, μεταβάλλοντας τη δραστηριότητα των συστημάτων που σχετίζονται με τους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης ή τροποποιώντας τη διεγερσιμότητα των νευρικών μεμβρανών. Επίσης, πιστεύεται ότι τα νευροστεροειδή ασκούν νευραναγεννητικό ρόλο, πιθανόν μέσω των GABA_A⁻ υποδοχέων, ενώ ειδικά για την πρεγνενολόνη πιστεύεται ότι ενούμενη με μια πρωτεΐνη που σχετίζεται με τα μικροσωληνάρια συμβάλλει στη ρύθμιση της δυναμικής του νευρωνικού κυτταροπλασματικού σκελετού. Τα οιστρογόνα ασκούν δράση και στο κυτταρόπλασμα, ενεργώντας ως αντιοξειδωτικοί παράγοντες. Η δράση τους αυτή οφείλεται στο ότι το μόριό τους έχει φαινολική δομή και ομοιάζει προς το αντίστοιχο της α-τοκοφερόλης, της οποίας η αντιοξειδωτική δράση είναι γνωστή. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι η 17β-οιστραδιόλη αναστέλλει το σχηματισμό β-αμυλοειδούς, διότι διεγείρει τη μεταβολική οδό της APP που ρυθμίζεται από την α-σεκρετάση. Πιστεύεται ότι αυτό επιτυγχάνεται με επιτάχυνση του ρυθμού μεταφοράς της APP από το δίκτυο traps-Golgi στα εκκριτικά κυστίδια. Τα οιστρογόνα παρουσιάζουν επίσης στο κυτταρόπλασμα διασταυρούμενη επικοινωνία με άλλες βιοχημικές οδούς. Μία είναι αυτή που μεθοδεύεται από τη MAPK κινάση. Μία δεύτερη είναι η βιοχημική οδός της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) που ξεκινά από τη διέγερση του ενζυμικού συστήματος της AC και συνδέεται με το στοιχείο ανταπόκρισης CREB (cAMP Response Element Binding protein) στο DNA. Επίσης

αναφέρεται και επικοινωνία με τον νευροπροστατευτικό μεταγραφικό παράγοντα NF-kB. Τέλος, τα οιστρογόνα μέσω της διέγερσης των ERs υποδοχέων προάγουν τη γονιδιακή μεταγραφή γονιδίων που σχετίζονται με την επιβίωση των νευρικών κυττάρων. Με τους μηχανισμούς αυτούς προάγεται η ανάπτυξη και η ωρίμανση των νευρικών κυττάρων, η δημιουργία των συνάψεων, η έκφραση νευροτροφικών παραγόντων όπως ο NGF (Nerve Growth Factor) και οι αντίστοιχοι υποδοχείς του και η αυξημένη σύνθεση ακετυλοχολίνης.^{30,36,55}

Η πρόληψη ή η αντιμετώπιση της νόσου με οιστρογόνα στις γυναίκες ακόμη είναι υπό αμφισβήτηση. Η διαπίστωση ότι υπάρχουν δύο είδη πυρηνικών υποδοχέων των οιστρογόνων, ο ERα και ο ERβ, και η διαφοροποίηση των υποδοχέων αυτών ως προς τον ρόλο τους έχουν εντείνει την προσπάθεια τόσο για την κατανόηση του λειτουργικού ρόλου καθενός από αυτούς στους διάφορους ιστούς όσο και για τον σχεδιασμό εκλεκτικών προσδεδών. Πολλές από τις νευροπροστατευτικές ενέργειες των οιστρογόνων είναι ανεξάρτητες των υποδοχέων και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν.^{56,57,63}

Ειδικότερα, όσον αφορά στο αγγειακό τοίχωμα, έχει βρεθεί ότι τα οιστρογόνα εμποδίζουν την εναπόθεση της A-beta στο αγγειακό τοίχωμα, την ενδοθηλιακή και τοιχωματική διάρρηξη από τη διαρροή του πλάσματος, την ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων και των αιμοπεταλίων και ότι αναστέλλουν τις χαρακτηριστικές εικόνες που σχετίζονται με τη φλεγμονώδη αντίδραση, την προσκόλληση και τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων. Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν την άποψη περί του δυνητικού θεραπευτικού ρόλου των οιστρογόνων στη νόσο Alzheimer.^{53,56} Τα δεδομένα όμως από τις κλινικές μελέτες είναι συγκεχυμένα. Σε πειραματόζωα, τα οιστρογόνα έδειξαν να βελτιώνουν τη χολινεργική μεταβίβαση και την ικανότητα για μάθηση. Σε ανοικτές μελέτες, βελτίωσαν τις νοητικές επιδόσεις και σε συνδυασμό με τακρίνη ανέκυψε επιπρόσθετο όφελος. Σε ένα πρόσφατο όμως διπλότυφο πείραμα δεν φάνηκαν να είναι αποτελεσματικά και δεν παρουσίασαν βελτίωση σε κλίμακες ADAS-COG and CGIC5.⁵⁸ Άλλες μελέτες όμως έδειξαν σημαντική καθυστέρηση στην έφοδο της νόσου και σε μία μελέτη σε 1100 υγιή άτομα με χρήση οιστρογόνων επί 1-5 έτη αποδείχθηκε προστατευτική ακόμα και μικρής διάρκειας χορήγηση.⁵⁹

Σε αντίθεση με τον νευροπροστατευτικό ρόλο των οιστρογόνων, τα γλυκορτικοειδή του φλοιού των επινεφριδίων καθιστούν ευένδοτα τα νευρικά κύτταρα του ιπποκάμπου σε καταστάσεις stress, δεδομένου ότι αυξάνουν τη διεγερσιμότητα των υποδοχέων NMDA, καθώς συνδέονται με τις υποομάδες NR2A και NR2B του mRNA. Η υπερδιέγερση των υποδοχέων αυτών οδηγεί σε νευροτοξικότητα και αυξημένη κυτταρική απώλεια.⁶⁰

Η ουσία P, ένα ενδογενές δεκαπεπτίδιο που ανήκει στην ομάδα των ταχυκινινών και δρα μέσω των υποδοχέων NK-1 που συνδέονται με πρωτεΐνη G, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στη συναπτογένεση και την ανάπτυξη δένδριτικών ακανθών και παράπλευρων αξονικών κλωνίων όσο και στην πλαστικότητα των νευρωνικών πλεγμάτων. Η κατάλληλη αξιοποίηση του παράγοντα αυτού θα μπορούσε να έχει ευεργετικό ρόλο σε εκφυλιστικές καταστάσεις του εγκεφάλου, όπως η νόσος Alzheimer.⁶¹⁻⁶³

Νευροτροφικοί παράγοντες

Στο προσκήνιο ευρίσκονται σήμερα οι προσπάθειες για τη χρησιμοποίηση των νευροτροφικών. Οι νευροτροφίνες και οι νευροτροφικοί παράγοντες διαδραματίζουν επίσης βασικό ρόλο στην ανάπτυξη και τη διατήρηση της νευρωνικής πλαστικότητας που εκφράζεται με τη συναπτική πλαστικότητα και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργική έκφραση του ΚΝΣ. Οι ουσίες αυτές ασκούν ευοδωτική δράση στην αγωγή της νευρικής διέγερσης, διεγείροντας την αγωγιμότητα των διαύλων του στη μετα-συναπτική μεμβράνη των σωμάτων των νευρώνων και των αξονοδενδριτικών

συνάψεων των νευρωνικών δικτύων. Επίσης, οι νευροτροφίνες προάγουν την ανάπτυξη του δενδριτικού δικτύου και τη μορφολογική και λειτουργική τροποποίηση του ήδη υπάρχοντος και αποτελούν έναν από τους παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στην αναγεννητική προσπάθεια. Μία από αυτές, ο αυξητικός των νεύρων παράγων (NGF: Neuronal Growth Factor) παρουσιάζει εκλεκτικότητα προς τους χολινεργικούς νευρώνες, αυξάνει τα επίπεδα της ChAT και εμφανίζεται μειωμένος καθώς η νόσος εξελίσσεται. Ο παράγων αυτός, που σε πειραματόζωα απεκατέστησε τη μνήμη, χορηγούμενος παρεντερικώς δεν μπορεί να διαπεράσει τον φραγμό αίματος-εγκεφάλου και η όλη προσπάθεια που γίνεται έχει στόχο να τροποποιηθεί το μόριό του και να παρακαμφθεί το εμπόδιο αυτό.⁶⁴⁻⁶⁷

Θεραπείες κατά του β-αμυλοειδούς

Μία από τις κυριότερες υποθέσεις για την παθογένεια της νόσου επικεντρώνεται στον πιθανό τοξικό ρόλο του υπερβολικά συντιθέμενου β-αμυλοειδούς. Μία μορφή φαρμακολογικής παρέμβασης θα μπορούσε να είναι η παρέμβαση στον μεταβολισμό της πρόδρομης μορφής του αμυλοειδούς από τις σεκρετάσες, με τελικό στόχο την ελαττωμένη σύνθεση β-αμυλοειδούς, ελπίζοντας ότι με τον τρόπο αυτόν ελαττώνεται και η σύνθεση ενός νευροτοξικού πεπτιδίου. Η θεραπευτική προσέγγιση στο επίπεδο των σεκρετασών έγκειται είτε στην αναστολή της δράσης της β- και της γ-σεκρετάσης και, κατ' επέκταση, στην αναστολή της παραγωγής Αβ είτε στην εκτροπή του μεταβολισμού της APP προς την κατεύθυνση της α-σεκρετάσης με σκοπό την αυξημένη σύνθεση του νευροπροστατευτικού πεπτιδίου sAPPα. Οι μελέτες γίνονται σε διαγονιδιακούς ποντικούς-πρότυπα της ΝΑ (PDAPP), οι οποίοι αναπτύσσουν προοδευτικά πολλά από παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου.⁶⁸

α-Σεκρετάση: Στη μεταβολική αυτή οδό εμπλέκονται πολλοί δεύτεροι αγγελιαφόροι. Χρειάζεται η πλήρης αποσαφήνιση της ταυτότητας και του ακριβούς ρόλου τους, ώστε να καταστεί δυνατός ο σχεδιασμός ουσιών που θα επηρεάζουν τη μεταβολική αυτή οδό.^{2,30}

β-Σεκρετάση: αποτελεί μέλος μιας νέας τάξης μεμβρανικών ασπαραγινασών που βρίσκονται μόνο στο ΚΝΣ. Μέχρι στιγμής έχει βρεθεί μόνον ένας αναστολέας για το απομονωμένο ένζυμο που περιέχει ένα κατάλοιπο στατίνης και έχει IC₅₀ της τάξεως των 30 nM. Υπάρχει ελπίδα για παραγωγή ικανών αναστολέων με βάση το υπόβαθρο που έχει δημιουργήσει η έρευνα για τις πρωτεάσες ρενίνης και HIV-1. Παρ' όλα αυτά, η πρακτική χρησιμοποίηση τέτοιων αναστολέων θα ήταν δύσκολη με δεδομένα τα φαρμακοκινητικά προβλήματα και τη δυσκολία στοχοποίησης του ενζύμου εντός του ΚΝΣ.⁶⁹ Πάντως, ένα φάρμακο που θα έκανε 25% αναστολή του ενζύμου θα ήταν αρκετό για τη θεραπεία.⁷⁰ Παρατηρήθηκε ότι μετάλλαξη των κωδικονίων 670/671 στην APP οδηγεί σε αυξημένη δραστικότητα του ενζύμου, ενώ η bafilomycin (αναστολέας ATP-ασών) αναστέλλει τη δράση του ενζύμου σε κυτταροκαλλιέργειες.⁷¹

γ-Σεκρετάση: Η ταυτότητα του ενζύμου δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί και βρίσκεται σε πολλούς ιστούς. Η διάσπαση του APP από τη γ-σεκρετάση γίνεται στη μεμβρανική χώρα του μορίου, αυτό υποδηλώνει ότι πρόκειται για ένζυμο καινοφανούς δομής. Το 1995 κλωνοποιήθηκαν δύο γονίδια, οι πρεσενιλίνες 1 και 2, που αποδείχθηκε ότι ασκούν ισχυρό έλεγχο στη γ-σεκρετάση. Οι αναστολείς που έχουν βρεθεί βασίζονται σε πρότυπα αναστολέων των ασπαραγινασών. Επίσης, πεπτιδικές αλδεΐδες αναφέρονται να αναστέλλουν το ένζυμο.⁶⁹ Η Elan Pharmaceuticals παρήγαγε έναν αναστολέα με θεραπευτικό δείκτη 30-40 που δεν κρίνεται ασφαλής (θα απαιτούνταν πάνω από 100).⁷⁰ Το 2001 σε διαγονιδιακούς ποντικούς επιτεύχθηκε ελάττωση των επιπέδων του Αβ με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, τρεις ώρες μετά από per os χορήγηση N-(N-3,5-difluorophenacetyl-L-alanyl)-S-phenylglycine-t-butylester. Αυτό αποτελεί και την πρώτη επίδειξη μείωσης του Αβ in vivo.⁷² Οι αναστολείς όμως της γ-σεκρετάσης πιστεύεται ότι αναστέλλουν και άλλες μοριακές διεργασίες, κυρίως

σχετικές με την αιμοποίηση, και ίσως για το λόγο αυτόν να αποφέρουν τελικά περιορισμένο θεραπευτικό όφελος.⁷³

Εναλλακτικές προσεγγίσεις

Μια άλλη πρωτεάση που εμπλέκεται στη διάσπαση της APP είναι η προπυλενδοπεπτιδάση. Η αναστολή της με JTP-4819 προκάλεσε τη μείωση της παραγωγής Αβ, αλλά και αύξησε την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης, βελτιώνοντας τις επιδόσεις των ποντικών σε διάφορες δοκιμασίες μνήμης. Το σκεύασμα αποδείχθηκε ασφαλές και σε άρρηνες εθελοντές.⁷⁴ Άλλες ουσίες που αναστέλλουν τη δημιουργία του Αβ με άγνωστο μηχανισμό είναι η ουσία N, το βορονικό οξύ και ο αναστολέας της σερινάσης AEBSF.⁶⁹ Επίσης, παρατηρήθηκε ότι μια συνθετική πρωτεΐνη εμποδίζει τον σχηματισμό πλακών από το Αβ, διότι μιμείται την περιοχή αναδίπλωσής του. Κλινικά πειράματα με την ουσία αυτή θα άρχιζαν εντός του 2001. Σε άλλες μελέτες, βασισμένες στις παρατηρήσεις διάλυσης πλακών αμυλοειδούς σε νεκροτομικό υλικό με χηλικές ενώσεις χαλκού και ψευδαργύρου, βρέθηκε ότι το αντιβιοτικό clioquinol διαλύει τις πλάκες in vitro και αναστέλλει το σχηματισμό τους σε ποντίκια. Δεν έχει ακόμη ελεγχθεί σε αρρώστους με ΝΑ και παλαιότερα είχε αποσυρθεί επειδή προκαλούσε οξεία αβιταμίνωση B12.⁷⁵ Πιθανός θεραπευτικός στόχος είναι και η κασπάση 3, η οποία προωθεί τον σχηματισμό Αβ.⁶⁹ Τέλος, έχει δοκιμαστεί και μια μικρής ροής κοιλιοπεριτοναϊκή παράκαμψη, με το σκεπτικό ότι θα επιτυγχάνεται καλύτερη κάθαρση του Αβ από τον εγκέφαλο. Η φάση 1 των δοκιμών έχει ολοκληρωθεί με θετικά αποτελέσματα, αν και δεν θεωρείται ως πολύ πιθανό μια τόσο επεμβατική προσέγγιση να αποτελέσει θεραπευτική λύση για τη ΝΑ.⁷⁰

Εμβολιασμός

Στις κλασσικές μελέτες του Schenk, *διαγονιδιακοί* ποντικοί PDAPP ανοσοποιήθηκαν με το πεπτιδιο Αβ(1-42) στη ηλικία των 6 μηνών, δηλαδή πριν την έναρξη της νόσου και στους 11 μήνες, όταν είχαν ήδη εγκατασταθεί οι αλλοιώσεις της ΝΑ. Τα νεώτερα ποντίκια δεν ανέπτυξαν τις παθολογοανατομικές αλλοιώσεις της νόσου, ενώ στα γηραιότερα παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην εξέλιξη και στην έκταση της νόσου. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 1.

Ο μηχανισμός δράσης είναι ο εξής: παράγονται αντισώματα που διεισδύουν σε μικρές ποσότητες μέσα από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, σημαίνουν το Αβ και ενεργοποιούν τα μικρογλοιακά κύτταρα για φαγοκυττάρωση.⁷⁵ Πρόσφατα, προτάθηκε και ένας νέος μηχανισμός δράσης που βασίζεται στη μεταβολή της ισορροπίας των συγκεντρώσεων του Αβ του πλάσματος και του ΕΝΥ, με αποτέλεσμα την καλύτερη κάθαρση του ΚΝΣ από το Αβ.⁷⁶ Στους ποντικούς δεν διαπιστώθηκε μόνο μείωση των παθολογοανατομικών αλλοιώσεων, αλλά και κλινική βελτίωση με παρεμπόδιση απώλειας μνήμης και νοητικές επιδόσεις καλύτερες από ομάδα ελέγχου.⁷⁷ Αλλά και περιφερικώς χορηγούμενα αντισώματα κατάφεραν να διαπεράσουν τον φραγμό και να προωθήσουν την αποδόμηση του Αβ.⁷⁸ Επίσης, παρήχθη ένα νέο εμβόλιο με αλληλουχία 4 αμινοξέων EFRH του Αβ επάνω σε νηματοειδείς φάγους (επίτοπος καθοριστικός για τον σχηματισμό ινιδίων) που οδήγησε στην ανάπτυξη αποτελεσματικών αντισωμάτων σε χοίρους guinea. Ήταν μια ανοσοποίηση που διαρκούσε πολύ και χωρίς τοξικά αποτελέσματα.⁷⁹

Πίνακας 1. Αποτελέσματα πειραμάτων εμβολιασμού.

Παθολογοανατομικές αλλοιώσεις

- Η εναπόθεση Αβ παρεμποδίζεται
- Το Αβ καταστρέφεται, αλλά η APP μένει ανέπαφη
- Παρεμποδίζεται η νευριτική δυστροφία

-
- Τα αστροκύτταρα μειώνονται, αλλά τα μικρογλοιακά κύτταρα αυξάνονται

Αλλαγές στη συμπεριφορά

- Η μνήμη και η ικανότητα μάθησης διατηρούνται (Moris water maze test)

Άλλα αποτελέσματα

- Αναπτύσσονται αντισώματα κατά του Αβ που βρίσκονται στην κυκλοφορία
 - Τα αντισώματα διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό
-

Εξάλλου, η ενδορρινική χορήγηση Αβ κρίθηκε αποτελεσματική.⁷⁵ Ένα πρόσφατο πρωτόκολλο περιλαμβάνει την ενδομυϊκή χορήγηση ενός τμήματος DNA που κωδικοποιεί το Αβ. Μετά την απορρόφησή του από τα κύτταρα και την έκφρασή του, ακολουθεί η ανοσολογική απάντηση του οργανισμού.⁸⁰ Άλλα πειράματα όμως σε PDAPP ποντικούς έδειξαν υποαπαντητικότητα σε ορισμένους από αυτούς στο Αβ. Αυτό είναι πιθανόν να συμβεί και σε ανθρώπους με μακράς διάρκειας αυξημένο ενδοεγκεφαλικό ή περιφερικό Αβ (π.χ. σε μεταλλάξεις πρεσενιλίνης ή σε σύνδρομο Down), που θα έχουν μειωμένη ανταπόκριση στο εμβόλιο.⁸¹ Επιπλέον, οι πιο πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι πιθανότατα θα πρέπει να αναμένεται βελτίωση των νοητικών ικανοτήτων μετά από αρκετό χρονικό διάστημα από τη χορήγηση του εμβολίου, μια και βραχύχρονες μελέτες δεν έδειξαν κλινική βελτίωση.⁸² Σε ανθρώπους, το εμβόλιο θα μπορούσε να χορηγείται σε νέους μεγάλου κινδύνου (οικογενής μορφή), σε ασθενείς με ήπια νόσο και σε φορείς αλληλόμορφου ΑΡΟΕ-4. Μέχρι στιγμής έχουν ολοκληρωθεί οι δοκιμές της φάσης 1 και στους εθελοντές αναπτύχθηκαν αντισώματα χωρίς να παρατηρηθούν αυτοάνοσες αντιδράσεις ή άλλες παρενέργειες.

Εντός του 2001 άρχισαν και οι δοκιμές της φάσης 2 σε ΗΠΑ και Ευρώπη και τα αποτελέσματά τους θα ήταν κρίσιμα για τη συνέχεια. Όμως, τον Φεβρουάριο του 2002 οι δοκιμές σταμάτησαν λόγω 12 περιστατικών εγκεφαλίτιδας σε Γάλλους ασθενείς και θα συνεχιστούν μόνον αν διευκρινισθούν τα αίτια αυτής της επιπλοκής.

Περιορισμός της υπερφωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών tau

Οι ενδοκυττάριας νευροϊνιδικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται στη ΝΑ σχηματίζονται από την κυτταροσκελετική πρωτεΐνη tau. Όταν η tau χάνει τη συγγένειά της για τους μικροσωληνίσκους, όπως πιστεύεται ότι συμβαίνει κατά τη φωσφορυλίωσή της, συναθροίζεται στο κύτταρο και σχηματίζει τις χαρακτηριστικές αλλοιώσεις. Αν και στη διαδικασία εμπλέκονται πολλές κινάσες, είναι σχεδόν βέβαιο ότι η διαταραγμένη λειτουργία της Cdk 5 αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα. Αποδείχθηκε ότι η μετατροπή της Cdk5 από τη μορφή 35kD στη μικρότερη μορφή 25kD σχετίζεται άμεσα με αυξημένη φωσφορυλίωση. Ένα μονοπάτι μελλοντικής έρευνας, λοιπόν, αποτελεί η αναζήτηση αναστολέων της κινάσης Cdk5.

Στον σχηματισμό των νευροϊνιδικών αλλοιώσεων συμμετέχουν και άλλες κινάσες (π.χ. MAPK) και φωσφατάσες (π.χ. η πρωτεϊνική φωσφατάση 2). Μια ανισορροπία στη δράση κινάσων και φωσφατασών οδηγεί σε υπέρσχυση της φωσφορυλίωσης. Έχουν βρεθεί αρκετοί παράγοντες που μειώνουν τον βαθμό της φωσφορυλίωσης *in vitro*, όπως το λίθιο, το PD98059, ένας αναστολέας της MAPK και η πρωτεϊνική φωσφατάση 2 A.⁸³ Επίσης, αναστολείς της καθεϊμίνης D φάνηκε να έχουν ευνοϊκό αποτέλεσμα και αναδεικνύουν με αυτό τον τρόπο και τη συμμετοχή των λυσοσωματίων στην παθοφυσιολογία της ΝΑ.⁸⁴

Αναστολή της απόπτωσης

Απόπτωση είναι ο προγραμματισμένος θάνατος των κυττάρων που αποσκοπεί στην απομάκρυνση κυττάρων που είτε περισσεύουν είτε έχουν υποστεί μη ανατάξιμη βλάβη από διάφορα αίτια. Η διαταραχή του αποπτωτικού προγράμματος οδηγεί σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Η αθρόα συγκέντρωση προβληματικών κυττάρων μπορεί να εκτρέψει αυτά προς νεοπλασματικές καταστάσεις, ενώ η εκτός ελέγχου απόπτωση ευθύνεται για διάφορες νευροεκφυλιστικές καταστάσεις.

Η επιβίωση των νευρώνων εξασφαλίζεται με τη συνεχή καταστολή του μηχανισμού απόπτωσης, ο οποίος είναι προδιαγεγραμμένος από τον γενετικό κώδικα των κυττάρων. Ως εκ τούτου, είναι επόμενο να υπάρχει η σκέψη χρησιμοποίησης μελλοντικά φαρμακευτικών ουσιών με εκλεκτικότητα σε επιλεγμένους στόχους που θα αναστέλλουν την απόπτωση χωρίς να προάγουν φαινόμενα νεοπλασίας. Ένα παρόμοιο βήμα όμως προαπαιτεί την πλήρη διαλεύκανση των μηχανισμών απόπτωσης που αναπτύσσονται κατά τη νόσο Alzheimer, κάτι το οποίο όμως δεν έχει επιτευχθεί μέχρι σήμερα.

Κομβικό διεγερτικό σημείο στην εξέλιξη του μηχανισμού απόπτωσης είναι οι κασπάσες. Πρόκειται για πρωτεολυτικά ένζυμα. Τη δράση των κασπασών ανταγωνίζονται ορισμένες από τις πρωτεΐνες της ομάδας των Bcl-2 (B-cell leukemia oncogene-2), καθώς επίσης οι ανασταλτικές της απόπτωσης πρωτεΐνες (IAP: Inhibitor of Apoptosis Protein). Οι πρώτες δρουν ανασταλτικά στην έξοδο του κυτοχρώματος C από τα μιτοχόνδρια, ενώ οι δεύτερες έχουν άμεση ανασταλτική ενέργεια σε ορισμένες κασπάσες. Ανάμεσα στις IAP συγκαταλέγεται και μία που αφορά το νευρικό σύστημα (NAIP: Neuronal Apoptotic Inhibitory Protein). Η διέγερση του μηχανισμού απόπτωσης οδηγεί σε έξοδο από τα μιτοχόνδρια προς το κυτταρόπλασμα του κυτοχρώματος C και στον σχηματισμό ενός συμπλόκου που ονομάζεται αποπτοσωμάτιο. Το τελευταίο διεγείρει τις κασπάσες. Εάν υπερισχύσει ο μηχανισμός του κυτοχρώματος C, τότε το τελευταίο διεγείρει την ενεργοποίηση διαφόρων προπρωτεασών της ομάδας των κασπασών που διασπούν τις πρωτεΐνες του κυτταρικού υποστρώματος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον παραμορφωτικό θάνατο του κυττάρου και την ώθηση της φωσφατιδυλοσερίνης στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Η τελευταία προσελκύει τα μακροφάγα και ακολουθεί η φαγοκυττάρωση χωρίς την ανάπτυξη φλεγμονής.^{85,86}

Έναν από τους στόχους της φαρμακολογικής έρευνας προς την κατεύθυνση αυτή αποτελεί η ομάδα των πρωτεϊνών Bcl-2, άλλες εκ των οποίων προάγουν ως προαποπτωτικές και άλλες αναστέλλουν τον μηχανισμό της απόπτωσης. Ένας άλλος στόχος είναι οι κασπάσες, όπου η προσπάθεια αποσκοπεί στην εξωγενή ενίσχυση όλων των διεργασιών που αναχαιτίζουν την ενεργοποίηση των ενζύμων αυτών με τη χορήγηση νευροτροφινών. Ιδιαίτερος στόχος είναι η κασπάση-12 που θεωρείται ότι έχει σχέση με τη νευροτοξικότητα του β-αμυλοειδούς και είναι εκκινούσα κασπάση (initiator caspase) διεγείρουσα με τη σειρά της την κασπάση-7. Στο σημείο αυτό δρουν ανασταλτικά ορισμένες κυτταρικές πρωτεΐνες. Ανασταλτικές της απόπτωσης πρωτεΐνες είναι η bag, η Bcl-w και η Bcl-x, ενώ πρωτεΐνες που προάγουν την απόπτωση είναι η Bax, η Bak και η Bid.⁸⁷⁻⁹⁰

Άλλα πεδία έρευνας

Η διαπίστωση ότι η ενεργοποίηση των υποδοχέων IGF-1 προστατεύει τα νευρικά κύτταρα με πολλούς ενδοκυττάριους μηχανισμούς (P13/Akt κινάση, CREB φωσφορυλίωση, μείωση ελευθέρων ριζών) έδωσε το έναυσμα για πολλές μελέτες στον τομέα αυτόν προς αναζήτηση διεγερτών των υποδοχέων IGF-1.⁹¹ Εξάλλου, οι στατίνες συγκέντρωσαν μεγάλο ενδιαφέρον, καθώς βρέθηκε ότι με την ελάττωση των επιπέδων χοληστερίνης καθυστερείται η παθογένεση της ΝΑ. Επιπλέον, οι στατίνες προστατεύουν το ενδοθήλιο, επεμβαίνοντας στο συνθετικό σύστημα του νιτρικού οξέος, αλλά και δρουν ως αντιοξειδωτικοί, αντιφλεγμονώδεις και αντιαιμοπεταλιακοί

παράγοντες. Σε χοίρους guinea, η σιμβαστατίνη μείωσε δραστικά τα επίπεδα του Αβ(1-42), το ίδιο συνέβη σε κυτταροκαλλιέργειες.⁹² Σε πρόσφατη κλινική μελέτη με χορήγηση στατινών, διαπιστώθηκε προστασία από τη ΝΑ σε ποσοστό 70%. Επειδή όμως καμία μελέτη μέχρι στιγμής δεν πληροί τους κανόνες της τυχαιότητας, τα σημερινά δεδομένα δεν κρίνονται ως επαρκή για την τεκμηρίωση της θεραπευτικής δράσης των στατινών.⁹³ Τέλος, σε πολύ αρχικό στάδιο βρίσκονται οι έρευνες για την εμφύτευση stem cells στον εγκέφαλο προς αντικατάσταση των κατεστραμμένων νευρικών κυψάρων.⁹⁴