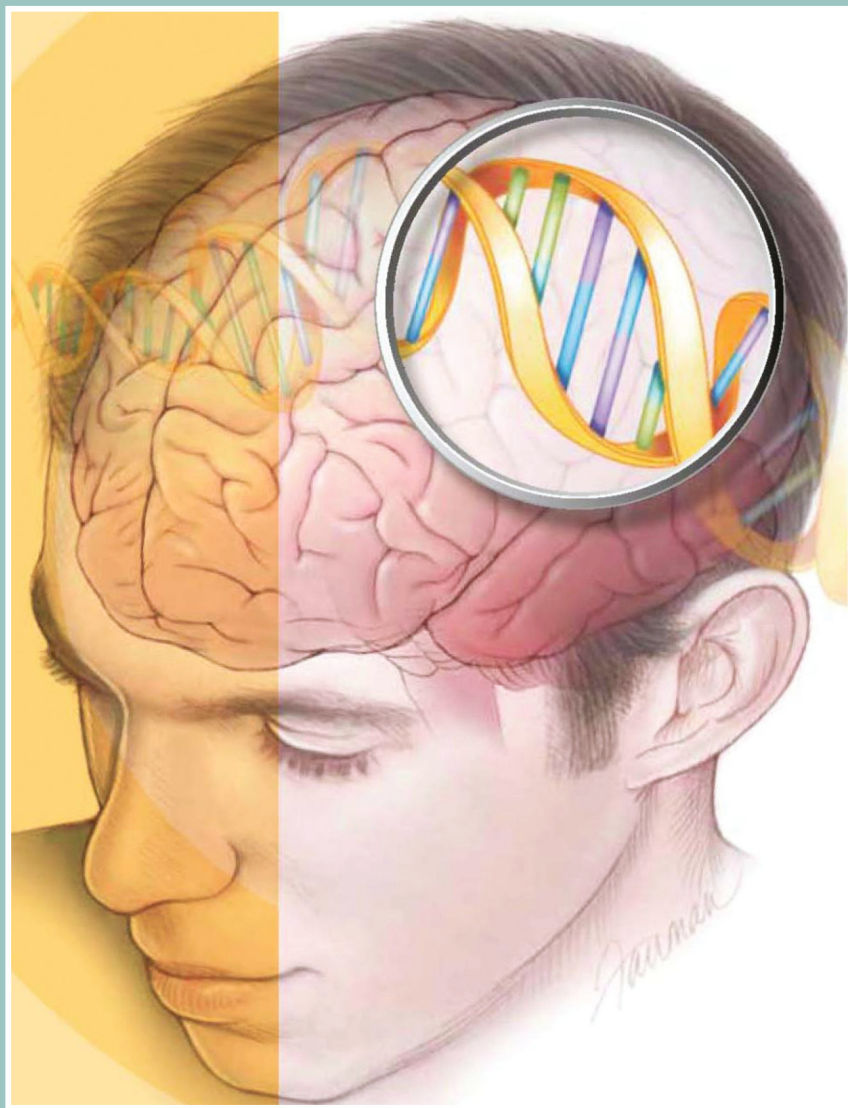


ELMÉLETEK ÉS REMÉNYEK

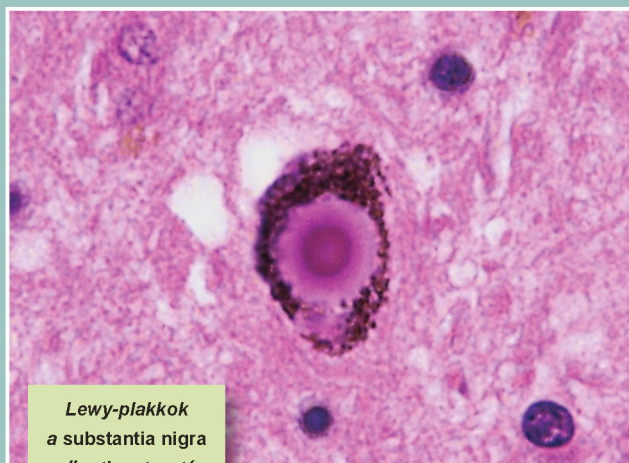
A neurodegeneratív betegségek, mint a Huntington-kór, Parkinson- és Alzheimer-kór, Creutzfeldt-Jakob szindróma vagy az amiotrófiás laterálszklerózis (ALS), többnyire hosszútávú idegrendszeri folyamatok eredményeként jönnek létre, melyek során az idegsejtek működése megváltozik, illetve egyes agyi területek szinte teljesen elhalnak. Bár ezek a betegségek az orvostudomány jelenlegi eszközeivel nem gyógyíthatók, a napjainkban rohamosan fejlődő genetikai vizsgálatok és neurológiai módszerek a közeljövőben áttörést hozhatnak.

A fent említett neurodegeneratív betegségek mellett számos ritkábban előforduló, azonban hasonlóan súlyos demenciával járó kór létezik. Ezek közös tulajdonsága, hogy a kiváltó okok gyakran átfedésben vannak egymással a különböző betegségek között, és lehetnek genetikai, hibás fehérjekonformációval kapcsolatos, illetve sejtciklus-szabályozásbeli elváltozások. Az egyértelműen genetikai eredetű, és így módon öröklhető csoporthoz tartozik a Huntington-kór, melyben a glutamin aminosavat kódoló CAG trinukleotid rendellenes számú ismétlődése (poliglutamin traktus) okoz hibás fehérjeképződést a Huntingtin-génről, majd ezen fehérjetermékek felhalmozódása okoz fokozatos szellemi leépülést.

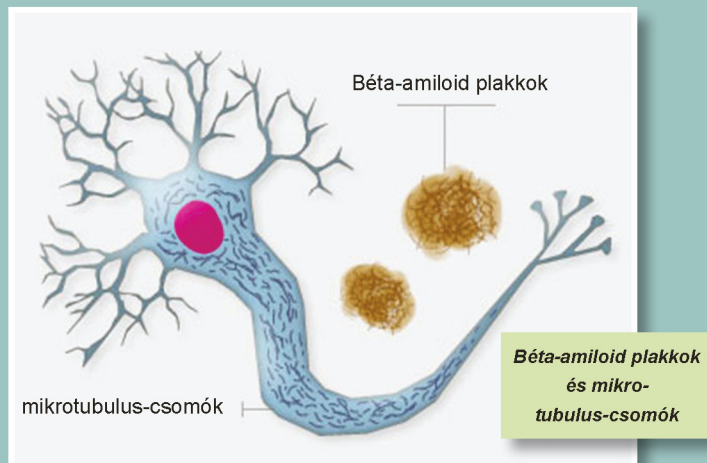


Az Alzheimer-kórra elsősorban nem öröklődő betegségként tekintünk, az esetek körülbelül 1%-ában azonban direkt genetikai ok áll a háttérben, ilyenkor familiáris Alzheimer-kór-ról (AD) beszélünk, melynek jellemzője, hogy 65 éves kor előtt jelennek meg a tünetek. Ilyen esetben három génben lehetséges mutáció: az amiloid prekursor protein (APP), illetve a senilin 1 vagy 2 génekben, amely aztán autoszómális domináns módon öröklődik. Az Alzheimeres

esetek túlnyomó többségében azonban nem ilyen egyértelmű a kiváltó ok (sporadikus AD), a tünetek megjelenéséhez genetikai hajlamosító tényezők és környezeti faktorok együttes hatása szükséges. Sporadikus AD-ban a legismertebb genetikai kockázat az apolipoprotein E gén ε4 allélje, amelynek megléte jelentős mértékben növeli a betegség kialakulásának esélyét. Maga az Alzheimer-kór világszerte a demenciás esetek 50-80 százalékát okozza, az Alzheimeres betegek



Lewy-plakkok a substantia nigra szöveti metszetén

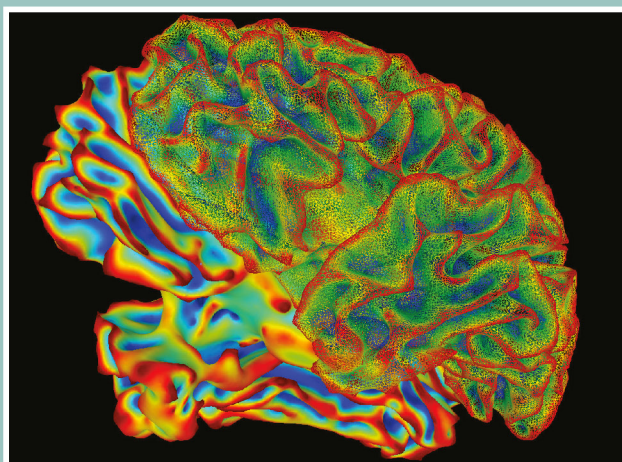


Béta-amiloid plakkok és mikrotubulus-csomók

mintegy 80 százalékában pedig jelen van az ApoEε4 allél. A közelmúltban végzett, nagyszámú beteget vizsgáló összehasonlító genomikai tanulmányok kisebb mértékben ugyan, de számos más genetikai tényezőt is azonosítottak, amelyek hatásmechanizmusa azonban még nem tisztázott. A fehérje-konformáció vagy fehérje-folding rendellenességei szintén általánosan jellemzők a neurodegeneratív betegségekre. A prionok és prionszerű fehérjék hibás térszerkezetük által olyan aggregátumokat képeznek az agyszövetben, melyek a környező idegsejtek ronszolódását, elhalását okozzák. Az alfa-szinuklein az idegrendszerben nagy mennyiségben jelenlévő, pontosan nem ismert funkciójú fehérje, mely leginkább az axonális kapcsolatok közelében halmozódik fel.

A demenciára jellemző alfa-szinuklein plakkokat nevezük Lewy-testeknek, melyek számos betegségben előfordulnak, ezek közül legismertebb a Parkinson-kór. Szövettani festéssel a plakkok könnyen kimutathatók, ezért már az első patológiai leírásokban is szerepeltek; emellett az alfa-szinuklein egy fragmente az Alzheimer-kórra jellemző amiloid plakkokban is előfordul – ez utóbbiak a β-amiloid fehérje extracelluláris felhalmozódásával keletkeznek. A korábban említett apolipoproteinek többek között a

β-amiloid lebontásáért is felelősek, a kórokok közt szereplő ApoEε4 azonban ebben kevésbé hatékony, így jelenléte összefügg az emelkedett β-amiloid szinttel. A harmadik megemlítendő fehérjecsald a Tau,



amely szintén az idegrendszerben fordul elő nagyobb mennyiségben, funkciója pedig a mikrotubulusok stabilizálása. A Tau-elmélet szerint a betegség korai szakaszában ezen fehérjék hiperfoszforilált formája kerül túlsúlyba, majd egymással kapcsolódva a mikrotubulusok „összegubancolódását” okozza, amely a sejt funkcióvesztéséhez, majd apoptózishoz vezet. Bár az említett három fehérje hibás működése döntő szerepet játszik a neurodegenerációban, azon kísérletek, amelyek kizárólag a szenilis plakkok megszüntetését célozták, nem jártak sikerrel.

Nagy betegszámú vizsgálatok alapján az Alzheimer-kór egyik legfontosabb kockázati tényezője a dohányzás, emellett kiemelendők a koleszterindús táplálkozás, illetve a fokozott stressznek való kitétség. A nehézfém-expozíció szintén egy lehetséges rizikófaktor, bár közvetlen hatását nehezebb vizsgálni. Az AD kezelése jelenleg acetilkolinészteráz gátlókkal történik, melyek pozitív hatása a kognitív funkciókra csak mérsékelt. Számos ígéretes kismolekulás hatóanyag gyógyszeresztje van függőben, ezek nagy része viszont nem jut túl a második, illetve harmadik klinikai fázison, így jelenleg a fő hangsúly a megelőzésen van, amelyet a tanulmányok egybehangzó

eredményei szerint a dohányzás kerülése, a megfelelő diéta, pl. mediterrán étrend, valamint a rendszeres szellemi igénybevétel, aktivitás szolgál leginkább. A gyógyszerfejlesztés terén biztató, hogy a demencia különböző formái hasonló molekuláris rendellenességekből indulnak ki – ezek leginkább az idegrendszer felborult fehérjeháztartásával, a hibás fehérjekonformációkkal függnek össze –, ezért egy hatékony molekula kifejlesztése valószínűleg több neurodegeneratív megbetegedés kezelésében is nagy előrelépést jelentene.

OLÁH PÉTER