

Alzheimerio ligos patogenezė ir rizikos veiksniai

A. Gerulytė*
L. Strumylaitė**

**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas*

***Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Neuromokslų institutas*

Santrauka. Straipsnyje apžvelgiamos pagrindinė Alzheimerio ligos patogenezę aiškinanti hipotezė apie amiloido plokštelių ir neurofibrilinių rezginių formavimąsi bei kaupimąsi smegenyse ir šią hipotezę papildančios teorijos apie mikroelementų vario ir cinko apykaitos sutrikimų mechanizmus, ekscitotoksiškumą, cholinerginės sistemos disfunkciją ir autofagijos sutrikimą. Taip pat nagrinėjami mechanizmai, kuriais Alzheimerio ligos rizikos veiksniai (padidėjęs kraujo spaudimas, cukrinis diabetas, sumažėjęs fizinis aktyvumas, smegenų trauma ir kai kurių psichotropinių vaistų vartojimas) prisideda prie ligos formavimosi.

Raktažodžiai: Alzheimerio liga, demencija, patogenezė, rizikos veiksniai.

ĮVADAS

2018 m. demencija sirgo 50 mln. žmonių, iš kurių apie 60–80 % sudarė Alzheimerio liga (AL) – dažniausia demencijos forma [1, 2]. AL yra lėtinė, degeneracinė, negrįžtama smegenų liga, kurios metu dėl neuronų žūties pasireiškia atminties, kalbos ir orientacijos sutrikimai [3]. Sergamumas AL nepriklauso nuo lyties, tačiau didesnę dalis pacientų yra moterys, tikėtina, dėl ilgesnės gyvenimo trukmės. Sergamumas AL didėja su amžiumi – dvigubėja kas 5 m. nuo 65 m. amžiaus [4, 5]. Apskaičiuota, kad dėl gyventojų senėjimo 2030 m. pasaulyje gyvens 82 mln., o 2050 m. – 152 mln. demencija sergančių žmonių [2].

AL neigiamai veikia sergančiojo gyvenimo kokybę, lemia gretutinių ligų išsivystymą ir trumpina gyvenimo trukmę [6]. 2012 m. Tinetti ir bendraautorių paskelbtame 22 896 vyresnio amžiaus pacientų tyrime nustatyta, kad demencija – antra dažniausia mirties priežastis. Demencija tiesiogiai mirties nesukelia, bet lemia mirtinų gretutinių ligų, ypač infekcinių, išsivystymą [7].

Svarus Alzheimerio ligos ekonominis poveikis – 2018 m. demencija sergančių pacientų priežiūrai visame pasaulyje buvo išleistas 1 mlrd. JAV dolerių. Manoma, kad nuo 2030 m. ši suma padidės 2 kartus – kasmet bus iš-

leidžiama 2 mlrd. JAV dolerių. Du trečdaliai demencija sergančių pacientų gyvena mažas ar vidutines pajamas gaunančiose šalyse. Manoma, kad 2050 m. šis skaičius sieks 71–72 % [2].

DARBO TIKSLAS

Aptarti Alzheimerio ligos patogenezę aiškinančius mechanizmus ir pagrindinius šios ligos rizikos veiksnius.

TYRIMO METODIKA

Atlikta mokslinių straipsnių paieška elektroninėse duomenų bazėse PubMed (MEDLINE), ScienceDirect ir Wiley Online Library, naudojant raktinius žodžius „Alzheimer disease AND (pathogenesis OR risk factors)“. Atrinkta ir apibendrinta informacija pateikiama šiame straipsnyje.

REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Vyraujanti hipotezė

Šiuo metu amiloido plokštelių ir neurofibrilinių rezginių formavimasis bei kaupimasis smegenyse yra laikomi pagrindiniais AL patogenezės mechanizmais.

Adresas:

Austėja Gerulytė

El. paštas austėja.ger@gmail.com

© Neurologijos seminarai, 2019. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Sveikose smegenyse amiloido pirmtako baltymą (APB), plazminės membranos glikoproteiną, daugiausiai skaido ir sekretazės. Kai APB kartu su sekretaze intensyviai ima skaidyti ir sekretazė, susidaro dideli kiekiai amiloido monomerų. Produkcijai viršijus šalinimą, šie monomerai ima kauptis smegenyse ir už neurono ribų jungiasi į amiloido oligomeras arba plokšteles. Šie junginiai trikdo nervinių impulsų perdavimą, sukelia mikroglijos moduluojamas uždegimines reakcijas [8] ir aktyvuoja fermentą kinazę, kuris hiperfosforilina neuronų ataugų mikrotubules stabilizuojantį baltymą Tau. Hiperfosforilintas Tau baltymas nebeatlieka savo funkcijos, keičia formą ir sukimba į intraląstelinis neurofibrilinius rezginius. Taip pažeisti neuronai negali užtikrinti medžiagų pernašos ir žūsta apoptozės būdu. Šiems patologiniams procesams užsitęsus, ryškėja smegenų atrofija ir pasireiškia klinikiniai AL simptomai [9, 10].

amiloido plokštelių svarbą patogenezėje patvirtina šeiminiai Alzheimerio ligos atvejai – juos sukeliančios genų mutacijos visada lemia padidintą amiloido produkciją arba sumažėjusį pašalinimą [11–13]. Be to, APB geno mutacija A673T, kuri riboja APB skaidymą sekretaze, mažina tikimybę sirgti AL [14].

2007–2012 m. buvo vykdytas 3-iosios fazės klinikinis tyrimas, kurio metu tirtas bapineuzumabo, monokloninio antikūno prieš amiloidą, veiksmingumas. Nustatyta, kad vaistas mažina amiloido kaupimąsi, bet negerina pacientų kognityvinių funkcijų [15]. 2018 m. Honing ir bendraautorai tyrė monokloninį antikūnį solanezumabą – 3-iosios fazės klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad pacientams, sergantiems lengva AL, vaistas nebuvo efektyvus [16]. 2019 m. kovo mėnesį 3-iosios fazės tyrimas su monokloniniu antikūnu adukanumabu buvo nutrauktas dėl vaisto neefektyvumo, tačiau 2019 m. spalį tyrimo duomenų analizėje buvo rasta klaida. Nauji skaičiavimai parodė, kad didelės adukanumabo dozės vis dėlto sulėtino pacientų kognityvinių funkcijų blogėjimą. Šiuo metu siekiama pratęsti adukanumabo klinikinius tyrimus didėlėmis dozėmis ir įsitikinti vaisto veiksmingumu [17, 18].

2009 m. išspausdinto klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad tarenflurbilas, kuris modifikuoja sekretazės veikimą, nėra efektyvus pacientams, sergantiems lengva AL [19], o 2013 m. Doody ir bendraautorių paskelbtame tyrime nustatyta, kad semagacestatas, sekretazės inhibitorius, ne tik nepagerino pacientų kognityvinės būklės, bet ir buvo susijęs su dideliu skaičiumi nepageidaujamų reakcijų, įskaitant odos vėžį ir infekcijas [20].

Klinikiniai tyrimai su sekretazės veikimą blokuojančiais vaistais lanabecestatu ir verubecestatu taip pat buvo nutraukti dėl neefektyvumo [21].

Didelis nesėkmių skaičius, ieškant vaistų, mažinančių amiloido kiekį arba darančių poveikį ar sekretazės [22, 23], skatina ieškoti alternatyvių AL patogenezę aiškinančių hipotezių, kurios pakeistų arba papildytų pagrindinę hipotezę ir padėtų sukurti efektyvų etiologinį AL gydymą.

Alternatyvios hipotezės

Mikroelementų, ypač vario ir cinko, apykaitos sutrikimai stebimi pacientų, sergančių AL, smegenyse [24].

Sergančiųjų nerviniame audinyje randama sumažėjusi, o smegenų skystyje – padidėjusi vario (bendra vario ir vario, nesusijungusio su ceruloplazminu) koncentracija [25, 26]. Varies geba prisijungti prie amiloido ir Tau baltymo, taip pagreitindamas jų agregaciją, ir tiesiogiai skatina oksidacinį stresą bei laisvųjų radikalų, pažeidžiančių nervinį audinį, formavimąsi [27–29]. Be to, neuronų postsinapsinėse membranose varis blokuoja N-metil-D-aspartato (NMDA) ir α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksasolepropioninės rūgšties receptorių, todėl itin sumažėja glutamato stimuliuojantysis poveikis, lemiantis kognityvinių funkcijų blogėjimą [30].

Cinkas dalyvauja APB metabolizme ir didina amiloido produkciją [31, 32]. Taip pat tiesiogiai jungiasi prie Tau baltymo, inhibuoja fosfatazę 2A ir aktyvuoja Tau fosforilinančią kinazę bei skatina hiperfosforilinto Tau agregaciją [33]. Cinkas, kitaip nei varis, nėra redukuojantis metalas, todėl oksidacinį stresą gali sukelti tik netiesiogiai, aktyvuodamas reaktyvius deguonies ir azoto junginius gaminančius fermentus 12-lipoksigenazę, redukuoto nikotinamido adenino dinukleotido fosfato oksidazę ir azoto monoksido sintazę. Susidarę deguonies ir azoto oksido radikalai jungiasi tarpusavyje ir suformuoja stiprų neurotoksinį poveikį turintį peroksinitritą. Iš oksidacinio streso pažeistų ląstelių išsiskiria dar daugiau cinko ir susidaro uždaras patogenezinis ratas [34].

Ekscitotoksiškumas, patologinis procesas, kurio metu pažeidžiami neuronai dėl labai intensyvaus stimuliavimo neurotransmiteriais, yra svarbus Alzheimerio ligos patogenezėje [10]. Manoma, kad amiloidas gali stimuliuoti 7-nikotininius receptorių presinapsinėse neuronų membranose, didinti glutamato išskirimą į sinapsę, pažeisti stimuliuojančių amino rūgščių transporterį astrociuose ir sutrikdyti glutamato pašalinimą iš sinapsės [35]. Glutamatas aktyvuoja NMDA receptorių postsinapsinėje membranoje ir sukelia Ca^{2+} patekimą į neuroną [36]. Didelė Ca^{2+} koncentracija ląstelėje aktyvuoja apoptozės mechanizmus ir ilgai sukelia ryškią smegenų atrofiją [37]. Šią hipotezę patvirtina memantino, NMDA receptorių blokuojančio vaisto, veiksmingumas stabdant AL progresavimą [38].

Cholinerginės sistemos pažeidimai smegenų žievėje ir hipokampe (sumažėjęs acetilcholino išskirimasis į sinapsę, sutrikęs cholino transportas, sumažėjusi nikotininių ir muskarininių receptorių ekspresija, sutrikęs aksoninis transportas) galimai sukelia kognityvinių funkcijų – kalbos, atminties ir orientacijos, sutrikimus [39]. Manoma, kad cholinerginiai pokyčiai yra neurodegeneracinio proceso pasekmė, o ne priežastis ir dažniausiai atsiranda vėlyvoje jo stadijose [10]. Cholinesterazės, fermento, kuris sinapsinėje membranoje skaido acetilcholiną, inhibitoriai lengvina AL sergančių pacientų simptomus [40].

Autofagija yra pažeistų ląstelės organelių, baltymų ar kitų medžiagų degradacija lizosomose. Lizosomoms susi-

liejus su skaidomomis struktūromis, susidaro autofagosomos, kurių itin didelis kiekis randamas AL sergančių pacientų degeneravusiuose neuronuose. Autofagosomų kaupimasis gali sukelti padidėjusią amiloido produkciją, nes veikia APB metabolizmą [41].

2019 m. balandžio mėnesį Nelson ir bendraautorai detaliai aprašė neseniai atrastą ligą – limbinėje sistemoje vyraujančią, su amžiumi susijusią TDP-43 encefalopatiją (angl. *limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy*, LATE). Ši liga būdinga senyviems pacientams – autopsijų metu apie 20 % vyresnių nei 80 m. pacientų smegenyse rasta LATE būdingų pakitimų (TDP-43 baltymo kaupimasis amigdaloje, hipokampe ir viduriniame kaktiniame vingyje su (be) hipokampo skleroze). Šie pakitimai smegenyse gali būti aptinkami kartu su AL būdingais požymiais arba atskirai. Be to, klinikinis LATE pasireiškimas yra labai panašus į AL. Dėl šių priežasčių tikėtina, kad kai kuriuose klinikuose AL vaistų tyrimuose įsimaišydavo pacientų su LATE ir taip būdavo gaunami klaidingi rezultatai. Reikalingi tolimesni tyrimai, siekiant geriau suprasti LATE epidemiologiją, patogenezę, rizikos veiksnius, rasti ligos žymenis, sukurti veiksmingą etiologinį gydymą ir užtikrinti AL vaistų tyrimų patikimumą [42, 43].

Kadangi šiuo metu nėra efektyvaus etiologinio AL gydymo, svarbu identifikuoti šios ligos rizikos veiksnius ir jų vengti.

Rizikos veiksniai

Hipertenzija, ypač netinkamai gydoma, yra svarbus AL rizikos veiksnys vidutiniame amžiuje [44]. Ji pažeidžia smegenų kraujagyslių sienelę ir kraujo-smegenų barjerą, sukelia baltymų ekstravazaciją, trikdo amiloido pašalinimą iš smegenų [45]. 2017 m. Gilsanz ir bendraautorių paskelbtame tyrime teigiama, kad hipertenzija 65 % didina riziką sirgti AL, tačiau tik moterims [46]. Kiti tyrimai skirtumų tarp lyčių neaptiko [47–50]. Vyresniame amžiuje kraujo spaudimo ir demencijos ryšys tampa priešingas – mažesnis kraujo spaudimas koreliuoja su demencijos pasireiškimu, tačiau nėra jos priežastis [51].

Cukrinis diabetas 39–65 % didina AL pasireiškimo tikimybę [45, 47]. Dėl insulino konkuravimo su amiloidu dėl insulino skaidančių fermentų mažėja amiloido klirensas. Tuo tarpu smegenyse susidariusios ar susikaupusios gliukotos medžiagos didina amiloido agregaciją – formuojasi toksiški amiloido oligomerai ir plokštelės [45]. Tinkama glikemijos korekcija vaistais ir dieta gali mažinti lengvos demencijos ar AL simptomus [52, 53].

Dislipidemija, ypač padidėjęs bendras cholesterolio arba mažo tankio lipoproteinų (MTL) kiekis, vidutinio amžiaus pacientams 3 kartus didina riziką susirgti AL senatvėje [47]. Padidėjęs cholesterolio ir MTL kiekis skatina amiloido susidarymą ir kaupimąsi smegenyse, tačiau tikslūs mechanizmai nėra iki galo aiškūs. MTL iš periferinės kraujotakos nepatenka į smegenis, nebent būtų pažeistas kraujo-smegenų barjeras. Beveik visą cholesterolį smegenyse gamina astroцитai, neuronai arba atneša didelio tankio lipoproteinai [54]. Tikėtina, kad dislipidemija prie AL

vystymosi prisideda netiesiogiai – skatina aterosklerozės, širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujotakos ligų vystymąsi [55].

Antsvoris (kūno masės indekso (KMI) – 25–30 kg/m²) ir nutukimas (KMI >30 kg/m²) vidutiniame amžiuje apie 50 % didina riziką sirgti AL senatvėje. Šis ryšys tikriausiai taip pat yra netiesioginis – antsvoris ir nutukimas skatina širdies ir kraujagyslių ligų vystymąsi [56]. Tam tikruose tyrimuose taip pat buvo nustatyta sąsaja tarp mažo KMI (<18,5 kg/m²) ar kūno svorio kritimo senyvame amžiuje ir demencijos ar AL pasireiškimo. Kūno masės mažėjimą prieš demencijos pasireiškimą gali sukelti daug faktorių – sumažėjęs suvalgomo maisto kiekis, mažėjantis judrumas, pati demencija ar gretutinės ligos [57].

Širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujotakos ligos yra rizikos veiksniai ne tik Alzheimerio ligai, bet ir kraujagyslinei demencijai [47]. 34–50 % pacientų, sergančių AL, smegenyse randama ir kraujagyslių patologijos (Viliso rato arterijų aterosklerozė, periventriculinės baltosios medžiagos pažeidimai, žievės infarktai). Trečdaliui pacientų, sergančių kraujagysline demencija, autopsijose randama AL būdingų pokyčių [58, 59]. Širdies ir kraujagyslių bei smegenų kraujotakos ligos pažeidžia kraujagyslių sienelę bei kraujo-smegenų barjerą ir taip trikdo amiloido pašalinimą iš smegenų [60]. Tam tikruose tyrimuose nustatyta, kad smegenų kraujotakos pokyčiai atsiranda pirmiau nei AL pokyčiai, todėl manoma, kad kraujagyslių patologija gali būti pirminis AL etiologinis faktorius [61].

2017 m. atlikta sisteminė apžvalga nustatė, kad fizinis neaktyvumas didina riziką susirgti AL, o fizinė veikla, ypač sporto rūšys, kuriose yra papildomų socialinių komponentų, pvz., komandinis sportas, riziką mažina [62]. 2016 m. Santos-Lozano ir bendraautorių paskelbtose metaanalizėse teigiama, kad vyresnio amžiaus (70–80 m.) pacientai, kurie paskutinius 5 ar daugiau metų buvo fiziškai aktyvūs, t. y. užsiėmė 150 min. vidutinio intensyvumo arba 75 min. didelio intensyvumo fizine veikla per savaitę, turėjo 40 % mažesnę riziką susirgti AL nei jų fiziškai neaktyvūs bendraamžiai [63]. Aktyvi fizinė veikla gerina smegenų kraujotaką ir taip didina amiloido pašalinimą. Taip pat skatinamas smegenų neurotrofinio faktoriaus išsiskyrimas (angl. *brain-derived neurotrophic factor*), kuris mažina amiloido produkciją ir neurotoksiškumą, didina neuronų išgyvenamumą, sinapsių formavimąsi ir smegenų plastiškumą [64]. Pastebėta, kad fizinis aktyvumas stabdo hipokampo, atsakingo už mokymąsi ir atmintį, atrofiją. Be to, aktyvi fizinė veikla mažina beveik visų kitų Alzheimerio ligos rizikos veiksnių (hipertenzijos, cukrinio diabeto, dislipidemijos, viršsvorio ir nutukimo, kardiovaskulinių ir cerebrovaskulinių ligų) pasireiškimo tikimybę [65].

2014 m. Hong ir bendraautorai ištyrė, kad dėl galvos smegenų traumos smegenų žievėje ir dryžuotajame kūne didėja amiloido sankaupos [66]. Vidutinio sunkumo galvos smegenų trauma didina riziką susirgti AL 2 kartus, sunki – 4 kartus [47].

Manoma, kad kai kurie vaistai gali didinti riziką sirgti AL. 2014 m. Gage ir bendraautorių atlikto tyrimo duomenimis, benzodiazepinai didina riziką sirgti AL 1,5 karto

[67]. Taip pat jie skatina ligos progresavimą, jeigu yra skiriami jau AL sergantiems pacientams [68]. 2010 m. eksperimentinis tyrimas su pelėmis patvirtino, kad diazepamą skatina amiloido kaupimąsi smegenyse [69], tačiau detalesni patogeneziniai mechanizmai lieka neaiškūs. Nustatyta, kad, kaip ir benzodiazepinai, anticholinerginių poveikį turintys vaistai (pvz., tricikliai antidepresantai, pirmos kartos antihistamininiai, varfarinas ir pan.) 1,5 karto didina riziką sirgti AL. Šie vaistai trikdo smegenų cholinerginės sistemos veiklą, taip lemdami kognityvinių funkcijų sutrikimus [70].

APIBENDRINIMAS

Pagrindines Alzheimerio ligos patogenezės teorijas apie amiloido plokštelių ir neurofibrilinių rezginių formavimąsi bei kaupimąsi smegenyse papildo mikroelementų vario ir cinko apykaitos sutrikimas, ekscitotoksiškumas, cholinerginės sistemos disfunkcija ir autofagijos sutrikimas. Iki galo nesuprasta AL patogenezė trukdo kurti etiologinį gydymą. Nesant efektyvaus gydymo, rekomenduojama identifikuoti AL rizikos veiksnius ir jų vengti.

Literatūra

1. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* 2019; 15: 321–87. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.01.010>
2. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2018. The state of the art of dementia research: new frontiers.
3. Knopman DS, Petersen RC, Jack CR. A brief history of "Alzheimer disease": multiple meanings separated by a common name. *Neurology* 2019; 92(22): 1053–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007583>
4. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2018; 25: 59–70. <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
5. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013; 9: 63–75.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
6. Schumann C, Alexopoulos P, Perneczky R. Determinants of self and carer rated quality of life and caregiver burden in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019; 34: 1378–85. <https://doi.org/10.1002/gps.5126>
7. Tinetti ME, McAvay GJ, Murphy TE, Gross CP, Lin H, Allore HG. Contribution of individual diseases to death in older adults with multiple diseases. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 1448–56. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04077.x>
8. Morkuniene R, Zvirbliene A, Dalgediene I, Cizas P, Jankeviciute S, Baliutyte G, et al. Antibodies bound to A β oligomers potentiate the neurotoxicity of A β by activating microglia. *J Neurochem* 2013; 126: 604–15. <https://doi.org/10.1111/jnc.12332>
9. Kocahan S, Doğan Z. Mechanisms of Alzheimer's disease pathogenesis and prevention: the brain, neural pathology, N-methyl-D-aspartate receptors, Tau protein and other risk factors. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017; 15(1): 1–8. <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.1.1>
10. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med (Northfield Il)* 2016; 16: 247–53. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-3-247>
11. Karch CM, Cruchaga C, Goate AM. Alzheimer's disease genetics: from the bench to the clinic. *Neuron* 2014; 83: 11–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.041>
12. Dorszewska J, Prendecki M, Oczkowska A, Dezor M, Kozubski W. Molecular basis of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2016; 13: 952–63. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160314150501>
13. Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's Dement* 2016; 12: 733–48. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.01.012>
14. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 2012; 488: 96–9. <https://doi.org/10.1038/nature11283>
15. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014; 370: 322–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304839>
16. Honig LS, Vellas B, Woodward M, Boada M, Bullock R, Borrie M, et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2018; 378: 321–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705971>
17. Schneider L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2020; 19(2): 111–2. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30480-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30480-6)
18. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016; 537: 50–6. <https://doi.org/10.1038/nature19323>
19. Green RC, Schneider LS, Amato DA, Beelen AP, Wilcock G, Swabb EA, et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 2557. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1866>
20. Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 341–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210951>
21. Egan MF, Kost J, Tariot PN, Aisen PS, Cummings JL, Vellas B, et al. Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2018; 378: 1691–703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706441>
22. Mehta D, Jackson R, Paul G, Shi J, Sabbagh M. Why do trials for Alzheimer's disease drugs keep failing? A discontinued drug perspective for 2010–2015. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26: 735–9. <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1323868>
23. Wong KH, Riaz MK, Xie Y, Zhang X, Liu Q, Chen H, et al. Review of current strategies for delivering Alzheimer's disease drugs across the blood-brain barrier. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 381. <https://doi.org/10.3390/ijms20020381>
24. Wang P, Wang Z-Y. Metal ions influx is a double edged sword for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 2017; 35: 265–90. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.003>
25. Linder MC. Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: an update. *Metallomics* 2016; 8: 887–905. <https://doi.org/10.1039/C6MT00103C>

26. Squitti R, Siotto M, Arciello M, Rossi L. Non-ceruloplasmin bound copper and ATP7B gene variants in Alzheimer's disease. *Metallomics* 2016; 8: 863–73. <https://doi.org/10.1039/C6MT00101G>
27. Ayton S, Lei P, Bush AI. Metallostasis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 2013; 62: 76–89. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.558>
28. Tõugu V, Tiiman A, Palumaa P. Interactions of Zn(II) and Cu(II) ions with Alzheimer's amyloid-beta peptide. Metal ion binding, contribution to fibrillization and toxicity. *Metallomics* 2011; 3: 250. <https://doi.org/10.1039/c0mt00073f>
29. Kitazawa M, Cheng D, LaFerla FM. Chronic copper exposure exacerbates both amyloid and tau pathology and selectively dysregulates cdk5 in a mouse model of AD. *J Neurochem* 2009; 108: 1550–60. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.05901.x>
30. Dodani SC, Firl A, Chan J, Nam CI, Aron AT, Onak CS, et al. Copper is an endogenous modulator of neural circuit spontaneous activity. *Proc Natl Acad Sci* 2014; 111: 16280–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1409796111>
31. Hoke DE, Tan J-L, Ilaya NT, Culvenor JG, Smith SJ, White AR, et al. In vitro gamma-secretase cleavage of the Alzheimer's amyloid precursor protein correlates to a subset of presenilin complexes and is inhibited by zinc. *FEBS J* 2005; 272: 5544–57. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04950.x>
32. Roberts BR, Ryan TM, Bush AI, Masters CL, Duce JA. The role of metallobiology and amyloid- peptides in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2012; 120: 149–66. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07500.x>
33. Sensi SL, Granzotto A, Siotto M, Squitti R. Copper and zinc dysregulation in Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 2018; 39: 1049–63. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.10.001>
34. Sensi SL, Paoletti P, Bush AI, Sekler I. Zinc in the physiology and pathology of the CNS. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 780–91. <https://doi.org/10.1038/nrn2734>
35. Esposito Z, Belli L, Toniolo S, Sancesario G, Bianconi C, Martorana A. Amyloid, glutamate, excitotoxicity in Alzheimer's disease: are we on the right track? *CNS Neurosci Ther* 2013; 19: 549–55. <https://doi.org/10.1111/cns.12095>
36. Hynd M, Scott HL, Dodd PR. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2004; 45: 583–95. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2004.03.007>
37. Wang R, Reddy PH. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2017; 57: 1041–8. <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>
38. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2017; 60: 401–25. <https://doi.org/10.3233/JAD-170424>
39. Grossberg S. Acetylcholine neuromodulation in normal and abnormal learning and memory: vigilance control in waking, sleep, autism, amnesia and Alzheimer's disease. *Front Neural Circuits* 2017; 11: 82. <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00082>
40. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, West JD, Farlow MR, Unverzagt FW, et al. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurol* 2016; 73: 721–32. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0580>
41. Bostanciklioğlu M. An update on the interactions between Alzheimer's disease, autophagy and inflammation. *Gene* 2019; 705: 157–66. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.04.040>
42. Besser LM, Teylan MA, Nelson PT. Limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): clinical and neuropathological associations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2019; 142: 1503–27. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz126>
43. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain* 2019; 142: 1503–27. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>
44. Imtiaz B, Tolppanen A-M, Kivipelto M, Soininen H. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochem Pharmacol* 2014; 88: 661–70. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.01.003>
45. Hickman RA, Faustin A, Wisniewski T. Alzheimer disease and its growing epidemic: risk factors, biomarkers, and the urgent need for therapeutics. *Neurol Clin* 2016; 34: 941–53. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.009>
46. Gilsanz P, Mayeda ER, Glymour MM, Quesenberry CP, Mungas DM, DeCarli C, et al. Female sex, early-onset hypertension, and risk of dementia. *Neurology* 2017; 89: 1886–93. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004602>
47. Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: a systematic review of the evidence. *Neurotoxicology* 2017; 61: 143–87. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.03.006>
48. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol* 2017; 74: 246–54. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1658>
49. Beason-Held LL, Thambisetty M, Deib G, Sojkova J, Landman BA, Zonderman AB, et al. Baseline cardiovascular risk predicts subsequent changes in resting brain function. *Stroke* 2012; 43: 1542–7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.638437>
50. Dchette S, Seshadri S, Beiser A, Au R, Himali JJ, Palumbo C, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology* 2011; 77: 461–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318227b227>
51. De Bruijn RFAG, Ikram MA. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Med* 2014; 12: 130. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0130-5>
52. Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, VanFossen B, Baker LD, Watson GS, et al. Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2011; 68: 743–52. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.125>
53. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 2012; 69: 29–38. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.233>
54. Beel AJ, Sakakura M, Barrett PJ, Sanders CR. Direct binding of cholesterol to the amyloid precursor protein: an important interaction in lipid-Alzheimer's disease relationships? *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* 2010; 1801: 975–82. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2010.03.008>
55. Povova J, Ambroz P, Bar M, Pavukova V, Sery O, Tomaskova H, et al. Epidemiological of and risk factors for

- Alzheimer's disease: a review. *Biomed Pap* 2012; 156: 108–14. <https://doi.org/10.5507/bp.2012.055>
56. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 505–12. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.013>
 57. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1524. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.13.1524>
 58. Debette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke* 2010; 41: 600–6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.570044>
 59. Kalaria RN. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment. *Stroke* 2012; 43: 2526–34. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.655803>
 60. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9: 71. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0297-z>
 61. De la Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke* 2002; 33: 1152–62. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000014421.15948.67>
 62. Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lönnroos E. Physical activity and Alzheimer's disease: a systematic review. *J Gerontol Ser A* 2017; 72(6): 733–9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw251>
 63. Santos-Lozano A, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Quindós-Rubial M, Fiuza-Luces C, Cristi-Montero C, et al. Physical activity and Alzheimer disease: a protective association. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 999–1020. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.04.024>
 64. Song J-H, Yu J-T, Tan L. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease: risk, mechanisms, and therapy. *Mol Neurobiol* 2015; 52: 1477–93. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8958-4>
 65. Cass SP. Alzheimer's disease and exercise. *Curr Sports Med Rep* 2017; 16: 19–22. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000332>
 66. Hong YT, Veenith T, Dewar D, Outtrim JG, Mani V, Williams C, et al. Amyloid imaging with carbon 11-labeled Pittsburgh compound B for traumatic brain injury. *JAMA Neurol* 2014; 71: 23–31. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4847>
 67. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014; 349: g5205. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5205>
 68. DeFrancesco M, Marksteiner J, Fleischhacker WW, Blasko I. Use of benzodiazepines in Alzheimer's disease: a systematic review of literature. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 18: pyv055. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv055>
 69. Tampellini D, Capetillo-Zarate E, Dumont M, Huang Z, Yu F, Lin MT, et al. Effects of synaptic modulation on beta-amyloid, synaptophysin, and memory performance in Alzheimer's disease transgenic mice. *J Neurosci* 2010; 30: 14299–304. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3383-10.2010>
 70. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 401–7. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7663>

A. Gerulytė, L. Strumylaitė

ALZHEIMER'S DISEASE PATHOGENESIS AND RISK FACTORS

Summary

The article reviews the main hypothesis explaining the pathogenesis of Alzheimer's disease in the formation and accumulation of β -amyloid plaques and neurofibrillary plexus in the brain as well as related theories on the mechanisms of copper and zinc dysregulation, excitotoxicity, cholinergic system dysfunction, and autophagy disorders. The main risk factors for Alzheimer's disease (increased blood pressure, diabetes, reduced physical activity, brain trauma and the influence of some psychotropic medications) are also discussed.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, pathogenesis, risk factors.

Gauta:
2020 01 20

Priimta spaudai:
2020 02 05