

Choroba Alzheimer - aspekty immunologiczne, możliwości leczenia immunomodulacyjnego

Alzheimer's disease - immunological aspects and immunomodulatory perspectives

JERZY LESZEK¹, KAZIMIERZ GAŚSIOROWSKI²

¹ Z Dolnośląskiego Stowarzyszenia Rodzin Osób z Chorobą Alzheimer we Wrocławiu

² Z Zakładu Podstaw Nauk Medycznych AM we Wrocławiu

STRESZCZENIE: W pracy przedstawiono zasadnicze mechanizmy tłumaczące udział procesów immunologicznych w rozwoju klinicznych objawów choroby Alzheimer. Wskazano na potrzebę wczesnego wykrywania w tej chorobie defektów odpornościowych, umożliwiającego zastosowanie właściwej terapii immunokorekcyjnej. Omówiono także współczesne kierunki terapii immunomodulacyjnej w tej chorobie.

SUMMARY: Basic mechanisms explaining the role of immunological processes in the development of clinical symptoms of Alzheimer's disease are presented in the paper. The need for early detection of immunological defects in this disease was pointed out, since this allows to apply the appropriate immunocorrective treatment. Moreover, current approaches to immunomodulatory treatment in this disease are discussed.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimer/immunologia/leczenie immunomodulacyjne

Key-words: Alzheimer's disease/immunology/immunomodulatory treatment

Choroba Alzheimer (ChA) należy do chorób zwyrodnieniowych ośrodkowego układu nerwowego (oun), charakteryzuje się zaburzeniami pamięci, funkcji intelektualnych oraz innych poznawczych. Etiologia choroby jest nieznana. Choroba Alzheimer nie stanowi jednolitej jednostki chorobowej lecz zespół heterogennych podtypów, wywoływanych prawdopodobnie przez różne czynniki etiologiczne.

Dotychczasowe wyniki badań wskazują na ważną rolę układu immunologicznego w rozwoju klinicznych objawów choroby.

Aktualnie można przyjąć przynajmniej trzy mechanizmy tłumaczące udział procesów immunologicznych w rozwoju objawów choroby:

1/ Pierwotnie nieprawidłowe reakcje immunologiczne mające charakter autoagresji przeciwko komponentom własnej tkanki mózgowej. Ten typ zaburzeń rozpoznaje się u około 25% przypadków.

2/ Reakcje immunologiczne lokalne, wywołane uszkodzeniami tkanki mózgowej w procesie zwyrodnieniowym i obecnością zmienionych komponentów białkowych budujących płytki starcze u chorych z ChA. Te prawidłowe reakcje obronne układu immunologicznego mogą poprzez lokalne nasilenie w tkance mózgowej pogłębiać się lub nawet indukować dalsze uszkodzenia struktury i funkcji oun.

3/ Zaburzenia regulacji wydzielania cytokin w oun, wewnątrzkomorowe lub przez komórki gleju. W płytkach starczych chorych z ChA stwierdza się obecność IFN-gamma, IFN-alfa, IL-1 beta oraz IL-6.

Zaburzenia uwalniania cytokin mogą prowadzić do dysregulacji lokalnych (dotyczących tkanki mózgowej) reakcji immunologicznych i powodować chaos w regulacji procesów immunologicznych, co może prowadzić między innymi do poliklonalnej aktywacji komórek B i

komórek fagocytujących oraz infiltracji autoreaktywnych komórek T do tkanki mózgowej.

Wszystkie trzy przedstawione wyżej mechanizmy włączenia układu immunologicznego w patomechanizm ChA prowadzą do niszczenia komórek kory mózgowej.

Dotychczasowe badania wskazują, że system odpornościowy odgrywa istotną rolę w progresji choroby, niezależnie od jej pierwotnej przyczyny. Uzasadnia to poszukiwania terapii immunokorekcyjnej, jako ważnego elementu postępowania w tej chorobie. Możliwie wcześnie oszacowanie indywidualnych manifestacji zaburzeń układu immunologicznego jest istotne dla terapii, bowiem efekty immunoterapii, szczególnie we wczesnym okresie rozwoju choroby są bardzo zachęcające, a odpowiedź na terapię immunomodulacyjną w wielu przypadkach uzależniona jest od deficytu immunologicznego.

W ostatnich latach rozpoczęto sprawdzanie nowych strategii leczenia ChA przy użyciu naturalnych lub syntetycznych związków o właściwościach immunomodulacyjnych.

W oparciu o testy immunologiczne dobiera się terapię immunomodulacyjną w zależności od rozpoznanych defektów immunologicznych:

1/ Podtyp z defektem w zakresie limfocytów T - dobrze odpowiada na terapię pyrrolidionem.

2/ Podtyp z krążącymi przeciwciałami na białka włóknkowe aksonu neuronalnego (*Neuron Axon Filament Protein - NAFP*). Chorzy tej podgrupy reagują pozytywnie na terapię dializowanym wyciągiem ekstraktu leukocytów (*Dializable Leukocyte Extract*), zawierającym czynnik przenoszenia - "*Transfer Factors*" - DLE-TF.

3/ Podtyp z przeciwciałami do antygenów tkanki mózgowej, w których terapia nie została jeszcze wypracowana. Być może ta podgrupa chorych będzie dobrze odpowiadać na leczeniu immunosupresyjne.

4/ Podtyp prawdopodobnie heterogenny, z powodu zaburzeń reakcji immunologicznej, oddziaływujący pozytywnie na immunokorekcję (np. cyklofosfamidem).

Ad. 1/ U 11 spośród 40 pacjentów z ChA leczonych pirrolidionem stwierdzono poprawę zarówno w zakresie parametrów immunologicznych jak i klinicznych, przy czym polepszenie wskaźników immunologicznych wystąpiło jeszcze przed uzyskaniem poprawy klinicznej w zakresie funkcji lokomocyjnych i zwieraczy.

Efekty poprawy obserwowano tylko w czasie 6-miesięcznego podawania leku. Jak wiadomo, podstawowym rdzeniem pirrolidionu jest monomer poliwinylpirrolidonu (PVP) będący stymulatorem odpowiedzi immunologicznej u zwierząt. Leki nootropowe np. piracetam i amiracetam zawierające w swojej strukturze podstawowej cząsteczkę PVP działają także jako modulatory funkcji immunologicznych *in vitro*.

Ad. 2/ W grupie 6 chorych z ChA podawano rozpuszczalny wyciąg leukocytów: *Dializable Leukocyte Extract* (DLE) zawierający *Transfer Factor* - TF. Wyciąg ten uzyskuje się z komórek immunologicznie kompetentnych z krwi obwodowej zdrowych dawców krwi. Podawano go w iniekcji domięśniowej w dawce 10 j. pierwszego dnia, 20 j. - drugiego, 30 j. - trzeciego i 40 j. - czwartego dnia. Jedna jednostka stanowi ilość TF pochodzącą z 500 mln leukocytów. Następnie iniekcje powtarzano po 30-dniowej przerwie. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono poprawę w zaburzonej odporności komórkowej u wszystkich 6 chorych z ChA; tylko chorzy z krążącymi przeciwciałami ukierunkowanymi na białko włóknkowe (NAFP) wykazali wyraźną poprawę kliniczną. Czwartego dnia terapii u 3 chorych poprawiła się istotnie możliwość chodzenia bez pomocy, nastąpił powrót funkcji zwieraczy oraz wyraźna poprawa w zakresie zaburzonych funkcji gnostycznych, w szczególności zdolności czytania. Kliniczna poprawa utrzymywała się przez okres 30 dni (w tym czasie nie stosowano iniekcji TF), następnie zaburzenia neurologiczne pamięci stopniowo powracały. Ponowne podanie TF spowodowało po 8 tygodniach (podobnie jak przy pierwszej kuracji) polepszenie stanu klinicznego. Wyniki tych badań

wskazują, iż funkcje poznawcze i pamięciowe mogą być częściowo odblokowane, przynajmniej w pierwszym okresie trwania choroby.

Ad. 3/ Ostatnio zidentyfikowano autoimmunologiczną podgrupę pacjentów z ChA, w której ujawniono obecność surowiczych przeciwciał przeciwko tkance mózgowej należących do klasy immunoglobulin IgG3, których ilość u pacjentów tej podgrupy wzrastała.

Pomimo, iż nieznana jest istota specyficznych związków z antygenem, autorzy sugerują, że przeciwciała mogą być skierowane przeciwko receptorom dla neuroprzekaźników i/lub enzymów dla syntezy neuroprzekaźników. Sugeruje się, że przeciwciała te mogą reagować z zakończeniami cholinergicznymi zawierającymi transferazę acetylocholinową (CAT) u niektórych pacjentów z ChA. Hipoteza powyższa może częściowo wyjaśniać brak skuteczności terapii cholinergiczej w ChA, ponieważ omawiane przeciwciała wiążąc się do receptorów ChA zaburzają ich normalne funkcjonowanie. Wydaje się, że normalizację poziomu obserwowanych przeciwciał będzie można uzyskać poprzez terapię immunosupresyjną.

Ad. 4/ Alexander i wsp. opisali zaburzenia o typie choroby Alzheimerera i potwierdzonym podłożem autoimmunologicznym. Chorzy ci dobrze reagowali na leczenie immunosupresyjne. Spośród kilku zastosowanych leków immunosupresyjnych największą skuteczność terapeutyczną w tym podtypie choroby wykazywał cyklofosfamid.

We własnych badaniach w grupie 19 chorych z ChA ze stwierdzonym deficytem odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego, poddanych przewlekłemu leczeniu cyklofosfamidem (przez okres 12 miesięcy), w dawkach 1,5 mg/kg wagi ciała na dobę, u 15 chorych odnotowaliśmy - w czasie terapii - poprawę w zakresie funkcji lokomocyjnych, w tym u 3 chorych - pamięci. Równocześnie stwierdziliśmy wysoką korelację poprawy stanu klinicznego z normalizacją charakterystyki immunologicznej w zakresie limfocytów pan-T, B i NK.

Zmiany w oznaczanych parametrach odporności humoralnej (testy Waalera-Rosego i lateksowy, poziom immunoglobulin, miano przeciwciał p/elastynowych) w trakcie leczenia cyklofosfamidem były jedynie niewielkie i nieistotne statystycznie.

Reasumując, indywidualnie dobrana immunoterapia chorych szczególnie we wczesnym stadium rozwoju ChA, może bardzo efektywnie zwalniać progresję klinicznych objawów choroby zarówno w zakresie funkcji psychicznych jak i neurologicznych. W części przypadków terapia ta pozwala osiągnąć wielomiesięczną stabilizację stanu klinicznego chorych. Wydaje się, iż ten kierunek poszukiwania efektywnej terapii ChA, realizowany w zespołach wielospecjalistycznych, będzie intensywnie rozwijany w najbliższych latach.

Piśmiennictwo u Autorów

*Adres: Dr Jerzy Leszek, Dolnośląskie Stowarzyszenie Rodzin Osób z Chorobą Alzheimerera,
ul. Olszewskiego 90/4, 51-646 Wrocław*