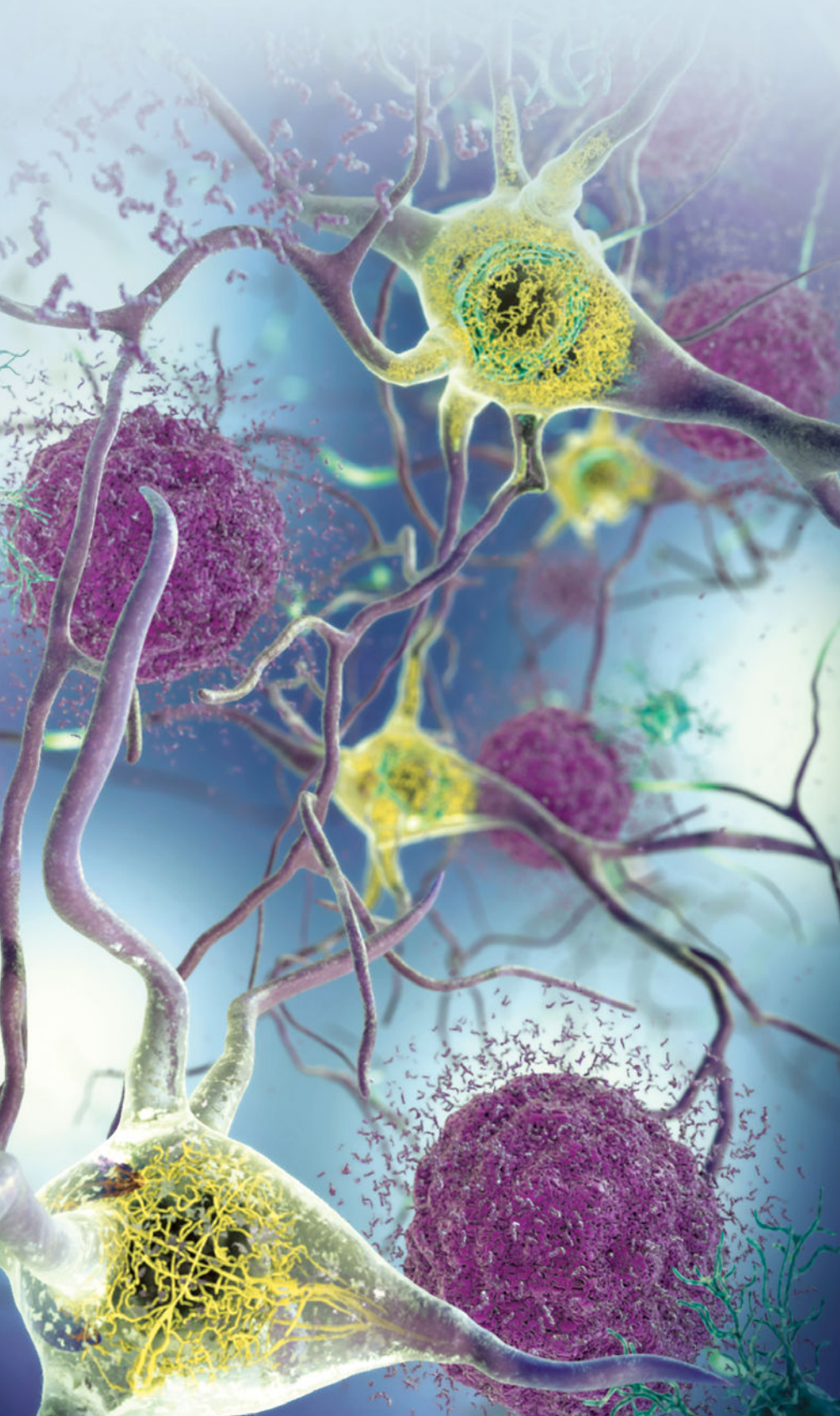


Nevrodegenerativne bolezni



Nevrodegenerativne bolezni označuje napredujoč propad živčnih celic. Pogosteje se pojavljajo pri starostnikih, ki jih je zaradi staranja svetovnega prebivalstva, predvsem na račun izboljšane zdravstvene oskrbe, čedalje več. Med letoma 2015 in 2060 bo v ZDA število posameznikov, starejših od 65 let, naraslo z 48 milijonov (15 % prebivalstva) na 98 milijonov (skoraj 25 % prebivalstva), zato raziskovanje nevrodegenerativnih bolezni postaja čedalje pomembnejše.

V zadnjih letih so številne objave v uglednih znanstvenih revijah, kot sta *Nature* in *Scientific American*, razpravljale o zanimivi možnosti: da so temeljni vzrok številnih, če ne celo vseh nevrodegenerativnih bolezni, morda napačno zvite beljakovine, imenovane prioni, ki so nekaterim bralcem verjetno znani iz konteksta »bolezni norih krav«. Raziskovalci se sprašujejo, ali lahko prioni (kot izraz za bolezensko spremenjeno obliko različnih beljakovin in ne zgolj tistih, ki jih povezujemo z bovino spongiformno encefalopatijo, kot strokovno pravimo »bolezni norih krav«) prispevajo k pojavu pogostejših bolezni, kot so Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen ter amiotrofična lateralna skleroza. Za prione je namreč značilna sprememba v tridimenzionalni zgradbi beljakovine, ki ji onemogoča normalno delovanje in prispeva k njenemu kopičenju v skupkih, ki lahko okvarjajo celice. Odgovor na to, pa tudi marsikatero drugo vprašanje o vzrokih nevrodegenerativnih bolezni, še iščemo, vsak nov uvid v delovanje zdravih možganov pa nam lahko olajša razvoj načinov za preprečevanje in zdravljenje bolezni, ki jih okvarjajo.

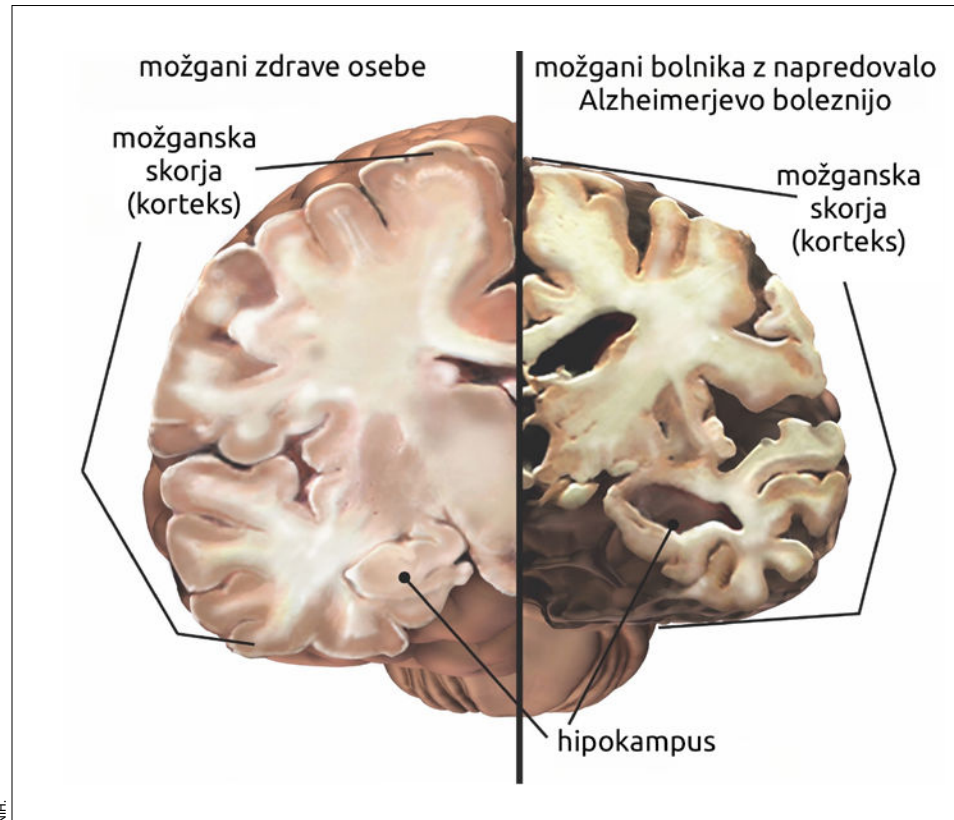
ALZHEIMERJEVA BOLEZEN

Alzheimerjeva bolezen (AB) povzroča demenco in je sčasoma smrtna. V možganih bolnikov pride do napredujočega propada nevronov, kar okrni spomin in miselne procese. Pri »pozni« obliki AB se simptomi običajno začnejo pojavljati po 65. letu starosti ter sčasoma postajajo čedalje bolj izraziti. Pri »zgodnji« obliki se bolezen lahko razkrije že po 30. letu starosti, vendar ti bolniki na srečo zastopajo manj kot 10 % vseh z AB.

Pogostnost in posledice

AB je najpogostejši vzrok demence pri starejših: od približno 47 milijonov bolnikov z demenco po celem svetu se jih z AB spopada med 60 in 70 %. Bolezen se pojavi pri približno 5 do 8 % posameznikov, starejših od 65 let, pri 15 do 20 % tistih, ki so starejši od 75 let, in pri 25 do 50 % posameznikov, ki so starejši od 85 let. Po nekaterih ocenah z njo trenutno živi več kot 5 milijonov ljudi v ZDA, dejansko število pa bi lahko znašalo tudi do 11 milijonov na račun vseh, ki še ne kažejo simptomov bolezni. Nekateri skromnejše ocene napovedujejo, da bo do leta 2050 z AB v ZDA živelo kar 13,8 milijona ljudi.

AB je bila leta 2014 šesti najpogostejši vzrok smrti v ZDA, število umrlih pa je znašalo 93.541. Čeprav je umrljivost zaradi AB od leta 1999, ko je znašala 16,5 na 100.000 ljudi, do leta 2014, ko je zaradi nje umrlo 25,4 na 100.000 ljudi, narasla, je verjetno še zmeraj podcenjena, saj nekateri bolniki sploh ne prejmejo diagnoze, drugi pa imajo kot vzrok smrti navedena stanja, ki so povezana z demenco (npr. pljučnica zaradi vdihovanja želodčne vsebine ob nezmožnosti požiranja), in ne same AB. Če so domneve, da je smrtnost zaradi AB vsaj šest-



Alzheimerjeva bolezen okvari in uniči povezave med nevroni in tako prispeva k njihovemu propadu, kar se kaže z motnjami učenja, spomina in mišljenja, bolezen pa je sčasoma smrtna.

sedemkrat podcenjena, pravilne, jo to uvršča na tretje mesto najpogostejših vzrokov smrti starostnikov v ZDA.

Klinična slika Alzheimerjeve bolezni

Simptomi in znaki AB se razlikujejo glede na fazo bolezni. V zgodnji fazi bolniki pogosto opažajo težave s spominom (ki so izrazitejše od pričakovanih glede na njihovo starost), zbranoostjo, iskanjem ustreznih izrazov ali besed, računanjem in presojo ter orientacijo v prostoru in času. Številni diagnozo prejmejo šele v blagi fazi, ko prihaja do osebnostnih in vedenjskih sprememb, tavanja in izgubljanja v prostoru, ponavljanja vprašanj, izgube oziroma zalaganja predmetov na nenavadna mesta, pogosto pa (sami ali njihovi svojci) opažajo tudi, da jim

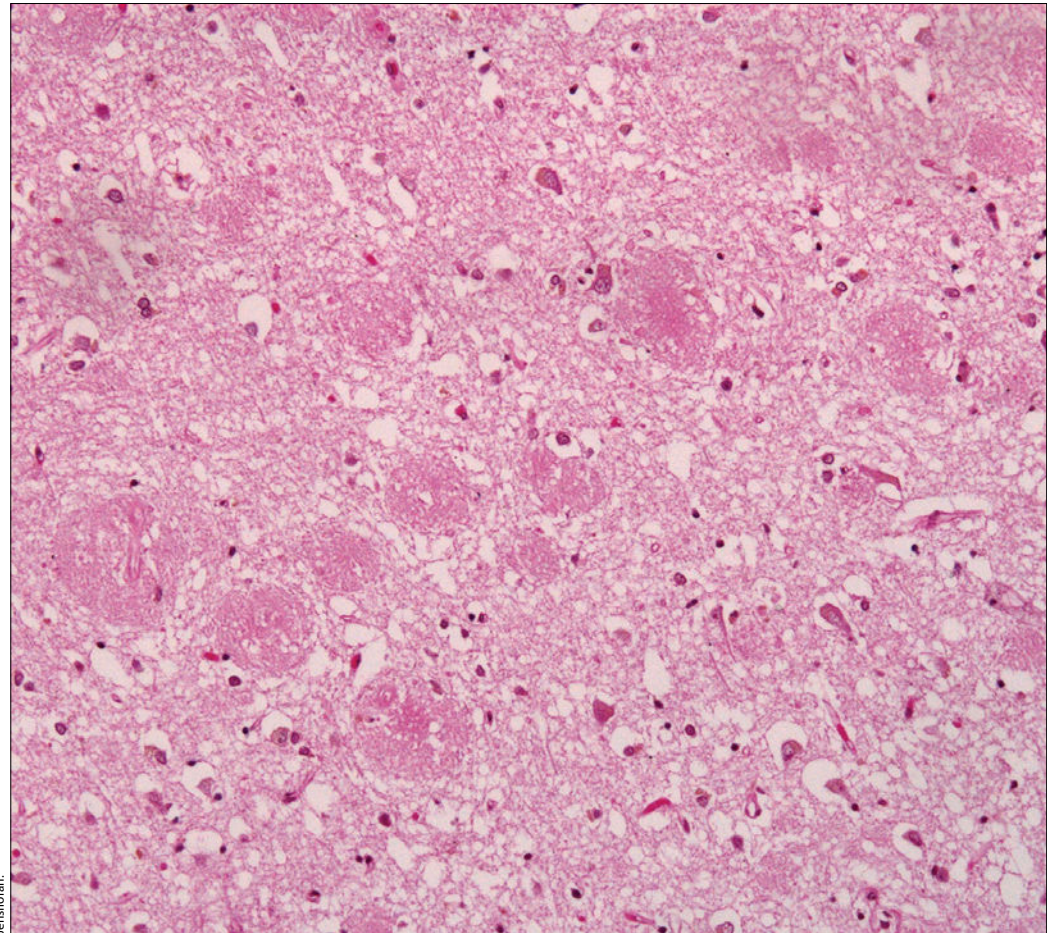
vsakodnevne naloge vzamejo več časa in da se težje znajdejo z denarjem ter plačevanjem računov. V zmerni fazi lahko pride do težav pri prepoznavi družinskih članov in prijateljev ter učenju novih znanj in veščin, bolniki pa se tudi težje znajdejo v novih situacijah, sami oblečejo in izvajajo druge večstopenjske naloge. Pojavijo se lahko tudi halucinacije, blodnje, preganjavica in impulzivno vedenje. V napredovali fazi bolniki postanejo povsem odvisni od zunanje pomoči, njihovo telo pa počasi ugaša. Sporazumevajo se s stokanjem, ječanjem in godrnjanjem, prespijo cele dneve in postanejo nepokretni, pogosto pa tudi shušajo, saj težje požirajo. Za to fazo sta značilna še izguba nadzora nad odvajanjem blata in vode ter pojav kožnih okužb in epileptičnih napadov.

Diagnosticiranje Alzheimerjeve bolezni

Diagnozo AB najpogosteje postavi zdravnik, ki bolnika, njegove svojce ali prijatelje povpraša o njegovem zdravju, osebni zgodovini bolezni, sposobnosti izvajanja vsakodnevnih nalog in morebitnih vedenjskih ali osebnostnih spremembah. Nato preveri bolnikove umske sposobnosti, kot so spomin, sposobnost reševanja nalog, pozornost, jezikovno izražanje in sposobnost štetja. Ker se tudi nekatere druge bolezni možganov (vključno z demenco z Lewyjevim telesci, frontotemporalno demenco, Parkinsonovo boleznijo ter možgansko kapjo in tumorji), pa tudi motnje spanja in stranski učinki okužb ali zdravljenja, lahko kažejo s podobnimi odkloni na preizkusih umskih sposobnosti kot AB, najdba kognitivnega upada ne pomeni nujno demence zaradi AB.

Raziskovalci že dolgo iščejo zanesljiv biološki označevalec, s katerim bi pri bolnikih lahko potrdili prisotnost AB. Dva kandidata sta amiloid beta (oziroma beta-amiloid) in beljakovina tau. Pri AB amiloid beta tvori zunajcelične skupke, imenovane senilni ali nevritični plaki, ki vsebujejo delček izvorne beljakovine amiloida. Tau, beljakovina, ki običajno stabilizira celično ogrodje, pa v nevronih bolnikov z AB tvori znotrajcelične skupke, imenovane neurofibrilarne pentlje. Čeprav sta v možganih bolnikov z AB pogosto prisotni obe bolezensko spremenjeni beljakovini, pa biološkega označevalca, s katerim bi zanesljivo potrdili prisotnost AB za časa bolnikovega življenja, trenutno še ni, saj je potrditev diagnoze odvisna šele od posmrtnega pregleda bolnikovih možganov.

Obetavne diagnostične metode vključujejo slikovne preiskave, oceno



Amiloidni plaki, na sliki vidni kot večje temnejše lise, so znak Alzheimerjeve bolezni, vendar raziskovalci še ugotavljajo, ali predstavljajo vzrok ali posledico bolezni.

genskega tveganja ter analizo likvorja in krvi. Pri diagnostičnih slikovnih preiskavah najpogosteje uporabljamo blago radioaktivno snov (sledilec), ki se veže na senilne plake in ob slikanju s pozitronsko emisijsko tomografijo prikaže njihovo nahajališče v možganih bolnikov. Uprava za hrano in zdravila v ZDA (angl. *U.S. Food and Drugs Administration* - FDA) je leta 2012 odobrila prve tovrstne sledilce za opredelitev prisotnosti senilnih plakov pri bolnikih z verjetno AB in drugimi vzroki demence, trenutno pa ta nabor vključuje ^{18}F florbetapir, ^{18}F flutemetamol in ^{18}F florbetaben. Ker so plaki amiloida beta prisotni tudi v možganih bolnikov brez demence ali AB, se

te preiskave ne uporabljajo v sklopu rutinske diagnostike.

Vzroki in bolezenske spremembe pri AB

Vzroki in mehanizmi v ozadju AB so v veliki meri še vedno uganka. Večina primerov je verjetno posledica součinkovanja dednih in okoljskih dejavnikov, vključno z dejavniki življenjskega sloga. Raziskovalni izsledki kažejo, da med slednje sodijo tudi poškodbe glave, saj se v možganih bolnikov s kronično travmatsko encefalopatijo (angl. *chronic traumatic encephalopathy* - CTE) lahko pojavlja kopičenje beljakovine tau, redkeje pa tudi beta-amiloida.

Zdi se, da do začetka celičnih okvar pri AB pride desetletje ali več pred pojavom prvih simptomov. Bolezen zaradi propada aksonov in sinaps že zgodaj prizadene celični transport, kar okrne nastanek neurotransmiterjev – molekul, ki se iz presinaptičnega nevrona sproščajo v sinaptično špranjo ter z vezavo na receptorje postsinaptičnega nevrona (ali druge tarčne celice) prenašajo sporočila – in vodi v pojav motenj pozornosti, spomina, učenja in višjih umskih sposobnosti. Čeprav vzrok še ni znan, se zdi, da so nevritični plaki in neurofibrilarne pentlje v to dogajanje pomembno vpleteni. Plaki so sestavljeni iz beta-amiloida, ta pa nastane z zlepljanjem delcev t. i. izvirne beljakovine amiloida (angl. *amyloid precursor protein* - APP) – vlaknaste beljakovine, ki se pogosto nahaja v sinapsah nevronov. Topna oblika amiloida beta se močno veže na sinaptične receptorje, sinapse pa kmalu zatem propadejo. To obliko amiloida beta zato pojmujejo kot močno sinaptotoksično, v nasprotju z njo pa se netopna, manj strupena oblika zleplja v plake in dosega bistveno višje koncentracije. Nekatere raziskave kažejo, da bi bila topna oblika beta amiloida lahko obetavna tarča za učinkovito zdravljenje AB.

Trenutno je prevladujoča razlaga medsebojnega vpliva amiloida beta in beljakovine tau pri pojavu AB t. i. amiloidna hipoteza, ki vlogo sprožilca bolezenskega procesa pripisuje amiloidu beta. Njegovo kopičenje, ki se prične v neokorteksu, naj bi prispevalo k oksidativnemu stresu in okvari mitohondrijev. Ker so slednji ključni pri preskrbi celice z energijo, bi tovrstne okvare sčasoma lahko vodile v okrnjeno delovanje in smrt nevronov. Teorija predpostavlja, da pojav nevritičnih plakov prispeva

tudi k spremembam (hiperfosforilaciji) beljakovine tau in njenemu kopičenju v obliki neurofibrilarnih pentelj v telesih živčnih celic (»zdrava« oblika beljakovine sicer stabilizira mikrotubule, ki so ključni za nemoten aksonski transport), sprva v entorinalni skorji in hipokampusu – delih možganov, ki sta pomembno udeležena pri pomnjenju in prehodu iz kratkoročnega v dolgoročni spomin.

Čeprav so senilni plaki in neurofibrilarne pentlje prisotni v možganih bolnikov z AB, ni dokazov, da jo povzročajo – zdi pa se, da med amiloidom beta in beljakovino tau lahko prihaja do škodljivih medsebojnih vplivov, še preden se začeta kopičiti v skupke. Bolezensko spremenjena beljakovina tau lahko ovira celični transport, v velikih količinah pa tudi okrne normalno delovanje amiloida beta.

Zdi se, da lahko tudi vnetje in debelost prispevata k pojavu omenjenih bolezensko spremenjenih beljakovin, s čimer botrujeta večji pojavnosti in hujšemu poteku AB. (Senilni) plaki in (neurofibrilarne) pentlje škodljivo vplivajo na mikroglijo, vrsto imunskih celic v osrednjem živčevju, in astroglijo, ki nevronom nudi oporo in jim omogoča normalno delovanje.

Gensko ozadje Alzheimerjeve bolezni

Zgodnja oblika AB je redka, *avtosomno dominantna* oblika bolezni, za katero so značilne mutacije v genih *APP*, *PSEN1* in *PSEN2*, prvi znaki in simptomi pa se pri tej obliki lahko pojavijo že med 40. in 50. letom starosti. Pri pozni obliki AB je najpomembnejši genski dejavnik tveganja prisotnost mutacij v genu za apolipoprotein E (APOE), zlasti variante *ApoE4*, ki pa sama po sebi še ne pomeni, da bo do

pojava bolezni tudi prišlo. Običajna oblika beljakovine ApoE nastaja predvsem v astrogliji in poškodovanih nevronih ter pomaga pri odstranjevanju topnega amiloida beta iz možganov.

Pri večini ljudi je pojav AB posledica součinkovanja genskih in okoljskih dejavnikov. Med dodatne genske dejavnike tveganja prištevamo mutacije v genu *C9ORF72* (ki se pojavljajo pri zgodnji in pozni obliki AB, poleg tega pa tudi pri amiotrofični lateralni sklerozi, ALS, in frontotemporalni demenci). Omenjeni gen nosi zapis za beljakovino, ki uravnava »promet« v notranjosti celice, nedavne raziskave pa kažejo, da je pomembna tudi pri popravljanju napak v genskem zapisu celice – deoksiribonukleinski kislini, DNK.

Zdi se, da je vloga gena *TOMM40* (ki nosi zapis za beljakovino, udeleženo pri premiku drugih beljakovin v mitohondrije) pri razvoju AB dokaj zapletena. Posamezniki z daljšo obliko tega gena so lahko bolj ali manj ogroženi za njen pojav, pri čemer je ključno vprašanje, ali je AB prizadela enega od staršev. V tem primeru bi bil bolnik z daljšo obliko *TOMM40* bolj ogrožen za razvoj AB, če pa bolezni v družini ni, so nosilci daljše oblike gena manj podvrženi motnjam spomina v primerjavi s posamezniki, pri katerih je gen krajši.

Mutacije, ki okrnijo funkcijo gena *TREM2*, lahko botrujejo pojavu bolezenskih sprememb, značilnih za AB. Če sta mutirani obe kopiji gena, pride do zgodnje oblike AB, če le ena, pa do pozne oblike, kar izkazuje prispevek genskih dejavnikov tveganja k obema oblikama bolezni. Zdrava oblika beljakovine TREM-2 sodeluje pri odstranjevanju celičnih odpadkov in amiloidnih beljakovin ter pri zaviranju

vnetja v mikrogliji.

Zgodnjo obliko AB trenutno preučujeta dva večja programa: prvi je t. i. Projekt zveze dominantno podedovane Alzheimerjeve bolezni (angl. *The Dominantly Inherited Alzheimer Network project*), ki ga podpira Državni inštitut za staranje v ZDA (angl. *U.S. National Institute of Aging*), tvori pa ga deset raziskovalnih ustanov v Avstraliji, Združenem kraljestvu in ZDA. Drugi je Pobuda za preprečevanje Alzheimerjeve bolezni (angl. *Alzheimer's Prevention Initiative*), ki preučuje 5000 sorodnikov s to boleznijo v mestu Antioquia v Kolumbiji.

Zdravljenje Alzheimerjeve bolezni



V ZDA (in Evropi) je na voljo pet učinkovin, ki AB sicer ne zdravijo ali upočasnijo, vendar lahko blažijo simptome. Tri (donepezil, galantamin in rivastigmin) zavirajo delovanje encima acetilholinesteraza ter tako povečujejo količino razpoložljivega acetilholina, nevroprenašalca, udeleženega pri učenju in pomnjenju, v osrednjem živčevju. Četrta učinkovina, memantin, je antagonist receptorjev NMDA. V zdravih možganih ti receptorji po vezavi nevroprenašalca glutamata prispevajo k povečanju koncentracije kalcijevih ionov v živčnih celicah. Pri AB so okvarjene celice preplavljene s kalcijevimi ioni, kar jih še dodatno poškoduje (pojavo pravimo nevronska ekscitotoksičnost), memantin pa temu nasprotuje tako, da zavira vtok kalcijevih ionov skozi receptorske kanalčke NMDA.

Peta učinkovina združuje donepezil in memantin ter se uporablja v zmerni do napredovali fazi bolezni. Tako donepezil kot rivastigmin se lahko uporabljata v vseh fazah AB, galantamin v zgodnji do zmerni fazi, memantin pa v zmerni do napredovali

fazi.

Trenutno potekajo številna klinična preizkušanja z namenom razvoja boljših zdravil zoper AB: Forum Alzheimerjeve bolezni (angl. *Alzheimer's Forum*) je v času pisanja te knjižice navajal 14 učinkovin v zaključnih fazah kliničnih preizkusov, vendar se tovrstne raziskave pogosto zaključijo brez uspeha. Med letoma 2002 in 2012 je zgolj 0,4 % (ali 1 od 245) učinkovin prejela dovoljenje za uporabo pri zdravljenju AB – najpogosteje zaradi neučinkovitosti kot posledice dejstva, da niso bile usmerjene proti zgodnjim bolezenskim spremembam, značilnim za AB. Spletni registri bi lahko zaradi lažjega vključevanja preiskovancev v zgodnjih fazah bolezni prispevali k boljšim izidom kliničnih preizkušanj, le-ta pa čedalje pogosteje vključujejo tudi posameznike, ki še ne kažejo simptomov, vendar pri njih obstaja velika verjetnost za pojav AB.

Druga strategija za zdravljenje, ki temelji na amiloidni hipotezi, za odstranjevanje amiloidnih plakov izkorišča bolnikov imunski odziv. V preteklosti so že potekala preizkušanja cepiv, ki posameznikov imunski sistem spodbudijo k tvorbi protiteles zoper amiloid beta, in pasivne imunizacije, pri kateri posameznik prejme protitelesa, vendar sta se oba načina zdravljenja izkazala za neučinkovita pri posameznikih v zmerni do napredovali fazi AB.

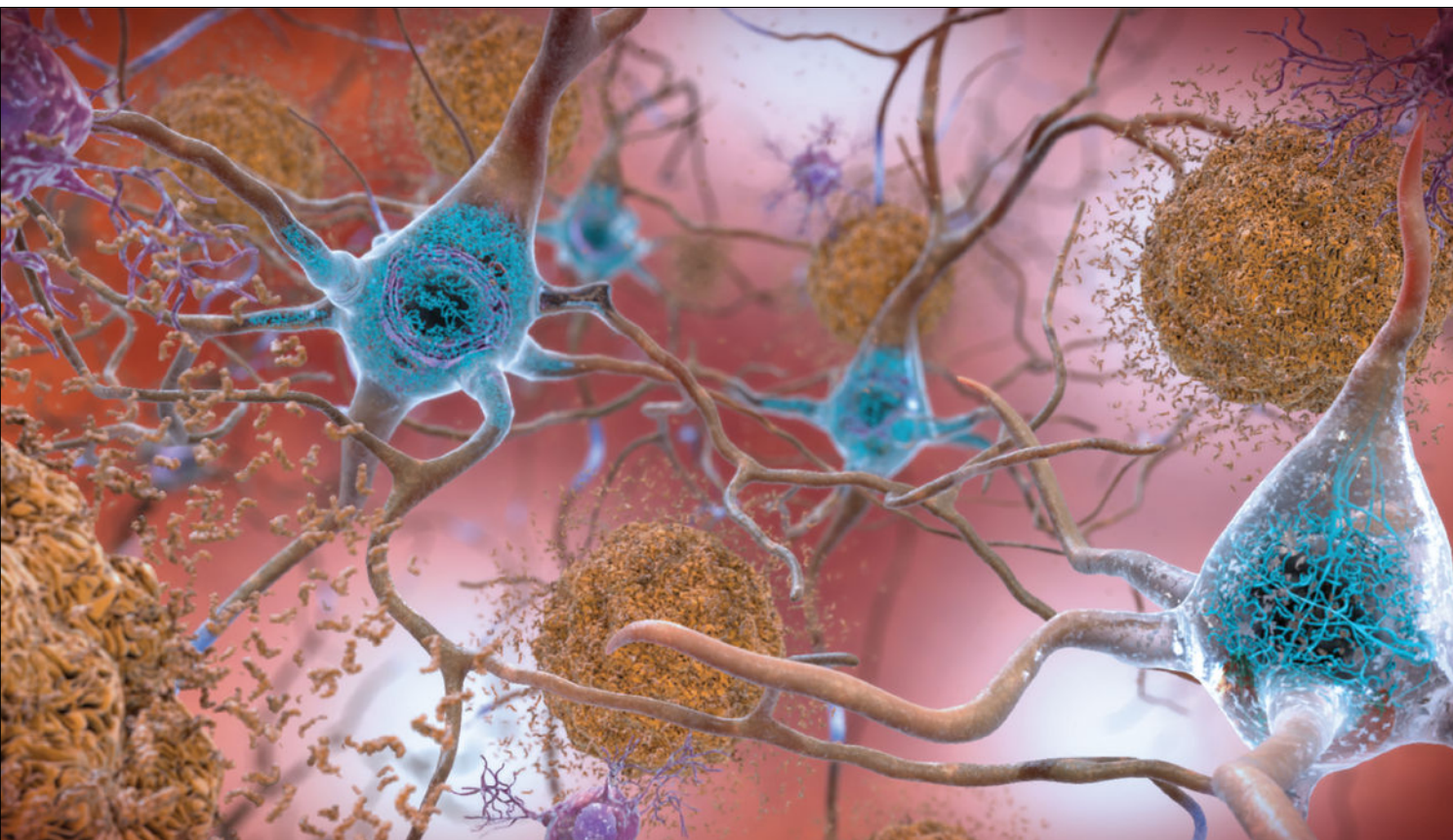
V skupino protiteles proti beta-amiloidu sodita tudi dve inčiči, ki sta bili v času med nastankom zadnje izdaje izvirnika knjižice Brain Facts (leta 2018) in njenim slovenskim prevodom (konec leta 2023) deležni precejšnje pozornosti: aducanumab, ki je bil junija 2021 v ZDA odobren kot prvo zdravilo za vzročno zdravljenje AB, in lecanemab, ki je bil v ZDA

odobren januarja 2023. Čeprav se zdi novica spodbudna, saj naj bi učinkovini v kliničnih preizkušanjih zavirali kopičenje beta-amiloidnih plakov v možganih bolnikov v zgodnji fazi AB, je njun klinični učinek skromen in v najboljšem primeru napredek bolezni še vedno zgolj upočasnjuje. Ker gre za invazivno obliko zdravljenja (bolniki protitelesa prejemajo intravensko), povezano z visokimi stroški (pri aducanumabu so slednji ocenjeni na 56.000 ameriških dolarjev letno za enega bolnika, kar ne vključuje slikovnih preiskav za spremljanje učinkovitosti in neželenih učinkov), kar omejuje njegovo dostopnost, ter relativno redkimi, vendar resnimi neželenimi učinki (vključno z možganskimi krvavitvami in otekanjem možganovine), je jasno, da nas do cilja - učinkovitega zdravljenja AB - čaka še dolga pot.

PARKINSONOVA BOLEZEN

Parkinsonova bolezen (PB) je druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen. Njena pojavnost se, tako kot pri AB, povečuje s starostjo, prvi simptomi in znaki pa se v povprečju pojavijo okoli 60. leta starosti. Približno 5 milijonov posameznikov v desetih najbolj poseljenih državah sveta ima PB, njena pojavnost pa se bo po nekaterih ocenah do leta 2030 podvojila. V ZDA diagnozo vsako leto prejme od 50 do 60 tisoč ljudi, pri čemer pa je bolezen verjetno še pogostejša, saj se zgodnji simptomi in znaki pogosto tolmačijo kot normalno staranje, bolniki pa zato sploh ne obiščejo zdravnika.

Starosti prilagojena smrtnost zaradi PB se je med letoma 2000 in 2013 povečala z 8,8 na 11,0 / 100.000 moških in s 3,9 na 4,8 / 100.000 žensk. Bolezen se iz razlogov, ki še niso razjasnjeni, pogosteje pojavlja pri



National Institute on Aging, NIH.

Alzheimerjevo bolezen povezujemo s kopičenjem amiloida beta v obliki senilnih plakov (na sliki rjave barve) med nevroni in beljakovine tau (na sliki modre barve), ki se kopiči v obliki znotrajceličnih neurofibrilarnih pentelj. Obe bolezensko spremenjeni beljakovini ovirata normalno delovanje nevronov.

moških. Od pet do deset odstotkov primerov predstavlja t. i. »zgodnja« oblika bolezni, ki se pojavi pred 50. letom starosti, še redkejša pa je t. i. »juvenilna« oblika, pri kateri se prvi simptomi in znaki pojavijo že v drugem desetletju življenja.

Ocene pogostnosti oziroma skupnega števila bolnikov s PB se po svetu razlikujejo, zato je pojav ali število novih primerov v določenem časovnem obdobju (npr. letu dni) boljši kazalnik. Višja je v bogatejših državah (zakaj, še ni znano), o povečanem tveganju za pojav PB pa poročajo tudi iz ruralnih območij, kjer je raba pesticidov pogostejša.

Klinična slika

PB se sprva kaže z motnjami

gibanja: upočasnjenostjo, togostjo, motnjami koordinacije in ravnotežja ter tresenjem dlani, rok, nog, čeljusti in obraza v mirovanju. Z napredovanjem bolezni se tresavica, imenovana tudi tremor v mirovanju, poslabša in lahko ovira hojo, govor in druga preprosta opravila. V kasnejših fazah se pogosto pojavi tudi upad umskih sposobnosti, pri nekaterih bolnikih pa tudi motnje čustvovanja (npr. depresija), težave s požiranjem in žvečenjem, težave s kožo, zaprtje in težave pri odvajanju vode ter motnje spanja, vendar se hitrost napredovanja bolezni ter stopnja izraženosti simptomov in znakov med posamezniki lahko razlikuje. Nekateri so zaradi bolezni močno oškodovani, pri drugih pa je klinična slika blažja.

Bolezenske spremembe in vzroki

PB je motnja motoričnega sistema, ki jo povzroči propad dopaminskih nevronov v substantii nigri (t. i. črni snovi), verjetno zaradi mitohondrijskih okvar in motenj v celičnem dihanju. Substantia nigra je del mezencefalona, ki ga uvrščamo med bazalne ganglije. Slednji so udeleženi pri izvajanju gibov, nagrajevanju in razvoju odvisnosti.

Nekateri primeri »zgodnje« oblike PB so povezani z mutacijami v genu *PARK2* (ali *PRKN*), ki nosi zapis za beljakovino, imenovano parkin. Četudi je večina primerov bolezni posledica součinkovanja okoljskih in dednih dejavnikov, ima od 15 do 25 % bolnikov, pri katerih se PB pojavi v odrasli dobi, znanega sorodnika s

PB. Geni, kot so *SNCA* (ki nosi zapis za beljakovino alfa-sinuklein), *LRRK-2* (za beljakovino, imenovano »kinaza, bogata s ponovitvami levcina«) in *GBA* (za beljakovino glukocerebrozidaza), prav tako kažejo na pomen genskih dejavnikov pri razvoju PB. Čeprav sta PB in demenca z Lewyjevim telesci občasno pojmovani kot različni bolezni, se Lewyjeva telesa, skupki beljakovin v telesih nevronov, pojavljajo pri obeh stanjih. Njihova glavna sestavina je alfa-sinuklein, prepleten z drugimi beljakovinami, kot so neurofilament, ubikvitin, alfa B-kristalin, verjetno pa tudi beljakovina tau v obliki neurofibrilarnih pentelj. Alfa-sinuklein je sicer udeležen pri transportu dopamina v osrednjem živčevju.

Ker test za potrditev prisotnosti PB ne obstaja, postavev diagnoze brez uveljavljenih bioloških označevalcev temelji na bolnikovi osebni zgodovini, klinični sliki in nevroloških preiskavah, ki lahko vključujejo slikovne metode. Točna diagnoza je lahko izziv zaradi nekaterih drugih bolezni, ki se kažejo s podobnimi simptomi in znaki kot PB, vlogo bioloških označevalcev pa bi v prihodnjih letih lahko prevzele nekatere molekule, povezane z delovanjem mitohondrijev.

Raziskave

Živalski model PB predstavljajo miši, ki jim raziskovalci vbrizgajo snov MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin), saj se pretvori v nevrotoksični presnovek MPP+ (1-metil-4-fenilpiridinium), ki povzroči izgubo nevronov v substantii nigri in kognitivni upad, oboje pa spominja na motnje, značilne za PB. Kljub temu ne gre za popoln model človeške PB, saj se nekateri simptomi in znaki, vključno

z motnjami motorike, pri miših ne pojavljajo.

Raziskave, ki preverjajo uporabnost matičnih celic za nadomeščanje poškodovanih dopaminskih nevronov, so se izkazale za obetavne. Poznamo dva tipa matičnih celic: bolj prilagodljive (in, na račun izvora, sporne) zarodne ter inducirane pluripotentne matične celice (angl. *induced pluripotent stem cells*, iPSC). Slednje izvirajo iz že specializiranih celic odraslih tkiv (najpogosteje kože ali krvi), ki jih raziskovalci s posebnimi postopki


napredka ne upočasnijo. Žal lahko dolgotrajno zdravljenje z L-dopo povzroči pojav diskinezij oziroma nenadzorovanih, nehotenih gibov. Strategije zdravljenja PB, ki so trenutno še v razvoju, vključujejo gensko terapijo in usmerjen vpliv na posamezne celične procese.

Pri zdravljenju PB, kjer se mišična togost, tremor, upočasnjeno gibanje in težave z gibljivostjo ne odzivajo več na druga zdravila, se čedalje pogosteje uporablja tudi kirurški poseg, imenovan globoka

ALS je svoje drugo ime, Lou Gehrigova bolezen, dobila po slavnem igralcu bejzbola iz New Yorka.

spravijo nazaj v stanje, podobno zrodnim celicam. Nekatere laboratorijske raziskave z iPSC kažejo spodbudne rezultate, izidi kliničnih preizkušanj zrodnih celic pa so bili mešane narave. Izsledki raziskave Univerze v Kjotu, objavljeni leta 2017, so bili vzpodbudni: v njej so človeške celice iPSC vsadili v možgane opic, ki so prejele MPTP, ter dve leti kasneje pri istih živalih našli znake uspešnega razvoja in delovanja dopaminskih nevronov.

Zdravljenje

 Zdravljenje z levodopo (L-dopo) začasno ublaži simptome in znake PB, vendar njenega

možganska stimulacija (angl. *deep brain stimulation* - DBS). Pri njem se v možgane vsadi majhen spodbujevalnik, ki oddaja električne impulze, ki ovirajo možganske signale v ozadju motoričnih simptomov PB. Pred vsaditvijo spodbujevalnika nevrokirurg z uporabo magnetnoresonancega slikanja ali računalniške tomografije določi najverjetnejše mesto izvora bolnikovih težav, pri čemer gre največkrat za talamus, subtalamično jedro ali del globusa pallidusa (ki ga uvrščamo v bazalne ganglije). Po slikanju se za natančnejšo določitev mesta izvora težav včasih uporabi tudi mikroelektrodni zapis, kar vključuje uporabo tanke žice

za merjenje aktivnosti živčnih celic v področju zanimanja, postopek pa se je pri določenem deležu bolnikov izkazal za visoko uspešnega.

Dodatna metoda, ki je trenutno še v razvoju, vključuje raziskovanje načinov za »razbijanje« skupkov alfa-sinukleina v Lewyjevih telescih z uporabo visokega hidrostatskega tlaka, s čimer bi beljakovini domnevno povrnili izvorno funkcijo. Drug pristop temelji na izsledkih epidemioloških raziskav, ki nakazujejo na nižjo pojavnost bolezni pri uživalcih kave in kadilcih cigaret. Če kofein in nikotin delujeta zaščitno, to morda odraža še neznan vidik njenega delovanja v osrednjem živčevju, ki lahko koristi dopaminskemu sistemu.

AMIOTROFIČNA LATERALNA SKLEROZA (ALS)

ALS združuje skupino napredujočih in sčasoma smrtnih bolezni motonevrona. Bolezen je svoje drugo ime, Lou Gehrigova bolezen, dobila po slavnem igralcu bejzbola iz New Yorka, ki se je moral zaradi nje upokojiti v starosti 36 let, umrl pa je dve leti kasneje. Z ALS se sooča okoli 15.000 prebivalcev ZDA, večina pa je starih od 50 do 70 let. Čeprav bolezen nekoliko pogosteje prizadene moške, se razlika z naraščajočo starostjo zmanjšuje, iz neznanih razlogov pa so belci brez latinoameriških korenin bolj ogroženi za njen pojav od drugih etničnih skupin. Vojni veterani so od 1,5- do 2-krat bolj podvrženi njenemu pojavu od splošne populacije, kar je morda posledica izpostavljenosti okoljskim onesnaževalcem, kot so svinec in pesticidi.

Simptomi in znaki

ALS, za razliko od prej omenjenih neurodegenerativnih bolezni, prvenstveno ne okrni bolnikovih um-

skih sposobnosti ali značaja. Zgodnji simptomi in znaki vključujejo mišično šibkost, trzanje in sčasoma paralizacijo dlani in stopal. Z napredovanjem bolezni bolnik izgubi sposobnost premikanja, govora in uživanja hrane. Večina bolnikov umre v treh do petih letih po postavitvi diagnoze zaradi prizadetosti oživčenja prepone in drugih dihalnih mišic, 10 % (vključno z znanim fizikom Stephenom Hawkingom) pa jih lahko živi tudi 10 let in dlje.

Bolezenske spremembe in vzroki

Motorični nevroni povezujejo možgane s hrbtenjačo in skeletnimi mišicami, ki omogočajo izvajanje hotenih gibov. Pri ALS motorični nevroni sprva usihajo in nato propadejo, temu pa zaradi odsotnosti oživčenja sledi naraščajoča šibkost, trzanje in propad (atrofija) skeletnih mišic.

Zgolj 5 do 10 % primerov ALS je izključna posledica genskih dejavnikov. Tej obliki pravimo »družinska«, sicer pa gre za »sporadično« ALS. Čeprav so mutacije številnih genov povezane z večjo dovzetnostjo za ALS, vzorec dedovanja še ni znan. Približno 25 do 40 % družinske ALS je posledica škodljive mutacije v genu *C9ORF72*, nekateri posamezniki s to mutacijo pa poleg simptomov in znakov ALS razvijejo tudi demenco – temu stanju pravimo frontotemporalna demenca, povezana z ALS (ALS-FTD). Med 12 in 20 % primerov družinske oblike ALS je posledica mutacije, ki okvarijo gen *SOD1* ter tako okrnijo količino encima superoksid dismutaze v celici, ki sicer pretvarja superoksidni radikal, ki lahko poškoduje celične strukture, v manj škodljiv molekularni kisik ali vodikov peroksid. Te in druge dedne oblike ALS, vključno s tistimi, ki vključujejo mutacije v genih *UBQLN2* in *VEGF*, ponujajo pomemben uvid v celične mehanizme nastanka bolezni.

Raziskovanje in zdravljenje



Zdravila za ALS ni, kakor tudi ne učinkovine, ki bi lahko ustavila njen napredek ali povrnila izgubljene sposobnosti. FDA je kljub temu za zdravljenje ALS odobrila edaravon in riluzol. Edaravon je antioksidant, ki zmanjšuje tvorbo celični škodljivih prostih radikalov in tako lahko ublaži simptome bolezni, riluzol pa zmanjšuje količino glutamata in lahko za nekaj mesecev podaljša življenje bolnikov.

Za bolnike z mutacijo v genu *SOD1* obstaja tudi upanje v obliki utišanja okvarjenega gena z uporabo umetnega delca RNK. Laboratorijske miši, ki se uporabljajo kot živalski model ALS in ki so prejele to obliko zdravljenja, so dlje časa ohranile mišično moč ter sposobnost premikanja in samostojnega dihanja – bolezen je pri njih napredovala počasneje, smrt pa nastopila kasneje kot pri živalih, ki zdravljenja niso prejele. Ta oblika zdravljenja se je izkazala za varno tudi pri poskusih z nečloveškimi primati.

Bolnikovo kakovost življenja lahko pomembno izboljša tudi zdravljenje v ustrezno (tehnološko in kadrovske) opremljeni kliniki za ALS.

HUNTINGTONOVA BOLEZEN

Huntingtonova bolezen (HD) je dedna motnja, ki okvari sposobnost hotenega izvajanja gibov in okrnijo umske sposobnosti. Njena pojavnost pri Evropejcih znaša med 3 in 7 na 100.000 posameznikov, pri Japoncih, Kitajcih in v Afriki pa je precej redkejša. Okvarjena oblika gena *HTT* se deduje avtosomno dominantno: če je en starš nosilec okvarjene oblike gena, drugi pa ne, ima njun potomec 50 % možnosti za dedovanje okvarjene oblike gena in pojav bolezni. Najpogostejša oblika HD se začne prej kot večina

drugih napredujočih nevrodegenerativnih bolezni in se običajno pokaže med 30. in 40. letom starosti, smrt pa običajno nastopi od 15 do 20 let po pojavu prvih simptomov in znakov. Juvenilna oblika HD se začne že v otroštvu ali mladostništvu, ti bolniki pa običajno umrejo od 10 do 15 let po pojavu bolezni.

Klinična slika

HD se pogosto sprva kaže z razdražljivostjo, nihanji razpoloženja, majhnimi nehotenimi gibi (horeo), motnjami koordinacije in težavami s sprejemanjem odločitev ter učenjem. Z napredkom bolezni postane horea izrazitejša, zaradi česar bolniki vse težje izvajajo hotene gibe, kot so hoja, govor, celo požiranje, obenem pa se poglobi tudi upad umskih sposobnosti. Juvenilna oblika HD je podobna, vendar vključuje tudi upočasnenost gibov, nerodnost, pogoste padce, mišično togost, nerazločen govor in prekomerno slinjenje. Učni uspeh se z upadom umskih sposobnosti poslabša, pri 30 do 50 % bolnikov pa se pojavijo tudi epileptični napadi.

Vzroki in genetika

Od leta 1993 je znano, da HD povzročajo mutacije v genu *HTT* na kromosomu 4, ki nosi zapis za beljakovino huntingtin. Slednja je verjetno vpletena v celično signalizacijo, transport, vezavo drugih beljakovin

in celičnih struktur ter mehanizme, ki celico ščitijo pred apoptozo. Pri mutirani obliki gena se pojavlja prekomerno število ponovitev treh zaporednih nukleotidov v DNK: citozina, adenina in gvanina (CAG). Pri zdravih posameznikih število ponovitev CAG v genu *HTT* znaša med 10 in 35, pri bolnikih pa od 36 do več kot 120. Večje število ponovitev pomeni zgodnejši nastop bolezni ter hujšo izraženost simptomov in znakov.

»Podaljšana« oblika huntingtina je nagnjena k zlepljanju v skupke, ki verjetno – kljub temu, da najbrž niso neposredno odgovorni za smrt živčne celice – ovirajo prenos elektronov v dihalni verigi mitohondrijev in tako sprožijo škodljivo zaporedje dogodkov, ki privede do motenj v celičnem delovanju oziroma do celičnega propada. Najpogosteje prizadeta področja možganov vključujejo bazalne ganglije, udeležene pri izvajanju hotenih gibov, in možgansko skorjo, ki pomembno prispeva k umskim sposobnostim, zaznavi in spominu.

Diagnoza in zdravljenje



Podjetje Ionis Pharmaceuticals je konec leta 2015 začelo s prvim kliničnim preizkušanjem terapije za »gensko utišanje« na človeških preiskovancih, katerega cilj je bil znižati količino okvarjenega huntingtina. IONIS-HTTRx je protismi-

selni oligonukleotid – enoverižna DNK, prirejena tako, da zmanjša izražanje mutiranega gena in nastanek okvarjene beljakovine. Učinkovina je trenutno v drugi fazi kliničnega preizkušanja, kjer njeno učinkovitost primerjajo s placebom pri naključno razporejenih bolnikih v zgodnji fazi HD.

FDA je spomladi 2017 odobrila učinkovino, imenovano deutetrabenazin, za zdravljenje horee pri bolnikih s HD. Gre za šele drugo učinkovino, namenjeno zdravljenju HD. Napredki so prisotni tudi pri opredelitvi bioloških označevalcev HD: beljakovina tau, ki je pogosto vpletena v nevrodegenerativne bolezni, in lahka veriga neurofilamenta (del celičnega ogrodja) sta v likvorju bolnikov s HD prisotna v večjih količinah kot pri zdravih posameznikih. Izsledki nedavne raziskave zato predvsem lahko verigo neurofilamenta, v manjši meri pa tudi beljakovino tau, označujejo kot morebitno uporaben biološki označevalec pri HD. Zanimivo je, da bi lahka veriga neurofilamenta podobno vlogo lahko igrala tudi pri ALS in drugih nevrodegenerativnih boleznih. Raziskave na miših namreč kažejo, da se njena količina v likvorju in krvi poveča pred pojavom nevroloških simptomov in znakov, kar verjetno odraža razvoj okvar v osrednjem živčevju. ■