

## Povezanost Alzheimerove bolesti i priona

Emina Horvat Velić

### Uvod

U listopadu 2015. svijetom se proširila bombastična vijest - jedna od najpoznatijih neuroloških bolesti današnjice s rastućim morbiditetom, Alzheimerova bolest (AD), možda je zarazna. Točni uzroci nastanka Alzheimerove bolesti nisu posve jasni, a postoji više teorija koje obuhvaćaju razne genetske i okolišne čimbenike. Odjednom je javnost suočena sa studijom koja iznosi teoriju da se tom teškom i zatrašujućom bolešću može tek tako zaraziti. Znači li to da ju možemo pokupiti kao gripu, kapljičnim prijenosom? Naravno da ne: u studiji, ali ne i na senzacionalističkim naslovnicama, jasno se naglašava povezanost s prionima, glikoproteinskim molekulama koje su najpoznatije po uzrokovanju goveđe spongiformne encefalopatije kod ljudi, popularno nazvanom kravlje ludilo. Osim kravljeg ludila, vrlo poznata prionska bolest je i kuru -bolest ili sindrom smrtnog smijeha, koja je zabilježena među plemenima s Papue Nove Gvineje koja su prakticirala ritualni kaniibalizam. Moždano tkivo uglavnom su jela djeca, žene i stariji pripadnici plemena, nesvjesni činjenice da je inficirano oku nevidljivim česticama zbog kojih će umrijeti u bolovima. Sam naziv bolesti izvedenica je foreanske riječi za drhtaj, zbog nekontroliranih mišićnih grčeva koji su karakteristika svih prionskih bolesti. Kuru bolest smatra se najvećom epidemijom ljudskog priona, a vjerojatno je počela od jedne osobe koja je imala sporadičnu Creutzfeld-Jakobovu bolest (CJD). Može li se i Alzheimerova bolest, ukoliko se dokaže zaraznost, također smatrati sličnom epidemijom?

### Neočekivana povezanost

Po svojoj klasifikaciji, Alzheimerova bolest jest neurodegenerativna bolest koja se razvija u mozgu, a karakterizira je nakupljanje  $\beta$ -amiloidnih i tau proteinskih plakova u dijelovima mozga kao što su hipokampalni girus i amigdalne jezgre. Ti proteini također su krivo savijeni, kao što je slučaj s prionskim PrP-om. Upravo

zbog tih dodirnih točaka (pojava plakova, atrofija neurona, napadanje središnjeg živčanog sustava), na samim počecima smatralo se da Alzheimerova bolest spada pod prionske bolesti, da bi se kasnije ta hipoteza potpuno napustila i smatrala besmislicom. Taj stav prevladavao je u znanstvenim krugovima sve do rujna 2015. kada je u poznatom znanstvenom časopisu „Nature“ objavljena nova studija koja donekle ide u prilog staroj hipotezi. Provedena studija uključivala je obdukcije nad tijelima osam osoba dobnog raspona između 36 i 51 godine koje su u djetinjstvu dobivale injekcije hormona rasta. Hormon je bio izoliran iz hipofiza kada-vera (kod kojih za vrijeme života nije bio zabilježen ikakav simptom CJD-a), ali su se u injekcijama nalazile i mutirane prionske čestice koje su u konačnici uzrokovale nastanak Creutzfeldt-Jakobove bolesti u tih osam osoba. Na sveopće iznenađenje, obdukcije su kod šest od osam osoba pokazale neuobičajeno visoke količine amiloidnih plakova, karakterističnih za Alzheimerovu bolest. Daljnja istraživanja pokazala su da nijedna od osoba nije imala genetičke predispozicije za razvoj bolesti te da su preminule premlade da imaju toliko nakupljenih plakova u mozgu (ako uspoređujemo s „normalnim“ tijekom Alzheimerove bolesti). Nameće se zaključak da su izolirani hormoni sadržavali prione te zasada još neidentificirane čestice koje su utjecale na razvoj i nakupljanje amiloidnih plakova što nadalje vodi do zaključka da su te čestice po svojoj prilici patogene, pa i infektivne. Ali na koji način se prenose, i u kojim uvjetima bi moglo doći do zaraze?

### Razlog za brigu?

S obzirom da je praksa izolacije hormona rasta iz ljudskih tkiva odavno napuštena, takav prijenos možemo u današnjem kontekstu (vjerojatno) zanemariti. Ipak, postoji mala vjerojatnost unakrsne kontaminacije kirurških instrumenta tijekom neurokirurških zahvata i operacija, te bi se pozornost trebala obratiti i na sonde koje

se koriste prilikom duboke stimulacije mozga (deep brain stimulation). Razloga za paniku zasad ipak nema; prijašnje studije nisu pokazale nikakve primjere prijenosa bolesti prilikom transfuzija krvi, a zasada još nisu zabilježeni slučajevi direktne zaraze zbog primjerice nedovoljno steriliziranih instrumenata. Svejedno, u prilog teoriji zaraznog Alzheimerera, ili barem njegove zarazne varijante, govore animalne studije u kojima su miševi genetski preinačeni radi ekspresije ljudskih proteina uspješno „zaraženi“ Alzheimerom, ali samo u smislu nakupljanja amiloidnih plakova. To bi također mogao biti i argument protiv hipoteze jer u moždanom tkivu analiziranom u studiji nisu pronađeni nikakvi drugi karakteristični znakovi koji bi upućivali na Alzheimerovu bolest pa tako ni nakupljanje već spomenutog tau proteina. Ipak, neki znanstvenici predložili su teoriju da bi pacijenti zasigurno kasnije u životu razvili Alzheimerovu bolest da nisu ranije preminuli zbog Creutzfeldt - Jakobove. Zanimljivo je da ovo nije prvi slučaj u kojem se jedna neurodegenerativna bolest povezivala s prionima i mogućim prenošenjem. Parkinsonova bolest, srodna Alzheimerovoj, koju također karakteriziraju demencija i nakupljanje proteinskih plakova u mozgu, bila je povezivana sa Shy-Dragerovim sindromom. Razlog tomu je bio taj što su pacijenti koji pate od tog sindroma pokazivali simptome izrazito slične simptomima Parkinsonove bolesti (kao što su tremor i ataksija), a konačna dijagnoza može se postaviti tek obdukcijom. Kao što je slučaj s prionskim bolestima, dolazi do nakupljanja plakova u mozgu, u ovom slučaju  $\alpha$ -sinukuleinskih. Shy-Dragerov sindrom danas je poznat pod nazivom multipla sustavna atrofija (MSA) koji objedinjuje taj sindrom, striatonigralnu degeneraciju i olivopontocerebelarnu atrofiju. Iako se dugo sumnjalo na genetički uzrok tih bolesti, znanstvenici sa Sveučilišta u Kaliforniji upravo su u 2015. godini studijom potvrdili da MSA spada u prionske bolesti. Samim time se nara-

vno postavilo pitanje o zaraznosti iste, ali su postojeći dokazi proturječni. Rizik za prijenos kod ljudi minimalan je i odnosi se samo na već spomenute neurokirurške zahvate. Također, iako manje poznata, MSA je zapravo češća nego Creutzfeldt – Jakobova bolest.

### Preostali krivci

Osim ove nove hipoteze o zaraznom Alzheimeru, nastanak i razvoj bolesti povezivao se i s mnogim drugim brojnim genetičkim i ekološkim faktorima, kao što je to primjerice metal aluminij. Brojne studije provedene 1990-ih navodile su na neosporivu povezanost povećanih koncentracija aluminija u mozgu i nastanka Alzheimerove bolesti, temeljene na činjenici da su kod nekih pacijenta oboljelih od AD, prilikom obdukcije pronađene povećane koncentracije aluminija u moždanom tkivu. Smatralo se da bi do takvih povećanih koncentracija moglo doći zbog pretjerane konzumacije vode u kojoj se nalazi aluminij, konzumiranja hrane u kojoj se aluminij prirodno nalazi (kao što je krumpir), ili čak korištenjem antiperspiranata i dezodoransa. S obzirom da se aluminij smatra neurotoksičnim tvari, i moguć je njegov prolaz kroz krvno-moždanu barijeru, ta hipoteza ne može se sa sigurnošću u potpunosti odbaciti. Ipak, mnoge kontradiktorne studije također postoje, koje jasno pokazuju da između humane izloženosti povećanim koncentracijama aluminija i razvika AD

ne postoji korelacija. Predložena je i teorija da su povećane koncentracije aluminija u mozgu pacijenata s dijagnozom AD pronađene zbog različitih kemijskih supstanci korištenih za tretiranje moždanog tkiva. Također ne smijemo zanemariti ni studiju iz listopada 2015. u kojoj španjolski znanstvenici tvrde da su pronašli poveznicu između razvoja Alzheimerove bolesti i gljivica pronađenih u mozgovima preminulih pacijenata. U svim ispitanim slučajeva pronađene su gljivice, ali problem leži u očiglednoj činjenici da moždana gljivična infekcija ne može objasniti sve slučajeve ove demencije s obzirom da za vrlo rijetke slučajeve ipak postoje jasno utvrđeni genetski uzroci nastanka i razvoja. Jedini zaključak koji se iz cijele situacije s Alzheimerovom bolesti i njezinim mogućim prenošenjem i prionskim uzrokom može izvući jest da definitivnog zaključka zapravo još uvijek nema. Studije veličine uzorka poput dosadašnjih generalno se smatraju premalima da bi se nešto moglo statistički zaključiti i primijeniti na čitavu populaciju. Podupirući prijašnje nalaze o sličnosti Alzheimerove bolesti s prionskim bolestima, prva spomenuta studija možda prouzrokuje zbuđenost, ili čak strah kod nekih, iako nema dovoljno dokaza koji govore u prilog toj postavci. Ne postoji samo jedan uzrok Alzheimerove bolesti, već više njih koji čak i međusobno kolaboriraju. U najmanju ruku, rasprava otvara mnoga vrata prema daljnjem razumijevanju bolesti, a buduća istraživanja možda i poluč

spasonosne rezultate za oboljele od navedenih neurodegenerativnih bolesti.

### Prionske bolesti oko nas

Što se tiče same Creutzfeldt – Jakobove bolesti, u načelu se razlikuju dvije varijante, od kojih je jedna varijanta uzrokovana govjećom spongiformnom encefalopatijom (vCJD), a takvi su sporadični slučajevi i najčešći. Smrtonosna obiteljska nesanica je pak autosomna dominantna bolest iako se može i sporadično javiti kod pojedinaca koji nisu naslijedili ikakav gen za bolest. Može se otkriti pomoću genetskog testiranja, ali, kao što joj i samo ime sugerira, smrt nastupa do 36 mjeseci nakon početka simptoma. Pacijenti koji pate od smrtonosne obiteljske nesanicke i oboljeli od obiteljske verzije Creutzfeldt – Jakobove bolesti imaju mutaciju na istom kodonu za prionski protein. Gerstmann–Sträussler–Scheinker sindrom vrlo je rijetka prionska bolest, također povezana s autosomnim dominantnim nasljeđivanjem. Sporadični slučajevi dosad nisu zabilježeni. Simptomi Gerstmann–Sträussler–Scheinker sindroma uključuju disartriju, progresivnu demenciju i ataksiju što je ujedno i razlog zašto se smatra da mnogi slučajevi GSS-a pogrešno dijagnosticirani što nadalje pridonosi neistraženosti bolesti. GSS također se može identificirati genetskim testiranjima. Kod životinja, prionske bolesti pogađaju, osim ovaca i goveda, porodicu Cervidae (razne vrste jelena), kune te mačke.

## LITERATURA

1. Prusiner SB. Prions. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95(23):13363–83.
2. Bird TD. Alzheimer Disease Overview. GeneReviews. 2015.
3. Kellett KA, Hooper NM. Prion protein and Alzheimer disease. Prion. 2009;3(4):190-4.
4. Kawahara M, Kato-Negishi M. Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses. Int J Alzheimers Dis. 2011; 2011: 276393.
5. Wadsworth JDF, Joiner S, Linehan JM et al. The origin of the prion agent of kuru: molecular and biological strain typing. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2008; 363(1510):3747–53.