

НОВОСТИ НАУКИ

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ И ИХ РОЛЬ В ИЗУЧЕНИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

1. Генная мутация защищает людей от болезни Альцгеймера.

Редкий вариант гена указывает на причину возникновения и лечение снижения когнитивных способностей.

Около 30 миллионов человек по всему миру страдают болезнью Альцгеймера и оценивается, что к 2050 году их число увеличится в 4 раза. При этом, врачи не могут предложить никакого эффективного лечения, а учёные так и не смогли точно установить основной механизм этого заболевания.

Представленные в журнале Nature за 2012 год результаты исследований вселяют некоторый оптимизм. Речь идёт о статье, в которой сообщается о генетической мутации, которая естественным образом защищает людей от развития заболевания [1]. Это открытие не только подтверждает предположение о гене-кандидате, отвечающем за болезнь Альцгеймера. Мутация – первая из когда-либо обнаруженных для защиты от этого заболевания – находится в гене, кодирующем белок-предшественник β -амилоида (APP), которому придаётся важное значение в патогенезе болезни Альцгеймера.

APP был открыт 25 лет назад у больных с редкими, наследственными вариантами болезни Альцгеймера, которая поражает человека в среднем возрасте. В мозге, APP расщепляется с образованием собственно β -амилоидного пептида. Видимые бляшки β -амилоида, обнаруженные в мозге больных при вскрытии, являются отличительным признаком болезни Альцгеймера; при этом до сих пор окончательно не выяснено, являются ли бляшки причиной нейродегенеративного состояния или следствием других биохимических изменений, связанных с заболеванием (в нашем журнале этот вопрос рассмотрен в недавних публикациях [2] и в данном выпуске). Последние данные подтверждают результаты других генетических исследований, связывающих возникновение болезни с β -амилоидом, и это делает белок “главной терапевтической мишенью”, считает невролог R. Tanzi (Massachusetts General Hospital, Boston), член одной из четырёх исследовательских групп, открывших роль APP в 1980-е годы.

Если бляшки β -амилоида, действительно были бы причиной болезни Альцгеймера, это активизировало бы усилия, направленные на разработку препаратов блокирующих их образование, с целью лечения или профилактики разрушительного действия болезни. Группа исландских учёных под руководством K. Stefansson первая открыла мутацию, сравнив полные последовательности генома 1795 исландцев с их историями болезни. Затем,

учёные изучили варианты почти у 400000 человек, в основном уроженцев Скандинавии. Эта мутация встречается редко. Её носителями являются, примерно 0,5% исландцев и 0,2-0,5% финнов, шведов и норвежцев. По сравнению со своими соотечественниками не носителями мутации, у исландцев-носителей вероятность достижения 85-летнего возраста без болезни Альцгеймера в 5 раз выше.

Мутация, по-видимому, препятствует развитию незначительных умственных нарушений, которые испытывает большинство пожилых людей. Носители мутации, примерно, в 7,5 раз чаще, чем “не-носители”, достигают возраста 85 лет, не испытывая основных когнитивных нарушений, таких, например, как потеря памяти. Они также лучше отвечают на когнитивные тесты на определение познавательных способностей, которые проводятся трижды в год для исландцев, живущих в домах престарелых.

По мнению авторов, это говорит о том, что болезнь Альцгеймера и снижение когнитивных способностей – две стороны одной медали с общей причиной – образование бляшек β -амилоида в мозге; что-то подобное наблюдается в меньшей степени у пожилых людей, не имеющих выраженных симптомов болезни Альцгеймера. Патологи всегда подозревали, что между болезнью Альцгеймера и обычными возрастными изменениями существует заметное сходство. Поэтому естественно предположить, что препарат, имитирующий мутационное действие, будет иметь достаточный потенциал не только для снижения когнитивных нарушений, но и для предупреждения развития болезни Альцгеймера.

Stefansson с коллегами обнаружили, что мутация вызывает замену одного аминокислотного остатка (а.о.) в APP. Этот а.о. локализован вблизи сайта расщепления APP ферментом β -секретазой (BACE1) – и этого изменения достаточно, чтобы снизить эффективность фермента.

Блокирование BACE1 с целью лечения болезни Альцгеймера не является новой идеей. Фармацевтические компании разрабатывали ингибиторы BACE более десяти лет, и некоторые из них в настоящее время проходят клинические испытания. Исследование, выполненное группой под руководством Stefansson, дает основания полагать, что блокирование β -секретазы (и, соответственно, расщепления APP), действительно, может способствовать предупреждению болезни Альцгеймера, считает эпидемиолог Ph. Amouyel (Pasteur Institute, Франция), но предупреждает: определить точное время когда токсичное действие этого амилоида еще можно изменить – трудно. Если это действие необходимо заблокировать как можно раньше, чтобы защитить от болезни Альцгеймера, мы должны предложить новый дизайн для клинических исследований с целью определения эффективного лечения.

По мнению группы Stefansson, полученные результаты являются также убедительной демонстрацией того, что секвенирование полного генома может выявить очень редкие мутации, которые, тем не менее, дают представление об общих заболеваниях; большинство различий у людей, в том числе риск развития заболевания, определяются общими аллелями, каждый из которых незначительно изменяет вероятность развития болезни.

Редкие мутации, напротив, искажают риск развития болезни гораздо сильнее, но лишь у небольшой группы пациентов. Редкие варианты не объясняют развитие многих заболеваний, но они обеспечивают очень важное механистическое проникновение в суть того, как все это происходит.

2. Экспериментальные исследования на мышах.

Мутации в ферментах, генерирующих A β или в белке-предшественнике A β , ведущие к повышению уровней A β , связаны с ранним развитием болезни Альцгеймера [3, 4].

На модели генетически модифицированной мыши с повышенной экспрессией этих мутаций, были показаны когнитивные нарушения познавательной способности по мере старения, тогда как у нормальной мыши, повышение уровня нейронального A β приводит к потере синаптических контактов между клетками, что хорошо коррелирует со степенью деменции у людей. Более того, теперь пептид A β может быть неинвазивно визуализирован в человеческом мозге, а снимки головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера показывают, что уровень накопления пептида A β коррелирует с потерей памяти [5]. Поэтому, крайне важно определить каким образом накопление A β приводит к нарушению памяти.

Обучение и память, как полагают, требуют долговременной потенциации (LTP) синаптической передачи (форма пластичности, возникающая в области гиппокампа головного мозга). Гиппокамп, необходимый для формирования памяти, претерпевает изменения на ранней стадии болезни Альцгеймера [3, 4, 6]. Поэтому, пожалуй, неудивительно, что LTP гиппокампа также повреждается на мышинных моделях болезни и после применения A β . Однако подробные молекулярные механизмы, лежащие в основе нарушений в LTP и памяти на моделях болезни Альцгеймера, до сих пор неизвестны. Более того, ликвидировать эти нарушения оказалось очень трудно.

Научная группа Cisse представила убедительные доказательства того, что воздействие мембранным белком – тирозинкиназой EphB2 – на мышиную модель болезни Альцгеймера может полностью ликвидировать типичные нарушения памяти и, тем самым, способствовать разработке перспективной лечебной стратегии [7]. Группа Cisse исследовала механизмы, лежащие в основе нарушений NMDA рецептора (NMDAR). Этот рецептор необходим для приведения в действие LTP и для формирования гиппокамп-зависимой памяти, поэтому, понятно, что его потеря и нарушение функции будут способствовать появлению симптомов болезни Альцгеймера. И действительно, предыдущие исследования показали, что A β не только снижает синаптическую функцию NMDAR, но и вызывает его интернализацию с клеточной поверхности [8, 9].

Cisse с коллегами сосредоточили свое внимание на EphB2: этот белок взаимодействует с NMDAR и его дефицит вызывает понижение LTP. Исследователи обнаружили, что связывание A β с EphB2, снижает уровень последнего. Более того, эффект понижения уровня EphB2 в зубчатой извилине (участок гиппокампа) в мозге нормальной мыши имитирует снижение синаптических NMDAR и LTP, которые наблюдаются на мышинной модели болезни Альцгеймера.

При анализе полученных результатов возникает главный вопрос: можно ли преодолеть ассоциированные нарушения памяти и синапса? По данным группы Cisse, вирус-опосредованная экспрессия EphB2 в зубчатой извилине на мышинной модели болезни Альцгеймера “излечивает” мышь, нормализуя NMDAR-опосредованные синаптические ответы и LTP. Наибольшую клиническую значимость имеют полученные исследователями данные трёх различных поведенческих тестов на проверку гиппокамп-зависимой памяти, которые показали, что экспрессия EphB2 позволяет мышам с болезнью Альцгеймера нормально обучаться и запоминать.

Наблюдения группы Cisse убедительно показывают, что EphB2 может быть важной мишенью для лечения болезни Альцгеймера. Исследователи указывают на несколько способов, с помощью которых можно обеспечить лечение, например, воспрепятствование связыванию Aβ с EphB2, уменьшение деградации EphB2 и увеличение экспрессии EphB2. Но, прежде чем такой терапевтический метод будет принят академическим сообществом и фармацевтической промышленностью, необходимо отметить ряд важных моментов.

До сих пор продолжаются дискуссии о том, какая из моделей болезни Альцгеймера наиболее точно отражает состояние человека. Поэтому необходимо проверить опосредует ли экспрессия EphB2 синаптические нарушения и нарушения памяти на других моделях этой болезни.

Болезнь Альцгеймера поражает несколько участков мозга, поэтому, удивительно, что у мышей, которых исследовали Cisse с коллегами, экспрессия EphB2 лишь в зубчатой извилине может ликвидировать нарушение памяти. Как предполагают ученые, улучшение функции субпопуляции нейронов может быть достаточным для нормализации работы более крупных сетей, в которых они действуют. Тем не менее, необходимо определить может ли EphB2 устранить индуцированные Aβ нарушения в других участках мозга.

Наконец, главная задача заключается в определении момента времени при прогрессировании болезни Альцгеймера, когда применение определённого лечения будет эффективным. В связи с этим следует отметить, что Cisse с коллегами экспрессировали EphB2 до появления каких-либо классических нейропатических признаков болезни Альцгеймера. Поэтому необходимо выяснить, будет ли экспрессия этого рецептора столь же эффективной в более поздние моменты времени.

Несмотря на эти оговорки, данная работа открывает новое направление в исследовании патогенетических механизмов болезни Альцгеймера, и указывает на ранее неизвестный механизм, на который можно воздействовать в лечебных целях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jonsson T., Atwal J.K., Steinberg S., Snaedal J., Jonsson P.V., Bjornsson S. (2012) *Nature*, **488**, 96-99.
2. Кудинов А.Р., Кудинова Н.В., Кезля Е.В., Козырев К.М., Медведев А.Е., Берёзов Т.Т. (2012) *Биомед. химия*, **58**, 384-399.
3. Tanzi R.E., Bertram L. (2005) *Cell*, **120**, 545-555.
4. Walsh D.M., Selkoe D.J. (2004) *Neuron*, **44**, 181-193.
5. Jach C.R.Jr., Wiste H.J., Wemuri P., Weigand S.D., Senjem M.L., Gunter J.L. et al. (2010) *Brain*, **133**, 3336-3348.
6. Malenka R.C., Bear M.F. (2004) *Neuron*, **44**, 5-21.
7. Cisse M., Halabisky B., Harris J., Deviadze N., Dubai D.B., Sun B. et al. (2011) *Nature*, **469**, 47-52.
8. Kamenetz F., Tomila T., Hesich H., Seabrook G., Borcheldt D., Ywatsubo T. et al. (2003) *Neuron*, **37**, 925-937.
9. Snyder E.M., Nong Y., Almeida C.G., Paul S., Moran T., Choi E.Y. et al. (2005) *Nature Neurosci.*, **32**, 1051-1058.

Подготовлено по материалам журнала *Nature* при участии Григорян Е.А.