

БЕТА-АМИЛОИДНЫЕ ПЕПТИДЫ КАК МАРКЕРЫ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Андреева Т.В., Тяжелова Т.В., Григоренко А.П., Рогаев Е.И.

*Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН**Научный Центр Психического Здоровья РАМН*

Болезнь Альцгеймера (БА) – нейро-дегенеративное заболевание характеризующееся накоплением в тканях мозга сенильных бляшек и нейрофибриллярных танглий. Основным компонент сенильных бляшек – бета-амилоидный пептид (Аβ) – продукт протеолиза белка предшественника амилоида (APP). Ключевыми нейротоксичными пептидами являются Аβ40 и Аβ42, последний более склонен к формированию фибрилл [1], что отражает патологические процессы при БА. Это позволяет рассматривать амилоидные пептиды как потенциальные биологические маркеры БА.

В настоящее время диагностика БА затруднительная, так как патологический процесс начинается задолго до появления первых клинических признаков, а симптомы частично перекрываются с другими заболеваниями нервной системы [2]. Клинический диагноз БА ставится в результате анализа аутопсийного материала по наличию в тканях мозга сенильных бляшек, содержащих нерастворимые β-амилоидные пептиды, и нейрофибриллярных клубков, состоящих из гиперфосфорилированного тау-белка [3]. Биологических маркеров заболевания для прижизненной диагностики, тем более до начала развития заболевания, в настоящий момент не существует, хотя обсуждаются и проходят предварительные испытания потенциальные маркеры БА, среди которых амилоидные пептиды и тау-белок.

В спинномозговой жидкости (ликворе) пациентов с БА наблюдается снижение уровня Аβ42 по сравнению с контрольной группой без признаков деменции [4]. Это снижение возможно связано с аккумуляцией амилоидогенных пептидов в амилоидные бляшки в мозге, что отражает патологический процесс БА, однако не может служить четким биологическим маркером заболевания в связи с отсутствием достоверных доказательств. Кроме того, не существует четкой корреляции между уровнем Аβ42 в ликворе и количеством амилоидных бляшек в мозге и/или стадией заболевания.

Магнитно-резонансные исследования мозга и анализ ликвора позволяют получить наиболее приемлемую диагностическую и прогностическую информацию о БА, однако разработка диагностических тестов с использованием маркеров крови наиболее перспективна и экономически целесообразна для широкомасштабного скрининга, а также оценки эффективности терапии в клинической практике, т.к. кровь является более удобным материалом для диагностики, чем ликвор. Многие исследователи сосредоточились на возможности использования в качестве маркера БА уровень амилоидных пептидов в крови или плазме. Было показано, что уровень Аβ, особенно Аβ42, также как соотношение Аβ42/Аβ40, понижено в крови пациентов с деменциями, в том числе на ранних стадиях БА [5]. Некоторые исследования показали, что маркерами БА могут служить и другие амилоидные пептиды, например Аβ38 [6]. Однако не было выявлено различий в количестве амилоидных пептидов в плазме крови между группами пациентов с БА и здоровыми индивидами. Кроме того, не было обнаружено ассоциации уровня Аβ42/Аβ40 в крови с тяжестью деменции и количеством амилоидных бляшек в мозге [6,7]. Эти противоречия можно объяснить тем, что источниками циркулирующего в крови Аβ являются не только ткани мозга и ликвор, но также почки и тромбоциты [8], что затрудняет использование Аβ в крови как маркера БА.

Проблема может быть частично решена применением нескольких маркеров, включающих не только амилоидные пептиды и тау-белок, но и α-2-макроглобулин, α- и β-секретазы, участвующих в процессинге APP, и многие другие. Это позволяет существенно (до 86-94%) повысить чувствительность и специфичность диагностики БА [9]. Несмотря на это, отсутствуют четкие данные, позволяющие говорить о перспективности использования таких маркеров, поэтому необходим поиск новых маркеров для диагностики БА и/или оценки риска развития заболевания на доклинической стадии. Таким критериям могут соответствовать генетические маркеры, в первую очередь, мутации в генах пресенилина 1 или 2 и гена APP (экзоны 16 и 17), ответственные за развитие некоторые форм БА.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и образования РФ (ГК 16.512.11.2083, ГК 02.740.11.0854).

Литература

1. Blennow K et al. 2003. Lancet Neurol 2:605–13.
2. Goedert M et al, 2006. Science 314:777–781.
3. Haass C et al. 2007. Nat Rev Mol Cell Biol 8:101-12.
4. Hardy J. 2003. Alzheimer's Disease and Related Disorders: Research Advances, 29–47.
5. Hansson O et al. 2010. Neurobiology of Aging 31:357–367.
6. Mehta PD et al. 2000. Arch Neurol 57:100-5.
7. Bibl M et al. 2007. Journal of Neurochemistry
8. Spitzer P et al. 2010. Int J Alzheimers Dis 19:pil. 548145.
9. Reddy MM et al, 2011. Cell 144:132-42.