

Received: 2006.02.21
Accepted: 2006.03.27
Published: 2006.04.18

Choroba Alzheimera jako przykład schorzenia neurodegeneracyjnego

Alzheimer's disease as neurodegenerative disorder

Agnieszka Zabłocka

Laboratorium Immunochemii Ogólnej, Zakład Immunochemii, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszfelda PAN we Wrocławiu

Streszczenie

Choroba Alzheimera jest postępującym schorzeniem neurozwyrodnieniowym prowadzącym do upośledzenia i stopniowego zaniku pamięci oraz funkcji poznawczych. Charakteryzuje się ona spadkiem liczby neuronów, gromadzeniem się płytek starczych w przestrzeni pozakomórkowej mózgu i opon oraz splotów neurowłóknkowych w przestrzeni wewnątrzkomórkowej. Do czynników powodujących powstanie uszkodzeń w mózgu zalicza się również patologiczne postaci presenilin oraz apolipoproteiny E. Permanentna aktywacja komórek mikrogleju i astrocytów prowadzi do nadmiernego uwalniania mediatorów zapalnych: cytokin, reaktywnych rodników tlenowych i tlenu azotu. Następnym zmian zapalnych w mózgu jest zaburzenie ciągłości bariery krew-mózg, co umożliwia napływ komórek obwodowego układu odpornościowego i ich udział w reakcji zapalnej. Z dotychczasowych badań wynika, iż substancje wykazujące zdolność hamowania nadmiernego wytwarzania ROS i NO oraz substancje wykazujące charakter endogennych regulatorów indukcji cytokin mogą mieć znaczenia terapeutyczne i sprzyjać zahamowaniu procesów neurodegeneracji u pacjentów z chorobą Alzheimera.

Słowa kluczowe:

choroba Alzheimera • neurodegeneracja • układ immunologiczny

Summary

Alzheimer's disease (AD) is a very common progressive neurodegenerative disorder. AD patients are affected by cognitive and memory deterioration. Cerebral degeneration, with selective neuronal death induced by extracellular amyloid deposits in the form of senile plaques and intracellular neurofibrillary tangles composed of helical paired tau protein, is the best-studied pathological event related to AD. Presenilins and apolipoprotein E are other neurotoxic agents involved in the pathogenesis of AD. A large body evidence has shown that permanent activation of glial cells in the brains of AD patients promotes the production of excessive quantities of free radicals, nitric oxide, and cytokines which could be detrimental to neuronal cells. Damage to the blood-brain barrier by inflammatory processes result in the influx of peripheral immune system cells and local immune reactions. Inhibition of ROS and NO overproduction as well as endogenous regulation of cytokine induction could be of therapeutic importance and delay neurodegeneration in AD.

Key words:

Alzheimer's disease • neurodegeneration • immunological system

Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/9061.pdf
Word count:	2955
Tables:	–
Figures:	–
References:	117

Adres autorki: mgr Agnieszka Zabłocka, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, ul. R. Weigla 12, 53-114 Wrocław; e-mail: zablocka@iitd.pan.wroc.pl

Choroba Alzheimerera (chA) jest jedną z najczęstszych przyczyn występowania otępienia u osób powyżej 65. roku życia. W świecie choruje na nią około 30 mln osób, w Polsce około 200 tys. Zakłada się, że do roku 2050 liczba chorych potroi się. Mimo że choroba Alzheimerera należy do schorzeń neurodegeneracyjnych, których mechanizmy są dość dobrze poznane, pierwotna przyczyna tego schorzenia nie jest znana, wciąż brak też metod pozwalających na skuteczne wyleczenie. Choroba rozwija się w okresie 5–12 lat początkowo bezobjawowo, następnie dochodzi do upośledzenia i stopniowego zaniku pamięci oraz funkcji poznawczych. Zmiany osobowości i dezorientacja uniemożliwiają choremu samodzielne funkcjonowanie. W procesie chorobowym prowadzącym do niszczenia neuronów i uszkodzeń mózgu biorą udział peptydy amyloidu β ($A\beta$) składające się z 39–43 reszt aminokwasowych, hiperfosforylowane białko tau, preseniliny, apolipoproteina E. W ostatnich latach coraz więcej uwagi zwraca się na udział układu odpornościowego w patogenezie choroby Alzheimerera.

1. PATOGENEZA CHOROBY ALZHEIMERA

Mózg jest otoczony półprzepuszczalną barierą krew–mózg (BBB), która powstrzymuje obce substancje przed przedostaniem się z krwiobiegu. Z upływem lat ulega osłabieniu jej zdolność funkcjonalna, ciągłość BBB może być również zaburzona na skutek procesów zapalnych. Uszkodzenie struktury BBB może przyspieszać odkładanie się złogów amyloidu β przez napływ cząsteczek $A\beta$ 40 i 42 z krwi obwodowej do mózgu [67,72,84,90]

Zewnątrzkomórkowe złogi białka amyloidu β ($A\beta$) gromadzą się szczególnie w obszarach odgrywających ważną rolę w kontroli funkcji pamięciowych i poznawczych. Liczne obserwacje ostatnich lat potwierdzają hipotezę, że odkładanie się $A\beta$ zarówno w tkance, jak i w naczyniach mózgowych uruchamia wiele zmian patologicznych prowadzących do rozwoju chA [26,109,113].

Amyloid β jest produktem enzymatycznej degradacji dużej 695-aminokwasowej cząsteczki białkowej, będącej integralnym białkiem membranowym – prekursora białka β amyloidowego (APP). W cząsteczce APP wyróżnia się długi, zewnątrzkomórkowy region N-końcowy, krótki odcinek śródbłonowy oraz krótki odcinek C-końcowy leżący w cytoplazmie i sprzężony z białkami cytoszkieletu. APP przetwarzany jest przez kompleks enzymatyczny – sekretazy α , β i γ . Pod wpływem α -sekretazy powstaje 83-aminokwasowy C-końcowy fragment APP (CT_{83}) oraz rozpuszczalny, zewnątrzłonowy fragment peptydowy wykazujący funkcje regulatorowe [67,109,112]. Pod wpływem β -sekretazy odszczepiany jest N-końcowy fragment (β -APPs), 99-aminokwasowy fragment CT_{99} pozostaje związany

z błoną komórkową. Zarówno CT_{83} jak i CT_{99} poddawane są heterogennej proteolizie z udziałem γ -sekretazy, w wyniku czego powstają peptydy $A\beta$ – przeważnie $A\beta$ 40 oraz $A\beta$ 42. Bardziej hydrofobowy $A\beta$ 42 o większej tendencji do tworzenia fibryli jest głównym peptydem odpowiedzialnym za tworzenie złogów mózgowych. Mechanizmy neurotoksyczności patologicznej postaci amyloidu β polegają m.in. na zaburzeniu homeostazy Ca^{2+} , interakcji z lipidami błony komórkowej oraz aktywacji swoistych receptorów [33,37,41,44,67,83,100,114].

W procesie proteolizy APP biorą udział preseniliny (PS) – dwa wysoce homologiczne białka PS1 i PS2. Preseniliny są białkami transbłonowymi mającymi 7–9 odcinków przenikających przez błonę komórki. Występują one głównie w komórkach nerwowych, gdzie mogą pełnić funkcje receptorów błonowych lub kanałów wapniowych. Ponadto powodują one wzrost podatności na apoptozę oraz regulują homeostazę wapniową w retikulum endoplazmatycznym (ER) [40,67,109]. Najsilniejszą ekspresję presenilin obserwuje się w komórkach hipokampa oraz komórkach Purkiniego. Sugeruje się, że PS1 może spełniać funkcję kofaktora γ -sekretazy lub też działać jako γ -sekretaza [78,99,109]. Mutacje w genach presenilin są istotną przyczyną prowadzącą do powstania 40- i 42-aminokwasowych peptydów amyloidu β [34,109].

W wielu neuronach umiejscowionych w regionach mózgu najczęściej uszkodzanych w chorobie Alzheimerera obserwuje się duże, niezwiązane z błoną spłoty białkowe (neurofibrillary tangles – NFT). Składają się one z helikalnie zwinionych sparowanych włókien (paired helical filaments – PHF). Głównym ich składnikiem jest hiperfosforylowane białko tau. Nadmierna fosforylacja białka tau powoduje upośledzenie czynności mikrotubul, rozerwanie cytoszkieletu komórki nerwowej, zanik transportu aksonalnego i destrukcji komórki. Obecność złogów amyloidowych, NFT oraz ubytek neuronów poważnie upośledzają funkcje pamięciowe i powodują rozwój otępienia [109].

Apolipoproteina E (ApoE) syntetyzowana jest lokalnie w astrocytach. Jest ona kodowana przez gen na chromosomie 19 i występuje w postaci trzech izoform: ϵ 2, ϵ 3 i ϵ 4 różniących się resztami cysteiny i argininy w pozycjach 112 i 158 [78,97,109]. N-końcowy region ApoE w neuronach oddziałuje ze składnikami cytoszkieletu komórki nerwowej i indukuje powstawanie splotów neurofibrilarnych [34,81,109]. C-końcowe fragmenty ApoE wiążą się natomiast z $A\beta$ powodując rozrastanie się złogów amyloidowych. Izofory ϵ 2 i ϵ 3 uczestniczą w naprawie neuronów obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego, ponadto odgrywają główną rolę w regulacji metabolizmu i dystrybucji cholesterolu w błonach neuronów [50,81,115]. Obecność

allelu $\epsilon 4$ jest związana z nasileniem procesów amyloidogenezy. Wystąpienie 2 kopii allelu ApoE4 16-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania na chA [97]. Podwyższone stężenie cholesterolu w błonach komórek nerwowych potęguje agregację powstającego A β oraz indukuje hiperfosforylację białka tau [2,22,76,81,109].

Powstawanie złożeń amyloidowych i występowanie patologicznej hiperfosforylowanej postaci białka tau nie są jedynymi czynnikami uczestniczącymi w patologii chA. Mutacje genu $\alpha 2$ -makroglobuliny czy nadekspresja genów kodujących białko włókienek neuronalnych (neurofilament protein – NTF) pobudzają do tworzenia blaszek starczych i akumulacji hiperfosforylowanego białka tau. Neurotoksyczność indukowana przez A β może być wzmacniana przez proteoglikany i glikozaminoglikany [1,28,81]. Synukleiny gromadzące się w neuronach współuczestniczą w tworzeniu agregatów filamentowych. Preseniliny odgrywają kontrolną rolę w przetwarzaniu APP w peptydy amyloidogenne [66,67].

2. ROLA UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO W CHOROBY ALZHEIMERA

W świetle badań ostatnich kilkunastu lat stało się oczywiste, że mózg nie jest organem „immunologicznie izolowanym”. Zwrócono uwagę na rolę układu odpornościowego w etiopatogenezie wciąż nieuleczalnej, a dotykającej coraz większej liczby osób, szczególnie w starszym wieku, choroby Alzheimera [101,114]. Powszechnie wiadomo, że z upływem lat zachodzą zmiany w funkcjonowaniu układu immunologicznego. Spada aktywność funkcjonalna monocytów i makrofagów, obniża się ekspresja Toll-like receptorów, zmienia się sekrecja rodników tlenowych, NO, chemokin i cytokin, a więc reakcji nieswoistego systemu odporności wrodzonej. W przypadku choroby Alzheimera markery reakcji zapalnych lub zaburzenia procesów odpowiedzi immunologicznej mogą być wykorzystane do monitorowania przebiegu choroby.

2.1. Cytokiny

Cytokiny – niskocząsteczkowe białka spełniają rolę mediatorów sygnalizacji międzykomórkowej. Kontrolują główne procesy życiowe organizmu oraz wpływają na wszystkie fazy odpowiedzi immunologicznej. Cytokiny odgrywają również ważną rolę w regulacji procesów znajdujących się pod kontrolą CNS [90]. W wyniku uszkodzeń tkanki mózgowej związanych z pojawianiem się patologicznie zmienionych białek mogą się nasilać reakcje układu immunologicznego [6]. Powstające wskutek agregacji A β blaszki starcze aktywują mikroglej i powodują powstawanie i utrzymywanie się stanu zapalnego [4,42]. Istnieje coraz więcej dowodów wskazujących na to, iż wydzielanie cytokin prozapalnych, oprócz toksycznych ilości NO oraz ROS towarzyszy gromadzeniu się w mózgu złożeń amyloidu β [4]. Aktywowane komórki mikrogleju, wytwarzając duże ilości cytokin (TNF- α i - β , IL-1, -6, -10 oraz IFN- α i - β) wpływają stymulująco na astrocyty i pobudzają je do wytwarzania białek prozapalnych, ROS i NO. Sprzyja to powstawaniu nierozpuszczalnej postaci białka A β , wykazującego właściwości neurotoksyczne [36,57,69,77,95]. Ponadto uwalniane czynniki zapalne powodują uszkodzenie bariery krew-mózg, co umożliwia napływ komórek immunologicznie kompetentnych z obwodu. W pato-

genezie choroby Alzheimera szczególne miejsce zajmują interferon- γ (IFN- γ) oraz czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α).

IFN- γ działa immunomodulująco, przeciwwirusowo, przeciwnowotworowo i antyproliferacyjnie. Mimo znaczącej roli tej cytokiny nie stwierdzono wydzielania IFN- γ przez komórki CNS. Źródłem tej cytokiny w mózgu są limfocyty obwodowe. Rola IFN- γ w chA nie jest jednoznaczna. Z jednej strony cytokina ta przez zwiększanie wydalania kwasu glutaminowego nasila stres oksydacyjny. Nasilone wydzielanie tlenu azotu może prowadzić do niszczenia komórek nerwowych. Z drugiej zaś strony wykazano, że IFN- γ hamując syntezę APP chroni neurony przez uszkodzeniem wywołanym działaniem A β [68,70,91,106].

TNF- α jest uwalniany przez monocyty i makrofagi oraz neutrofile, keratynocyty i komórki tuczne. W mózgu TNF- α jest wytwarzany przez komórki mikrogleju w odpowiedzi na czynnik zapalny [4,90,117]. Wraz z IFN- γ reguluje rozpoczęcie i przebieg reakcji zapalnej. TNF- α i IFN- γ wykazują działanie synergistyczne przejawiające się m.in. w regulacji wydzielania tlenu azotu oraz innych cytokin. Jest wiele doniesień wskazujących, iż zarówno IFN- γ [68,70,91,106], jak i TNF- α [8] hamują tworzenie się złożeń amyloidu β i chronią neurony przed ich toksycznym działaniem.

IL-6 charakteryzuje się wielokierunkowym działaniem i jest jednym z głównych czynników regulujących mechanizmy obronne. Jej zasadniczą rolą jest udział w odpowiedzi zapalnej. W CNS IL-6 jest wytwarzana przez astrocyty i mikroglej, a głównymi czynnikami indukującymi jej wytwarzanie są IL-1 oraz TNF. W warunkach fizjologicznych IL-6 odgrywa istotną rolę w neuroprotekcji, ponadto chroni mózg przed niedotlenieniem i toksycznymi efektami czynników zapalnych [5]. Sugeruje się również, iż uwalnianie zbyt dużych ilości IL-6 może nasilać ekspresję APP [29].

IL-10 spełnia wiele funkcji prowadzących do zahamowania odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego oraz do wyciszenia reakcji zapalnej poprzez hamowanie wytwarzania cytokin (IFN i IL-1,-2,-6, TNF), ROS i NO. W obecności IL-10 hamowana jest ekspresja cząsteczek MHC. Utrzymanie równowagi między wydzielaniem cytokin pro- i przeciwzapalnych monitoruje przebieg reakcji zapalnej i chroni komórki układu nerwowego przed ich nadmiernym pobudzeniem bądź wyciszeniem [11,108].

2.2. Wolne rodniki tlenowe

Stężenie wolnych rodników tlenowych (reactive oxygen species – ROS) oraz szybkość indukowanych przez nie reakcji są zależne od występowania równowagi między szybkością wytwarzania ROS, a stężeniem niskocząsteczkowych antyoksydantów i enzymów odpowiedzialnych za ich rozkład. Zaburzenie tej równowagi prowadzi do wystąpienia stresu oksydacyjnego odgrywającego istotną rolę w etiopatogenezie chorób neurodegeneracyjnych. ROS są cząsteczkami mającymi niesparowany elektron. Powstają w wyniku jednoelektronowej redukcji tlenu, która prowadzi kolejno do wytworzenia anionorodnika ponadtlenowego (O $_2^-$), nadtlenu wodoru (H $_2$ O $_2$) oraz rodnika hydrok-

syłowego (OH^-). Reakcje wolnorodnikowe zachodzące w układzie *in vivo* są katalizowane głównie przez jony metali przejściowych (Fe^{2+} , Cu^{2+}). W warunkach fizjologicznych w komórce utrzymywany jest bardzo niski poziom wolnych rodników. Odgrywają one istotną rolę m.in. jako wtórne przekaźniki uczestniczące w kontroli ekspresji genów. Ponadto stanowią podstawowe narzędzie walki komórek fagocytarnych, które wykorzystują ROS do zabijania organizmów patogennych [4,9,18,109,110]. Uwalnianie zbyt dużych ilości ROS pociąga za sobą ryzyko wystąpienia stresu oksydacyjnego – stanu, w którym narastający poziom wolnych rodników i produktów ich reakcji przeważa nad możliwością ich rozkładu [107]. Stres wywołany przez wolne rodniki tlenowe prowadzi nie tylko do wystąpienia reakcji zapalnej, ale również uruchamia zależną od NF- κ B transkrypcję genów różnych czynników zapalnych [55]. Niekorzystne działanie ROS prowadzi do inaktywacji białek zawierających grupy tiolowe, zahamowania glikolizy przez inaktywację dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego, uszkodzenia DNA. Zachodzące pod wpływem ROS utlenianie białek prowadzi do ich modyfikacji chemicznych, utleniane są produkty glikacji białek, peroksydacja lipidów wywołuje zaburzenia potencjału jonowego błony komórkowej i w efekcie prowadzi to do jej uszkodzenia [9,104].

W celu ochrony przed toksycznym działaniem ROS komórki wykorzystują endogenne systemy, do których należą enzymy, takie jak peroksydaza glutationowa, reduktaza glutationu, dysmutazy nadadtlenkowe umiejscowione w cytoplazmie (FeSOD i Cu/Zn SOD) oraz w macierzy mitochondrialnej (MnSOD), katalaza, mieloperoksydaza oraz bardzo istotny kompleks oksydazy NADPH [4]. Mózg jest szczególnie podatny na uszkodzenia oksydacyjne. Wynika to z obecności dużej ilości lipidów, w tym nienasyconych kwasów tłuszczowych. Ponadto pewne rejony mózgu człowieka zawierają znaczne ilości jonów metali, a zwłaszcza Fe^{3+} , Cu^{2+} , i Zn^{2+} , co sprzyja tworzeniu ROS [17,98]. Efekty wywoływane w mózgu przez reaktywne formy tlenu są rozpatrywane jako „główni sprawcy” zjawisk neurodegeneracyjnych [9,10,18,64,65,103,107]. Liczne eksperymenty wykazały, iż na wydzielanie nadmiernych ilości nadtlenu wodoru i peroksydację lipidów błon komórkowych wpływają peptydy amyloidu β umiejscowione głównie w blaszkach starczych [15]. Ponadto aktywują kompleks oksydazy NADPH-zależnej mikrogleju oraz SOD [19,30,45,62,64,85,91]. Podwyższone stężenie produktów powstających w wyniku peroksydacji lipidów błony komórkowej – adduktów 4-hydroksynonenalu towarzyszy tworzeniu splątków neurofibrylarnych [64]. Obserwuje się również podwyższoną aktywność SOD i obniżoną aktywność transferazy glutationowej uczestniczącej m.in. w neutralizacji 4-hydroksynonenalu wykazującego silnie toksyczne działanie przez hamowanie aktywności enzymów antyoksydacyjnych, takich jak peroksydaza glutationowa czy katalaza.

2.3. Tlenek azotu

Tlenek azotu (NO) jest związkiem nietrwałym, w ciągu 5–30 s ulega przekształceniu w trwałe metabolity, tj. azotyny i azotany. W organizmie człowieka i zwierząt jest mediatorem procesów zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych. Tlenek azotu działa jako międzykomórkowy

przekaźnik regulujący napięcie naczyń krwionośnych, aktywujący płytki krwi oraz uczestniczący w kontroli odpowiedzi immunologicznej [73,80].

Tlenek azotu powstaje z L-argininy podczas jej przemiany w L-cytrulinę w reakcji katalizowanej przez syntazę tlenku azotu (NOS). Aktywność NOS jest uzależniona od obecności kofaktorów: fosforanu dwunukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH), mono- i dinukleotydu flawinowego (FMN i FAD) oraz tetrahydrobiopteryny (BH4) [80]. Przyjmuje się występowanie dwóch postaci NOS: konstytutywnej oraz indukcyjnej. Konstytutywna postać enzymu występuje w neuronach (nNOS) oraz komórkach śródbłonna (eNOS). Aktywność uwarunkowana jest obecnością jonów wapnia i kalmoduliny. Postać indukcyjna (iNOS), niezależna od jonów wapnia i kalmoduliny występuje m.in. w makrofagach oraz neutrofilach. Obecność tej postaci stwierdzono również w mikrogleju, astrocytach oraz keratynocytach. Poszczególne izoformy NOS różnią się między sobą masą cząsteczkową, umiejscowieniem w komórce, strukturą oraz kinetyką reakcji [25]. Konstytutywne formy NOS wytwarzają małe, pikomolarne ilości NO przez kilka godzin po zadziałaniu czynnika aktywującego. Indukcyjna syntaza tlenku azotu (iNOS) ulega natomiast aktywacji kilka godzin po zadziałaniu czynnika patogennego i wytwarza nanomolarne ilości NO przez wiele godzin, a nawet dni. Ponieważ NO jest związkiem silnie toksycznym, jego ilości w organizmie muszą pozostawać pod bardzo ścisłą kontrolą. Aktywność iNOS podlega kontroli na poziomie transkrypcyjnym, potranskrypcyjnym i potranslacyjnym [75]. Do czynników potencjalnie indukujących iNOS należą cytokiny, takie jak IFN- γ , IL-1, IL-6, TNF- α oraz czynnik hamujący migrację makrofagów (MIF), a także mikroorganizmy i ich produkty np. LPS. Do silnych inhibitorów syntazy zalicza się czynnik wzrostu nowotworów beta (TGF- β), IL-4, IL-8 oraz IL-10 [71,75].

Tlenek azotu, dzięki swej lipofilnej strukturze oraz małym rozmiarom jest zdolny do przenikania przez błonę komórkową bez potrzeby wiązania się ze swoistymi dla niego receptorami. Łatwo wnika do wnętrza komórek zarówno zdrowych jak i zakażonych patogenami. W ilościach fizjologicznych (nM) działa on jako neuronalna cząsteczka sygnalizacyjna [52]. Mechanizm działania tlenku azotu na poziomie komórkowym nie jest do końca poznany. W jednym ze szlaków przekazywania sygnału aktywowanym przez NO bierze udział cyklaza guanylanowa zdolna do katalizowania wewnątrzkomórkowego przekaźnika sygnału – cGMP regulującego wiele procesów komórkowych [46]. Ochronne działanie NO przejawia się hamowaniem degranulacji komórek tucznych, blokowaniem wytwarzania toksycznego jonu nadadtlenowego oraz hamowaniem adhezji płytek krwi i neutrofilów do śródbłonna naczyń krwionośnych [24,58]. W ośrodkowym układzie nerwowym tlenek azotu uczestniczy w dojrzewaniu komórek nerwowych oraz pełni funkcję neuroprzekaźnika uczestniczącego w kontroli procesów pamięci i uczenia się zachodzących w hipokampie [60,93]. W przypadku wystąpienia stanu zapalnego w organizmie pobudzone komórki fagocytujące, oprócz cytokin prozapalnych, takich jak IFN- γ , TNF- α czy IL-1, uwalniają zwiększone ilości NO oraz wolnych rodników tlenowych. Wzajemne oddziaływanie między nimi prowadzi do powstania wysoce toksycznych i reak-

tywnych peroksyazotanów i nitrozotoli [39,112]. Nie ulega wątpliwości, że tlenek azotu uczestniczy w destrukcji tkanek w stanach zapalnych oraz w chorobach autoimmunologicznych i procesach neurodegeneracyjnych [31,112,116]. Doświadczenia wykonane na myszach transgenicznych wykazały, iż w mózgu zwierząt z amyloidozą i patologiczną postacią preseniliny 1 obserwuje się 4-krotnie wyższą aktywność iNOS [59]. Patogenne działanie A β przejawia się w jego zdolności do aktywowania czynnika transkrypcyjnego NF- κ B kontrolującego ekspresję iNOS i wytwarzanie NO [2]. Jednym ze zjawisk o podłożu patologicznym towarzyszącym cHA jest nitrowanie tyrozyny. W wyniku reakcji NO z jonem ponadtlenowym O $_2^-$ powstaje peroksyazotan uczestniczący w procesie nitrowania reszt tyrozyny w białkach. Szczególnie podatne na proces nitrowania jest białko synaps – synaptofizyna, która następnie w postaci zmienionej wraz z peptydami A β indukuje proces dysfunkcji cholinergiczej. W warunkach fizjologicznych reakcja ta pozostaje pod kontrolą SOD, stąd istotne jest sprawowanie kontroli nad prawidłowym działaniem tego enzymu [51,86]. Aktywacja indukcyjnej syntazy tlenu azotu (iNOS) w mózgu może być odpowiedzialna za proces zapalny będący skutkiem gromadzenia się patologicznych postaci A β [60,89,113]. Permanentna aktywacja tego enzymu prowadzi do uwalniania toksycznych ilości NO zdolnych do trwałego uszkodzenia komórek. Ponadto za aktywację ekspresji iNOS odpowiedzialne są otaczające blaszki starcze pobudzone astrocyty i mikroglej, wydzielające IL-1 β , TNF- α oraz wolne rodniki tlenowe [3,57,61]. Istotną rolę w uwalnianiu NO w mózgu odgrywają makrofagi obwodowe napływające do niego w wyniku uszkodzenia struktury bariery krew–mózg. Silną aktywność wydzielniczą tych komórek prowadzącą do demielinizacji komórek nerwowych stwierdzono w ostrym i chronicznym alergicznym zapaleniu mózgu. W miejscu zapalenia wytwarzane są ponadto duże ilości cytokin prozapalnych np: IL-1, IL-6 czy TNF- α , potencjalnie aktywujących komórki glejowe do wydzielania związków tlenowych i azotowych [2].

3. STRATEGIE LECZENIA

W poszukiwaniu leków, które mogłyby być przydatne w terapii choroby Alzheimera uwzględnia się poszukiwanie czynników kompensujących zniszczenia zachodzące w mózgu w czasie trwania choroby oraz substancji użytecznych w próbach leczenia przyczynowego.

W ostatnich latach nadzieje terapeutyczne wiązano z aktywną immunizacją pacjentów za pomocą A β 42. Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że zarówno aktywna immunizacja zagregowanymi A β 42, jak i podawanie przeciwciał zapobiega lub w znacznym stopniu obniża odkładanie złogów amyloidu w mózgu, a także zapobiega związanym z wiekiem niedoborom pamięci [35,74]. Niestety próby kliniczne u ludzi, mimo początkowo obiecujących efektów, musiały zostać przerwane z powodu wystąpienia zapalenia mózgu u 6% pacjentów biorących udział w eksperymentalnej immunizacji peptydami A β . Niemniej, u pacjentów z wysokim poziomem przeciwciał

reagujących ze złogami amyloidowymi nie obserwowano obniżenia liczby punktów w skali MMSE. Podając 5 pacjentom przeciwciała anti-A β 25-35 uzyskano pozytywne efekty wyrażane w testach psychologicznych. Autorzy sugerują, że przeciwciała mogą przenikać barierę krew–mózg i przenosić A β z ośrodkowego układu nerwowego do krążenia [48,114]. Badania na myszach wykazały, że fragment F(ab') $_2$ swoistych przeciwciał anti-A β , podawany dootrzewnowo lub śródczaszkowo, znacząco obniżał tworzenie złogów [111]. Obecnie stosowanymi lekami w terapii choroby Alzheimera są inhibitory acetylocholinesterazy np. Donepezil (Arizept) i Rivastagmina (Exelon), wpływające na polepszenie funkcji poznawczych oraz behawioralnych. Jest to leczenie objawowe, skupiające się na zwiększeniu neurotransmisji cholinergiczej [43,105]. Podejmowane są próby zastosowania inhibitorów acetylocholinesterazy o większej efektywności zarówno syntetycznych, jak i pochodzenia naturalnego [16,23,47,49]. Rekomendowanymi lekami prewencyjnymi są ekstrakty z Ginkgo biloba, estrogen, statyny, niesterydowe leki przeciwzapalne [88]. Nadzieje budzą próby zahamowania aktywności β - i γ -sekreazy [7,21,102]. Podejmowane są badania nad stosowaniem kurkuminy oraz bioflawonoidów jako czynników chroniących neurony przed uszkodzającym wpływem stresu oksydacyjnego [56,92] oraz ekstraktów z orzecha włoskiego jako czynników hamujących fibrylację A β [20]. Wykazano hamujące działanie tioflawiny S na polimeryzację białka tau [87]. Wiązane są również nadzieje z transplantacją komórek nerwowych i neuronalnych komórek pnia [32,79] czy fibroblastów pobudzonych do wydzielania czynnika wzrostu [14].

W ostatnich latach zwrócono uwagę na istotną rolę układu immunologicznego w regulacji procesów neurodegeneracji [13,27,35,38,54]. Ważną rolę w tych procesach odgrywiają komórki mikrogleju pełniące funkcje immunologicznie kompetentnych komórek ośrodkowego układu nerwowego. Komórki te, za pośrednictwem fagocytozy usuwają złogi amyloidu β oraz uszkodzone komórki nerwowe. Nadmierne powstawanie złogów powoduje ciągłą aktywację komórek mikrogleju prowadzącą do zaburzenia fagocytozy oraz nadmiernego wytwarzania cytokin, wolnych rodników tlenowych i tlenu azotu nasilających procesy neurodegeneracji [77,94]. Z tego względu substancje wykazujące zdolność hamowania nadmiernego wytwarzania ROS i NO oraz substancje wykazujące charakter endogennych regulatorów indukcji cytokin mogą mieć znaczenie terapeutyczne i sprzyjać zahamowaniu procesów neurodegeneracji u pacjentów z chorobą Alzheimera. Przykładem takiego preparatu jest polipeptyd bogaty w prolinę (PRP), który w badaniach doświadczalnych i klinicznych ujawnił właściwości prokognitywne i psychotropowe [12,53].

Etiologia choroby Alzheimera nie została dotychczas wyjaśniona. Również duża heterogenność schorzenia oraz wywołujących je przyczyn są powodem braku pewnej, niezawodnej metody jej wczesnego diagnozowania, a także skutecznej terapii przeciwdziałającej zmianom obserwowanym w tej chorobie.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aarli J.A.: Role of cytokines in neurological disorders. *Curr. Med. Chem.*, 2003; 10: 1931–1937
- [2] Akama K.T., Albanese C., Pestell R.G., van Eldik L.J.: Amyloid β -peptide stimulates nitric oxide production in astrocytes through an NF κ B-dependent mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1998; 95: 5795–5800
- [3] Akama K.T., Van Eldik L.J.: β -amyloid stimulation of inducible nitric-oxide synthase in astrocytes in interleukin 1 β and tumor necrosis factor- α (TNF- α)- dependent, and involves a TNF- α -receptor-associated factor and NF- κ B-inducing kinase-dependent signaling mechanism. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 7918–7924
- [4] Akiyama H., Barger S., Barnum S., Bradt B., Bauer J., Cole G.M., Cooper N.R., Eikelenboom P., Emmerling M., Fiebich B.L., Finch C.E., Frautschy S., Griffin W.S., Hampel H., Hull M., Landreth G., Lue L., Mrak R., Mackenzie I.R., McGeer P.L., O'Banion M.K., Pachter J., Pasinetti G., Plata-Salaman C., Rogers J., Rydel R., Shen Y., Streit W., Strohmeyer R., Tooyoma I., Van Muiswinkel F.L., Veerhuis R., Walker D., Webster S., Wegrzyniak B., Wenk G., Wyss-Coray T.: Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 2000; 21: 383–421
- [5] Ali C., Nicole O., Docagne F., Lesne S., MacKenzie E.T., Nouvelot A., Buisson A., Vivien D.: Ischemia-induced interleukin-6 as a potential endogenous neuroprotective cytokine against NMDA receptor-mediated excitotoxicity in the brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2000; 20: 956–966
- [6] Allan S.M., Rothwell N.J.: Cytokines and acute neurodegeneration. *Nature Rev. Neurosci.*, 2001; 2: 734–744
- [7] Arbel M., Yacoby I., Solomon B.: Inhibition of amyloid precursor protein processing by beta-secretase through site-directed antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 7718–7723
- [8] Barger S.W., Horster D., Furukawa K., Goodman Y., Kriegstein J., Mattson M.P.: Tumor necrosis factors α and β protect neurons against amyloid β peptide toxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995; 92: 9328–9332
- [9] Bartosz G.: *Medycyna pisana na nowo. W: Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie.* Wyd. PWN 2003: 255–257
- [10] Behl C.: Alzheimer's disease and oxidative stress. Implications for novel therapeutic approaches. *Prog. Neurobiol.*, 1999; 57: 301–323
- [11] Beloosesky Y., Salman H., Bergman M., Bessler H., Djaldetti M.: Cytokine levels and phagocytic activity in patients with Alzheimer's disease. *Gerontology*, 2002; 48: 128–132
- [12] Bilikiewicz A., Gaus W.: Colostrinin (a naturally occurring, proline-rich polipeptide mixture) in the treatment of Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Disease*, 2004; 6: 17–26
- [13] Bouras C., Riederer B.M., Kovari E., Hof P.R., Giannakopoulos P.: Humoral immunity in brain aging and Alzheimer's disease. *Brain Res. Rev.*, 2005; 48: 477–487
- [14] Braddock M.: Safely slowing down the decline in Alzheimer's disease: gene therapy shows potential. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2005; 14: 913–915
- [15] Brera B., Serrano A., de Ceballos M.L.: β -amyloid peptides are cytotoxic to astrocytes in culture: a role for oxidative stress. *Neurobiol. Dis.*, 2000; 7: 395–405
- [16] Bullock R.: Galantamine: use in Alzheimer's disease and related disorders. *Expert Rev. Neurother.*, 2004; 4: 153–163
- [17] Buonocore G., Perrone S., Bracci R.: Free radicals and brain damage in the newborn. *Biol. Neonate*, 2001; 79: 180–186
- [18] Butterfield D.A., Griffin S., Munch G., Pasinetti G.M.: Amyloid β -peptide and amyloid pathology are central to the oxidative stress and inflammatory cascades under which Alzheimer's disease brain exists. *J. Alzheimer's Dis.*, 2002; 4: 193–201
- [19] Cardoso S.M., Oliveira C.R.: Inhibition of NF- κ B renders cells more vulnerable to apoptosis induced by amyloid beta peptides. *Free Radic. Res.*, 2003; 37: 967–973
- [20] Chauhan N., Wang K.C., Węgiel J., Malik M.N.: Walnut extract inhibits the fibrillation of amyloid beta-protein, and also defibrillizes its preformed fibrils. *Curr. Alzheimer Res.*, 2004; 1: 183–188
- [21] Checler F., Alves da Costa C., Ayril E., Andrau D., Dumanchin C., Farzan M., Hernandez J.F., Martinez J., Lefranc-Jullien S., Marambaud P., Pasini A., Petit A., Phiel C., Robert P., St George-Hyslop P., Wilk S.: JNK inhibitors: isocoumarin compounds as putative probes to selectively target the gamma-secretase pathway. *Curr. Alzheimer Res.*, 2005; 2: 327–334
- [22] Cho H.S., Hyman B.T., Greenberg S.M., Rebeck G.W.: Quantitation of apoE domains in Alzheimer disease brain suggest a role of apoE in amyloid beta aggregation. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2001; 60: 342–349
- [23] Choudhary M.I., Nawaz S.A., Zaheer-ul-Haq, Azim M.K., Ghayur M.N., Lodhi M.A., Jalil S., Khalid A., Ahmed A., Rode B.M., Atta-ur-Rahman, Gilani A.U., Ahmad V.U.: Juliflorine: A potent natural peripheral anionic-site-binding inhibitor of acetylcholinesterase with calcium-channel blocking potential, a leading candidate for Alzheimer's disease therapy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 332: 1171–1177
- [24] Clancy R.M., Abramson S.B.: Nitric oxide: a novel mediator of inflammation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1995; 210: 93–101
- [25] Clancy R.M., Amin A.R., Abramson S.B.: The role of nitric oxide in inflammation and immunity. *Arthritis Rheum.*, 1998; 41: 1141–1151
- [26] Combs C.K., Karlo J.K., Kao S.C., Landreth G.E.: β -amyloid stimulation of microglia and monocytes results in TNF α -dependent expression of inducible nitric oxide synthase and neuronal apoptosis. *J. Neurosci.*, 2001; 21: 1179–1188
- [27] Correale J., Villa A.: The neuroprotective role of the inflammation in nervous system injuries. *J. Neurol.*, 2004; 251: 1304–1316
- [28] De al Monte S.M., Ghanbari H., Averback P., Wands J.R.: AD7c-NTP biomarker for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Report*, 1999; 2: 327–332
- [29] Del Bo R., Angeretti N., Lucca E., de Simoni M.G., Forloni G.: Reciprocal control of inflammatory cytokines, IL-1 and IL-6, and β -amyloid production in cultures. *Neurosci. Lett.*, 1995; 188: 70–74
- [30] Della Bianca V., Dusi S., Bianchini E., Dal Pra I., Rossi F.: β amyloid activates the O $_2^-$ forming NADPH oxidase in microglia, monocytes and neutrophils. A possible inflammatory mechanism of neuronal damage in Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 15493–15499
- [31] Dinh-Xuan A.T., Texereau J.: Measuring exhaled nitric oxide: not only a matter of how - but also why - should we do it? *Eur. Respir. J.*, 1998; 12: 1005–1007
- [32] Dinsmore J.H.: Treatment of neurodegenerative diseases with neural cell transplantation. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 1998; 7: 527–534
- [33] Dobryszycka W., Gąsiorowski K., Leszek J.: *Metaboliczne podstawy choroby Alzheimera. W: Demencje wieku podeszłego. Patomechanizm i strategie leczenia.* Wyd. Continuo, 2004: 9–45
- [34] Dobryszycka W., Leszek J., Rymaszewska J.: *Błaszki starcze. W: Choroba Alzheimera. Patogeneza, diagnostyka, leczenie.* Wyd. Continuo, 2002: 13–25
- [35] Dodel R.C., Hampel H., Du Y.: Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.*, 2003; 2: 215–220
- [36] Dong Y., Benveniste E.N.: Immune function of astrocytes. *Glia*, 2001; 36: 180–190
- [37] Dumery L., Bourdel F., Soussan Y., Fialkowsky A., Viale S., Nicolas P., Reboud-Ravaux M.: β -amyloid protein aggregation: its implication in the physiopathology of Alzheimer's disease. *Pathol. Biol. (Paris)*, 2001; 49: 72–85
- [38] Ensoli F., Fiorelli V., Muratori D.S., De Cristofaro M., Topino S., Novi A., Luzi G., Sirianni M.C.: Immune-derived cytokines in the nervous system: epigenetic, instructive signals or neuropathogenic mediators?. *Crit. Revs Immunol.*, 1999; 19: 97–116
- [39] Fang F.C.: Mechanisms of nitric oxide-related antimicrobial activity. *J. Clin. Invest.*, 1997; 99: 2818–2825
- [40] Fraser P.E., Yang D.S., Yu G., Levesque L., Nishimura M., Arawaka S., Serpell L.C., Rogaeva E., St George-Hyslop P.: Presenilin, structure, function and role in Alzheimer disease. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000; 1502: 1–15
- [41] Gandy S., Petanceska S.: Regulation of Alzheimer β -amyloid precursor trafficking and metabolism. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000; 1502: 44–52
- [42] Gebicke-Haerter P.J.: Microglia in neurodegeneration: Molecular aspects. *Microsc. Res. Tech.*, 2001; 54: 47–58
- [43] Geldmacher D.S.: Donepezil (Aricept) for treatment of Alzheimer's disease and other dementing conditions. *Expert Rev. Neurother.*, 2004; 4: 5–16
- [44] Glabe C.: Intracellular mechanisms of amyloid accumulation and pathogenesis in Alzheimer's disease. *J. Mol. Neurosci.*, 2001; 17: 137–145
- [45] Gonzalez-Scarano F., Baltuch G.: Microglia as mediators of inflammatory and degenerative diseases. *Annu. Rev. Neurosci.*, 1999; 22: 219–240

- [46] Gorczyca W.A.: Cykazy guanylanowe. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1999; 53: 209–222
- [47] Greig N.H., Sambamurti K., Yu Q.S., Brossi A., Bruinsma G.B., Lahiri D.K.: An overview of phenserine tertrate, a novel acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.*, 2005; 2: 281–290
- [48] Hock C.: Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron*, 2003; 38: 547–554
- [49] Houghton P.J., Howes M.J.: Natural products and derivatives affecting neurotransmission relevant to Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neurosignals*, 2005; 14: 6–22
- [50] Huang Y., Liu X.Q., Wyss-Coray T., Brecht W.J., Sanan D.A., Mahley R.W.: Apolipoprotein E fragments present in Alzheimer's disease brains induce neurofibrillary tangle-like intracellular inclusions in neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 8838–8843
- [51] Ischiropoulos H., Beckman J.S.: Oxidative stress and nitration in neurodegeneration: cause, effects or association? *J. Clin. Invest.*, 2003; 111: 163–169
- [52] Ishii K., Muelhauser F., Liebl U., Picard M., Kühl S., Penke B., Bayer T., Wiessler M., Hennerici M., Beyreuther K., Hartmann T., Fassbender K.: Subacute NO generation induced by Alzheimer's β -amyloid in the living brain: reversal by inhibition of the inducible NO synthase. *FASEB J.*, 2000; 14: 1485–1489
- [53] Janusz M., Lisowski J.: Kompleks polipeptydowy bogaty w prolinę – właściwości immunomodulatorowe i potencjalne możliwości zastosowania w przypadku choroby Alzheimera. *Zeszyty Naukowe Akademii Rolniczej we Wrocławiu*, 2001; 399: 9–17
- [54] Jones R.W.: Inflammation and Alzheimer's disease. *Lancet*, 2001; 358: 436–437
- [55] Kaltschmidt B., Uherek M., Volk B., Baeuerle P.A., Kaltschmidt C.: Transcription factor NF- κ B is activated in primary neurons by amyloid beta peptides and in neurons surrounding early plaques from patients with Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997; 94: 2642–2647
- [56] Kang S.S., Lee J.Y., Choi Y.K., Song S.S., Kim J.S., Jeon S.J., Han Y.N., Son K.H., Han B.H.: Neuroprotective effects of naturally occurring biflavonoids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005; 15: 3588–3591
- [57] Katsuse O., Iseki E., Kosaka K.: Immunohistochemical study of the expression of cytokines and nitric oxide synthases in brain of patients with dementia with Lewy bodies. *Neuropathology*, 2003; 23: 9–15
- [58] Klink M., Cedzyński M.: Tlenek azotu jako regulator niektórych funkcji układu odpornościowego. *Post. Biol. Kom.*, 1999; 26: 775–791
- [59] Lahiri D.K., Chen D., Ge Y.W., Farlow M., Kotwal G., Kanthasamy A., Ingram D.K., Greig N.H.: Does nitric oxide synthase contribute to the pathogenesis of Alzheimer's disease?: effects of beta-amyloid deposition on NOS in transgenic mouse brain with AD pathology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2003; 1010: 639–642
- [60] Law A., Gauthier S., Quirion R.: Say NO to Alzheimer's disease: the putative links between nitric oxide and dementia of the Alzheimer's type. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 2001; 35: 73–96
- [61] Licinio J., Prolo P., McCann S.M., Wong M.L.: Brain iNOS: current understanding and clinical implications. *Mol. Med. Today*, 1999; 5: 225–232
- [62] Lynch T., Cherny R.A., Bush A.I.: Oxidative processes in Alzheimer's disease: the role of A β -metal interactions. *Exp. Gerontol.*, 2000; 35: 445–451
- [63] Maccioni R.B., Munoz J.P., Barbeito L.: The molecular basis of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Arch. Med. Res.*, 2001; 32: 367–381
- [64] Markesbery W.R.: The role of oxidative stress in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 1999; 56: 1449–1452
- [65] Markesbery W.R., Carney J.M.: Oxidative alterations in Alzheimer's disease. *Brain Pathol.*, 1999; 9: 133–146
- [66] Marui W., Iseki E., Ueda K., Kosaka K.: Occurrence of human α -synuclein immunoreactive neurons with neurofibrillary tangle formation in the limbic areas of patients with Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.*, 2000; 174: 81–84
- [67] Mattson M.P.: Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, 2004; 430: 631–639
- [68] Mazur-Kolecka B., Frąckowiak J., Le Vine H. III, Haske T., Wiśniewski H.M.: Factors produced by activated macrophages reduce accumulation of Alzheimer's β -amyloid protein in vascular smooth muscle cells. *Brain Res.*, 1997; 760: 255–260
- [69] Meda L., Baron P., Prat E., Scarpini E., Scarlato G., Cassatella M.A., Rossi F. J.: Proinflammatory profile of cytokine production by human monocytes and murine microglia stimulated with beta-amyloid (25–35). *J. Neuroimmunol.*, 1999; 93: 45–52
- [70] Meda L., Cassatella M.A., Szendrei G.I., Otvos L.Jr., Baron P., Villalba M., Ferrari D., Rossi F.: Activation of the microglial cells by β amyloid protein and interferon γ . *Nature*, 1995; 374: 647–650
- [71] Meininger C.J., Wu G.: L-glutamine inhibits nitric oxide synthesis in bovine venular endothelial cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997; 281: 448–453
- [72] Miyakawa T., Kimura T., Hirata S., Fujise N., Ono T., Ishizuka K., Nakabayashi J.: Role of blood vessels in producing pathological changes in the brain with Alzheimer's disease. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2000; 903: 46–54
- [73] Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A.: Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, 1991; 43: 109–142
- [74] Monsonego A., Weiner H.L.: Immunotherapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Science*, 2003; 302: 834–838
- [75] Morris S.M.Jr., Billiar T.R.: New insight into the regulation of inducible nitric oxide synthase. *Am. J. Physiol.*, 1994; 266: E829–E839
- [76] Naidu A., Catalano R., Bales K., Wu S., Paul S.M., Cordell B.: Conversion of brain apolipoprotein E to an insoluble form in a mouse model of Alzheimer disease. *Neuroreport*, 2001; 12: 1265–1270
- [77] Nakamura Y.: Regulating factors for microglial activation. *Biol. Pharm. Bull.*, 2002; 25: 945–953
- [78] Octave J.N., Essalmani R., Tasiaux B., Menager J., Czech C., Mercken L.: The role of presenilin-1 in the γ -secretase cleavage of the amyloid precursor protein of Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 1525–1528
- [79] Oliveira A.A. Jr, Hodges H.M.: Alzheimer's disease and neural transplantation as protective cell therapy. *Curr. Alzheimer Res.*, 2005; 2: 79–95
- [80] Palmer R.M., Ashton D.S., Moncada S.: Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 1988; 333: 664–666
- [81] Pappolla M.A., Bryant-Thomas T.K., Herbert D., Pacheco J., Fabra Garcia M., Manjon M., Girones X., Henry T.L., Matsubara E., Zambon D., Wolozin B., Sano M., Cruz-Sanchez F.F., Thal L.J., Petanceska S.S., Refolo L.M.: Mild hypercholesterolemia in an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology*, 2003; 61: 199–205
- [82] Pappolla M.A., Smith M.A., Bryant-Thomas T., Bazan N., Petanceska S., Perry G., Thal L.J., Sano M., Refolo L.M.: Cholesterol, oxidative stress and Alzheimer's disease: expanding then horizons of pathogenesis. *Free Radic. Biol. Med.*, 2002; 33: 173–181
- [83] Pennisi E.: Enzymes point way to potential Alzheimer's therapies. *Science*, 1999; 286: 650–651
- [84] Pennypacker K.R., Kassed C.A., Eidizadeh S., O'Callaghan J.P.: Brain injury: prolonged induction of transcription factors. *Acta Neurobiol. Exp.*, 2000; 60: 515–530
- [85] Perry G., Castellani R.J., Smith M.A., Harris P.L., Kubat Z., Ghanbari K., Jones P.K., Cordone G., Tabaton M., Wolozin B., Ghanbari H.: Oxidative damage in the olfactory system in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.*, 2003; 106: 552–556
- [86] Pfeiffer S., Lass A., Schmidt K., Mayer B.: Protein tyrosine nitration in mouse peritoneal macrophages activated *in vitro* and *in vivo*: evidence against an essential role of peroxynitrite. *FASEB J.*, 2001; 15: 2355–2364
- [87] Pickhardt M., von Bergen M., Gazova Z., Hascher A., Biernat J., Mandelkow E.M., Mandelkow E.: Screening for inhibitors of tau polymerization. *Curr. Alzheimer Res.*, 2005; 2: 219–226
- [88] Poty D.: Treatments for Alzheimer's disease. *South Med. J.*, 2005; 98: 628–635
- [89] Prast H., Philippu A.: Nitric oxide releases acetylcholine in the basal forebrain. *Eur. J. Pharmacol.*, 1992; 216: 139–140
- [90] Qian N., Herkenham M.: Connecting cytokines and brain: a review of current issues. *Histol. Histopathol.*, 2002; 17: 273–288
- [91] Ringheim G.E., Szczepanik A.M., Burgher K.L., Petko W., Heron J.A., Cavalieri F.: Transcriptional inhibition of the beta-amyloid precursor protein by interferon gamma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996; 224: 246–251
- [92] Ringman J.M., Frautschy S.A., Cole G.M., Masterman D.L., Cummings J.L.: A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.*, 2005; 2: 131–136

- [93] Rodrigo J., Alonso D., Bentura M.L., Castro-Blanco S., Encinas J.M., Fernandez A.P., Fernandez-Vizorra P., Richard A., Santacana M., Serrano J., Martinez A.: Physiology and pathophysiology of nitric oxide in the nervous system, with special mention of the islands of Calleja and the circumventricular organs. *Histol. Histopathol.*, 2002; 17: 973–1003
- [94] Rogers J., Lue L.F.: Microglial chemotaxis, activation and phagocytosis of amyloid beta-peptide as linked phenomena in Alzheimer's disease. *Neurochem. Int.*, 2001; 39: 333–340
- [95] Rogers J., Strohmeier R., Kovelowski C.J., Li R.: Microglia and inflammatory mechanisms of clearance of amyloid β peptide. *Glia*, 2002; 40: 260–269
- [96] Roitt I., Brostoff J., Male D.: Reakcje immunologiczne typu komórkowego. W: *Immunologia*. (red. Żeromski J.), Wyd. Medyczne Stotwiński Verlag i Wyd. Lekarskie PZWL 2000, 121–125
- [97] Saez Valero J., Mok S.S., Small D.H.: An unusually glycosylated form of acetylcholinesterase is a CSF biomarker of Alzheimer disease. *Acta Neurol. Scand. Suppl.*, 2000; 177: 49–52
- [98] Sayre L.M., Smith M.A., Perry G.: Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease. *Curr. Med. Chem.*, 2001; 8: 721–738
- [99] Selkoe D.J.: Presenilin, Notch, and the genesis and treatment of Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 11039–11041
- [100] Serpell L.C.: Alzheimer's amyloid fibrils: structure and assembly. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000; 1502: 16–30
- [101] Shepherd A.J., Downing J.E., Miyan J.A.: Without nerves, immunology remains incomplete – *in vivo* veritas. *Immunology*, 2005; 116: 145–163
- [102] Siemers E., Skinner M., Dean R.A., Gonzales C., Satterwhite J., Farlow M., Ness D., May P.C.: Safety, tolerability, and changes in amyloid beta concentrations after administration of a gamma-secretase inhibitor in volunteers. *Clin. Neuropharmacol.*, 2005; 28: 126–132
- [103] Simonian N.A., Coyle J.T.: Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1996; 36: 83–106
- [104] Skrzydlewska E., Farbiszewski R.: Interakcje wolnych rodników z białkami. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1995; 49: 747–766
- [105] Small G.W., Kaufer D., Mendiondo M.S., Quarg P., Spiegel R.: Cognitive performance in Alzheimer's disease patients receiving rivastigmine for up to 5 years. *Int. J. Clin. Pract.*, 2005; 59: 473–477
- [106] Smidth T.L., Steiner E., Klinger P., Sztankay A., Grubeck-Loebstein B.: The production of an amyloidogenic metabolite of the Alzheimer amyloid precursor protein (APP) in thyroid cells is stimulated by interleukin 1 but inhibited by interferon gamma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996; 81: 1666–1669
- [107] Srebro Z., Wiliński B., Sura P.: Stres oksydacyjny w chorobie Alzheimer. *Folia Medica Cracoviensia*, 2000; 41: 165–170
- [108] Strle K., Zhou J.H., Shen W.H., Broussard S.R., Johnson R.W., Freund G.G., Dantzer R., Kelley K.W.: Interleukin-10 in the brain. *Crit. Rev. Immunol.*, 2001; 21: 427–449
- [109] Suh Y.H., Checler F.: Amyloid precursor protein, presenilins, and α -synuclein: molecular pathogenesis and pharmacological applications in Alzheimer's disease. *Pharmacol. Rev.*, 2002; 54: 469–525
- [110] Sun A.Y., Chen Y.M.: Oxidative stress and neurodegenerative disorders. *J. Biomed. Sci.*, 1998; 5: 401–414
- [111] Tamura Y., Hamajima K., Matsui K., Yanoma S., Narita M., Tajima N., Xin K.Q., Klinman D., Okuda K.: The F(ab')₂ fragment of A beta – specific monoclonal antibody reduces A beta deposits in the brain. *Neurobiol. Dis.*, 2005; 20: 541–549
- [112] Vetulani J.: Perspektywy terapii choroby Alzheimer. *Psychogeriatra Polska*, 2004; 1: 253–278
- [113] Walter J., Kaether C., Steiner H., Haass C.: The cell biology of Alzheimer's disease. Uncovering the secrets of secretases. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2001; 11: 585–590
- [114] Weksler M.E., Gouras G., Relkin N.R., Szabo P.: The immune system, amyloid β peptide and Alzheimer's disease. *Immunol. Rev.*, 2005; 205: 244–256
- [115] Yanagisawa K.: Cholesterol and pathological processes in Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Res.*, 2002; 70: 361–366
- [116] Zdzisińska B., Kandefer-Szerszeń M.: Rola tlenku azotu w prawidłowych i patologicznych reakcjach odpornościowych. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1998; 52: 621–636
- [117] Zujovic V., Benavides J., Vige X., Carter C., Taupin V.: Fractalkine modulates TNF- α secretion and neurotoxicity induced by microglial activation. *Glia*, 2000; 29: 305–315