

Солтаева М.А.

Влияние наследственных факторов на развитие болезни Альцгеймера

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра общей биологии, фармакогнозии и ботаники

Научный руководитель: д.б.н. Дурнова Н.А.

Резюме

В данной работе рассматривается влияние наследственных факторов на развитие болезни Альцгеймера (БА), вклад которых существенно отличается в зависимости от формы заболевания. Семейная форма БА является наследственной болезнью, причиной которой служит генная мутация; при спорадической форме на формирование БА одновременно влияют гены, определяющие предрасположенность к болезни, и провоцирующие факторы внешней среды.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, формы болезни Альцгеймера, мутации в генах, факторы среды

Актуальность

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой всё возрастающую опасность мировому сообществу, а поиск путей ее лечения является важной задачей систем здравоохранения многих стран. По данным международных исследований, в 2005 г. во всем мире зарегистрировано 24,3 млн. человек, страдающих деменцией, большей частью вызванной БА. Заболеваемость растет параллельно с ростом продолжительности жизни, и прогнозируется, что к 2020 г. 42,3 млн. человек будут подвергнуты этому недугу, а к 2040 году их численность достигнет 81,1 млн. [1, 8]. Процесс дегенерации нейронов при БА длится в течение 5-15 лет, сопровождается когнитивными нарушениями и прогрессирующей потерей памяти, и до настоящего времени не разработаны радикальные методы лечения, позволяющие остановить эту болезнь. Несомненное значение для выбора подходов к профилактике, прогнозированию и лечению БА играет установления роли наследственных и средовых факторов в развитии заболевания.

Цель данного обзора: анализ сведений о роли наследственных факторов в развитии БА.

В настоящее время выделяют [3,4] две формы болезни Альцгеймера, которые различаются по времени проявления и клинической картине: семейная (с ранним началом) и спорадическая (с поздним началом). Семейная форма по клинической картине характеризуется медленным развитием в начальном периоде и быстрым прогрессированием на этапе клинически выраженной деменции, тогда как спорадическая развивается медленно на всех этапах болезни, за исключением конечного периода. Пациенты с семейной формой БА дольше сохраняют правильную реакцию на свою болезнь, а у больных с поздней формой наблюдается потеря критики к болезни и перемены в личностных особенностях уже в начальном периоде болезни.

Все эти различия между формами БА могут быть обусловлены разной наследственных и средовых факторов в их формировании. Семейная форма БА является наследственной болезнью, обусловленной генной мутацией и наследуется по аутосомно-доминантному типу [3]. В настоящее время изучены три гена, мутации в которых приводят к возникновению семейной формы БА [3;7;9;10]: ген белка амилоидного предшественника (APP), расположенный в длинном плече 21-й хромосомы, ген пресенилина-1 (PSN-1), локализованный на длинном плече 14-й хромосомы и ген пресенилина-2 (PSN-2), находящийся в длинном плече хромосомы 1. Мутация гена APP отмечается у 3-5% всех пациентов с семейной формой болезни. С мутацией именно этого гена связано, в частности, проявление симптомов БА у больных с синдромом Дауна, для которых (в возрасте 20-30 лет) характерно параллельно с первоначальной умственной отсталостью развитие деменции, патологические процессы которой соответствуют диагностическим признакам БА [5]. Приблизительно 7% случаев заболеваемости обусловлены мутациями в гене PSN-1, который обладает либо полной, либо высокой пенетрантностью и проявляется в возрасте 30-50 лет [3,7]. Мутации в гене PSN-2 встречаются редко и характеризуются низкой пенетрантностью [7]. Также существует предположение, что спонтанные изменения в гене PSN-1 и PSN-2 могут играть определенную роль и при спорадических формах БА, однако их вклад в развитии этой формы болезни остается пока до конца не установленным [3].

Спорадическая форма БА имеет наследственную предрасположенность, но в данном случае проявление клинических признаков у пациентов находится в зависимости от влияния одновременно нескольких генов, а также от действия неблагоприятных средовых факторов [3,4,7]. Факторы риска спорадической формы БА можно условно разделить на экзогенные (пожилой возраст; атеросклероз магистральных артерий головы; гиперлипидемия; сахарный диабет; хроническая гипоксия; женский пол; синдром Дауна и др.) и эндогенные (черепно-мозговая травма в анамнезе; избыточная масса тела; низкая интеллектуальная активность в течение жизни; гиподинамия; эпизоды депрессии в молодом и среднем возрасте; и др.). Основным генетическим фактором риска развития поздней формы БА является наличие в генотипе аллеля аполипротеина E4, продукт которого – белок, связанный с повышенным уровнем холестерина в крови. Присутствие гена ApoE4 увеличивает риск развития БА примерно в 2 раза по сравнению со среднестатистическим риском. Присутствие другого аллеля (ApoE2), напротив, уменьшает риск возникновения БА [5,7].

В настоящее время активно изучается этиологическая роль других генетических факторов, так как БА может развиваться в отсутствие приведенных выше патологических генов. Так же интенсивно изучаются и молекулярно-клеточные механизмы развития БА. Одним из таких известных механизмов, которые приводят к образованию патологических образований в нейронах, является гиперфосфорилирование тау-белка. Тау-протеин является фосфопротеином, который в нормальных условиях взаимодействует с тубулином и обеспечивает связывание микротрубочек, а также является наиболее эффективным и активным эвакуатором фосфатов из зоны синтеза белка. Экспериментально показано, что на определенном этапе фосфорилирования ТБ, в результате гиперфосфорилирования растворимость белковой молекулы уменьшается, возникают зоны «застоя», нити белка связываются

между собой дифосфатными мостиками, «слипаются» в нейрофибрилярные клубки и разрушают транспортную систему нейрона, что впоследствии приводит к гибели самих клеток [5].

Для совершенствования методов генетического анализа и прогнозирования БА, её профилактики и терапии, является важным установление формы болезни, и, следовательно, роли генетических факторов в её формировании. Остаются актуальными поиск и исследование новых генов-кандидатов, а также углубление знаний о механизмах действия и наследовании известных генов, обуславливающих семейную форму болезни. С другой стороны, необходим дальнейший анализ соотносительной роли генов, определяющих предрасположенность к спорадической форме БА, и неблагоприятных факторов, провоцирующих проявление заболевания.

Литература

1. Мальцев, А.В. Интенсивный синтез белка в нейронах и фосфорилирование белка предшественника бета-амилоида и тау-белка являются пусковыми факторами амилоидоза нейронов и болезни Альцгеймера / А.В. Мальцев // Биомедицинская химия. 2013. Т.59, вып.2, С.144-169.
2. http://medbiol.ru/medbiol/psich_dis/000116b4.htm (дата обращения: 15.01.2017г).
3. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера: современные подходы к диагностике и лечению / С.И. Гаврилова // Клиническая фармакология и терапия. 2002. Т.11 С.88-96.
4. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/alzheimer-disease#sourcesforpage> (дата обращения: 2.02.2017г).
5. Яхно Н.Н. Деменции: руководство для врачей / Н.Н.Яхно, В.В.Захаров, А.Б.Локшина, Н.Н.Коберская, Э.А.Мхитарян. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. С.53-74.
6. http://meduniver.com/Medical/genetika/bolezni_alcgeimera.html (дата обращения: 18.02.2017г).
7. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера: этиопатогенетические и диагностические аспекты/ И.В. Дамулин// Клиническая геронтология. 2002. №6. С.3-10.
8. Пономарева Е.В. Депрессия при болезни Альцгеймера/ Е.В. Пономарева// Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2008. №2. С.4-10.
9. http://humbio.ru/humbio/psich_dis/00012824.htm (дата обращения: 19.02.2017 г).
10. Гинтер Е.К. Медицинская генетика: Учебник. – М.: Медицина, 2003. С.222-273.