

ALZHEIMER-KÓR: LE TUDJUK-E LASSÍTANI A BETEGSÉGET, LESZ-E OKI TERÁPIA?

Penke Botond¹, Szűcs Mária¹ és Bogár Ferenc²
¹SZTE, SZAOK, Orvosi Vegytani Intézet, ²ELKH-SZTE,
Biomimetikus Rendszerek Kutatócsoport

1. Az Alzheimer-kór a mindennapokban

Az Alzheimer-kór (AK) és a demencia fogalma elválaszthatatlan egymástól. A demencia egy gyűjtőfogalom, ami a memória és a gondolkodási képességek hanyatlásával járó tünetek csoportját írja le. A demenciának számos különböző típusa létezik. Az AK esetében az öregedés a fő kockázati tényező, 65 éves kor felett a rizikója 5 évenként megkétszereződik. Egyik előző tanulmányunkban már részletesen tárgyaltuk az öregedés, a demencia és az AK összefüggéseit [1].

Az AK okozza a demenciák nagy részét (60-80 %), ami az újabb kutatások szerint nem is egyetlen betegség, hanem egy nagyon bonyolult betegségcsoport. A betegség során a sokszorosan összekapcsolódó degeneratív folyamatok meghatározott sorrendben kikapcsolják és elpusztítják az agy sejtjeit, a homeosztázis összeomlik.

A degeneratív agyi betegség 5-15 év alatt zajlik le. A betegek először elvesztik térbeli tájékozódási képességüket és időérzékelésüket. A régmúlt eseményeire jó ideig még tisztán emlékeznek, az új történésekre viszont nem vagy alig. Ahogyan a betegség előre halad, egyre kevésbé vannak tisztában a saját állapotukkal. A mindennapi feladatokat (pl. tisztálkodás, öltözködés, evés, ivás) egyre nehezebben tudják ellátni, végül képtelenek lesznek az önellátásra és 24 órás felügyeletet igényelnek. A magatartásuk, személyiségük is megváltozhat. Gyakoriak az alvászavarok, téveszmék és az érzelmi sivárság. Jellemzőek az éjszakai bolyongások, elkóborlások, eltévedések. A demencia általában nem okoz közvetlenül halált, a betegek legtöbbször más egészségi probléma miatt hunynak el.

Az AK tehát egy hosszan elhúzódó, jelenleg gyógyíthatatlan, krónikus betegség. Még nem ismert, hogy az öregedés miatti kognitív károsodások hasonlítanak-e a korai AD-deficitekhez. Jelen összefoglalónk elsősorban az AK gyógyszerkutatási lehetőségeivel foglalkozik. Miért nem sikerült eddig áttörést elérni a kutatásokban? Milyen szerepet játszik az öregedés, illetve a genetikai háttér az

AK kialakulásában? Le tudjuk-e lassítani a betegség lefolyását, lesz-e a közeljövőben oki terápia? Milyen gyógyszercélpontok a legígéretesebbek? Korai diagnózis esetén van-e esélyünk a betegség gyógykezelésére?

2. A betegség amiloid- és tau-hipotézise

A „preszenilis demencia” jeleit 1906-ban ismerte fel A. Alzheimer egy 51 éves nőbetegnél, a beteg agyának boncolás utáni patológiai vizsgálata anomáliákat mutatott ki a metszetekben: fehérje csomók, extracelluláris plakkok és intracelluláris neurofibrilláris fonatok jelenlétét [2]. E. Kraepelin javaslatára ezt a demenciát a felfedezőjéről Alzheimer-kórnek nevezték el. Kiderült, hogy ez egy ritka familiáris (autoszóm domináns) öröklődésű betegség, amelyet bizonyos génhibák, mutációk váltanak ki. A betegség viszonylag fiatal korban jelentkezik (40-50 évesen, de még a 65. életév előtt). Alzheimer tehát mai tudásunk szerint a fiatalabb korban jelentkező formát (Early Onset Alzheimer Disease, EOAD) ismerte fel.

A hasonló tünetekkel járó, de sokkal gyakoribb, sporadikusan jelentkező szenilis demencia viszont a 65 évesnél öregebbek betegsége (Late Onset Alzheimer Disease, LOAD). Csak 1970-ben ismerték fel, hogy a kétféle szenilis demencia, az EOAD és a LOAD azonos patológiát mutat, tehát azonos betegségről van szó [3]. Az AK betegek kivül a Down kóros egyéneknél is kimutathatók az agyban a kongóvörössel jól festődő amiloid plakkok. A kutatók ezekből a plakkokból 1984-ben egy 42 kDa móltömegű peptidet izoláltak, ezt β -amiloidnak ($A\beta$) nevezték el [4]. Mivel a Down kórt a 21. kromoszóma triszómiája váltja ki, logikusnak tűnt, hogy a 21. kromoszómában reprezentált amiloid prekursor protein (APP), illetve a belőle proteolízissel képződő 37-43 aminosavból álló peptidek túltermelése felelős az amiloid plakkok és a demencia kialakulásáért.

Közismert, hogy az öregedés többszáz fehérje aggregációjával és esetenként kicsapódásával jár együtt, de legtöbbször ezek a folyamatok nem váltanak ki betegséget [5]. Ennek ellenére általánosan elfogadott az a nézet, hogy a neurodegeneratív betegségek (Alzheimer-, Parkinson-, Huntington-kór, amiotrófiás laterális szklerózis) kialakulása együtt jár a fehérje feltekeredés (folding) és a proteosztázis zavarával. Az aggregációra való hajlam a fehérjék primer szerkezetének ismeretében megjósolható (pl. a Budapest Amiloid Prediktor) segítségével [6]). Az öregedés (ami az AK legfontosabb rizikó faktora) együtt jár a proteosztázis romlásával, toxikus fehérje aggregátumok képződésével, ezek egyike az $A\beta$ [7]. Az $A\beta$ alkotja az amiloid plakkok jelentős

részét és az eredeti amiloid-hipotézis szerint ez indítja el betegséget [8].

Az AK esetében az A β aggregáció és plakk-képződés mellett mindig megjelennek a hiperfoszforilezett tau fehérjék (pTau) aggregátumai, amelyek neurofibrilláris kötegekbe (NFT) rendeződnek. A tau a sejtek számára életfontosságú fehérje, fontos szerepe van a szinapszisok felépítésében és működésében, a mikrotubuláris rendszer (MT) kialakításában és az axonális transzportban. A tau reprezentáló MAPT gén hat izoforma szintézisét teszi lehetővé, ezek nagy móltömegű fehérjék, sokféle poszttranszlációs módosítási lehetőséggel. Ha a tau bizonyos helyeken foszforileződik (Thr-231, Ser-235, -262, -293, -324 és -356), akkor megváltozik a töltésmintázata, szerkezete, kialakul a hiperfoszforilezett tau (pTau), amely nem képes a mikrotubulusok fehérjeihez kötődni és fibrillumokat, majd amiloid szerkezetű NFT-eket képez. Az AK betegek felénél még egy harmadik fehérje, az α -szinuklein is aggregátumokat képez, ez is a proteosztázis rendszer, a fehérjék minőségellenőrzésének (QC) zavarát mutatja.

Az AK eredeti amiloid-hipotézise szerint az A β túltermelődés, majd aggregáció és a plakkok képződése indítja a betegséget, ez felelős a pTau képződéséért és az NFT-k kialakulásáért, majd a krónikus neuro-inflamációért [9]. Az A β két protein-kináz, a DYRK és a FYN kináz aktiválásával katalizálja a pTau kialakulást.

A tau-hipotézis szerint viszont a betegséget a sejtet ért stressz hatások elleni védekezésként képződő tau fehérje túltermelődése és hiperfoszforileződése indítja el [10]. A pTau és NFT képződés időben megelőzi az A β túltermelődést és az amiloid plakkokat. Az NFT-k az APP enzimes hasítását az A β képződés irányába tolják el, így a tau indítja az A β patológiát is. A betegséget a prionoid tau viszi át sejtről-sejtre [10]. A tau patológia jó korrelációban van a betegek kognitív állapotával. A hipotézis szerint tehát a taunak a betegség kialakulásában primátusa van: az AK patogenezisében a tau játszik központi szerepet. Így a tau is potenciális célpontja az AK diagnosztikai és terápiás kutatásainak.

A sejtekben akkumulálódó és egy kritikus koncentráció felett spontán aggregálódó amiloidok kölcsönhatásba lépnek a sejtservecskékkel. Az A β aggregátumok olyan kinázokat (pl. GSK-3 β) aktiválnak, amelyek elindítják a mikrotubulus-asszociált tau fehérje hiperfoszforileződését [16]. Az A β a mitokondriumokkal kölcsönhatásba lépve csökkenti azok aktivitását, az ATP képződést. Az A β megzavarja a sejtek Ca²⁺ és protein homeosztázisát is. A

lizoszómákhoz kapcsolódó A β csökkenti a proteosztázisban kulcsszerepet játszó autofágia aktivitást. Ezek a hatások összegződve a sejt halálához vezetnek.

Mivel mind az amiloid-, mind a tau-hipotézis alapján tervezett AK gyógyszerjelöltek használhatatlannak bizonyultak, a betegség magyarázatára más hipotéziseket dolgoztak ki (ezeket összefoglaltuk előző cikkünkben [11]). Ezek a betegség kialakulásának egy-egy oldalát ragadják meg és nagy részük közös nevezőre hozható egymással. Az utóbbi években két újabb hipotézist is kidolgoztak, a celluláris, illetve a demielinizációs hipotézist, melyek részleteit a 6. fejezetben tárgyaljuk.

3. Az AK patológiája

A betegség patológiai leírása elsősorban a szürkeállomány vizsgálatára korlátozódott: az amiloid plakkok és NFT-k megjelenésére, eloszlására. A vizsgálatok sokszor ellentmondásokhoz vezettek: amiloid plakkokat találtak egészséges, nem demens egyéneknél is, akik semmilyen demencia tünetet nem mutattak [12, 13]. Emiatt sokan megkérdőjelezték az egész amiloid-hipotézist, és heves viták alakultak ki az egyes A β aggregátumok toxicitása körül is.

Az A β depozitoknak a valóságban legalább három különböző formája alakul ki a különböző agyi régiókban (diffúz, maggal rendelkező és neuritikus plakkok). A diffúz plakkok a betegség valamennyi stádiumában kimutathatók, de ezeket Thal és mtsai benignus formának tartják [14]. Ezzel szemben a tömör maggal rendelkező és a sejttörmelékekkel, neuritokkal körülvett neuritikus plakkok már az érett formát jelentik. Utóbbiak csak a betegség későbbi fázisaiban és olyan agyterületeken mutathatók ki, ahol már komoly léziókat találunk.

Mind az A β tartalmú amiloid plakkok, mind a neurofibrilláris kötegek megjelenése adott sémát követ és kialakulásuk helye előre megjósolható. Thal és mtsai öt különböző amiloid plakk-képződési fázist különböztetnek meg [13]. Más patológiai vizsgálatok (az NFT-k kialakulása, megjelenése) alapján hat szintet különítenek el, ezek a szintek jól korrelálnak a megfigyelt klinikai tünetekkel [15]. A két különböző patológiai rendszer (A β és pTau aggregátumok képződése, lokalizációja) az utolsó fázisokban jól korrelál egymással.

Az AK-ban az amiloid és tau aggregátumok mellett más patológiás fehérje aggregátumok is kimutathatók, ilyen pl. a Léwy testes patológia az amigdala-típusú AK-ban. Ez is a proteosztázis rendszerének zavarát mutatja.

Az AK-ban elhalt betegek agyának részletes patológiai vizsgálata sok más elváltozásra is rámutatott. Alzheimer már 1911-ben leírta, hogy a betegeknél az agy fehérállománya is komoly leépülést szenved, demielinizáció játszódik le. Ebben elsősorban az oligodendrociták (ODC) érintettek. Ez a felfedezés elkerülte a későbbi kutatók figyelmét, pedig a mielin patológia időben megelőzi az amiloid és tau depozitok jelentkezését, már a legkorábbi szimptomamentes stádiumban kimutatható elektronmikroszkópos és MRI vizsgálatokkal. A lipid anyagcsere zavarai miatt sérülnek az idegsejtek axonjait burkoló ODC-k. A mielin lassú leépülése az öregedéssel együtt jár, de az AK esetében ez a folyamat felgyorsul az ODC-k nagyfokú sérülékenysége következtében [16]. A betegek agyában jól kimutatható a mitokondriumok sérülése, működési zavara, ugyanez érvényes a lizozómákra is, amely folyamatok a sejt energiatermelésének és az autofágiának zavarát okozzák. A betegek agyában krónikus neuroinflammáció alakul ki. A kór igazolhatóan sejtről-sejtre terjedhet az anatómiai utak mentén, ezért valószínűleg a prionoid karakterű pTau, az NFT-k a felelősek [17].

4. Az Alzheimer-kór genetikai háttere. Az amiloid-hipotézis bizonyítékai és ellentmondásai

Az amiloid-kaszád eredeti hipotézisét elsősorban a korai jelentkezésű, családi öröklődésű betegség (EOAD) lefolyása támogatja. Az APP-t az agy sejtjeinek membránjában különböző enzimek (α -, β és γ -szekretáz) hidrolizálják és alakítják át egy 37-43 aminosavból álló peptid keverékké. Számos APP mutáció (svéd, holland, londoni stb.) növeli az A β peptidek aggregációs készségét és indítja el a betegséget. Eddig kb. 60 ilyen mutációt ismertünk meg [18]. Nemcsak az APP, hanem a γ -szekretáz enzimkomplexet alkotó preszenilin-1 és -2 (PS-1, PS-2) fehérje mutációi is kiválthatják a korai AK demenciát. Eddig több mint 350 ilyen mutációt ismertünk ki, ezek felelősek az EOAD esetek 80 %-áért. Ismerünk védő APP mutációkat is, ilyen az izlandi populációban található pontmutáció, amelynél az APP egyetlen aminosav cseréje (A673T) gyakorlatilag megszünteti az A β peptidek aggregációs készségét [19].

A kutatások bebizonyították, hogy az APP-nek és a β -amiloid peptideknek fontos élettani, neuroprotektív szerepe van, de túltermelésük, illetve mutációik toxikus amiloidok kicsapódását eredményezik [20].

Az AK fontos rizikófaktora az ApoE fehérje epsilon-4 alléljének (ApoE4) megléte [21]. Az ApoE fehérje génjének 3 allélje van, ezek közül az ApoE2 neuroprotektív, az ApoE3 közömbös, az ApoE4 neurodegeneratív hatású. Az ApoE4

heterozigótáknál az átlagosnál 4-szer, a homozigótáknál 15-ször nagyobb az AK előfordulási valószínűsége. Az ApoE fehérje elsősorban a lipid transzportért, a koleszterin beépülésért felelős és kulcsszerepet játszik az axonokat védő, szigetelő mielin hüvely kialakításában (lásd 10. fejezet).

A kutatók genomszintű asszociációs vizsgálatokkal (genome-wide association study, GWAS) mintegy 100 olyan gént mutattak ki, amelyek mutációja hozzájárul az AK kialakulásához [15]. Várhatóan rövid időn belül sokkal jobban meg fogjuk ismerni azokat a génkombinációkat, amelyek a LOAD kialakulásáért felelősek.

5. Melyik A β forma toxikus?

Az APP enzim hasításával az A β peptidek heterogén keveréke képződik. A neuroprotektív hatású monomer A β 1-42 fiziológiás koncentrációja nanomólos nagyságrendű [22]. Mikromólos koncentrációnál spontán beindul az A β aggregáció, ezt a sejtek számos építőanyaga (pl. gangliozidok, koleszterin, kétértékű kationok, D-aminosavak stb.) katalizálja [23]. Az aggregáció során sokféle aggregátum képződik, amelyeket más és más nevekkel különböztetünk meg egymástól (A β oligomer – protofibrillum – cross- β szerkezetű fibrillum).

Mindmáig kérdéses, hogy melyik aggregációs forma a toxikus, melyiket válasszuk gyógyszer-célpontnak? A 90-es években a nagyobb aggregátumokat és a plakkokat tekintették az igazi célpontoknak, így az APP hidrolizáló enzimek teljes gátlásával próbálták megakadályozni az A β bioszintézisét [24]. Ezek a kísérletek eredménytelenek voltak, sőt egy γ -szekretáz gátló gyógyszerjelölt még növelte is a demenciát.

Ezért módosították az amiloid-hipotézist, a 2000-es évek elején már az A β oligomereket tekintették célpontnak. (A szolubilis A β oligomerek mozgékonyabbak a fibrillumoknál és bárhova el tudnak jutni, kölcsönhatva különböző agyi fehérjékkel). Így számos AK kutatócsoport dolgozott különböző A β oligomerekkel. 2006-ban S. Lesné és K. Ashe a Nature-ben közölték, hogy sikerült egy viszonylag stabil A β oligomert izolálniuk, ez az A β dodekamer (A β *56, A β csillag 56). Ez egy 12 monomerből álló, 56 kDa móltömegű aggregátum, amit egy transzgenikus egértörzs agyából izoláltak [25]. Az egerekből izolált A β *56 fiatal patkányok agyába injektálva kognitív zavarokat és memóriaromlást idézett elő. A közleményt több mint 2300-szor idézték eddig, ez lett az Alzheimer-irodalom egyik legtöbbször idézett cikke. 2022-ben Schrag a

Science folyóiratban megkérdőjelezte Lesné cikkének helyességét [26]. Véleménye szerint a 2006-os Lesné cikk eredményei részben manipuláltak, és a cikk ábrái (különösen a Western blotok) hamisítottak, bizonyíthatóan „copy paste” technikával készültek. Érdekes, hogy a kutatók többsége szerint ez a hamisítás alapvetően nem befolyásolja az amiloid-hipotézis érvényességét, viszont nagy támadási felületet jelent. Mivel a kutatóknak nem sikerült reprodukálni Lesné eredményeit, az A β *56 létezése nem bizonyított. Komoly kutatócsoportok nem tudták kimutatni az A β *56 jelenlétét sem humán szövetekben, sem testfolyadékokban.

A gyógyszeripar nem foglalkozott az A β *56 iránnyal, mivel nem sikerült bizonyítani a dodekamer létezését. Mai tudásunk szerint csaknem kizárt, hogy az AK-t kiváltó faktor egyetlen, meghatározott szerkezetű és móltömegű peptid legyen. A kimutatási módszerek fejlődésével felismertük, hogy a humán szövetekben és testfolyadékokban nagyszámú különböző A β peptid található nanomólos koncentrációban. Az APP hidrolízisével kapott A β peptidok egymással bonyolult egyensúlyi elegyet alkotnak. A kutatók ezekkel a komplex egyensúlyi elegyekkel végzik kísérleteiket.

6. Az AK modern szemlélete, a celluláris-hipotézis. Az AK tölcsermodellje

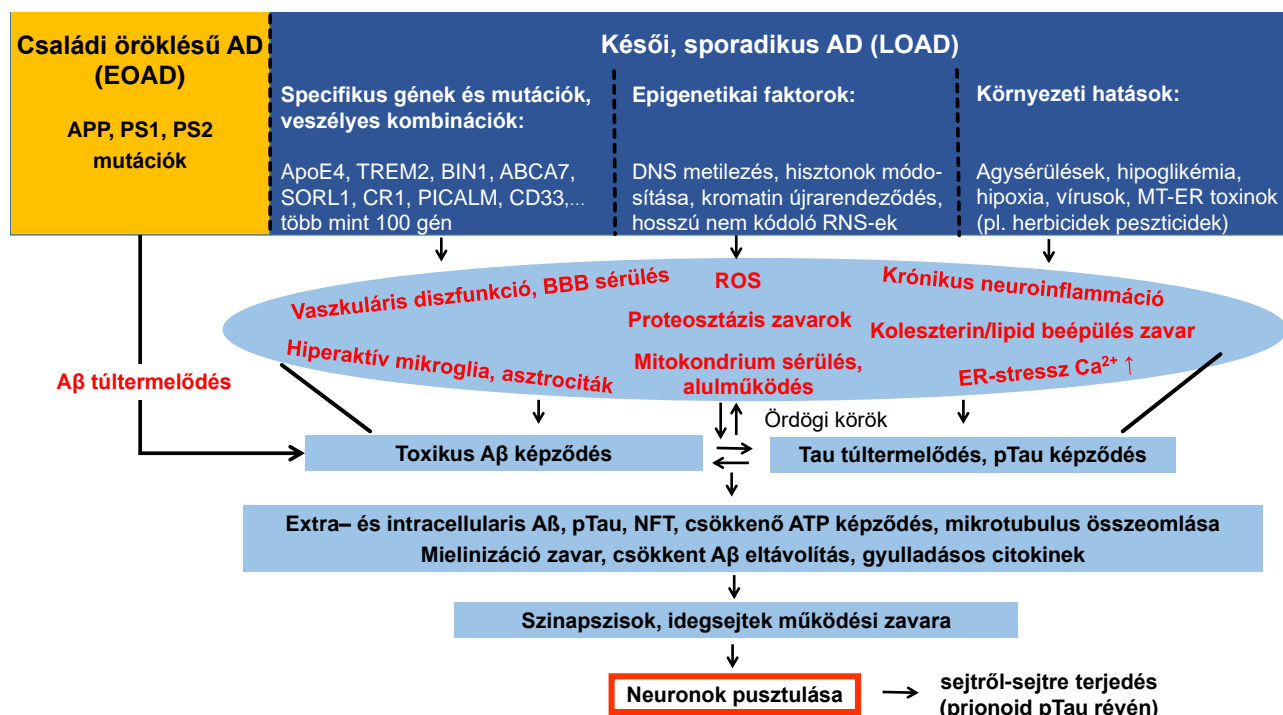
Az amiloid-kaszád (és a többi AK hipotézis) újragondolása a következő eredményekre vezetett. Kliniko-patológiai szempontból az AK egy heterogén betegségecsoport, amely különböző patobiológiai altípusokra osztható. Az AK inkább egy kontinuum, egy szindróma és nem egyetlen betegség. A betegség heterogén jellege miatt valószínűleg egy többcélpontú terápia lesz a sikeres kezelés alapja.

Az AK kialakulásának celluláris-hipotézise [27] szerint az agy szinte valamennyi sejtje érintett a betegség kialakulásában. Az AK patogenezisének három fázisa van: a biokémiai, celluláris és klinikai fázis. A biokémiai fázisban az amiloid eltávolítás (clearance) elégtelensége és a proteosztázis zavara miatt patológiás A β és tau képződés és akkumuláció játszódik le a sejtekben. Ennek a folyamatnak az indításában jónéhány gén játszik szerepet (pl. APOE4, LRP1, ABCA7, SORL1, PICALM és AQP4). A celluláris fázisban valamennyi sejtípus részt vesz a patológiás folyamatokban. Krónikus neuroinflammáció alakul ki, sérülnek a neuronhálózatok és elkezdődik a sejtek halála. A klinikai fázisban már

jól kimutatható a hippocampus zsugorodása, általános az agy térfogat csökkenése, a cerebrospinális folyadékban (CSF) kimutathatók az amiloid proteinek és elkezdődik a demencia. Az egész folyamat kb. három évtizedet vesz igénybe [27]. Ez a hipotézis szinte minden eddigi felismerést egyesít és jól használható modellt nyújt a gyógyszerkutatásokhoz.

Bizonyítható, hogy a koleszterin beépülés és transzport zavarai csökkentik az oligodendrociták mielinizációját és ez funkcionális kapcsolatban van a memória hanyatlással [28]. Szintén bizonyítható, hogy az AK kialakulásában fontos szerepet játszik a vaszkuláris patológia, illetve az amiloid-depozitok megjelenésére adott immunválasz [29].

Az eddig ismertetett sokféle hipotézis és a lezárt klinikai vizsgálatok eredményei alapján összeállítottunk egy modellt az AK kialakulásának és progressziójának magyarázatára (1. ábra).



1. ábra. Az Alzheimer-kór progressziójának tölcsérmodellje.

Ezen modell alapján az Aβ és a tau fehérjén kívül számos új célpont (pl. biokémiai reakciók, szignalizációs utak, élettani-kórélettani folyamatok) jelölhető ki. A specifikus gének és mutációk ismeretében már nincs messze az az idő, amikor egy adott személy genomjának elemzésével, genetikai teszttel jelezni lehet a sporadikus AK megjelenésének valószínűségét és kiszűrhetők a

veszélyeztetett személyek.

7. Az Alzheimer-kór gyógyszerkutatásának nehézségei

Alapvető probléma, hogy az A β és a tau natív formájukban életfontosságú fehérjék, teljes kikapcsolásuk paradox hatásokat eredményez. Sok kutató szkeptikus a központi idegrendszer neurodegeneratív betegségeinek gyógyításával kapcsolatban. Ha az agy vagy a gerincvelő idegsejtjei elpusztulnak, az idegszövet nem regenerálódik, a neuronok jelenleg pótolhatatlanok. A központi idegrendszeri sérülések rehabilitációval javíthatók ugyan, de ezek a terápiák csak a nem sérült idegsejteket és agyszövetet kapcsolják be a kiesett funkciók helyettesítésére. A neuronok, illetve a hibás, mutált fehérjék pótlása és az őssejt terápiák alkalmazása ezen a területen még a kezdeteknél tart.

Ha az AK-t későn diagnosztizálják, nem sok remény van a betegség kezelésére, a demencia folyamatának lelassítására. A jelenleg elérhető, engedélyezett gyógyszerekkel (memantine, kolinészteráz inhibitorok) csak időleges javulás érhető el. Az elmúlt időszakban engedélyezett monoklonális antitestekkel történő kezelések némi javulást hozhatnak ezen a területen (lásd 9. fejezet).

Az AK gyógyszerkutatás egyik legnagyobb akadálya a megfelelő állatmodell hiánya. Nagy problémát okoz a transzgenikus rágcslókkal kapott eredmények translációja. Magát a gyógyszerkutatási célpontot is nehéz meghatározni: az A β vagy a pTau valamelyik aggregációs formája legyen célpont, vagy magának az aggregációs folyamatnak a gátlása? S ha elfogadjuk, hogy az öregedés az AK legveszélyesebb rizikófaktora, akkor milyen állatmodellt használjunk, és hogyan lassítsuk le az öregedés folyamatát? A mai fejlett géntechnikák korában nem lehetetlen egy alkalmas állatmodell kidolgozása (a Cyagen biotechnikai vállalat több mint 4000 knockout (KO) és kondicionális KO egértörzset tart nyilván és szállít). A betegség heterogén jellege miatt valószínűleg több különböző modellre lesz szükségünk, alcsoportok szerint másra és másra. Külön gondot jelent a két- vagy többkomponensű gyógyszerkombinációk klinikai kipróbálása, mivel a külön-külön vizsgálandó csoportok miatt a kísérletekbe nagyszámú betegre kell bevonni.

8. Az eddigi gyógyszerkísérletek, klinikai alkalmazások sikertelensége

Eddig több mint 400 klinikai vizsgálat (ezek között több mint harminc fázis-3) kezdődött az AK gyógyszerjelöltekkel és ezek összesen két gyógyszer, az Aduhelm® és a Leqembi® engedélyezését eredményezték. Az AK egyike azoknak

a betegségeknek, amelyeknél a legmagasabb a sikertelen gyógyszerfejlesztések aránya. Néhány gyógyszergyár (pl. a Pfizer) és több kutatócsoport már fel is adta az AK gyógyszerkutatást.

Bár sok gyógyszerjelölt a preklinikai állatkísérletekben kivédte a kognitív hanyatlást, a klinikai vizsgálatokban (néhány monoklonális antitest kivételével) eddig minden jelölt hatástalannak bizonyult. Csak néhány példát sorolunk fel a klinikai kísérletek eddigi sikertelenségére és ezek valószínű okaira (részleteket több összefoglaló cikkben is találunk [23, 24]).

A β - és γ -szekretáz A β keletkezésében játszott fontos szerepe miatt várható volt, hogy inhibitoraik az AK potenciális gyógyszerei lesznek. Mindkét enzimnek számos gátlószerét állították elő és ezeknek egy része klinikai vizsgálatokba (fázis-2 és fázis-3) is került. Az eddig tanulmányozott BACE-1 (β -szekretáz) inhibitorok csökkentették ugyan az A β képződést, de nem akadályozták meg és nem is lassították le a kognitív hanyatlást. A γ -szekretáz inhibitorok vizsgálata még rosszabb eredményekre vezetett: a gyógyszerjelöltek (számos mellékhatás mellett) még növelték is a kognitív hanyatlás sebességét. Ezek a negatív eredmények valószínűleg azzal magyarázhatók, hogy az enzimgátlók alkalmazása túllőtt a célon: a gyógyszerjelöltek teljesen leállították az A β bioszintézist, pedig a neuronoknak nanomólos koncentrációban szükségük van a neuroprotektív hatású A β peptidre.

Mivel az A β toxikusnak tartott formái egy kritikus koncentráció felett, a monomer A β konformációváltozása után aggregációval alakulnak ki, az aggregációt gátló anyagok az AK potenciális gyógyszerei. A természetben sok ilyen vegyület fordul elő (polifenolok, tetraciklinek, antraciklinek, szterolok). Szintetikus vegyületek (peptidek és peptidmimetikumok) is gátolják az A β aggregációt. Sajnos az eddigi klinikai vizsgálatokban ezek a vegyületek hatástalannak bizonyultak [30].

A tau-hipotézis alapján tervezték a kutatók a tideglusib elnevezésű vegyületet, amely a GSK-3 β enzim szelektív inhibitora. (Ez az enzim felelős a tau hiperfoszforilációért és így közvetett módon a pTau aggregátumok, NFT-k képződéséért). A tideglusib és a hasonló vegyületek csökkentették ugyan a pTau aggregációt és a neuroinflammációt, de a klinikai vizsgálatokban a kognitív hanyatlást nem lassították, hatástalannak voltak [24]. A pTau aggregációjának gátlása jó célpontnak látszott, ezt kismolekulájú vegyületekkel, pl.

leukometilénkék származékokkal (LMTM)) is próbálták megoldani. A preklinikai vizsgálatok alapján kiválasztottak egy sokat ígérő vegyületet, de ez is hatástalannak bizonyult a nagyszámú AK -páciens bevonásával végzett fázis-3 vizsgálatokban. Más, hasonlóan pTau aggregációt gátló kismolekulájú vegyületek alkalmazása is sikertelen volt eddig [31].

A passzív immunterápia (monoklonális antitestek alkalmazása az A β neutralizálására) az AK korai fázisában részleges sikert hozott (lásd 9. fejezet). A tau fehérje akkumuláció lassítására és megállítására alkalmazott antitest-terápiák viszont teljesen sikertelennek bizonyultak, egyedül a Roche gyógyszergyár egyik monoklonális antitestje, a Semoniremab mutatott némi hatást.

9. Van-e már Alzheimer-kór gyógyszerünk? Monoklonális antitestek: aducanumab, lecanemab, donanemab

Már húsz évvel ezelőtt felmerült az aktív immunterápia alkalmazása az AK gyógyítására [32]. A klinikai vizsgálatok során AK betegeket immunizáltak az A β 1-42 peptidet tartalmazó vakcinával (AN-1792). A vakcinálás magas antitest titert eredményezett és eltávolította az amiloid plakkok nagy részét az agyból, de a demenciát nem állította meg és nagyon komoly mellékhatást (meningoencephalitis, agyvelőgyulladás) okozott.

Sikeresebb volt a passzív immunterápia az A β különböző epitópjait felismerő, humanizált IgG1 monoklonális antitestek (mAB) segítségével. A mAB-ok alkalmazása arra a felismerésre épül, hogy az agyban lévő szolubilis A β (sA β) mennyisége jó korrelációban van a neurodegeneráció súlyosságával, tehát a kezelések során az sA β -t el kell távolítani. Jelenleg hat ilyen antitest jutott el a fázis-3 vizsgálatokig, ezek közül három (aducanumab, lecanemab és a donanemab) elég hatásosan távolítja el az amiloid plakkokat az agyból. Az aducanumab (Aduhelm®) alkalmazását 2021 júniusában az FDA engedélyezte az AK gyógykezelésére [33], az engedélyezés óriási szakmai vitát váltott ki. Az antitest komoly mellékhatásokat is okoz („amyloid related image abnormalities” (ARIA), vagyis vazogén ödéma és hemorrágia kialakulása).

Valamivel jobb hatást értek el a lecanemab elnevezésű mAB-bal, amelynek használatát 2023 januárjában engedélyezte az FDA Leqembi® névvel. Ez az antitest az A β N-terminálisának 1-16 közötti epitóp szakaszát ismeri fel és a toxikus protofibrillumok neutralizálására tervezték. A betegek egy részénél (13 %) itt is jelentkeztek a mellékhatások (ARIA , vazogén ödéma és vérzések), a

gyógyszer engedélyezése ebben az esetben is heves vitákhoz vezetett.

A donanemab nevű antitest az A β egy rövidebb, az N-terminálisán piroglutaminsavat tartalmazó változatát (A β p3-42) célozza meg, ez a peptid az amiloid plakkok egyik fő alkotórésze [34]. Ez az antitest tehát a plakkok anyagával, a már lerakódott amiloid-depozitokkal, a plakkok magjával lép reakcióba és távolítja el őket. A donanemab az intracelluláris A β -val is reagál. Sajnos ez a mAB is ARIA-t okoz [35].

Sokan azt gondolták, hogy ha nagyobb mennyiségű mAB-ot sikerülne bejuttatni a vér-agy gáton (BBB-n) keresztül az agyba, akkor megoldódna a korai fázisban lévő AK betegek kezelésének gondja. Sajnos az eddigi vizsgálatok azt mutatták, hogy az ARIA mellékhatás kialakulása is dóziszfüggő, így a nagyobb mennyiségben bejuttatott mAB a mellékhatást is növeli.

A monoklonális antitestek kutatása valószínűleg sikerre vezet, de most még nem mondhatjuk azt, hogy kezünkben van az AK gyógyszere. Semmiképpen nem ideális az a gyógyszer, amelyet 2-4 hetenként a beteg életének végéig ismételt infúzióval kell bejuttatni a szervezetbe. (Ilyen mennyiségnél az antitestek előállításának költsége sem elhanyagolható). A mAB-ok mellékhatását is jó lenne csökkenteni. Az eddigi vizsgálatok azt mutatták, hogy a monoklonális antitestek csak lassítani tudták a betegség progresszióját, de a korán felismert AK betegeken mAB-ok a demencia folyamatát nem állították meg. Egy igazi áttörés továbbra is hiányzik az AK terápiájában, így reménykedve várjuk a donanemab vizsgálatok végső eredményét.

10. Lesz-e valamikor hatékony AK gyógyszer? Új terápiás lehetőségek

Szinte hetente jelenik meg a médiában egy hír arról, hogy megoldották az AK gyógykezelését, vagy igen közel vannak a megoldáshoz. A valóság ezzel szemben az, hogy még igen hosszú út áll előttünk.

A sikeres gyógykezeléshez kulcsfontosságú az AK korai felismerése. A diagnosztikai módszerek fejlődésével rövid időn belül rutin tömegspektrometriás (MS) módszerekkel (pl. a szérumban pTau-217 szint mérésével) sikerül megoldani a kései jelentkező, sporadikus AK időben történő kiszűrését és a kezelések elkezdését [36]. Az MS módszer alkalmas lehet egy adott generáció teljeskörű szűrésére is.

Az eddigi kutatási eredményeknek az a végső konklúziója, hogy az AK kialakulásában nagyon fontos szerepet játszik mind az A β peptid, mind a tau protein. Így ezek továbbra is a gyógyszerkutatások célpontjai. Ezért érdemes kombinációs, az A β és a pTau szintet egyidejűleg csökkentő mAB terápiában gondolkoznunk. Jelenleg már 168 családi öröklésű, 40-50 éves EOAD pácienssel fut egy olyan klinikai vizsgálatsorozat, amelyben a betegek valamennyien kapnak lecanemabot és mellette egy tau-csökkentő antitestet (E2814) [37]. A tau antitest alkalmazása nehéz feladat: olyan mAB-ot kell előállítani, amelyik nem keresztreagál a natív tauval, csak a pTau fehérjével. Kevés példa van specifikus pTau kötő, jól működő mAB előállítására. A kutatók azt remélik, hogy a tau-fehérje neutralizálása felerősíti a lecanemab már igazolt, de viszonylag szerény protektív hatását.

Olyan kombinált kísérleteket is terveznek, amelynek első lépésében az antitesttel (pl. lecanemab) eltávolítják az agyból az amiloid plakkokat, majd egy β -szekretáz inhibitorral folyamatosan fenntartják az alacsony amiloid szintet, hogy ne alakuljanak ki újra a plakkok. A BACE-1 inhibitor toxikus mellékhatását alacsony dózisok alkalmazásával kerülik el [38].

Ha egy mAB eltávolítja a plakkok java részét, megnyílik az út egy másik alkalmazás felé is, és ez a krónikus neuroinflammáció gátlása [39]. A neuroinflammáció ugyan csak az AK második, celluláris fázisában indul be, de ez a demencia kifejlődésének fontos rizikófaktora. Az A β aggregátumok fokozzák a gyulladást serkentő faktorok (TNF- α , IL-1 β , IL-10, IL-18, NO stb.) felszabadulását és az NLPR3 inflammaszóma képződését. Az autofágia serkentésével el lehet távolítani az inflammaszómaikat, ezért az autofágiát indukáló anyagok az AK potenciális gyógyszerei. Komoly kutatások folynak a szigma-1 receptor ligandjaival is, mivel egy részük akadályozza a gyulladáshoz vezető citokinek hatását és ezáltal a sejtek pusztulását [40].

A mikroglia (MG) immunsejtjei központi szerepet játszanak az AK kialakulásában. Ezeknek az immunsejteknek az a feladata, hogy folyamatosan ellenőrizzék az agy sejtjeinek és a szinapszisoknak az állapotát és szükség esetén fagocitózissal eltávolítsák a sérült sejteket. Az MG sejteknek több formája van: nyugvó-kvieszcens, betegségkapcsolt pro-fagocitáló és disztópikus, aberrált állapot. A kutatások célja azoknak a megfelelő MG sejteknek az azonosítása és aktiválása, amelyek alkalmasak a betegség lelassítására, megállítására. A MG aktiválás mellett kísérleteznek az asztrociták

A β -lebontó aktivitásának növelésével is. A gyulladásgátló gyógyszerek és a MG aktiváló anyagok alkalmazásával már nagyszámú klinikai vizsgálat folyik (öt fázis-1, kilenc fázis-2 és egy fázis-3 kísérlet). Ezek közül emeljük ki a legfontosabb gyógyszer-célpontokat [23]:

- 1) A TNF α szignalizáció modulálása
- 2) A lép Tyr-kináz enzim (SYK) aktiválása a MG clearance funkciójának javítására
- 3) A CX3CR1 (C-X3-C Motive Chemokin Receptor) gén aktiválása, az MG fagocitáló funkciójának megerősítésére
- 4) A TREM2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2) mikroglia fehérje aktiválása a pTau akkumuláció lelassítása céljából
- 5) A PLC γ (phospholipase C γ 1) enzim aktiválása a MG védő szerepének javítására
- 6) Az INPP5 (Inositol Polyphosphate-5-phosphatase) enzim modulálása az MG scavenger aktivitásának javítása céljából.

Új gyógyszerkutatási irányt jelent az A β natív, helikális szerkezetének stabilizálása, az amiloid aggregáció megakadályozása. Erre több megoldással kísérleteznek: egyrészt az A β -val együtt aggregálódó hidrofób, szintetikus peptidekkel (NCAM-PrP; [41]), másrészt az A β aggregációt gátló medin, illetve a 14-3-3 fehérjék inhibitoraival próbálják leállítani a toxikus aggregátumok képződését [23].

A tau túltermelődés megakadályozására, a toxikus NFT-k kialakulásának gátlására is több módszerrel kísérleteznek, Legígéretesebbnek a retromer komplex aktiválása, vagy a bassoon (szinaptikus protein) és a tau interakció gátlása tűnik [23].

Mivel a neurovaszkuláris egység (NVU) alulműködése döntő szerepet játszik az AK kialakulásában, olyan kutatások indultak meg, amelyek az NVU működés regenerációjának elősegítését, illetve az alulműködés kialakulásának megakadályozását célozzák [42]. Mind a BBB-n keresztül történő A β eltávolítással (az LRP1 és P-gp fehérjék expressziójának növelésével), mind a glimfatikus rendszer aktiválásával növelhető az A β clearance.

Az AK bizonyos alcsoportjában talán a génterápia is alkalmazható. Ismert, hogy az ApoE4 gén megsokszorozza az AK kialakulásának valószínűségét, ezzel

szemben az ApoE2 neuroprotektív hatású. A kutatók ApoE4 homozigóta, tehát igen veszélyeztetett személyekkel olyan vizsgálatokat terveztek, amelyben megfelelő vírusvektor segítségével, injekcióval viszik be a hiányzó, protektív ApoE2 gént a CSF-be. Az eddigi eredmények biztatóak: a bevitt ApoE2 gén még egy év múlva is kimutatható volt a CSF-ben és a páciensek tau-szintje csökkent.

Új gyógyszercélpontot jelenthet az oligodendrociták demielinizációja. Ez az elváltozás talán az AK legkorábbi patológiás jele [28]. Az AK betegek ApoE4 allállal rendelkező alcsoportjánál a koleszterin transzport és a beépülés zavarai miatt patológiás koleszterin depozitok jelennek meg az ODC-ben és ez csökkenti a mielinizációt. Állatkísérletek igazolták, hogy a koleszterin transzport elősegítése (pl. ciklodextrines kezelés) javította a mielinizációt [43]. Mivel így bizonyított funkcionális kapcsolat van az ApoE4, a koleszterin, a mielinizáció és a memória hanyatlás között, egy új lehetőség nyílik meg az AK kezelésére.

A legújabb állatkísérletek azt bizonyítják [44], hogy ha a tauopátiás egerek idegsejtjeiből kikapcsoljuk az ApoE4 allélt, drasztikusan lecsökken az NFT-k mennyisége és nem jelentkeznek a tauopátiára jellemző tünetek sem. A kísérletek szerint a neuronális ApoE4 központi szerepet játszik az AK progressziójában, ide értve a tau akkumulációt, neurodegenerációt és a mielin leépülést. Mivel az ApoE4 hatással van az egymáshoz kapcsolódó neuronokban a prionoid pTau továbbterjedésére, ez a lánc az ApoE4 kikapcsolásával megszakítható.

Az immunterápia sokat ígérő új módszere az AK kezelésére a perifériás immunrendszer stimulálása mAB segítségével [45]. Az AK ugyanis nem kizárólag az agy betegsége, kialakulásában fontos szerepet játszanak a perifériás immunsejtek is, amelyek részt vesznek az agy homeosztatikushelyreállító folyamataiban. Egy checkpoint-fehérje, a Programmed Cell Death Ligand (PD-L1/PD-1) gátlásával stimulálni lehet a perifériás immunrendszert, így az agyba T-sejtek és monociták lépnek be, javítva az A β eltávolítást. Sikeres állatkísérletek folytak több AK egérmodellen az IBC-Ab002 mAB alkalmazásával, amely gátolja a PD-1 checkpoint fehérjét és ezáltal stimulálja az immunrendszert. Az elmúlt évben fázis-1 klinikai vizsgálatok is elindultak ezzel az antitesttel, az első eredmények 2024-ben várhatók.

11. Optimista kitekintés és konklúzió

Ma még nem ígérhetünk könnyű álmot azoknak, akik az AK-t kutatják. Be kell

vallanunk, hogy még nem találtuk meg az AK csodagyógyszerét. Talán egy természetes folyamat, az öregedés ellen kell harcolnunk, ha meg akarjuk őrizni kognitív képességeinket. A korai diagnózis módszerek fejlődése, az AK komplexitásának új szemlélete és a nagyszámú, a 10. pontban felsorolt új közelítési mód és célpont reményt ad több sikeres kezelési megoldásra. Optimistaként bízunk abban, hogy az AK egy-két évtizeden belül egy gyógyszerrel és más terápiás eszközökkel kezelhető krónikus betegséggé válik, amivel együtt lehet élni.

Irodalom

- [1] Penke, B., Hortobágyi, T., Fülöp, L. (2016) Az öregedés és az Alzheimer-kór. *Magyar Tudomány*, **177**: 573–583.
- [2] Alzheimer, A. (1907) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin*, **64**: 146–148.
- [3] Tomlinson, B.E., Blessed, G., Roth, M. (1970) Observations on the brains of demented old people. *Journal of the Neurological Sciences*, **11**: 205–242.
- [4] Glenner, G.G., Wong, C.W. (1984) Alzheimer's disease and Down's syndrome: Sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **122**: 1131–1135.
- [5] Groh, N., Bühler, A., Huang, C., Li, K.W., van Nierop, P., Smit, A.B., Fändrich, M., Baumann, F., David, D.C. (2017) Age-Dependent Protein Aggregation Initiates Amyloid- β Aggregation. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **9**: 138.
- [6] Keresztes, L., Szögi, E., Varga, B., Farkas, V., Perczel, A., Grolmusz, V. (2021) The Budapest Amyloid Predictor and Its Applications. *Biomolecules*, **11**: 500.
- [7] Lindner, A.B., Demarez, A. (2009) Protein aggregation as a paradigm of aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, **1790**: 980–996.
- [8] Hardy, J., Allsop, D. (1991) Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, **12**: 383–388.
- [9] Hardy, J. (2006) A Hundred Years of Alzheimer's Disease Research. *Neuron*, **52**: 3–13.
- [10] Frost, B., Jacks, R.L., Diamond, M.I. (2009) Propagation of Tau Misfolding from the Outside to the Inside of a Cell. *Journal of Biological Chemistry*, **284**: 12845–12852.

- [11] Penke, B., Fülöp, L. (2015) Életmód- és táplálkozási-faktorok szerepe az Alzheimer-kór prevenciójában. *Biokémia*, **39**: 39–52.
- [12] Snowdon, D. (2001) *Aging with grace: what the nun study teaches us about leading longer, healthier, and more meaningful lives.* , Bantam Books, New York
- [13] Thal, D.R., Rüb, U., Orantes, M., Braak, H. (2002) Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, **58**: 1791–1800.
- [14] Thal, D.R., Capetillo-Zarate, E., Del Tredici, K., Braak, H. (2006) The development of amyloid beta protein deposits in the aged brain. *Science of aging knowledge environment: SAGE KE*, **2006**: re1.
- [15] Braak, H., Braak, E. (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, **82**: 239–259.
- [16] Cai, Z., Xiao, M. (2016) Oligodendrocytes and Alzheimer's disease. *International Journal of Neuroscience*, **126**: 97–104.
- [17] Wells, C., Brennan, S.E., Keon, M., Saksena, N.K. (2019) Prionoid Proteins in the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **12**: 271.
- [18] Penke, B., Bogár, F., Paragi, G., Gera, J., Fülöp, L. (2019) Key Peptides and Proteins in Alzheimer's Disease. *Current Protein & Peptide Science*, **20**: 577–599.
- [19] Jonsson, T., Atwal, J.K., Steinberg, S., Snaedal, J., Jonsson, P.V., Bjornsson, S., Stefansson, H., Sulem, P., Gudbjartsson, D., Maloney, J., Hoyte, K., Gustafson, A., Liu, Y., Lu, Y., Bhangale, T., Graham, R.R., Huttenlocher, J., Bjornsdottir, G., Andreassen, O.A., Jönsson, E.G., Palotie, A., Behrens, T.W., Magnusson, O.T., Kong, A., Thorsteinsdottir, U., Watts, R.J., Stefansson, K. (2012) A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*, **488**: 96–99.
- [20] Nichols, R.A., Gulisano, W., Puzzo, D. (2022) Editorial: Beta Amyloid: From Physiology to Pathogenesis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **15**: 876224.
- [21] Serrano-Pozo, A., Das, S., Hyman, B.T. (2021) APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*, **20**: 68–80.
- [22] Jeong, H., Shin, H., Hong, S., Kim, Y. (2022) Physiological Roles of Monomeric Amyloid- β and Implications for Alzheimer's Disease Therapeutics. *Experimental Neurobiology*, **31**: 65–88.

- [23] Penke, B., Szűcs, M., Bogár, F. (2023) New Pathways Identify Novel Drug Targets for the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**: 5383.
- [24] Tatulian, S.A. (2022) Challenges and hopes for Alzheimer's disease. *Drug Discovery Today*, **27**: 1027–1043.
- [25] Lesné, S., Koh, M.T., Kotilinek, L., Kaye, R., Glabe, C.G., Yang, A., Gallagher, M., Ashe, K.H. (2006) A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory. *Nature*, **440**: 352–357.
- [26] Piller, C. (2022) Blots on a field? *Science*, **377**: 358–363.
- [27] De Strooper, B., Karran, E. (2016) The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell*, **164**: 603–615.
- [28] Maitre, M., Jeltsch-David, H., Okechukwu, N.G., Klein, C., Patte-Mensah, C., Mensah-Nyagan, A.-G. (2023) Myelin in Alzheimer's disease: culprit or bystander? *Acta Neuropathologica Communications*, **11**: 56.
- [29] Trejo-Lopez, J.A., Yachnis, A.T., Prokop, S. (2022) Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*, **19**: 173–185.
- [30] Giorgetti, S., Greco, C., Tortora, P., Aprile, F. (2018) Targeting Amyloid Aggregation: An Overview of Strategies and Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**: 2677.
- [31] Ashrafiyan, H., Zadeh, E.H., Khan, R.H. (2021) Review on Alzheimer's disease: Inhibition of amyloid beta and tau tangle formation. *International Journal of Biological Macromolecules*, **167**: 382–394.
- [32] Nicoll, J.A.R., Buckland, G.R., Harrison, C.H., Page, A., Harris, S., Love, S., Neal, J.W., Holmes, C., Boche, D. (2019) Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid- β immunization in Alzheimer's disease. *Brain*, **142**: 2113–2126.
- [33] Song, C., Shi, J., Zhang, P., Zhang, Y., Xu, J., Zhao, L., Zhang, R., Wang, H., Chen, H. (2022) Immunotherapy for Alzheimer's disease: targeting β -amyloid and beyond. *Translational Neurodegeneration*, **11**: 18.
- [34] Mintun, M.A., Lo, A.C., Duggan Evans, C., Wessels, A.M., Ardayfio, P.A., Andersen, S.W., Shcherbinin, S., Sparks, J., Sims, J.R., Brys, M., Apostolova, L.G., Salloway, S.P., Skovronsky, D.M. (2021) Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, **384**: 1691–1704.
- [35] Rashad, A., Rasool, A., Shaheryar, M., Sarfraz, A., Sarfraz, Z., Robles-Velasco, K., Cherez-Ojeda, I. (2022) Donanemab for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Clinical Trials. *Healthcare*, **11**: 32.

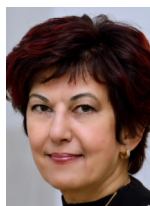
- [36] Ashton, N.J., Janelidze, S., Mattsson-Carlsson, N., Binette, A.P., Strandberg, O., Brum, W.S., Karikari, T.K., González-Ortiz, F., Di Molfetta, G., Meda, F.J., Jonaitis, E.M., Kosciak, R.L., Cody, K., Betthausen, T.J., Li, Y., Vanmechelen, E., Palmqvist, S., Stomrud, E., Bateman, R.J., Zetterberg, H., Johnson, S.C., Blennow, K., Hansson, O. (2022) Differential roles of A β 42/40, p-tau231 and p-tau217 for Alzheimer's trial selection and disease monitoring. *Nature Medicine*, **28**: 2555–2562.
- [37] Abbott, A. (1907) Conquering Alzheimer's: a look at the therapies of the future. *Nature*, **616**: 26–28.
- [38] McDade, E., Voytyuk, I., Aisen, P., Bateman, R.J., Carrillo, M.C., De Strooper, B., Haass, C., Reiman, E.M., Sperling, R., Tariot, P.N., Yan, R., Masters, C.L., Vassar, R., Lichtenthaler, S.F. (2021) The case for low-level BACE1 inhibition for the prevention of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, **17**: 703–714.
- [39] Heneka, M.T., Carson, M.J., Khoury, J.E., Landreth, G.E., Brosseron, F., Feinstein, D.L., Jacobs, A.H., Wyss-Coray, T., Vitorica, J., Ransohoff, R.M., Herrup, K., Frautschy, S.A., Finsen, B., Brown, G.C., Verkhratsky, A., Yamanaka, K., Koistinaho, J., Latz, E., Halle, A., Petzold, G.C., Town, T., Morgan, D., Shinohara, M.L., Perry, V.H., Holmes, C., Bazan, N.G., Brooks, D.J., Hunot, S., Joseph, B., Deigendesch, N., Garaschuk, O., Boddeke, E., Dinarello, C.A., Breitner, J.C., Cole, G.M., Golenbock, D.T., Kummer, M.P. (2015) Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, **14**: 388–405.
- [40] Jia, J., Cheng, J., Wang, C., Zhen, X. (2018) Sigma-1 Receptor-Modulated Neuroinflammation in Neurological Diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **12**: 314.
- [41] Król, S., Österlund, N., Vosough, F., Jarvet, J., Wärmländer, S., Barth, A., Ilag, L.L., Magzoub, M., Gräslund, A., Mörmann, C. (2021) The amyloid-inhibiting NCAM-PrP peptide targets A β peptide aggregation in membrane-mimetic environments. *iScience*, **24**: 102852.
- [42] Kametani, F., Hasegawa, M. (2018) Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, **12**: 25.
- [43] Blanchard, J.W., Akay, L.A., Davila-Velderrain, J., Von Maydell, D., Mathys, H., Davidson, S.M., Effenberger, A., Chen, C.-Y., Maner-Smith, K., Hajjar, I., Ortlund, E.A., Bula, M., Agbas, E., Ng, A., Jiang, X., Kahn, M., Blanco-Duque, C., Lavoie, N., Liu, L., Reyes, R., Lin, Y.-T., Ko, T., R'Bibo, L., Ralvenius, W.T., Bennett, D.A., Cam, H.P., Kellis, M., Tsai, L.-H. (2022)

APOE4 impairs myelination via cholesterol dysregulation in oligodendrocytes. *Nature*, **611**: 769–779.

- [44] Koutsodendris, N., Blumenfeld, J., Agrawal, A., Traglia, M., Grone, B., Zilberter, M., Yip, O., Rao, A., Nelson, M.R., Hao, Y., Thomas, R., Yoon, S.Y., Arriola, P., Huang, Y. (2023) Neuronal APOE4 removal protects against tau-mediated gliosis, neurodegeneration and myelin deficits. *Nature Aging*, **3**: 275–296.
- [45] Croese, T., Castellani, G., Schwartz, M. (2021) Immune cell compartmentalization for brain surveillance and protection. *Nature Immunology*, **22**: 1083–1092.



Penke Botond Beregszászon született 1942-ben. Az ELTE biológia-kémia tanár szakán szerzett diplomát 1965-ben. A Szegedi Egyetem (korábban JATE, ill. SZOTE) Szerves Kémiai, majd Orvosi Vegytani Intézetében dolgozott 1965-től nyugdíjazásáig (2012), azóta emeritus professzor. Több évet dolgozott ösztöndíjasként, majd vendégtanárként Németországban, Franciaországban és az USA-ban. Kutatási területe a peptidek szintézise, kémiai és biológiai, illetve 1995-től az Alzheimer kór. Több kitüntetés mellett Széchenyi díjat is kapott, az MTA rendes tagja.



Szűcs Mária okleveles vegyészként végzett a szegedi József Attila Tudományegyetemen. 1977-2013 között a Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézetében dolgozott, először Wollemann Mária kutatócsoportjában, majd önálló témavezetőként. Magyarországon elsőként tanulmányozta a hetvenes évek végén plazmamembrán (elsősorban opioid) receptorok kötési és funkcionális sajátosságait, valamint a nyolcvanas évek végén kutatócsoportjával meghonosította a heterotrimer G proteinek kvalitatív és kvantitatív mérésére alkalmas módszereket. Tanulmányozta az opioid tolerancia/dependencia molekuláris mechanizmusait. A biológiai tudomány doktora címet 1997-ben kapta meg. Közel 5 évet töltött amerikai kutatóhelyeken. 2017 óta nyugdíjas. 2010-től napjainkig Penke Botonddal dolgozik részidőben az SZTE Orvosi Vegytani Intézetében, az Alzheimer-kór szakirodalmát dolgozza fel. Az „Agykutatás Hete” szegedi rendezvények egyik szervezője 2010-2014 között. Az MTA Peptidkémiai Munkabizottság titkára 20015-2021 között. Az MBKE internetes folyóiratának, a Biokémiának főszerkesztője 2009 óta.



Bogár Ferenc 1987-ben a József Attila Tudományegyetemen (JATE) szerzett fizikus diplomát. Végzés után a JATE Elméleti Fizikai Tanszékén, majd 2003-tól az SZTE Orvosi Vegytani Intézetében működő MTA-SZTE Fehérjekémiai Kutatócsoportban kapott munkát. Jelenleg is ugyanabban az intézetben az ELKH-SZTE Biomimetikus Rendszerek Kutatócsoportban dolgozik. Tágabb szakterülete a számítógépes molekula modellezés. Ezen belül jelenleg a számítógépes gyógyszertervezés, a peptid és fehérje szerkezet modellezés, a fehérjék hidratációja és a Hofmeister effektus a legfontosabb kutatási területei.

FELHÍVÁS

A Biokémia folyóiratban meg kívánjuk jelentetni a tagtársaink által írt, jelentős nemzetközi folyóiratokban megjelent angol nyelvű áttekintő (review) cikkeket. Biztosak vagyunk benne, hogy ez lehetővé tenné a hazai laboratóriumokban művelt témák jobb megismerését, anélkül, hogy a szerzőknek bármilyen külön munkát jelentene.

Az „Áttekintő közlemények az MBKE tagjainak tollából” című rovatban a megjelenés formája az első oldal pdf változata (amennyiben ezt a folyóirat engedi) és egy, a cikkhez vezető link.

A review-k gyűjtését, szerkesztését Sarkadi Balázs vállalta, az első oldal pdf-et és a linket számára (sarkadi@biomembrane.hu) kérjük elküldeni.

A beküldés folyamatos.

A Biokémia szerkesztőbizottsága