

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF ALZHEIMER DISEASE

Maria-Alexandra MANOLACHE

West University of Timisoara, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, Department of Biology-Chemistry, Pestalozzi 16, Timișoara

*Corresponding author e-mail: maria.manolache96@e-uvt.ro

Received 30 January 2018 2018; accepted 17 June 2019

ABSTRACT

Alzheimer's disease is considered to be the most common form of dementia presenting a multitude of clinical symptoms. Among the most studied predisposing factors of the disease are age, stress and genetic factors. Symptomatology of the disease includes memory loss, confusion with time or place, decreased or poor judgment, changes in mood and personality. Disease progression leads to neuronal degradation which is caused by extracellular accumulation of the beta-amyloid protein and the presence of tau hyperphosphorylated protein. From the genetic point of view, apolipoprotein E is the gene involved in the pathogenesis of the disease. Neuroinflammation can also be triggered by the responses generated by the immune system.

KEY WORDS: Alzheimer disease, senescence, immune system

Boala Alzheimer este considerată ca fiind cea mai întâlnită formă de demență prezentând o multitudine de simptome clinice. Studiile de specialitate au demonstrat existența a numeroși factori responsabili pentru debutul bolii. Printre aceștia sunt amintiți: vârsta, sexul, istoricul medical și factorii genetici. (Koedam, 2010)

Profesorul Alois Alzheimer, psihiatru clinic specializat în histopatologia cortexului cerebral, a fost declarat eponimul „Alzheimer”, nume al bolii pe care acesta a descoperit-o. (Maurer K et al., 1997)

În ceea ce privește manifestările clinice ale acestei boli, cele mai semnificative sunt pierderile de memorie, insomnia, anxietatea care treptat conduc către declin cognitiv (Querfurth et al., 2010).

Boala Alzheimer este caracterizată de leziuni ale sistemului nervos central la nivel structural și funcțional. Degradarea neuronală se produce secvențial și este cauzată de acumularea extracelulară a proteinei beta-amiloid și de prezența proteinei tau hiperfosforilată (Querfurth et al., 2010).

Acumularea de amiloid β cauzează activarea microglială și astrocitică ca reacție inflamatoare provocând alte daune în jurul neuronilor. Agregatele de tau hiperfosforilat sau inflexiunile neurofibrilare care au în mod normal rol în funcțiunea intracelulară, inhibă acum transportul axonal normal și în cele din urma duce la moartea neuronală. Inflexiunile neurofibrilare sunt însoțite în mod

normal de depunerea de amiloid β în vasculatura creierului, proces cunoscut ca angiopatie amiloidă cerebrală (Querfurth et al., 2010).

Funcționarea neuronală este asigurată de către bariera hematoencefalică prin exprimarea unei serii de transportori specifici și a canalelor ionice care mențin echilibrul ionic, respectiv homeostazia sistemului nervos. În caz contrar se pot declanșa tulburări neurologice.

Ipoteza vasculară indică faptul că îndepărtarea barierei hematoencefalice poate provoca inflamație, ceea ce conduce la creșterea secreției de molecule angiogenice, reducând degajarea amiloidului și realizând implicit creșterea acumulării de amiloid β și formarea de vase patologice, fenestrate și permeabile (Dao et al., 2015).

Factorul de risc genetic joacă un rol esențial în ceea ce privește patogeneza bolii, apolipoproteina E (APOE) fiind gena implicată. Mutația survenită acestei gene este predictivă pentru boala Alzheimer. APOE are, de asemenea, rol în sinteza și agregarea proteinei beta-amiloid (Prokic et al., 2014).

Apolipoproteina E (APO E) joacă un rol important în transportul lipidelor și al colesterolului. În plus, aceasta mediază și plasticitatea sinaptică, sinaptogeneza și inflamația. Gena APO E este situată pe cromozomul 19q13.2 și cuprinde trei izoforme majore: APO E ϵ 2, ϵ 3 și ϵ 4. Alela ϵ 4 a genei apolipoproteinei E constituie cel mai puternic factor de risc genetic. La purtătorii heterozigoți, crește riscul Alzheimerului de 3 ori, în timp ce la purtătorii homozigoți riscul este de 10-12 ori mai mare (Prokic et al., 2014).

Mecanismul prin care APO E ϵ 4 influențează apariția bolii este încă controversat. Studiile la animale și la oameni demonstrează că APO E poate influența sinteza și agregarea de β -amiloid. Aceasta afectează indirect metabolizarea β -amiloidului. Purtătorii de APOE ϵ 4 prezintă o depunere accelerată de β -amiloid și să medieze riscul de Alzheimer prin daune sinaptice (Prokic et al., 2014).

De asemenea, PSEN1 și PSEN2 prezintă implicații în ceea ce privește debutul bolii Alzheimer. Proteinele codificate de PSEN1 și PSEN2 constituie părți importante ale γ -secretazei care participă la scindarea APP-ului (precursorul proteinei amiloid) pe cale amiloidogenica. Mutațiile din cadrul PSEN1 au un procent de aproximativ 80% în debutul precoce al Alzheimerului, iar cele din gena PSEN2 aproximativ 5% (Guerreiro et al., 2012).

Descoperirea principalei cauze declanșatoare a bolii ar reprezenta un pas important în ceea ce privește prevenția.

În prezent, această tulburare nu are nici un tratament și este esențial să se cunoască toate variabilele și factorii implicați în debutul și progresia bolii precum stresul, sistemul imunitar și vârsta.

Nivelurile biomarkerului sistemului imun (IgA) și al sistemului de stres (cortizol) diferă la persoanele cu boala Alzheimer față de cele sănătoase (Garcia-Pardo et al., 2017).

Există studii care au demonstrat că sistemul imunitar și afecțiunile endocrine, datorate unor factori externi precum stresul, pot influența apariția acestei tulburări (Garcia-Pardo et al., 2017).

Răspunsul organismului la stresul fiziologic este modulată de către axa hipotalamo-pituitar-adrenală care stimulează producția de hormon eliberator de corticotropina (CRH). Acest hormon activează glanda pituitară care secretă hormonul adrenocorticotropic (ACTH). ACTH stimulează cortexul glandei adrenale unde este localizat cortizolul, componenta majoră a sistemului de răspuns la stres (Garcia-Pardo et al., 2017).

Relația dintre nivelurile de cortizol și performanța memoriei în procesul de îmbătrânire ar putea varia în funcție de prezența sau absența tulburărilor cognitive. Cortizolul se acumulează în sânge, saliva și urină. Dintre acestea, cortizolul salivar este folosit cel mai frecvent ca biomarker al stresului psihologic, deoarece este o procedură non-invazivă și nu generează anxietate pacientului (Garcia-Pardo et al., 2017).

Sistemul imun prin intermediul elementelor sale constitutive și răspunsurile generate de acesta, modulează funcțiile creierului, influențează neuroinflamația și participă în patogeneza bolii Alzheimer focusându-se asupra modificărilor asociate cu proteina β -amiloid (Wei Cao & Hui Zheng, 2018).

Având în vedere rolul complex jucat de celulele imune și răspunsurile în interiorul și în exteriorul creierului, o înțelegere mai profundă a mecanismelor moleculare este o condiție prealabilă pentru succesul translațional. Terapiile care vizează molecule specifice de imunitate care sunt esențiale în patogeneza bolii Alzheimer oferă probabil o îmbunătățire față de intervențiile nespecifice. TNF- α este o citokină proinflamatorie foarte implicată în multe boli inflamatorii periferice, precum și boala Alzheimer. Neutralizarea periferică a TNF- α a fost eficientă în reducerea plăcilor β amiloid și a disfuncției neuronale (Wei Cao & Hui Zheng, 2018).

Ca și alte organe, sistemul nervos central este supus unei supravegheri imune regulate. În timp ce celulele microgliilor se află în interiorul parenchimului, numărul mic, dar semnificativ de celule T, celule B, celule NK și celule dendritice migrează în meningele și plexul coroidian (CP) care formează o interfață directă cu parenchimul creierului. O serie de studii au stabilit un rol indispensabil al celulelor TCD4 + în menținerea capacității cognitive și comportamentale (Wei Cao & Hui Zheng, 2018).

IFN γ sprijină circuitele neuronale importante pentru comportamentul social și IL-4 facilitează învățarea prin reglarea celulelor dendritice meningeale

și stimularea expresiei BDNF în astrocite. Prin urmare, celulele T și citokinele lor secretate sunt implicate critic în conservarea funcțiilor homeostatice ale creierului (Wei Cao & Hui Zheng, 2018).

CP joacă roluri indispensabile în menținerea homeostaziei creierului prin secreția factorilor neurotropici în CSF (lichid cerebrospinal), prin eliminarea moleculelor toxice, inclusiv Aβ din CSF și prin facilitarea supravegherii imune și a traficului de leucocite (Wei Cao & Hui Zheng, 2018).

TABEL 1 Subseturi celule T - menținerea homeostazie la nivel cerebral

<u>Citokine</u>	<u>Locația</u>	<u>Efecte asupra funcției creierului</u>	<u>Specificitate</u>	<u>Mecanism</u>
T _H 1/IFN _γ	Meninge	↑ comportament social	Largă	Activarea semnalizării IFN _γ în neuronii inhibitori crește curenții GABAergici
T _H 2/IL-4	Meninge	↑ memoria și învățarea	Largă	Restricționează activarea celulelor mioide meningeale și promovează exprimarea factorului neurotrofic
↑ T _H 2:T _H 1	CP	↓ capacitate cognitivă	Antigeni ai SNC	IL-4 induce în timp ce IFN _γ inhibă expresia CCL11 de către celulele epiteliale

După cum a fost menționat în rândurile de mai sus, unul dintre cei mai importanți factori declanșatori ai bolii Alzheimer este vârsta care, de asemenea, are un impact puternic asupra sistemului imun și țesutului periferic.

Imunitatea înăscută protejează gazda prin recunoașterea agenților patogeni și activarea secreției de citokine și chemochine, molecule efectoare ale răspunsului imun. Studii de specialitate au demonstrat faptul că îmbătrânirea alterează componentele imunității înăscute. Factori proinflamatori și citokine au fost asociate cu declinul funcțiilor cognitive și fizice datorat îmbătrânirii (Wei Cao & Hui Zheng, 2018).

Distinct de imunitatea înăscută, răspunsurile imune adaptive protejează gazda într-o maniera care este durabila și specifică antigenului (Wei Cao & Hui Zheng, 2018).

Răspunsul imun (producerea de anticorpi) de către celulele B la β amiloid a fost studiat timp de peste 20 de ani. S-a descoperit mai întâi că celulele B din sângele periferic al unui pacient cu Alzheimer secretă anticorpi care recunosc în mod specific peptida β amiloid. Anticorpul anti-A β a fost detectat de atunci în sângele subiecților umani cu sau fără Alzheimer (Wei Cao & Hui Zheng, 2018).

Pe lângă răspunsul umoral specific proteinelor asociat patologiei bolii Alzheimer, repertoriul periferic al imunoglobulinelor este dereglat. Spontan secretați de celulele B fără stimulare exogenă, anticorpii naturali sunt abundenți în serurile normale și îndeplinesc funcții importante de direcționare a agenților patogeni și de eliminare a acestora ((Wei Cao & Hui Zheng, 2018).

Numărul celulelor T naive și al celulelor B circulante este redus. Celulele T naive prezintă un număr redus de receptori specifici (TCR). De asemenea, atât celulele TCD4 cât și TCD8 prezintă semne ale senescentei, iar diversitatea celulelor B este redusă în mod semnificativ, fapt ce implică un răspuns diminuat al anticorpului la contactul cu antigenul (Wei Cao & Hui Zheng, 2018).

În ansamblu, un sistem imunitar îmbătrânit face gazda susceptibilă la infecții și crește incidența bolilor autoimune și a altor boli care sunt însoțite de declinul funcțiilor cognitive (Wei Cao & Hui Zheng, 2018; Batalu & Ianovici, 2018).

Având în vedere importanța îmbătrânirii în boala Alzheimer, nu este surprinzător faptul că patologia bolii in vivo este modulată înalt prin răspunsurile imune într-o manieră dependentă de vârstă și boală. Aceasta reprezintă o problemă semnificativă, deoarece dezvoltarea bolii Alzheimer a fost studiată în majoritatea cazurilor la animale adulte, dar nu neapărat avansate, până în prezent. Odată cu apariția unor modele animale îmbogățite din ce în ce mai rafinate și transgenice, analiza gazdei cu vârstă adecvată va oferi oportunitatea de a evalua factorii fiziologici importanți care contribuie la patogeneza bolii Alzheimer și de a testa eficacitatea regimului vizat pentru potențialul de translație. În următorii ani, ar fi, de asemenea, esențial să se stabilească și să se determine modul în care senescenta în interiorul și în exteriorul SNC are implicații asupra patogenezei acestei tulburări (Wei Cao & Hui Zheng, 2018).

CONCLUZII

Boala Alzheimer se numără printre cele mai importante tulburări din societățile vestice, întâlnită la persoanele longevive și al cărei remediu nu a fost încă descoperit. Din acest motiv este importantă cercetarea și dezvoltarea în această direcție cu scopul de a menține calitatea vieții.

Stresul și sistemul imunitar pot fi noi ținte în vederea înțelegerii acestei tulburări și stabilirea factorilor implicați în manifestarea simptomelor. S-a demonstrat că stresul poate afecta tulburările neurobiologice printre care se regăsește și boala Alzheimer, fapt ce facilitează determinarea unor noi diagnostice și metode de tratament.

Studiul rolului stresului, emoțiilor și al sistemului imunitar pot ajuta în determinarea variabilelor implicate în boala Alzheimer având ca scop contribuirea la dezvoltarea de noi terapii și crearea unor tratamente atât farmacologice cât și psihologice având ca scop tratarea bolii Alzheimer.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Batalu A., Ianovici N. 2018. Aspects regarding the influence of psychosocial factors on immunity. *BIOSTUDENT*, 1 (2): 69-80
2. Dao E., Hsiung G.Y., Sossi V., Jacova C., Tam R., Dinelle K., Best J.R., Liu-Ambrose T. 2015. Exploring the effects of coexisting amyloid in subcortical vascular cognitive impairment, *BMC Neurol.* 15:197
3. Koedam E.L., Lauffer V., van der Vlies A.E., van der Flier W.M., Scheltens P., Pijnenburg Y.A. 2010. Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *J Alzheimers Dis.* 19:1401–1408
4. Garcia-Pardo M.P., Julian Rochina M., De La Rubia J.E. 2017. Role of stress, immune system and well-being in patients with Alzheimer's disease. *Journal of neurology and neuroscience.* 8:1
5. Guerreiro R.J., Gustafson D.R., Hardy J. 2012. The genetic architecture of Alzheimer's disease: beyond APP PSENs and APOE. *Neurobiol Aging.* 33:437–56.
6. Querfurth H.W., LaFerla F.M. Alzheimer's disease. 2010. *N. Engl. J. Med.* 362: 329–344
7. Maurer K., Volk S., Gerbaldo H. 1997. Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet.* 349:1546–9
8. Prokic I., Cowling B.S., Laporte J. 2014. Amphiphysin 2 (BIN1) in physiology and diseases. *Journal of Molecular Medicine.* 92 (5): 453–463
9. Cao W., Zheng H. 2018. Peripheral immune system in aging and Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration.* 13:51