



Καρδιαγγειακή νόσος και νόσος του Alzheimer: κοινοί μοριακοί μηχανισμοί

Αγγελική Χρόνη

Ερευνήτρια Β'

Ινστιτούτο Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος»

Ημερίδα « Η Συμβολή των Ερευνητικών Κέντρων στην Έρευνα, την Τεχνολογική Ανάπτυξη και την Καινοτομία », 1 Απριλίου 2009, Μέγαρο Μουσικής Αθηνών



Καρδιαγγειακή νόσος (ΚΑΝ)

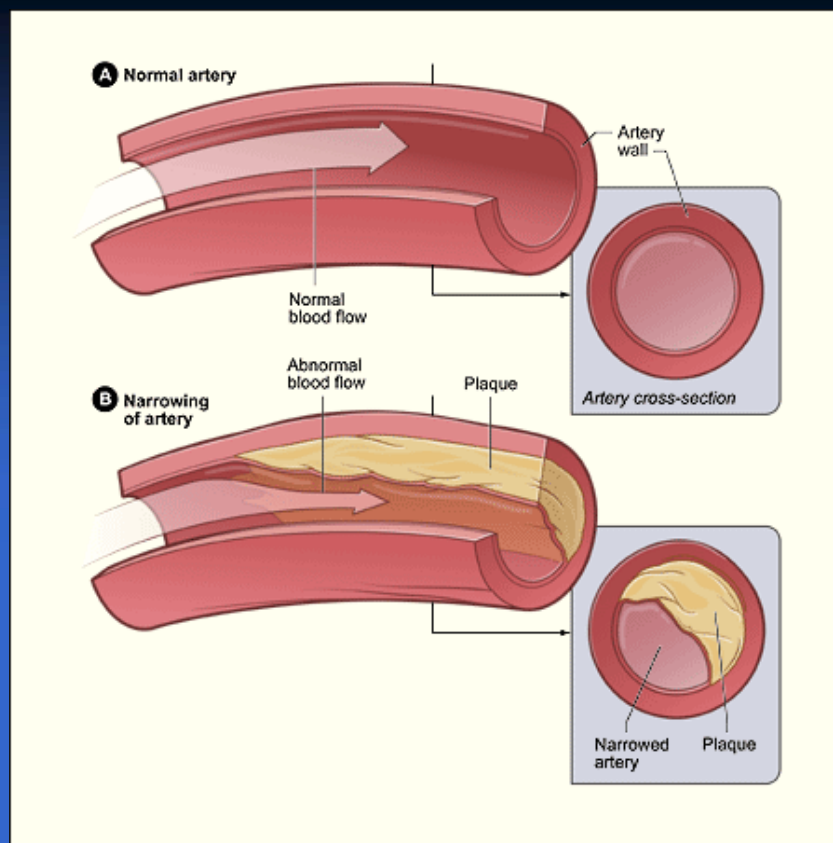
- Κύρια αιτία θανάτου για άντρες και γυναίκες πάνω από 50 και 55 ετών, αντίστοιχα, στη δυτική κοινωνία
- 50.000 (Ελλάδα), 2 εκατομμύρια (Ευρώπη) και 1 εκατομμύριο (ΗΠΑ) άτομα πεθαίνουν κάθε χρόνο από καρδιαγγειακές παθήσεις
- 1 στους 3 θανάτους διεθνώς και 1 στους 2 θανάτους στην Ευρωπαϊκή Ένωση και στην Ελλάδα προκαλείται από καρδιαγγειακά νοσήματα



Κύριο αίτιο της ΚΑΝ είναι η αθηροσκλήρωση



Η αθηροσκλήρωση προκαλείται από την χρόνια κατάσταση φλεγμονής στα αρτηριακά τοιχώματα με αποτέλεσμα τη σταδιακή συσσώρευση, εντός και εκτός των κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος, χοληστερόλης, συστατικών εξωκυττάριας ύλης, συστατικών νεκρών κυττάρων και άλλων ουσιών που οδηγεί στο σχηματισμό αθηρωματικών πλακών.



National Heart Lung and Blood Institute,
National Institutes of Health
(www.nhlbi.nih.gov)

- Οι πλάκες μπορούν να μεγαλώσουν τόσο πολύ ώστε να προκαλέσουν στένωση των αρτηριών και συνεπώς μείωση της κυκλοφορίας του αίματος.
- Επιπλέον οι πλάκες μεγάλου μεγέθους γίνονται ιδιαίτερα ευαίσθητες και μπορούν να διαρραγούν με αποτέλεσμα να σχηματιστούν θρόμβοι που μπορούν να φράξουν τις αρτηρίες.
Αν οι θρόμβοι φράξουν αιμοφόρα αγγεία της καρδιάς προκαλείται καρδιακό επεισόδιο, αν φράξουν αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου προκαλείται εγκεφαλικό επεισόδιο.



Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης

- Υψηλά επίπεδα χοληστερόλης (ειδικά LDL > 100 mg/dL)
- κάπνισμα ή έκθεση σε κάπνισμα
- υπέρταση
- διαβήτης
- παχυσαρκία
- έλλειψη φυσικής δραστηριότητας



Νόσος του Alzheimer

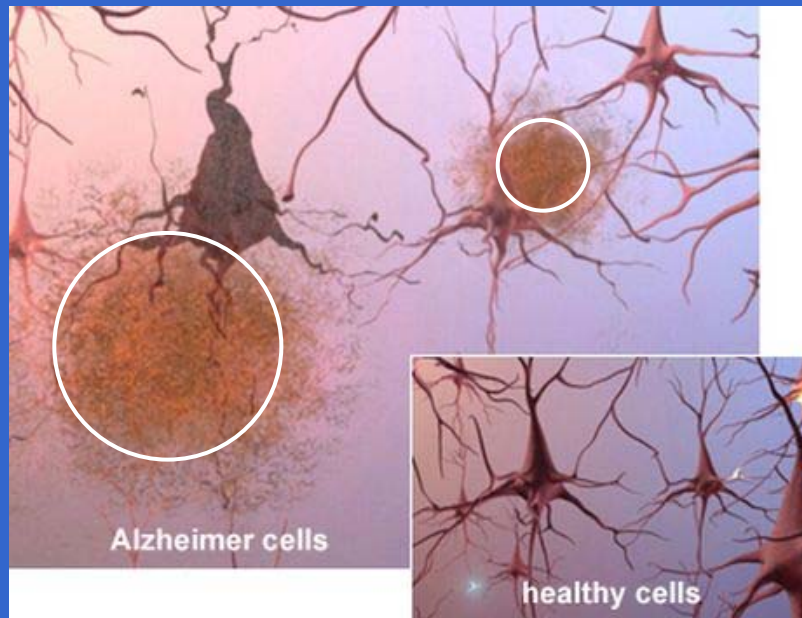
- Μη αναστρέψιμη, προοδευτική νόσος του εγκεφάλου που αποτελεί την κυριότερη αιτία άνοιας (50-70% των περιπτώσεων)
- Πάσχουν 150.000 άνθρωποι στην Ελλάδα, 6 εκατ. στην Ευρώπη, 5 εκατ. στις ΗΠΑ και 26 εκατ. σ' όλο τον κόσμο
- Λόγω του αυξανόμενου προσδόκιμου ζωής, αναμένεται ότι ο αριθμός των ατόμων που θα εμφανίσουν νόσο Alzheimer το 2050 θα είναι 106 εκατ. Το συναισθηματικό και οικονομικό κόστος θα είναι τεράστιο.
- Κύρια κλινικά συμπτώματα: απώλεια μνήμης, σύγχυση, διαταραχές του συναισθήματος, ακινητοποίηση
- Συχνότερη αιτία θανάτου αποτελεί η πνευμονία



Νόσος του Alzheimer



- Αν και η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου αυξάνεται με την ηλικία, η νόσος του Alzheimer δεν είναι μέρος της φυσιολογικής γήρανσης, αλλά είναι αποτέλεσμα διαταραχών στο μεταβολισμό των κυττάρων του εγκεφάλου
- Κύριο παθολογικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι ο σχηματισμός στον εγκέφαλο πλακών που αποτελούνται από συσσωματώματα αμυλοειδούς πεπτιδίου β (Aβ)





Σχέση μεταξύ αθηροσκλήρωσης και νόσου του Alzheimer

- Η νόσος του Alzheimer είναι δευτεροβάθμιο γεγονός της αθηροσκλήρωσης των αγγείων του εγκεφάλου
- Η εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και της νόσου του Alzheimer είναι πορείες ανεξάρτητες αλλά με κοινά χαρακτηριστικά (υπάρχουν κοινά επιδημιολογικά και παθοφυσιολογικά δεδομένα και έχει παρατηρηθεί απόκριση στην ίδια θεραπεία και για τις δύο νόσους)
- Γενετικές μελέτες των τελευταίων χρόνων έδειξαν ότι υπάρχουν κοινά γονίδια που εμπλέκονται στις δύο νόσους (γονίδιο που κωδικοποιεί την απολιποπρωτεΐνη E, γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της χοληστερόλης, την υπέρταση, την οξειδωτική λιπιδίων και σε φλεγμονώδεις πορείες)
- Κοινοί παράγοντες κινδύνου είναι η υπερχοληστερολαιμία, η υπέρταση και ο διαβήτης



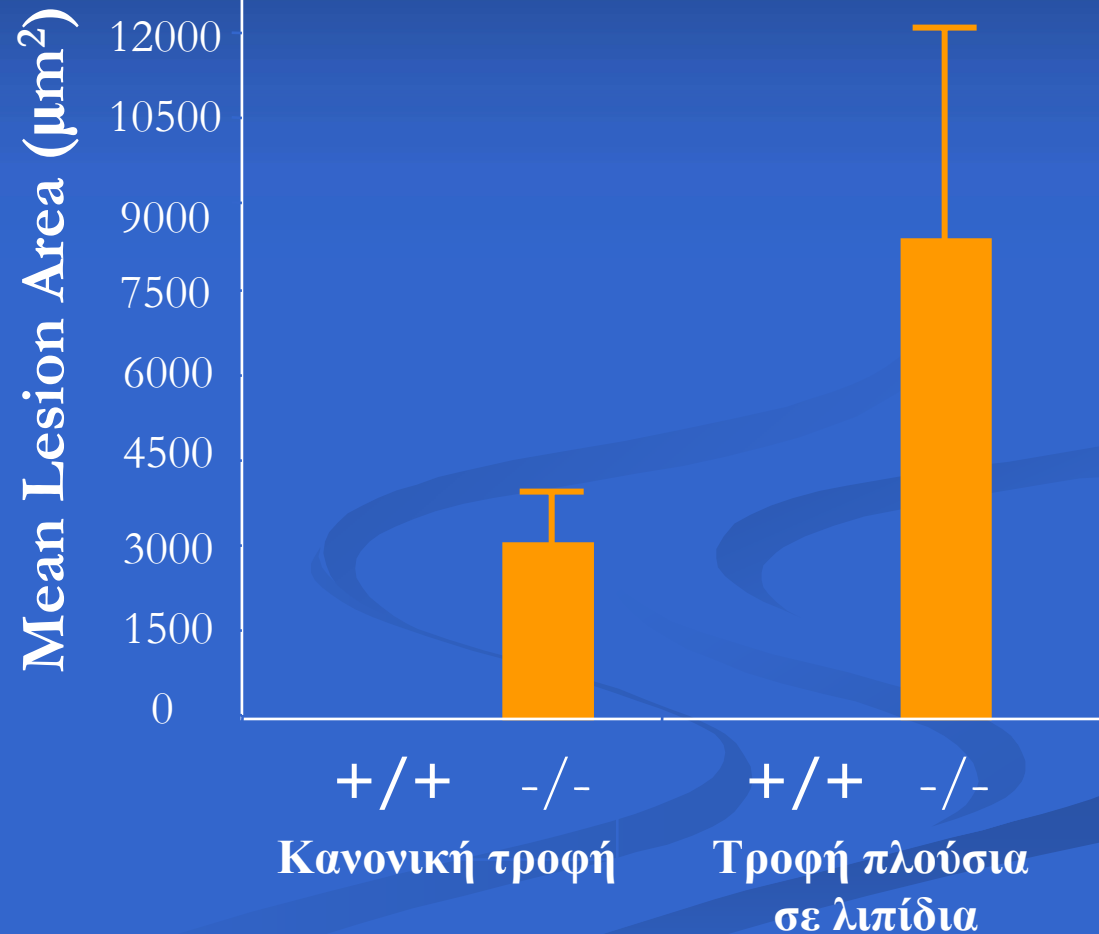
Η απολιποπρωτεΐνη E παίζει σημαντικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση και τη νόσο του Alzheimer

- Η απολιποπρωτεΐνη E (αποE) είναι μία κύρια πρωτεΐνη του συστήματος μεταφοράς λιπιδίων και παίζει σημαντικό ρόλο στη δυσλιπιδαιμία, την αθηροσκλήρωση και στην παθογένεση της νόσου του Alzheimer
- Η αποE εκφράζεται στο ήπαρ, τον εγκέφαλο και άλλους ιστούς



ΑποΕ και αθηροσκλήρωση

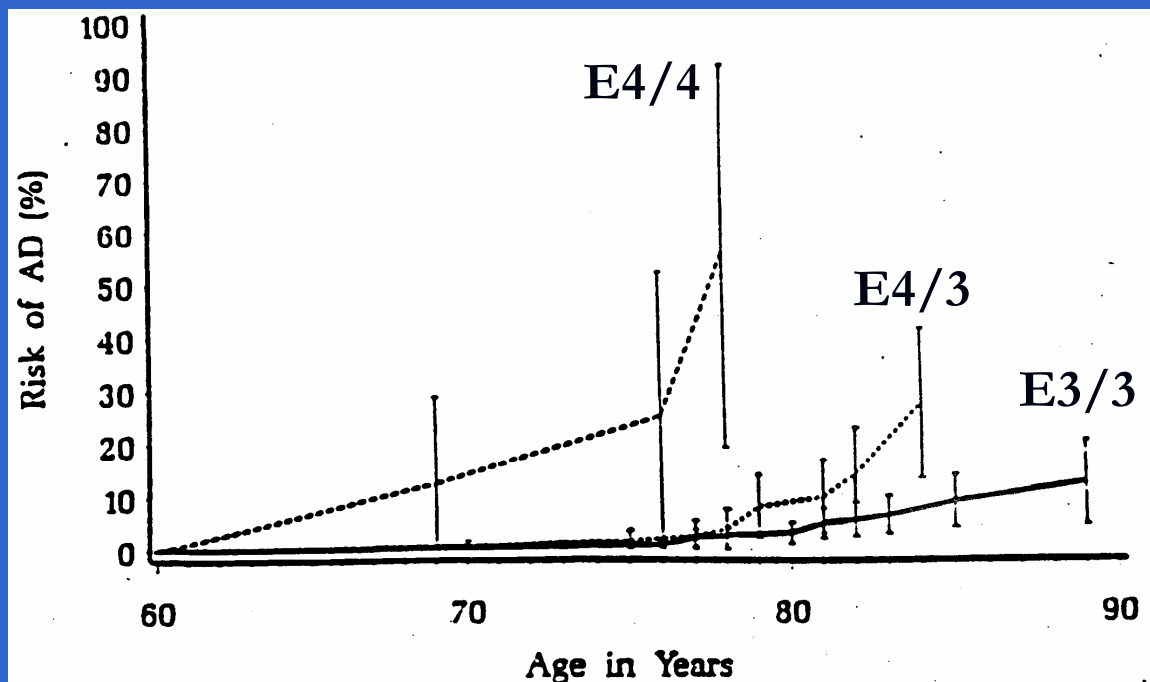
- Η πιο μελετημένη δράση της αποΕ σχετίζεται με τη μεταφορά λιπιδίων και την ικανότητα της να προάγει απομάκρυνση χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων από το αίμα
- Ποντίκια που στερούνται αποΕ αναπτύσσουν αθηρωματικές πλάκες είτε διατρέφονται με κανονική τροφή είτε με τροφή πλούσια σε λιπίδια





ΑποΕ και νόσος του Alzheimer

- Η αποΕ έχει τρεις κοινές ισομορφές (αποΕ2, αποΕ3, αποΕ4) στο γενικό πληθυσμό
- Η αποΕ4 είναι ο σημαντικότερος δείκτης κινδύνου της νόσου του Alzheimer
- Η αποΕ4 μειώνει την ηλικία εμφάνισης της νόσου του Alzheimer



Myers R. H. et al,
Neurology 46:673, 1996



Τα επίπεδα της χοληστερόλης είναι σημαντικά για την παθογένεση της αθηροσκλήρωσης και της νόσου του Alzheimer

- Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα μπορεί να συνεισφέρουν στη παθογένεση της νόσου του Alzheimer. Επίσης, ασθενείς με νόσο του Alzheimer έχει βρεθεί ότι έχουν υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης και χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης
- Πειραματόζωα που διατρέφονται με τροφή υψηλή σε χοληστερόλη είχαν αυξημένα επίπεδα Αβ
- Η κατανομή και τα επίπεδα της χοληστερόλης στα εγκεφαλικά κύτταρα επηρεάζει το σχηματισμό και τον καταβολισμό του Αβ



Οι στατίνες είναι ευεργετικές για την αθηροσκλήρωση και τη νόσο του Alzheimer

- Κάποιες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι στατίνες, που χορηγούνται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης του αίματος, προφυλάσσουν επίσης από τη νόσο του Alzheimer
- Πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκαν στατίνες είχαν μειωμένα επίπεδα Αβ



Ερευνητικά ενδιαφέροντα

στο Ι. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος»

Ρόλος των λιπιδίων και πρωτεϊνών του μεταβολισμού των λιπιδίων σε παθολογικές καταστάσεις όπως η αθηροσκλήρωση και η νόσος του Alzheimer.

Ειδικότερα:

- 1) Μελέτη των μηχανισμών ομοιόστασης χοληστερόλης
- 2) Χαρακτηρισμός των ιδιοτήτων των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL) από ασθενείς με διαταραχές του μεταβολισμού των HDL και από μοντέλα ζώων και συσχέτιση λειτουργικών ανωμαλιών των HDL με διαταραχές σε γονίδια και με αλλαγές στην πρωτεϊνική και λιπιδική σύσταση των HDL.

Οι δράσεις των HDL εξαρτώνται περισσότερο από την ποιότητα των HDL παρά από την ποσότητα της HDL-χοληστερόλης.

Συγκεκριμένες (δυσ)λειτουργίες των HDL μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και/ή την παρακολούθηση θεραπείας της ΚΑΝ.

European Union-Specific Targeted Research Project (7 εταίροι από 5 χώρες)

“Functional genomics of inborn errors and therapeutic interventions in high density lipoprotein (HDL) metabolism.”



Ερευνητικά ενδιαφέροντα στο Ι. Βιολογίας, ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος»

Ρόλος των λιπιδίων και πρωτεϊνών του μεταβολισμού των λιπιδίων σε παθολογικές καταστάσεις όπως η αθηροσκλήρωση και η νόσος του Alzheimer.

Ειδικότερα:

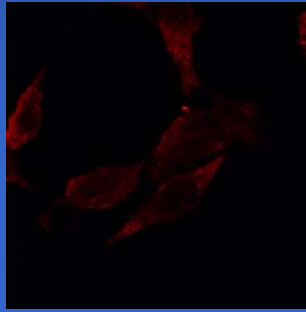
- 3) Κατανόηση της σχέσης ανάμεσα στην apoE4 και το μεταβολισμό του Αβ στον εγκέφαλο. Σχέση δομής και λειτουργίας της apoE.



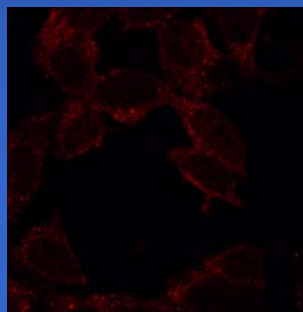
Μελέτη της επίδρασης ελλειμματικών στο καρβοξυ-τελικό άκρο μορφών της apoE4, που εντοπίζονται σε εγκεφάλους ασθενών με νόσο του Alzheimer, στο μεταβολισμό του Αβ σε νευρικά κύτταρα



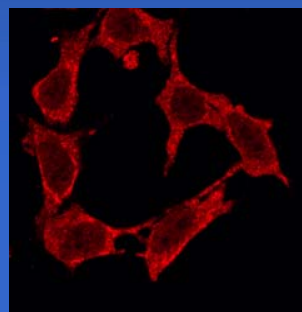
αναφοράς



apoE4



apoE4[Δ(166-299)]



Η apoE4[Δ(166-299)] επάγει την είσοδό του Αβ στα νευρικά κύτταρα

Dafnis J., Stratikos E., Tzinia A., Tsilibary E. C. and Chroni A. *The FEBS Journal*, 275 supplement 1, p. 209, PP3E-5 (2008).

Δεδομένου ότι δομικές ανακατατάξεις στην apoE επηρεάζουν τη φυσιολογική της λειτουργία έγινε βιοφυσική ανάλυση διαδοχικών ελλειμματικών στο C-τελικό άκρο μορφών της apoE4

Η απαλοιφή του C-τελικό άκρου της apoE4 οδηγεί σε απώλεια λειτουργικότητας όχι λόγω αποσταθεροποίησης του μορίου αλλά λόγω απώλειας δομικής πλαστικότητας

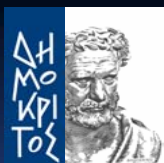
Chroni A., Pyrpassopoulos S., Thanassoulas A., Nounesis G., Zannis V. I. and Stratikos E., *Biochemistry*, 47, 9071-9080 (2008).



ΣΥΝΟΨΗ



- Η αθηροσκλήρωση και η νόσος του Alzheimer έχουν κοινούς μοριακούς μηχανισμούς εμφάνισης και κοινούς παράγοντες κινδύνου.
- Η κατανόηση της αιτιολογίας της μίας ασθένειας μπορεί να μας βοηθήσει στην κατανόηση της εμφάνισης, εξέλιξης και θεραπείας της άλλης ασθένειας.



Ευχαριστίες



ΕΚΕΦΕ «Δ»

Γ. Δάφνης
Γ. Δανιήλ
Γ. Μίχας
Δρ. Β. Σκαμνάκη
Λ. Αργύρη
Α. Φαίδωνος
Δρ. Ε. Τσιλιμπάρη
Δρ. Α. Τζίνια
Δρ. Ε. Στρατικός

Χρηματοδότηση

- EU - Specific Targeted Research Project, “HDLomics”, 2006-2009
- EU - Marie Curie International Reintegration Grants, “apolipoprotein E”, 2006-2008
- ΓΓΕΤ – Προώθηση Αριστείας στην Έρευνα και την Τεχνολογική Ανάπτυξη, Πρόγραμμα ενδοινοστιπυτικών συνεργασιών Ι. Βιολογίας του ΕΚΕΦΕ «Δ», 2006-2008

Boston University Medical School

Καθ. Β. Ζαννής
Δρ. Γ. Κούκος
Α. Κατειφίδης

Καθ. Α. von Eckardstein (Παν. Ζυρίχης)
Αν. Καθ. Δ. Καρδάσης (Παν. Κρήτης)
Δρ. J. A. Kuivenhoven (Παν. Άμστερνταμ)
Καθ. Α. Tybjaerg-Hansen (Παν. Κοπενχάγης)
Δρ. M. Lindahl (Παν. Linköping, Σουηδία)
Δρ. Jaap Twisk (Amsterdam Molecular
Therapeutics)