



Kandidaatintutkielma

Alzheimerin tauti  
Aino Korhonen

Oulun yliopisto  
Biokemian ja molekyyli lääketieteen tiedekunta  
2023

# Sisällysluettelo

Käytetyt lyhenteet	2
<b>1 Johdanto</b>	3
<b>2 Alzheimerin tauti</b>	4
<b>2.1 Tutkimuksen kehitys</b>	4
<b>2.2 Diagnosointi</b>	5
<b>3 Amyloidi-<math>\beta</math> peptidi</b>	6
<b>3.1 Rakenne ja toiminta</b>	6
<b>3.2 Patologisuus ja osuus Alzheimerissa</b>	7
<b>3.2.1 Kertyminen aivoihin</b>	8
<b>3.2.2 Oksidatiivinen stressi</b>	9
<b>3.2.3 Fibrillit ja oligomeerit</b>	9
<b>3.2.4 Vaikutus Tauproteiiniin</b>	11
<b>4 Tauproteiini</b>	12
<b>4.1 Rakenne ja toiminta</b>	12
<b>4.2 Patologisuus ja osuus Alzheimerissa</b>	14
<b>4.2.1 Aggregaation isoformit</b>	14
<b>4.2.2 Hyperfosforylointi</b>	14
<b>4.2.3 Oligomerisaatio, Fibrillisaatio ja NFT:t</b>	15
<b>5 Mahdolliset hoitomenetelmät</b>	16
<b>5.1 Hoitomenetelmät</b>	16
<b>5.1.1 Asetyylikoliiniesteraasi</b>	17
<b>5.1.2 N-metyyli-D-aspartaatti-reseptori</b>	17
<b>5.1.3 Amyloidi-<math>\beta</math> menetelmät</b>	18
<b>5.1.4 Tau menetelmät</b>	19
<b>5.2 Hyväksytyt lääkkeet</b>	20
<b>5.2.1 Aducanumab</b>	20
<b>5.2.2 Rivastigmine</b>	20
<b>5.2.3 Donepezil</b>	21
<b>5.2.4 Galantamine</b>	21
<b>5.2.5 Memantine</b>	22
<b>5.2.6 Namzaric</b>	22
<b>5.3 Tulevaisuus</b>	23
<b>Kirjallisuusviitteet</b>	25

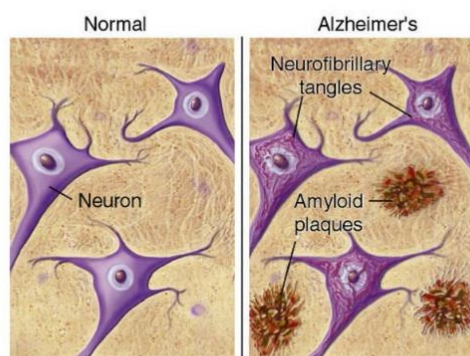
## Käytetyt lyhenteet

A $\beta$	Amyloidi- $\beta$ -peptidi
AChE	Asetyylkoliiniesteraasi
AChEI	Asetyylkoliiniesteraasi estäjä
APP	Amyloidiprekursoriproteiinin
AT	Alzheimerin tauti
BuChE	Butyryylikoliiniesteraasin
CDK5	Sykliiniriippuvainen kinaasi-5
GSK3 $\beta$	Glykogeenisyntaasikinaasi-3 $\beta$
IDE	Insulysiini
NEP	Neprilysiinin
NFT	Neurofibrillaarinen solmu
NMDA	N-metyyli-D-aspartaatti
O-GlcNAc	O-sidottu $\beta$ -N-asetyyliglukosamiini

# 1 Johdanto

Alzheimerin tauti (AT) on hitaasti etenevä neurodegeneratiivinen sairaus, joka on yhteydessä muistihäiriöihin, kielellisiin ilmaisuongelmiin, mielialan muutoksiin ja alentuneeseen arviointikykyyn. Arviolta 45 miljoona henkilöä sairastaa Alzheimerin tautia maailmalaajuisesti, mikä tekee siitä maailman yleisimmän neurodegeneratiivisen sairauden ja noin 70 % dementiatapauksista uskotaan olevan Alzheimerin tautiin liittyviä. Alzheimerin taudin ja dementian maailmanlaajuiset kustannukset ovat arviolta 605 miljardia dollaria, mikä vastaa yhtä prosenttia koko maailman bruttokansantuotteesta. Tulevaisuudessa Alzheimerin taudin odotetaan yleistyvän entisestään ja sen aiheuttama taloudellinen taakka tulee vain kasvamaan. (McGirr et al., 2020; Naqvi, 2017)

Alzheimerin tauti löydettiin jo 1907, mutta sen kehittymisen syy on vielä tuntematon. Taudille ominaisia mikroskooppisia muutoksia aivoissa on onnistuttu tunnistamaan ja tutkimaan vuosikymmenien saatossa enemmän ja enemmän nopeasti kehittyvien menetelmien ja teknologian myötä. Alzheimerin taudille tyypillisiä tuntomerkkejä ovat hermosolujen kuolema, ja täten synapsien vähentyminen, amyloidiplakit ja neurofibrillaariset solmut (NFT), jotka koostuvat pääasiassa amyloidi- $\beta$  peptideistä ( $A\beta$ ) ja hyperfosforyloidusta tauproteiinista. (Kuva 1) Myrkyllisten  $A\beta$ -yhdisteiden kerääntymistä aivoihin on ehdotettu yhdeksi tärkeistä AT:n varhaisista tapahtumista, mutta  $A\beta$ -kohdistuviin lääkkeisiin perustuvien kliinisten tutkimusten jatkuva onnistumisen puute on saanut tutkijat etsimään vaihtoehtoisia sairausmekanismeja ja niihin liittyviä hoitostrategioita. (Naseri et al., 2019) Nykyiset hoitomenetelmät eivät kykene parantamaan Alzheimerin tautia, mutta ne voivat parantaa sairaan henkilön elämän laatua.



© 2000 BrightFocus Foundation

 BrightFocus®  
Foundation  
Cure in Mind. Cure in Sight.

Kuva 1: Amyloidi- $\beta$ -peptidin muodostamat amyloidiplakit ja hyperfosforyloituneen tauproteiiniin muodostamat neurofibrillaariset solmut terveissä (vasen) ja Alzheimeria sairastavissa (oikea) aivoissa (BrightFocus Foundation, 2015)

## 2 Alzheimerin tauti

Alzheimerin tauti on neurodegeneratiivinen sairaus, jonka pääpiirteistä tiedetään paljon, mutta jonka syntyperää ei vielä tunneta hyvin ja johon ei ole vielä löydetty parannusta. Vuosien saatossa ja tekniikan kehittyessä tieto ja sen tarkkuus ovat lisääntyneet. Jokainen tutkimus on askel lähemmäs parempaa ymmärrystä monimutkasiesta verkostosta, joka johtaa AT:n kehittymiseen.

### 2.1 Tutkimuksen kehitys

Alois Alzheimer löysi Alzheimerin taudin vuonna 1907 tutkiessaan 51-vuotiasta potilastaan, jonka muisti oli vakavasti heikentynyt. Potilas ei pystynyt kunnolla kirjoittamaan, nimeämään arkipäivän esineitä, ymmärtämään tiettyjä kysymyksiä tai tekemään jokapäiväisiä askareita. Potilaan kuoltua, ruumiin avauksessa Alzheimer löysi potilaan aivoista nyt Alzheimerin taudille tunnusomaisia amyloidiplakkeja ja NFT:itä, mutta ei itse vielä tunnustanut löytäneensä uutta sairautta. Kuitenkin jo 1910-luvun alussa Alzheimerin kuvausta taudista käytettiin potilaiden diagnosoimiseen lääketieteellisissä yhteisöissä maailmanlaajuisesti. (McGirr et al., 2020)

Tutkijat osoittivat vuonna 1968 kuinka AT-patologian aste aivoissa korreloi merkittävästi suorituskyvyn kanssa standardoiduissa kognitiivisissa testeissä vähän ennen kuolemaa, mikä ensikertaa todisti yhteyden AT:n kliinisten piirteiden ja Alzheimerin kuvailemien patologisten aivomuutosten välillä. Suuri muutos dementian tutkimuksessa tapahtui vuonna 1976, kun eräs tutkija, Robert Katzman, teki yhteenvedon tiedoista, jotka osoittivat, että seniili ja esiseniili AT olivat histopatologisesti identtisiä, ja ehdotti näiden tietojen perusteella, että AT oli neljäs yleisin kuolinsyy iäkkäillä. Tämä johti AT:n kliinisten diagnosointi kriteerien standardointiin vuonna 1984. (Bondi et al., 2017)

AT:n geneettisten riskien tunnistamisessa edistyi 1990- ja 2000-luvulla kun kolmessa erillisessä geenissä tunnistettiin mutaatiot, jotka osoittivat AT:n varhaisen muodon autosomaalisen dominoivan periytymismallin. 2010-luvulla tutkimuksissa on tutkittu suhdetta

AT:n eri biomarkkerien ja kognitiivisen heikkenemisen ja dementian kehittymisen välillä. Näistä tuloksista tutkijat kehittivät mallin, joka tuki jo 1990-luvulla kehitettyä amyloidihypoteesia. Malli ehdotti, että amyloidin esiasteproteiinin epänormaaliin prosessointiin liittyvä amyloidin kerääntyminen ohjaa epänormaalien taustolmujen muodostumista. Tämä vuorostaan johtaa solmuvälitteiseen hermosoluvaurioon ja hermoston rappeutumiseen, mikä edelleen aiheuttaa kognitiivista ja toiminnallista heikkenemistä. (Bondi et al., 2017)

## 2.2 Diagnosointi

Alzheimerin tauti on hiljalleen etenevä tauti ja oireiden ilmeneminen ja kehittyminen tapahtuu hiljalleen vuosien saatossa. Muistinmenetyks on yleensä AT-dementiaoireyhtymän varhaisin ja näkyvin oire. AT:hen liittyvien aikaisten oireiden, kuten muistinmenetyksen käyttäytymisen muutoksen, varhainen ja tarkka havaitseminen tuottaa haastetta AT:n hoitamiseen. Alkuperäiset vuoden 1984 diagnostiset kriteerit päivitettiin lievän kognitiivisen vajaatoiminnan ja AT:n aiheuttaman dementian eri vaiheiden diagnosoimiseksi vuonna 2011. Uudemmat kriteerit mahdollistavat nykyisten ja tulevien biomarkkereiden käytön rappeuttavien aivosairauksien diagnosoinnissa. (Weller & Budson, 2018)

AT:n tyypilliset biomarkkerit, amyloidiplakit ja NFT:t, ilmenevät potilaan aivoihin vuosia ennen ensimmäisten oireiden ilmentymistä. Niiden havaitseminen on siis mahdollista ennen varsinaisten oireiden ilmentymistä. Diagnosoimisen kannalta tärkeää biomarkkeritietoa voidaan kerätä kuvantamismenetelmillä, kuten magneettikuvauksesta ja positiivisesta emissiotomografiasta, jotka visualisoivat aivojen varhaisia rakenteellisia ja molekylaarisia muutoksia. Kuvauksissa käytettävät vasta-aineet sitoutuvat herkästi A $\beta$ :n muodostamiin plakkeihin ja visualisoivat ne. Biomarkkeridiagnosoinnissa voidaan myös käyttää nestebiomarkkereiden testausta, kuten aivo-selkäydinnestettä. Aivo-selkäydinnesteen biomarkkerit voivat suoraan heijastaa A $\beta$ :n ja aggregoituneen tauproteiinin läsnäoloa aivoissa. (Porsteinsson et al., 2021; Weller & Budson, 2018)

Alzheimerin taudin aikainen diagnosointi on tärkeää, sillä vaikka tautiin ei ole parannusta, taudin kehitystä voidaan hidastaa ja potilaan mahdollisia oireita lieventää, jos tauti havaitaan ajoissa. Biomarkkeripohjainen diagnosointi on kallista ja työlästä, eikä se siksi ole laajalti käytössä. Alzheimerin diagnosoimiseksi lääkärit suorittavat testejä, jotka testaavat potilaan muistia, ongelmanratkaisua, huomiota, laskemis- ja kielitaitoa. Näiden testien toistaminen 6–12 kuukauden välein auttaa määrittämään, kuinka henkilön muisti ja muut kognitiiviset toiminnot muuttuvat ajan myötä. Lisäksi lääkärit haastattelevat sekä potilasta että potilaan läheisiä potilaan yleisestä terveydestä ja kyvystä suoriutua jokapäiväisistä tehtävistä. Veri- ja virtsakokeet voivat myös auttaa poissulkemaan muita mahdollisia oireiden aiheuttajia. (NIH National Institute on Aging, 2021) Tulevaisuudessa muisti- ja kognitio testit tulevat olemaan vähemmän merkittäviä ja diagnosointi tulee perustumaan enemmän ja enemmän AT:n eri biomarkkereiden tunnistamiseen.

### **3 Amyloidi- $\beta$ peptidi**

Aloiz Alzheimer kuvaili kahta proteiinirakennetta muistiinpanoissaan ja toinen niistä oli Amyloidi- $\beta$ -peptidi, joka muodosti levymäisiä plakkeja potilaan aivoihin. Amyloidi- $\beta$  on ehkä tutkitumpi ja tunnetumpi AT:n kahdesta pää proteiinista, mutta siinä on silti vielä paljon tutkittavaa.

#### **3.1 Rakenne ja toiminta**

Amyloidi- $\beta$  peptidi on itse asiassa amyloidiprekursoriproteiinin (APP) toiminnallisesti aktiivinen N-terminaali, joka leikataan irti  $\beta$ - ja  $\gamma$ -sekretaasin toimesta. APP on kromosomin 21 koodaama tyyppin I kalvon läpäisevä glykoproteiini. Amyloidi- $\beta$  leikataan irti prekursoriproteiinista epäspesifisesti 39.–43. aminohapon kohdalta, joten sen tarkka rakenne vaihtelee muutamalla aminohapolla, mutta leikkaus 40. tai 42. aminohapon kohdalla on yleisin. Leikkauduttuaan irti APP:stä, A $\beta$ :n täytyy laskostua, jotta se saavuttaisi stabiilin toiminnallisen muotonsa. A $\beta$ -peptidi koostuu kahdesta alfakierrakerenteestä, ensimmäinen aminohappojen 8 ja 25 välillä ja toinen aminohappojen 28 ja 38 välissä. Jälkimmäinen kierrakerenne vastaa APP:n transmembraanialuetta ja sisältää siten useita pieniä ja

hydrofobisia aminohappoja. Kierrakenteet yhdistyvät kahden aminohapon pituisella mutkalla. Aminohapot His13 ja His14 toimivat kuparia sitovana domeenina ja aminohapot 12–23 toimivat itsetunnistusalueena, mikä mahdollistaa dimeerien ja oligomeerien muodostumisen. Tämä alue toimii myös sitomispaikkana muille molekyyleille kuten kolesterolille ja apolipoproteiini E:lle. (Olney et al., 2019)

APP:ta tuotetaan suuria määriä hermosoluissa ja se hajotetaan myös erittäin nopeasti. APP-proteolyysille on olemassa useita vaihtoehtoisia reittejä, joista vain osa johtaa A $\beta$ :n muodostumiseen. Synteesin ja muokkauksen jälkeen golgissa, APP voidaan kuljettaa klatrinivessikkelivälitteisesti solun pinnalle tai suoraan endosomaalisiin soluelimiin hajotettavaksi. Solun pinnalla APP voidaan proteolysoida suoraan  $\alpha$ -sekretaasilla ja  $\gamma$ -sekretaasilla, tai se voidaan siirtää uudelleen klatrinivessikkeleihin ja kuljettaa endosomaaliseen rakkulaan, joka sisältää  $\beta$ - ja  $\gamma$ -sekretaasia. Vain jälkimmäinen reitti johtaa A $\beta$ :n tuotantoon, joka joko eritetään solunulkoiseen tilaan vesikelien kierrätyksen jälkeen tai hajotetaan lysosomissa.  $\beta$ -sekretaasiaktiivisuuden uskotaan olevan nopeutta rajoittava vaihe APP:n metaboliassa, ja se prosessoi ~10 % solun APP:sta, kun taas loput ~90 % hajotetaan  $\alpha$ -sekretaasi eitillä, joten A $\beta$  ei ole yleinen APP:n hajoamistuote. (Murphy & Levine, 2010; O'brien & Wong, 2011)

APP:n tai A $\beta$ :n tarkkaa toimintaa ei vielä tunneta, mutta on havaittu, että APP:n ylituotannolla on positiivinen vaikutus solujen terveyteen ja kasvuun. APP:n uskotaan olevan transkription säätelijä ja sen uskotaan osallistuvan synapsien muodostumiseen ja korjaukseen. A $\beta$ :lla itsellään on oksidatiivisia ominaisuuksia ja sillä on tärkeä rooli synaptisessa fysiologiassa, säätelämällä synapsista plastisiteettiä ja synapsisten vesikkeleiden vapautumista. (O'brien & Wong, 2011)

### **3.2 Patologisuus ja osuus Alzheimerissa**

A $\beta$  vaikuttaa hermosoluihin ja synapseihin patologistesti monella eri tavalla, jotka kaikki lopulta edistävät AT:n kehittymistä. A $\beta$ :n kupari-ionit aiheuttavat oksidatiivista stressiä, väärinlaskostuneet A $\beta$ -molekyylit fibrillisoituvat plakeiksi ja taun fosforylointi lisääntyy. A $\beta$ -polymeerejä on kaksi päätyyppiä, joilla on suora rooli plakkien muodostumisessa ja



hermotoksisuuden indusoinnissa: A $\beta$ 40 ja A $\beta$ 42. A $\beta$ 40 tuotetaan enemmän ja se on vähemmän hermotoksinen kuin A $\beta$ 42, joka on erittäin liukenematon, hermotoksinen, aggregaatioalttiimpi ja toimii A $\beta$ -kokoonpanon myrkyllisenä rakennusosana. A $\beta$ 40/A $\beta$ 42-aggregaatio johtaa muutoksiin ionikanavissa, muuttuneeseen kalsiumtasapainoon, lisääntyneeseen mitokondrioiden oksidatiiviseen stressiin ja heikentyneeseen energian aineenvaihduntaan ja glukoosisäätelyyn, mikä heikentää hermosolujen terveyttä ja lopulta hermosolujen kuolemaa. (Tiwari et al., 2019)

### ***3.2.1 Kertyminen aivoihin***

Useat tutkimukset osoittavat, että AT:n kehitys riippuu A $\beta$ -peptidin toksisuudesta, eikä APP-toiminnan menetyksestä. A $\beta$ :aa tuotetaan ja hajotetaan aivoissa jatkuvasti syntymästä asti, eikä se itsessään ole aivojen toiminnalle vaarallinen proteiini, mutta se on herkkä aggregaatiolle ja mutaatioille, ja näiden muotojen kertyminen hermosolujen välitilassa voi olla haitallista hermosolujen normaalille toiminnalle. A $\beta$  kertyy aivoihin, kun sen tuotanto APP:stä lisääntyy tai sen hajotus hidastuu tai estyy. A $\beta$ :n tuotannon lisääntyminen liittyy yleensä APP-geenin mutaatioon kromosomissa 21. Neprilysiinin (NEP) ja insuliinia hajottavan entsyymin, insulysiini (IDE), uskotaan olevan vastuussa suurimmasta osasta A $\beta$ :n hajoamisesta. Neprilysiini on solukalvoon sitoutunut entsyymi, joka on vastuussa useiden peptidien solunulkoisesta hajoamisesta, kun taas IDE on aktiivinen sekä solunsisäisesti että ekstrasellulaarisesti. IDE:llä on noin 20-kertainen affiniteetti insuliiniin verrattuna A $\beta$ :aan, mutta se hydrolysoi substraattejaan insuliinia paljon hitaammin. Täten insuliini toimii tehokkaana A $\beta$ :n pilkkoutumisen inhibiittorina, mikä voi muodostaa perustan tyypin II diabeteksen ja AT:n väliselle yhteydelle. NEP ja IDE vähenevät normaalissa ikääntymisessä ja AT:sta kärsivillä aivoalueilla, ja täten A $\beta$ :aa jää iän myötä enemmän ja enemmän hajottamatta ja se kertyy hermosolujen välitilaan. A $\beta$ :aa kuljetetaan veriaivoesteen yli verenkieroon, pois aivoista, ja häiriöt näissä mekanismeissa lisäävät suuresti A $\beta$ :n kertymistä. (Murphy & Levine, 2010)

### **3.2.2 Oksidatiivinen stressi**

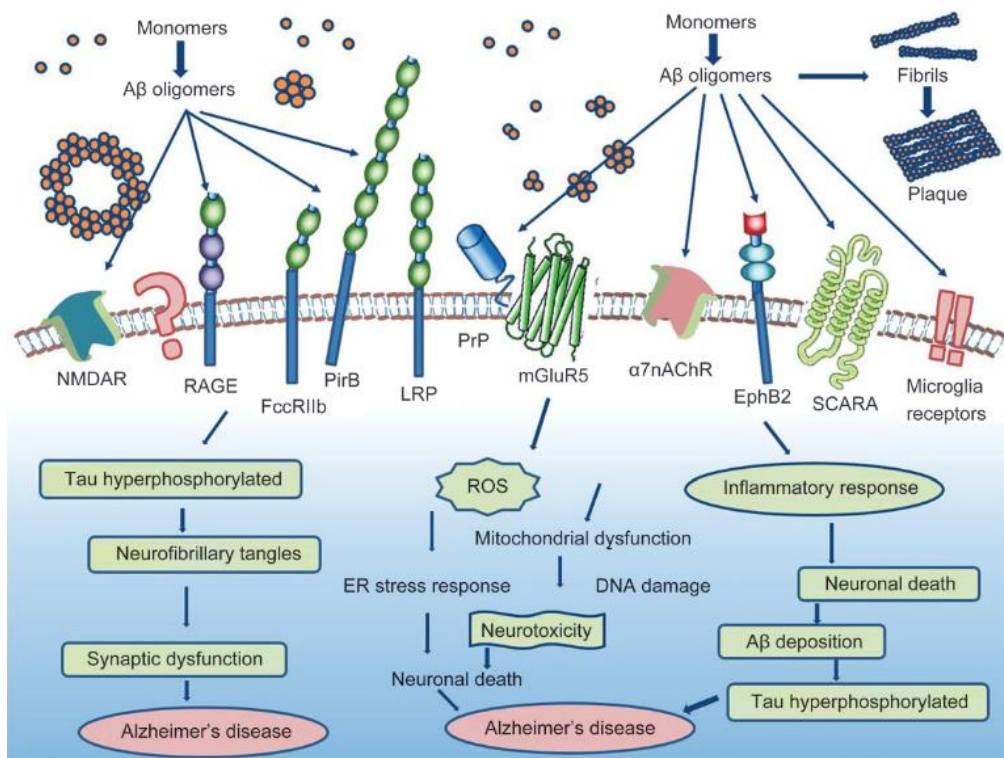
Useat tutkimukset viittaavat siihen, että oksidatiivisella ja nitrosatiivisella stressillä on keskeinen rooli AT:n patogeneesissä. A $\beta$ :aan sitoutuneet kupari-ionit ja aggregoituneeseen A $\beta$ :aan sitoutuneet kupari-, sinkki- ja rautaionit kykenevät hapetusreaktioihin ja voivat muodostaa hyvin reaktiivisia välituotteita, kuten OH $^-$  ja H $_2$ O $_2$ , jotka kykenevät haitallisesti hapettamaan niin lipidejä, proteiineja kuin nukleiinihappoja hippokampusissa ja parietaalikorteksissa eli aivoalueilla, joihin AT vaikuttaa eniten. Nämä reaktiiviset välituotteet voivat vahingoittaa sekä RNA:ta että DNA:ta, mikä ilmenee mutaatioina ja toiminallisina häiriöinä, jotka voivat lopulta johtaa solukuolemaan. Myös A $\beta$  itse voi vaurioitua näiden reaktiivisten välituotteiden tuotannon aikana, mikä vaikuttaa A $\beta$ :n aggregaatioon, happiradikaali-tuotantoon ja solumyrkyllisyyteen. Oksidatiivinen stressi aiheuttaa siis muutoksia A $\beta$ :n rakenteessa, mikä voi lisätä A $\beta$ :n väärin laskostumista. AT-potilaiden aivoissa on havaittu myös useita glukoosiaineenvaihdunnan ja ATP-synteesin proteiineja, jotka ovat inaktivoituneet hapettumisen seurauksena, mikä vaikuttaa suoraan solun energia-aineenvaihduntaan. Edistyneissä AT:n vaiheissa myös ATP-syntaasin aktiivisuuden on havaittu vähenevän AT-aivoissa. Oksidatiivinen stressi siis häiritsee solun normaalia energia-aineenvaihduntaa. (Cheignon et al., 2018)

### **3.2.3 Fibrillit ja oligomeerit**

Kun A $\beta$  aggregoituu, se laskostuu väärin ja  $\beta$ -levy rakenteet lisääntyvät sen rakenteessa. Nämä aggregoituneet muodot lisäävät toisten A $\beta$ -molekyylien aggregoitumista ja väärinlaskostunutta A $\beta$ -muotoa kertyy hermosolujen ympärille. Nämä väärin laskostuneet proteiinit tarttuvat toisiinsa, kasautuvat yhteen ja muodostavat oligomeereja, jotka sulautuessaan yhteen muodostavat plakeille tyypillisiä amyloidifibrillejä. Amyloidifibrillit muodostuvat yhdensuuntaisten ja ristikkäisten A $\beta$ :n  $\beta$ -levyrakenteiden jatkumosta. Amideja sisältävät sivuketjut (glutamiini ja asparagiini) muodostavat vetysidoksia identtisiin tähteisiin ylä- ja alapuolella olevissa säikeissä, mikä luo rinnakkaisia vetysidosryhmiä, jotka kulkevat pitkin fibrillin akselia. Kaikkien näiden kohdistettujen vetysidosten sähköstaattiset vuorovaikutukset polarisoivat toisiaan. Tällaisten interdigitoitujen beetalevyjen stabiilius selittää amyloidifibrillien pysyvyyden. On todennäköistä, että fibrillien muodostuminen on

keskittynyt solunulkoiseen matriisiin tai solupinnoille, sillä fibrillin kasvu tarvitsee aloituspisteen. Fibrillit kasvavat muodostaen säiemäisen rakenteen, joka yhdistyy muihin samankaltaisiin fibrilleihin ja muodostaa plakkeja. Fibrillien kasvu AT-aivoissa olevissa fibrilleissä on lineaarisesti riippuvainen A $\beta$ -monomeerikonsentraatiosta ja on erittäin spesifinen amyloidin muodolle, sillä 42. aminohapon muoto on herkempi sekä oligomerisoinnille että fibrillisaatiolle. (Eisenberg & Jucker, 2012; Murphy & Levine, 2010)

Amyloidiplakkien ja synapsien ja hermosolujen menetyksen välillä ei ole löydetty suoraa yhteyttä, mutta amyloidiplakit voivat estää synapsien toimintaa. Amyloidifibrillit ovat suuria, liukenemattomia ja kerääntyvät amyloidiplakeiksi muodostaen histologisia vaurioita, jotka ovat tyypillisiä Alzheimerin taudille, kun taas A $\beta$ -oligomeerit ovat liukoisia ja voivat levitä kaikkialle aivoihin. Oligomeerien ja fibrillien välinen suhde on vielä selvittämättä. Rakenteeltaan ne näyttävät olevan samankaltaisia, sillä ne molemmat näyttävät olevan pidennettyjä tai beetalevyrakenteita ja molemmissa on yhtä paljon pääketjun vetysidoksia, mutta oligomeeri on lyhyempi ja sen ulkomuoto vaihtelee. A $\beta$ -oligomeerien sitoutumisen useisiin reseptoreihin on ehdotettu olevan sen hermotoksisuuden syy. A $\beta$ -oligomeerit aiheuttavat mitokondrioiden toimintahäiriöitä ja oksidatiivista stressiä AT-hermosoluissa, mikä johtaa massiiviseen kalsiumin sisään virtaukseen ja myrkyllisyyteen neuroneissa. Lisäksi liukoinen ja oligomeerinen A $\beta$ :n sitoutuu useisiin reseptoreihin, mukaan lukien lipideihin, proteoglykaaneihin ja proteiineihin. Nämä reseptorit aiheuttavat monia eri signaaleja, jotka aiheuttavat muun muassa kalsiumin säätelyhäiriöitä, synapsien toimintahäiriöitä, A $\beta$ :n lisätuotantoa, tauproteiinin hyperforforylointia ja hermosolujen kuolemaa. (Kuva 2) (Chen et al., 2017)



Kuva 2: Amyloidi- $\beta$  peptidin aggregoituminen oligomeereiksi ja sen seuraamukset (Chen et al., 2017)

### 3.2.4 Vaikutus Tauproteiiniin

Tauproteiini hyperfosforyloituu vasteena  $A\beta$ -aggregaation välittämille kinaasi- ja fosfaasiaktiivisuuden muutoksille. Taun fosforylaatiota säätelevät kinaasit, kuten glykogeenisyntaasikinaasi-3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) ja sykliiniriippuvainen kinaasi-5 (CDK5), aktivoituvat runsaan, liukoisin  $A\beta$  toimesta. Kun tau joutuu kosketukseen aktivoitujen kinaasien kanssa, se voi hyperfosforyloitua. Taun hyperfosforylaatio johtaa sen oligomeroitumiseen ja toimintakyvyn menettämiseen. Taun tukemat mikrotubulukset hajoavat ja hyperfosforyloituneet taumolekyylit muuttuvat suuriksi filamenttisiksi paloiksi, jotka aggregoituvat edelleen NFT:ksi. Lisäksi liukoinen  $A\beta$  voi myös kontrolloida Taun pilkkoutumista, jolla on ratkaisevia vaikutuksia NFT:den syntymiselle.  $A\beta$ -oligomeerien on havaittu estävän mitokondrioiden kuljetusta mikrotubuluksia pitkin, lisäävän dendriittisten mikrotubulusten katkeamiseen ja vaikuttavan hermosolujen ektooppisen solusyklin palautumisen, mikä johtaa AT:n massiiviseen neuronien kuolemaan. Koska mikrotubulukset ovat välttämättömiä esisynapsisten komponenttien tehokkaalle kuljettamiselle

aksonipäätteisiin ja postsynapsisten komponenttien tehokkaaseen kuljettamiseen dendriittisiin piikkeihin, A $\beta$ :n aiheuttamat tauriippuaiset vaikutukset mikrotubuluksiin ovat merkittäviä uhkia synapsiselle toiminnalle. (Tiwari et al., 2019)

## 4 Tauproteiini

AT:n toinen pääproteiini, tau, oli pitkään vähemmän tunnettu ja tutkittu kuin A $\beta$ . Väärin laskostuneen ja epänormaalin muotoisen taun muodostamat NFT:t olivat toinen Alzheimerin kuvailema AT:n tunnusmerkki.

### 4.1 Rakenne ja toiminta

Taulla on luonnollisesti laskostumaton proteiinirakenne, mikä edistää sen joustavuutta ja kykyä stabiloida toiminnallisia mikrotubuluksia. Taulla on 352–441 aminohappoa pitkä primäärirakenne, jonka pituus riippuu eksonien vaihtoehtoisesta silmukoinnista. Erityisesti sen primäärirakenne on erittäin hydrofiilinen verrattuna muihin sytosolisiin proteiineihin. Taulla on tilapäinen sekundaarinen rakenne, joka koostuu  $\alpha$ -kierteistä,  $\beta$ -laskostetuista levyistä ja poly-proliinikierteestä. Sillä on pääasiassa hapan N-terminaalinen alue, proliinirikas keskialue ja suhteellisen neutraali C-terminaalinen alue. Proliinirikas domeeni sijaitsee taun keskeisessä osassa tähteissä 151–243. Tämä osa edustaa proteiinin osaa, joka toimii vuorovaikutuspaikkana muille proteiineille, erityisesti kinaaseille, sekä DNA:lle ja RNA:lle. (Mandelkow & Mandelkow, 2012) Tau ei muistuta tavallista globulaarista proteiinia ja sillä on denaturoidun, laskostumattoman proteiinin ominaisuuksia. Se voi myös olla vuorovaikutuksessa muiden tauproteiinien kanssa muodostaen aggregaatioita. Tau on erittäin liukeneva ja luonnostaan epäjärjestynyt proteiini, jota esiintyy kuudessa muodossa ihmisen keskushermostossa. Eri tau-muodot eroavat toisistaan kolmen vaihtoehtoisesti silmukoidun eksonin sisällöstä. Taugeenissä on 16 eksonia, mutta vain eksonien 2, 3 ja 10 vaihtoehtoinen silmukointi on vastuussa taun kuudesta eri muodosta. Nämä muodot eroavat toisistaan C-terminaalialueen sisällä olevasta 3:sta tai 4:stä tubuliinia sitovasta domeenista. (Harel et al., 2022)

Tau esiintyy hermosoluissa ja gliasoluissa. Tau on pääasiassa aksonaalinen proteiini hermosoluissa, mutta sitä löytyy myös tumasta, mitokondrioista, dendriiteistä, synapseista ja plasmakalvosta. (Brunello et al., 2020) Tau sitoutuu mikrotubuluksiin ja auttaa niiden kokoamisessa ja stabiloinnissa sekä aksonaalisessa kuljetuksessa. Taun sitoutuminen mikrotubuluksiin on toistodomeenin välittämää, ja se edellyttää sekä N- että C-terminaalien viereisten proliinipitoisten domeenien läsnäoloa, jotka kohdistavat taun oikein mikrotubuluksen pintaan. Taun mikrotubulusvuorovaikutusdomeeni sijaitsee proteiinin C-terminaalisessa puolikkaassa, kun taas N-terminaalinen puolisko työntyy poispäin mikrotubuluksen pinnasta. Sen toimintoja ei ole tarkasti määritelty, mutta sen arvellaan toimivan väliaineena tai olevan vuorovaikutuksessa muiden proteiinien, esimerkiksi signaalimolekyylien, kuten kinaasien, fosfataasien, lämpösokkiproteiinien ja muiden solun tukirankaelementtien kanssa. (Schneider & Mandelkow, 2008)

Taun sitoutumista mikrotubuluksiin säätelevät translaation jälkeiset modifikaatiot, enimmäkseen fosforylaatio ja O-glykosylaatio. Taun aminohapposekvenssissä on arviolta noin 85 oletettua fosforylaatiokohtaa, joista yli 50 on havaittu olevan oikeasti fosforyloitu taussa. Fosforylaatiokohtien jakautuminen taun sekvenssissä on epäsymmetrinen siten, että suurin osa modifioimattomista kohdista sijaitsee happamassa N-terminaalisessa puoliskossa, kun taas emäksinen C-terminaalinen puolisko sisältää suurimman osan havaituista fosforyloiduista kohdista. Fosfaattiryhmän lisääminen muuttaa proteiinin nettovarausta negatiivisemmaksi, ja fosforylaatiokohtien ja muiden translaation jälkeisten modifikaatioiden kertyminen taun C-terminaaliseen puoliskoon aiheuttaa suuria paikallisia varausvaikutuksia, jotka voivat muuttaa koko molekyylin vuorovaikutuksia ja taun konformaatiota. (Wegmann et al., 2021) O-glykosylaatio sisältää O-kytketyn N-asetyyli-glukosamiinin lisäämisen seriiniin tai treoniiniin proliinirikkaan domeenin vieressä. Tätä modifikaatiota ei vielä täysin ymmärretä eikä sen vaikutuksia tauhun tunneta vielä tarkkaan, mutta se voi olla osallisena vuorovaikutuksessa tubuliinin kanssa ja tauproteiinien hajoamisessa (Buée et al., 2000)

## 4.2 Patologisuus ja osuus Alzheimerissa

Taun patologisuus on ollut pitkään väittelyn kohteena, sillä pitkään luultiin, että A $\beta$  on AT:n pääpatologisuuden aiheuttaja, jonka aggregoitumista tau edistää, mutta kun todisteita taun patologisuudesta on tutkimusten myötä ilmentynyt, ajattelumalli on muuttunut.

### 4.2.1 Aggregaation isoformit

Taun kyky aggregoitua on koodattu taun omaan sekvenssiin. Erityisesti kaksi heksapeptidiä, jotka ovat kuuden aminohappotähteen jaksoja ja jotka ovat läsnä mikrotubuluksia sitovissa toistodomeeneissa, ovat kriittisiä taun aggregaation ja patologisten filamenttien muodostumisen kannalta. Yksi heksapeptideistä on läsnä kaikkien tauisoformien kolmannessa toistodomeenissa, kun taas toinen, joka sijaitsee toisen, vaihtoehtoisen eksonin koodaamassa toistodomeenissa, on läsnä vain 4R-isoformeissa, joissa on expessoitu kaikki 4R-toistodomeiinia. Tämä ylimääräinen heksapeptidi selittää osittain 4R-isoformien korkeamman taipumuksen aggregoitua verrattuna 3R-isoformeihin. Toistodomeenien aiheuttamat paikalliset muutokset rakenteiden altistamisen kautta voivat määrittää terveen taunomeerin muuttumisen patologisesti aggregoituneeksi muodoksi. (Brunello et al., 2020)

### 4.2.2 Hyperfosforylointi

Terveissä ja normaaleissa aivoissa taun fosforylaatiotaso on alhainen. Vaikka taussa on jopa 85:stä mahdollisesta fosforylointikohdasta vain noin 2 moolia fosfaattia per mooli proteiinia, on yhtäaikaaisesti fosforyloitu ja fosforylointi on tarkoin säädeltyä, sillä fosforylaatio säätelee taun vuorovaikutusta mikrotubulusten kanssa ja vaikuttaa suoraan sen rooliin aksonaalissa kuljetuksessa. Alzheimerin taudissa aivojen taussa on 9–10 fosforyloitua kohtaa per mooli proteiinia, eli tau on hyperfosforyloitunut. (Benítez et al., 2021) Taun aktiivisuuden säätelyyn osallistuvat useat kinaasit, jotka fosforyloivat tauproteiinia erityisesti C-terminaalien fosforylaatiokohdissa. Patologisissa olosuhteissa useat fosforyloivat kinaasit, kuten GSK3 $\beta$  ja CDK5, osallistuvat taun hyperfosforylaatioon. (Wegmann et al., 2021) Epänormaali, hyperfosforyloitu tau on vastuussa mikrotubulusten muodostumisen estämisestä ja sytosolisen

taun konsentraation kasvusta. Lisäksi hyperfosforyloitu tau sitoutuu normaaliin tauhun mikrotubuluksen sijasta, mikä johtaa tauoligomeerien muodostumiseen. (Brunello et al., 2020)

Myös O-sidottu  $\beta$ -N-asetyyli-glukosamiini (O-GlcNAc) modifioi tautia voimakkaasti ja viisi O-GlcNAc-kiinnityskohtaa on kartoitettu taun sekvenssistä tähän mennessä, joista keskimäärin neljä on muokattu toimivassa tauproteiinissa. Aivojen glukoosiaineenvaihdunnan heikkeneminen johtaa O-GlcNA-sylylaation estymiseen, mikä voi suoraan edistää tauvälitteistä hermoston rappeutumista edistämällä tau-oligomerisaatiota ja hyperfosforylaation indusointia. (Iqbal et al., 2013)

#### ***4.2.3 Oligomerisaatio, Fibrillisaatio ja NFT:t***

Taun fibrillisaatioon on kaksi esivaatimusta. Taun mikrotubuluksiin sitoutuminen on estettävä, jotta tau voi kerääntyä solunsisäisesti liukenemattomassa muodossa. Lisäksi taumolekyylien täytyy liittyä toisiinsa mikrotubuluksia sitovien toistoalueidensa kautta muodostaakseen filamentin. Hyperfosforylaatio edistää molempia näistä vaiheista ja stabiloi muodostuvia filamentteja. (Kuret et al., 2005)

Taun dimerisaatio alkaa nukleatiokeskuksen muodostamisella, jossa taudimeerejä ja -monomeerejä voidaan värvätä muodostamaan lopulta oligomeereja. Oligomeerit asettuvat järjestäytyneempään  $\beta$ -levyrakenteeseen ja muodostavat lopulta pitkiä parillisia kierteisiä filamentteja, fibrillejä, jotka yhdyttyään toisiinsa muodostavat NFT:itä. NFT:den muodostumisessa taun kysteiinitähteillä on hyvin tärkeä rooli, sillä ne muodostavat disulfidisiltoja taun dimerisaation aikana ja taufibrillien muodostuksessa stabiloiden syntyvää rakentta. On myös mahdollista, että taun fibrillisaatio hyötyy negatiivisesti varautuneiden nukleattorien, kuten anionisten lipidien, läsnäolosta. Täten anioniset kalvot, jotka sijaitsevat mm. solukalvon sisemmässä kerroksessa, voivat värvätä taun kalvolle ja nukleoida taun fibrillisaatiota. (Brunello et al., 2020) Tau-oligomeerit muodostuvat hyperfosforyloidusta ja ei-hyperfosforyloidusta tausta ja ovat täten hetero-oligomeerejä. Taun oligomerisoituminen on ainutlaatuista, sillä sen aiheuttaa yksinomaan epänormaali taun hyperfosforylaatio ja taun defosforyloitua se palaa normaaliksi. (Iqbal et al., 2013)



Huolimatta asemastaan AT:n tunnusmerkkeinä, NFT:t eivät välttämättä ole tärkein patologinen aggregaatti, joka johtaa itse tautiin. Itse asiassa intraneuraaliset NFT:t eivät välttämättä vaikuta postsynaptiseen toimintaan tai signaalointikaskadeihin, eikä niiden läsnäolo ole välttämätöntä hermosolujen menetyksen kannalta, kun taas tauoligomeerit, NFT:n rakennuspalikat, ovat todennäköisesti vastuussa AT:n alkamisesta. Hyperfosforyloituneet taumolekyylit irtoavat mikrotubuluksista, sitoutuvat toisiinsa muodostaen tauoligomeerejä, jotka sitovat edelleen toisia taumomeerejä ja muodostavat lopulta fibrillejä ja NFT:itä ja vaikuttavat mikrotubulusten stabiilisuuteen. (Kuljiš et al., 2017) Täten NFT:iden muodostuminen estää hermosolujen kuljetusjärjestelmää toimimasta oikein, mikä aiheuttaa ongelmia solun sisällä ja vahingoittaa hermosolujen välistä synapsista kommunikaatiota ja tehostavat täten hermosolujen vaurioitumista ja hermoston rappeutumista. (National Institute on Aging, n.d.)

## **5 Mahdolliset hoitomenetelmät**

Vaikka Alzheimerin tautiin ei ole löytynyt varsinaista parannusta, monia lääkkeitä oireiden helpottamiseksi ja taudin etenemisen hidastamiseksi on kehitetty. AT on hyvin yleinen sairaus ja se on suuri kiinnostuksen kohde tutkimuksille ja useita uusia lääkkeitä ollaan kehittämässä tälläkin hetkellä. Tällä hetkellä Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA on kuitenkin hyväksynyt vain kuusi lääkettä AT:n hoitoon.

### **5.1 Hoitomenetelmät**

AT on monimutkainen tauti, jonka kehitykseen vaikuttaa monta eri tekijää ja täten AT:n hoitoon ei ole yhtä menetelmää, joka toimisi aina ja kaikille ja niinpä Alzheimerin hoitoa tutkitaan monen eri reaktiotien kautta. Uusia mahdollisia hoitokohteita löytyy jatkuvasti, kun perustieto AT:n ydinproteiineista ja niiden mekanismeista lisääntyy.

### **5.1.1 Asetyylikoliiniesteraasi**

Asetyylikoliiniesteraasi (AChE) on tärkeä koliini välitteiseen hermovälitykseen osallistuva entsyymi, joka katalysoi asetyylikoliinin (ACh) hydrolyysiä. AChE:n toiminnot ovat monipuolisia ja niihin kuuluu mm. osallistuminen tulehdukseen, solujen apoptoosiin, morfogeneesiin ja adheesiotoimintoihin sekä osallistumiseen oksidatiiviseen stressiin. (Sharma, 2019)

Neurodegeneratiivisten sairauksien, kuten AT:n, aikana esiintyy AChE:n välittämää tulehdusta, soluapoptoosia, lisääntynyttä oksidatiivista stressiä ja se osallistuu A $\beta$ :n kerääntymiseen. Preseliini-1 on AChE:stä riippuvainen  $\gamma$ -sekretaasin komponentti, jota tarvitaan APP:n protolyysissä ja täten A $\beta$ :n muodostumisessa. AChE reagoi myös suoraan A $\beta$ :n kanssa muodostaen A $\beta$ -AChE-kompleksin, joka lisää A $\beta$ :n fibrillisaatiota ja on täten neurotoksisempi kuin A $\beta$ -aggregaatit yksinään. On myös osoitettu, että fosforyloidun taun yli-ilmentyminen lisää AChE-aktiivisuutta aivoissa. AChE:n yliaktiivisuus johtaa ACh-pitoisuuden laskuun, mikä puolestaan aiheuttaa koliinivälitteinen hermovälitysjärjestelmän rappeutumista ja hermovälityksestä riippuvaiset signaaliteiden aktivoinnin vähenemistä. AT:ssä koliinivälitteinen hermovälitysjärjestelmä on häiriintynyt ja on yleisesti oletettu, että koliinivälitteistä hermovälitystoimintaa voidaan parantaa AChE-estäjillä tai nikotiini- tai muskariinireseptorin agonisteilla. Molempia näitä menetelmiä käytetään AT-potilaiden hoidossa. AChE-inhibiittoreiden käyttö voi parantaa AD-potilaan elämänlaatua, mutta hoito vaikuttaa vain oireisiin eikä estä taudin etenemistä. (Walczak-Nowicka & Herbet, 2021)

### **5.1.2 N-metyyli-D-aspartaatti-reseptori**

N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA) reseptorit ovat ionotrooppisten glutamaattireseptoreiden alaryhmä, jotka aktivoituvat tietyn ligandin ohjaamina. NMDA-reseptoreiden jännitteestä riippuvainen aktivaatio Mg<sup>2+</sup>-ionien poistamisen kautta, korkea Ca<sup>2+</sup>-läpäisevyys ja suhteellisen hidas ligandiporttien kinetiikka tekevät niistä elintärkeitä hermoston synapsisen toiminnan ja plastisuuden kannalta sekä hermosolujen selviytymisreitin aktivoinnissa.

Lepojännitteessä  $Mg^{2+}$  estää NMDA-reseptorin avautumisen, mutta depolarisaatio poistaa NMDA-kanavan  $Mg^{2+}$ -salpauksen ja mahdollistaa  $Ca^{2+}$ -ionien sisään virtauksen ja signaalireitin aktivoinnin. Jopa pieni postsynapsisen kalvon depolarisaatio tai muu  $Mg^{2+}$ -salpausta poistava tekijä voi aktivoida NMDA-reseptoria lievästi mutta pitkäaikaisesti, mikä aiheuttaa pitkittyneen  $Ca^{2+}$ -virtauksen postsynapsiseen neuronisiin. Tällainen  $Ca^{2+}$ -signaloinnin jatkuva, patologinen taso johtaa asteittaiseen synapsisen toiminnan menettämiseen, hermosolujen kuolemaan ja neurodegeneraatioon, kuten AT:ssä. Näin ollen NMDA-reseptorit ovat tärkeitä solujen eloonjäämiselle ja NMDA-reseptorien signaloinnin taso on säilytettävä oikealla tasolla, jotta se riittää edistämään hermosolujen eloonjäämistä, mutta ei ole tarpeeksi korkea aiheuttamaan neurodegeneraatiota. Jotta mahdollinen hoito olisi kliinisesti hyväksyttävä, sen on siis estettävä NMDA-reseptorin liiallinen aktivoituminen mutta silti jätettävä normaali toiminta suhteellisen ehjäksi sivuvaikutusten välttämiseksi. Eräs tällainen lääketyyppi on uncompetitive-tyyppinen antagonisti, joka vaatii reseptorin aktivoinnin ennen kuin se voi sitoutua erilliseen sitoutumiskohtaan ja sulkea kanavan. Tämä vaikutusmekanismi tuottaa lääkkeen, joka estää NMDAR-kanavia ensisijaisesti vain silloin, kun se on liian avoin, ja estää näin liiallisen kalsiumin virtauksen solun sisällä. (Wang & Reddy, 2017)

### **5.1.3 Amyloidi- $\beta$ menetelmät**

Kolmas hoitomenetelmä perustuu  $A\beta$ -plakkien syntymisen estämiseen estämällä oligomerisaatio pienimolekyylisillä inhibiittoreilla, oligomeerien neutralointiin immunoterapialla,  $A\beta$ :a hajottavien entsyymien ylituotantoon  $A\beta$ -oligomeeritasojen säätelemiseksi, katalyyttisiin  $A\beta$ -vasta-aineisiin spesifisten aggregaattien hydrolysoimiseksi tai  $\beta$ -levyrakenteen katkaisemiseen jo olemassa olevien  $\beta$ -levyrakenteiden poistamiseksi. Pienimolekyyliset inhibiittorit,  $A\beta$ :a luovien entsyymien inhibio, immunoterapia, antiaggregaattitekijät ja  $\beta$ -levyrakenteen katkaisijat ovat kaikki tuottaneet lupaavia tuloksia, mutta harva on edennyt kliinisiin tutkimusvaiheisiin. (Chen et al., 2017)

Kenties kehittynein  $A\beta$ -menetelmistä on immunoterapia, joka sisältää aktiiviset rokotteet ja passiivisen immunisaation eksogeenisilla vasta-aineilla. Rokotteiden hyöty piilee niiden pitkäaikaisessa vasta-aineiden tuotannossa lyhytaikaisesta lääkkeiden antamisesta rajoitetuin kustannuksin. Sitä vastoin rokotteen aiheuttama immuunivaste voi olla epäjohdonmukainen tai puuttua ja myös haittavaikutukset voivat olla pitkäaikaisia. Passiivisen immunisaation etu

on se, että se varmistaa tasaiset vasta-ainekonsentraatiot ja mahdollistaa haittatapahtumien hallinnan lopettamalla hoidon. Viimeisten noin 20 vuoden aikana useita monoklonaalisia vasta-aineita on suunniteltu sitomaan ja poistamaan A $\beta$ :a, ja jotkin ovat edenneet pitkälle ihmiskokeissa, mutta vain yksi on hyväksytty terapeuttiseen käyttöön. (van Dyck, 2018)

#### **5.1.4 Tau menetelmät**

Taun aggregaattien muodostumisen estämiseksi on teoriassa monta reittiä. Taun translaation jälkeiset modifikaatiot, kuten hyperfosforyloinnin, asetylaation ja N-glykosylaation esto tai O-glykosylaation lisääminen, proteolyysin lisääminen, oligomerisaation esto ja mikrotubulusten stabilointi ovat kaikki tauaggregaatioon perustuvan lääkekehityksen kiinnostuksen keskiössä. (Congdon & Sigurdsson, 2018)

Tautia fosforyloivien kiinasien inhibiitio on tuottanut lupaavia tuloksia AT:n hoidossa, mutta mikään inhibiittori ei ole vielä selvinnyt pitkälle kliinisissä kokeissa ja lisäksi näiden kiinaasien ja AT:n välillä on vielä paljon tutkittavaa. Taun defosforylaatiota ei ole vielä tutkittu farmalogisessa mielessä, mutta se vaikuttaa lupaavalta tutkimuksen kohteelta AT:n hoidon kannalta, sillä jo hoitokäyttöön hyväksytyn N-metyyli-D-aspartaatti-reseptori antagonistin on havaittu estävän defosforylaation inhibiitiota sivuvaikutuksena. Tau aggregaattien kertymisen estäminen pienimolekyylisten estäjien toimesta voisi olla lupaava strategia tauaggregaattien hoidossa. Useita yhdisteitä, jotka kykenevät estämään taun aggregaation tai poistamaan jo aggregoituneita taufilamenteja, on kehitetty, mutta yksikään ei ole vielä edennyt kliinisiin tutkimusvaiheisiin. Taun poistaminen solusta ja sen hajottamien ovat myös mahdollisia taupohjaisia hoitomenetelmiä, jotka voivat myös auttaa A $\beta$ -toksisuuden vähentämisessä. (Schneider & Mandelkow, 2008) Myös tauimmunoterapiaa rokotteen avulla, kuten anti-Amyloidi- $\beta$  menetelmissä, on harkittu hoitomenetelmäksi. Tau-vasta-aineet kohdistavat, neutraloivat tai eliminoivat joko monomeerisiä, aggregoituneita, fosfospesifisiä tai konformaatioiltaan muuttuneita tauproteiinin muotoja ja siten estävät neurofibrillaaristen solmujen aiheuttamien vaurioiden muodostumista. Tällä hetkellä vain muutamia tau-vasta-aineita tutkitaan, eikä yhtäkään ole vielä hyväksytty käyttöön. (Jadhav et al., 2019)

## 5.2 Hyväksytyt lääkkeet

Vaikka AT löydettiin yli sata vuotta sitten ja sen tunnusproteiinit A $\beta$  ja tau ovat olleet suosittuja tutkimuksen kohteita, vain muutama lääkeaine on läpäissyt kaikki kliiniset kokeet. Nämäkään lääkeaineet eivät kykene täysin parantamaan Alzheimerin tautia, vaan keskittyvät pääosin oireiden helpottamiseen ja potilaan elämänlaadun parantamiseen.

### 5.2.1 *Aducanumab*

Aducanumab on uusin FDA:n hyväksymä lääke AT:n hoitoon. Aducanumab on immunoglobuliini G1:n monoklonaalinen vasta-aine, joka torjuu A $\beta$ :n aggregoituneita muotoja sitoutumalla A $\beta$ :n C-terminuksen alkupäähän ja estää täten amyloidiplakkien muodostumista. Aducanumab kykenee ylittämään veriaivoesteen ja reagoimaan A $\beta$ -aggregaattien kanssa yli 10 000 kertaa selektiivisemmin kuin aggregoivat monomeerit. Aducanumabin käyttö lisäsi potilailla fagosytoosia, aineenvaihduntaa sekä hermosolujen ja aksonien regeneraatioon osallistuvien proteiinien määrää ja vähensi stressiin ja A $\beta$ -toksisuuteen osallistuvien proteiinien määrää. Aducanumabia saaneilla potilailla havaittiin myös huomattava väheneminen kognitiivisessa heikkenemisessä. Lisäksi arvioidut käyttäytymishäiriöt, kuten ahdistuneisuus, kiihtyneisyys, aggressio ja masennus, vähenivät 87 % lumeryhmään verrattuna. Aducanumabin yleisimpiin sivuvaikutuksiin kuuluu amyloidiin liittyvät kuvantamishäiriöt ja päänsärky. (Abyadeh et al., 2021)

### 5.2.2 *Rivastigmine*

Rivastigmine on yksi uuden sukupolven AChE ja butyryylikoliiniesteraasin (BuChE) estäjistä, jotka hyväksyttiin vuonna 2000, jolloin se osoittautui tehokkaaksi niin lievissä kuin vaikeissa AT:n vaiheissa. Se on karbamaattijohdannainen ja eseriinin puolisynteettinen farmaseuttinen tuote ja se toimii palautuvana koliiniesteraasi-inhibiittorina. Rivastigmine sitoutuu AChE:n ja BuChE:n ionisiin ja esteraattisiin kohtiin ja estää ACh:n hajoamista ja parantaa koliini

välitteistä hermovälitystä. Rivastigmine reagoi kovalenttisesti AChE:n ja BuChE:n aktiivisessa kohdassa, mikä tekee siitä suhteellisen heikon estäjän. Rivastigmine on selektiivinen keskushermoston koliiniesteraaseille, ja aiheuttaa AChE:n ja BuChE:n aktiivisuuden laskun aivo-selkäydinnesteessä ja plasmassa AT-potilailla, joita hoidettiin 12 kuukautta rivastigmiinilla. Rivastigminen sivuvaikutuksiin kuuluu pahoinvointi ja oksentelu, ruokahalun heikkeneminen ja painon lasku. (Ezzat et al., 2021)

### **5.2.3 Donepezil**

Donepezil on toisen sukupolven AChE-inhibiittorien jäsen, joka kehitettiin AT:n hoitoon sen jälkeen, kun AT yhdistettiin keskushermoston koliini pohjaisen hermovälityksen vajaukseen. Donepezil on piperidiinijohdannainen, jolla on erittäin selektiivinen aktiivisuus keskushermostossa ja muissa kudoksissa. Donepezil sitoo ja inaktivoi koliiniesteraaseja reversiibelisti ja estää täten asetyylikoliinin hydrolyysiä. Donepezilin puoliintumisaika on 50–70 tuntia, mikä tekee siitä huomattavasti muita lääkkeitä pitkävaikutteisemmän. Donepezilin nostaa aivojen asetyylikoliinitasoa ja vähentää AChE-aktiivisuutta aivoissa veressä. Optimistisista näkemyksistä huolimatta on osoitettu, että AChE-inhibiittorit yleensä ja donepezil erityisesti ovat huonoja AT:n hoidossa. Kliinisessä tutkimuksessa donepezilillä ei havaittu olevan merkittäviä hyötyjä laitoshoidon tai taudin etenemisen kannalta verrattuna lumenlääkkeeseen. Jotkin tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet vaatimattomia etuja kognitiossa tai käyttäytymisessä. Yleisimpiä sivuvaikutuksia ovat pahoinvointi, unihäiriöt, aggressio, väsymys ja lihaskrampit (Cacabelos, 2007)

### **5.2.4 Galantamine**

Galantamine on selektiivinen AChE-inhibiittori, joka vaikuttaa estämällä asetyylikoliinin hydrolyysiä postsynapsissa raoissa ja tehostaen siten koliinivälitteistä hermovälitystä, kuten donepezil ja rivastigmine. Lisäksi galantamiini sitoutuu nikotiinireseptoreihin, mikä aiheuttaa reseptorin konformaatiomuutoksen ja lisää nikotiinireseptorin vastetta asetyylikoliinille, mikä lisää asetyylikoliinin vapautumista ja asetyylikoliinin saatavuutta entisestään. FDA hyväksyi galantamiinin vuonna 2001 lievän tai kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin hoitoon. Viime

aikoina on myös osoitettu, että galantamiinilla on merkittäviä antitulehduksellisia vaikutuksia. Sen yleisiä sivuvaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, huimaus, väsymys, unettomuus, elävät unet, ahdistuneisuus ja levottomuus. (Kalola & Nguyen, 2022)

### **5.2.5 Memantine**

Memantine toimii alhaisen tai kohtalaisen affiniteetin NMDA-reseptorin ei-kilpailevana antagonistina, joka sitoutuu ensisijaisesti avoimiin NMDA-reseptorin ohjaamiin kalsiumkanaviin. Memantinessä on positiivinen varaus, joka sitoutuu NMDA-reseptorin  $Mg^{2+}$ -ionin sitoutumiskohtaan tai sen lähelle. Memantine estää NMDA-glutamaattireseptoreita ja auttaa normalisoimaan glutamaattiviestintäjärjestelmää ja parantamaan kognitiota ja muistin puutteita. Memantiinin toiminnanydin on sen uncompetitive-tyyppisessä sitoutumisessa NMDA-reseptoriin, jonka kautta memantiini säilyttää NMDA-reseptorin tarpeellisen, mutta ei haitallisen, toiminnantason, mikä tukee memantiinin siedettävyyttä ja vähäistä haittavaikutusprofiilia. Normaalin synapsisen toiminnan aikana memantiini ei pysty vaikuttamaan tai kerääntymään NMDA-reseptorin ionikanavaan, ja synapsinen aktiivisuus jatkuu suurelta osin ennallaan. Reseptorin pitkäaikaisen aktivoitumisen aikana memantiinista tulee kuitenkin erittäin tehokas salpaaja, joka sulkee yliaktivoituneen kanavan. Memantinen käyttö paransi potilaan kognitiota, käyttäytymistä, jokapäiväistä elämää, globaalia toimintaa ja dementian vaihetta. Vaikutus oli kuitenkin pientä lääkkeen tehokokeissa, ja siksi kliinisestä hyödystä on vain vähän näyttöä. Memantine ei kuitenkaan näytä pahentavan AT:n oireita ja on hyvin siedetty, joten sillä voi olla hyödyllinen rooli AT:n oireiden hoidossa. Memantinen yleisiä sivuvaikutuksia ovat päänsärky, ummetus, väsymys ja huimaus. (Matsunaga et al., 2015; Olivares et al., 2012)

### **5.2.6 Namzaric**

Namzaric on lääke, joka yhdistää Memantinen ja Donepezilin vaikutuksen ja vähentää asetyylikoliinin ja glutamaatin pitoisuuksia. Namzaric estää täten asetyylikoliini ja glutamaattivälitteistä hermovälitystä palauttaen normaalin tasapainon hermosoluihin ja parantaa kommunikaatiota hermosolujen välillä. Namzaric parantaa erityisesti muistia ja

oppimista. FDA hyväksyi Namzaricin AT:n hoitoon vuonna 2014 potilaille, jotka käyttivät molempia Memantiniinia ja Donepezilinia ja myöhemmin, vuonna 2016, potilaille, jotka käyttivät vain Donepezilinia. Yleisimmät Namzaricin sivuvaikutukset ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ruokahaluttomuus, päänsärky, ja huimaus. (Chen et al., 2017; Flavell, 2019)

### 5.3 Tulevaisuus

Neuropsykologialla on ollut merkittävä rooli AT:n ja siihen liittyvien dementiahäiriöiden kognitiivisten muutosten karakterisoinnissa. Tätä karakterisointia on käytetty AT:n diagnosoinnissa ja se on myös erottanut AT:n muista dementoivista häiriöistä tunnistamalla hienovaraisia kognitiivisia muutoksia, joita esiintyy taudin aikaisessa vaiheessa. Viimeaikaiset edistysaskeleet AT-biomarkkerien tunnistuksessa ovat muuttaneet neuropsykologian roolia diagnosoinnissa. Yhä useammin diagnostikkoja ja tutkijoita pyydetään käyttämään erilaisia saatavilla olevia biomarkkereita tunnistamaan neuropatologiset tekijät, jotka ovat kognitiivisten muutosten taustalla, ja havaitsemaan neuropatologiset molekyylit taudin varhaisissa vaiheissa ennen merkittävän kognitiivisen muutoksen alkamista. Biomarkkereiden tunnistus ennen varsinaisia kognitiivisia oireita mahdollistaa AT:n aikaisen hoidon aloittamisen ja pidemmän hyvälaatuisen elämän ennusteen potilaalle. (Bondi et al., 2017)

Tulevaisuudessa tarkkuuslääketieteellinen lähestymistapa mahdollistaa useiden biomarkkerien kohdistamisen erilaisiin patologioihin osoittaakseen, mitkä patologiset tekijät potilaasta löytyvät. Kehittyvä geneettinen analysointi mahdollistaa useiden mutaatioiden ja muiden geneettisten häiriöiden polygeenisen riskin arvioinnin ja neuropsykologinen arviointi tunnistaa erilliset puutosmallit, jotka kuvastavat erilaisten patologisten molekyylien vaikutusta eri dementiaoireyhtymiin. (Bondi et al., 2017)

Tulevaisuudessa AT:n hoitotutkimukset tulevat todennäköisesti yhä keskittymään AT:n kahteen pääpoikkeavuuteen: NFT:ihin ja A $\beta$ -plakkeihin. Keskustelua käydään kuitenkin edelleen siitä, kumpi poikkeavuus on parempi kohde neurologisen rappeutumisen hidastamiseen tai pysäyttämiseen sekä siitä, kuinka pian hoito tulisi aloittaa poikkeavuuksien



löydön jälkeen. On myös toinen, ei pääpoikkeavuuksiin keskittyvä lähestymistapa, jolla pyritään vahvistamaan aivokuorien välisiä verkostoja ja parantamaan hermosolujen välisiä yhteyksiä kognitiivisten toimintojen parantamiseksi. (Weller & Budson, 2018)

AT:n hoitovaihtoehdot ovat vielä elämänlaatua tukevia ja oireenmukaisia. Nämä lääkkeet parantavat muistia ja valppautta muuttamatta AT-potilaan elinajanodotetta tai yleistä etenemistä. Elintapamuutokset, kuten parempi ruokavalio ja liikunta, ovat osoittautuneet olemaan yhteydessä alhaisempaan AT-riskiin ja yleisen kognitiivisen heikkenemisen ehkäisyyn, ja nämä toimenpiteet ovat ensisijaisia suosituksia kaikille potilaille kognitiivisista toiminnoista riippumatta. (Weller & Budson, 2018) Tiedon lisääntyessä jo hyväksytyistä sekä mahdollisista tulevista lääkkeistä sekä niiden hyödystä AT:n hoitamisessa, oireiden lievittämisen tehosta ja sivuvaikutuksista saadaan yhä enemmän tietoa ja niiden todellista arvoa Alzheimerin hoidossa voidaan tulla vielä arvioimaan uudelleen.

## Kirjallisuusviitteet

- Abyadeh, M., Gupta, V., Chitranshi, N., Wu, Y., Amirkhani, A., Meyfour, A., Sheriff, S., Shen, T., Dhiman, K., Salekdeh, G. H., Haynes, P. A., Graham, S. L., & Mirzaei, M. (2021). Comparative Analysis of Aducanumab, Zagotenemab and Pioglitazone as Targeted Treatment Strategies for Alzheimer's Disease. *Aging and Disease*, 12(8). <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0719>
- Benítez, M. J., Cuadros, R., & Jiménez, J. S. (2021). Phosphorylation and Dephosphorylation of Tau Protein by the Catalytic Subunit of PKA, as Probed by Electrophoretic Mobility Retard. *Journal of Alzheimer's Disease*, 79, 1143–1156. <https://doi.org/10.3233/JAD-201077>
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., & Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(9), 818–831. <https://doi.org/10.1017/S135561771700100X>
- BrightFocus Foundation. (2015). *Amyloid Plaques and Neurofibrillary Tangles* | BrightFocus Foundation. <https://www.brightfocus.org/news/amyloid-plaques-and-neurofibrillary-tangles>
- Brunello, C. A., Merezhko, M., Uronen, R.-L., & Huttunen, H. J. (2020). Mechanisms of secretion and spreading of pathological tau protein. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 77, 1721–1744. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03349-1>
- Buée, L., Bussi re, T., Bu e-Scherrer, V., Delacourte, A., & Hof, P. R. (2000). Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Research Reviews*, 33(1), 95–130. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(00\)00019-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(00)00019-9)
- Cacabelos, R. (2007). Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(3), 303–333.
- Cheignon, C., Tomas, M., Bonnefont-Rousselot, D., Faller, P., Hureau, C., & Collin, F. (2018). Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biology*, 14, 450–464. <https://doi.org/10.1016/J.REDOX.2017.10.014>
- Chen, G.-F., Xu, T.-H., Yan, Y., Zhou, Y.-R., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, E. (2017). Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica*, 38, 1205–1235. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>
- Congdon, E. E., & Sigurdsson, E. M. (2018). Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology*, 14(7), 399. <https://doi.org/10.1038/S41582-018-0013-Z>
- Eisenberg, D., & Jucker, M. (2012). The amyloid state of proteins in human diseases. *Cell*, 148(6), 1188. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2012.02.022>
- Ezzat, S. M., Salem, M. A., el Mahdy, N. M., & Ragab, M. F. (2021). Rivastigmine., *Naturally Occurring Chemicals against Alzheimer's Disease* (Toim. T. Belwal, S. M. Navabi, S. F. Nabavi, A. R. Dehpour, & S. Shiooie) (pp. 93–108). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819212-2.00007-4>

- Flavell, L. (2019). *Alzheimer's therapy NAMZARIC offers temporary symptom relief*. Alzheimer's News Today-Bionews. <https://alzheimersnewstoday.com/namzaric-is-an-approved-alzheimers-therapy-that-offers-temporary-relief-of-symptoms/>
- Harel, M., Berchansky, A., Kasprzak, M., & Prilusky, J. (2022, May 17). *Tau protein* - Proteopedia. <https://proteopedia.org/wiki/index.php/Tau>
- Iqbal, K., Gong, C. X., & Liu, F. (2013). Hyperphosphorylation-induced tau oligomers. *Frontiers in Neurology*, 4 AUG, 112. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2013.00112/BIBTEX>
- Jadhav, S., Avila, J., Schöll, M., Kovacs, G. G., Kövari, E., Skrabana, R., Evans, L. D., Kontsekova, E., Malawska, B., de Silva, R., Buee, L., & Zilka, N. (2019). A walk through tau therapeutic strategies. In *Acta neuropathologica communications* (Vol. 7, Issue 1, p. 22). NLM (Medline). <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0664-z>
- Kalola, U. K., & Nguyen, H. (2022). Galantamine. In *Naturally Occurring Chemicals against Alzheimer's Disease* (Toim. T. Bewal, S. M. Nabavi, S. F. Nabavi, A. R. Dehpour, & S. Shiooie), (pp. 83–92). StatPearls Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819212-2.00006-2>
- Kuljiš, R. O., Braun, R. J., Duarte, A. I., Castillo-Carranza, D. L., Shafiei, S. S., & Guerrero-Muñoz, M. J. (2017). Tau Oligomers: Cytotoxicity, Propagation, and Mitochondrial Damage. *Frontiers in Aging Neuroscience | Www.Frontiersin.Org*, 9, 83. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00083>
- Kuret, J., Chirita, C. N., Congdon, E. E., Kannanayakal, T., Li, G., Necula, M., Yin, H., & Zhong, Q. (2005). Pathways of tau fibrillization. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1739(2–3), 167–178. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2004.06.016>
- Mandelkow, E.-M., & Mandelkow, E. (2012). Biochemistry and Cell Biology of Tau Protein in Neurofibrillary Degeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006247>
- Matsunaga, S., Kishi, T., & Iwata, N. (2015). Memantine Monotherapy for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 10(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0123289>
- McGirr, S., Venegas, C., & Swaminathan, A. (2020). Alzheimers Disease: A Brief Review. *Journal of Experimental Neurology*, 1(3). <https://doi.org/10.33696/neurol.1.015>
- Murphy, M. P., & Levine, H. (2010). Alzheimer's Disease and the  $\beta$ -Amyloid Peptide. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 19(1), 311. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1221>
- Naqvi, E. (2017). *Alzheimer's Disease Statistics*. Alzheimer's News Today-Bionews. <https://alzheimersnewstoday.com/alzheimers-disease-statistics/>
- Naseri, N. N., Wang, H., Guo, J., Sharma, M., & Luo, W. (2019). The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 705, 183–194. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2019.04.022>

- National Institute on Aging. (n.d.). *What Happens to the Brain in Alzheimer's Disease?* | National Institute on Aging. Retrieved November 14, 2022, from <https://www.nia.nih.gov/health/what-happens-brain-alzheimers-disease>
- NIH National Institute on Aging. (2021, September 9). *How Is Alzheimer's Disease Diagnosed?* | National Institute on Aging. <https://www.nia.nih.gov/health/how-alzheimers-disease-diagnosed>
- O'Brien, R. J., & Wong, P. C. (2011). Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease. *Annual Review of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113613>
- Olivares, D., Deshpande, V. K., Shi, Y., Lahiri, D. K., Greig, N. H., Rogers, J. T., Huang, X., & Lagos, M. (2012). N-Methyl D-Aspartate (NMDA) Receptor Antagonists and Memantine Treatment for Alzheimer's Disease, Vascular Dementia and Parkinson's Disease HHS Public Access. *Curr Alzheimer Res*, 9(6), 746–758. <http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations>].
- Olney, L., Harel, M., & Berchansky, A. (2019, December 17). *Amyloid beta*. [https://proteopedia.org/wiki/index.php/Amyloid\\_beta](https://proteopedia.org/wiki/index.php/Amyloid_beta)
- Porsteinsson, A. P., Isaacson, R. S., Knox, S., Sabbagh, M. N., & Rubino, I. (2021). Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 8(3), 371–386. <https://doi.org/10.14283/JPAD.2021.23>
- Schneider, A., & Mandelkow, E. (2008). *Tau-Based Treatment Strategies in Neurodegenerative Diseases*. <http://www.alzforum.org>
- Sharma, K. (2019). Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). In *Molecular Medicine Reports* (Vol. 20, Issue 2, pp. 1479–1487). Spandidos Publications. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10374>
- Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., & Nair, M. (2019). Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
- van Dyck, C. H. (2018). Anti-Amyloid- $\beta$  Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. *Biological Psychiatry*, 83(4), 311–319. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.010>
- Walczak-Nowicka, Ł. J., & Herbet, M. (2021). Acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of neurodegenerative diseases and the role of acetylcholinesterase in their pathogenesis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 17). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22179290>
- Wang, R., & Reddy, P. H. (2017). Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease HHS Public Access. *J Alzheimers Dis*, 57(4), 1041–1048. <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>

- Wegmann, S., Biernat, J., & Mandelkow, E. (2021). A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurobiology*, *69*, 131–138. <https://doi.org/10.1016/J.CONB.2021.03.003>
- Weller, J., & Budson, A. (2018). *Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment*. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>