

STRESZCZENIE

Od ponad 100 lat medycyna nie wypracowała skutecznej metody leczenia choroby Alzheimera (AD). Mimo niezliczonych badań sukcesy są raczej mierne. Ten stan wymaga nowego podejścia do strategii badań i sposobów leczenia. W bieżącym artykule autorzy starają się przybliżyć i zaproponować na podstawie literatury i wyników własnych badań, kierunki takiego podejścia. Wychodzimy od spostrzeżenia, że najsilniejszym czynnikiem ryzyka AD jest proces starzenia organizmu, organów i komórek. Według Informacyjnej Teorii Starzenia proces amyloidogenezy, czyli formowania oligomerów, protofibrili i dojrzałych fibrili β -amyloidu musi być skutkiem wcześniejszych zdarzeń molekularnych wynikających z formującego się pod wpływem starzenia chaosu epigenetycznego, skutkującego zmianami ekspresji genów. Inhibitory amyloidogenezy atakujące wszystkie formy agregatów β -amyloidu są obiecującymi cząsteczkami dla zahamowania procesów demencji w przebiegu AD. Zastosowanie przeciwciał anty-amyloidowych przeciwko oligomerom, wykazało pewne umiarkowane sukcesy. Względę ekonomiczne jednak sugerują, że ten kierunek badań nie rozwiąże problemu w skali całej populacji ze względu na bardzo wysoki koszt terapii przeciwciałami.

W roku 1907 dr Alois Alzheimer opisał szczególny rodzaj demencji, później nazwanej chorobą Alzheimera (AD) [1]. Pomimo ogromnych wysiłków badawczych, do dzisiaj nie opracowano jeszcze w pełni skutecznej terapii tej choroby. Ostatnio zatwierdzone przez amerykańską Food and Drug Administration (FDA) terapie z użyciem przeciwciał monoklonalnych przeciwko β -amyloidowi, które częściowo modyfikują przebieg choroby, pozostają kontrowersyjne [2].

Ogólnie przyjmuje się, że najważniejszym czynnikiem ryzyka demencji, w tym AD, jest starzenie się. W związku z tym nie zrozumiemy przyczyn choroby Alzheimera i prawdopodobnie nie powstanie w pełni skuteczna terapia, jeśli nie zrozumiemy procesów starzenia na poziomie organizmu, organów i komórek. Istnieje wiele teorii starzenia. Niedawno, profesor D.A. Sinclair w swojej przełomowej książce „Lifespan. Why we age and why we do not need to”, przedstawił stochastyczną teorię starzenia, tak zwaną informacyjną teorię starzenia [3-4]. Została ona później doświadczalnie potwierdzona przez jego grupę [5]. Można ją podsumować jako wzrost chaosu epigenetycznego prowadzącego do zmiany ekspresji genów „młodego” wzorca ekspresji. Powoduje to deregulację w komórkach, organach i organizmach, której wynikiem jest starzenie [6]. Nie dotyczy to kodu genetycznego, który poza nabywaniem pewnych mutacji w DNA, przechodzi procesy naprawcze. Ostatnio jednak wykazano, że intensywna naprawa DNA (duża ilość zdarzeń) powoduje wzrost „wieku biologicznego” związany ze zmianą stanu markerów epigenetycznych [7].

Procesy stochastyczne, spowodowane różnymi stresami organizmu, organów i komórek, prowadzą do zwiększonej liczby zdarzeń naprawy DNA. Jednocześnie zwiększa się chaos w ekspresji genów. Stresy, jakim poddawany jest organizm, związane są z czynnikami środowiskowymi: chemicznymi (w tym dietą), biologicznymi, fizycznymi i psychicznymi. Homeostaza na poziomie organizmu, organów i komórek [6] prowadzi do „działań zaradczych” przeciwko stresom, aby jak najbardziej przywrócić stan sprzed stresu. Kiedy stres jest silny lub powtarzalny, organizm może jednak nie wrócić do wcześniejszego stanu. Z tego punktu widzenia można to interpretować jako przyspieszenie starzenia się. Zestaw stresów, którym poddawany jest organizm, jest różny dla każdej jednostki i prowadzi do różnych chorób związanych ze starzeniem. Demencja Alzheimera jest jedną z nich.

W chwili obecnej nie ma w pełni skutecznego leczenia AD [2]. Testowano pewne przeciwciała, ale żadne z nich, nawet te zatwierdzone przez FDA, takie jak lecanemab, aducanumab i donanemab, nie okazały się wystarczająco skuteczne w leczeniu. Biorąc pod uwagę społeczny i zdrowotny wymiar demencji, w tym AD, rośnie zainteresowanie poszukiwaniem skutecznych leków, nie-

dr hab. Dariusz Stępkowski^{1,2}✉,

dr hab. Adam Jarmuła³

¹Pracownia Molekularnych Podstaw Ruchów Komórkowych, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Warszawa

²Obecnie emeryt przy Instytucie Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN

³Obecnie niezatrudniony

https://doi.org/10.18388/pb.2017_608

✉ autor korespondujący: d.stepkowski@nencki.edu.pl

Słowa kluczowe: Choroba Alzheimera, starzenie, β -amyloid, amyloidogeneza, inhibitory amyloidogenezy, przeciwciała przeciwko β -amyloidowi

mniej jednak wciąż istnieje wiele problemów do rozwiązania. Żadne dotychczas testowane przeciwciała przeciwko AD nie dostarczają wystarczających dowodów na bezpieczeństwo wśród osób o różnej etniczności, innych niż biali, określane jako Indianie Amerykańscy, rdzenni mieszkańcy Alaski, Azjaci, Afro-Amerykanie lub Latynosi [8]. Biorąc pod uwagę szerszą dostępność tych leków po za-twierdzeniu przez FDA i polityki refundacyjnej, a także nierówny ciężar upośledzenia po-znawczego i demencji z powodu choroby Alzheimera w poszczególnych grupach, kluczowe jest, aby lekarze kliniści, pacjenci i rodziny zrozumieli, co jest znane na temat skuteczności tych terapii. Kliniści i opinia publiczna będą musieli zważyć potencjalne korzyści z leczenia w stosunku do kosztów finansowych i jakości życia związanych z in-fuzjami, monitorowaniem za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI, ang. *magnetic rezonans imaging*) oraz ryzykiem wystąpienia zmian związanych z amyloidem (ARIA, ang. *amyloid related imaging abnormalities*, związane z amyloidem zmiany obrazowania MRI) i utratą objętości mózgu. Niezbędne jest, aby społeczność badaczy nad AD i pokrewnymi demencjami, inwestowała oraz priorytetowo traktowała naukę o inkluzyjności w celu zapewnienia jasnych wytycznych dla wszystkich ludzi, szczególnie dla społeczności doświadczających nierównego obciążenia związanego z upośledzeniem funkcji poznawczych [7]. Oczekiwano, że pojawienie się monoklonalnych przeciwciał skierowanych na β -amyloid może okazać się początkiem nowego rozdziału w terapii molekularnej AD i pokrewnych zaburzeń neurodegeneracyjnych [9]. Tak raczej się nie stało. Możemy jednak mówić o pierwszych niewielkich sukcesach. Wśród uczestników badania klinicznego z wczesnymi objawami choroby Alzheimera oraz patologią β -amyloidu i tau, leczenie donanemabem spowolniło postęp choroby. Już po 76 tygodniach stosowania kuracji u osób z niską/średnią patologią tau oraz w połączonej populacji z niską/średnią i wysoką patologią tau [10] efekt ten był statystycznie istotny. Istnieją zatem szanse, że donanemab nie tylko zmieni trajektorię badań nad AD, ale również trajektorię kliniczną tej choroby [11].

Wysoki koszt dotychczas stosowanych terapii i stosunkowo niska skuteczność przeciwciał przeciwko β -amyloidowi powinny skłaniać do dalszych badań, w celu znalezienia zestawu markerów, które pomogłyby wyjaśnić, którzy pacjenci mają szansę istotnie skorzystać z terapii, a u których mogą rozwinąć się skutki uboczne, takie jak mikro krwawienia czy ARIA. Badania tych markerów, ze względu na łatwość pobierania próbek, powinny być preferencyjnie oparte na próbkach krwi, a nie płynu mózgowo rdzeniowego (SCF, ang. *spinal cord fluid*). Z drugiej strony leczenie za pomocą małych cząsteczek może być bardziej opłacalne niż za pomocą przeciwciał. Wymagałoby to, aby duże firmy farmaceutyczne zainwestowały w badania dotyczące małych cząsteczkowych inhibitorów fibrylacji β -amyloidu. Inhibitory te mogą działać na różnych etapach amyloidogenezy: formowanie oligomerów, formowanie protofibrilli i fibrilli, rozpuszczanie płytek amyloidowych zawierających dojrzałe fibryle. Jednym z dostępnych kierunków badań są badania inhibitorów peptydowych. Prekursor tych inhibitorów, iAb5, zaproponowany przez Soto i współpracowników, wykazał dość znaczący efekt na szczurach [12]. Kilka innych peptydów było badanych, w tym peptyd iAb6, zapropono-

wany przez Jarmułę i Stępkowskiego [13] oraz jego modyfikacje [14]. Podobne podejście zastosowali wcześniej Shuaib i in. [15]. Nasze wyniki wskazują, że obecność trzech kolejnych reszt fenyloalaniny w cząsteczce „ β -sheet breaker” (BSB, łamacz struktury beta), dokowanej wokół Phe 20 w regionie CHC (ang. *central hydrophobic cluster*, centralnym fragmencie hydrofobowym), zwiększa potencję tej cząsteczki do odszczepienia zewnętrznego łańcucha β -amyloidu w strukturze fragmentu włókna amyloidu, reprezentowanego przez strukturę 2BEG (PDB) [16][17]. W naszym wcześniejszym artykule zaobserwowaliśmy, że peptydy β -sheet breaker z kolejnymi resztami Phe mają znacznie bardziej liczne konformacje, w których pierścienie Phe są sprzężone [13]. W naszym ostatnim artykule opisaliśmy zmiany sieci interakcji wewnątrz i między łańcuchami β -amyloidu w modelu struktury protofibrilli 2-BEG (w kształcie litery U) pod wpływem działania różnych modyfikacji cząsteczki iAb6. Zaobserwowaliśmy, że im wyższa aromatyczność skupiska następujących po sobie reszt aromatycznych, tym skuteczniejsze w rozpuszczaniu fibrilli są inhibitory [14]. Przedstawione przez nas wyniki, dotyczące inhibitorów peptydowych, to tylko mały fragment potencjalnych możliwości. Wymagałyby one badań przedklinicznych i ewentualnie klinicznych dla bardziej obiecujących molekuł. Z pewnością jednak dostarczą one wskazówek do projektowania nowych inhibitorów o wysokiej skuteczności, które będą niedrogie, a przez to lepiej dostępne dla wszystkich chorych. Inhibitory peptydowe mogą mieć przewagę nad anty-amyloidowymi przeciwciałami monoklonalnymi, ponieważ ze względu na niski koszt syntezy (około 3 USD za resztę aminokwasową, w skali laboratoryjnej) są bardziej przystępne cenowo.

Obecnie choroba Alzheimera i jej wczesna faza – upośledzenie funkcji poznawczych – generują ogromne koszty leczenia i opieki nad pacjentami, którzy najczęściej nie są w stanie samodzielnie funkcjonować. Oprócz moralnych zobowiązań do leczenia pacjentów, ekonomiczne powody mogą być ważne i prowadzić do oszczędności rzędu miliardów dolarów, które obecnie wszystkie kraje wydają na koszty związane z tą chorobą. Strategia rozpuszczania fibrilli może być skuteczna, biorąc pod uwagę nową koncepcję, według której β -amyloid monomeryczny (a zwłaszcza jego forma 1-42) ma określone funkcje fizjologiczne [18]. Agregacja monomerycznego β -amyloidu powoduje spadek stężenia β -amyloidu 1-42 w SCF w odniesieniu do mniej amyloidogennej formy 1-40. Amyloidogeneza zatem wymiata istotną pulę fizjologicznie ważnego β -amyloidu 1-42. Odwrócenie procesu amyloidogenezy może natomiast przywrócić odpowiedni poziom monomerycznego β -amyloidu 1-42 [19-20].

Nawiązując do procesów starzenia i ich związku z rozwojem procesów demencyjnych należy podkreślić, że według informacyjnej teorii starzenia, amyloidogeneza nie jest zjawiskiem pierwotnym, rozpoczynającym chorobę, ale stanem pośrednim, wynikającym z zaburzonej ekspresji niektórych genów. Nie wiadomo jeszcze, które to geny. Dużo więcej wiemy o komponencie genetycznym podatności na AD niż epigenetycznym. Wynika to z badań GWAS (ang. *genom wide association studies*). Według Nortona i wsp. [21] oraz Livingston i wsp. [22] procentowy udział czynników genetycznych w procesie dziedziczenia podatności na AD, wynosi około 60%. Pozostałe około 40% to udział czynni-

ków środowiskowych, czyli związanych ze zmianami stanu znaczników (markerów) epigenetycznych i mutacjami. Nowoczesna terapia powinna zatem uwzględniać obie formy podatności na AD, czyli komponentę związaną z polimorfizmami oznaczonych już genów oraz komponentę związaną ze stylem życia, mutacjami i epigenetyką. Przywrócenie fizjologicznej równowagi różnych form β -amyloidu może i powinno być jednym z elementów takiej terapii.

BIBLIOGRAFIA

1. Alzheimer A (1907) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin* 64:146-148
2. Lozupone M, Dibello V, Resta E, i in. (2025) Uncertainties in anti-amyloid monoclonal antibody therapy for Alzheimer's disease: the challenges ahead. *Expert Review of Neurotherapeutics* DOI: 10.1080/14737175.2025.2500752
3. Sinclair DA (2019) *Lifespan: Why We Age--And Why We Don't Have To*. New York: Atria Books
4. Sinclair DA, LaPlante MD, Delphia CL (2019) *Lifespan: the revolutionary science of Why we age and Why we don't have to*. London: Thorsons
5. Yang JH, Hayano M, Griffin PT, Amorim JA, Bonkowski MS, Apostolides JK, i in. (2023) Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging. *Cell* 186(2):305-326.e27
6. Goeminne LJE, Vladimirova A, Eames A i in. (2025) Plasma protein-based organ-specific aging and mortality models unveil diseases as accelerated aging of organo-mal systems. *Cell Metab* 37(1):205-222.e6
7. Koch Z, Li A, Evans DS, Cummings S, Ideker T (2025) Somatic mutation as an explanation for epigenetic aging. *Nat Aging* <https://www.nature.com/articles/s43587-024-00794-x>
8. Manly JJ, Deters KD (2023) Donanemab for Alzheimer Disease—Who Benefits and Who Is Harmed? *JAMA* 330(6):510
9. Rabinovici GD, La Joie R (2023) Amyloid-Targeting Monoclonal Antibodies for Alzheimer Disease. *JAMA* 330(6):507-509
10. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, i in. (2023) Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 330(6):512
11. Widera EW, Brangman SA, Chin NA (2023) Ushering in a New Era of Alzheimer Disease Therapy. *JAMA* 330(6):503
12. Soto C, Sigurdsson EM, Morelli L i in. (1998) β -sheet breaker peptides inhibit fibrillogenesis in a rat brain model of amyloidosis: implications for Alzheimer's therapy. *Nat Med* 4(7):822-826
13. Jarmuła A, Stępkowski D (2013) The β -sheet breakers and π -stacking. *J Pept Sci* 19(6):345-349
14. Jarmuła A, Zubalska M, Stępkowski D (2022) Consecutive Aromatic Residues Are Required for Improved Efficacy of β -Sheet Breakers. *Int J Mol Sci* 23(9):5247
15. Shuaib S, Narang SS, Goyal D, Goyal B (2019) Computational design and evaluation of β -sheet breaker peptides for destabilizing Alzheimer's amyloid- β 42 protofibrils. *J Cell Biochem jcb*.29061
16. Lührs T, Ritter C, Adrian M, Riek-Loher D, Bohrmann B, Döbeli H, i in. (2005) 3D structure of Alzheimer's amyloid- β 1-42) fibrils. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(48):17342-17347
17. Jarmuła A, Ludwiczak J, Stępkowski D (2021) β -sheet breakers with consecutive phenylalanines: Insights into mechanism of dissolution of β -amyloid fibrils. *Proteins* 89(7):762-80
18. Brothers HM, Gosztyla ML, Robinson SR (2018) The Physiological Roles of Amyloid- β Peptide Hint at New Ways to Treat Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci* 10:118
19. Stępkowski D (2019) Choroba Alzheimera - historia niepowodzeń - krótka opinia na temat współczesnego stanu badań. *Postępy Biochem* 65(4):322-324
20. Panza F, Dibello V, Sardone R, Zupo R, Castellana F, Leccisotti I, i in. (2025) Successes and failures: the latest advances in the clinical development of amyloid- β -targeting monoclonal antibodies for treating Alzheimer's disease. *Expert Opin Biol Ther* 12:1-9
21. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C (2014) Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 13(8):788-794
22. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbaek G, Alladi S, i in. (2024) Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The Lancet* 404(10452):572-628

Aging, β -amyloid, Alzheimer's - opinion

Dariusz Stępkowski^{1,2✉}, Adam Jarmuła³

¹Laboratory of Molecular Basis of Cell Motility, Nencki Institute of Experimental Biology, Warsaw

²at present Dr. Emeritus at Nencki Institute of Experimental Biology

³at present unemployed

✉correspondence: d.stepkowski@nencki.edu.pl

Key words: Alzheimer's disease, aging, β -amyloid, amyloidogenesis, inhibitors of amyloidogenesis, antibodies against β -amyloid

ABSTRACT

For over 100 years, medicine has not developed an effective method for treating Alzheimer's disease (AD). Despite countless studies, successes have been rather modest. This situation requires a new approach. In the current article, the authors attempt to outline and propose, based on literature and their own research results, the directions of such an approach. We begin with the observation that the strongest risk factor for AD is the aging process of the body, organs, and cells. According to the Informational Theory of Aging, the process of amyloidogenesis, must be the result of earlier molecular events leading to epigenetic chaos. However, the use of anti-amyloid antibodies has shown some moderate successes. Economic considerations suggest, that use of antibodies will not solve the problem on a population-wide scale due to the very high cost. Therefore, small molecule inhibitors of amyloidogenesis are promising molecules for stopping AD dementia processes.