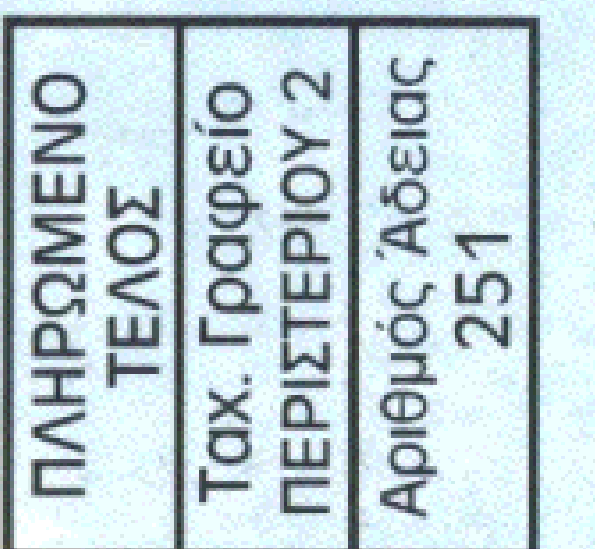


# ΤΟ ΒΗΜΑ ΤΟΥ ΑΣΚΛΗΠΙΟΥ



## VEMA OF ASKLIPIOS

APRIL - JUNE 2005 VOLUME 4 No 2

QUARTERLY EDITION BY THE 1st NURSING DEPARTMENT  
OF ATHENS TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTION

In cooperation with ION PUBLISHING GROUP

Νέες ελπίδες στην αντιμετώπιση  
της αγγειακής άνοιας

Το πρόβλημα της νόσου των Λεγεωνάριων

Νόσος του Alzheimer

Ενεργοποίηση των ικανοτήτων των νοσηλευτών

Η συμβολή της παιδικής λογοτεχνίας  
στην αγωγή υγείας

Vascular dementia and  
a new treatment plan

The problem of Legionnaires' disease

Alzheimer's disease

Motivation of nurses' skills

Children's literature contribution  
to preschooler's health education

Σε συνεργασία με τον ΕΚΔΟΤΙΚΟ ΟΜΙΛΟ ΙΩΝ

Περιεχόμενα

Contents

Ανασκοπήσεις

- Ενεργοποίηση των Ικανοτήτων των Νοσηλευτών στο Χώρο της Επείγουσας και Εντατικής Φροντίδας *Θάλεια Χρ. Μπελλιάλη* 51
- Ο Ρόλος της Διατροφής στη Στεφανιαία Νόσο *Κυρίτση Ελένη, Ποηυκανδριώτη Μαρία* 60
- Παράγονες Κινδύνου για την Εμφάνιση της Νόσου του Alzheimer και ο Ρόλος Συγκεκριμένων Γονιδίων *Κων/νος Δ. Πανταζής, Νικόλαος Β. Φώτος* 70

Ειδικό Άρθρο

- Η Συμβολή της Παιδικής Λογοτεχνίας στην Αγωγή Υγείας της Προσχολικής Ηλικίας – Ευρήματα από την Ελληνική Βιβλιογραφία *Χρυσούλα Μεληισά χαλικιοπούλου, Τ. Νατσιοπούλου* 75
- "Θεραπεία μέσω της Τέχνης" Εικαστική έκφραση – Συμβολισμός *Κων/νος Α. Κουκουρίκος, Φανή Α. Τόττη* 79
- Το Πρόβλημα της Νόσου των Λεγεωναρίων στα Νοσοκομεία *Ελένη Αποστολοπούλου* 83

Επίκαιρο Άρθρο

- Νέες Ελπίδες για την Αντιμετώπιση της Αγγειακής Άνοιας *Γ. Βόζνιακ, Ζ. Ρούπα, Ε. Κοτρώσιου* 89

Έρευνα

- Ποιότητα Ζωής Ασθενών με Καρκίνο *Ποηυκανδριώτη Μ., Ευαγγέλου Ε., Βλάχος Χ., Δημητρακοπούλου Π., Κερμελή Π., Κουκουλάρης Δ., Κυρίτση Ε.* 93

- Οδηγίες για τους Συγγραφείς 105

Reviews

- Motivation of Nurses' Skills in Critical and Intensive Care *Thalia Bellali* 51
- The Role of Nutrition to Coronary Disease *Kyritsi Helen, Polikandrioti Maria* 60
- Risk Factors of Alzheimer's Disease and the Role of certain Genes *Konstantinos D. Pantazis, Nikolaos V. Fotos* 70

Specific Article

- Children's Literature Contribution to Preschooler's Health Education. Findings from a Greek Study *C. Melissa Halikiopoulos, T. Natsiopoulou* 75
- "Art Therapy" Plastic Expression-Symbolism *K.A. Koukourikos, F.L. Totti* 79

- The Problem of Legionnaires' Disease in Hospitals *Eleni Apostolopoulou* 83

Contemporary Subjects

- Vascular Dementia and a new Treatment Plan *G. Wozniak, Z. Roupa, E. Kotrotsiou* 89

Research

- Quality of Life of Cancer Patients *Polikandrioti M., Evagelou E., Blachos Chr., Dimitrakopoulou P., Kermeli P., Koukoularis D., Kyritsi E.* 93

- Instructions to Authors 105

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ALZHEIMER ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

### Κωνσταντίνος Δ. Πανταζής

Νοσηλεύτης Π.Ε., MSc, Υποψήφιος διδάκτωρ τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

### Νικόλαος Β. Φώτος

Νοσηλεύτης Π.Ε., MSc, Υποψήφιος διδάκτωρ τμήματος Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Τμήμα Νοσηλευτικής Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

### Konstantinos D. Pantazis

RN, MD, PhD Candidate, Nursing Department, University of Athens

### Nikolaos V. Fotos

RN, MD, PhD Candidate, Nursing Department, University of Athens

**Περίληψη** Η νόσος του Alzheimer είναι μια εκφυλιστική διαταραχή άγνωστης αιτιολογίας, που οδηγεί στη σταδιακή καταστροφή της δομής και της λειτουργίας των εγκεφαλικών κυττάρων. Πήρε το όνομά της από τον Alois Alzheimer, ο οποίος παρουσίασε μια περίπτωση άνοιας στο 37ο Συνέδριο των Γερμανών Ψυχιάτρων το 1906. Αποτελεί τη συχνότερη αιτία άνοιας, αντιπροσωπεύοντας πάνω από το 50% των περιπτώσεων. Η βαθμιαία απώλεια της μνήμης, η προσβολή των νοητικών λειτουργιών, η σύγχυση, η αλλαγή στη διάθεση και στη συμπεριφορά και οι κινητικές διαταραχές χαρακτηρίζουν τη νόσο του Alzheimer. Τα ευρήματα αυτά μαζί με το ιστορικό, την πλήρη κλινική και νευρολογική εξέταση του ασθενούς και τις εργαστηριακές εξετάσεις συμβάλλουν στη διάγνωση της νόσου.

Η κληρονομικότητα, η ηλικία, το φύλο, το χαμηλό επίπεδο μόρφωσης, το σύνδρομο Down και άλλα συνυπάρχοντα νοσήματα ευνοούν την εμφάνιση της νόσου. Τα μέχρι τώρα γνωστά γονίδια που συμβάλλουν στην εκδήλωση της νόσου είναι αυτά της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (APP) στο χρωμόσωμα 21, της πρεσενιλίνης 1 (PS-1) στο χρωμόσωμα 14, της πρεσενιλίνης 2 (PS-2) στο χρωμόσωμα 1 και της απολιποπρωτεΐνης E (ApoE) στο χρωμόσωμα 19. Τα γονίδια αυτά κληρονομούνται κατά τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο.

**Λέξεις κλειδιά:** Άνοια, Νόσος του Alzheimer, Γονίδια

## RISK FACTORS OF ALZHEIMER'S DISEASE AND THE ROLE OF CERTAIN GENES

**Abstract** Alzheimer's disease is a degenerative disorder of unknown cause, leading to the gradual damage of the brain cells structure and function. The name of the disease is due to Alois Alzheimer, who presented a case of dementia at the 37th Congress of the German Psychiatrists on 1906. The disease is the most common form of dementia representing more than 50% of the cases. Gradual loss of memory, deterioration of cognitive functions, confusion, change in mood and behavior and kinetic disturbances characterize Alzheimer's disease. These findings along with the patient's history, the complete clinical and neurological examination and the laboratory tests contribute to the diagnosis of the disease.

Genetics, age, sex, low education level, Down syndrome and coexisting diseases flavor the appearance of Alzheimer's disease. The genes contributing to Alzheimer's disease are those of amyloid precursor protein (APP) located on chromosome 21, presenilin 1 (PS-1) on chromosome 14, presenilin 2 (PS-2) on chromosome 1 and apolipoprotein E (ApoE) on chromosome 19. These genes are inherited by the autosomal dominant pattern.

**Key words:** Dementia, Alzheimer's disease, Genes

Αλληλογραφία: Φώτος Νικόλαος  
Σωκράτους 100  
Δάσος Χαϊδαρίου  
Τηλ. : 2105320600-6948826281

Corresponding author: Nikolaos V. Fotos  
100 Socratous Str., 124 62  
Dasos Chaidariou  
Tel. 2105320600

## Εισαγωγή

Η νόσος του Alzheimer είναι μια εκφυλιστική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική καταστροφή της δομής και της λειτουργίας των εγκεφαλικών κυττάρων. Αποτελεί τη συχνότερη αιτία άνοιας και επιδεινώνει τη νοητική λειτουργία του ατόμου, προσβάλλοντας τη μνήμη, τη μάθηση, την προσοχή, τη συγκέντρωση, την ομιλία και τη σκέψη. Στη νόσο του Alzheimer, ο εγκεφαλικός ιστός παρουσιάζει καθολική ατροφία, η οποία ωστόσο εντοπίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό στον κροταφικό, βρεγματικό, μετωπιαίο και ινιακό λοβό. Η νόσος του Alzheimer πήρε το όνομά της από τον Alois Alzheimer, ο οποίος παρουσίασε μια περίπτωση άνοιας σε γυναίκα 51 ετών, στο 37ο Συνέδριο των Γερμανών Ψυχιάτρων, που πραγματοποιήθηκε το 1906 στο Tubingen. Το όνομα της γυναίκας ήταν Auguste D. και είχε νοσηλευτεί στο νοσοκομείο της Φρανκφούρτης από το 1901 ως το θάνατό της, το 1905. Η παρουσίαση του Alzheimer στο Συνέδριο δημοσιεύτηκε το 1907 ως άρθρο με τίτλο "Μια χαρακτηριστική νόσος του εγκεφαλικού φλοιού" και η ονομασία "Νόσος Alzheimer" δόθηκε από τον Emil Kraepelin το 1909 στην 6η έκδοση του Εγχειριδίου Ψυχιατρικής, που εξέδωσε. Μέσα στο Εγχειρίδιο αναγράφεται ότι "Τα ανατομικά ευρήματα δείχνουν ότι η νόσος είναι μια βαριά μορφή γεροντικής άνοιας, εντούτοις μερικά περιστατικά εμφανίζονται ακόμα και στο τέλος της πέμπτης δεκαετίας της ζωής".<sup>1</sup>

Το 1911, ο Alzheimer δημοσίευσε και δεύτερο περιστατικό, τον Johann F, με ευρήματα που συσχετίστηκαν με τις ιστοπαθολογικές εικόνες της Auguste D. Στα επόμενα χρόνια, δε γίνεται διάκριση μεταξύ γεροντικής άνοιας και νόσου του Alzheimer, παρά μόνο στο βαθμό και την ηλικία έναρξης. Στη σύγχρονη εποχή οι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι αντιμετωπίζουμε ένα σύνδρομο και όχι μια νόσο Alzheimer και αναφερόμαστε σε άνοια τύπου Alzheimer.<sup>2</sup>

Η συχνότητα της νόσου αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία, έτσι ώστε να την εμφανίζει το 10% των ατόμων άνω των 65 ετών και σχεδόν το 50% εκείνων που είναι άνω των 85 ετών. Εξαιτίας της αύξησης των περιστατικών με αυτή τη διαταραχή, οι επιδημιολόγοι αποκαλούν τη νόσο του Alzheimer ως τη "νόσο του 21ου αιώνα". Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Η.Π.Α.), η νόσος του Alzheimer εμφανίζεται σε ποσοστό 3% στις ηλικίες από 65 ως 74 ετών, 19% μεταξύ 74 και 84 ετών και 47% άνω των 85 ετών<sup>3</sup>. Στην Ευρώπη περίπου 2,5 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από τη νόσο και υπολογίζεται ότι ο αριθμός αυτός θα φτάσει τα 4 εκατ. μέχρι το 2010.<sup>4</sup> Η νόσος αποτελεί το 50-60% των περιπτώσεων άνοιας παγκοσμίως. Το μεγαλύτερο ποσοστό (90-95%) των περιστατικών της νόσου του Alzheimer είναι σποραδικές, ενώ μόλις το 5-10% είναι οικογενείς.<sup>5</sup>

Σύμφωνα με τα στοιχεία της Ελληνικής Γεροντολογικής και Γηριατρικής Εταιρείας, στη χώρα μας το 1% των

ατόμων μέχρι την ηλικία των 60 ετών προσβάλλεται από κάποια μορφή άνοιας. Το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε 6-8% για άτομα άνω των 65 ετών και σε 40% περίπου για άτομα άνω των 80 ετών. Από το σύνολο των περιπτώσεων, το 4-5% πάσχει από μορφή άνοιας σε στάδιο που επηρεάζει τη ζωή του ασθενούς και της οικογένειάς του για 7-10 χρόνια, διάστημα στο οποίο η νόσος εξελίσσεται προοδευτικά. Η νόσος του Alzheimer αποτελεί στην Ελλάδα περίπου το 50% των περιπτώσεων άνοιας και προσβάλλει το 6% των ατόμων άνω των 70 ετών.<sup>6</sup>

Η αιτία της νόσου παραμένει άγνωστη και πιστεύεται ότι κάποιες από τις περιπτώσεις προκαλούνται από γενετικούς παράγοντες, άλλες από περιβαλλοντικούς και μερικές από συνδυασμό των παραπάνω. Φαίνεται λοιπόν πως είναι πολλοί οι συντελεστές κινδύνου της εκδήλωσης της εκφυλιστικής διαταραχής, με πιο γνωστούς την ηλικία και τους γενετικούς παράγοντες. Άλλοι παράγοντες που ενοχοποιούνται είναι το φύλο (συχνότερη εμφάνιση στις γυναίκες), το ιστορικό κατάθλιψης, το σύνδρομο Down και οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.<sup>5</sup>

## Παράγοντες κινδύνου

Με βάση την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (1987), προτείνονται οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου για τη νόσο του Alzheimer:<sup>7</sup>

- Ηλικία
- Φύλο (συχνότερα στις γυναίκες)
- Κληρονομικότητα
- Σύνδρομο Down σε συγγενείς
- Αγγειακή άνοια
- Νόσος του θυρεοειδούς
- Τοξικές ουσίες
- Τραύματα κεφαλής
- Ιστορικό ψυχικής διαταραχής
- Κάπνισμα

Ακολουθεί αναφορά των κυριότερων από τους παράγοντες που συντελούν στην εμφάνιση της νόσου, με έμφαση στο ρόλο συγκεκριμένων γονιδίων.<sup>7</sup>

**Η ηλικία.** Είναι ο σημαντικότερος, επιβαρυντικός παράγοντας για τη νόσο. Μετά τα 60 έτη ζωής η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου αυξάνεται ραγδαία, όπως επιβεβαιώνουν τα στοιχεία που έχουν ήδη αναφερθεί τόσο για την Αμερική, όσο και για την Ευρώπη.

**Το φύλο.** Οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα σε σχέση με τους άνδρες και μάλιστα σε αναλογία 2:1. Για την εξήγηση του φαινομένου αυτού υπάρχουν διάφορες απόψεις: η μακροβιότητα των γυναικών, άγνωστοι περιβαλλοντικοί παράγοντες, ορμονικοί παράγοντες (μείωση οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση), η μεγαλύτερη συχνότητα του αλληλίου ε4 της ApoE στις γυναίκες και η δυσχέρεια στη διάγνωση της άνοιας στους ηλικιωμένους άνδρες λόγω του αυξημένου κινδύνου αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σ' αυτούς.

**Ο αγγειακός παράγοντας.** Σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο. Η στεφανιαία νόσος με ή χωρίς έμφραγμα του μυοκαρδίου αυξάνει τη συχνότητα 6 φορές σε ηλικιωμένους, που έχουν εναποθέσεις αμυλοειδούς στον εγκέφαλο. Η συσχέτιση του αθηληλίου ε4 της απολιποπρωτεΐνης E με τις παθήσεις των στεφανιαίων ενισχύει την άποψη της επίδρασης των αγγειακών παθήσεων στη νόσο του Alzheimer. Το γονίδιο της ApoE4 σχετίζεται με την αρτηριοσκλήρυνση. Επίσης, άτομα με υπέρταση σε νεαρή ηλικία έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου όταν γεράσουν.

**Τοξικοί παράγοντες.** Τα στοιχεία για την επίδραση του αλουμινίου στην εμφάνιση της νόσου είναι αντιφατικά. Επικρατεί η άποψη ότι η τοξικότητα του αλουμινίου στον άνθρωπο οφείλεται στην αύξηση των επιπέδων του στον οργανισμό όταν, λόγω της παθολογικής διεργασίας της νόσου του Alzheimer, δεν είναι δυνατή η αποβολή του. Το αλουμίνιο έχει εντοπιστεί στις νευροϊνιδιακές αθηλώσεις, αλλήλα και σε νευρώνες χωρίς τις αθηλώσεις αυτές.

**Οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.** Οι τραυματικές κακώσεις της κεφαλής, ιδίως όταν συνοδεύονται με κώμα, αποτελούν επιβαρυντικό παράγοντα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η "dementia pugilistic" ή "άνοια των πυγμάχων", σύμφωνα με την οποία πιστεύεται ότι επαναλαμβανόμενες μικροκακώσεις οδηγούν σε αθηλώσεις τύπου Alzheimer. Βαρύτερες κακώσεις επιταχύνουν την εμφάνιση της νόσου κατά 5-7 χρόνια.

**Το κάπνισμα.** Κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση αυτού με τη νόσο του Alzheimer. Ωστόσο, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι καπνιστές προσβάλλονται 2,5 φορές περισσότερο από τη νόσο, ενώ όσοι σταματούν το κάπνισμα 2 φορές περισσότερο.<sup>8</sup>

**Η κληρονομικότητα.** Τα γονίδια που συμμετέχουν στην εκδήλωση της νόσου του Alzheimer αναφέρονται αναλυτικά σε άλλο σημείο του κειμένου.

### **Παράγοντες κινδύνου στον ελληνικό χώρο**

Στην Ελλάδα, η Τσολλάκη Μ. και συν.<sup>9</sup> πραγματοποίησαν μια έρευνα ασθενών-μαρτύρων, η οποία δημοσιεύτηκε το 1997. Σύμφωνα με την έρευνα αυτή, οι κύριοι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Alzheimer στη χώρα μας είναι η κατάθλιψη (αυξάνεται ο κίνδυνος ως και 7 φορές), η ύπαρξη συγγενούς πρώτου βαθμού με άνοια (οικογενειακό ιστορικό) και η οικογενειακή κατάσταση (άγαμα ή εν διαστάσει άτομα). Άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και το κάπνισμα, ενώ δεν επιβεβαιώθηκε σχέση μεταξύ της νόσου και των ακόλουθων παραγόντων: εγκεφαλικές κακώσεις, συνθήκες διαβίωσης, εκπαίδευση, απασχόληση και κατανάλωση οινόπνευματος.

### **Γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο του Alzheimer**

Τα γονίδια με τις αντίστοιχες πρωτεΐνες που κωδικοποιούν και που ενέχονται στην εκδήλωση της νόσου του Alzheimer είναι τα ακόλουθα:<sup>10, 11</sup>

1. Η πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς (APP) στο χρωμόσωμα 21, που σχετίζεται με το 2-3% των περιπτώσεων πρώιμης οικογενούς νόσου.
2. Η πρεσενιλίνη-1 (PS-1) στο χρωμόσωμα 14, που σχετίζεται με το 70-80% των περιπτώσεων πρώιμης οικογενούς νόσου.
3. Η πρεσενιλίνη-2 (PS-2) στο χρωμόσωμα 1, που σχετίζεται με το 20-25% των περιπτώσεων πρώιμης οικογενούς νόσου.
4. Η απολιποπρωτεΐνη E (ApoE) στο χρωμόσωμα 19, η οποία σχετίζεται με την όψιμη νόσο του Alzheimer, είτε οικογενή είτε σποραδική.

Τα γονίδια αυτά κληρονομούνται κατά τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο.

### **Πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς (Amyloid βA4 Precursor Protein - APP)**

Ένα από τα ευρήματα στον εγκέφαλο των ασθενών με νόσο του Alzheimer είναι οι νευριτικές πλάκες. Βασικό συστατικό αυτών των πλάκων είναι το β-αμυλοειδές, ένα ολιγοπεπτίδιο 40 ως 43 αμινοξέων. Το β-αμυλοειδές αποτελείται από 28 αμινοξέα, προερχόμενα από την εξωκυττάρια αμινοτελική περιοχή της βAPP μαζί με τα πρώτα 12 με 15 αμινοξέα της διαμεμβρανικής της περιοχής. Η πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς είναι ουσιαστικά μια οικογένεια πρωτεϊνών, που περιλαμβάνει την APP, την APLP1 και την APLP2. Αυτές οι πρωτεΐνες έχουν παρόμοια οργάνωση και είναι προϊόντα εναλλακτικού ματίσματος (alternative splicing).<sup>12</sup>

Το γονίδιο της APLP1 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19q13.1, ενώ της APLP2 στο χρωμόσωμα 11q23-q25. Πιστεύεται ότι όλες οι μορφές της APP εμπλέκονται στη δημιουργία συνάψεων σημαντικών για τη λειτουργία της μνήμης, έχοντας δράση παρόμοια με αυξητικούς παράγοντες, όπως ο παράγοντας αύξησης των νευρώνων (Nerve Growth Factor, NGF) και σχετίζονται με τη νόσο του Alzheimer, καθώς η απώλεια της φυσιολογικής τους λειτουργίας συντελεί στη βαθμιαία απώλεια της νοητικής λειτουργίας.<sup>13</sup>

Η βAPP υπόκειται σε ενδοπρωτεολυτικά σχισίματα, όπως αυτό που προκύπτει από τη δράση της α-σεκρετάσης, η οποία κόβει την βAPP695 μεταξύ των καταλοίπων Lys687 και Leu688 απελευθερώνοντας το εξωκυττάριο τμήμα της βAPP. Αυτή η διαδικασία δεν οδηγεί στη δημιουργία β-αμυλοειδούς. Το τελευταίο δημιουργείται από τη δράση δυο άλλων σεκρετασών, των β και γ. Η β-σεκρετάση κόβει μεταξύ Met671 και Asp672 δημιουργώντας πεπτίδιο με 40-42 αμινοξέα. Η γ-σεκρετάση κόβει μετά τα Ile712, Thr714 ή Val715 για να φτιάξει Αβ40, Αβ42 ή Αβ43 αντίστοιχα. Η ισομορφή Αβ40 είναι αυτή που παράγεται κατά το φυσιολογικό μεταβολισμό

της βAPP. Τα πεπτίδια Αβ42 και Αβ43 θεωρούνται περισσότερο νευροτοξικά και υπεύθυνα για τη δημιουργία μικροϊνιδίων. Οι μεταηλιάξεις του γονιδίου της βAPP οδηγούν σε παραγωγή αυξημένων ποσοτήτων πεπτιδίων Αβ42-43, που θεωρούνται υπεύθυνα για την εμφάνιση της νόσου του Alzheimer.<sup>12</sup>

#### Πρεσενιλίνη-1 (PS-1 ή S182)

Το γονίδιο PS-1 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 14 (14q24.3) και σχετίζεται με το μεταβολισμό της βAPP. Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται περιέχει 6 ως 10 διαμεμβρανικές περιοχές και εντοπίζεται στο ενδοπλάσματικό δίκτυο και στο σύμπληγμα Golgi. Οι μεταηλιάξεις που έχουν παρατηρηθεί στο γονίδιο της PS-1 μέχρι στιγμής προκαλούν αυξημένη παραγωγή και εναπόθεση του Αβ42-43 αμυλοειδούς (τοξική μορφή)<sup>14,15</sup>

#### Πρεσενιλίνη-2 (PS-2 ή STM2)

Το γονίδιο PS-2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 (1q42.1) και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη, που έχει 67% όμοια αλληλουχία αμινοξέων με την PS-1. Έτσι εξηγείται το όνομα του γονιδίου PS-2: δεύτερο γονίδιο για τη νόσο του Alzheimer που διαπερνά τη μεμβράνη επτά φορές (second seven transmembrane gene, STM2). Η παρόμοια δομή των πρωτεϊνών των δύο γονιδίων PS-1 και PS-2 ενισχύει την άποψη ότι οι πρωτεΐνες αυτές έχουν και παρόμοιες λειτουργίες. Έτσι, οι ως τώρα μεταηλιάξεις που έχουν διαπιστωθεί για το γονίδιο PS-2 προκαλούν αυξημένη παραγωγή της μορφής Αβ42-43 του αμυλοειδούς.<sup>15,16,17</sup>

#### Απολιποπρωτεΐνη Ε (ΑποΕ)

Η ΑποΕ είναι μια πρωτεΐνη του ορού, η οποία ρυθμίζει την αποθήκευση, τη μεταφορά και το μεταβολισμό της χοληστερόλης.<sup>15</sup> Στον εγκέφαλο εμπλέκεται στην κινητοποίηση και ανακατανομή της χοληστερόλης και των φωσφολιπιδίων κατά την ανακατασκευή μεμβρανών που συμβαίνει στα πλαίσια της πλαστικότητας των συνάψεων. Εκκρίνεται από τα αστροκύτταρα και τα μικρογλοβιακά κύτταρα του εγκεφάλου. Κωδικοποιείται από τρία αλληλίου, τις ΑποΕ-ε2, ΑποΕ-ε3 και ΑποΕ-ε4 γεγονός που χαρακτηρίζεται ως πολυμορφισμός.<sup>18</sup>

Η παρουσία ενός ή και δύο αλληλίων ε4 σχετίζεται με την αυξημένη εναπόθεση αμυλοειδούς στον εγκέφαλο και αυτά τα άτομα παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για τη νόσο του Alzheimer. Φαίνεται όμως, πως το γονίδιο της ΑποΕ επηρεάζει περισσότερο την ηλικία έναρξης, παρά αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα της νόσου,<sup>15</sup> διότι το ε4 αλληλίο σχετίζεται με μια πιο πρόωμη έναρξη της νόσου.<sup>14</sup>

Η μεταβίβαση στους απογόνους του αλληλίου ε4 του ΑποΕ γονιδίου επηρεάζει τον κίνδυνο ή την ηλικία έναρξης ή και τα δύο για την εμφάνιση της νόσου Alzheimer με ένα δόσο-εξαρτώμενο τρόπο. Άτομα ομοζυγώτες για το ΑποΕ-ε4 έχουν οκτώ φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν τη νόσο πριν τα 75 έτη. Η κατανομή της ΑποΕ βρέθηκε αυξημένη τόσο σε σποραδικές όσο και σε όψιμες οικογενείς νόσους του Alzheimer. Επίσης, το

αλληλίο ε4 έχει μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες.<sup>19</sup> Η συχνότητα εμφάνισης των αλληλίων έχει ως εξής: ε4 (15%), ε3(77%) και ε2 (8%). Το αλληλίο ε2 σχετίζεται με μια πιο όψιμη έναρξη της νόσου.<sup>14</sup>

Οι Mooser V. et al<sup>20</sup> υποστήριξαν ότι εκτός από την ΑποΕ, υπάρχει και η απολιποπρωτεΐνη (α), μία γλυκοπρωτεΐνη με άγνωστη λειτουργία που συντίθεται στο ήπαρ. Έχει παρόμοια δομή με την ΑποΕ και για το λόγο αυτό υποθέτουν οι ερευνητές ότι σχετίζεται με τη νόσο του Alzheimer. Πράγματι, η μελέτη έδειξε ότι η Απο(α) αυξάνει τον κίνδυνο για τη νόσο σε φορείς του ε4 αλληλίου.

Οι λιποπρωτεΐνες που περιέχουν ΑποΕ συνδέονται με πρωτεογλυκάνες και με πρωτεΐνες που σχετίζονται με τους υποδοχείς των λιποπρωτεϊνών για να εισέλθουν στο κυτταρόπλασμα. Οι ισομορφές ε2 και ε3 έχουν προστατευτικό ρόλο σε αντίθεση με την ισομορφή ε4. Οι λιποπρωτεΐνες που περιέχουν ΑποΕ και Απο(α) συνδέονται με μεγαλύτερη συγγένεια και έτσι μεγαλύτερο μέρος ΑποΕ εισέρχεται στο κύτταρο. Με τον τρόπο αυτό, ο προστατευτικός ρόλος των ε2 και ε3 ενισχύεται, ενώ υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος εκφύλισης παρουσία του ε4 αλληλίου.<sup>19</sup>

### Πρόσφατη ανακάλυψη γονιδίων

#### Αλφα-2 μακρογλοβουλίνη

Η α-2 μακρογλοβουλίνη (α-2M) είναι ένας αναστολέας πρωτεασών που βρίσκεται στον ορό. Έχει ενοχοποιηθεί στην όψιμη νόσο του Alzheimer λόγω της ικανότητάς της να συνδέεται με το β-αμυλοειδές και να το αποικοδομεί. Η αποικοδόμηση αυτή γίνεται μέσω της πρόσδεσης της α-2M σε μια πρωτεΐνη σχετική με τον υποδοχέα των λιποπρωτεϊνών (low density lipoprotein receptor related protein, LRP1). Ο υποδοχέας αυτός συνδέει και την APP, αλβύ και την ΑποΕ. Η α-2M ανταγωνίζεται τους άλλους δυο προσδέτες του LRP1 για την αποικοδόμηση του αμυλοειδούς.<sup>14</sup>

Με βάση τα παραπάνω, πιστεύεται ότι η α-2M αποτελεί ίσως σημείο δημιουργίας μεταηλιάξεων σχετικών με τη νόσο του Alzheimer. Τόσο το γονίδιο για την α-2M, όσο και αυτό για τον LRP1 εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 12. Έχει μελετηθεί ότι οι μεταηλιάξεις στο γονίδιο α-2M αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου, δεν επηρεάζουν όμως την ηλικία έναρξής της. Για το λόγο αυτό, από τα δύο γονίδια που σχετίζονται με την όψιμη νόσο του Alzheimer, αυτό της ΑποΕ αφορά στο χρόνο εμφάνισης, ενώ εκείνο της α-2M την πιθανότητα εμφάνισης της διαταραχής.<sup>15, 21</sup>

#### Α1-Αντιχυμοτροψίνη (α1ACT)

Η α1ACT είναι μέλος της οικογένειας των αναστολέων πρωτεασών σερίνης και εντοπίζεται στις γεροντικές πλάκες του αμυλοειδούς. Το γονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19 και υπάρχουν δύο αλληλίου, Α και Τ. Η παρουσία του αλληλίου Α βρέθηκε ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, πολύ περισσότερο μάλιστα

όταν συνυπάρχει και το αλληλίο ε4 της ApoE. Η α1ACT δρα ως μοριακός συνοδός και προάγει την αναδίπλωση του πεπτιδίου βAPP, με αποτέλεσμα να δημιουργείται η τελική, πτυχωτή μορφή του αμυλοειδούς.<sup>22, 23</sup>

### Γονίδια στην Ελλάδα

Τα στοιχεία που υπάρχουν για την ύπαρξη γονιδίων της νόσου στην Ελλάδα, αφορούν μόνο στο γονίδιο της ApoE. Σε μια μελέτη των Σκλαβούνου Ε. και συν.<sup>24</sup>, η συχνότητα των αλληλίων της ApoE σε φυσιολογικά άτομα είναι ε2: 5.3%, ε3: 88.2% και ε4: 6.5%. Η συχνότητα του αλληλίου ε4 στην Ελλάδα μαζί με αυτή της Κίνας, αποτελούν τις χαμηλότερες συχνότητες στον κόσμο.

### Επίλογος

Η νόσος του Alzheimer είναι η συχνότερη μορφή άνοιας σε συνάρτηση με τη συνεχόμενη αύξηση του μέσου όρου ζωής του πληθυσμού. Η διαχείριση και η θεραπεία της νόσου πρόκειται να γίνει ένα από τα σπουδαιότερα προβλήματα δημόσιας υγείας, που θα αντιμετωπίσει η κοινωνία τον αιώνα που διανύουμε. Η ενδελεχής μελέτη των παραγόντων κινδύνου για τη νόσο και το ρόλο των γονιδίων στην εμφάνισή της απασχολούν ένα σημαντικό τμήμα της επιστημονικής κοινότητας. Η κατανόηση των μηχανισμών λειτουργίας του εγκεφάλου, καθώς και των παθολογικών διεργασιών της νόσου του Alzheimer σε μοριακό επίπεδο, απαιτούνται για την ανακάλυψη τρόπων πρόληψης και αντιμετώπισης της νόσου στα χρόνια που ακολουθούν.

### Βιβλιογραφία

1. Σταματιάδης Α. Νόσος Alzheimer: Senium preaecox; Archives of Hellenic Medicine 1999; 16: 432-435.
2. Gambert SR. Is it Alzheimer's disease? Postgraduate Medicine 1997; 101: 42-56.
3. Evans DA. Estimated Prevalence of Alzheimer's disease in the US. Millbank Quarterly 1990; 68: 267.
4. Hofman A. The epidemiology of Alzheimer's disease. In: Alzheimer's dementia. The 16th International Bayer Pharma Press Seminar, Paris.
5. Umberto de Girolami. The central nervous system. In: Robbins Pathologic basis of disease. 5th edition. USA. 1994: 1329-1331.
6. Katharine D. Nursing management of adults with degenerative disorders. In: Beare PG., Mayers JPL. Principles and practice of adult health nursing. The CV Mosby Company. Toronto. 1990: 1097-1117.
7. Katzman R., Kawas C. Risk factors for Alzheimer's disease. Neuroscience News 1998; 1: 27-34.
8. Juan D, Zhou DH, Li J, Wang JY, Gao C, Chen M. A 2-year follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia. Eur J Neurol. 2004; 11: 277-282.
9. Tsolaki M, Fountoulakis K, Chantzi E, Kazis A.. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: A case-control study of a Greek population. International Psychogeriatrics 1997; 9: 327-341.
10. Forsyth E, Ritzline PD. An overview of the etiology, diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. Physical therapy 1998; 78: 1325-1331.
11. Zekanowski C, Religa D, Graff C, Filipek S, Kuznicki J. Genetic aspects of Alzheimer's disease. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2004; 64: 19-31.
12. Dewji NN, Singer SJ. Genetic clues to Alzheimer's disease. Science 1996; 271: 159-160.
13. Bayer TA, Cappai R, Masters CL, Beyreuther K, Multhaup G. It all sticks together-the APP-related family of proteins and Alzheimer's disease. Molecular Psychiatry 1999; 4: 524-528.
14. Peter H, St George-Hyslop. Molecular genetics of Alzheimer's disease. Biol Psychiatry 2000; 47: 183-199.
15. Price DL. Alzheimer's disease- when and why? Nature Genetics 1998; 19: 314-316.
16. Barinaga M. Missing Alzheimer's gene found. Science 1995; 269: 917-918.
17. Ephrat LL. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. Science 1995; 269: 973-977.
18. Lendon CL. Exploring the etiology of Alzheimer's disease using molecular genetics. JAMA 1997; 227: 825-831. P.
19. St George-Hyslop. Alzheimer's disease and possible gene interaction. Science 1994; 263: 537.
20. Mooser V, Helbecque N, Miklossy J, Marcovina SM, Nicod P, Amouyel P. Interactions between Apolipoprotein E and Apolipoprotein (a) in patients with late-onset Alzheimer's disease. Ann Intern Med 2000; 132: 533-537.
21. Blacker D. Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer's disease. Nature Genetics 1998; 19: 357-360.
22. Hendrie HC, Hall KS, Ogunniyi A, Gao S. Alzheimer's disease, genes, and environment: the value of international studies. Can J Psychiatry 2004; 49: 92-99.
23. Licastro F, Chiappelli M, Thal LJ, Masliah E. Apha-1-Antichymotrypsin polymorphism in the gene promoter region affects survival and synapsis loss in Alzheimer's disease. Arch Gerontol Geriatr Suppl. 2004; 9:243-251.
24. Sklavounou E, Economou-Petersen E, Karadima G, Panas M, Avramopoulos D, Varsou A, et al. Apolipoprotein E polymorphism in the Greek population. Clinical Genetics 1997, 52: 216-218.