

Tutkijat haastavat Alzheimerin taudin

■ Alzheimerin tauti on ankara vastustaja. Tutkimus tuottaa kuitenkin jatkuvasti uutta tietoa, jonka pohjalta saatetaan löytää uusia keinoja sairauden suitsimiseen.

SISKO LOIKKANEN

Saksalainen psykiatri ja neuropatologi **Alois Alzheimer** (1864–1915) esitteli Tübingenissä vuonna 1906 järjestetyssä psykiatrien kokouksessa uuden löytönsä, dementiaa aiheuttavan taudin.

Esitys ei tarinan mukaan juuri herättänyt kuulijakunnan mielenkiintoa.

Kului muutama vuosi, kun toinen saksalaislääkäri **Emil Kraepelin** (1856–1926) julkaisi alan oppikirjan ja nimesi siinä uuden sairauden *Alzheimerin taudiksi*.

Vaikka aikalaiset eivät heti kiinnostuneet, nykyään tilanne on täysin toinen.

Alzheimerin taudin tiedetään edustavan peräti kahta kolmasosaa kaikista demensiasairauksista. Maailmassa lasketaan nyt olevan jopa 35–45 miljoonaa tähän aivoja rappeuttavaan tautiin sairastunutta ihmistä.

Kun maapallon väestö jatkuvasti ikääntyy, tapausten määrä väistämättä nousee entisestään.

”Vuoteen 2050 mennessä luvun arvioidaan kaksinkertaistuvan. Taustalla on se, että erityisesti Afrikassa ja Aasiassa elinajan odote kasvaa ja väestö elää vanhemmaksi”, kertoo kudosis- ja solubiologian professori **Mikko Hiltunen** Itä-Suomen yliopistosta.

Alzheimerin tauti on hermorapheumasairaus, jossa aivosolujen välinen viestintä alkaa vähitellen heiketä. Näin myös Alzheimer-potilaan muisti ja muut kognitiiviset eli tiedolliset toiminnot rapautuvat ja lopulta katoavat kokonaan.

Tauti voi antaa itsestään vihiä jo varhain. Sen ensimmäiset oireet saattavat ilmaantua 10–15 vuotta ennen varsinaista dementiaa.

Taudin taustalla aivojen sakkaumat

Tiedossa on, että Alzheimerin tautiin sairastuneen aivoihin kertyy kahdenlaisia

sakkautuneita proteiinirakenteita. Niistä ensimmäiset koostuvat beeta-amyloidista ja toiset tau-proteiinista.

Sitä ei kuitenkaan vielä tiedetä, mikä laukaisee elimistön tuottamaan tällaisia haitallisia kertymiä.

”Eläinmalleissa näillä kahdella patologisella prosessilla näyttäisi olevan vähän erilainen kinetiikka”, kertoo dosentti, tieteellinen johtaja **Henri Huttunen** Herantis Pharma Oyj:stä.

”Amyloidiplakit eli liukenemattomat sakkaumat alkavat muodostua ensimmäisinä, mutta vasta kun aivoihin kertyy tau-proteiinikasaumia, tautiprosessi käynnistyy toden teolla.”

Beeta-amyloidin rooli on Mikko Hiltusen mukaan tosin hieman ristiriitainen.

”Sitä syntyy aivokudoksessa esimerkiksi välittömästi päähän kohdistuneen akuutin trauman jälkeen. Kun aivokudos alkaa toipua, beeta-amyloidipeptidin tuotanto asettuu pikkuhiljaa jälleen normaalille tasolle.”

Tämä viittaa Hiltusen mukaan siihen, että beeta-amyloidilla saattaa olla akuutissa vauriossa myös suojaavaa roolia.

”Pitkittynyt tuotannon lisääntyminen tai beeta-amyloidin vähentynyt hajotus ovat kuitenkin vääjäämättä aivoille haitallisia.”

Niin beeta-amyloidi kuin tau-proteiinikin rakentuvat peptidiketjuista, joissa aminohapot liittyvät toisiinsa peptidisidoksin. Alzheimerin taudissa peptidiketjut laskostuvat tavalla, joka poikkeaa normaalista. Tämä nopeuttaa liukenemattomien sakkamaisten kertymien muodostumista.

Varsinkin 42 aminohaposta koostuvalle beeta-amyloidipeptidille Abeta 42:lle on tyypillistä, että se voi laskostua helposti sakkautuvaan muotoon.

Beeta-amyloidia syntyy hermosolussa, kun solukalvon sisältämä amyloidipe-

» » »

Itä-Suomen yliopisto

Alzheimer-potilaiden määrä kasvaa, mutta omaa sairastumisriskiään voi pienentää hyvillä elintavoilla, korostaa professori Mikko Hiltunen.



Alzheimerin taudin hidastamiseen on kokeiltu monenlaisia keinoja. ”Myönteistä vaikutusta saattaisi olla esimerkiksi omega-3-rasvahapoilla”, dosentti Henri Huttunen kertoo.



Herantis Pharma

» » »

kursoriproteiini pilkkoutuu entsymaattisesti. Pilkkoutumisesta vastaavat sekretaasi-nimiset entsyymit.

”Vaikka Alzheimerin taudin yhteydessä usein puhutaan erityisesti aivojen amyloidiplakeista, hermosolujen toiminnan kannalta niitä tärkeämmässä asemassa ovat erilaiset beeta-amyloidin liukoiset oligomeeriset välimuodot”, Henri Huttunen huomauttaa.

”Varsinkin hermosolujen välisten synapsien eli liitosten toiminta häiriintyy herkästi beeta-amyloidioligomeerin vaikutuksesta.”

Tau on puolestaan beeta-amyloidia paljon suurempi, yli 400 aminohappoa sisältävä proteiini, jolla on fysiologisesti tärkeä tehtävä hermosolun tukirangan säätelyssä.

Useissa keskushermostosairauksissa potilaiden aivoista on kuitenkin löydetty tau-proteiinia, joka on laskostunut epänormaalisti ja sitten kertynyt kasaumiksi.

”Toisin kuin beeta-amyloidia aivoihin sakkautunut tau-proteiini kykenee yksin aiheuttamaan hermosolujen toiminnallista rappeumaa ja kuolemaa”, Huttunen valaisee.

Sakkautunut tau-proteiini voikin aiheuttaa kokonaisen kirjon erilaisia hermorappeumasairauksia. Niitä kutsutaan yhteisellä nimellä tauopatiat.

”Näissä taudeissa aivoihin kertyy pääsääntöisesti vain sakkautuneesta

tau-proteiinista koostuvia hermosäikekimppuja eikä välttämättä lainkaan amyloidiplakkeja.”

”Supertietokoneen teho heikkenee”

Kun Alzheimerin tauti etenee, amyloidisakkaamia ja tau-kimppuja kerääntyy aivokudokseen yhä enemmän. Hermostolukato kiihtyy ja aivokudos surkastuu.

Kohtalokas asia on se, että toksiset tau-kimput iskevät nimenomaan hermosolujen välisiin liitoksiin, joiden määrä alkaa hyökkäyksen seurauksena kutistua.

”Aivot ovat ikään kuin valtava supertietokone, jonka laskentateho riippuu toiminnallisten synapsien lukumäärästä. Kun määrä vähenee riittävästi, seurauksena on potilaan kognitiivisen suorituskyvyn heikkeneminen”, Henri Huttunen kuvailee.

Hermostolukuolemat ja synapsikato näkyvät aivojen niin kutsutussa harmaassa aineessa.

”Pitkälle edenneessä Alzheimerin taudissa aivojen harmaan aineen määrä voi olla merkittävästi alentunut.”

Tau-kimppujen on havaittu siirtyvän yhdeltä aivoalueelta toiselle juuri hermosolujen välisten yhteyksien kautta.

”Tau-kimpuilla näyttäisi olevan kyky levitä solusta toiseen, ja näin tauti voi

edetä uusille aivoalueille.”

Ilmiötä on viime vuosikymmeninä tutkittu aktiivisesti monella taholla. Siitä huolimatta patologisen tau-proteiinin leviämismekanismeja ei Huttusen mukaan vielä täysin tunneta.

Sen sijaan omega-3-rasvahappojen positiiviset vaikutukset aivoihin tuntee hyvin jopa suuri yleisö. Tutkijat ovat saaneet viitteitä siitä, että ne suitsisivat myös Alzheimerin taudin etenemistä.

”Viljellyillä hermosoluilla on tehty kokeita ja nähty, että taudin leviäminen vaimentuu, kun soluille annetaan omega-3-rasvahappoa”, Huttunen kertoo.

”Omega-3-rasvahappojen vaikutusta on tutkittu jonkin verran myös kliinisesti.”

Parannuskeinoa Alzheimerin tautiin ei toistaiseksi silti ole. Sitä mukaa kuin soluja kuolee, aivot kutistuvat. Demen-tikon aivot ovat pienemmät kuin terveen ihmisen.

”Tämä nähdään selvästi, kun verra-taan terveitä aivoja Alzheimerin taudin surkastamiin.”

Erilaisia lääkkeitä kehitteillä

Varhaisiällä eli alle 60-vuotiaana esiintyvän perinnöllisen Alzheimerin taudin puhkeamisen kannalta ratkaisevia ovat tietyt geenivirheet. Keskeisessä asemassa ovat erityisesti kolmessa geenissä tapahtuneet mutaatiot.

Amyloidiprekursoriproteiinia koodaavan APP-geenin virheet lisäävät beeta-amyloidin kokonaistuotantoa aivokudoksessa.

PSEN-1- ja PSEN-2 -geenien virheelliset muunnokset taas saavat aikaan sen, että beeta-amyloidimuodon Abeta42:n tuotanto lisääntyy.

Tunnetaan myös joukko riskigeenejä, jotka muokkaavat Alzheimerin taudin sairastumisriskiä. Näitä geenejä on tutkijoiden tiedossa nyt jo noin 80, ja suuri osa ihmisistä kantaa niistä yhtä tai useampaa.

Mielenkiintoinen havainto on Mikko Hiltusen mukaan se, että monet Alzheimerin tautiin liittyvät uudet riskigeenit ilmestyvät aivojen jätteenkäsittelystä vastaavissa mikroglia soluissa, joiden tehtävänä on hajottaa haitallinen jäte.

Professori arvelee, että Alzheimerin tauti saattaa olla erilaisten tautimekanismien tulosta, joka määräytyy yksilön perinnöllisen taustan pohjalta.

”Esimerkiksi beeta-amyloidin tuotanto aivoissa kasvaa tietyissä perinnöllisissä tapauksissa, minkä seurauksena syntyy hermosoluvaurioita. Toisen mekanismi on se, että mikroglia eivät toimi kunnolla eivätkä näin pysty reagoimaan normaalisti beeta-amyloidin kertymiseen.”

Niin hankala vastus kuin Alzheimerin tauti onkin, sen hoitoon on kehitteillä useita terapioidia. Ihmiskokeita edeltävissä tutkimuksissa on jo testattavana vasta-ainepohjaisia sovelluksia, jotka vaikuttavat juuri mikrogliaosoluihin.

”Mikroglia voivat hyvinkin olla myös seuraava lääkekehityksen keskeinen terapiakohde”, Hiltunen arvioi.

Ruotsalainen Alzinova on juuri vienyt ensimmäisiin kliinisiin kokeisiin oman rokotekandidaattinsa, joka kohdistuu beeta-amyloidin liukoisiin oligomeerimuotoihin. Yritys tekee yhteistyötä turkulaisen Clinical Research Services Oy:n kanssa, ja tutkimuspotilaita on myös Suomessa.

Yhdysvalloissa hyväksyttiin viime kesänä nopeutetulla aikataululla käyttöön lääkeyhtiö Biogenin kehittämä uusi, kohuakin herättänyt valmiste, jonka kaupanimi on Aduhelm.

Biologinen lääke perustuu adukanumabi-nimiseen amyloidivasta-aineeseen, joka sitoutuu amyloidipeptidiin.

Kalliin lääkkeen tehoa ja turvallisuutta on epäilty ja sen markkinoille päästämistä arvosteltu.

”Lääke kyllä alentaa beeta-amyloiditasoja, mutta ei ole varmuutta, saadaanko hoidolla aikaan aivokudoksen toiminnallista parannusta”, Hiltunen taustoittaa.

Diagnostiikkaan useita vaihtoehtoja

Alzheimerin tauti diagnosoidaan ensisijaisesti kliinisen taudinkuvan, kognitiivisen tutkimuksen sekä neurologin tai geriatrin tutkimuksen perusteella. Myös perusverikokeet ja kuvantaminen ovat oleellinen osa diagnostiikkaa.

Joskus potilaalle tehdään hoitavan lääkärin harkinnan mukaan lannepistoto, jossa otetaan aivo-selkäydinnestenäyte. Näytteestä analysoidaan taudin biomerkkiaineina beeta-amyloidi, tau-proteiini ja taun fosforyloitu muoto.

”Näyte voidaan ottaa, jos esimerkiksi nuorella ihmisellä on lieviä oireita, mutta sitä ei tarvitse tehdä, jos potilaal-

la on taudille tyypillinen oirekuva”, kertoo tutkimusjohtaja **Sanna-Kaisa Herukka** Itä-Suomen yliopistosta.

Kuvantamistutkimus tehdään kuitenkin aina. Siinä käytetään yleensä joko magneettikuvausta tai tietokonetomografiaa. Joissakin tapauksissa lisätutkimuksena voidaan tehdä myös esimerkiksi pet-kuvaukset.

”Kuvantaminen on tärkeää, koska sen avulla voidaan muun muassa sulkea pois muut sairaudet, kuten aivoverenkiertohäiriö tai aivokasvain kognitiivisten oireiden taustalla.”

Toiveissa on pitkään ollut, että Alzheimer voitaisiin tunnistaa verinäytteestä. Menetelmän kehittämistä on hidastanut taudin biomarkkereiden hyvin pieni pitoisuus veressä.

Yhdysvaltalainen Quanterix on kuitenkin onnistunut saamaan aikaan toimivan menetelmän, joka otetaan ensi vuonna mukaan rutiinianalytiikkaan myös Kuopiossa.

”Veriseerumista tai -plasmasta analysoidaan ensin neurofilamenttien ja jatkossa myös tau-proteiinin fosforyloidun muodon määrää”, Herukka kuvailee.

Amyloidia ei sen sijaan analysoida.

”Se ei ole nykymuodossa tarpeeksi tarkka biomarkkeri, muun muassa koska sitä tulee vereen muualtakin kuin aivoista.”

Terveelliset elintavat tarjoavat suojaa

Tieto Alzheimerin riskigeneistä ja niiden yleisyydestä on herättänyt monessa huolta. Entä jos sellaisia löytyy omasta perimästä?

”Sairastumiseen tarvitaan yhdistelmä näitä riskigenejä, eivätkä ne myöskään ole yksin ratkaisevia. Kyse on edelleen kasvaneesta riskistä, ei suorasta tautia aiheuttavasta vaikutuksesta”, Mikko Hiltunen rauhoittelee.

» » »

Sanna-Kaisa Herukalla on vahvan tutkimustaustan ohessa kokemusta myös kliinisestä lääkärintyöstä.



Riikka Myöhänen/KYS viestintä

Superanturi tunnistaa taudin verinäytteestä

Alzheimerin taudin tunnistamisen saatetaan tulevaisuudessa tehdä superanturilla, jota VTT kehittää yhdessä kansainvälisten kumppaniensa kanssa.

Teknologian tutkimuskeskus VTT kehittää Alzheimerin taudin diagnostiikkaan aivan uudenlaista verinäytteeseen perustuvaa menetelmää. Niin kutsuttua superanturia rakennetaan EU:n Horisontti-ohjelman rahoittamassa SensApp-hankkeessa.

Superanturilla sekä beeta-amyloidi että tau-proteiini voidaan saada määritettyä veriplasmasta silloinkin, kun niiden pitoisuus veressä on erittäin pieni.

Uuden menetelmän salaisuus on siinä, että se vahvistaa merkkiaineiden signaalia.

”Sen ansiosta merkkiaine voidaan mitata, vaikka näyte sisältäisi ainetta vain yhden pikogramman millilitrassa. Näin alhaisia veren proteiinipitoisuuksia ei ole voitu mitata nykyisillä menetelmillä”, kertoo projektipäällikkö **Sanu Uusitalo** VTT:stä.

Mittausherkkyys perustuu suoraan nerokkaaseen näytteen dispensointitekniikkaan, jonka on kehittänyt kansainvälistä tutkimusta koordinoiva italialainen CNR-instituutti. Menetelmässä näytepisara dispensoidaan ja konsentroidaan pyrosähköisen ilmiön avulla.

”Laitteen litiumniobaattikidettä lämmitetään niin, että syntyy sähkökenttä, jonka avulla näyte annostellaan mitausalustalle”, Uusitalo kuvailee.

Menetelmässä käytetään proteiinien vasta-aineita, jotka merkitään fluore-

soivalla leimalla ja joiden annetaan siten reagoida biomarkkerien kanssa.

”Sen jälkeen pieniä plasmapisaroita pinotaan päällekkäin niin, että saadaan voimakas fluoresoiva signaali ja korkea signaalikohinasuhde verrattuna ympäröivään alustaan. Lopuksi tulos mitataan fluoresenssiin perustuvalla laserkuvantavalla lukijalaitteella.”

Mittauslaite testiin Alzheimer-klinikalla

Tutkijoiden haaste on, että plasman muut proteiinit häiritsevät mittauksia ja saattavat vaikuttaa sen tarkkuuteen. Tähänastiset tulokset näyttävät silti lupaavilta.

”Fluoroforin mitatut pitoisuudet plasmassa ovat olleet pikogramman luokkaa”, Uusitalo kertoo.

VTT on rakentanut mittauslaitteen prototyypin, jonka lukijalaitteen se on toteuttanut yhdessä belgialaisen VUB-yliopiston ftoniikkatutkijoiden kanssa.

”Protolaite sisältää mekaniikkaa, optiikkaa, automatiikkaa ja ohjelmiston”, Uusitalo selventää.

Laite on nyt viety Italiaan, jossa se pääsee pian käytännön testiin Alzheimer-potilailla hoitavalla klinikalla.

”Jos testit onnistuvat ja menetelmä toimii, keksintö voidaan tarjota kaupallistettavaksi jollekin yritykselle.”

Laite soveltuu Uusitalon mukaan muidenkin biomarkkeriproteiinien tunnistamiseen, ja sitä voitaisiin tulevaisuudessa soveltaa myös syöpädiagnostiikassa.



Adobe Stock

Alzheimerin tautia voidaan ehkä joskus seuloa verinäytteistä tehtävän rutiinialalyysin avulla.

»»»

Yksittäisen ihmisen kantamien riskigeenien suuri määräkään ei välttämättä ole hälyttävä asia. Merkitystä on myös geenien erilaisella riskivaikutuksella.

Yksi esimerkki on apolipoproteiini epsilon 4 -geenimuutos.

”Se kolminkertaistaa sairastumisriskin, ja jos kyseisen geenin saa molemmilta vanhemmiltaan, riski nousee jopa 16-kertaiseksi.”

Alzheimerin taudin yhteydestä perimään kertoo esimerkiksi se, että tut-

kimuksissa on tunnistettu sukuja, joissa sairautta tavataan poikkeuksellisen paljon.

”Näissä suvuissa Alzheimerin tautia esiintyy kaikissa sukupolvissa”, Hiltunen kertoo.

Toisaalta perimä voi myös olla avuksi. Kuopiolaistutkijat ovat tutkineet myös taudilta suojaavaa APP-geeni-muutosta.

”Jos ihmisellä on APP-geenissä esiintyvä suojaava muutos A673T, beeta-

amyloidia syntyy soluissa läpi koko elämän 20–30 prosenttia vähemmän kuin ilman tätä muutosta.”

Professori muistuttaa myös tärkeimmästä: jokainen voi ehkäistä Alzheimeria omilla elintavoillaan.

Terveellinen ruoka, riittävä liikunta, alhainen verenpaine ja sosiaalinen aktiivisuus toimivat tutkitusti suojana tautia vastaan. □

Kirjoittaja on kemian diplomi-insinööri ja tiedetoimittaja.