

Alzheimerin tauti – merkittävä kansanterveydellinen haaste

Mikko Hiltunen

Professori

Biolääketieteen yksikkö, KYS-neurokeskus

Itä-Suomen yliopisto

Alzheimerin tauti (AT)

- **AT:n esiintyvyys:**

	2006	2050
Maailma	26.6 M	106.8 M
USA	4.0 M	14.0 M
Eurooppa	7.2 M	16.5 M
- Suurin yhteiskunnallinen kustannustaakka verrattuna muihin sairauksiin (422 mrd USD, 2009)
- **AT Suomessa:**
 - Potilaita n. 100000, joista työikäisiä n. 7000
 - 65-67-vuotiaat: 2%
 - Yli 85-vuotiaat: 35%.
 - Vuosittain Suomessa todetaan n. 10000 uutta AT-tapausta

Varhainen AT

- Asiakokonaisuuksien oppiminen vaikeampaa
- Uusien nimien mieleen palauttaminen työläämpää
- Vieraan kielen hallitseminen vaikeampaa
- Hidastumista ja epävarmuutta työssä
- Samojen asioiden toistuvaa kyselyä ja uutena kertomista
- Suoriutuminen vaativissa ja uusissa tilanteissa on heikentynyt
- Stressioireita, uupumusta ja alavireisyyttä
- Harrastukset ja tapahtumien seuraaminen vähenevät

AT:lle altistavia ja siltä suojaavia tekijöitä

Varmat altistajat /aiheuttajat:

Korkea ikä
Dementia lähisuvussa
Downin syndrooma
APOEε4-alleeli
Tietyt geenivirheet (*APP*, *PSEN1* ja *PSEN2*)

Hoidettavat vaaratekijät:

Verenpainetauti
Korkea kolesteroli
Sokeriaineenvaihdunnan häiriöt
Aivoverenkiertohäiriöt

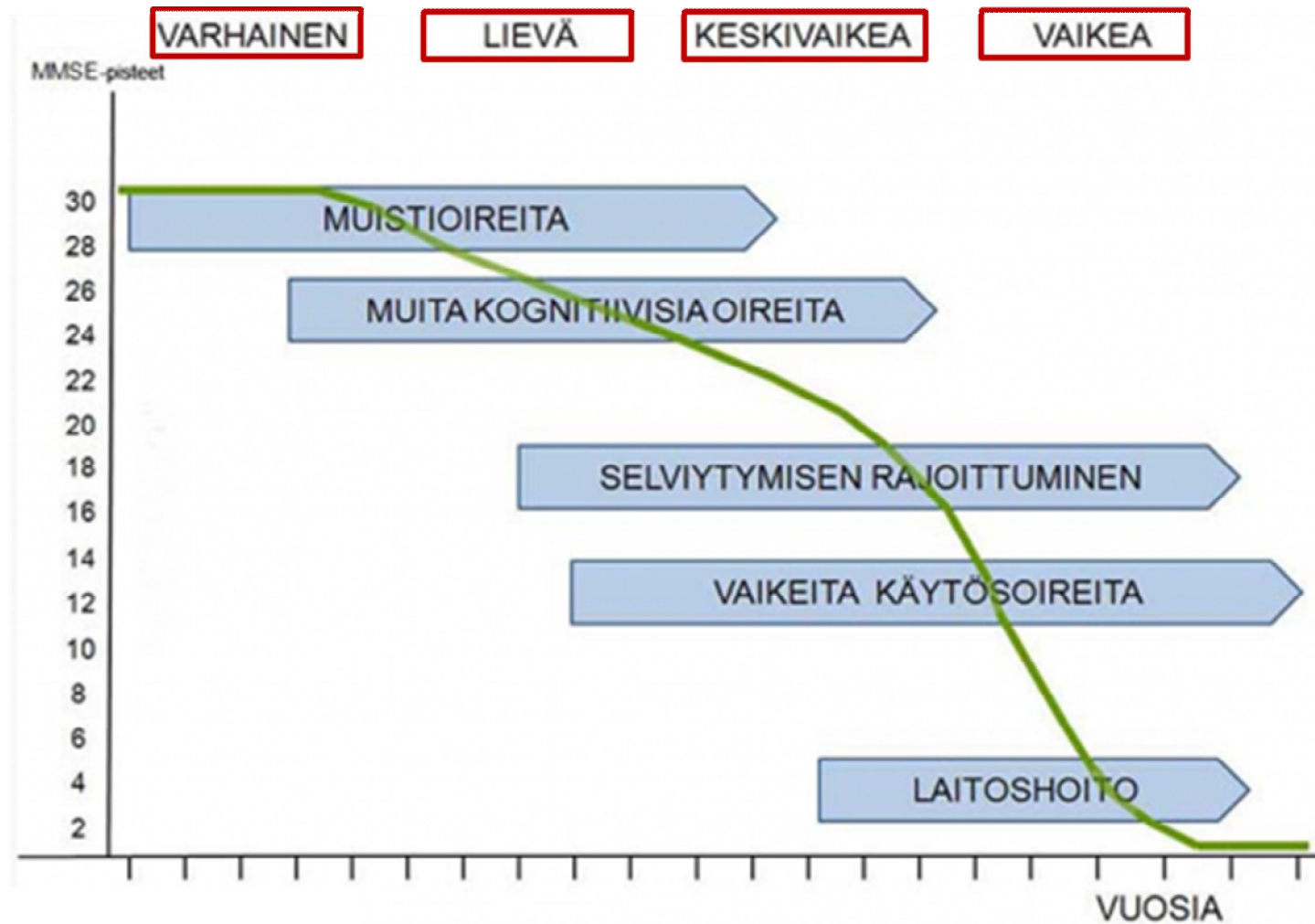
Todennäköiset vaaratekijät:

Aivovammat
Matala koulutustaso
Aiemmin sairastettu masennus

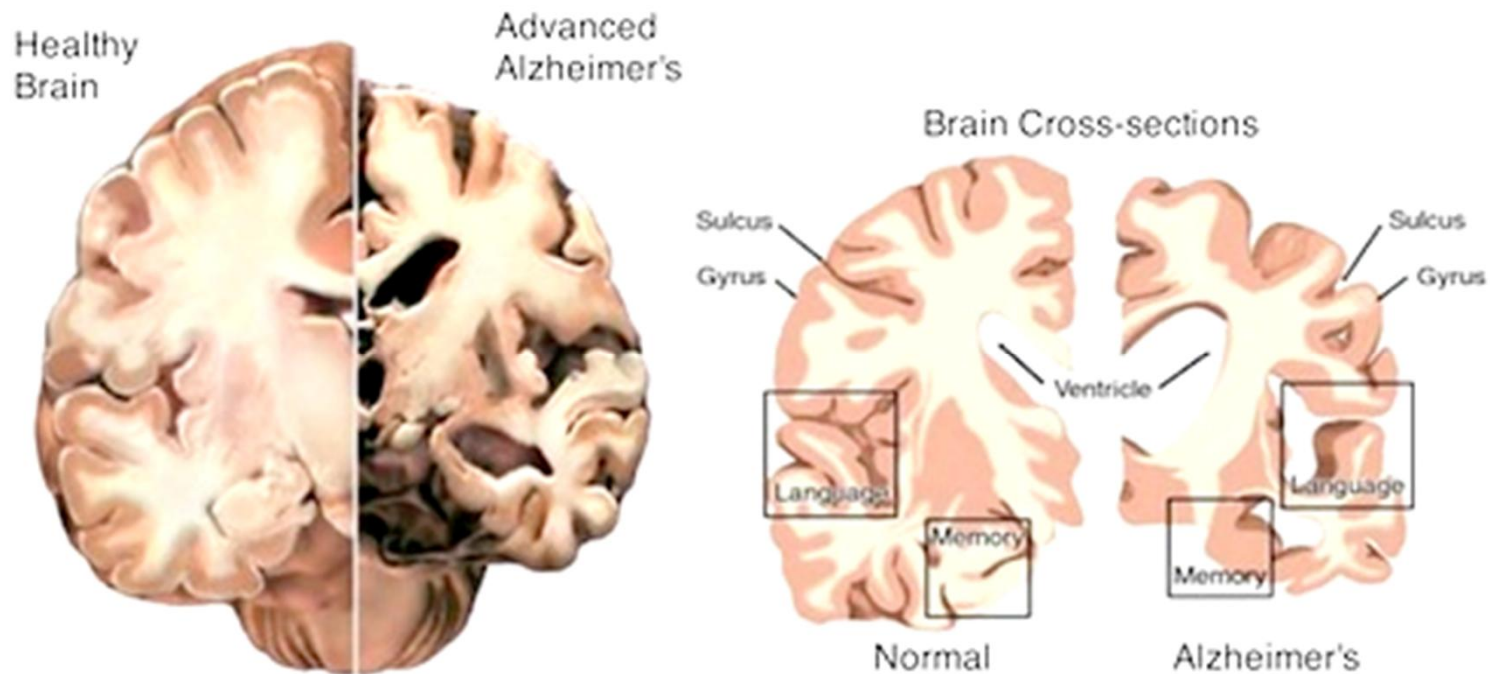
Suojaavia tekijöitä:

Koulutus
Harrastukset (vireys)
Liikunta
Ravintotekijät
Toimiva sosiaalinen verkosto
Antioksidantit (E- ja C-vitamiini)
Statiinit
Tulehduskipulääkkeet
Estrogeeni
APOEε2-alleeli
APP A673T-alleeli

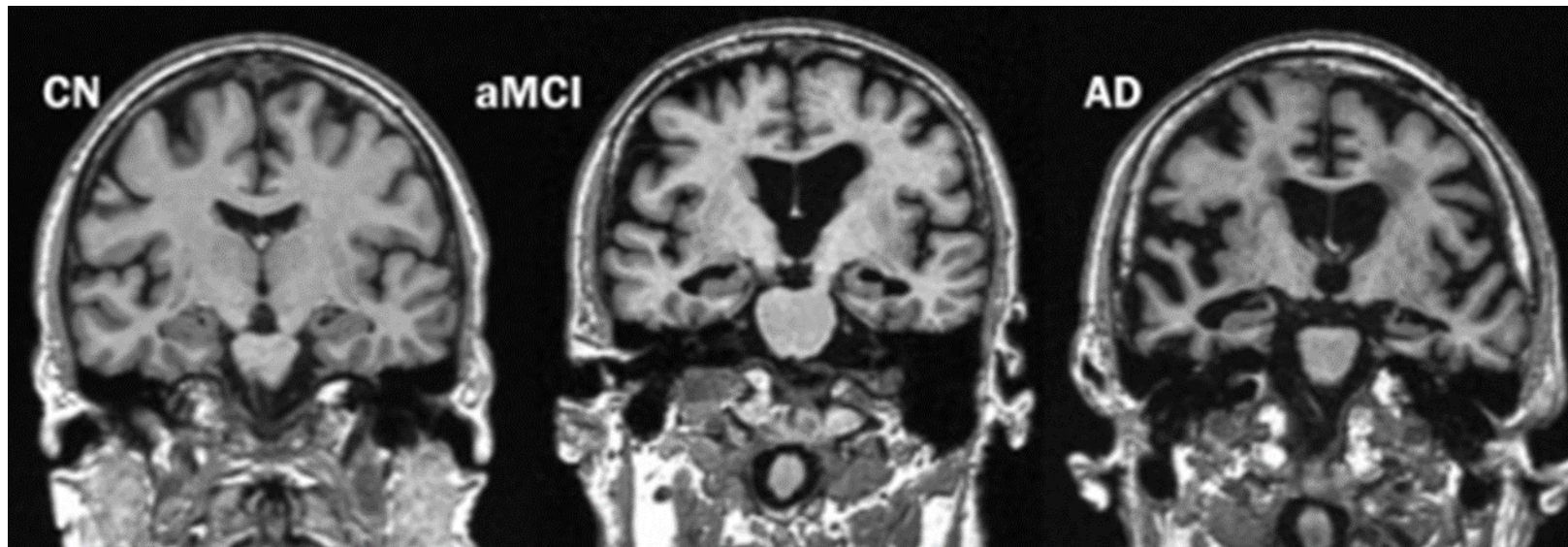
AT:n etenemisen vaiheet



AT:n aiheuttamat muutokset aivoissa



Rakenteellinen magneettikuvaus työkaluna tutkittaessa AT:n etenemistä



Kontrollihenkilö

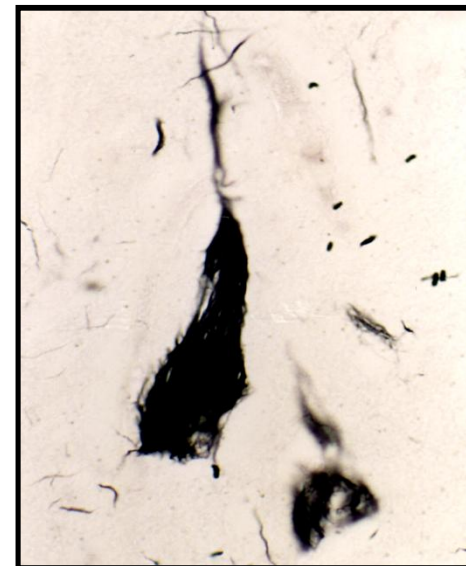
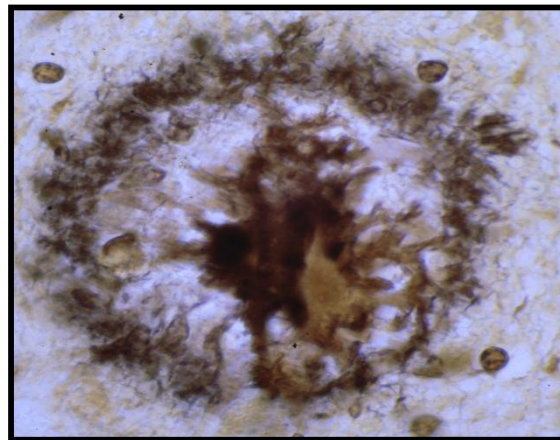
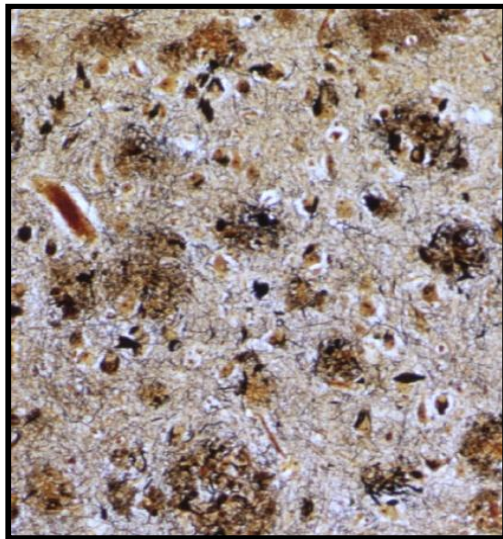
AT:n esiastetta
sairastava henkilö
(MCI)

AT potilas

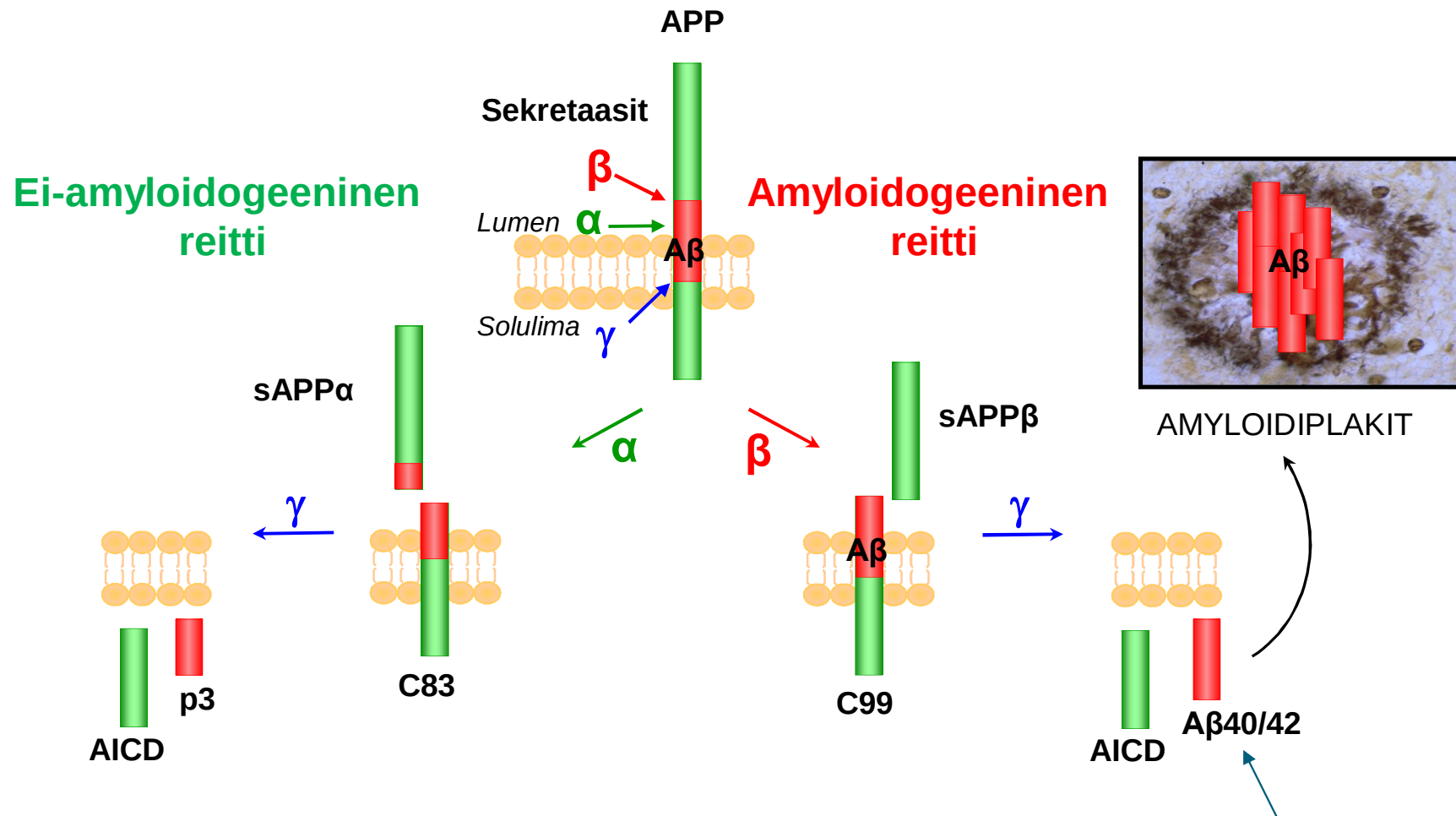
AT:n patologiset merkit aivoissa

- Amyloidiplakit: β -amyloidi ($A\beta$)
- Hermofibrillikimput: hyperfosforyloitunut tau
- Yleinen synapsien ja hermosolujen tuho

Epänormaali proteiinien
kertyminen ja
sakkautuminen



Amyloidiprekursoriproteiinin (APP) prosessointi



Tasapaino A β :n tuotannon ja hajotuksen välillä keskeistä!

Amyloidihypoteesi AT:n selittävänä tekijänä?



AT:n hoito nykyisin vielä oireenmukaista

- **Kolinesteraasin estäjät: donepeziili, rivastigmiini, galantamiini**
- **Memantiini**
- **Kokeellisia hoitoja**
 - **Amyloidin kertymiseen vaikuttavat aineet**
 - **Beta- ja gamma sekretaasin estäjät**
 - **Immunologiset hoidot**
 - **Tau fosforylaation estäjät, GSK3 inhibiittorit...**

AT:n riskigeenitutkimusten periaate – perinöllinen vaihtelu DNA:ssa

DNA kaksoiskierre



Äidiltä peritty kromosomi

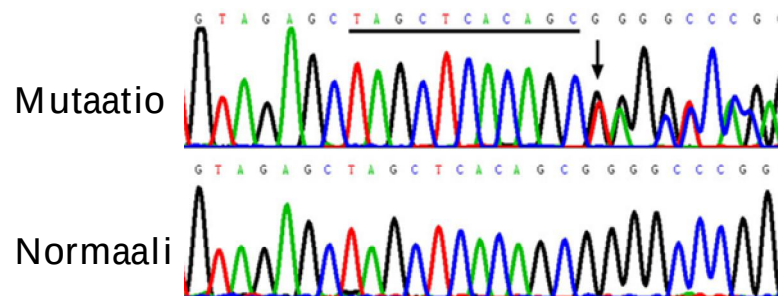
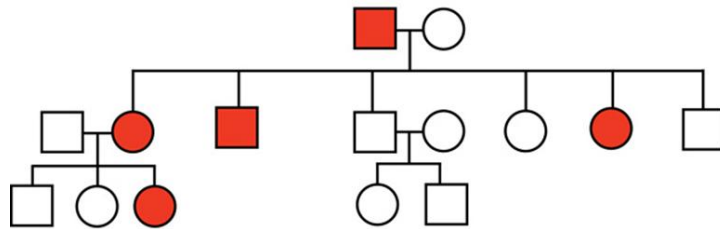
ATGGCACG TAGCGGGCGT AACGGC

ATGGCAC ATAGCGGGCG CAACGGC

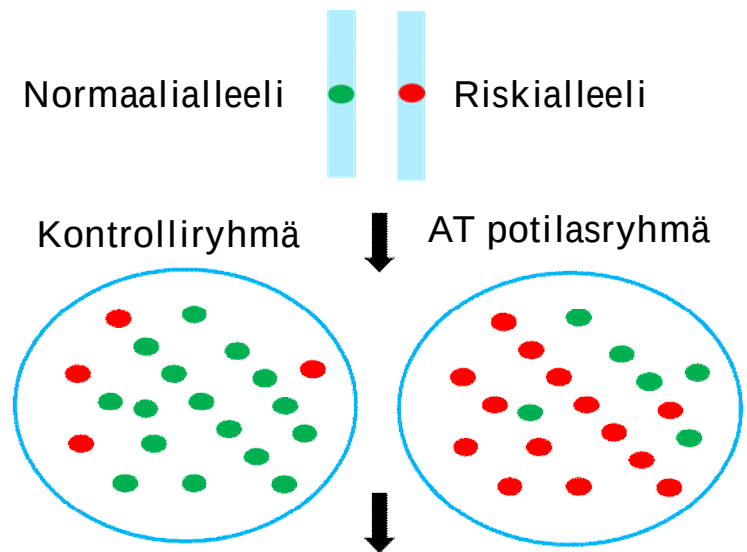
Isältä peritty kromosomi

AT:n riskigeenitutkimusten periaate

Perheaineistot

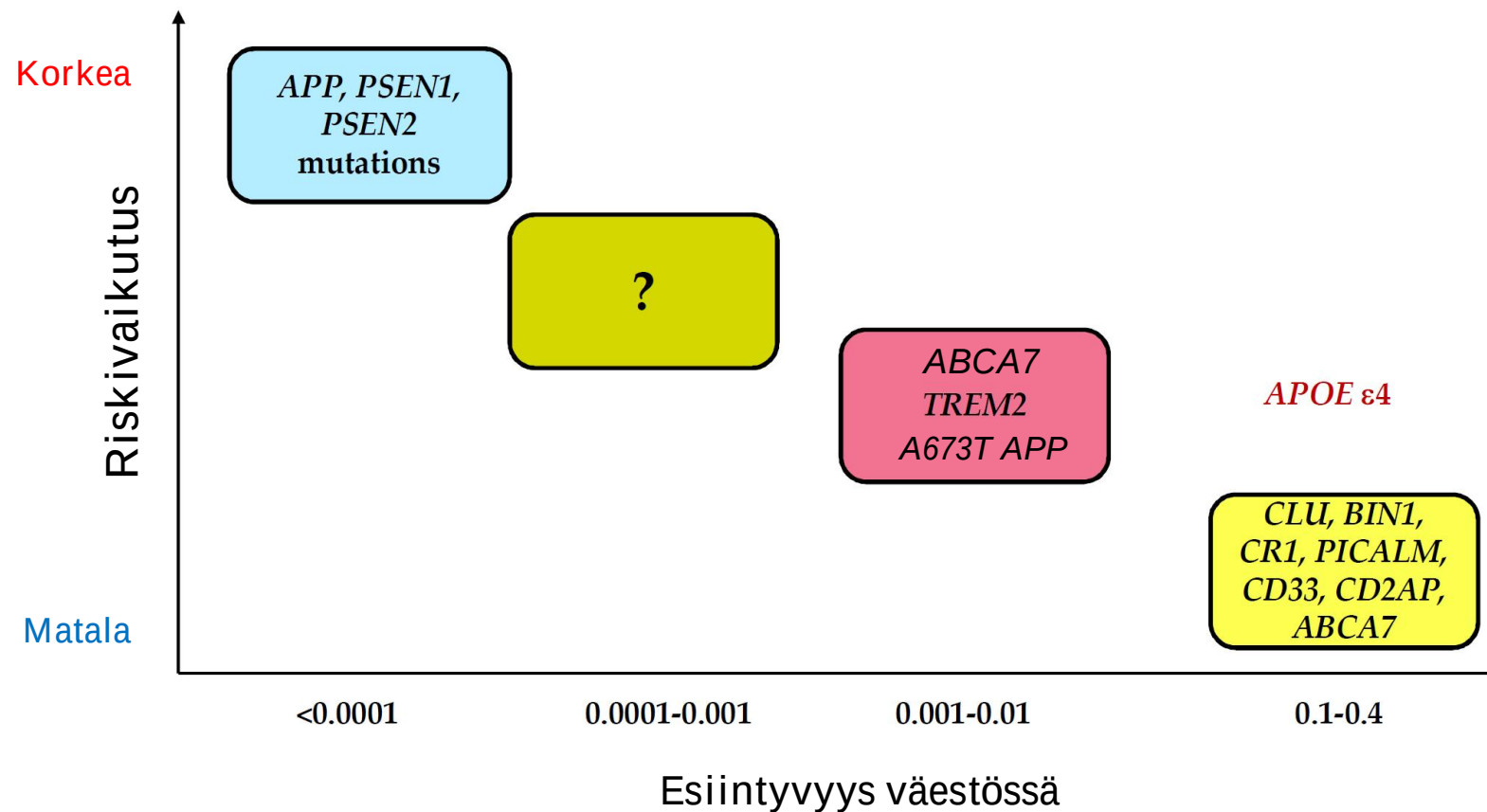


Tapaus-kontrolliaineistot



	AT-potilaat	Kontrollit
Riskialleeli	14	4
Normaalialleeli	6	14

AT:n riskigeenivaikutukset vs. esiintyvyys



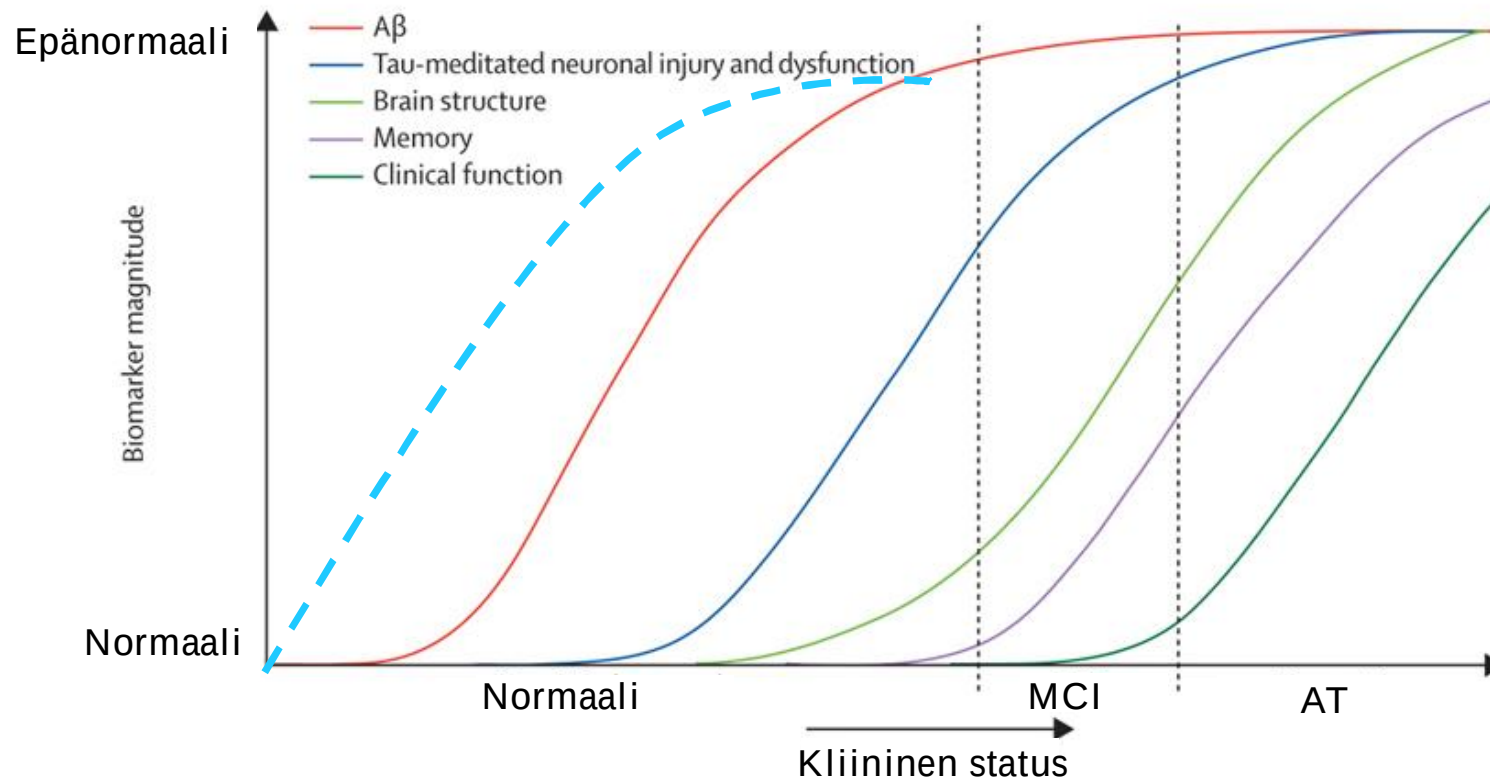
AT:n geneettisten tekijöiden käyttö biomarkkereina

Geneettisten muutosten ennakoidaan vaikuttavan taudin kannalta keskeisiin muutoksiin:

- 1) Aivo-selkäydinnesteen A β 42- ja tau-tasoihin
- 2) Sairastumisikään
- 3) Taudin etenemiseen
- 4) Rakenteellisiin muutoksiin aivokudoksessa

AT:n eteneminen vs. biomarkkerit

Yhdistetty kliinisten, biokemiallisten, ja geneettisten biomarkkereiden käyttö AT:n ennakkoinnissa sekä etenemisessä



Yhteenveto

AT:n riskigeenien tutkiminen mahdollistaa:

- Taudin solutason mekanismien ymmärtämisen
- Uusien ennakoivien biomarkkereiden kehittämisen
- Terapeuttisten kohteiden tunnistamisen
- Yksilöllisen lääketieteen sovellutusten kehittämisen