

Marta Nowacka, Ewa Obuchowicz

Received: 05.04.2011

Accepted: 25.05.2011

Published: 31.07.2011

Rola VEGF, czynnika neurotroficznego i proangiogenego w patogenezie choroby Alzheimera

Role of VEGF, neurotrophic and proangiogenic factor in pathogenesis of Alzheimer's disease

Zakład Farmakologii Katedry Farmakologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji: Zakład Farmakologii Katedry Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice,

tel./faks: 32 252 38 35, e-mail: eobuchowicz@sum.edu.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Choroby neurodegeneracyjne należą do najpoważniejszych schorzeń, z jakimi zмага się obecnie medycyna. Wydaje się, iż obserwowany wzrost częstości występowania choroby Alzheimera w dużej mierze wiąże się z ogólnym starzeniem się ludzkiej populacji. Mimo intensywnej badań prowadzonych od kilkudziesięciu lat etiopatogeneza tej choroby nie jest poznana, nie znamy również leku, który przynajmniej hamowałby skutecznie postęp tej choroby. Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) jest dobrze scharakteryzowanym czynnikiem proangiogenym, niezbędnym do powstawania nowych naczyń krwionośnych zarówno podczas rozwoju zarodkowego, jak i w warunkach patologicznych. Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazały na nową rolę VEGF jako czynnika neurotroficznego. Podczas rozwoju układu nerwowego VEGF odgrywa kluczową rolę nie tylko w różnicowaniu i tworzeniu sieci naczyń w rozwijającym się mózgu, lecz także w proliferacji neuronów oraz w kierowaniu procesem rozwoju neuronalnego. Obecnie uważa się, że VEGF jako czynnik proangiogeny i neurotroficzny prawdopodobnie bierze udział w patogenezie choroby Alzheimera. U osób cierpiących na tę chorobę stwierdzono nieprawidłową regulację ekspresji VEGF. Zarówno w badaniach *in vitro* przeprowadzonych na hodowlach komórkowych, jak i w badaniach *in vivo* na zwierzęcych modelach transgenicznych stwierdzono występowanie interakcji między VEGF a β -amyloidem. Te przesłanki zainspirowały badaczy do podjęcia badań nad ewentualnym wykorzystaniem farmakologicznej modulacji VEGF w terapii choroby Alzheimera.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, β -amyloid, leczenie, modele transgeniczne choroby Alzheimera, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF)

Summary

Currently, neurodegenerative disorders represent one of the most serious diseases the mankind is struggling with. An increased morbidity rate of Alzheimer's disease seems to be associated with general population aging. Despite the fact that the intensive studies have been conducted in many research centres for several years, etiopathogenesis of Alzheimer's disease is still not fully understood. Furthermore, there is no drug which could, at least, inhibit progress of this disease effectively. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is well-characterized proangiogenic substance, essential for the formation of new blood vessels during embryogenesis as well as others pathological condition. Recently, a new role for VEGF as a neurotrophic factor has been emerged. In the developing nervous system, VEGF plays a pivotal role in neuronal proliferation and guidance of neuronal development process. As proangiogenic and neurotrophic factor, VEGF has been suggested to be involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease. In patients suffering from

this disease patients abnormal regulation of VEGF expression have been reported. Moreover, an interaction between VEGF and β -amyloid has been evidenced in *in vitro* studies on cell cultures and *in vivo* studies conducted on transgenic lab animals. In consequence, these data have stimulated an increasing interest in assessing the therapeutic potential of VEGF pharmacological modulation in treatment of Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer's disease, β -amyloid, treatment of AD, transgenic models, vascular endothelial growth factor (VEGF)

WSTĘP

Choroby neurodegeneracyjne należą do grupy wrodzonych lub nabytych, postępujących chorób układu nerwowego, w których podstawowym zjawiskiem patologicznym jest utrata komórek nerwowych⁽¹⁾. Choroba Alzheimera, zaliczana do zaburzeń neurodegeneracyjnych, stanowi najczęstszą przyczynę występowania demencji u osób w podeszłym wieku⁽²⁾. Jej patomechanizm został opisany w wielu pracach. Z aktualną wiedzą na ten temat Czytelnik może się zapoznać w pracy poglądowej Castellaniego i wsp.⁽¹⁾ Obraz neuropatologiczny choroby Alzheimera charakteryzuje się obecnością złogów β -amyloidu zarówno w blaszkach starczych, jak i w mózgowych naczyniach krwionośnych, występowaniem splotów neurofibrylarnych oraz utratą neuronów i uszkodzeniem naczyń⁽²⁻⁴⁾. Patologie unaczynienia mózgu, takie jak: mózgową angiopatia amyloidowa, degeneracja śródbłonka oraz hipoperfuzja, są zaliczane do głównych cech patologicznych choroby Alzheimera. Wiadomo, że zmniejszony przepływ krwi w mózgu odgrywa istotną rolę w patogenezie tej choroby⁽⁵⁾.

Angiogeneza to proces ściśle kontrolowany, wymagający aktywności chemotaktycznej, proteolitycznej i mitogennej komórek śródbłonka. Proces ten jest regulowany przez czynniki wzrostu wywodzące się z neuroektodermy i działające poprzez receptory na komórkach śródbłonka. W większości tych procesów kluczową rolę odgrywa naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF)⁽⁶⁾. Czynnik ten pełni szczególnie ważną funkcję w inicjacji tworzenia się nowych naczyń krwionośnych, reguluje przepuszczalność ściany naczyniowej i wzrost komórek śródbłonka oraz transport glukozy. VEGF odgrywa istotną rolę zarówno w fizjologicznym formowaniu się naczyń krwionośnych, jak i w patologicznej neowaskularyzacji (np. wzrost nowotworu)^(7,8).

Na podstawie badań przeprowadzonych w ostatnich latach stwierdzono, że VEGF wykazuje aktywność neurotroficzną i neuroprotekcijną względem komórek ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego⁽⁹⁾. W warunkach *in vitro* VEGF chroni neurony przed śmiercią indukowaną przez różnorodne czynniki szkodliwe, takie jak hipoksja czy toksyczne stężenia glutamianu w pożywce hodowlanej^(5,9). W odpowiedzi na stres oksydacyjny obserwuje się *up-regulation* ekspresji VEGF i jego receptora w wielu narządach, w tym w mózgu⁽⁵⁾. W mózgu myszy narażonych przewlekłe na warunki hipoksji obserwowano zwiększoną ekspresję VEGF⁽¹⁰⁾. Z kolei w badaniach *in vivo* prowadzonych na szczurach, u których wywołano niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego przez okluzyję

tętnicy środkowej mózgu, w obszarze pozbawionym ukrwienia obserwowano wzrost poziomu mRNA dla VEGF. Podanie VEGF bezpośrednio na powierzchnię mózgowia powodowało ograniczenie strefy niedokrwiennej, a podanie dożylnie zmniejszało uszkodzenia neuronów korowych. Zewnętrzne zastosowanie VEGF pobudzało dojrzewanie nowych neuronów na obszarze dotkniętym hipoksją, jak również działało neuroprotekcynie^(11,12).

Udowodnione w wielu badaniach właściwości proangiogenne VEGF oraz fakt, że wykazuje on aktywność neurotroficzną i neuroprotekcijną, sugerują możliwy udział tego czynnika w naczyniowych i neuronalnych zaburzeniach związanych z chorobą Alzheimera⁽¹³⁾.

VEGF W CHOROBY ALZHEIMERA – BADANIA KLINICZNE

Istnieje wiele hipotez tłumaczących patogenezę choroby Alzheimera. Wśród nich najszerzej omawiana jest hipoteza kaskady amyloidowej⁽¹⁴⁾. Uważa się, że przyczynę choroby Alzheimera stanowi osłabiona perfuzja mózgowia^(15,16). W badaniach autopsyjnych u pacjentów z chorobą Alzheimera stwierdzono, przy użyciu mikroskopii elektronowej, zwiększoną gęstość kapilar^(17,18). Taki wynik sugerował, że czynniki naczyniowe mogą być zaangażowane w patogenezę tej choroby^(6,19).

Już w latach 90. ubiegłego wieku wysunięto przypuszczenie, że dysfunkcje nerwowo-naczyniowe przyczyniają się do upośledzenia procesów poznawczych oraz wystąpienia zjawiska neurodegeneracji. Według tej hipotezy choroba Alzheimera jest zaburzeniem nerwowo-naczyniowym, w którym zaburzony transport β -amyloidu przez barierę krew-mózg, nieprawidłowa angiogeneza oraz starzenie się układu naczyniowego mózgu mogą zapoczątkować „rozłączenie” nerwowo-naczyniowego układu, regresję naczyń krwionośnych, hipoperfuzję mózgu oraz stan zapalny w układzie nerwowo-naczyniowym⁽²⁰⁻²³⁾. Postuluje się, że nieprawidłowa aktywacja śródbłonka może prowadzić do odkładania się amyloidu i śmierci komórek nerwowych^(20,24). Powstające złogi amyloidowe zmieniają również właściwości bariery krew-mózg i perfuzję mózgu⁽²⁵⁾.

VEGF, jako czynnik wywierający istotny wpływ zarówno na komórki śródbłonka, jak i na komórki nerwowe, prawdopodobnie odgrywa ważną rolę w patomechanizmie choroby Alzheimera⁽⁹⁾. W badaniach przeprowadzonych u osób cierpiących na tę chorobę stwierdzono podwyższone stężenie VEGF w płynie mózgowo-rdzeniowym⁽⁶⁾ i osoczu⁽²⁰⁾ w porównaniu

ze stężeniem u osób w podeszłym wieku z grupy kontrolnej. Tarkowski i wsp.⁽⁶⁾ sugerowali, że wysokie stężenie VEGF w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z chorobą Alzheimera jest związane z występowaniem hipoksji i zmian naczyniowych w mózgu. Nie zauważono korelacji między wysokim stężeniem VEGF a wiekiem pacjentów czy czasem trwania choroby⁽⁶⁾.

Kalaria i wsp.⁽²⁶⁾ odnotowali u pacjentów z chorobą Alzheimera zwiększoną immunoreaktywność VEGF w skupisku reaktywnych astrocytów w korze nowej w porównaniu z grupą kontrolną. Zwiększona immunoreaktywność VEGF została zaobserwowana również u chorych w ścianach naczyń mózgowych i w okołonaczyniowych złogach β -amyloidu⁽²⁶⁾. Zdaniem autorów taki wynik wskazuje na występowanie mechanizmu kompensacyjnego w odpowiedzi na stwierdzone w chorobie Alzheimera niewystarczające unaczynienie lub zmniejszoną perfuzję krwi (oligemię). Sugeruje to, że wzrost poziomu mRNA dla VEGF pojawia się jako wtórna odpowiedź na hipoperfuzję i hipoksję w mózgu osób cierpiących na tę chorobę. Przeciwnie, w komórkach obwodowego układu immunologicznego stwierdzono zmniejszenie syntezy VEGF⁽²⁷⁾ oraz niższe stężenie VEGF w surowicy krwi⁽²⁸⁾. Mateo i wsp.⁽²⁸⁾ wysunęli hipotezę, że niskie stężenie VEGF w surowicy jest wynikiem toksycznego wpływu β -amyloidu na ekspresję VEGF. Ponieważ obniżone stężenie VEGF nie było związane ze stopniem zaawansowania choroby ani z jej progresją, zdaniem autorów, pomiar stężenia VEGF w surowicy nie jest przydatnym markerem w tej chorobie⁽²⁸⁾.

W badaniach pośmiertnych w wycinkach kory mózgowej zaobserwowano kolokalizację VEGF z β -amyloidem stanowiącym główny składnik blaszek starczych. Badania te wykazały również, że VEGF wiąże się swoiście z dużym powinowactwem do β -amyloidu. Siła wiązania była porównywalna do charakteru wiązania VEGF z własnymi receptorami. Tak więc VEGF kumuluje się z β -amyloidem i jest powoli uwalniany z kompleksu β -amyloid – VEGF ($A\beta$ -VEGF). Ciągłe deponowanie VEGF w blaszce starczej może skutkować wyczerpaniem się tego czynnika, a w konsekwencji prowadzić do neurodegeneracji⁽⁵⁾.

Opierając się na wynikach badań, przypuszcza się, że indukcja VEGF w mózgu osób z chorobą Alzheimera może prowadzić do wyrównującego hipoperfuzję usprawnienia neowaskularyzacji oraz do zahamowania indukowanej hipoksją śmierci komórek nerwowych poprzez bezpośrednie działanie neuroprotektoryjne i angiogenne VEGF. Sugeruje się, że VEGF może chronić mózg przed agregacją i neurotoksycznością β -amyloidu we wczesnym stadium choroby, kiedy stężenie β -amyloidu jest stosunkowo niskie. Jednakże w trakcie trwania choroby większość syntetyzowanego VEGF może nieodwracalnie wiązać się do złogów β -amyloidu, co z kolei może powodować lokalny niedobór (wokół blaszki starczej) rozpuszczalnego VEGF potrzebnego do ochrony naczyń mózgowych i neuronów^(5,29).

Wyniki cytowanych badań wskazują na potencjalnie istotną rolę VEGF w chorobach neurodegeneracyjnych, jednakże związek między genem *VEGF* a ryzykiem rozwoju choroby

Alzheimera nie jest oczywisty. Jedyne w dwóch pracach wykazano dodatnią korelację pomiędzy występowaniem polimorfizmu genu *VEGF* a tą chorobą. *VEGF* jest genem wysoko polimorficznym, znanych jest bowiem co najmniej 25 polimorfizmów tego genu⁽³⁰⁾. We włoskiej populacji funkcjonalny polimorfizm w regionie promotora (-2578C/A) genu *VEGF* został skorelowany ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na chorobę Alzheimera. Zwiększone ryzyko odnotowano u pacjentów posiadających genotyp „AA”. Genotyp 2578AA jest związany ze zmniejszoną ekspresją VEGF⁽³¹⁾. Z kolei w późniejszych badaniach przeprowadzonych na populacji francuskiej i hiszpańskiej polimorfizm ten wykazywał ujemną korelację z występowaniem choroby Alzheimera. Występowanie tego polimorfizmu nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania ani z rozmiarem zmian naczyniowych w mózgu pacjentów^(32,33). Z drugiej strony Chiapelli i wsp. potwierdzili dodatnią korelację genotypu 2578AA ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera oraz z szybszą utratą zdolności kognitywnych u chorych z allelem APOE ϵ 4⁽²⁰⁾.

INTERAKCJE MIĘDZY VEGF I AMYLOIDEM W BADANIACH *IN VITRO* ORAZ W TRANSGENICZNYCH MODELACH ZWIERZĘCYCH CHOROBY ALZHEIMERA

Wyniki badań *in vitro* dotyczące interakcji pomiędzy β -amyloidem a VEGF przedstawiono w tabeli 1. Zaobserwowano, że β -amyloid wykazuje powinowactwo do wiążącej heparynę domeny (*heparin-binding domain*, HBD) izoformy VEGF₁₆₅⁽²⁹⁾. Izoforma ta – VEGF₁₆₅ działa neuroprotektoryjnie wobec komórek PC12 (szczurze komórki guza chromochłonnego), ponieważ hamowała cytotoxycyzość indukowaną dodaniem do hodowli β -amyloidu^(9,29). Mechanizm tego protekcyjnego działania polega na tym, że VEGF₁₆₅ blokuje indukowane przez β -amyloid tworzenie się reaktywnych form tlenu oraz hamuje agregację β -amyloidu⁽²⁹⁾. W modelu *in vitro* bariery krew-mózg, wykorzystującym komórki śródbłonna pochodzące z ludzkich mikronaczyń mózgowych (*human brain microvascular endothelial cells*, HBMEC), dodanie β -amyloidu do hodowli powodowało zmniejszenie przepuszczalności ściany naczyniowej, indukowanej przez VEGF₁₆₅. Dodanie β -amyloidu do hodowli ludzkich komórek śródbłonna żyły pępowinowej (*human umbilical vein endothelial cells*, HUVEC) hamowało migrację komórek, indukowaną wcześniejszym podaniem do płynu hodowlanego VEGF₁₆₅. Z kolei dodanie VEGF₁₆₅, w sposób dawkozależny, spowodowało efekt przeciwny do działania antyangiogenego β -amyloidu w modelu sieci kapilar *in vitro*. Okazało się, że β -amyloid działa antagonistycznie w stosunku do VEGF poprzez blokowanie sygnalizacji, w której pośredniczy VEGFR-2 (*vascular endothelial growth factor receptor-2*). Ścieżka sygnalizacyjna VEGFR-2 pośredniczy w działaniu, którego efektem jest wzrost przepuszczalności ściany naczyniowej i hamowanie migracji komórek w wyżej wymienionych hodowlach komórek śródbłonna⁽³⁴⁾.

Aby stwierdzić, czy VEGF podlega *up-regulation* w wyniku wytwarzania i deponowania β -amyloidu, Bürger i wsp. oznaczali

Model <i>in vitro</i>	Efekt działania VEGF lub β -amyloidu	Mechanizm działania	Piśmiennictwo
Hodowla komórek PC12	VEGF hamuje cytotoksyczność indukowaną β -amyloidem	VEGF blokuje powstawanie reaktywnych form tlenu	Yang i wsp., 2005
Model sieci kapilar	VEGF wywiera działanie przeciwne do działania antyangiogennego indukowanego β -amyloidem	VEGF działa proangiogenicznie poprzez ścieżkę sygnałową, w której pośredniczy VEGFR2	Patel i wsp., 2010
Hodowla wyprowadzona z kory mózgowej myszy Tg2576	Zahamowanie powstawania rozpuszczalnego β -amyloidu	Zmiany adaptacyjne w odpowiedzi na ekspozycję VEGF (zwiększenie syntezy APP i/lub β -sekreazy)	Bürger i wsp., 2010
Model bariery krew-mózg (hodowla komórek HBMEC)	β -amyloid zmniejsza przepuszczalność ścian naczyń indukowaną VEGF ₁₆₅	β -amyloid blokuje ścieżkę sygnałową, w której pośredniczy VEGFR2	Yang i wsp., 2005
Hodowla komórek HUVEC	β -amyloid zmniejsza migrację komórek w hodowli indukowaną VEGF ₁₆₅	β -amyloid blokuje ścieżkę sygnałową, w której pośredniczy VEGFR2	Yang i wsp., 2005

Tabela 1. Interakcje między VEGF a β -amyloidem w badaniach *in vitro*

stężenie VEGF oraz jego ekspresję w wycinkach kory mózgowej pobranej od myszy transgenicznych Tg2576⁽³⁵⁾. Myszy te posiadają podwójną mutację w białku prekursorowym β -amyloidu (*amyloid precursor protein*, APP), co sprawia, że od urodzenia wytwarzają peptydy β -amyloidu, a w wieku dojrzałym stwierdza się u nich występowanie blaszek starczych. W korze mózgowej myszy Tg2576 obserwowano *up-regulation* ekspresji VEGF w komórkach śródbłonka naczyń, która korelowała z dużą liczbą złogów β -amyloidu w naczyniach krwionośnych i parenchymie mózgu, oraz podwyższone stężenie VEGF w porównaniu ze stężeniem w grupie kontrolnej. Dodatkowo badacze inkubowali hodowlę komórek wyprowadzoną z kory mózgowej z VEGF przez 6, 24 oraz 72 godziny. Po 6 godzinach ekspozycji zaobserwowano zahamowanie powstawania rozpuszczalnego β -amyloidu. Inhibicja ta miała charakter przejściowy. Po 24 godzinach efekt ten był już mniej widoczny, a po 72 godzinach nie obserwowano wspomnianego efektu. Zdaniem autorów, przejściowy charakter inhibicji jest związany ze zmianami adaptacyjnymi wywołanymi przewlekłą ekspozycją na VEGF. Mniejszemu formowaniu się β -amyloidu w odpowiedzi na VEGF towarzyszył spadek aktywności β -sekreazy. Wyniki tych badań sugerują, że VEGF wpływa na procesy związane z degradacją APP. W badaniach przeprowadzonych na pierwotnych hodowlach neuronalnych wyprowadzonych z mózgu myszy transgenicznych Tg2576 w istocie potwierdzono, że VEGF ma wpływ na „obróbkę” APP⁽³⁶⁾.

U myszy APP/PS2, będących transgenicznym modelem choroby Alzheimerera, stwierdzono podwyższone stężenie VEGF w surowicy krwi w porównaniu z grupą kontrolną. Myszy APP/PS2 posiadają podwójną mutację w białku prekursorowym amyloidu oraz w białku presenilinie 2 (PS2), co jest przyczyną zaburzeń homeostazy naczyniowej u tych zwierząt. Podwyższone stężenie VEGF w surowicy krwi odnotowano u młodych myszy APP/PS2, u których nie obserwuje się złogów amyloidowych. Oprócz podwyższonego stężenia VEGF w surowicy krwi badacze zaobserwowali także zwiększony podział komórek śródbłonka naczyń mózgowych i – co ciekawe – zmniejszoną gęstość naczyń w korze czołowej i hipokampie. Wyniki te wskazują na zaburzone dojrzewanie naczyń

w trakcie rozwoju choroby Alzheimerera. Zmniejszona gęstość naczyń prowadzi do zaburzenia równowagi czynników odżywczych, takich jak tlen i glukoza, co w konsekwencji aktywuje ścieżki sygnałowe stymulujące produkcję VEGF⁽³⁷⁾.

W 2010 roku przeprowadzono badania eksperymentalne dotyczące zastosowania VEGF jako środka terapeutycznego w chorobie Alzheimerera. Do badań użyto myszy transgenicznych APP/PS1, z podwójną mutacją w białku prekursorowym białka amyloidu i presenilinie 1 (PS1), które mają taki sam fenotyp jak myszy APP/PS2. Mysiom podawano mikrokapsułki wydzielające VEGF. Do stworzenia mikrokapsulek, które produkowały i wydelały ludzkie białko VEGF, użyto transfekowanych komórek fibroblastów pochodzących z nerek młodych chomików. Fibroblasty były enkapsulowane za pomocą poli-lizynowo-alginianowych polimerów. Grupę kontrolną stanowiły nietransgeniczne myszy, którym podawano mikrokapsułki niewydzielające VEGF. Domózgowe podawanie myszom APP/PS1 przez trzy miesiące „kapsułkowanych” komórek wydzielających VEGF zmniejszyło ilość β -amyloidu oraz złagodziło zaburzenia kognitywne. Zaobserwowano również mniejszą apoptozę komórek kory mózgowej. Autorzy zasugerowali, że VEGF może redukować β -amyloid, przynajmniej w części, w wyniku zwiększenia jego transportu przez tworzenie się nowego unaczynienia mózgu. Leczenie mikrokapsułkami mogłoby zapewnić poprawę transportu β -amyloidu z mózgu do krwi oraz zahamować proces tworzenia się złogów amyloidowych. Zdolność VEGF do redukcji oligomerycznych form β -amyloidu, zdaniem autorów, ma związek z neuroprotekcją. Podawanie wspomnianych mikrokapsulek do hodowli komórek neuronalnych lub śródbłonka naczyń mózgowych zwiększało ich przeżywalność. Mikrokapsułki są w stanie redukować złogi β -amyloidu w obszarach mózgu oddalonych od miejsca podania, ponieważ VEGF wykazuje zdolność do penetracji w parenchymie mózgu. Wykorzystanie enkapsulowanych komórek wydzielających VEGF jest propozycją nowej metody terapii w chorobie Alzheimerera, nawiązującej do hipotezy nerwowo-naczyniowej. Ta nowa strategia leczenia polegałaby na usprawnieniu transportu A β przez barierę krew-mózg i „naprawie” układu nerwowo-naczyniowego, co w rezultacie hamowałoby rozwój zaburzeń kognitywnych⁽³⁸⁾.

PODSUMOWANIE

Zaproponowana w zeszłej dekadzie nerwowo-naczyniowa hipoteza choroby Alzheimera^(21,23) znajduje uzasadnienie w badaniach klinicznych, w szczególności w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach oraz w hodowlach komórkowych. Naczyniowo-śródłonkowy czynnik wzrostu wydaje się ważnym czynnikiem patogenetycznym tej choroby, ze względu na swoją aktywność proangiogenną oraz neurotroficzną. Zaobserwowana u chorych zwiększona immunoreaktywność VEGF w ścianach naczyń mózgowych i w okolonaczyniowych złożach β -amyloidu wskazuje na występowanie mechanizmu kompensacyjnego w odpowiedzi na niewystarczające unaczynienie lub zmniejszoną perfuzję krwi⁽²⁶⁾, stwierdzane w chorobie Alzheimera. Z kolei wykazane w badaniach pośmiertnych silne wiązanie VEGF z β -amyloidem i tworzenie kompleksu VEGF-A β mogą przyczyniać się do niedoboru VEGF, a w konsekwencji do neurodegeneracji⁽⁵⁾. Sugeruje się, że VEGF może chronić mózg przed agregacją i neurotoksycznością β -amyloidu we wczesnym stadium choroby, kiedy stężenie A β jest stosunkowo niskie^(5,29). Badania *in vitro* potwierdziły neuroprotektoryjne działanie VEGF wobec komórek PC12, u których indukowano cytotoxyczność dodaniem β -amyloidu do hodowli⁽²⁹⁾.

Hipoteza o udziale VEGF w patogenezie choroby Alzheimera poszerza wiedzę na temat złożonych mechanizmów prowadzących do powstania i rozwoju tej choroby, a także wskazuje na potencjalną możliwość wykorzystania VEGF lub jego analogów w terapii. Indukcja VEGF w mózgu osób z chorobą Alzheimera mogłaby poprawić proces neowaskularyzacji, wyrównując hipoperfuzję, oraz wpłynąć pozytywnie na przeżywalność neuronów. Dlatego zastosowanie VEGF lub agonistów jego receptorów wydaje się obiecującą metodą terapii w chorobie Alzheimera. Terapia polegająca na poprawie transportu β -amyloidu przez barierę krew-mózg, która poprawia funkcjonowanie układu nerwowo-naczyniowego, została zastosowana z powodzeniem w transgenicznym zwierzęcym modelu choroby Alzheimera⁽³⁸⁾. Mikrokapsułki dostarczające czynniki wzrostu, hormony, enzymy oraz inne białka są stosowane z sukcesem od blisko dwudziestu lat. Podstawowym problemem jest droga ich podania. Aby uniknąć implantacji mikrokapsulek do mózgu chorego, można by wykorzystać w terapii osiągnięcia nanotechnologii i dostarczać wspomniane związki w nanokapsułkach, które przechodzą przez barierę krew-mózg. Wydaje się również, że zmodyfikowane genetycznie komórki, wydzielające VEGF, wszczepiane do mózgu mogłyby stanowić alternatywną strategię w leczeniu choroby Alzheimera.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Castellani R.J., Rolston R.K., Smith M.A.: Alzheimer disease. *Dis. Mon.* 2010; 59: 484-546.
2. Sommer B.: Alzheimer's disease and the amyloid cascade hypothesis: ten years on. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2002; 2: 87-92.
3. Hardy J., Selkoe D.J.: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297: 353-356.
4. Tanzi R.E., Moir R.D., Wagner S.L.: Clearance of Alzheimer's A β peptide: the many roads to perdition. *Neuron* 2004; 43: 605-608.
5. Yang S.P., Bae D.G., Kang H.J. i wsp.: Co-accumulation of vascular endothelial growth factor with β -amyloid in the brain of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2004; 25: 283-290.
6. Tarkowski E., Issa R., Sjögren M. i wsp.: Increased intrathecal levels of the angiogenic factors VEGF and TGF- β in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurobiol. Aging* 2002; 23: 237-243.
7. Brockington A., Lewis C., Wharton S., Shaw P.J.: Vascular endothelial growth factor and the nervous system. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2004; 30: 427-446.
8. Carmeliet P., Storkebaum E.: Vascular and neuronal effects of VEGF in the nervous system: implications for neurological disorders. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2002; 13: 39-53.
9. Ruiz de Almodovar C., Lambrechts D., Mazzone M., Carmeliet P.: Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. *Physiol. Rev.* 2009; 89: 607-648.
10. Wick A., Wick W., Weltenberger J. i wsp.: Neuroprotection by hypoxic preconditioning requires sequential activation of vascular endothelial growth factor receptor and Akt. *J. Neurosci.* 2002; 22: 6401-6407.
11. Sun Y., Jin K., Xie L. i wsp.: VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1843-1851.
12. Manoonkitiwongsa P.S., Schultz R.L., McCreery D.B. i wsp.: Neuroprotection of ischemic brain by vascular endothelial growth factor is critically dependent on proper dosage and may be compromised by angiogenesis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2004; 24: 693-702.
13. Storkebaum E., Carmeliet P.: VEGF: a critical player in neurodegeneration. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 14-18.
14. Bartoszevska M.: Molekularne mechanizmy choroby Alzheimera. *Postepy Biol. Kom.* 2008; 35: 333-350.
15. de la Torre J.C.: Pathophysiology of neuronal energy crisis in Alzheimer's disease. *Neurodegener. Dis.* 2008; 5: 126-132.
16. Isingrini E., Desmidt T., Belzung C., Camus V.: Endothelial dysfunction: a potential therapeutic target for geriatric depression and brain amyloid deposition in Alzheimer's disease? *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2009; 10: 46-55.
17. Kalra R.N.: Cerebral vessels in aging and Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther.* 1996; 72: 193-214.
18. Perlmutter L.S., Chui H.C., Saperia D., Athanikar J.: Microangiopathy and the colocalization of heparin sulfate proteoglycan with amyloid in senile plaques of Alzheimer's disease. *Brain Res.* 1999; 508: 13-19.
19. Kalra R.N.: Vascular factors in Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr.* 2003; 15 suppl. 1: 47-52.
20. Chiappelli M., Borroni B., Archetti S. i wsp.: VEGF gene and phenotype relation with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Rejuvenation Res.* 2006; 9: 485-493.
21. Girouard H., Iadecola C.: Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100: 328-335.
22. Mawuenyega K.G., Sigurdson W., Ovod V. i wsp.: Decreased clearance of CNS β -amyloid in Alzheimer's disease. *Science* 2010; 330: 1774.

23. Zlokovic B.V.: Neurovascular mechanism of Alzheimer's neurodegeneration. *TRENDS Neurosci.* 2005; 28: 202-208.
24. de la Torre J.C.: Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke* 2002; 33: 1152-1162.
25. Miao J., Xu F., Davis J. i wsp.: Cerebral microvascular amyloid β protein deposition induces vascular degeneration and neuroinflammation in transgenic mice expressing human vasculotropic mutant amyloid β precursor protein. *Am. J. Pathol.* 2005; 167: 505-515.
26. Kalaria R.N., Cohen D.L., Premkumar D.R.D. i wsp.: Vascular endothelial growth factor in Alzheimer's disease and experimental cerebral ischemia. *Mol. Brain Res.* 1998; 62: 101-105.
27. Solerte S.B., Ferrari E., Cuzzoni G. i wsp.: Decreased release of the angiogenic peptide vascular endothelial growth factor in Alzheimer's disease: recovering effect with insulin and DHEA sulfate. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2005; 19: 1-10.
28. Mateo I., Llorca J., Infante J. i wsp.: Low serum VEGF levels are associated with Alzheimer's disease. *Acta Neurol. Scand.* 2007; 116: 56-58.
29. Yang S.P., Kwon B.O., Gho Y.S., Chae C.B.: Specific interaction of VEGF₁₆₅ with β -amyloid, and its protective effect on β -amyloid-induced neurotoxicity. *J. Neurochem.* 2005; 93: 118-127.
30. Del Bo R., Ghezzi S., Scarpini E. i wsp.: VEGF genetic variability is associated with increased risk of developing Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.* 2009; 283: 66-68.
31. Del Bo R., Scarlato M., Ghezzi S. i wsp.: Vascular endothelial growth factor gene variability is associated with increased risk for AD. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 373-380.
32. Chapuis J., Tian J., Shi J. i wsp.: Association study of the vascular endothelial growth gene with risk of developing Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2006; 27: 1212-1215.
33. Mateo I., Llorca J., Infante J. i wsp.: Case-control of vascular endothelial growth factor (VEGF) genetic variability in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 2006; 401: 171-173.
34. Patel N.S., Mathura V.S., Bachmeier C. i wsp.: Alzheimer's β -amyloid peptide blocks vascular endothelial growth factor mediated signaling via direct interaction with VEGFR-2. *J. Neurochem.* 2010; 112: 66-76.
35. Bürger S., Noack M., Kirazov L.P. i wsp.: Vascular endothelial growth factor (VEGF) affects processing of amyloid precursor protein and β -amyloidogenesis in brain slice cultures derived from transgenic Tg2576 mouse brain. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2009; 27: 517-523.
36. Bürger S., Yafai Y., Bigl M. i wsp.: Effect of VEGF and its receptor antagonist SU-5416, an inhibitor of angiogenesis, on processing of the β -amyloid precursor protein in primary neuronal cells derived from brain tissue of Tg2576 mice. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2010; 28: 597-604.
37. Lopez-Lopez C., Dietrich M.O., Metzger F. i wsp.: Disturbed cross talk between insulin-like growth factor I and AMP-activated protein kinase as a possible cause of vascular dysfunction in the amyloid precursor protein/presenilin 2 mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2007; 27: 824-831.
38. Spuch C., Antequera D., Portero A. i wsp.: The effect of encapsulated VEGF-secreting cells on brain amyloid load and behavioral impairment in a mouse model of Alzheimer's disease. *Biomaterials* 2010; 31: 5608-5618.