

阿尔茨海默病免疫治疗:对攻克神经变性疾病的几点启示

张莹

【关键词】 阿尔茨海默病; 免疫系统; 衰老; 生物学标记; 免疫疗法; 综述

【Key words】 Alzheimer disease; Immune system; Aging; Biological markers; Immunotherapy; Review

Immunotherapy for Alzheimer's disease: enlightenment to neurodegenerative diseases

ZHANG Ying

College of Life Sciences and Bioengineering, Beijing Jiaotong University, Beijing 100044, China (Email: yingzhang@bjtu.edu.cn)

This study was supported by Program of National Natural Science Fund for Young Scientist (No. 81100809), National Natural Science Foundation of China (No. 81271417) and China Scholarship Council Fund Project (No. [2012]3022, 201208110572).

阿尔茨海默病(AD)也称老年期痴呆,是老年人群高发的一种痴呆症,为临床常见的神经变性疾病,给社会和家庭带来巨大的经济负担和人文问题。临床常用的胆碱酯酶抑制剂[多奈哌齐(donepezil)、加兰他敏(galantamine)、卡巴拉汀(rivastigmine)]和非竞争性N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体阻断药[美金刚(memantine)]均属于对症治疗,可短期缓解临床症状与体征,但不能达根治目的。因此,研制和发现能够阻断阿尔茨海默病进程并逆转其发病的治疗方法,即显得至关重要。20世纪80年代中期,有研究者发现了神经炎性斑[NPs,亦称老年斑(SPs)]的主要成分是 β -淀粉样蛋白(A β)^[1];随后,又克隆出位于第21号染色体的 β -淀粉样前体蛋白(APP)基因^[2],该基因突变被认为是导致家族性阿尔茨海默病的原因^[3]。藉此“淀粉样蛋白级联假说(amyloid cascade hypothesis)”成为主流观点^[4],并由此产生了一系列针对A β 的治疗方法:(1)降低A β 产生,通过抑制淀粉样前体蛋白 β 位点剪切酶-1(BACE-1)或 γ -分泌酶(γ -secretase),

并调节 γ -分泌酶活性而降低A β_{42} 相对比例。(2)通过小分子化合物抑制A β 聚集。(3)A β 免疫疗法,分为主动免疫(通过A β 全长或片段)和被动免疫(经静脉予A β 单克隆抗体或免疫球蛋白)治疗。然而,大量临床试验表明,临床前研究效果良好的A β 免疫疗法,虽能减少A β 负荷,但用于治疗中至重度阿尔茨海默病却并未达到预期效果,使得一些临床试验被迫终止^[5]。因此,许多研究者开始质疑“淀粉样蛋白级联假说”的正确性,其原因可能在于大多数临床前免疫治疗实验所用疾病模型往往仅反映家族性阿尔茨海默病的病理学特征,而约95%以上的患者不呈家族性发病且常伴其他复杂的神经病理和神经生化改变。在阿尔茨海默病免疫治疗策略实施过程中,尚有许多悬而未决的问题,笔者仅就阿尔茨海默病免疫治疗中存在的问题进行阐述,并分析相关的科研启示。

一、衰老与免疫系统的关系

阿尔茨海默病是衰老密切相关性疾病,与衰老相伴随的固有变化即机体免疫系统功能降低[也称“免疫衰老(immunosenescence)”]^[6]、先天性免疫(innate immunity)和适应性免疫(adaptive immunity)均不同程度下降。尤其幼稚T细胞数目减少,是导致T细胞和B细胞共同参与的机体对新抗原适应性免疫反应下降的关键环节。伴随防御性免疫反应下降,由星形胶质细胞和小胶质细胞介导的炎症反应增强,从而产生细胞因子,诱导前炎症阶段,进一

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.04.002

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81100809);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81271417);中国国家留学基金管理委员会资助项目(项目编号:留金发[2012]3022号,201208110572)

作者单位:100044 北京交通大学生命科学与生物工程研究院, Email: yingzhang@bjtu.edu.cn

步促进阿尔茨海默病的病理过程。在中枢神经系统炎症反应过程中,细胞因子通过调控血-脑脊液屏障通透性和 Toll 样受体(TLR)水平,调节免疫系统与大脑间的信号交流,应答外周炎症反应。然而,在衰老的情况下,这种放大的免疫反应和减弱的反馈机制则促进阿尔茨海默病的病理过程。因此,无论是主动还是被动免疫治疗,均涉及这一衰老的免疫环境。这或许是某些临床免疫治疗试验虽可减少可溶性 A β 和 A β 斑块的负荷水平,却不能明显改善患者认知功能的原因所在。由此可见,免疫衰老可能是今后攻克阿尔茨海默病的制约因素之一。

目前,关于阿尔茨海默病免疫治疗的许多机制尚不十分清楚。例如:何种免疫细胞参与 A β_{42} 全长或片段主动免疫治疗的机制、T 细胞反应程度、人类白细胞抗原(HLA)单倍型多态性等,并非只要避免 T 细胞免疫反应,体内抗体即可发挥治疗作用。有研究表明,阿尔茨海默病的病理生理过程涉及免疫衰老相关自发性炎症反应和特异性免疫反应^[7],这些病理变化均可影响免疫治疗的效果。据文献报道,A β 本身亦具有抗炎反应和抑制特异性免疫细胞之作用,对改善阿尔茨海默病发病过程具有重要作用^[8]。动物实验结果显示,IL-12 或 23 对 A β 斑块数目和认知损害程度具有明显调节作用^[9]。

另一项与机体免疫系统相关的重要因素,是免疫衰老在脑血管病和淀粉样脑血管病(CAA)发生过程中丧失正常的调控作用。Solubilization 是阿尔茨海默病免疫治疗临床试验所用的 A β_{42} 单克隆抗体之一,通过与 A β 斑块相结合而发挥降解和消除 A β 斑块作用,CD4⁺ T 细胞可对淀粉样脑血管病相关病理过程产生免疫应答反应。因此,脑血管病发病后神经免疫系统相关细胞对治疗的反应性值得探讨,包括星形胶质细胞、小胶质细胞、神经元和周细胞。

二、生物学标志和免疫治疗“窗口”

阿尔茨海默病免疫治疗与生物学标志的选择和确立密切相关。生物学标志系指能够客观反映疾病生物或病理进程的检测或观察指标,既可用于疾病风险因素的预测,亦可用于病程监测和治疗效果评价。

迄今为止,脑脊液生物学标志物 A β 和 tau 蛋白及其异构修饰衍生物,以及淀粉样蛋白 PET 显像、¹⁸F-FDG PET 显像和 MRI 等影像学研究最成熟。脑脊液总 tau 蛋白(T-tau)与阿尔茨海默病患者认知功能快速下降和高病死率密切相关;而脑脊液 A β 则被

视为疾病发展的标志物,其水平降低提示脑组织 A β 斑块形成和负荷减少。关于外周血 A β 和 tau 蛋白水平变化的作用,目前尚处于研究阶段,各实验室所获得的研究数据不完全一致,不能作为明确诊断阿尔茨海默病的生物学标志^[10]。

由于目前缺乏阿尔茨海默病早期或无症状期,乃至轻度认知损害(MCI)阶段的有效生物学标志,许多患者错过了有效治疗的最佳时机,即所谓的“窗口”期^[11]。此外,大多数阿尔茨海默病患者至病程较晚期才获得治疗,也是影响阿尔茨海默病免疫治疗临床试验结果的一项重要原因。若要解决这一问题,有待筛选出早期诊断的特异性生物学标志,使阿尔茨海默病患者获得及时治疗。

临床试验结果给了我们宝贵的经验和启示: Solubilization 为何可以改善轻度认知损害,而对中至重度记忆力障碍却无能为力。其原因在于,该药主要与可溶性 A β 结合,而与 A β 纤维的结合力极弱,因此仅能改善处于疾病早期的临床症状与体征,而对中晚期患者并无明显治疗作用。大多数治疗性单克隆抗体的靶点是形成斑块之前的可溶性 A β ,旨在早期控制阿尔茨海默病进程。无症状性阿尔茨海默病为病程超早期,目前尚未发现有效的生物学标志。因此,发现早期诊断阿尔茨海默病的生物学标志、开展正常人群的早期干预,将阿尔茨海默病控制在无症状阶段^[11],是目前临床研究和实验室研究亟待解决的问题^[12]。

三、静脉注射免疫球蛋白

正常人血清中存在天然的自身免疫多克隆抗体,即免疫球蛋白,而阿尔茨海默病患者脑组织免疫球蛋白水平明显低于正常人。免疫球蛋白中含有大量天然抗 A β 抗体,有研究表明,规范的静脉注射免疫球蛋白(IVIg)治疗可使阿尔茨海默病的发病风险降低 40% 以上^[13]。免疫球蛋白可以阻断 A β 聚集、中和寡聚体毒性、清除蓬松的聚集体,但不能降解老年斑。抗原表位分析显示,免疫球蛋白中天然抗 A β 抗体主要针对 A β 中间表位(起始于第 28 位氨基酸),通过结合二聚体和三聚体而阻断 A β 寡聚体的毒性作用。推测天然抗 A β 抗体可结合空间表位,而非单纯与某一段特定的多肽序列结合^[14]。A β 多肽的氨基末端(N 末端)为亲水基团,其疏水氨基酸主要位于羧基末端(C 末端),A β 聚集形成斑块后,其羧基末端形成球形核心,而氨基末端则暴露于斑块外表面,成为药物结合之位点。因此,由主动免

疫疗法(AN-1792)产生的抗体,针对氨基末端表位,更易结合在A β 斑块周围,引起斑块解聚和微血管出血等不良反应。而且,免疫球蛋白中天然抗A β 抗体主要靶向为中间和羧基末端表位,故此类抗体很难与A β 斑块结合,从而避免了上述诸多不良反应。然而免疫球蛋白的来源限制了此类药物的广泛应用,但不失为治疗阿尔茨海默病的有益思路。

四、阿尔茨海默病发病新机制

分析免疫疗法存在的问题,归根结底与发病机制不明有关。A β 寡聚体学说于1998年提出,迄今至少可以从3个层面证实这一理论的正确性。首先是细胞模型,多所实验室的研究结果业已证实A β 寡聚体是引起神经元,尤其是记忆相关神经元损伤的重要因素;其次是动物模型,与体外实验结果一致,动物模型也证实了上述神经元损伤的生理学效应;最后是治疗靶点,临床前研究和临床试验结果均证明,尽管存在一些不良反应,但靶向A β 治疗对某一阶段或某些指标仍具有明显疗效。

解决上述问题的方法是明确A β 寡聚体毒性之核心成分。A β 寡聚体的概念仅是一个范畴,包含不同相对分子质量的组成部分,近年的研究表明,A β 寡聚体的高分子质量(HMW)组和低分子质量(LMW)组具有不同的作用机制,高分子质量引起短暂而可逆性认知和记忆力损害,低分子质量则导致持续性损害^[15]。

综上所述,免疫疗法是近年来治疗阿尔茨海默病的新方法,尽管尚存在许多问题,但是依然具有希望。虽然,有些临床试验由于免疫治疗不良反应问题而被迫终止,但并不能说明免疫治疗策略失败。这些临床试验之终点,实际上是新的治疗思路和策略的起点。

参 考 文 献

- [1] Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985, 82: 4245-4249.
- [2] Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K, Müller-Hill B. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*, 1987, 325:733-736.
- [3] Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 1991, 349:704-706.
- [4] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002, 297:353-356.
- [5] Blennow K, Zetterberg H, Rinne JO, Salloway S, Wei J, Black R, Grundman M, Liu E; AAB-001 201/202 Investigators. Effect of immunotherapy with bapineuzumab on cerebrospinal fluid biomarker levels in patients with mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2012, 69:1002-1010.
- [6] Alonso-Fernández P, De la Fuente M. Role of the immune system in aging and longevity. *Curr Aging Sci*, 2011, 4:78-100.
- [7] Frisoni GB, Blennow K. Biomarkers for Alzheimer's: the sequel of an original model. *Lancet Neurol*, 2013, 12:126-128.
- [8] Grant JL, Ghosn EE, Axtell RC, Herges K, Kuipers HF, Woodling NS, Andreasson K, Herzenberg LA, Herzenberg LA, Steinman L. Reversal of paralysis and reduced inflammation from peripheral administration of β -amyloid in TH1 and TH17 versions of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Sci Transl Med*, 2012, 4:145ra105.
- [9] Vom Berg J, Prokop S, Miller KR, Obst J, Kälin RE, Lopategui-Cabezas I, Wegner A, Mair F, Schipke CG, Peters O, Winter Y, Becher B, Heppner FL. Inhibition of IL-12/IL-23 signaling reduces Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. *Nat Med*, 2012, 18:1812-1819.
- [10] Godbout JP, Johnson RW. Age and neuroinflammation: a lifetime of psychoneuroimmune consequences. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2009, 29:321-337.
- [11] Sperling RA, Karlawish J, Johnson KA. Preclinical Alzheimer disease: the challenges ahead. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9:54-58.
- [12] de Souza LC, Corlier F, Habert MO, Uspenskaya O, Maroy R, Lamari F, Chupin M, Lehericy S, Colliot O, Hahn-Barma V, Samri D, Dubois B, Bottlaender M, Sarazin M. Similar amyloid- β burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. *Brain*, 2011, 134(Pt 7):2036-2043.
- [13] Fillit H, Hess G, Hill J, Bonnet P, Toso C. IV immunoglobulin is associated with a reduced risk of Alzheimer disease and related disorders. *Neurology*, 2009, 73:180-185.
- [14] Dodel R, Balakrishnan K, Keyvani K, Deuster O, Neff F, Andrei-Selmer LC, Röske S, Stürer C, Al-Abed Y, Noelker C, Balzer-Geldsetzer M, Oertel W, Du Y, Bacher M. Naturally occurring autoantibodies against beta-amyloid: investigating their role in transgenic animal and in vitro models of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2011, 31:5847-5854.
- [15] Figueiredo CP, Clarke JR, Ledo JH, Ribeiro FC, Costa CV, Melo HM, Mota-Sales AP, Saraiva LM, Klein WL, Sebollela A, De Felice FG, Ferreira ST. Memantine rescues transient cognitive impairment caused by high-molecular-weight β oligomers but not the persistent impairment induced by low-molecular-weight oligomers. *J Neurosci*, 2013, 33:9626-9634.

(收稿日期:2014-01-10)