

Rola homocysteiny w patogenezie chorób otępiennych

The role of homocysteine in dementia

Magdalena Zduńska, Kinga Najmowska, Danuta Rość

Katedra i Zakład Patofizjologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Zarówno w Polsce, jak i na całym świecie obserwuje się znaczne wydłużenie długości życia, a co za tym idzie, zwiększoną ilość rozpoznawanych zespołów otępiennych. Choroby otępienne stanowią duże wyzwanie dla obecnej medycyny ze względu na nie do końca poznaną etiologię oraz nie w pełni skuteczne leczenie. Badania ostatnich lat wykazały, że chorobom otępiennym może towarzyszyć podwyższone stężenie homocysteiny – aminokwasu siarkowego, który powstaje z metioniny przyjmowanej z pokarmem. Hiperhomocysteinemię zaobserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona, Alzheimera oraz depresją. Podwyższone stężenie homocysteiny obniża sprawność mózgu pacjentów w wieku podeszłym, a w związku z tym ma wpływ na ich zdolności poznawcze i jakość funkcjonowania w społeczeństwie. Jak dotąd nie poznano mechanizmu, w którym homocysteina uszkadza komórki nerwowe i śródbłonek naczyń krwionośnych, jednakże dużą rolę w uszkodzeniu komórki nerwowej przypisuje się takim procesom jak: zwiększenie stresu oksydacyjnego, promowanie apoptozy czy nadmierne wzbudzenie komórki. Uważa się, że homocysteina może mieć istotne znaczenie w chorobach zwyrodnieniowych układu nerwowego. Rola homocysteiny w patogenezie chorób otępiennych jest nadal niedoceniana, co wydaje się niezrozumiałe ze względu na nieskomplikowaną diagnostykę oraz leczenie polegające na suplementacji witamin z grupy B czy zmianie stylu życia. W artykule zwrócono uwagę na przydatność kliniczną oznaczania homocysteiny u pacjentów z zaburzeniami otępiennymi. (*Gerontol Pol* 2020; 28: 45-51)

Słowa kluczowe: homocysteina, demencja, otępienie, choroba Alzheimera

Abstract

A significant increase in life expectancy is observed both in Poland and around the world, and thus an increased number of dementia syndromes diagnosed. Dementia is a big challenge for current medicine because of the unknown etiology and largely ineffective treatment. Research from recent years has shown that dementia leads to dementia of the brain, which may be accompanied by elevated levels of homocysteine – a sulfur amino acid that is formed from methionine taken with food. Hyperhomocysteinemia has been observed in patients with Parkinson's disease, Alzheimer's disease and depression. Elevated homocysteine levels reduce the brain function of elderly patients, and thus have an impact on their cognitive abilities and quality of functioning in society. Until now, the mechanism by which homocysteine damages nerve cells and endothelium of blood vessels is not known, however, a large role in damage to a nerve cell is attributed to such processes as: increasing oxidative stress, promoting apoptosis or excessive cell excitation. It is thought that homocysteine may be important in neurodegenerative diseases. The role of homocysteine in the pathogenesis of dementia is still underestimated, which seems incomprehensible due to uncomplicated diagnostics and treatment involving the supplementation of B vitamins or lifestyle changes. The article draws attention to the clinical usefulness of homocysteine determination in patients with dementia disorders. (*Gerontol Pol* 2020; 28: 45-51)

Keywords: homocysteine, dementia, Alzheimer's disease

Wstęp

W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania chorobami otępiennymi. Ma to związek ze starzeniem się społeczeństwa oraz rozwojem diagnostyki laboratoryjnej. Homocysteinie przypisuje się udział w patomechanizmie chorób przebiegających z otępieniem.

Udowodniono, że choroby naczyniowe prowadzą do demencji, której często towarzyszy podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy [1]. Uważa się, że to właśnie homocysteina może wywierać kluczową rolę w chorobach zwyrodnieniowych układu nerwowego [1]. Podwyższone stężenie Hcy jest czynnikiem wskazującym na ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera. Hiperho-

mocysteinemię zaobserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i depresją. Udowodniono, że podwyższone stężenie Hcy obniża sprawność funkcjonowania mózgu u osób w podeszłym wieku [2].

Choroby otępienne

Otępienie jest to zespół objawów klinicznych, na które składają się zaburzenia wyższych czynności korowych takich jak: myślenie, zdolność do uczenia się, orientacja, pamięć, planowanie, liczenie czy funkcje językowe. Zaburzenie otępienne u osób starszych jest jedną z głównych przyczyn powodujących niepełnosprawność pacjentów i konieczność sprawowania nad nimi opieki, nawet całodobowej [3].

Na całym świecie, a także w Europie, obserwuje się wydłużenie przeciętnej długości życia oraz znaczny przyrost liczby osób w wieku podeszłym, co wiąże się ze wzrastającą liczbą osób z rozpoznanymi chorobami otępiennymi. Częstość występowania otępienia w Polsce, w populacji osób powyżej 65 roku życia wynosi 10,8%, z czego 4,4% stanowią osoby z chorobą Alzheimera [4,5]. W krajach rozwiniętych szacuje się rozpowszechnienie zaburzeń otępiennych na 1,5% u osób w wieku 65 lat, a wartość ta podwaja się co cztery lata i wynosi około 30% w wieku 90 lat. Około 600 milionów ludzi na świecie jest w wieku powyżej 65 lat, z czego 52% żyje w krajach rozwijających się [6-8]. Duże rozpowszechnienie zaburzeń otępiennych ma konsekwencje zdrowotne, społeczne oraz ekonomiczne [9].

W celu wczesnego wykrycia chorób o podłożu otępiennym stosuje się krótkie metody przesiewowe, takie jak Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (MMSE, Mini-Mental State Examination) oraz Test Rysowania Zegara, jednakże nie pozwalają one na diagnostykę różnicową otępienia i w żadnym przypadku nie mogą zastąpić dokładnego badania neuropsychologicznego. Badania neuropsychologiczne mają na celu odróżnienie naturalnego starzenia się mózgu od objawów wywołanych chorobą [10].

Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób otępiennych, w tym tej najbardziej znanej – choroby Alzheimera (AD, Alzheimer's disease) jest wiek pacjenta, który stale się wydłuża [11]. Czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia otępienia u osób w wieku podeszłym są również choroby naczyń, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, zespół metaboliczny, dodatni wywiad rodzinny, przebyte epizody depresyjne czy stan cywilny. Zaobserwowano, iż dieta uboga w antyoksydanty oraz witaminę B12 i kwas foliowy może zwiększać ryzyko zachorowania na choroby otępienne. Innymi czynnikami powodującymi wystąpienie otępie-

nia są zaburzenia metaboliczne, niedoczynność tarczycy czy czynniki toksyczne, które są w większości odwracalne. Jednak najczęstszą przyczyną choroby są nieodwracalne uszkodzenia mózgu spowodowane zmianami zwyrodnieniowymi, naczyniowymi, infekcyjnymi lub urazami ośrodkowego układu nerwowego.

Większe ryzyko zachorowalności na choroby otępienne występuje wśród kobiet. Osłabienie zdolności poznawczych i fizycznych prowadzi do niepełnosprawności pacjenta i konieczności sprawowania nad nim opieki. Jest również przyczyną wielu przyjęć do domów opieki społecznej [12]. Jedną z głównych przyczyn zespołów otępiennych jest choroba Alzheimera oraz naczyniopochodne uszkodzenie mózgu. Procesy otępienne różnią się umiejscowieniem wywołującego je uszkodzenia mózgu. Wyróżnia się otępienia korowe, podkorowe, korowo-podkorowe oraz mieszane [13].

Do rozpoznania otępienia konieczna jest obecność zaburzeń pamięci oraz innych funkcji poznawczych takich jak: osąd, myślenie, planowanie czy organizowanie trwające od co najmniej 6 miesięcy; zmniejszenie emocjonalnej kontroli nad motywacją, chwiejność emocjonalna, drażliwość, apatia, a także występowanie afazji, agnozji czy apraksji. Wszystkie te zaburzenia mogą występować przy jednoczesnym zachowaniu świadomości otoczenia [14].

Łagodne zaburzenia poznawcze

Łagodne zaburzenia poznawcze to stan pomiędzy prawidłowym funkcjonowaniem mózgu a otępieniem. Szacuje się, że istotny wpływ na rozwój tego typu zaburzeń ma starzenie się organizmu. Pacjenci często skarżą się na zaburzenia pamięci i funkcji poznawczych, jednakże nie mają one aż tak dużego wpływu na funkcjonowanie w życiu codziennym jak np. w przypadku choroby Alzheimera. Wyróżnia się postać o łagodnym przebiegu, postać odwracalną oraz amnestyczne łagodne zaburzenia poznawcze. Wyróżniono kryteria diagnostyczne rozpoznawania amnestycznego zespołu łagodnych zaburzeń poznawczych, należą do nich:

- skargi na upośledzenie pamięci,
- zachowane całościowe funkcjonowanie poznawcze
- brak zaburzeń codziennej aktywności życiowej
- brak otępienia.

Otępienie naczyniopochodne

Choroby naczyniowe mózgu mogą współwystępować z chorobą Alzheimera (AD, Alzheimer's disease) lub też mogą istnieć pod postacią otępienia naczyniopochodnego. Otępienie naczyniopochodne jest bardzo zróżnicowanym zespołem objawów powstających w wyniku

zmian niedokrwiennych w przebiegu schorzeń naczyniowych mózgu takich jak: choroba dużych i małych naczyń, krwotok śródmózgowy czy zapalenie naczyń mózgowych. W otępieniu naczyniopochodnym często dochodzi do zajęcia cholinergicznym obszarów mózgu [15].

Głównymi czynnikami ryzyka tej choroby są: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, hipercholesterolemia oraz choroby serca. Mogą one powodować uszkodzenie naczyń mózgowych, co prowadzi do zmian w tkance mózgu na skutek zawałów, krwotoków lub obniżenia przepływu mózgowego krwi [15].

Otępienie naczyniopochodne występuje zwykle po nagłym incydencie mózgowym związanym z uszkodzeniem tkanki mózgu, w rzadszych przypadkach otępienie naczyniopochodne może wykazywać przewlekły przebieg z pogłębiającymi się objawami otępienia.

Choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera jest jedną z najczęstszych przyczyn występowania otępienia u osób powyżej 65 roku życia. Na świecie choruje na nią około 30 mln osób, natomiast w Polsce około 200 tys. Początkowo choroba rozwija się bezobjawowo, następnie po ok. 5-12 latach dochodzi do upośledzenia i stopniowego zaniku pamięci oraz funkcji poznawczych pacjenta. Cechuje się spadkiem liczby neuronów oraz gromadzeniem się płytek starczych w przestrzeni pozakomórkowej mózgu i opon. Przejawia się zaburzeniami pamięci, zachowania i nieumiejętnością prawidłowego funkcjonowania podczas wykonywania codziennych czynności.

Toczący się proces chorobowy doprowadza do niszczenia neuronów i uszkodzeń mózgu. Biorą w tym udział peptydy amyloidu b (Ab), białko tau, preseniliny oraz apolipoproteina E. Uszkodzenie bariery krew-mózg może przyspieszać odkładanie się złogów amyloidu b przez napływ cząsteczek Ab40 i 42 z krwi obwodowej do mózgu. Odkładanie się amyloidu b zarówno w tkance, jak i w naczyniach mózgowych generuje powstawanie wielu zmian prowadzących do rozwoju choroby Alzheimera. Zarówno w przebiegu otępienia naczyniopochodnego jak i w chorobie Alzheimera zaobserwowano zmniejszenie przewodnictwa cholinergicznego [16]. Choroby naczyniowe prowadzą do demencji mózgu i może jej towarzyszyć podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy krwi. U osób z chorobą Alzheimera również często występuje podwyższone stężenie homocysteiny w surowicy [1].

Etiologia choroby Alzheimera nie została dotychczas wyjaśniona ze względu na dużą heterogenność przyczyn ją wywołujących.

Otępienie z ciałami Lewy'go

Otępienie z ciałami Lewy'go jest prawdopodobnie drugą pod względem częstości po chorobie Alzheimera przyczyną otępień. Częstość występowania tego rodzaju otępienia wiąże się z wiekiem. Choroba zwykle ujawnia się po 75. roku życia. Zaburzeniom poznawczym towarzyszą postępujące zaburzenia psychopatologiczne, natomiast zaburzenia pamięci nie zawsze są obecne we wczesnej fazie otępienia.

Zwykle pierwszymi zwiastunami choroby są drażliwość i chwiejność emocjonalna. Później może się pojawić agresywność. Stopniowo pogarsza się zdolność funkcjonowania chorego. W późniejszych fazach często występuje apatia. Wśród klinicznych kryteriów diagnostycznych jednym z 3 niezbędnych do rozpoznania objawów otępienia z ciałami Lewy'ego są powtarzające się omamy wzrokowe, które dotyczą zwierząt i małych postaci [14].

Otępienie w chorobie Parkinsona

Otępienie w chorobie Parkinsona występuje u 20-40% osób [17]. Cechuje się łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. W chorobie tej dominują zaburzenia uwagi, funkcji poznawczych, spowolnienie myślowe, apatia czy ograniczone zdolności planowania. Występują również objawy psychotyczne w postaci urojeń lub halucynacji. Charakterystyczne dla otępienia w przebiegu choroby Parkinsona jest urojeniowe, mylne rozpoznawanie osób (zespół Capgrasa) [14]. Otępienie zwykle pojawia się po około 10 latach trwania choroby i występuje szybciej u pacjentów z dominacją sztywności i bradykinezji, zaś później u osób z dominującym drżeniem. W mózgu osób z chorobą Parkinsona stwierdza się patologię alzheimerowską, ciała Lewy'ego oraz patologię naczyń mózgowych. Ważne dla rozwoju otępienia mogą być również stężenia homocysteiny, witamin z grupy B i kwasu foliowego czy stosowane metody leczenia. Stężenie homocysteiny jest zazwyczaj w przebiegu choroby zwiększone i może być ważnym wskaźnikiem zaawansowania choroby Parkinsona [17].

Homocysteina: metabolizm, czynniki wpływające na jej stężenie we krwi

Homocysteina (Hcy) jest aminokwasem siarkowym, który powstaje z metioniny przyjmowanej z pokarmem (jedyne źródło dla człowieka) [18]. Zainteresowanie zarówno metabolizmem homocysteiny jak i jej wpływem na szereg często występujących u ludzi problemów zdrowotnych sięga lat 60. XX wieku [19]. W roku 1962

Grason i Neilla opisali pacjentów z homocystynurią (wrodzony defekt metabolizmu homocysteiny), u których stężenie homocysteiny we krwi było 20-krotnie wyższe od wartości prawidłowych [1]. Termin „homocystynuria” pochodzi z czasów, kiedy stężenie homocysteiny (Hcy) było oceniane na podstawie stężenia Hcy w moczu [18]. W warunkach fizjologicznych powstawanie i katabolizm Hcy są w równowadze. Najczęściej połowa powstałej homocysteiny ulega remetylacji i uzupełnia zwrotnie stężenie metioniny. Nadmierna podaż metioniny bądź też zaburzenia jej przemiany prowadzą do podwyższenia stężenia homocysteiny w komórkach, z których przechodzi ona do krwi i jest następnie wydalana z moczem [1]. W 2004 roku Amerykańskie Towarzystwo Chemii Klinicznej opublikowało raport zawierający rekomendacje w zakresie zalecanych metod, warunków i wskazań do oznaczania stężenia homocysteiny we krwi. Raport zawiera omówienie i podsumowanie wyników opublikowanych dotychczas prac, dotyczących oceny ryzyka hiperhomocysteinemii i rozpoznawania stanów przebiegających z podwyższonym stężeniem homocysteiny takich jak: homocystynuria, zaburzenia psychiczne, niedobory witamin kwasu foliowego oraz witaminy B12, zaburzenia pamięci, choroby sercowo-naczyniowe, niewydolność nerek, powikłania ciąży i uszkodzenia płodu [20]. W niniejszym artykule dokonano przeglądu prac na temat roli homocysteiny w patogenezie chorób otępienia.

Homocysteina to aminokwas siarkowy, który nie występuje w pokarmach i powstaje na szlaku przemian metionina-cysteina [1]. Istota roli Hcy polega na tym, że chociaż nie jest wbudowywana w strukturę białek, stanowi ogniwo łączące pomiędzy głównymi aminokwasami białek ustroju: endogenną cysteiną a egzogenną metioniną [19]. Związek ten powstaje na drodze demetylacji egzogenego aminokwasu-metioniny, będącej donorem grup metylowych [1]. W organizmie człowieka homocysteina podlega dwóm rodzajom przemian: remetylacji i transsulfuracji [18]. W zależności od aktualnych potrzeb organizmu dalsze jej przemiany przebiegają w kierunku odtworzenia metioniny (reakcja remetylacji) lub też w kierunku syntezy cysteiny (reakcja transsulfurylacji) [1]. Homocysteina występuje we krwi człowieka w kilku formach (Tabela I): jako tiolakton homocysteiny (HcyTI), w połączeniu z białkami przez grupę ε-aminową lizyny, w połączeniu z białkami wiązaniami disiarczkowymi, jako homocysteina w połączeniu z cysteiną wiązaniami disiarczkowymi, w formie wolnej (niezwiązanej). W standardowych testach diagnostycznych oznaczana jest jako Hcy w formach 3, 4, 5 i określana jako homocysteina całkowita (tHcy) [2].

Tabela I. Formy występowania homocysteiny (Hcy) [2]

Table I. Forms of homocysteine (Hcy) [2]

Forma Hcy	Nazwa	Stężenie μM
1	Tiolakton (HcyTI)	0-35000
2	W połączeniu z białkami przez grupę ε-aminową lizyny	ok. 15,5
3	W połączeniu z białkami wiązaniami disiarczkowymi	ok. 7,3
4	Homocysteina w połączeniu z cysteiną wiązaniami disiarczkowymi	ok. 2
5	Forma wolna	ok. 0,1

Najbardziej reaktywną formą homocysteiny jest HcyTI, który spontanicznie wiąże się z białkami w reakcji homocysteinylacji powodując upośledzenie tych białek [2].

Zakres prawidłowych stężeń homocysteiny u osób zdrowych ustalono statystycznie i mieści się on w zakresie między 5 a 15 $\mu\text{mol/l}$, choć niektórzy badacze uważają, że stężenie około 10 $\mu\text{mol/l}$ stanowi górną granicę normy [21,22]. W badaniach prowadzonych w Polsce w 2002 roku nad rozpowszechnieniem czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych wykazano, że średnie stężenie homocysteiny wśród mieszkańców Polski wynosi 11,9 $\mu\text{mol/l}$. Badanie to wykazało wyższe stężenie Hcy u mężczyzn-12,9 $\mu\text{mol/l}$ niż u kobiet-11,0 $\mu\text{mol/l}$. Udowodniono również, że stężenie homocysteiny zależy także od wieku (Tabela II) [1].

Tabela II. Średnie stężenie homocysteiny wśród polskiego społeczeństwa z podziałem na wiek i płeć [1]

Table II. Average homocysteine concentration among Polish society by age and gender [1]

Wiek	Płeć	
	kobieta	mężczyzna
Do 39 roku życia	10,0 $\mu\text{mol/l}$	11,8 $\mu\text{mol/l}$
40-59 rok życia	10,6 $\mu\text{mol/l}$	13,3 $\mu\text{mol/l}$
> 60 rok życia	13,0 $\mu\text{mol/l}$	14,9 $\mu\text{mol/l}$

Stężenie homocysteiny ulega zmianie wraz z wiekiem, stanem fizjologicznym człowieka oraz jest zależne od płci. W 2004 roku grupa ekspertów opublikowała rekomendacje dotyczące zakresów referencyjnych stężeń homocysteiny, które powinny być ustalone dla poszczególnych populacji z uwzględnieniem płci, wieku, ciąży, czynników etnicznych, rodzaju diety, stylu życia, przyjmowania witamin oraz występujących schorzeń [20].

Hiperhomocysteinemia

Kang i wsp. sklasyfikowali hiperhomocysteinemię jako umiarkowaną (15-30 $\mu\text{mol/l}$), średnio zaawansowaną (31-100 $\mu\text{mol/l}$) i ciężką, gdy przekracza 100 $\mu\text{mol/l}$ (Tabela III) [23].

Tabela III. Postacie hiperhomocysteinemii (hHcy) [23]

Table III. Forms of hyperhomocysteinemia (hHcy) [23]

Rodzaj hHcy	Wartości stężeń Hcy w surowicy	Częstość występowania w populacji
Umiarkowana	15-30 $\mu\text{mol/l}$	<10%
Średnio zaawansowana	31-100 $\mu\text{mol/l}$	<1,0%
Ciężka	> 100 $\mu\text{mol/l}$	<0,02%

Na stężenie homocysteiny wpływ ma wiele czynników, które można podzielić na modyfikowalne takie jak np.: dieta, styl życia, leki oraz na czynniki niemodyfikowalne wśród których wyróżnia się mutacje genetyczne enzymów biorących udział w przemianach homocysteiny, wiek, płeć, współwystępowanie schorzeń (Tabela IV) [18].

Tabela IV. Czynniki wpływające na stężenie homocysteiny z podziałem na czynniki modyfikowalne oraz niemodyfikowalne [18]

Table IV. Factors affecting homocysteine concentration divided into modifiable and non-modifiable factors [18]

Czynniki modyfikowalne	Czynniki niemodyfikowalne
Ciąża	Heterozygota CBS (syntaza β -cystationiny)
Przyjmowanie leków	Zespół Downa
Dieta	MTHFR 677 (reduktaza metylenotetrahydrofolianowa) \rightarrow T (homozygota)
Nikotynizm	Niewydolność nerek
Kofeina	Choroby rozrostowe
Suplementacja witaminami (B6, B12, kwas foliowy)	Niedoczynność tarczycy
Wysiłek fizyczny	Nadczynność tarczycy
Alkohol	Cukrzyca

Stężenie homocysteiny w surowicy zależy od aktywności wielu enzymów. Główną rolę odgrywają jednak dwa z nich: reduktaza metylenotetrahydrofolianowa (MTHFR) oraz syntaza β -cystationiny (CBS). Dziedziczone defekty w budowie białek mogą prowadzić do podwyższenia stężenia homocysteiny w surowicy [24]. Przyczyną ciężkiej postaci hiperhomocysteinemii wrodzonej jest najczęściej mutacja genu kodującego CBS zlokalizowanego w obrębie q22 chromosomu 21, co przejawia się wysokim stężeniem homocysteiny z towarzyszącą cysteinurią. Jest to choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie. Częstość występowania szacuje się na około 1/75000 porodów. Zaburzenie to powoduje wzrost stężenia metioniny we krwi oraz wzrost stężenia homocysteiny i metioniny w moczu [24]. Gen kodujący MTHFR zlokalizowany jest w obszarze chromosomu 1p363 i jest bardzo częstym obiektem mutagennych zmian. Najczęściej spotykana jest mutacja punktowa

677 \rightarrow T, której efektem jest zamiana alaniny na walinę oraz obniżenie aktywności enzymu o połowę [1]. Podstawowe objawy kliniczne dotyczą uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. U chorych obserwuje się opóźnienie rozwoju i epizody udarowe a także zaburzenia psychiczne, padaczkę oraz udar mózgu. W badaniu magnetycznym rezonansu jądrowego obserwuje się zaburzenia mielinizacji ośrodkowego układu nerwowego [1]. Postaci wrodzone hiperhomocysteinemii są przyczyną upośledzenia śródbłonna naczyniowego i szybkiego rozwoju zmian miażdżycowych w naczyniach odpowiedzialnych za zawał serca.

U podstaw hiperhomocysteinemii może leżeć zarówno niedobór kwasu foliowego oraz witaminy B6 i B12 niezbędnych do usuwania Hcy, a także polimorfizm genetyczny enzymów związanych z przekształcaniem homocysteiny [25]. Homocysteina powstaje z przyjmowanej w pokarmie metioniny. Po strawieniu białek część metioniny ulega ponownemu wykorzystaniu do biosyntezy nowych białek a część jest adenylowana przez transferazę adenozylometioninową do S-adenozylometioniny (AdoMet), która jest przede wszystkim uniwersalnym donorem grupy metylowej. Po utracie przez AdoMet grupy metylowej powstaje S-adenozylhomocysteina (AdoHcy), która podlega działaniu hydrolazy do homocysteiny i adenozyliny. Homocysteina jest dalej metabolizowana głównie w 3 procesach: transulfuracji do cysteiny, remetylacji do metioniny oraz cyklizacji do tiolaktonu homocysteiny (HcyTI). W wyniku reakcji transulfuracji, katalizowanej przez syntazę β -cystationinową, homocysteina ulega przekształceniu do cystationiny (Cyst), a następnie w obecności γ -liazy cystationinowej do cysteiny. Kofaktorem tych reakcji jest witamina B6. Remetylacja do metioniny zachodzi w reakcjach katalizowanych przez syntazę metioniny oraz reduktazę metylenotetrahydrofolianu. Do przeprowadzenia tych reakcji niezbędne są koenzymy takie jak: kwas foliowy i witamina B12. Trzecie przekształcenie, jakiemu podlega homocysteina to cyklizacja do tioestru-tiolaktonu. Katalizują ją niektóre syntetazy aminoacylo-tRNA [2].

W warunkach fizjologicznych Hcy jest metabolizowana głównie na drodze transulfuracji oraz remetylacji. Jednak w sytuacji, kiedy jedna lub co gorsza obie te przemiany zostaną upośledzone np. przez spadek stężeń koenzymów i w konsekwencji obniżenie aktywności kluczowych enzymów tych szlaków lub przez polimorfizm, wpływający efektywność enzymów katalizujących te kluczowe reakcje, nasileniu ulega przekształcenie Hcy do tiolaktonu homocysteiny (HcyTI). U osób posiadających nieaktywne wersje genów kodujących MTHFR lub CBS zauważono podwyższone stężenie HcyTI w surowicy. Najwyższe stężenie HcyTI stwierdzono u osób

będących homozygotami względem genu kodującego nieaktywny MTHFR lub CBS. Najniższe stężenie tiolaktonu homocysteiny w surowicy miały osoby posiadające po dwie kopie genów kodujących aktywne warianty MTHFR i CBS [26,27].

Jak dotąd nie poznano mechanizmu, w którym Hcy uszkadza komórki nerwowe i śródbłonek naczyń krwionośnych. Wyróżnia się kilka szlaków prowadzących do uszkodzenia komórki nerwowej takie jak: zwiększenie stresu oksydacyjnego, promowanie apoptozy, nadmierne wzbudzenie komórki, zwiększenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, promowanie procesu prowadzącego do rozwoju choroby Alzheimera [18]. Największe znaczenie w uszkadzaniu komórki nerwowej przypisuje się oddziaływaniu homocysteiny na receptory jonowe (NMDA) i metabotropowe glutaminianu (mGluRs). Oddziaływanie to powoduje kumulację jonów wapnia wewnątrzkomórkowo, uruchomieniem kaskady zależnych od wapnia mechanizmów prowadzących do śmierci komórki. Efektem jest aktywacja lipaz i proteaz, generowanie wolnych rodników, zmniejszenie zasobów energetycznych komórki, dysfunkcja mitochondriów (zmniejszenie wytwarzania ATP) [18]. Homocysteina może modulować aktywność peroksydazy glutationu oraz NF-kappaB. Hcy indukuje wiele procesów, powodując nadmierne wzbudzenie komórek i prowadzi do zmian neurodegeneracyjnych opisywanych w wielu zespołach chorobowych (neuropatia, otępienie naczyniopochodne, choroba Alzheimera, zanik mózgu, choroba Parkinsona, zaburzenia psychiczne takie jak: depresja,

schizofrenia, zaburzenia funkcji poznawczej) [28]. Hiperhomocysteinemia wpływa na stres oksydacyjny, powoduje zmniejszenie aktywności enzymów antyoksydacyjnych komórek nerwowych prowadząc do śmierci komórki. Zaburzony metabolizm remetylacji oraz demetylacji homocysteiny prowadzi do zaburzeń w syntezie grup metylowych i uszkodzenie DNA na szlaku nieprawidłowej metylacji DNA. Wykryto kaspazozależną apoptozę komórek indukowaną Hcy [18]. Kolejnym mechanizmem zmierzającym do uszkodzenia komórek nerwowych i ich funkcji jest zaburzenie ekspresji białek cytoszkieletu i białek biorących udział w tworzeniu połączeń międzykomórkowych oraz zaburzenie fosforylacji mikrotubularnego białka tau [29]. Podwyższone stężenie homocysteiny powoduje uszkodzenie naczyń krwionośnych i w mechanizmie naczyniowym do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Bezpośredni toksyczny efekt Hcy na naczynia krwionośne polega na uszkodzeniu funkcji śródbłonna w naczyniach wieńcowych, co prowadzi do zawału serca, redukcji aktywności peroksydazy glutationu, działaniu stymulującym prokoagulantu, zaburzeniu funkcji antykoagulantów i szlaku fibrynolitycznego, wywołuje tzw. „efekt mitogeny” prowadzący do proliferacji mięśni gładkich i promowania interakcji pomiędzy leukocytami a endotelium [1].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo/References

1. Wichlińska-Lipka M, Nyka WM. Rola homocysteiny w patogenezie chorób układu nerwowego. *Forum Med Rodz.* 2008;2(4):292-7.
2. Zimny J. Mechanizmy chroniące przed toksycznością homocysteiny. *Post Bioch.* 2008;54(1):91-8.
3. Ritchie K, Lovestone S. The dementias. *The Lancet.* 2002;360:1759-66.
4. Tomaszewski K, Matusik P, Chmielowska K. Otępienie a sprawność fizyczna pacjentów w podeszłym wieku mieszkających w wybranych domach opieki. *Gerontol Pol.* 2010;18(2):71-5.
5. Grodzicki T, Kocemba J, Skalska A. Otępienie w podeszłym wieku. *Geriatrics z elementami gerontologii ogólnej.* Gdańsk: Via Medica; 2006.
6. Hofman A, Rocca W, Brayne C. The Prevalence of Dementia in Europe: A Collaborative Study of 1980-1990 Findings. *Int J Epidemiol.* 1991;20:736-48.
7. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature. *Acta Psych Scand.* 1987;76:465-79.
8. Ritchie K, Kildea D. Is senile dementia “age-related” or “ageing-related”? –evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet.* 1995;346:931-4.
9. Anders W, Bengt W, Hedda A-T, et al. The Magnitude of Dementia Occurrence in the World. *Alzheimer Dis Ass Disord.* 2003;17:63-7.
10. Kotapka-Minc S. Znaczenie badania neuropsychologicznego w diagnostyce otępienia. *Pol Przegl Neurol.* 2007;3(2):61-8.

11. Golomb J, Kluger A, Garrard P, et al. Clinician's Manual on Mild Cognitive Impairment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2004;6(4):351-67.
12. Barberger-Gateau P, Fabrigoule C. Disability and cognitive impairment in the elderly. *Disabil Rehabil.* 1997;19:175-93.
13. Jodzio K, Nyka W. Diagnostyka i leczenie zespołów otępiennych. *Stand Med.* 2004;1:400-4.
14. Motyl R. Otępienie – kryteria diagnostyczne. *Pol Przegl Neurol.* 2007;3(2):43-60.
15. Schindler RJ. Otępienie naczyniopochodne i mieszane: znaczenie wczesnego leczenia farmakologicznego. *Eur J Neurol.* 2005;12:17-21.
16. Zabłocka A. Choroba Alzheimera jako przykład schorzenia neurodegeneracyjnego. *Post Hig Med Dośw.* (online) 2006;60:209-16.
17. Wiczorek D, Sitek E, Wójcik J. Łagodne zaburzenia funkcji poznawczych i otępienie w chorobie Parkinsona-obraz kliniczny i aktualne kryteria diagnostyczne. *Pol Przegl Neurol.* 2013;9(3):96-104.
18. Winczewska-Wiktor A, Malendowicz-Major B, Steinborn B. Rola homocysteiny w fizjologicznym rozwoju i patofizjologii zaburzeń układu nerwowego u dzieci. *Neurol Dziecięca.* 2012;21:11-21.
19. Fudala M, Broła W, Przybylski W, et al. Czy badanie poziomu homocysteiny i witaminy B12 ma szansę zostać kluczem do rozpoznania i leczenia Choroby Alzheimera? *Studia Med.* 2008;10:53-8.
20. Bednarek-Tupikowska G, Tupikowski K. Homocysteina-niedoceniany czynnik ryzyka miażdżycy. Czy hormony płciowe wpływają na stężenie homocysteiny? *Post Hig Med Dosw.* 2004;58:381-9.
21. Nygard O, Vollset SE, Refsum HL i wsp. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:263-70.
22. Piechota W. Homocysteina nowy czynnik ryzyka chorób układu krążenia. Wydawca ABBOTT Laboratories Poland Sp. z o.o. Warszawa 1998.
23. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr.* 1992;12:278-98.
24. Chiżyński K. Hiperhomocysteinemia – ważny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca. *Pol Przegl Kardiol.* 2002;4(2):103-8.
25. Kraczkowska S, Suchocka Z, Pachecka J. Podwyższone stężenie homocysteiny we krwi jako wskaźnik zagrożenia zdrowia. Warszawa: Biul Wydz Farm Ak Med. 2005;3:19-24.
26. Jakubowski H. Molecular basis of homocysteine toxicity in humans. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61:470-87.
27. Chwatko G, Boers GH, Strauss KA, et al. Mutations in methylenetetrahydrofolate reductase or cystathionine β -synthase gene, or a high-methionine diet, increase homocysteine thiolactone levels in humans and mice. *FASEB J.* 2007;21:1707-13.
28. Apeland T, Froyland ES, Kristensen O, et al. Drug-induced perturbation of the aminothiols redox-status in patients with epilepsy: improvement by B-vitamins. *Epil Res.* 2008;82:1-6.
29. Williams HM, Lippok H, Doherty GH. Nitric oxide and peroxynitrite signalling triggers homocysteine-mediated apoptosis in trigeminal sensory neurons in vitro. *Neurosci Res.* 2008;60:380-8.