FITOCHEMIA PRZECIWKO DEMENCJI

Wpływ flawonoidów, polifenoli i karotenoidów na patologię Alzheimera w zespole Downa



dr n. med. Stawomir Puczkowski

1. Wstęp: Genetyczna i Patologiczna Konwergencja Choroby Alzheimera i Zespołu Downa

Choroba Alzheimera (AD) jest najczęstszym typem demencji, natomiast zespół Downa (DS) stanowi wiodący genetyczny czynnik ryzyka dla wczesnej postaci tej choroby.[1] U podłoża tej niezwykle silnej predyspozycji leży podłoże genetyczne. Zespół Downa jest spowodowany trisomią 21, co oznacza obecność dodatkowej, trzeciej kopii chromosomu 21.[3] To zaburzenie genetyczne prowadzi do nadmiernej ekspresji genów zlokalizowanych na tym chromosomie. W tym kontekście, kluczową rolę w rozwoju patologii neurologicznej odgrywa gen *APP* (Amyloid Precursor Protein), który znajduje się na chromosomie 21.[3]

Triplikacja genu *APP* skutkuje zwiększoną dawką genu, co z kolei prowadzi do nadprodukcji białka prekursorowego amyloidu. To białko jest następnie cięte na toksyczne peptydy beta-amyloidu (Aβ), które mają tendencję do agregacji i tworzenia blaszek amyloidowych w mózgu.[3] Akumulacja tych patologicznych struktur jest kluczowym, a wręcz obligatoryjnym zjawiskiem, które prowadzi do neurodegeneracji i objawów demencji u osób z zespołem Downa.[3] Objawy kliniczne choroby Alzheimera manifestują się u około 80% osób z DS już w wieku 40–50 lat, co jest znacząco wcześniejszym początkiem w porównaniu z populacją ogólną.[6]

Należy jednak zauważyć, że patofizjologia choroby Alzheimera u osób z zespołem Downa nie ogranicza się wyłącznie do akumulacji blaszek amyloidowych. Wyniki badań wskazują, że dodatkowa kopia chromosomu 21 prowadzi również do dysfunkcji mitochondrialnej i nasilonego stresu oksydacyjnego.[1] Zjawisko to, polegające na braku równowagi między produkcją reaktywnych form tlenu (wolnych rodników) a zdolnością organizmu do ich neutralizacji, jest uznanym mechanizmem uszkadzającym komórki, białka i DNA, co w konsekwencji prowadzi do stanów zapalnych i chorób przewlekłych, w tym chorób neurodegeneracyjnych.[7] Dodatkowo, w patogenezie AD zarówno w populacji ogólnej, jak i w populacji z DS, kluczową rolę odgrywa neurozapalenie, czyli przewlekła aktywacja komórek układu odpornościowego mózgu, takich jak mikroglej i astrocyty.[8] Ta konwergencja patologicznych szlaków – triplikacja genu *APP* jako pierwotny motor i nasilone procesy stresu oksydacyjnego oraz

neurozapalenia jako dodatkowe czynniki napędzające chorobę – stanowi istotne uzasadnienie dla poszukiwania interwencji, które mogłyby modulować te wtórne mechanizmy.

2. Neuroprotekcyjne Działanie Polifenoli, Flawonoidów i Karotenoidów: Mechanizmy Molekularne

Polifenole, flawonoidy i karotenoidy stanowią zróżnicowane grupy związków fitochemicznych, które są intensywnie badane pod kątem ich potencjalnego wpływu na zdrowie, w tym na funkcje poznawcze i neurodegenerację.[7] Flawonoidy stanowią jedną z głównych i najlepiej zbadanych podklas polifenoli.[9] Związki te wykazują szerokie spektrum działania, które obejmuje właściwości antyoksydacyjne, przeciwzapalne oraz zdolność do modulacji kluczowych szlaków sygnałowych.[8]

Głównym mechanizmem działania tych związków jest ich zdolność do neutralizacji wolnych rodników. Związki te oddają elektrony, co neutralizuje reaktywność wolnych rodników i chroni komórki przed uszkodzeniem oksydacyjnym.[7] Ponadto, polifenole wzmacniają naturalne mechanizmy obronne organizmu, zwiększając aktywność endogennych enzymów antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza oraz peroksydaza glutationowa.[8] Poprawa równowagi antyoksydacyjnej jest kluczowa dla zmniejszenia stresu oksydacyjnego, który, jak wspomniano, jest wspólnym elementem patogenezy AD u osób z zespołem Downa i w populacji ogólnej.

Drugi, równie istotny mechanizm dotyczy modulacji odpowiedzi zapalnej w mózgu. Związki te wykazują właściwości przeciwzapalne poprzez hamowanie aktywności pro-zapalnych genów i szlaków sygnałowych.[8] Polifenole mogą modulować funkcjonowanie komórek mikrogleju i astrocytów, które są kluczowe w regulacji neurozapalenia.[8] Ich działanie polega na hamowaniu substancji prozapalnych, takich jak czynnik transkrypcyjny NF-κB, enzym COX-2 oraz syntaza iNOS, a także na zmniejszeniu produkcji cytokin, w tym TNF-α, IL-1β i IL-6.[8]

Dodatkowo, flawonoidy wykazują bezpośrednie działanie na patologiczne białka związane z AD. Badania wskazują, że związki takie jak epikatechina-3-galan, kwercetyna czy mirycetyna mogą blokować agregację białek beta-amyloidu (Aβ) i białka Tau, które są charakterystycznymi cechami neurodegeneracji.[8] Ich zdolność do

sekwestrowania jonów metali dodatkowo utrudnia powstawanie patologicznych agregatów.[11] Wreszcie, niektóre flawonoidy, w tym kwercetyna, działają jako inhibitory acetylocholinoesterazy (AChE) i butyrylocholinoesterazy (BChE).[10] Enzymy te są odpowiedzialne za rozkład acetylocholiny, kluczowego neuroprzekaźnika odpowiedzialnego za komunikację między neuronami i funkcje poznawcze.[11] Ich inhibicja prowadzi do wzrostu stężenia acetylocholiny w szczelinie synaptycznej, co może łagodzić objawy utraty pamięci.[10]

Kluczową obserwacją jest to, że neuroprotekcyjne działanie tych związków nie opiera się na jednym izolowanym mechanizmie, lecz jest wynikiem wielokierunkowego podejścia (multi-target approach), które jednocześnie oddziałuje na wiele szlaków patologicznych.[10] To właśnie ta zdolność do modulowania zarówno stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego, jak i patologicznej agregacji białek stanowi potencjalną przewagę tych substancji nad farmakologicznymi terapiami celującymi w pojedynczy mechanizm, co jest niezwykle istotne w leczeniu tak złożonej choroby, jak AD.

Tabela 1: Kluczowe Mechanizmy Neuroprotekcyjne Związków Fitochemicznych w Patogenezie AD

Mechanizm Działania	Opis Molekularny	Związki i Przykłady	Źródła

Działanie Antyoksydacyjne	Neutralizacja wolnych rodników (np. poprzez oddawanie elektronów); wzmacnianie endogennych enzymów antyoksydacyjnych (SOD, katalaza, peroksydaza glutationowa).	Polifenole, Flawonoidy, Karotenoidy, Kwercetyna, Resweratrol.	7
Działanie Przeciwzapalne	Hamowanie pro-zapalnych szlaków sygnałowych (np. NF-κB, COX-2, iNOS); redukcja produkcji cytokin (TNF-α, IL-1β, IL-6); modulacja aktywności mikrogleju i astrocytów.	Polifenole, Flawonoidy, Kwercetyna, Apigenina.	8
Inhibicja Agregacji Białek	Bezpośrednie blokowanie agregacji białek beta-amyloidu i hiperfosforylowanego białka Tau; sekwestrowanie jonów metali.	Flawonoidy (Kwercetyna, Mirycetyna), Polifenole.	8
Modulacja Neurotransmisji	Hamowanie enzymów rozkładających acetylocholinę (AChE i BChE), co zwiększa jej stężenie i ułatwia komunikację neuronalną.	Flawonoidy (Kwercetyna) .	10

3. Przegląd Dostępnych Dowodów Naukowych: Badania Kliniczne i Przedkliniczne

Mimo silnego uzasadnienia biologicznego dla potencjalnego działania polifenoli i flawonoidów, dowody kliniczne na ich skuteczność w zapobieganiu lub spowalnianiu AD w populacji ogólnej pozostają niejednoznaczne.[13] Przegląd systematyczny badań z udziałem ludzi wykazał, że z 24 analizowanych prac, 12 znalazło pozytywną korelację z redukcją spadku funkcji poznawczych, 5 nie wykazało żadnej korelacji, a 7 zgłosiło mieszane rezultaty.[13] Autorzy konkludują, że brakuje konkluzywnych dowodów na to, że związki te mają korzystne działanie i podkreślają konieczność przeprowadzenia dalszych, rygorystycznych, randomizowanych badań klinicznych (RCT) z udziałem ludzi.[13] Ten rozbieżny obraz, w którym obiecujące dane z badań na zwierzętach (np. redukcja ryzyka AD o 50% u myszy karmionych granatami) stoją w sprzeczności z niejednoznacznymi wynikami na ludziach, stanowi kluczowy paradoks, który wymaga dalszego wyjaśnienia.[13]

W kontekście zespołu Downa, analiza dostępnych źródeł ujawnia kluczową lukę badawczą: w chwili obecnej nie ma bezpośrednich, dedykowanych badań klinicznych oceniających wpływ konkretnych interwencji dietetycznych lub suplementacji flawonoidami, polifenolami czy karotenoidami na predyspozycje do choroby Alzheimera w tej specyficznej populacji.[2] Dostępne zalecenia dietetyczne dla osób z DS są zgodne z ogólnymi wytycznymi zdrowego żywienia, takimi jak diety śródziemnomorska czy MIND, które są z natury bogate w te związki, ale ich wpływ na patogenezę AD w tej grupie nie był specyficznie badany.[15]

Niemniej jednak, populacja z zespołem Downa może stanowić unikalny model badawczy do oceny interwencji prewencyjnych. Ze względu na niemal 100% prawdopodobieństwo wystąpienia AD i jednorodną patofizjologię choroby, grupa ta jest bardziej jednolita niż populacja z AD o sporadycznym przebiegu. Ta przewidywalność może znacząco ułatwić i usprawnić przyszłe badania kliniczne. Przykładem są trwające projekty, takie jak "Trial-Ready Cohort-Down Syndrome (TRC-DS)", które mają na celu zidentyfikowanie i przygotowanie pacjentów z DS do przyszłych badań prewencyjnych AD, co stanowi strategiczny krok w kierunku wypełnienia wspomnianej luki badawczej.[2]

Tabela 2: Podsumowanie Wyników Badań nad Związkiem Polifenoli i AD

Typ Badania	Zakres Związków	Wyniki	Konkluzje z Źródeł	Źródła
Przegląd Systematyczny (RCT i badania obserwacyjne)	Polifenole, Kwasy Fenolowe, Flawonoidy	12/24 badań: pozytywna korelacja z redukcją spadku funkcji poznawczych; 5/24: brak korelacji; 7/24: wyniki mieszane.	Brak konkluzywnych dowodów na korzystne działanie; konieczne są dalsze RCT z udziałem ludzi.	[13]
Badania Przedkliniczne (na zwierzętach)	Polifenole z granatów, Resweratrol	Granaty zredukowały ryzyko AD o 50% u myszy; resweratrol zredukował neurodegenerację hipokampa i poprawił uczenie się.	Wyniki obiecujące, ale nieprzekładalne bezpośrednio na populację ludzką.	[13]

Badania Kliniczne (Populacja z Zespołem Downa)	Flawonoidy, Polifenole, Karotenoidy	Brak bezpośrednich, ukierunkowanych badań klinicznych.	Istnieje kluczowa luka badawcza. Potrzebne są badania specyficznie zaprojektowane dla tej grupy.	[2]

4. Wnioski: Wyważona Ocena Związku

Na podstawie dostępnej literatury naukowej należy stwierdzić, że nie ma bezpośrednich, konkluzywnych dowodów klinicznych, które potwierdzałyby, że flawony, flawonoidy, karotenoidy lub polifenole mają bezpośredni związek z predyspozycją do choroby Alzheimera u osób z zespołem Downa. To fundamentalne zastrzeżenie jest niezbędne w raporcie o charakterze naukowym.

Jednocześnie, analiza na poziomie molekularnym dostarcza niezwykle silnego uzasadnienia biologicznego dla potencjalnego, korzystnego działania tych związków. Patologia AD u osób z zespołem Downa, choć zainicjowana przez triplikację genu *APP*, jest napędzana i pogarszana przez mechanizmy stresu oksydacyjnego i neurozapalenia. Ponieważ polifenole i inne związki fitochemiczne wykazują udokumentowaną zdolność do modulowania tych samych szlaków, istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że mogą one wpływać na przebieg choroby. Można argumentować, że jeśli interwencje te wykazują pewien, choćby niejednoznaczny, potencjał w ogólnej populacji, ich rola w populacji z DS, w której patogeneza jest bardziej przewidywalna i częściowo związana z tymi samymi mechanizmami, zasługuje na szczególną uwagę.

Praktyczne wdrożenie zaleceń żywieniowych w populacji z zespołem Downa jest jednak utrudnione. Badania wskazują na unikalne wyzwania, takie jak wybiórczość żywieniowa, wyższe ryzyko otyłości oraz zwiększona częstość występowania celiakii, co może komplikować wprowadzenie diety bogatej w związki fitochemiczne.[17]

5. Rekomendacje i Perspektywy na Przyszłość

W świetle istniejących dowodów, konieczne jest podjęcie następujących działań:

1. **Przeprowadzenie Dedykowanych Badań Klinicznych:** Zasadniczą rekomendacją jest pilne zainicjowanie długoterminowych, randomizowanych badań klinicznych (RCT) z udziałem osób z zespołem Downa. Badania te powinny oceniać wpływ interwencji dietetycznych lub suplementacji na kliniczne i biochemiczne markery choroby Alzheimera, takie jak poziom peptydu beta-amyloidu (Aβ) w płynie mózgowo-rdzeniowym lub stężenie fosforylowanego białka tau (P-tau217) w osoczu, którego pomiar jest obecnie możliwy dzięki prostym testom z krwi.[6]
2. **Holistyczne Podejście Prewencyjne:** Pomimo braku konkluzywnych danych z badań na ludziach, silne uzasadnienie biologiczne sugeruje, że promowanie zdrowego stylu życia może być korzystne. Zalecenia dotyczące diety, która naturalnie obfituje w polifenole i karotenoidy (np. diety śródziemnomorskiej, MIND), w połączeniu z regularną aktywnością fizyczną, higieną snu oraz stymulacją poznawczą i społeczną, stanowią integralną część strategii prewencyjnej AD w ogólnej populacji i mogą być z powodzeniem zaadaptowane dla osób z zespołem Downa.[5]

Podsumowując, choć brakuje bezpośrednich dowodów klinicznych, silne uzasadnienie biologiczne, niska toksyczność i brak ryzyka związanego ze zdrową dietą czynią związki fitochemiczne obiecującym kierunkiem dla przyszłych badań prewencyjnych w tej unikalnej populacji.

Cytowane prace

1. Down syndrome and Alzheimer's disease: common molecular traits beyond the amyloid precursor protein - Aging-US, https://www.aging-us.com/article/102677
2. Down syndrome and Alzheimer's disease: common molecular traits ..., https://www.aging-us.com/article/102677/text
3. Down Syndrome, Partial Trisomy 21, and Absence of Alzheimer's Disease: The role of APP, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5662115/
4. Wczesna choroba Alzheimera – kto jest w grupie ryzyka? Jak rozpoznać pierwsze oznaki choroby? - DOZ.pl, https://www.doz.pl/czytelnia/a16153-Wczesna_choroba_Alzheimera__kto_jest_w_grupie_ryzyka_Jak_rozpoznac_pierwsze_oznaki_choroby
5. Kiedy człowiek traci siebie - Pacjent.gov, http://pacjent.gov.pl/jak-zyc-z-choroba/kiedy-czlowiek-traci-siebie
6. Badanie krwi pomoże wykryć chorobę Alzheimera u osób z zespołem Downa, https://akademiabioetyki.pl/nauka/badanie-krwi-pomoze-wykryc-chorobe-alzheimera-u-osob-z-zespolem-downa/

7. Antyoksydanty – czym są i jak działają? - DrNatural, https://drnatural.pl/blog/antyoksydanty-czym-sa-i-jak-dzialaja/
8. Targeting natural antioxidant polyphenols to protect ... - Frontiers, https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2025.1492517/full
9. Antyoksydanty (przeciwutleniacze) - czym są i jak zadbać o nie w diecie? - KtoMaLek, https://ktomalek.pl/blog/antyoksydanty-przeciwutleniacze-czym-sa-i-jak-zadbac-o-nie-w-diecie/w-908
10. Flavonoids as Promising Neuroprotectants and Their Therapeutic Potential against Alzheimer's Disease - PMC - PubMed Central, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9441372/
11. The Neuroprotective Potentiality of Flavonoids on Alzheimer's ..., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9736131/
12. Diagnostyka i leczenie choroby Alzheimera w warunkach praktyki lekarza rodzinnego - Via Medica Journals, https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/download/35810/25922
13. The protective effects of polyphenols on Alzheimer's disease: A systematic review, https://www.researchgate.net/publication/328677468_The_protective_effects_of_polyphenols_on_Alzheimer's_disease_A_systematic_review
14. The protective effects of polyphenols on Alzheimer's disease: A systematic review - PMC, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6551378/
15. Reducing Risk of Getting Alzheimer's Disease - Adult Down Syndrome Center, https://adscresources.advocatehealth.com/resources/reducing-risk-of-getting-alzheimers-disease/
16. Trial-Ready Cohort-Down Syndrome (TRC-DS) - Alzheimers.gov, https://www.alzheimers.gov/clinical-trials/trial-ready-cohort-down-syndrome-trc-ds
17. Nutrition and Down Syndrome, https://ndss.org/resources/nutrition