

Nové postupy v biologické terapii demencí

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Je popsán základní přehled v současnosti klinicky ověřovaných biologických metod léčby demencí, především Alzheimerovy choroby.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, demence, inhibitory beta- a gama-sekretáz, inhibitory fosfodiesteráz, kmenové buňky, vakciny.

A new advancements in the biological therapy of dementias

The basic survey of some biological methods of dementia therapy, first of all Alzheimer's disease clinically tested in present time is described in this article.

Key words: Alzheimer disease, beta- and gamma-secretase inhibitors, dementia, phosphodiesterase inhibitors, stem cells, vaccines.

Psychiat. pro Praxi 2010; 11(4): 143–144

Úvod

V současnosti je pouze malé procento demencí vyléčitelných. Je to např. pellagra nebo demence na podkladě normotenzního hydrocefalu po úspěšně provedené operaci. Většina demencí je zatím nevyléčitelných, ale léčitelných. Terapií se dosahuje zlepšení kognitivních i nekognitivních funkcí, ale hlavní efekt dosud používané terapie je zpomalení progresu onemocnění, oddálení těžkých stadií demence. Tím se zlepšuje kvalita života nemocných i jejich rodinných příslušníků – pečovateli.

Dosud užívané postupy léčby založené na důkazech – inhibitory mozkových cholinesteráz a inhibitor NMDA (N-metyl-D-aspartátových) ionotropních glutamátergních receptorů memantin jsou v současnosti zkoumány z hlediska nových aplikačních forem i nověji zjištěných dalších pozitivních farmakologických efektů. Do praxe jsou zaváděny náplastové formy inhibitorů cholinesteráz, při jejichž užití se podstatně snižuje výskyt nežádoucích gastrointestinálních efektů. U inhibitorů cholinesteráz jsou zkoumány neuroprotektivní efekty, které jsou realizovány jinými mechanismy než inhibicí cholinesteráz. Např. u donepezilu byl zjištěn agonistický efekt na některé subjednotky nikotinových receptorů, což pak vede k zvýšení výdeje neurotrofinů a tím k zlepšení neuronální plasticity a snížení apoptotické aktivity. U donepezilu byl také zjištěn efekt zlepšení mozkové mikrocirkulace, zřejmě realizovaný stimulací muskarinových receptorů typu M5, nacházejících se v mozkových cévách. Bylo zjištěno, že memantin působí inhibičně na enzym GSK3_{beta} (glykogen syntáza kináza), což je enzym spouštějící degeneraci intraneuronálního tau proteinu.

Některé v současnosti

zkoumané a klinicky testované terapeutické přístupy

Inhibitory beta-sekretáz: Tyto látky jsou v současnosti vyvíjeny a klinicky testovány, první výsledky studií ukazují dobrou toleranci, inhibice beta-sekretáz je nadějný přístup léčby Alzheimerových demencí (1, 2).

Inhibitory gama-sekretáz: Tyto látky působí závažné nežádoucí efekty plynoucí z toho, že dochází k inhibici transmembránového receptoru NOTCH. Tato inhibice může způsobit mimo jiné velmi závažné změny imunity (3).

Modulátory gama-sekretáz: Tyto látky ovlivňují pouze část gama-sekretázy, odpovědnou za štěpení amyloidového prekurzorového proteinu. Byl zkoušen především R-enantiomer antirevmatika flurbiprofenu (R-flurbiprofen, flurizan, tarenflurbil). Přes dobrou toleranci nebylo zjištěno kontrolovanými studiemi podstatné zlepšení projevů Alzheimerovy choroby (4).

Látky blokující oligomeraci a polymeraci částeček beta-amyloidu: Tramiprosat (homotaurin, Alzhemed) je látka dobře tolerovaná, ale dosavadní výsledky klinických studií nevykázaly výrazné zlepšení kognitivních funkcí v delším časovém horizontu.

Vakciny zaměřené proti beta-amyloidu: Původně ověřované polyklonální protilátky měly poměrně velké množství nežádoucích příznaků léčby – u 6 % léčených se rozvinula závažná postvakcinační encefalitida. Sekční studie prokázaly, že u léčených pacientů došlo k redukci depozit beta-amyloidu. V současnosti je klinicky testováno více monoklonálních protilátek, např. bapineuzumab, solanezumab aj. Nadějně se jeví také protilátka fy. Afiris, které mají pouze 6 aminokyselin a reagují s N-terminálními fragmenty dosud solubilního beta-amyloidu. Je tím bráněno

vzniku silně neurotoxických oligomerů a protofibril s následnou koagulací. U některých vakcín je předpokládáno preventivní působení (5).

Studie s monoklonálními protilátkami zatím ukazují zlepšování kognitivních funkcí po terapii, ale zatím není jasné, jak dlouho bude toto zlepšení trvat a zda koreluje úbytek depozit beta-amyloidu se zlepšením kognice. Výhodou vakcinace je podávání látky 1x za několik týdnů, nevýhodou je podání v infuzi (i když jsou též vyvíjeny vakciny k subkutánnímu podání) a především nebezpečí anafylaktického šoku při aplikaci.

Vakciny zaměřené proti patologicky změněnému tau proteinu: Tyto vakciny jsou vyvíjeny a testovány ve zvířecích experimentech, ale do budoucna představují slibný směr terapie. Jsou např. vyvíjeny monoklonální protilátky s chaperonovou aktivitou (chaperony jsou proteiny, které skládají jiné proteiny v těle do jejich správného prostorového uspořádání) (6).

Antagonisté některých typů fosfodiesteráz: Fosfodiesterázy jsou enzymy, které odbourávají cyklické nukleotidy cAMP a cGMP. Cyklické nukleotidy vedou aktivaci enzymů proteinkináz k aktivaci transkripčního faktoru CREB, který dále vede k zvýšené expresi nervového růstového faktoru BDNF a antiapoptotického faktoru bcl-2. V presynaptickém oddílu neuronu vedou cyklické nukleotidy k uvolnění neurotransmiterů. Inhibicí fosfodiesteráz se zvýší počet molekul cyklických nukleotidů. Klinicky je ověřován efekt několika inhibitorů fosfodiesteráz (7, 8, 9), jsou zkoušeny i allosterické modulátory fosfodiesterázy 4 (10).

Agonisté některých typů nikotinových receptorů: U Alzheimerovy choroby dochází k snižování počtu některých typů nikotinových receptorů v mozku. Z tohoto hlediska jsou zvláště sledovány receptory typu alfa7, alfa7beta2,

alfa4beta2. Alfa 7 a nověji popsané alfa7beta2 nikotinové receptory se podílejí na snížení toxicity oligomerů beta-amyloidu, jejich působení je neuroprotektivní (11–14). Alfa4beta2 nikotinové receptory uvolňují acetylcholin i jiné neuromediátory a také růstové faktory. Donepezil působí neuroprotektivně prostřednictvím těchto receptorů (15). Stimulace nikotinových receptorů vede ke zvýšení neuroplasticity, k snížení neuronální apoptózy, zlepšuje pozornost. V klinickém zkoušení je několik agonistů mozkových nikotinových receptorů.

Antagonisté některých receptorů pro konečné produkty pokročilé glykace (RAGEs): Pokročilá glykace je neenzymatická reakce, resp. řetězec reakcí, při kterých dochází k slučování molekul cukrů s molekulami proteinů a lipidů (16). K těmto reakcím dochází u každého člověka, ale ve stáří, u diabetes mellitus a u Alzheimerovy choroby je počet těchto reakcí vyšší. Dochází tak k znehodnocování makromolekul proteinů a lipidů, a navíc se konečné produkty pokročilé glykace (advanced glycation endproducts – AGEs) vážou na své receptory – RAGEs. Existují solubilní receptory (esRAGEs) a membránově vázané receptory. Vazba na některé typy solubilních receptorů působí projektivně. Vazba na membránově zakotvené receptory spouští zánětlivou reakci. Jeden z ligandů těchto receptorů je i beta-amyloid (17, 18). Je proto klinicky ověřováno několik inhibitorů těchto receptorů i látek blokujících tvorbu AGEs (19).

Agonisté jadrového transkripčního faktoru PPAR_{gamma}: PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) je jadrový receptor, který se podílí na protizánětlivém působení, snižuje toxicitu beta-amyloidu v mozku, reguluje citlivost vůči inzulinu. Působí upregulací antiapoptotického faktoru Bcl-2. Proto jsou v terapii Alzheimerovy choroby a některých dalších neurodegenerativních demencí zkoušeni agonisté PPAR_{gamma}, jako je glitazonové antidiabetikum rosiglitazon (20).

Další látky blokující zánětlivou reakci – např. etanercept: Etanercept je protein, který působí antagonisticky na tumor necrosis faktor alfa (TNF_{alfa}). Při perispinální aplikaci dochází k lepšení symptomů alzheimerovských demencí (21).

Látky ovlivňující mitochondriální funkce včetně antioxidantů: Mitochondrie jako energetická centra buněk jsou výrazně postiženy

u Alzheimerovy choroby a příbuzných demencí. Dochází k snížení energetického výdeje, k velkému uvolnění volných radikálů a následnému oxidativnímu stresu. Je ověřováno více látek, především antioxidanty (kyselina lipoová, idebenon, koenzym Q10). Velké naděje jsou vkládány do latrepirdinu (dimebonin, Dimebon), i když poslední studie nepřinesly očekávané výsledky (22, 23).

Aplikace kmenových buněk: Tato slibná metoda zatím v experimentech zklamala, došlo k tvorbě gliových buněk, ale ne neuronů.

Některé další přístupy

Je zkoušena ještě celá řada přístupů, jako např. stimulace aktivity enzymu alfa-sekretázy (štěpí amyloidový prekursorový protein na krátké, solubilní fragmenty), nebo inhibitory enzymu GSK3_{beta}, spouštějícího degeneraci intraneuronálního tau proteinu.

Závěr

Vyvíjené a ověřované postupy léčby Alzheimerovy choroby a dalších demencí jsou podstatně blíže kauzální terapii než dosud používané postupy.

Literatura

1. Ghosh AK, Kumaragurubaran N, Hong L, et al. Memapsin 2 (beta-secretase) inhibitors: drug development. *Curr Alzheimer Res.* 2008; 5(2): 121–113.
2. Zhu Yi-ping, Xiao K, Yu Hai-ping, et al. Discovery of potent beta-secretase (bace-1) inhibitors by the synthesis of isophthalamide-containing hybrids. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2009; 30: 259–269.
3. Grosveld GC. Gamma-secretase inhibitors: Notch sob ad. *Nature Medicine*, 2009; 15: 20–21.
4. Green RC, Schneider LS, Amato DA, et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease. *JAMA* 2009; 302(23): 2557–2564.
5. Lemere CA, Masliah E. Can Alzheimer disease be prevented by amyloid-beta immunotherapy? *Nat Rev Neurol.* 2010; 6(2): 108–119.
6. Zilka N, Konstekova E, Novak M. Chaperone-like antibodies targeting misfolded tau protein: New vista in the immunotherapy of neurodegenerative foldopathies. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2008; 15(2): 169–179.
7. Ghavami A, Hirst WD, Novak TJ. Selective (PDE)-4 inhibitors: A novel approach to treating memory deficit? *Drugs in R&D*, 2006; 7(2): 63–71.
8. Puzzo D, Staniszevski A, Deng SX, et al. Phosphodiesterase 5 inhibition improves synaptic function, memory and anuloide-B load in an Alzheimer's disease mouse model. *The Journal of Neuroscience* 2009; 29(25): 8075–8086.
9. Rose GM, Hopper A, De Vivo M, Tehim A. Phosphodiesterase inhibitors for cognitive enhancement. *Current Pharmaceutical Design* 2005; 11(26): 3329–3334.

10. Burgin AB, Magnusson OT, Singh J, et al. Design of phosphodiesterase 4D (PDE4D) allosteric modulators for enhancing cognition with improved safety. *Nature Biotechnology* 2010; 28: 63–70.

11. Buckingham SD, Jines AK, Brown LA, et al. Nicotinic acetylcholine receptor signalling: Roles in Alzheimer's disease and anuloide neuroprotection. *Pharmacol. Rev.* 2009; 61(1): 39–61.

12. Hernandez CM, Kayed R, Zheng H, et al. Loss of alfa7 nicotinic receptors enhances beta-amyloid oligomer accumulation, exacerbating early-stage cognitive decline and septohippocampal pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience* 2010; 30(7): 2442–2453.

13. Ikonomic MD, Wecker L, Abrahamson EE, et al. Cortical alfa7 nicotinic acetylcholine receptor and beta-amyloid levels in early Alzheimer disease. *Arch neurol.* 2009; 66(5): 646–651.

14. Liu Q, Juany Y, Xue F, et al. A novel nicotinic acetylcholine receptor subtype in basal forebrain cholinergic neurons with high sensitivity to anuloide peptides. *The Journal of Neuroscience* 2009; 29(4): 918–929.

15. Colloby SJ, Pakrasi S, Perry AK, et al. The effects of donepezil on nicotinic receptor status in dementia: a ¹²³I-5IA-85380 SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 485–487.

16. Obšil T, Pavlíček Z. Glykace proteinů a fosfolipidů: Maillardova reakce *in vivo*. *Chem. Listy* 1997; 91: 558–569.

17. Racci A, Cugusi S, Antonelli A, et al. A soluble form of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is produced by proteolytic cleavage of the membrane-bound form by the sheddase a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10). *The FASEB Journal*, Publisher online before print July 4, 2008 as doi: 10.1096/fj.08-109033.

18. Clynes R, Moser B, Yan SF, et al. Receptor for AGE (RAGE): weaving tangled webs within the inflammatory response. *Curr Mol Med.* 2007; 7(8): 743–751.

19. Desai K, Wu L. Methylglyoxal and advanced glycation endproducts: bew therapeutic horizons? *Recent Patents Cardiovasc Drug Discov.* 2007; 2(2): 89–99.

20. Mrak RE and Landreth GE: PPAR_{gamma}, neuroinflammation, and disease. *Journal of Neuroinflammation* 2004, 1:5 doi: 10.1186/1742-2094-1-5.

21. Griffin WST. Perispinal etanercept: Potential as an Alzheimer therapeutic. *Journal of Neuroinflammation* 2008; 5: 3 doi: 10.1186/1742-2094-5-3.

22. Bolanos JP, Moro MA, Lizasoain I, et al. Mitochondria and reactive oxygen and nitrogen species in neurological disorders and stroke: Therapeutic implications. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2009; 61: 1299–1315.

23. Bonda DJ, Wang X, Gustaw-Rothenberg KA, et al. Mitochondrial drugs for Alzheimer disease. *Pharmaceuticals* 2009; 2(3): 287–298.

Podpořeno VZ MSM 002 162 0849.

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK
Ke Karlovu 11, 128 08 Praha 2
fatty@centrum.cz