



Braun Tibor

■ ELTE Kémiai Intézet, MTA Könyvtár és Információs Központ | dr.braun.tibor@gmail.com

Az Alzheimer-kór kémiai vonatkozásai és gyógykezelése

Peptidek, fémkelátok és oxidatív stressz

Előszó

Az Alzheimer-kór (A-K) vagy -szindróma krónikus, visszafordíthatatlanul progresszív rendellenesség, amit demencia, [1] emlékeztetvesztés jellemez, és végül halálhoz is vezethet. [2] Az A-K legnagyobb kockázata a magas kor, ugyanis A-K-ban szenvedő személyek általában 65 évesek vagy idősebbek. A kór azonban nem csak időseknek jelentkezik. Kimutatták, hogy az A-K megjelenhet 40 vagy 50 éves korban is. Általában kezdeti idejében enyhe memóriavesztés jelentkezik, de a beszélgetés, illetve a környezettel való kommunikálás is nehézkessé válhat. Az Egyesült Államokban az A-K-t az ott jelentkező halálesetek hatodik okozójának tekintik. Az A-K-ban szenvedő betegek körülbelül 8 évig élnek a szimptómák láthatóvá vagy érezhetővé alakulása után, de a túlélés időtartama 4–20 év is lehet kortól és egészségi állapotól függően. [3]

Bevezetés

A-K-ban az agy mérete zsugorodik, azaz az agyszövetben csökken az idegsejtek (neuronok) száma. Az agy ilyenszerű változása más rendellenességeknél is jelentkezik. A betegeknél számos ismérvet is mérni lehet, például alacsony acetilkolin-szinteket. Bizonyos acetilkolin-észteráz-gátló vegyületek (hidroxipiridinon, illetve benzodiazolszármazékok) egyben gátolják az Abéta-aggregációt is, így hibrid hatásúak. Az oxidatív stressznek nevezett szabad gyökök és a szenilis plakkok képzik a béta-amiloid peptid (Abéta-) lerakódást. [4]

Általában a béta-amiloid-peptid lerakódása a normál öregedés eredménye, de azért más idegi-patológiai sérülések okozójának is tekintik. [5]

Fémek és kelátok

Átmenetifém-ionokat, mint vas, réz és cink, sőt ezeken túlmenően még alumíniumionot is nagy mennyiségben mértek az agyban. Úgy vélik, hogy ezen fémek túltengése katalizálja a szabad gyökök képződését és ez megváltoztatja az agy normális működését. [6] A redoxi-aktív Fe közvetítheti a béta-amiloid toxicitását, valamint hidrogén-peroxid¹ vagy hidroxilgyök képződését.

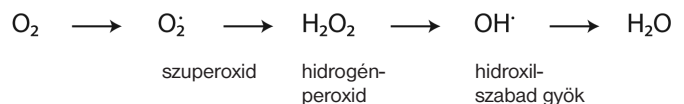
¹ Mint ismeretes, a szabad gyökök páratlan elektronnal rendelkező instabil atomok, atomcsoportok. Kémiai reaktivitásuknak köszönhetően könnyen reagálnak más molekulákkal, jelentős pusztítást végezve biológiai rendszerekben. Szabad gyököket csak antioxidáns vegyületek tudnak hatástalanítani.

Ezek lipid-peroxidációt és oxidatív stresszt eredményezhetnek. A Zn^{2+} - és a Cu^{2+} -ion is elősegítheti a béta-amiloid lerakódását. [7] Az említett fémek kelátjai gátló terápiás tényezőként működhetnek az A-K kezelésében, csökkentve a szabad gyökök számát és destabilizálva a béta-amiloid lerakódását.

Nem kétséges, hogy a kolin-észteráz-gátlás a kedveltebb terápia a korai vagy kialakulóban lévő A-K-ban, de antioxidánsok is csökkenthetik a betegség haladását. A kezelést általában komplex farmakológiai megközelítésként végzik. Így például az acetilkolin-észteráz antioxidáns enzimeket és a fémkelát-képzést együttesen a plakklerakódás gátlásához alkalmazzák az A-K kezelése során. Az utóbbi azonban már nem gyógyszer-célpont.

Oxidatív stressz

Az oxidatív stressz alapja számos fiziológiai és patofiziológiai jelenségnek, amelyek gyulladással, rákkeltéssel, korosodással és sok más egészségi károsodással járnak. [8] Alapvetően az oxidatív stressz a sejtközötti reaktív oxigénfajták magas szintjével kapcsolatos. Ez később a lipidek, a fehérjék és a DNS károsodását okozza. [9] A reaktív oxigénfajták, beleértve a szuperoxid-aniont (O_2^-), hidrogénperoxidot (H_2O_2) és hidroxilgyököt (OH^\cdot) (1. ábra), az aerob metabolizmussal együtt a lipidek, a fehérjék és a DNS



1. ábra. Reaktív oxigénfajták képződése

károsodását okozzák. [9] A szabad gyököket és a H_2O_2 -t főleg a mitokondriumok termelik. [10]

Az oxidatív stressz általában akkor merül fel, amikor az egyensúly megbomlik a védekező mechanizmus, azaz az antioxidáns és a reaktív metabolit, oxidáns között. [11] Bizonyítottnak tekintik, hogy a redoxiaktív fémionok homeosztázisának megzavarása más fémek lecserelését (kelátcsere) eredményezi fehérjék természetes kötődési helyéről. Így a toxikus fémek kölcsönhatásba kerülnek a DNS-sel, ami a biológiai makromolekulák oxidatív károsodásához vezet. [12] Béta-amiloid-plakkok az agyban oldhatatlan béta-peptid-lerakódásokat hozhatnak létre. Utóbbiak felelősek a gyulladásért és a neurodegeneratív jelenségekért. Agybeli lerakódásukról az A-K-ban azt állítják, hogy a 39–43 aminosavat tartalmazó béta-amiloid monomert a béta-szekretáz és a

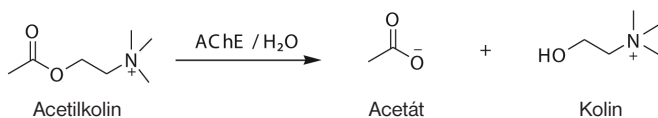


gamma-szekretáz enzimek proteolitikus hasítással állítják elő az eredeti fehérje-prekursorokból. [13]

Kétféle amiloid peptidet mértek az A-K betegek agyában, a béta₁₋₄₀-amiloidot és a béta₁₋₄₂-amiloidot. Ezek közül a béta₁₋₄₂-amiloid a toxikusabb. Ezek hidrofób és hidrogénkötéses kölcsönhatások révén valószínűleg magasabb rendű szerkezethez vezethetnek az agyban. Az újabb kutatások igazolták néhány átmeneitím, mint réz, cink és vas nagy mennyiségű jelenlétét az amiloid plakokban. Mint említettük, ezeknek nagy szerepük van a béta-amiloid-lerakódások képződésében. Például a Zn(II)-lecsapódás amorf oldhatatlan alakban képződik. A Cu(II) is hozzájárul a lerakódásokhoz és gyorsítja a lerakódások sebességét. [13] A Fe(II/III) redoxiaktív fémionok a neurotoxicitáshoz, azaz az oxidatív stresszhez kötődnek. [14] A proteolitikus enzimek (béta-szekretáz és gamma-szekretáz) közvetítik az amiloid prekursor-fehérje feldolgozását, valamint a létező amiloidlerakódások immunterápiás megsemmisítésével eredményezhetik a béta-amiloid eltávolításának a gyorsítását az agyban, és így eredményesek lehetnek az A-K kezelésében.

Az A-K-t kezelő gyógyszerek

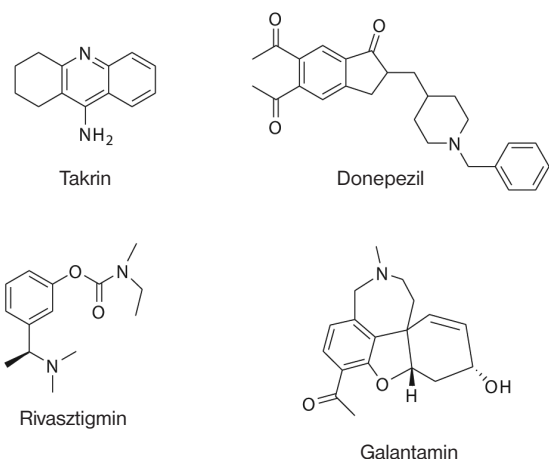
Alois Alzheimer német kutatóorvos 1907-ben fedezte fel a róla eponimikusan elnevezett kórt. Már akkor észrevételezte, hogy a betegség valószínűleg gyógyíthatatlan, és ez sajnos mindmáig nem változott. Ennek ellenére néhány A-K gyógyszert jóváhagytak az engedélyező hatóságok. Ezek közül a legismertebbek és



2. ábra. Acetilkinin hidrolízise

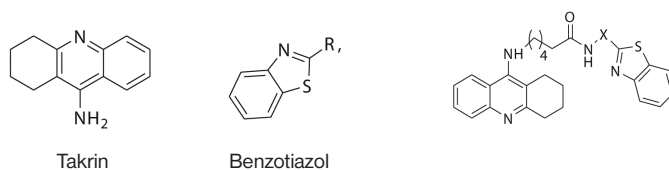
leginkább elterjedtek a kolin-észteráz gátlását végző *Takrin*, *Rivastigmin*, *Donepezil* és *Galantamin*. [15] Az említett gyógyszerek képesek az acetilkinin-észteráz hidrolízisének (2. ábra) gátlására, ezáltal csökkentve az A-K tüneteit. Az A-K-ban szelektíven leépülő kolinergikus idegsejtek acetilkinin-hiányhoz vezetnek az agy olyan jellegzetes részeiben, amik a tanulásért és az emlékezetért (memória) felelnek. [16] A *Takrin* (3. ábra) síkbeli 3 gyűrűs akridin (1, 2, 3, 4-tetrahidro-5-aminoakridin). Nagy előnye, hogy szájon át adagolható. Számos működési mechanizmusát ja-

3. ábra. Acetilkinin-észteráz-gátlóként elfogadott kelátképző gyógyszer-molekulák



vasolták, amikre itt nem térünk ki, de az általában vélt működés alapja a nem kompetitív, reverzibilis acetilkinin-észteráz-gátlás. Ezen felül a *Takrin* lényegében blokkolja a béta-amiloid fehérje prekursorát. [17] A szakirodalom szerint úgy tűnik, hogy a *Takrin* különlegesen alkalmas az A-K kezelésére annak ellenére, hogy bizonyos mellékhatásokat, mint hányingert, székrekedést, hasmenést, gyomorbántalmat, orrnyálkahártya-gyulladást, hidegrázást és hepatotoxicitást okozhat. [18]

A *Rivastigmin* (3. ábra) szintén jóváhagyták 2000-ben az A-K kezelésére, de betiltották, miután rájöttek hepatotoxicitására. Részben ennek hatására fedezték fel a *Donepezil*-t, ami szintén jó acetilkinin-észteráz-gátló (3. ábra) [19], és járulékos előnye, hogy nem okoz hepatotoxicitást. A negyedik jóváhagyott gyógyszer a *Galantamin* (2001-ben), mint a 3. ábrán látható, tercier alkaloid. Ezeket a gyógyszereket tehát fizikokémiai (antioxidáns hatás, fémkelát-képzés), valamint biológiai működés (kolin-észteráz-gátlás és a béta-amiloid-lerakódás csökkentése) érdekében fedezték fel. Részletekről itt nem számolunk be, de kiegészítésként



4. ábra. Acetilkinin-észteráz gátlásra szánt kelátképző gyógyszer-molekula

megemlítjük, hogy például a *Takrinnal* és a benzotiazollal előállított közös molekula (4. ábra) szintén ígéretes gyógyszer-alapanyag. Ezen felül az epilepszia és más neurodegeneratív betegségek kezelésére is ígéretes.

Utószó

A pontosítás érdekében meg kell említsük, hogy az amerikai FDA (Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal) 2003 óta nem hagyott jóvá az A-K esetében olyan terápiát, ami a betegség pozitív változtatását hozhatta volna létre. Az FDA-nál azonban újabb vizsgálat folyik egy *Adocanumab* nevű gyógyszerrel, de igazolt gyógyulást ennek esetében sem sikerült eddig bizonyítani. Jelenleg a betegség előrehaladásának megállítását tűzték ki fő célként.

Csak reménykedni lehet, hogy ez utóbbi kérdés megoldása aránylag rövid időn belül megvalósul. ●●●

IRODALOM

- [1] Z.Najafia et al., *Bioorg.Chem.* (2016) 67, 84.
- [2] Alzheimer's Association, *Alzheimer's Disease, Facts and Figures, Alzheimer's Dementia*, (2017) 13, 325.
- [3] http://www.alz.org/alzheimers_disease_what_is_alzheimers.asp
- [4] A. Nunes et al., *Dalton Trans.* (2013) 42, 6058.
- [5] A. C. Daban et al., *Dalton Trans.* (2016) 45, 15671.
- [6] M. R.Jonesa et al., *Inorg.Bio.Chem.* (2016) 158, 131.
- [7] L. R.Santiago et al., *Phys.Chem., Chem.Phys.* (2015) 17, 13582.
- [8] H. Sies, *Oxidative Stress*. Academic Press, London, 1985.
- [9] M. Schieber, N. S. Chandel, *Curr.Bio.* (2014) 24, 453.
- [10] D. Munro, J. R. Treberg, *J. Exp.Bio.* (2017) 220, 1170.
- [11] S. Reuter et al., *Free Radical Bio & Med.* (2010) 49, 1603.
- [12] K. Jomova, M. Valko, *Toxicology* (2011) 283, 65.
- [13] S. H.Omara et al., *J. Nutri. Bio.Chem.* (2017) 47, 20.
- [14] P. Xu et al., *Eur. J. Med. Chem.* (2017) 127, 174.
- [15] C. de los Rios, *Expert Opin Ther. Patents* (2012) 22, 853.
- [16] M. Goedert, M. G.Spillantini, *Science* (2006) 314, 777.
- [17] M. A.Santos, K. Chand, S. Chaves, *Coord. Chem. Rev.* (2016) 327, 287.
- [18] C. Quintanova, et al., *Med.Chem.Comm.* (2015) 6, 1969.
- [19] M. C. Rodrigues-Simoes et al., *Mini-Rev. Med. Chem.* (2014) 14, 2.