

Received: 2004.04.13

Accepted: 2004.05.28

Published: 2004.06.18

Aktywność enzymów antyoksydacyjnych i rola witamin o charakterze antyoksydacyjnym w chorobie Alzheimera

Antioxidant enzymes activity and role of antioxidant vitamins in Alzheimer disease

Ewa Birkner¹, Jolanta Zalejska-Fiolka¹, Zygmunt Antoszewski²

¹ Zakład Biochemii Ogólnej Katedry Biochemii w Zabrze Śląskiej Akademii Medycznej

² Oddział Ozonoterapii, Samodzielny Szpital Kliniczny nr 7 w Katowicach

Streszczenie

Stres oksydacyjny leży u podstaw wielu chorób, m.in. choroby Alzheimera. Zaburzenie równowagi prooksydacyjno/antyoksydacyjnej nasila się wraz z wiekiem, a powstające reaktywne formy tlenu odgrywają istotną rolę w procesie neurodegeneracyjnym towarzyszącym chorobie. Ponieważ choroba Alzheimera dotyczy ludzi w podeszłym wieku celem pracy było powiązanie stresu oksydacyjnego z procesem starzenia. Praca stanowi przegląd piśmiennictwa dotyczącego choroby Alzheimera, a w szczególności procesów prooksydacyjno/antyoksydacyjnych towarzyszących tej chorobie i sugerujących, iż stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w zmianach patologicznych w obrębie układu nerwowego. Autorzy opisują zaburzenia równowagi antyoksydacyjnej, wyrażającej się wzrostem lub spadkiem aktywności enzymów antyoksydacyjnych. W pracy zawarto również krótki przegląd leków stosowanych w prewencji i leczeniu choroby Alzheimera zarówno tych o charakterze antyoksydantów, jak i o innej specyfice działania.

Słowa kluczowe:

choroba Alzheimera • antyoksydanty • enzymy antyoksydacyjne • terapia

Summary

Oxidative stress has been implicated in the pathogenesis of certain diseases, such as Alzheimer's disease. Disturbance in the prooxidant/antioxidant balance increases during aging moreover the production of free radicals is alleged to play a significant role in this neurodegenerative process. Because Alzheimer's disease applies to elderly people, the aim of this publication was to explore the connection between oxidative stress and its influence on the aging process. This study refers to recent studies and publications on Alzheimer's disease and particularly the oxidative stress processes connected with this illness. These processes suggest that oxidative damage is one of the factors in the neuronal death underlying the loss of cognition. Researchers involved in these studies describe oxidative damage as increases or decreases in antioxidant enzyme activity, the role of antioxidant vitamin supplementation, and alternative medications targeting other specific areas of activity in Alzheimer's disease prevention and treatment.

Key words:

Alzheimer disease • antioxidants • antioxidants enzymes • therapy

Full-text PDF:

http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/5656.pdf

Word count:

2993

Tables:

–

Figures:

–

References:

64

Adres autorów:

Zakład Biochemii Ogólnej Katedry Biochemii w Zabrze Śl. AM, ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze, e-mail: jfiolka@slam.katowice.pl



GŁÓWNE PRZYCZYNY ZAPADALNOŚCI NA CHOROBY ALZHEIMERA

Zaburzenia równowagi oksydacyjnej leżą u podstaw takich chorób jak choroby nowotworowe, miażdżyca, cukrzyca, czy choroba Alzheimer [7,15,16,31,35,44].

Wraz ze wzrostem średniej długości życia znacznie się zwiększa zapadalność ludzi na chorobę Alzheimer. Dotyka ona przede wszystkim ludzi w wieku powyżej 70 lat. Choroba ta stanowi przyczynę otępienia starczego, któremu towarzyszą zmiany patologiczne dotyczące zwyrodnienia włókienkowego i nici neuropilowych [38].

Etiologia choroby Alzheimer nie jest do tej pory wyjaśniona. Jest to choroba heterogenna, w patogenezie której uczestniczy co najmniej kilka procesów prowadzących do uszkodzenia neuronów. Rozwój choroby determinowany jest współdziałaniem wielu czynników, między innymi genetycznych, bodźców neurotoksycznych, reaktywnych form tlenu, odczynów zapalnych lub obecnością glinu. Za podstawowy czynnik patogenetyczny uznaje się nadmierną akumulację i agregację białka β -amyloidowego, zbudowanego z 42 aminokwasów ($A\beta_{42}$). Związkiem wyjściowym w powstawaniu β -amyloidu jest grupa białek przezbłonowych zbudowanych z 695 do 770 reszt aminokwasowych, zwanych białkami prekursorowymi amyloidu (APP). Nieprawidłowa proteoliza tego białka prowadzi do zwiększonego wydzielania peptydów $A\beta$, a szczególnie postaci $A\beta_{42}$, który jest fibrylogenny, wykazuje tendencje do agregacji i tworzenia zewnątrzkomórkowych złogów [5,53,55,59]. Wywołuje to wiele efektów pośrednich m.in. powstawanie stanów zapalnych. Nagromadzenie β -amyloidu w tętniczkach mózgowych prowadzi do uszkodzenia połączeń synaptycznych [50], działa także neurotoksycznie, gromadząc makrofagi powoduje zaburzenia równowagi oksydacyjnej, stwierdzane na podstawie wytwarzania reaktywnych form tlenu (RFT) [33]. W ocenie mikroskopowej najważniejszymi zmianami chorobotwórczymi są blaszki starcze, które oprócz β -amyloidu zawierają między innymi apolipoproteinę E, α_1 -antychymotrypsynę, α_2 -makroglobulinę i proteoglikany.

Charakterystycznym elementem morfologicznym choroby Alzheimer są również wewnątrzkomórkowe struktury włókniste, tworzone przez nadmierne ufosforylowane białko tau i mikrotubule. Tworzenie tych struktur jest prawdopodobnie objawem wtórnym, wynikającym z uruchomienia przez reakcję zapalną kaskady sygnalizacji i aktywacji kinaz białkowych, prowadzących w konsekwencji do nadmiernej fosforylacji białka tau.

Badania epidemiologiczne wykazały także dodatnią korelację pomiędzy dużym stężeniem cholesterolu LDL, a nagromadzeniem β -amyloidu w mózgu [36] oraz pomiędzy stężeniem cholesterolu osocza a wystąpieniem choroby Alzheimer [42]. Podwyższone stężenie cholesterolu oprócz osób chorujących na miażdżycę naczyń krwionośnych występuje u chorych z genetycznie uwarunkowaną obecnością białka apo E4, biorącego udział w transporcie cholesterolu [11]. Z badań wynika, iż osoby posiadające genotyp apolipoproteiny E ϵ_4/ϵ_4 wcześniej i częściej zapadają na chorobę Alzheimer niż nosiciele alleli ϵ_3 lub ϵ_2 . Uważa się, że apo E4 prawdopodobnie przyspiesza agregację β -amyloidu, lecz

mechanizm tego procesu nie został jeszcze wyjaśniony. Ponadto ligand receptora lipoproteinowego, biorący udział w komórkowym wychwycie cholesterolu – α_2 -makroglobulina – jest uważany za czynnik ryzyka wystąpienia choroby Alzheimer [20]. Cholesterol wpływa w zróżnicowany sposób na poszczególne etapy rozpadu białka prekursorowego amyloidu (APP), sprzyjając powstawaniu β -amyloidu. Obecność β -amyloidu stwierdzono również w blaszce miażdżycowej, której powstanie podobnie jak w chorobie Alzheimer wiąże się z przewlekłym stanem zapalnym [13,57]. Wiązanie β -amyloidu do powierzchni monocytów makrofagów w śródbłonku naczyń krwionośnych, a także makrofagów w mózgu (komórki mikrogleju) odbywa się z udziałem receptora CD36. Receptor CD36 występuje również na komórkach śródbłonka naczyń adipocytów, mięśni szkieletowych i komórkach hematopoetycznych [21]. Jest transbłonową glikoproteiną należącą do rodziny receptorów resztkowych, czyli „zmiataczy” typu B i odgrywa istotną rolę w zachowaniu homeostazy lipoprotein i lipidów [1,10,]. Łączenie się β -amyloidu z receptorem CD36 aktywuje receptor i wywołuje kaskadę przekazywania sygnału do wnętrza komórki. Aktywacja komórek mikrogleju oraz komórek śródbłonka naczyń krwionośnych mózgu powoduje powstawanie cytokin prozapalnych oraz reaktywnych form tlenu, co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego, który może zapoczątkować chorobę Alzheimer [40].

Istotną rolę zarówno w zapoczątkowaniu jak i rozwoju choroby Alzheimer odgrywa również glin. W mózgach osób chorych stężenie glinu jest kilkakrotnie wyższe niż u osób zdrowych w podeszłym wieku [62]. Zwiększenie jego ilości stwierdzono również w płytkach β -amyloidu oraz wewnątrz uszkodzonych neuronów. Jednakże rola glinu w patomechanizmie choroby Alzheimer nie jest wyjaśniona. Wiadomo, iż metal ten generuje reaktywne formy tlenu i wzmacnia reakcje zapalne, a oba te procesy odgrywają istotną rolę w zapoczątkowaniu i rozwoju choroby [8,62]. nierozpuszczalne związki glinu (glinokrzemiany) stymulują komórki mikrogleju i granulocyty do wytwarzania reaktywnych form tlenu [8,23], natomiast rozpuszczalne związki glinu stymulują wybuch tlenowy granulocytów [62]. Jedną z metod, która może się przyczynić do wspomagania leczenia choroby Alzheimer przez usuwanie odłożonego w tkankach glinu może być stosowanie wersenianu wapniowo-dwusodowego (EDTA), który mając właściwości chelatujące ma zdolność wiązania i usuwania glinu z tkanki mózgowej.

STRES OKSYDACYJNY W CHOROBY ALZHEIMERA

Ponieważ choroba Alzheimer dotyczy ludzi w podeszłym wieku należy zwrócić uwagę na powiązanie stresu oksydacyjnego z procesem starzenia.

Wolnorodnikowa teoria procesu starzenia przedstawiona przez Denhama Harmana tłumaczy degeneracyjne zmiany starcze uszkodzającym wpływem reaktywnych form tlenu, które w ustroju pełnią rolę podwójną, z jednej strony uszkodzając struktury subkomórkowe, z drugiej stymulując różnicowanie i wzrost komórek [30]. Brak lub ograniczona zdolność ustroju do hamowania niekontrolowanych reakcji wolnorodnikowych sprzyja rozwojowi wielu chorób towarzyszących starości, w tym chorobie Alzheimer

[6,14,27]. Zmiany degeneracyjne w mózgu pacjentów z chorobą Alzheimera są ściśle związane z działaniem reaktywnych form tlenu.

Epizody niedotlenienia mózgu, często występujące u ludzi starszych, mogą prowadzić do nadmiernej syntezy reaktywnych form tlenu i produktów peroksydacji lipidów, a w ich następstwie do uszkodzenia błon neuronów [17,31,35].

Przewlekła aktywacja receptorów N-metylo-D-asparagianowych przez glutaminian wydzielany w dużych ilościach przez niedotlenione neurony prowadzi do zwiększonej syntezy NO, który wytwarzany w ilościach fizjologicznych może oddziaływać korzystnie i niekorzystnie, zatem jego aktywność wolnorodnikowa może powodować uszkodzenia komórek i nadmierną syntezę β -amyloidu [34]. Potwierdziły to badania anatomopatologiczne wykazujące zwiększoną nitrozylację reszt tyrozynowych białek w mózgu osób z chorobą Alzheimera [54]. Gromadzenie się β -amyloidu w mózgu także powoduje wzrost stężenia reaktywnych form tlenu, prowadząc do zahamowania tlenowego metabolizmu glukozy [22]. Zarówno reaktywne formy tlenu jak i tlenek azotu (NO) mają zdolność inaktywacji lub częściowego hamowania dehydrogenazy pirogronianowej, będącej podstawowym enzymem tlenowej przemiany glukozy, a także wielu innych enzymów występujących w neuronach [12].

ANTYOKSYDACYJNE MECHANIZMY OBRONNE ORGANIZMU

Rola procesów oksydacyjnych w etiopatogenezie chorób przebiegających z nadmiernym wytwarzaniem RFT zwraca uwagę na enzymatyczne i nieenzymatyczne mechanizmy obronne komórek.

Organizmy żywe wykształciły mechanizmy obronne przed wolnymi rodnikami i produktami ich rozpadu. Do najbardziej aktywnych należą enzymy antyoksydacyjne, a wśród nich dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), (E.C.1.15.1.1.), katalaza (CAT), (E.C.1.11.1.6.) i peroksydaza glutationowa (POX), (E.C.1.11.1.9.).

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, iż u osób starszych obserwuje się mniejszą niż u osób młodych aktywność enzymów antyoksydacyjnych: dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy i peroksydazy glutationowej [24,29,32,49] co potwierdza wolnorodnikową teorię starzenia. Niektórzy jednak autorzy są przeciwnego zdania: wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych w surowicy krwi [47] oraz brak wpływu na aktywność układu antyoksydacyjnego wieku pacjentów [9,61]. Badania prowadzone przez szwedzkich i fińskich badaczy wykazały, że chorzy na chorobę Alzheimera wytwarzają więcej peroksydazy glutationowej [4]. Potwierdzają to badania Wrighta i wsp. [61] oraz Rodrigueza i wsp. [47]. Stwierdzili oni zależny od wieku wzrost aktywności tego enzymu w pełnej krwi.

Odmienne wyniki badań uzyskali Guemouri i wsp. [29] stwierdzając, iż aktywność peroksydazy glutationowej (POX) zarówno w erytrocytach jak i surowicy krwi osób powyżej 65 roku życia uległa obniżeniu. Redukcję aktywności POX w erytrocytach osób starszych opisali także Schafer i wsp. [49]. Ocenę aktywności enzymów antyoksydacyjnych

u osób w wieku podeszłym prowadzili także Wisniewska i wsp. [60]. Analizując grupę osób w wieku 65–93 autorzy stwierdzili wzrost aktywności POX w sposób zależny od wieku, natomiast aktywność katalazy była mniejsza u osób w wieku podeszłym. Jednak autorzy ci wskazują także na brak uniwersalnego schematu, według którego wiek modyfikowałby aktywność enzymów antyoksydacyjnych.

Zmniejszoną aktywność katalazy w erytrocytach ludzkich u ludzi starszych stwierdził również Guemouri i wsp. [29].

Ciekawe badania zależności ekspresji enzymów antyoksydacyjnych od ich aktywności w chorobie Alzheimera przeprowadzili Rawhi i wsp. [45]. Wykazali oni wzrost aktywności dysmutazy ponadtlenkowej z jednoczesnym obniżeniem aktywności katalazy i peroksydazy glutationowej. Autorzy tłumaczą spadek aktywności enzymów ich inaktywacją spowodowaną stresem oksydacyjnym. Zwiększenie utleniania białek połączone z inaktywacją enzymów jest udokumentowanym procesem związanym z wiekiem starczym. Alternatywnie wzrost reaktywności może odzwierciedlać zjawisko redystrybucji, gdyż stężenie enzymów wzrasta w czasie stresu oksydacyjnego, pomimo ciągłej redukcji ich aktywności.

Wpływ wieku na aktywność enzymów antyoksydacyjnych badano również na zwierzętach. Badania przeprowadzone na myszach wykazały spadek aktywności POX w wątrobie i nerkach u 24-miesięcznych myszy w porównaniu z 4-miesięcznymi, natomiast w sercu i mózgu aktywność tego enzymu nie zmieniała się z wiekiem. Podobne badania na myszach 10-miesięcznych, 29-miesięcznych i 36-miesięcznych przeprowadzili Hazeiton i wsp. [32] stwierdzając spadek aktywności POX w wątrobach, nerkach i sercach 36-miesięcznych myszy.

Duża rozbieżność uzyskiwanych wyników może wynikać z doboru materiału do badań oraz stosowania różnych metod analitycznych.

Różnice aktywności enzymów antyoksydacyjnych mogą także wynikać z różnego nasilenia procesów metabolicznych, a więc różnego wytwarzania RFT. Ponadto aktywność układu antyoksydacyjnego może być modyfikowana przez różne czynniki, takie jak dieta, leki, czy procesy chorobowe.

Obserwowana przez niektórych autorów wzrastająca wraz z wiekiem aktywność enzymów antyoksydacyjnych jest sprzeczna z wolnorodnikową teorią starzenia się. Być może wzrost aktywności tych enzymów może być odpowiedzią na nasilające się wraz z wiekiem procesy oksydacyjne u osób starszych i sposobem na przedłużenie życia.

NIEENZYMATYCZNY UKŁAD ANTYOKSYDACYJNY

Poza enzymami antyoksydacyjnymi stanowiącymi pierwszą, enzymatyczną linię obrony przed RFT istotną rolę w nieenzymatycznym układzie antyoksydacyjnym odgrywają witaminy.

U ludzi w podeszłym wieku dochodzi do większych niedoborów witaminowych wskutek złego trawienia, wchłaniania i zaburzeń metabolicznych [63].



Okres starości charakteryzuje się zwiększoną podatnością na choroby, które wymagają leczenia oraz odpowiedniego odżywiania, a przede wszystkim właściwego dostarczenia witamin. Wraz ze zmniejszonym zapotrzebowaniem energetycznym, a tym samym zmniejszoną ilością pożywienia, a także zażywaniem wielu leków przez ludzi starszych, szybciej dochodzi u nich do niedoborów witaminowych.

Do najważniejszych witamin antyoksydacyjnych, których suplementacja może się przyczynić do zapobiegania lub leczenia choroby Alzheimera należą kwas askorbinowy (witamina C), α -tokoferol (aktywna postać witaminy E), karotenoidy i retinol (witamina A).

Witamina C uczestniczy w wielu przemianach biochemicznych ustroju, takich jak synteza hormonów, neuroprzekazników, w reakcjach biochemicznych zachodzących w mózgu oraz w odporności ustroju. Odgrywa istotną rolę w procesie starzenia się organizmów, gdyż bierze udział zarówno w biosyntezie kolagenu, jak również chroni go przed degradacją przez zwiększenie aktywności hydrolaz, których aktywność zmniejsza się z wiekiem. Witamina C reguluje również aktywność lizosomalnych fosfataz biorących udział w metabolizmie proteoglikanów siarkowych wpływając w ten sposób na procesy starczej osteoporozy.

Ze względu na dobrą rozpuszczalność w wodzie kwas askorbinowy jest głównym antyoksydantem osocza, gdzie tworzy układ oksydoredukcyjny zdolny do eliminacji reaktywnych form tlenu, takich jak: anionorodnik nadlitenkowy, rodnik wodorotlenowy, czy tlen singletowy, co wydaje się mieć istotne znaczenie w zapobieganiu i wspomaganiu leczenia choroby Alzheimera. Znane jest również ochronne działanie askorbinianu na witaminę E, gdyż regeneruje on tokoferole z ich form rodnikowych. Hamuje w ten sposób procesy starzenia się ustroju oraz zmiany chorobowe o charakterze degeneracyjnym, a także łoża których leży zaburzenie procesów prooksydacyjno/antyoksydacyjnych, takich jak choroba Alzheimera.

Należy jednak uważać, gdyż długotrwałe stosowanie dużych dawek witaminy C prowadzi do zaburzeń patologicznych, takich jak: wytrącenie kamieni w układzie moczowym, zakwaszenie moczu oraz zaburzenia wchłaniania miedzi, a także zamiana właściwości antyoksydacyjnych w prooksydacyjne.

Witamina E (tokoferol) zaliczana jest do najsilniejszych antyoksydantów lipofilnych występujących w błonach komórkowych oraz lipoproteinach osocza. Hamuje utlenianie wielonasyconych kwasów tłuszczowych przerywając reakcje łańcuchowe generujące wolne rodniki nadlitenkowe utlenianego kwasu. Tokoferole zapewniają integralność strukturalną i funkcjonalną błon komórkowych oraz wewnątrzkomórkowych organelli [46].

Dane literaturowe wskazują na znaczne niedobory witaminy E u osób w podeszłym wieku [18,19].

Głównym źródłem tokoferoli są produkty pochodzenia roślinnego, przede wszystkim oleje oraz zielone warzywa liściaste, można więc przypuszczać, iż jedną z przyczyn niedoboru witaminy E jest ograniczenie spożycia tych produktów przez ludzi starszych.

Witamina E należy do witamin lipofilnych, a więc niedobór jej może być spowodowany chorobami przewodu pokarmowego ograniczającymi trawienie i wchłanianie tłuszczów pokarmowych, na skutek niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki oraz w przypadku braku lipoprotein wiążących i transportujących tokoferole we krwi [18]. Antyoksydacyjny charakter α -tokoferolu, przejawiający się głównie hamowaniem powstawania reaktywnych form tlenu i peroksydacji lipidów, może znaleźć zastosowanie w prewencji i leczeniu choroby Alzheimera.

Witamina A jest niezbędna do prawidłowego rozwoju organizmu, zachowania zdolności widzenia, aktywności układu odpornościowego oraz pełni funkcje naturalnego przeciwutleniaacza. Może powstawać z prekursorów roślinnych karotenoidów o znacznie większych właściwościach antyoksydacyjnych od retinolu.

Właściwości przeciwutleniające karotenoidów (likopen, luteina, β -karoten) różnią się między sobą w zależności od ich formy i źródła pochodzenia. Najsilniejsze działanie przeciwutleniające wykazuje β -karoten, którego rola polega przede wszystkim na wychwytywaniu tlenu singletowego oraz hamowaniu utleniania lipidów w tkankach, w których występuje niskie ciśnienie parcjale tlenu.

Mechanizm działania β -karotenu jako antyoksydanta polega na stabilizacji wolnych, organicznych rodników nadlitenkowych w ich sprzężonej glikowanej strukturze.

Ponieważ β -karoten jest skuteczny przy małych stężeniach tlenu uzupełnia on antyoksydacyjne właściwości witaminy E, działającej przy dużych stężeniach tlenu.

Witamina A należy do jednej z niewielu witamin, które ulegają magazynowaniu w wątrobie. Mniejszą zawartość tej witaminy wykazano zarówno w surowicy krwi jak i wątrobie osób starszych, którym pobrano próbki tkanki wątrobowej podczas laparotomii.

Niedobory retinolu u osób starszych towarzyszą najczęściej niedożywieniu białkowemu prowadzącemu do zmniejszenia w surowicy krwi białek transportujących retinol [64]. Ważne więc jest spożywanie przez ludzi starszych dostatecznej ilości witaminy A, zwłaszcza w połączeniu z witaminą E.

Biorąc pod uwagę opisane właściwości witamin o charakterze antyutleniającym, przeprowadzone w ostatnich latach badania wskazały szansę zapobiegania i leczenia choroby Alzheimera witaminami o charakterze antyutleniającym [19,41]. Głównie dlatego, iż usuwają z organizmu szkodliwe RFT, których działanie prowadzi do uszkodzenia funkcjonowania komórki i w konsekwencji może doprowadzić do śmierci komórki nerwowej. Uszkodzenia mózgu u pacjentów z chorobą Alzheimera są związane z działaniem RFT. Dlatego można oczekiwać, że antyoksydacyjne witaminy, takie jak C i E mogą mieć istotny udział w prewencji lub opóźnieniu tej choroby.

Wyniki przedstawianych prac wskazują na korzystną rolę witamin zawartych w pożywieniu, a nie przyjmowanych w postaci preparatów. Dlatego odpowiednio skompono-

wana dieta może się przyczynić do prewencji choroby, jednak wnioski takie muszą zastać poprzedzone dalszymi, wnikliwymi badaniami naukowymi.

Na konieczność dalszych badań wskazują także prace, z których wynika, iż do tej pory nie wiadomo dokładnie, które witaminy odgrywają najważniejszą rolę. Szczególnie, iż na rezultaty wykonywanych badań mogą wpływać: przepuszczalność bariery krew-mózg, czas podawania witamin, dawka i czas obserwacji. Wydaje się także, iż lepsze efekty będą osiągnięte przy łącznym podawaniu kilku antyoksydantów jednocześnie.

W chorobie Alzheimera dochodzi do śmierci komórki nerwowej przez nekrozę lub apoptozę. Sprzyja temu osłabiona obrona antyoksydacyjna komórki, zniszczenie może być początkowo niezauważalne, dlatego też zażywanie antyoksydantów teoretycznie może współuczestniczyć w prewencji niszczenia tkanek i odgrywać zarówno rolę przeżyciową jak i neurologiczną. Rzeczywiście, wielu autorów pisze o korzystnym działaniu antyoksydantów, głównie witamin w prewencji zmian spowodowanych chorobą Alzheimera [26].

Inne badania wskazują, iż zażywanie antyoksydantów jest równoznaczne ze spowolnieniem rozwoju choroby. Wykazano, iż podawanie pacjentom substancji o charakterze antyoksydacyjnym, takich jak witamina E, czy ekstrakt z Ginkgo biloba wykazują działanie korzystne, aczkolwiek niewielkie, obejmujące tylko spowolnienie choroby. Należy się jednak spodziewać, iż podawanie pacjentom łączonych dawek różnych antyoksydantów, a także antyoksydantów z lekami o innej specyfice działania będzie korzystniejsze w leczeniu choroby, szczególnie jeżeli podawane substancje działają aktywnie w różnych komórkach lub mają aktywność uzupełniającą się (np. witamin E, C i ubichinon, wit. A, czy melatoniny oraz N-acetylocysteiny) lub proponowane w terapii łączenie inhibitorów acetylocholinesterazy z lekami przeciwzapalnymi, antyoksydantami (głównie witaminą E), estrogenami, statynami, czy preparatami roślinnymi [52]. Otrzymane wyniki wskazują, że potrzebne są dalsze badania naukowe w tym zakresie [2].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Acton S., Rigotti A., Landschulz K.T., Xu S., Hobbs H.H., Krieger M.: Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science*, 1996; 271: 518-520
- [2] Adair J.C.: Antioxidant may help Alzheimer's disease. *Neurology*, 2001; 57: 1515-1517
- [3] Almkvist O., Winblad B.: Early diagnosis of Alzheimer dementia based on clinical and biochemical factors. *Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci.*, 1999; 249: 3-9
- [4] Anneren G., Garden A., Lundin T.: Increased glutathione peroxidase activity in erythrocytes in patients with Alzheimer's disease/senile dementia of Alzheimer's type. *Acta Neurol. Scand.*, 1986; 73: 586-589
- [5] Bahr B.A., Bendiske J.: The neuropathogenic contribution of lysosomal dysfunction. *J. Neurochem.* 2002; 83: 481-489
- [6] Bazan N.G., Palacios-Pelaez R., Lukiw W.I.: Hypoxia signaling to genes: significance in Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.*, 2002; 26: 283-298
- [7] Bertrand E., Lechowicz W., Szpak G.M., Dymecki J.: Obecne poglądy na mechanizm śmierci neuronów dopaminergicznego układu nigrostriatalnego w chorobie Parkinsona. *Neur. Neurochir. Pol.*, 1997; 31: 295-300
- [8] Campbell A., Bondy S.C.: Aluminium induced oxidative events and its relation to inflammation: a role for the metal in Alzheimer's disease. *Cell. Mol. Biol.*, 2000; 46: 721-730
- [9] Cand F., Verdetti J.: Superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase and lipid peroxidation in the major organs of the aging rats. *Free Rad. Biol. Med.*, 1989; 17: 59-63
- [10] Coburn C.T., Knapp F.F., Febbraio M., Beets A.L., Silvestein R.L.: Defective uptake and utilization of long chain fatty acids in muscle and adipose tissue of CD36 knockout mice. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 4855-4863
- [11] Davignon J., Gregg R.E., Sing C.F.: Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arterioscl.*, 1998; 8: 1-21
- [12] Dawson V.L., Dawson T.M.: Nitric oxide in neuronal degeneration. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1996; 211: 33-40
- [13] De Meyer G., Dieter M.M., De Cleen S., Cooper M., Knaepen W.M., Jans D.M., Wim M., Herman A.G., Hidde B., Kockx M.M.: Platelet phagocytosis and processing of {beta-symbol}-amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis. *Circ. Res.*, 2002; 90: 1197-1204
- [14] De Sarno P., Bijur G.N., Lu R., Davis R.E., Jope R.S.: Alterations in muscarinic receptor-coupled phosphoinositide hydrolysis and AP-1 activation in Alzheimer's disease cybrid cells. *Neurobiol. Aging.*, 2000; 21: 31-38
- [15] Dhalla N.S., Temsah R.M., Netticadan T.: Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J. Hypertens.*, 2000; 18: 655-673

WYBÓR TERAPII

Badania nad wyborem terapii choroby Alzheimera prowadzone w ostatnich latach skupiają się na kilku możliwych mechanizmach działania leków. Terapia farmakologiczna polega głównie na leczeniu objawowym, prowadzącym do spowolnienia procesu chorobowego i poprawy stanu psychicznego pacjenta. Ponieważ jednym z najlepiej udokumentowanych patomechanizmów choroby Alzheimera są zaburzenia neurotransmisji cholinergicznej [3,28] zaleca się podawanie inhibitorów cholinesterazy, których działanie polega na blokowaniu enzymu odpowiedzialnego za hydrolizę acetylocholin w synapsie, przez co zwiększa się jej dostępność dla receptorów cholinergicznych [37]. Obecnie trwają próby stosowania inhibitorów ograniczających fosforylację białka tau, będącego wskaźnikiem zwyrodnień włóknkowych [56]. W fazie badań są również leki będące inhibitorami sekretaz, których blokowanie zapobiega powstawaniu fragmentów β -amyloidu z białka prekursorowego APP [52].

Do najpopularniejszych związków pełniących rolę pomocniczą w leczeniu choroby Alzheimera zaliczyć można witaminy E, A, C, melatoninę - wytwarzaną przez szyszynkę, łatwo przenikającą przez barierę naczyniowo-mózgową [28,39,51], idebenon (pochodna benzokwinonu), L-karnitynę wzmagającą aktywność acetylotransferazy choliny [3,25,37] oraz kwas alfa-lipoinowy, którego rola polega na reakcji wolnorodnikowej, redukcji procesów zapalnych w sąsiedztwie blaszek amyloidu oraz na poprawianiu transportu i metabolizmu glukozy w neuronach [38].

Jednak z powodu rosnącej liczby doniesień [43,44,48,58], wskazujących na istotną rolę witamin o charakterze antyoksydacyjnym w prewencji choroby Alzheimera oraz ich pomoc w leczeniu zaawansowanych stadiów choroby ciekawym byłoby rozszerzenie badań biochemicznych oceniających skuteczność suplementacji diety witaminami antyoksydacyjnymi u osób chorych w stadium początkowym oraz zaawansowanym.



- [16] Diaz M.N., Frei B., Vita J.A., Keaney J.F.Jr: Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337: 408-416
- [17] Dodd P.R., Scott H.L., Westphalen R.I.: Excitotoxic mechanisms in the pathogenesis of dementia. *Neurochem. Int.*, 1994; 25: 203-219
- [18] Duda G., Gertig H.: Współczesne poglądy na rolę tokoferoli. *Żyw. Człow. Metabol.*, 1996; 23: 362-376
- [19] Engelhart M.: Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*, 2002; 26: 287, 3223-3229
- [20] Fassebender K., Simons M., Bergmann C., Stroick M., Lutjohann D., Keller P., Runz H., Kuhl S., Bertsch T., von Bergmann K., Hennerici M., Beyreuther K., Hartmann T.: Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's {beta-symbol}-amyloid peptides A{beta-symbol}42 and A{beta-symbol}40 in vitro and in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2001; 98: 5856-5861
- [21] Febbraio M., Hajjar D.P., Silverstein R.L.: CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J. Clin. Invest.*, 2001; 108: 785-791
- [22] Finch C.E., Cohen D.M.: Aging, metabolism and Alzheimer's disease: Review and hypotheses. *Exp. Neurol.*, 1997; 143: 82-102
- [23] Flaten T.P.: Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Res. Bull.*, 2001; 55: 187-196
- [24] Fridovich I.: Superoxide radical and superoxide dismutases. *Ann. Rev. Biochem.*, 1995; 64: 97-112
- [25] Gąsiorowski K., Leszek J.: A proposed new strategy of immunotherapy for Alzheimer's disease. *Med. Hypoth.*, 1997; 49: 319-326
- [26] Gilgun-Sherki Y., Melamed E., Offen D.: Antioxidant treatment in Alzheimer's disease: current state. *J. Mol. Neurosci.*, 2003; 21: 1-12
- [27] Ginter E.: High cardiovascular mortality in postcommunist countries: participation of oxidative stress? *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, 1996; 66: 183-185
- [28] Grutzendler J., Morris J.C.: Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Drugs*, 2001; 61: 41-52
- [29] Guemouri L., Herberth B., Jeandel C., Cury G.: Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. *Clin. Chem.*, 1991; 37: 132-137
- [30] Harman D.: Free radical theory of aging. *Mutat. Res.*, 1992; 275: 257-266
- [31] Harrison D.G., Galis Z., Parthasarathy S., Griendling K.: Oxidative stress and blood pressure. Lippincott Williams & Wilkinson, Baltimore 1999; 163-166
- [32] Hazeiton G.A., Lang C.A.: Glutathione peroxidase and reductase activities in the aging mouse. Mechanism of ageing and development, 1985; 29: 71-81
- [33] Hensley K., Carney J.M., Mattson M.P., Aksenova M., Harris M., Wu J.F., Floyd R.A., Butterfield D.A.: A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1994; 91: 3270-3274
- [34] Iadecola C.: Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends Neurosci.*, 1997; 20: 132-139
- [35] Kehrer J.P.: Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit. Rev. Toxicol.*, 1993; 23: 21-48
- [36] Kuo Y.M., Emmerling M.R., Bisgaier C.L., Essenburg A.D., Lampert H.C., Drumm D., Roher A.E.: Elevated low-density lipoprotein in Alzheimer's disease correlates with brain Aa 1-42 levels. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1998; 252: 711-715
- [37] Leszek J.: Immunopatologia choroby Alzheimer'a – kierunki terapeutyczne. *Farm. Psych. Neurol.*, 1995; 2-3: 21-30
- [38] Leszek J.: W: *Psychiatria w praktyce ogólnolekarskiej*, t. 2, nr 2: Choroba Alzheimer'a: patogeneza, diagnostyka, farmakoterapia zaburzeń poznawczych. 2002; 81-87
- [39] Mizarakis M.D., Edwards A.D., Mehmet H.: Apoptosis in neural development and disease. *Fetal Neonatal.*, 1997; 77: 165-170
- [40] Moore K.J., Khoury J.E., Medeiros L.A., Terada K., Geula C., Luster A.D., Freeman W.M.: A CD36 – initiated cascade mediates inflammatory effect of {beta-symbol}-amyloid. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 47373-47379
- [41] Morris M.: Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA*, 2002; 287: 3250-3257
- [42] Notkola H., Sulkava R., Pekkanen J., Erkinjuntti T., Ehnholm C., Kovinen P., Tuomilehto J., Nissinen A.: Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer disease. *Neuroepid.*, 1998; 17: 14-20
- [43] Ortiz D., Shea T.B.: Apple juice prevents oxidative stress induced by amyloid-beta in culture. *J. Alzh. Disease*, 2004; 6: 27-30
- [44] Pitchumoni S.S., Doraiswamy P.M.: Current status of antioxidant therapy for Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1998; 46: 1566-1572
- [45] Rawhi A., Omar Y.J., Chyan A.C., Andorn B.P., Nickolaos K., Robakis M., Pappolla A.: Increased expression but reduced activity of antioxidant enzymes in Alzheimer's disease. *J. Alz. Disease*, 1999; 1: 139-145
- [46] Rimm E., Stampfer M., Ascherio A.: Vitamin E consumption and risk of coronary heart disease in men. *New. Engl. J. Med.*, 1993; 328: 1450-1456
- [47] Rodriguez-Martinez M.A., Ruiz-Torres A.: Homeostasis between lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in healthy human aging. *Mech. Ageing. Dev.*, 1992; 66: 213-222
- [48] Sano M., Ernesto C., Thomas R.G.: A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer Disease. *New Engl. J. Med.*, 1997; 336: 1216-1222
- [49] Schafer L., Thorling E.D.: Lipid peroxidation and antioxidant supplementation in old age. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1990; 50: 69-75
- [50] Selkoe D.J.: Alzheimer disease is a synaptic failure. *Science*, 2001; 298: 789-791
- [51] Shen Y., Lue L.F., Yang L.B., Roher A., Kuo Y., Strohmeier R., Goux W.J., Lee V., Johnson G.V., Webster S.D., Cooper N.R., Bradt B., Rogers J.: Complement activation by neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.*, 2001; 305: 165-168
- [52] Sisodia S.S.: Alzheimer's disease: perspectives for the new millennium. *J. Clin. Invest.*, 1999; 104: 1169-1170
- [53] Skowronsky D.M., Pijak D.S., Doms R.W., Lee V.M.: A distinct ER/IC gamma-secretase competes with the proteasome for cleavage of APP. *Biochem. J.*, 2000; 359: 810-817
- [54] Smith M.A., Richey-Harris P.L., Sayre L.M., Beckman J.S., Perry G.: Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, 1997; 17: 2653-2657
- [55] St George-Hyslop P.H., Farrer L.A., Goedert M.: Alzheimer disease and the frontotemporal dementias: diseases with cerebral deposition of fibrillar proteins in: *Metabolic and molecular bases of inherited diseases*. eds Scriver C.I. et al. Mc Graw Hill 2001; 5875-5899
- [56] Szutowicz A.: Patomechanizmy i diagnostyka laboratoryjna choroby Alzheimer'a. *Diagn. Lab.*, 1999; 35: 9-18
- [57] Tedgui A., Mallat Z.: Platelets in Atherosclerosis: A new role for amyloid peptide beyond Alzheimer's disease. *Circ. Res.*, 2002; 90: 1145-1146
- [58] Tiwari A.K.: Antioxidants: New-generation therapeutic base for treatment of polygenic disorders. *Science*, 2004; 86: 1092-1102
- [59] Tyler S.J., Dawbarn D., Wilcock G.K., Allen S.J.: Alpha- and beta-secretase: profound changes in Alzheimer disease. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2002; 299: 373-376
- [60] Wiśniewska J., Wiczorkowska-Tobis K., Korybalska K., Połubińska A., Simon M., Bręborowicz A.: Ocena aktywności enzymów antyoksydacyjnych u osób w wieku podeszłym. *Gerontolog. Pol.*, 1999; 7: 27-32
- [61] Wright A.J.A., Southon S., Bailey A.L., Finglas P.M., Maisey S., Fulcher R.A.: Nutrient intake and biochemical status of non-institutionalized elderly subjects in Norwich: comparison with younger adults and adolescents from the same general community. *Br. J. Nutr.*, 1995; 74: 453-475
- [62] Yokel R.: The toxicology of aluminium in the brain: a review. *Neurotoxicol.*, 2000; 21: 813-828
- [63] Ziemiański Ś., Budzyńska-Topolowska J.: Witamina A. *Żyw. Człow. Metab.*, 1993; 20: 53-73
- [64] Ziemiański Ś., Budzyńska-Topolowska J.: Żywność a starość. Rola witamin i składników mineralnych w procesie starzenia się organizmu. *Żyw. Człow. Metabol.*, 1994; 2: 360-374