

EXISTUJE VZTAH MEZI STATINY A CHOLINERGNÍM SYSTÉMEM?

Ľubica Cibičková¹, Vladimír Palička²

¹12. interní klinika, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Alzheimerova nemoc (AD) je progresivní neurodegenerativní onemocnění, při kterém dochází k degeneraci a destrukci neuronů především cholinergního systému. Inhibitory acetylcholinesteráz jsou jedinými léky, u nichž byl – kromě memantinu – prokázán terapeutický efekt při léčbě AD. Podle četných recentních studií se ukazuje, že i hypolipidemika jako jsou statiny mají protektivní vliv na vznik AD. Mechanismus tohoto působení není zatím objasněn. Může k tomu docházet ovlivněním cholinergního systému prostřednictvím snížení syntézy apolipoproteinu E (ApoE). Statiny inhibují syntézu ApoE v gliálních buňkách mozku, přičemž byla popsána inverzní korelace mezi ApoE ϵ 4 a aktivitou cholinacetyltransferázy (ChAT). Podávání statinů by inhibicí syntézy ApoE mohlo přispět ke zvýšení aktivity ChAT, a tak k žádoucímu zvýšení acetylcholinu (ACh) na synapsích. Dále statiny snižují syntézu cholesterolu, jehož zvýšené hladiny podporují tvorbu amyloidu (A β). Protože A β snižuje degradaci acetylcholinesterázy (AChE), potlačením formace A β by mohly statiny zabránit snížené degradaci AChE. Také hladiny A β korelují s aktivitou ChAT, proto by statiny mohly navíc zvyšovat žádoucí aktivitu ChAT, a tak dvojnásobným mechanismem přispívat ke zvýšení množství dostupného ACh na synapsích. Jedna studie popisuje také přímý vliv některých statinů na cholinesterázy.

Přes uvedené hypotézy o možném ovlivnění AD statiny přes cholinergní systém, není vyloučeno, že AD ovlivňují zcela jiným způsobem, například svým protizánětlivým působením nebo up-regulací syntézy oxidu dusného. K objasnění mechanismu působení statinů v prevenci či terapii AD je zapotřebí dalších studií. Množství dosud publikovaných prací na toto téma ukazuje na enormní zájem o tuto lékovou skupinu. Klíčová slova: Alzheimerova demence, statiny, cholinergní systém.

IS THERE A CONNECTION BETWEEN STATINS AND CHOLINERGIC SYSTEM?

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by degeneration and destruction of cholinergic nerve cells. Modern therapy of AD concentrates on influencing the cholinergic system by the inhibition of acetylcholinesterase (AChE). In a recent studies, hypolipidemics such as statins have been shown to have potency to attenuate the risk of AD. However, the exact mechanism of their action on AD has not been clarified yet. Firstly, they may influence of the brain cholinergic system by reducing apolipoprotein E (ApoE) synthesis, since statins inhibit the synthesis of ApoE in brain glia and an inverse correlation between ApoE ϵ 4 and cholinacetyltransferase (ChAT) activity was found. Administration of statins may augment ChAT activity by the inhibition of ApoE synthesis thereby increasing the amount of desirable acetylcholine (ACh) in synapses. Secondly, statins also lower the synthesis of cholesterol, a substance higher levels of which support the formation of amyloid beta (A β). Because A β reduces the degradation of acetylcholinesterase (AChE), statins might prevent this unfavourable build-up of AChE by suppressing the formation of A β . Moreover, levels of A β correlate with ChAT activity, that is why statins might, in addition, enhance desirable activity of ChAT, and hence, by this dual mechanism, contribute to the elevation of the amount of ACh available in synapses. In one paper, direct influence of some statins on cholinesterases has already been described.

In spite of the above-mentioned hypotheses about the potential influence of statins on cholinergic system in patients with AD, it cannot be excluded that statins affect AD in other ways such by their antiinflammatory effect and by up-regulation of nitric oxide synthesis. Further studies are needed to elucidate the function of statins in the prevention and/or treatment of AD. In concert with that, the number of published papers on this theme shows an enormous interest of researchers in this drug group.

Key words: Alzheimer's disease, statins, cholinergic system.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 38–40

Úvod

Alzheimerova nemoc (AD) je progresivní neurodegenerativní onemocnění, při kterém dochází k degeneraci a destrukci neuronů především cholinergního systému. V senilních placích přítomných u pacientů s AD se vyskytuje v agregované formě β -amyloid (A β), který vzniká z amyloidového prekurzorového proteinu (APP) pomocí enzymu β -sekretázy. Působením jiného enzymu – α -sekretázy – vznikají z APP solubilní non-amyloidové fragmenty (APPs), které mají na rozdíl od β -amyloidu neuroprotektivní vliv (13).

Již v počátcích tohoto onemocnění je podstatně snížena tvorba a uvolnění acetylcholinu (ACh) z pre-

synaptických zakončení. Je snížena nejen hladina enzymu, syntetizujícího ACh – cholinacetyltransferázy (ChAT), ale zároveň je také snížen vstup prekurzoru cholinu do neuronů, i využitelnost druhého prekurzoru – acetyl-koenzymu A (16).

Inhibitory acetylcholinesteráz jsou jedinými léky, u nichž byl – kromě memantinu – prokázán terapeutický efekt při léčbě AD (23). Přesto se podle četných recentních studií ukazuje, že i hypolipidemika jako jsou statiny (inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reductázy), snižují riziko vzniku AD (25, 30, 31).

Přes to, že statiny nebyly původně určeny k ovlivnění cholinergního systému, lze na základě pu-

blikovaných dat vytvořit několik hypotéz podporujících myšlenku zvýšení množství ACh na synapsích po jejich podání.

Snížení syntézy apolipoproteinu E (ApoE)

Apolipoproteiny obecně slouží jako informační molekuly, které zajišťují vazbu lipoproteinu na specifická vazebná místa. Gen pro ApoE má tři alely – epsilon2, epsilon3, epsilon4 – kódující tři izoformy proteinu ApoE2, ApoE3, ApoE4. Z hlediska rizika vzniku AD se uplatňuje vliv ApoE ϵ 4 na podporu akumulace β amyloidu, neurotoxicity a oxidativního stresu (19). V amyloidových placích u pacientů s AD

byla zjištěna přítomnost ApoE (2). ApoE je esenciální pro fibrilogenezi a depozici A β proteinu (22) a také zvyšuje toxicitu amyloidových plaků (19). Ve shodě s těmito studiemi bylo publikováno, že ApoE nemá vliv na množství vytvářeného A β , ale podporuje jeho polymerizaci, která je pro pokles kognitivních funkcí rozhodující (7).

Statin inhibují syntézu mevalonátu, čímž inhibují nejen syntézu cholesterolu, ale i ApoE v gliálních buňkách mozku (22). Byla popsána inverzní korelace mezi ApoE ϵ 4 a aktivitou cholinacetyltransferázy (ChAT) v temporálním kortexu (4), zejména lidé s AA genotypem ChAT mají při současném výskytu ApoE ϵ 4 zvýšené riziko vzniku AD (17). U pacientů s AD je snížená aktivita ChAT a podávání statinů těmto pacientům by inhibicí syntézy ApoE mohlo přispět ke zvýšení aktivity ChAT, a tak ke zvýšení ACh na synapsích. Tuto hypotézu podporuje Masliah a spol., který publikoval, že snížená aktivita ChAT u pacientů s AD koreluje s hladinami A β (20), který je ApoE ovlivňován.

Snížení buněčného cholesterolu

Při AD byla pozorována porucha v cholesterolové homeostáze související s patologickým A β . Cholesterol nejen moduluje syntézu A β (21), ale také kontroluje interakci mezi A β a neuronální membránou, což je rozhodující pro iniciaci neurotoxické kaskády (10). Zvýšená hladina cirkulujícího cholesterolu koreluje s hladinami A β v mozku (18) i krvi při AD (1). Při podávání stravy bohaté na cholesterol myším došlo k akceleraci depozice A β pokud byl zároveň přítomen ApoE (3). Sparks v mnoha svých pracích prokázal, že u králíků živěných stravou bohatou na cholesterol došlo k akumulaci A β . Tento efekt však byl zvrácen odstraněním cholesterolu ze stravy (27). Lze tedy uzavřít, že tvorba amyloidu z APP může být podpořena zvýšenými hladinami cholesterolu a snížena jeho nízkými hladinami (6, 11). Úzkou souvislost mezi A β a cholesterolem potvrdil také Puglielli se spolupracovníky. Zjistil, že enzym acyl-koenzymA:cholesterol-acyltransferáza (ACAT) regulací rovnováhy mezi volným cholesterolem a estery cholesterolu moduluje vznik A β (24).

Podávání simvastatinu i lovastatinu *in vitro* (kultury hippocampálních neuronů) i *in vivo* (morčata) vedlo k snížení A β 40 i A β 42 v likvoru i v homogenizovaném mozku (12). Také Simons se spolupracovníky popsal snížení produkce A β u hippocampálních neuronů, pokud byla syntéza cholesterolu inhibována lovastatinem (26). Obdobně i v dalších studiích bylo dokumentováno, že snížení hladin cholesterolu může blokovat produkci a akumulaci A β (5, 28).

Vlivem A β došlo na buněčných kulturách ke snížení degradace AChE (14). Potlačením formace A β by proto mohly statiny zabránit snížené degradaci

AChE. Navíc hladiny A β korelují s aktivitou ChAT, jejíž množství je v mozcích pacientů s AD sniženo (20). Svým vlivem na formaci A β by tak statiny mohly kromě snížení aktivity AChE navíc zvyšovat žádoucí aktivitu ChAT, a tak dvojnásobným mechanismem přispívat ke zvýšení množství dostupného ACh na synapsích.

Přímé ovlivnění cholinesteráz

V minulém roce byla publikována práce, která dokumentuje přímý účinek statinů na cholinesterázy (9). V této studii byla stanovena jak aktivita butyrylcholinesterázy (BuChE) v lidské plazmě, tak aktivita rekombinantní lidské AChE modifikovanou Ellmanovou metodou po přidání statinů či fibrátů. Zatímco fibráty, mevastatin a pravastatin neinhibovaly ani BuChE ani AChE, lovastatin a simvastatin byly schopny inhibovat BuChE, ale ne AChE. Lovastatin a simvastatin obsahují – na rozdíl od mevastatinu a pravastatinu – CH₃ skupinu, která se zdá být nutná k inhibici BuChE. Tato inhibice byla závislá na koncentraci statinu a byla srovnatelná s inhibicí BuChE galantaminem, lékem používaným k terapii AD. Problémem však zůstává klinická relevance tohoto zjištění, protože simvastatin a lovastatin dosahují v krvi *in vivo* ve srovnání s galantaminem 4–5x nižší koncentrace při běžném dávkování (9).

Diskuze

Přestože existuje již více rozsáhlých klinických studií (např. 25, 30, 31) potvrzujících protektivní účinek statinů na vznik AD, mechanismus tohoto jejich působení není zatím zcela objasněn. Je možné, že k tomu dochází ovlivněním cholinergního systému prostřednictvím snížení sekrece ApoE anebo cestou snížení akumulace A β potlačením syntézy cholesterolu. Jedna studie popisuje také přímý vliv některých

statinů na cholinesterázy v plazmě (9). Zatím však chybí práce, které by tyto hypotetické mechanismy potvrzovaly například stanovením ACh nebo aktivity ChAT či AChE v mozku po podání statinů.

Přes uvedené hypotézy o možném ovlivnění AD statiny přes cholinergní systém, není vyloučeno, že statiny AD ovlivňují zcela jiným způsobem. Dle recentní studie publikované Jickem a spolupracovníky měli lidé starší 50 let užívající statiny nižší riziko vzniku demence bez závislosti na tom, zda byla přítomna před jejich podáním hyperlipidémie (15). Obdobně svou práci uzavírají také Darvesh se spolupracovníky. Statiny i fibráty sice snižují cholesterol, ale pouze statiny ukazují protektivní vliv proti demenci (9). Stejně tak i Cole a spol. popsal sice vliv simvastatinu a lovastatinu na zvýšení aktivity sekretáz, avšak tento efekt byl nezávislý na změnách v množství nitrobuňčného cholesterolu (6). Bude tedy nutno posoudit také mimolipidové účinky statinů, jako je například jejich protizánětlivé působení (29) a up-regulace syntézy oxidu dusného (8), které se ukazují být rovněž významné pro ovlivnění AD.

Závěr

Způsob protektivního působení statinů na AD není zatím zcela objasněn. K ozřejmení jejich role v prevenci či terapii AD je zapotřebí dalších prací. Množství dosud publikovaných studií na toto téma ukazuje na enormní zájem vědců o tuto slibnou léčkovou skupinu.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZČR č. NR7935-3/2004.

MUDr. Ľubica Cibicková

2. interní klinika, LF a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: cibickova@seznam.cz

Literatura

- Arvanitakis Z, Lucas JA, Graff-Radford NR. Correlation between serum cholesterol parameters and plasma amyloid beta protein. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 96.
- Bales KR, et al. Apolipoprotein E is essential for amyloid deposition in the APP (V717F) transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 15233–15238.
- Bales KR, et al. Diet-induced hyperlipidemia accelerates amyloid deposition in the APPV717F transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 254.
- Beffert U, Poirier J. Apolipoprotein E, plaques, tangles and cholinergic dysfunction in Alzheimer's disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1996; 777: 166–174.
- Buxbaum JD, Geoghagen NS, Friedhoff LT. Cholesterol Depletion with physiological concentrations of a statin decreases the formation of the Alzheimer amyloid A β peptide. *J Alzheimers Dis.* 2001 Apr; 3 (2): 221–229.
- Cole SL, Grudzien A, Manhart I, et al. A tale of two statins: The effect of lovastatin and simvastatin on APP metabolism (abstract). *Neurobiol Aging* 2004; 25 (Suppl 2): S77.
- Costa DA, et al. Apolipoprotein is required for the formation of filamentous amyloid, but not for amorphous A β deposition, in an AbetaPP/PS double transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2004 Oct; 6 (5): 509–514.
- Crisby M, Carlson LA, Winblad B. Statins in the prevention and treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002 Jun-Sep; 16 (3): 131–136.
- Darvesh S, Martin E, Walsh R, Rockwood K. Differential effects of lipid-lowering agents on human cholinesterases. *Clinical Biochemistry* 2004; 37: 42–49.
- Eckert GP, et al. Cholesterol modulates amyloid beta-peptide's membrane interactions. *Pharmacopsychiatry.* 2003 Sep; 36 (Suppl 2): 136–143.
- Fars ER, et al. The role of cholesterol in the biosynthesis of beta-amyloid. *Neuroreport* 1999; 10: 1699–1705.
- Fassenbender K, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease β -amyloid peptides A β 42 and A β 40 *in vitro* and *in vivo*. 2001 May 8; 98 (10): 5856–5861.

13. Höschl C, et al. Alzheimerova choroba. Galén, 1999: 13–23.
14. Hu W, Gray NW, Brimijoin S. Amyloid-beta increases acetylcholinesterase expression in neuroblastoma cells by reducing enzyme degradation. *J Neurochem* 2003 Jul; 86 (2): 470–478.
15. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2001 Feb 17; 357 (9255): 562.
16. Jirák R. Farmakoterapie Alzheimerovy choroby. *Klin Farmakol Farm* 2004; 18: 212–214.
17. Kim KW, Suh YJ, Park WY, et al. Choline acetyltransferase G+4 A polymorphism confers a risk for Alzheimer's disease in concert with Apolipoprotein E ε4. *Neuroscience Letters* 2004; 366: 182–186.
18. Kuo YM, et al. Elevated low-density lipoprotein in Alzheimer's disease correlates with brain A-beta 1–42 levels. *BBRC* 1998; 252: 711–715.
19. Lahiri DL. Apolipoprotein E as a target for developing new therapeutics for Alzheimer's disease based on studies from protein, RNA, and regulatory region of the gene. *J Mol Neurosci*. 2004; 23 (3): 225–233.
20. Masliah E, Alford M, Adame A, et al. Abeta1–42 promotes cholinergic sprouting in patients with AD and Lewy body variant of AD. *Neurology* 2003 Jul 22; 61 (2): 206–211.
21. Michikawa M. Cholesterol paradox: is high total or low HDL cholesterol level a risk for Alzheimer's disease? *J Neurosci Res*. 2003 Apr 15; 72 (2): 141–146.
22. Naidu A, et al. Secretion of apolipoprotein E by brain glia requires protein prenylation and is suppressed by statins. *Brain Res*. 2002 Dec 20; 958 (1): 100–111.
23. Patočka J, Strunecká A, Řípková D. Cholinesterases and their significance for etiology, diagnostics and therapy of Alzheimer's disease. *Čs Fyziol* 2001; 50 (1), 4–10.
24. Pugliese L, Konopka G, Pack-Chung E, et al. Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase modulates the generation of the amyloid β-peptide. *Nature Cell Biology* 2001 Oct; 3: 905–912.
25. Rockwood K, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol*. 2002 Feb; 59 (2): 223–227.
26. Simons, et al. Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1998; 95: 6460–6464.
27. Sparks DL. Intraneuronal β-amyloid immunoreactivity in the CNS. *Neurobiol Aging* 1996; 17: 291–299.
28. Sparks DL, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in the treatment of Alzheimer's disease and why it would be ill-advised to use one that crosses the blood-brain barrier. *J Nutr Health Aging*. 2002; 6 (5): 324–331.
29. Stuve O, et al. Statins as potential therapeutic agents in neuroinflammatory disorders. *Curr Opin Neurol*. 2003 Jun; 13 (3): 393–401.
30. Wolozin B, Kellman W, Ruocco P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol*. 2000 Oct; 57 (10): 1439–1443.
31. Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. Association between statin use and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*. 2004 Jan-Apr; 23 (1–2): 94–98.