

Udział alfa sekretazy w patogenezie otępienia w chorobie Alzheimera

The alpha-secretase in pathogenesis of Alzheimers disease

TADEUSZ PIETRAS, MAREK JUSZCZAK, MICHAŁ PANEK

STRESZCZENIE

Degradacja proteolityczna białka prekursorowego dla amyloidu-beta jest przyczyną powstawania złogów amyloidu-beta typowych dla choroby Alzheimera. Obecnie badania nad strategiami zapobiegania rozwojowi choroby Alzheimera skoncentrowane są na inhibitorach beta- i gamma-sekretaz. Enzymy te bowiem uczestniczą w tworzeniu złogów amyloidu-beta z białka prekursorowego amyloidu. Powstaje pytanie czy indukcja aktywności alfa sekretazy zabezpiecza ośrodkowy układ nerwowy przed tworzeniem złogów amyloidu beta. Kolejnym pytaniem jest związek pomiędzy obniżoną aktywnością alfa-sekretazy a zapadalnością na chorobę Alzheimera. Wykazano, że trzy białka należące do białek z grupy dezintegryn i metaloproteinaz — ADAM 9, 10 i 17 posiadają aktywność alfa-sekretazową. Fizjologiczne znaczenie wykazuje prawdopodobnie tylko białko ADAM 10. Stwierdzono, że wiele powszechnie znanych substancji indukuje aktywność alfa-sekretazy. Wśród nich są statyny, inhibitory acetylocholinoesterazy oraz katechole uzyskane z liści zielonej herbaty. Również agoniści receptora M1 muskarynowego indukują aktywność alfa-sekretazową. Częściowo wyjaśnia to niektóre aspekty działania omawianych leków w postępowaniu terapeutycznym w chorobie Alzheimera.

Proteolytic processing of amyloid precursor protein to form amyloid beta peptide is implicated in the pathogenesis and progression of Alzheimer disease. Strategies to treat Alzheimer disease are aimed at preventing the formation of beta peptide deposits. Therefore, beta and gamma secretases that generate amyloid beta peptide by sequential cleavage of amyloid beta precursor protein are obvious and main targets for the development of specific inhibitors. There are questions of increasing alpha-secretase activity in brain protect against the formation of amyloid beta depositions. The second problem is the influence of low alpha-secretase activity in the pathogenesis of Alzheimer disease. A number of reports implicated members of the alpha-disintegrin and metalloprotease family including ADAM 9, 10, and 17 as putative alpha-secretase candidates. The ADAM 10 in particular has many properties of a physiologically relevant alpha-secretase. The number of substances including statins, acetylcholinesterase inhibitors, and catechols from green tea may induce alpha secretase activity in brain. The agonists of M1 muscarinic receptor also activate alpha secretase activity. These facts particularly explain the putative mechanisms of actions of these drugs in Alzheimer disease treatment.