

УДК 616.892.34-08

## ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

О. Н. Бахарева<sup>1</sup>, Г. Е. Бордина<sup>2</sup>, Н. П. Лопина<sup>2</sup>, Д. В. Бурлуцкая<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии, реабилитации и нейрохирургии

ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России, Тверь,

<sup>2</sup>Кафедра химии

ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России, Тверь

**Аннотация.** Перспективные терапевтические подходы к лечению болезни Альцгеймера направлены на устранение нарушений в метаболизме нерастворимого пептида  $\beta$ -амилоида, которым отводится роль возможного причинного фактора нейродегенеративных заболеваний. В статье рассмотрены наиболее перспективные терапевтические подходы к лечению болезни Альцгеймера, базирующиеся на данных о химических свойствах пептида и его метаболизме.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, деменция, лечение,  $\beta$ -амилоид, агрегация, амилоидные бляшки, терапевтические подходы.

## PROSPECTIVE STRATEGIES FOR THERAPEUTIC APPROACHES TO THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

O. N. Bakhareva, G. E. Bordina, N. P. Lopina, D. V. Burlutskaya

Tver State Medical University

**Abstract.** Prospective therapeutic approaches to the treatment of Alzheimer's disease are aimed at eliminating disorders in the metabolism of the insoluble  $\beta$ -amyloid peptide, which is assigned the role of a possible causative factor in neurodegenerative diseases. The article discusses the most promising therapeutic approaches to the treatment of Alzheimer's disease, based on data on the chemical properties of the peptide and its metabolism.

**Key words:** Alzheimer's disease, dementia, treatment,  $\beta$ -amyloid, aggregation, amyloid plaques, therapeutic approaches.

### Введение

В настоящее время все больше пожилых людей сталкиваются с различными нейро-дегенеративными заболеваниями. Согласно статистике, по состоянию на 2010 г, общемировая заболеваемость болезнью Альцгеймера (БА), которая составляет от 60 % до 70 % случаев проявлений деменции, оценивалась в 35,6 млн человек. К 2030 г. ожидается ее увеличение до 65,7 млн, а к 2050 г. — до 115,4 млн [1, 2]. Согласно последним статистическим данным центров по контролю и профилактике заболеваний, в 2000–2004 гг. смертность снизилась для большинства серьезных заболеваний: болезни сердца (–8 %), рак молочной железы (–2,6 %), рак предстательной железы (–6,3 %), инсульт (–10,4 %), в то время как смертность при БА продолжает расти, увеличившись на 33 % за этот период [3].

Еще в 1907 г. немецкий ученый-невролог Алоис Альцгеймер, впервые диагностировавший данное заболевание, при исследовании головного мозга больного идентифицировал амилоидные бляшки и связал их с внешними проявлениями деменции. При дальнейшем изучении данной патологии многих ученых, занимавшихся исследованиями деменции, волновал вопрос, являются амилоидные бляшки причиной БА

или они сопутствуют заболеванию. На данный момент однозначно можно сказать только, что возникновение амилоидных бляшек в головном мозге — есть патология, которая требует лечения.

Патологические образования состоят из белка  $\beta$ -амилоида. После исследования белка была предложена амилоидная гипотеза патогенеза заболевания: БА может возникать в результате накопления неправильно свернутых  $\beta$ -структурных белков наподобие того, как это происходит при системных амилоидозах.

**Цель** исследования — на основании данных литературы изучить химический состав и структуру  $\beta$ -амилоида, а также рассмотреть возможные терапевтические подходы к лечению болезни Альцгеймера на основе уменьшения продукции белка или его растворения.

### Результаты исследования

**Строение  $\beta$ -амилоида и его образование.** Предполагаемой причиной возникновения деменции при БА является пептид из 42 аминокислот, который также соединяется с другими идентичными молекулами, образуя небольшие волокна или фибриллы. Жесткие фибриллы могут легко повредить клеточные мембраны и дендриты нейронов. Фибрилла

обычно состоит из  $\beta$ -амилоид-42, также может быть включен  $\beta$ -амилоид-40. Такие фибриллы могут существовать и агрегировать как внутри, так и снаружи клеток нервной системы. Их агрегаты и называются амилоидными бляшками.

$\beta$ -амилоид образуется в организме из белка-предшественника амилоида (APP) и имеет аминокислотную последовательность:

AspAlaGluPheArgHisAspSerGlyTyrGluValHisHisGlnLys<sup>16</sup>LeuValPhePheAlaGluAspValGlySerAsnLysGlyAlaIleIleGlyLeuMetValGlyGlyValVal<sup>40</sup>IleAla<sup>42</sup>

Функции APP различны, так как в организме существует несколько его изоформ, синтезируемых не только в нейронных, но и других клетках тела. В рамках амилоидной гипотезы APP играет существенную роль в регуляции функции синаптической передачи и гомеостаза нейронов.

В норме APP подвергается протеолитическому расщеплению (гидролиз белков при участии ферментов-протеаз) при воздействии на него  $\alpha$ -секретазой. В результате реакции образуется растворимый  $\alpha$ -APP, который выводится из организма, и пептид из 83 аминокислот, который остается в мембране. Позднее благодаря  $\gamma$ -секретазе происходит расщепление мембранного пептида на два небольших пептида p7 и p3, которые являются неамилоидногенными белками (рис. 1).

При заболевании нарушается процесс расщепления APP, который расщепляется не  $\alpha$ -секретазой, а  $\beta$ -секретазой (рис. 2), и образует растворимый  $\beta$ -APP и пептид из 91 аминокислоты. На последний действует  $\gamma$ -секретаз и образует  $\beta$ -амилоид, который накапливается в мозге (рис. 3).

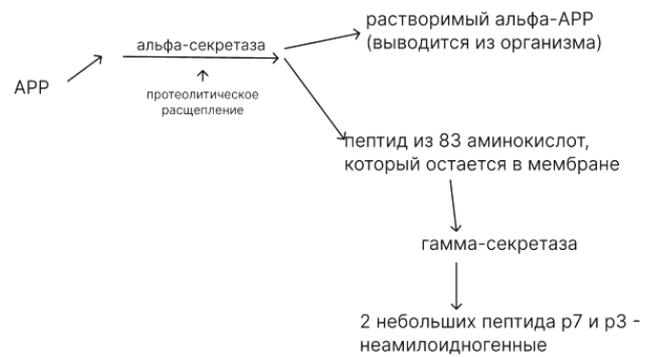


Рис. 1. Расщепление APP в норме



Рис. 2. Расщепление APP при патологии

В настоящее время патогенное действие  $\beta$ -амилоида заключается не только в образовании амилоидных бляшек, но и в токсическом действии растворимых олигомеров амилоидного белка, что запускает целый ряд повреждающих механизмов, например, нейровоспалительный и окислительный. Как следствие, происходит утрата связей между нейронами и их гибель.

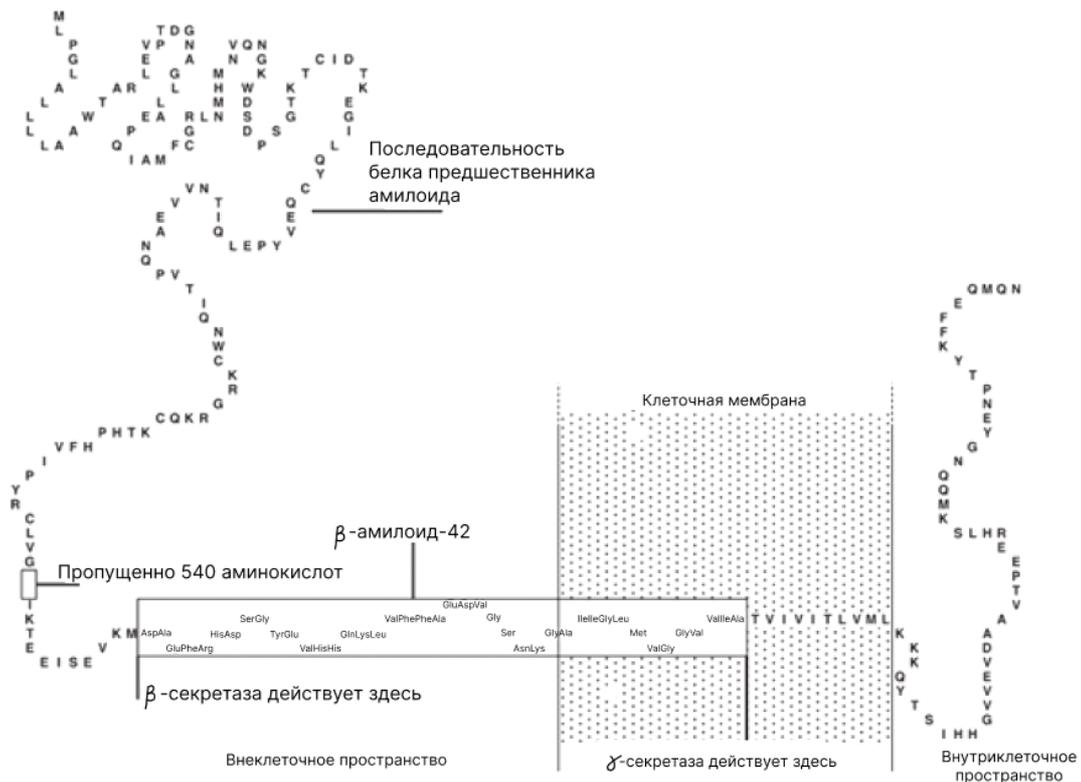


Рис. 3. Структура APP и место его взаимодействия с секретазы

**Стратегии лечения болезни Альцгеймера.**

Одна из стратегий сводится к *терапевтическому уменьшению фермента β-секретазы*. Попытки ингибировать активность β-секретазы изначально были безуспешны в связи с наличием у этого фермента заглубленного каталитического центра и необходимостью использовать соединения, хорошо проникающие через гематоэнцефалический барьер, т.е. физиологический барьер между кровеносной системой и тканями центральной нервной системы.

Также β-секретаза действует на многие белки в организме. Она участвует и в формировании миелиновых оболочек периферийных нервов, что обеспечивается ее способностью к расщеплению и активированию нейрегулина-1 — белка с множеством изоформ, который обеспечивает дифференциацию шванновских клеток и олигодендроцитов, участвующих в образовании миелиновых оболочек [4, 5].

Тем самым при ингибировании β-секретазы существует риск нарушения миелинизации периферийных нервов, что также является негативным побочным эффектом.

Вторая лечебная стратегия сводится к *терапевтическому уменьшению агрегации β-амилоида*. Данные о том, что формы Аβ являются главными токсичными формами пептида, стимулировали попытки ингибировать агрегацию пептида с использованием ряда малых молекул. Одно из таких соединений — сцилло-инозитол — способно предотвращать агрегацию Аβ и приводить к смягчению как когнитивных, так и нейропатологических нарушений, что было показано в эксперименте на животной модели [6]. Однако вторая фаза клинических испытаний сцилло-инозитола была прекращена ввиду его токсичности. Таким образом, терапевтическая ценность данного подхода и в настоящее время остается невыясненной. В других исследованиях было установлено, что такой активностью обладает рекомбинантный белок УВ-1, присутствующий в организме человека и животных. Несколько терапевтических мишеней намечено также в метаболических путях, осуществляющих удаление Аβ [7]. Предложено использовать усиление активности ферментов, которые, предположительно, осуществляют деградацию Аβ (инсулиндеградирующий фермент, ангиотензинконвертирующий фермент и neprilysin). При этом необходимо учитывать, что данные ферменты могут влиять на множество процессов, в частности стимулировать вазоконстрикцию, вызывая побочные эффекты [8].

*Увеличение активности α-секретазы* — еще один путь терапевтического воздействия: так как α-секретаза играет важную роль в неамилоидногенном расщеплении APP, возможно, стоит увеличить ее активность, чтобы APP расщеплялся преимущественно именно таким образом. Увеличения активности α-секретазы можно добиться в эксперименте путем активации 5-гидрокситриптаминовых-4 (5-HT<sub>4</sub>) рецепторов [9], а также путем усиления экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 (относятся к семейству цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Свое название они получили из-за способности спе-

цифически гидролизовать белки внеклеточного матрикса или синтеза мелатонина [10].

Наиболее проверенным терапевтическим подходом воздействия на процессы накопления Аβ является использование активной или пассивной иммунизации. Первые исследования с использованием в качестве модели трансгенных мышей, экспрессирующих мутантный APP человека, показали значительную способность анти-Аβ антител стимулировать распад агрегатов Аβ и улучшать когнитивные функции [11, 12]. Ранние испытания проходили по активной иммунизации с использованием соединения AN-1792. Данное соединение состоит из синтетического полноразмерного пептида Аβ с веществом, повышающим иммунный потенциал вакцин — QS-21. Позже они были приостановлены после развившегося у ряда испытуемых энцефалита. Также по результатам доклинических данных было отмечено, что иммунизация β-амилоидом может не только предотвратить, но и обратить вспять развитие нейропатологий. В последующих исследованиях в иммунизированной группе было зафиксировано определенное снижение уровня Аβ в мозге по сравнению с группой контроля, но не показано действия на когнитивные функции, которые были оценены при помощи простых тестов [13, 14]. Дальнейшие исследования с пассивной иммунизацией рекомбинантными анти-Аβ антителами не выявили заметной эффективности, несмотря на то, что некоторые из них были эффективны по результатам II фазы испытаний [15]. Соланезумаб, не продемонстрировавший эффективности в целом, тем не менее, вызвал малые, но статистически значимые, улучшения когнитивных функций у испытуемых подгруппы с умеренной БА, вследствие чего данный препарат с учетом доказанной безопасности был отобран для дальнейшего изучения.

**Заключение**

Таким образом, эффективного патогенетического пути коррекции формирования и метаболизма амилоида на современном этапе не обнаружено, соответственно, вопрос эффективной коррекции глубоких когнитивных нарушений при БА остается открытым.

**Список источников / References**

1. Barnes D.E., Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011; 10 (9): 819–828. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2
2. Gulland A. Number of people with dementia will reach 65.7 million by 2030, says report. *BMJ.* 2012; 344: e2604. doi: 10.1136/bmj.e2604
3. Lopez A.D., Mathers C.D. Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002–2030. *Ann Trop Med Parasitol.* 2006; 100 (5–6): 481–499. doi: 10.1179/136485906X97417
4. Hampel H., Hardy J., Blennow K., Chen C., Perry G., Kim S.H., Villemagne V.L., Aisen P., Vendruscolo M., Iwatsubo T., Masters C.L., Cho M., Lannfelt L., Cummings J.L., Vergallo A. The Amyloid-β Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry.* 2021; 26 (10): 5481–5503. doi: 10.1038/s41380-021-01249-0

5. Brown M.R., Radford S.E., Hewitt E.W. Modulation of  $\beta$ -Amyloid Fibril Formation in Alzheimer's Disease by Microglia and Infection. *Front Mol Neurosci.* 2020; 13: 609073. doi: 10.3389/fnmol.2020.609073
6. McLaurin J., Kierstead M.E., Brown M.E., Hawkes C.A., Lambermon M.H., Phinney A.L., Darabie A.A., Cousins J.E., French J.E., Lan M.F., Chen F., Wong S.S., Mount H.T., Fraser P.E., Westaway D., St George-Hyslop P. Cyclohexanehexol inhibitors of Abeta aggregation prevent and reverse Alzheimer phenotype in a mouse model. *Nat Med.* 2006; 12 (7): 801–808. doi: 10.1038/nm1423
7. Saito S., Ihara M. New therapeutic approaches for Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6: 290. doi: 10.3389/fnagi.2014.00290
8. Miners J.S., Palmer J.C., Tayler H., Palmer L.E., Ashby E., Kehoe P.G., Love S. A $\beta$  degradation or cerebral perfusion? Divergent effects of multifunctional enzymes. *Front Aging Neurosci.* 2014; 6: 238. doi: 10.3389/fnagi.2014.00238
9. Pimenova A.A., Thathiah A., De Strooper B., Tesseur I. Regulation of amyloid precursor protein processing by serotonin signaling. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e87014. doi: 10.1371/journal.pone.0087014
10. Fragkouli A., Tsilibary E.C., Tzinia A.K. Neuroprotective role of MMP-9 overexpression in the brain of Alzheimer's 5xFAD mice. *Neurobiol Dis.* 2014; 70: 179–189. doi: 10.1016/j.nbd.2014.06.021
11. Janus C., Pearson J., McLaurin J., Mathews P.M., Jiang Y., Schmidt S.D., Chishti M.A., Horne P., Heslin D., French J., Mount H.T., Nixon R.A., Mercken M., Bergeron C., Fraser P.E., St George-Hyslop P., Westaway D. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature.* 2000; 408 (6815): 979–982. doi: 10.1038/35050110
12. Schenk D., Barbour R., Dunn W., Gordon G., Grajeda H., Guido T., Hu K., Huang J., Johnson-Wood K., Khan K., Kholodenko D., Lee M., Liao Z., Lieberburg I., Motter R., Mutter L., Soriano F., Shopp G., Vasquez N., Vandeventer C., Walker S., Wogulis M., Yednock T., Games D., Seubert P. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature.* 1999; 400 (6740): 173–177. doi: 10.1038/22124
13. Holmes C., Boche D., Wilkinson D., Yadegarfar G., Hopkins V., Bayer A., Jones R.W., Bullock R., Love S., Neal J.W., Zotova E., Nicoll J.A. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet.* 2008; 372 (9634): 216–223. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61075-2
14. St. George-Hyslop P.H., Morris J.C. Will anti-amyloid therapies work for Alzheimer's disease? *Lancet.* 2008; 372 (9634): 180–182. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61047-8
15. Ostrowitzki S., Deptula D., Thurfjell L., Barkhof F., Bohrmann B., Brooks D.J., Klunk W.E., Ashford E., Yoo K., Xu Z.X., Loetscher H., Santarelli L. Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer disease treated with gantenerumab. *Arch Neurol.* 2012; 69 (2): 198–207. doi: 10.1001/archneurol.2011.1538

*Бахарева Ольга Николаевна (контактное лицо) — к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии, реабилитации и нейрохирургии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-915-743-83-80; e-mail: bakharevaon@tvgtmu.ru*

Поступила 18.04.2023.