

Leczenie choroby Alzheimera oparte na wpływie na białko tau. Powiew przyszłości?

Abhilash K. Desai, MD, Pratap Chand, MD, DM, FRCP

- Białko tau jest niezbędne do prawidłowego działania synaps i neuronów
- Zaburzenia funkcji białka tau mogą być związane z patogenezą choroby Alzheimera
- Metody terapeutyczne oparte na wpływie na białko tau mogą być stosowane w leczeniu choroby Alzheimera
- Połączenie metod leczenia wpływających równocześnie na białko tau oraz na amyloid może być niezbędne do skutecznego leczenia choroby Alzheimera

Streszczenie

Stworzenie skutecznych leków działających neuroprotekcynie w sporadycznej postaci choroby Alzheimera jest skrajnie trudnym wyzwaniem, ponieważ schorzenie to cechuje się dużą różnorodnością i wieloczynnikowym charakterem. Neurotoksyczne działanie białka tau wiąże się z patologicznym działaniem β -amyloidu stanowiąc jego mechanizm wykonawczy. Białko to budzi także rosnące zainteresowanie jako potencjalny punkt uchwytu dla leków stosowanych w terapii choroby Alzheimera. Hipoteza wiążąca patogenezę choroby Alzheimera z białkiem tau zakłada, że dysregulacja procesu fosforylacji, nieprawidłowe fałdowanie i następcza agregacja białka tau, a także jego fazylizacja mogą stanowić istotną przyczynę utraty synaps i neuronów. Dlatego zmniejszenie hiperfosforylacji, ograniczenie agregacji, a także pobudzanie usuwania hiperfosforylowanego białka tau i jego agregatów może osłabiać jego działanie neurotoksyczne i odegrać istotną rolę w leczeniu choroby Alzheimera. Coraz więcej metod leczenia, polegających na wpływie na białko tau (np. inhibitory kinaz, stabilizatory mikrotubul) jest ocenianych przez zarówno w przemyśle farmaceutycznym, jak i ośrodkach naukowych. W ciągu kilku lat badania mogą ujawnić pełen potencjał opartych na wpływie na białko tau metod leczenia choroby Alzheimera.

Wprowadzenie

Choroba Alzheimera charakteryzuje się dwoma istotnymi cechami neuropatologicznymi. Zlokalizowane pozakomórkowo blaszki starcze zbudowane są głównie z depozytów β -amyloidu (A β). Położone wewnątrzkomórkowo, płomykowatego kształtu zwyrodnienie neurofibrylarne (neurofibrillary tangle, NFT) składa się z wiązek podwójnie skręconych włókienek (paired helical filament, PHF), których głównym składnikiem jest patologicznie hiperfosforylowane białko tau (hptau).¹ Utrata synaps i neuronów to inne powszechnie akceptowane cechy patologiczne choroby Alzheimera. W 1906 Alois Alzheimer opisał zwyrodnienie neurofibrylarne jako cechę diagnostyczną choroby Alzheimera.¹ W latach 60. XX wieku przy użyciu mikroskopii elektronowej stwierdzono, że w skład tych nierozpuszczalnych depozytów białkowych wchodzi PHF.² Identyfikacja białka tau jako głównej składowej tych włókien pozwoliła do końca lat 80. na immunohistologiczne

oznaczenie białka tau w wielu innych chorobach neurodegeneracyjnych. W tabeli przedstawiono listę tauopatii.

Debata nad pytaniem czy dysfunkcja białka tau może spowodować śmierć neuronów i otępienie zakończyła się w 1998 roku wraz z przełomowym odkryciem mutacji genu dla białka tau w dziedzicznej postaci otępienia czołowo-skroniowego (fronto-temporal dementia, FTD) z parkinsonizmem, sprzężonego z chromosomem 17 (FTDP-17).³ Pojawienie się transgenicznych, mysich modeli tauopatii spowodowało zwiększenie wysiłków, aby stworzyć metody leczenia choroby Alzheimera i innych tauopatii polegające na wpływie na białko tau.

W niniejszym artykule krótko omówiono prawidłową funkcję białka tau oraz jego potencjalną rolę w patogenezie choroby Alzheimera, dokonano także przeglądu dotychczas przebadanych metod leczenia polegających na wpływie na białko tau oraz ograniczenia aktualnych badań.

Dr Desai, associate professor, director, Center for Healthy Brain Aging, Department of Neurology and Psychiatry, Division of Geriatric Psychiatry, dr Chand, professor of neurology, director, Movement Disorders Program, Department of Neurology and Psychiatry, St. Louis University School of Medicine, Missouri.

Dr Desai jest konsultantem i współpracownikiem biur prasowych firm Forest i Novartis. Dr Chand jest konsultantem i współpracownikiem biur prasowych firm Allergan i Teva Neuroscience.

Adres do korespondencji: Abhilash K. Desai, MD, Associate Professor, Director, Center for Healthy Brain Aging, Department of Neurology and Psychiatry, Division of Geriatric Psychiatry, St. Louis University School of Medicine, 1438 S Grand Blvd, St. Louis, MO 63104, Stany Zjednoczone; e-mail: adesai@slu.edu.

Prawidłowa funkcja białka tau

Mikrotubule (MT) reprezentują jeden z trzech głównych komponentów cytoszkieletu komórek eukariotycznych. W neuronach, MT pełnią wiele podstawowych funkcji strukturalnych i transportowych. Właściwa regulacja dynamiki MT ma zasadnicze znaczenie w prawidłowym pełnieniu przez MT wielu krytycznych funkcji w komórce. Komórki rozwinęły wiele białek regulacyjnych związanych z MT (MT-associated protein, MAP), które precyzyjnie regulują aktywność MT, a zalicza się do nich białko tau, MAP2, MAP1A/B, MAP4, SCG10 i statminę.⁴

Białko tau (MAPT) należące do grupy MAP jest zbudowane z 352-441 aminokwasów. W dorosłym, ludzkim mózgu można wyróżnić sześć izoform białka tau pochodzących z pojedynczego genu *MAPT* powstających drogą alternatywnego składania RNA.

Białko tau pełni istotną rolę w regulowaniu stabilności MT.⁵ Ponadto, prawidłowa funkcja tau polega na umożliwianiu transportu wzdłuż aksonu cząsteczek sygnałowych, czynników troficznych itp.⁶ W prawidłowych warunkach fizjologicznych, tau znajduje się w stałej równowadze dynamicznej, krótko wiąże się z MT, następnie jest fosforylowane przez kinazy, co powoduje krótkotrwałe odłączenie od MT, natomiast po defosforylacji przez fosfatazy jest ponownie przyłączane do MT.⁷ Częste cykle takiego przyłącza-

nia i odłączania są niezbędne w skutecznym transporcie aksonalnym.

Patologie białka tau w chorobie Alzheimera

Białko tau należy do powiększającej się grupy białek, które mają skłonność do zmian konformacyjnych (np. zmian struktury przestrzennej) i kumulowania w postaci patologicznych agregatów.⁸ Do innych, dokładnie badanych, białek z tej grupy zalicza się A β (powodujący amyloidopatie, takie jak choroba Alzheimera), α -synukleina (powodująca synukleinopatie, takie jak otępienie z ciałami Lewy'ego) i białko prionowe (powodujący prionopatie, takie jak choroba Creutzfeldt-Jacoba).

Uważa się, że ważnym wczesnym etapem formowania się NFT jest przeniesienie białka tau z kompartmentu aksonalnego do somatodendrytycznego, odłączenie od mikrotubul oraz hiperfosforylacja powodująca początkowo dysfunkcję synaptyczną, później utratę synaps i kończąca się utratą neuronów.^{8,9} Kolejność, w jakiej pojawiają się te trzy zdarzenia nie jest jasna. Poszukiwania mutacji związanych z *MAPT* powodujących chorobę Alzheimera zakończyły się niepowodzeniem. Zidentyfikowano kilka czynników wpływających na wymienione wczesne etapy formowania NFT. Obejmują one, jakkolwiek

nie są jedynie do nich ograniczone, neurotoksyczność A β , czynniki genetyczne, procesy zapalne tkanki nerwowej, procesy oksydacji, miażdżycę tętnic, ekspozycję na toksyny (np. nikotynę, aluminium), zaburzony metabolizm cholesterolu, czynniki żywieniowe, depresję i stres.¹⁰⁻³¹ Proces formowania zwyrodnienia neurofibrylarnego poprzedza deponowanie A β w blaszkach.¹⁰ Gdy nie występują złogi A β , zmiany neurofibrylarnie pojawiają się stosunkowo powoli i są w znacznej mierze ograniczone do przyśrodkowych struktur płata skroniowego. Akumulacja białka tau w chorobie Alzheimera jest prawdopodobnie konsekwencją uszkodzenia neuronalnego wywołanego β -amyloidem a nie procesem pierwotnym.¹¹ Pojawienie się A β jest związane z obecnością zwyrodnienia neurofibrylarnego w korze nowej.⁸ W przypadkach choroby Alzheimera w stadium przedklinicznym, w których obserwowano znaczną liczbę blaszek amyloidowych, ale jeszcze nie obserwowano pogorszenia funkcji poznawczych stwierdzono, że szybkość wzrostu liczby zmian neurofibrylarnych wraz z wiekiem jest większa niż w przypadku osób, u których blaszek było mało lub nie było ich w ogóle.³²

Wykazano, że blokowanie akumulacji A β 42 opóźnia początek i postęp zmian patologicznych związanych z białkiem tau.³³ Są także dowody na to, że somatodendrytyczne

TABELA

Najbardziej rozpowszechnione tauopatie (dysfunkcyjne białko tau)

Nazwa	Typ	Typowe zaburzenia poznawcze	Zaburzenia poruszania
Dominująca patologia związana z białkiem tau			
Choroba Picka	Zaniki czołowe, ciała Picka	Zaburzenia funkcji wykonawczych, PNFA, SD	Rzadko
FTDP-17	Zróżnicowane, zaniki czołowe z często spotykanymi neuronalnymi i glejowymi inkluzjami tau-pozytywnymi	Zespół czołowy	Parkinsonizm
PSP	Zwyrodnienie neurofibrylarnie w zwojach podstawy, międzymózgowiu i pniu mózgu	Zaburzenia funkcji wykonawczych	Oftalmoplegia nadjądrowa upadki, parkinsonizm
CBD	Zanik ciemieniowo-czołowy lub czołowo-skroniowy, zblednięcie istoty czarnej, depozyty białka tau	Korowe zaburzenia czucia, apraksja	Asymetryczny zespół akinetyczno-sztwywnościowy
Otępienie ze zmianami argylofilnymi	Korowe i podkorowe zmiany ziarniste w neuropilu	Zaburzenia pamięci i osobowości (otępienie limbiczne)	Brak
Związane z odkładaniem amyloidu			
Choroba Alzheimera	Zaniki hipokampalne i środkowych części płata skroniowego, blaszki amyloidowe, zwyrodnienie neurofibrylarnie	Zaburzenia amnestyczne, korowe	Rzadko
Zespół Downa	Zaniki hipokampalne i środkowych części płata skroniowego, blaszki amyloidowe, zwyrodnienie neurofibrylarnie	Zaburzenia amnestyczne, korowe	Rzadko
Otępienie bokserkie	Depozyty amyloidu i zwyrodnienia neurofibrylarnego w korze i obszarach podkorowych	Zaburzenia amnestyczne, korowe (w następstwie urazów mózgu u bokserów)	Parkinsonizm

PNFA – postępująca afazja bez płynności mowy, SD – otępienie semantyczne, FTDP-17 – otępienie czołowo-skroniowe z parkinsonizmem sprzężone z chromosomem 17, PSP – postępujące porażenie nadjądrowe, NFT – zwyrodnienie neurofibrylarnie, CBD – zwyrodnienie korowo-podstawne, A β – β -amyloid

Desai AK, Chand P. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 7. 2009.

gromadzenie białka tau zależy od depozytów A β .³⁴ Podsumowując, na podstawie zebranych danych można sugerować, że znaczna koncentracja A β w blaszkach może wpływać na produkcję hptau i przyspieszenie tworzenia zwyrodnienia neurofibrylarnego w chorobie Alzheimera. Dane te wskazują także na możliwość, że dysfunkcja białka tau ma zasadnicze znaczenie dla neurotoksyczności wywołanej A β .³⁵ U transgenicznych myszy immunoterapia skierowana przeciw A β powoduje usuwanie wczesnych depozytów hptau, nie wpływa jednak na depozyty późne.³⁶ Sugeruje to, że leczenie na wczesnym etapie choroby, gdy ilość A β jest jeszcze mała może zmniejszyć działania neurotoksyczne wywołane zaburzeniami funkcji białka tau. W późniejszych etapach choroby, obniżanie stężenia A β może nie być tak efektywne i do uzyskania dobrych wyników może być konieczne skojarzenie metod leczenia wpływających na amyloid oraz na białko tau. Po osiągnięciu krytycznego stadium, agregacja białka tau się może podlegać samo napędzaniu, to znaczy, że neurotoksyczność związana z zaburzeniem funkcji białka tau może zwiększać się mimo obniżenia stężenia A β lub zmniejszenia liczby blaszek amyloidowych. Chociaż dokładne mechanizmy leżące u podstaw wpływu A β na patologię związaną z białkiem tau nie są jasne, to wydaje się, że mogą obejmować zmiany w stężeniu białka wchodzącego w interakcję z C-końcem białka szoku cieplnego 70 (Hsp70) (CHIP).³⁷

Stan zapalny tkanki nerwowej może odgrywać krytyczną rolę w patogenie zaburzeń związanych z białkiem tau. Immunosupresja u młodych myszy transgenicznych z mutacjami białka tau zmniejsza związane z nim zmiany patologiczne i wydłuża życie, co pozwala wiązać objawy zapalenia tkanki nerwowej z wczesnym etapem choroby Alzheimera.¹⁹ Dostępne są także dane wskazujące, że zapalenie tkanki nerwowej jest odpowiedzialne za nieprawidłowe wydzielanie cytokin prozapalnych, które aktywują ścieżki sygnałowe pobudzające hiperfosforylację białka tau w miejscach, które w warunkach fizjologicznych nie są fosforylowane.³⁸ Związki powstające wskutek zapalenia tkanki nerwowej mogą zmieniać swoistość substratów kinaz/fosfataz wiodąc do fosforylowania białka tau w tych nieprawidłowych miejscach.³⁹

Po odłączeniu od MT, białko tau wydaje się związkem swobodnie wiążącym się, które jest skłonne do interakcji różnego typu (zwłaszcza do fosforylacji). Może to prowadzić do zaburzeń tworzenia struktury przestrzennej i agregacji białka.⁴⁰ Białko tau o nieprawidłowej strukturze przestrzennej ma zaburzoną zdolność do stabilizowania MT, ma także zwiększoną zdolność do tworzenia coraz większych agregatów, początkowo tworząc „zwyrodnienie neurofibrylarnie” pro-

wadząc do powstawania PHF o zawierającej arkusze strukturze β , która z kolei tworzy duże zbite pęczki wypełniające całą cytoplazmę w postaci klasycznego NFT.⁴⁰ Oprócz wewnątrzkomórkowych uszkodzeń neuronalnego perikarionu, hptau w chorobie Alzheimera istnieje w postaci PHF we włóknach neuropilowych (pochodzących z wypustek dendrytycznych; zwanych także „ghost tangles”) i w dystroficznych neurytach otaczających rdzeń blaszki amyloidowej.⁴¹

Dystrybucja topograficzna NFT i przebieg patologii związanej z nim w chorobie Alzheimera została opisana w pracy Braak i Braak⁴². Podzielono ją na sześć odmiennych stadiów: w stadium 1, NFT jest ograniczone do kory transrinalnej (warstwa 4); w stadium 2, NFT stwierdza się w korze entorinalnej (warstwa 2); w stadium 3, NFT jest obecne w hipokampie (CA1 i subiculum); w stadium 4, NFT występuje w korze nowej płata skroniowego (nasilenie łagodne); w stadium 5, NFT występuje w korze nowej płata skroniowego (nasilenie umiarkowane do poważnego); i w stadium 6, NFT występuje w korze nowej płata skroniowego (nasilenie poważne) oraz pierwotnej korze wzrokowej. Stadium Braak 0 zostało przypisane nieobecności NFT. Stadia Braak 0-2 zostały uznane za stadia początkowe z zajęciem układu limbicznego ze zmianami patologicznymi typowymi dla procesu starzenia. Skala Braak jest oparta na stwierdzeniu występowania NFT w pewnej okolicy, a nie na ilościowej ocenie NFT (tj. stopnia obciążenia białkiem tau). Ilość stwierdzanego białka tau istotnie koreluje ze stadiem Braak. Jednakże w każdym ze stadiów można spotykać przypadki ze znaczną ilością tego białka.⁴³

Hipoteza białka tau jako przyczyny neurodegeneracji w chorobie Alzheimera

Hipoteza mówiąca, że u podstaw patogeny choroby Alzheimera leżą zaburzenia związane z białkiem tau zakłada, iż zaburzenia jego funkcji odpowiadają za neurotoksyczność oraz są przyczyną neurodegeneracji. Hipoteza ta jest wspierana przez kilka ważnych odkryć. Jak się wydaje zmianą patologiczną korelującą z utratą synaps i neuronów (istoty szarej) w chorobie Alzheimera jest zwyrodnienie neurofibrylarnie a nie są nią blaszki amyloidowe.¹⁰ Dysfunkcja synaptyczna i utrata synaps pojawia się na długo przed utratą neuronów, a ponadto utrata synaps najlepiej koreluje z pogarszaniem się funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera.⁴⁴ Znaczna liczba zmian neurofibrylarnych rozwija się w korze entorinalnej (warstwa 2 i 4) i hipokampie (w rejonie CA1) – dokładnie te same neurony, nieznacznie później ujawniają znaczną degenerację charaktery-

zującą wczesny etap rozwoju choroby Alzheimera i odpowiadają za wstępne objawy kliniczne przybierających postać zaburzeń pamięci. W chorobie Alzheimera blaszki amyloidowe w górnej korze skroniowej pojawiają się wcześniej, natomiast zwyrodnienie neurofibrylarnie i degeneracja neuronów występują dopiero w bardziej zaawansowanym stadium choroby.⁴⁵ Sugeruje to, że zaburzenia białka tau i jego agregacja mogą być zaangażowane w proces degeneracji neuronów, jako czynnik podstawowy albo jako jedna z wielu przyczyn degeneracji. W jednym z badań,⁴⁶ genetyczne ograniczenie ekspresji białka tau (czyli zmniejszenie endogenego stężenia białka tau) w mysim modelu choroby Alzheimera, w którym zwierzęta wykazują nadekspresję ludzkiego amyloidu, zapobiega zmianom behawioralnym i utracie pamięci bez zmian w intensywności tworzenia blaszek amyloidowych. Badanie to wykazało, że nawet częściowa redukcja produkcji białka tau zapobiegała problemom z pamięcią pomimo wysokiego poziomu amyloidu. Wydaje się więc, że zaburzenia białka tau mogą odgrywać istotną rolę w neurodegeneracji występującej w chorobie Alzheimera. Wobec tego, zrozumienie mechanizmów, w których nieprawidłowe białko tau wywołuje neurodegenerację w chorobie Alzheimera jest krytyczne do rozwoju metod leczenia opartych na wpływie na białko tau. Ostatnie badania zasugerowały także, istotne znaczenie etapów pośrednich agregacji białka tau (np. dimerów, wielomerów i oligomerów ziarnistych) w patogenie choroby Alzheimera. Badania te⁴⁷ wskazują, że to mniejsze agregaty białka tau mogą być neurotoksyczne; a NFT to próba zabezpieczenia się komórek przed ich działaniem przez sekwestrację nieprawidłowych mikroagregatów, co unieszkodliwia je.

W chorobie Alzheimera, początek choroby i jej postęp to procesy dynamiczne, które trwają przez jakiś czas (prawdopodobnie przez ponad 2-3 dekady). Agregacja zmienionego białka tau może mieć odmienne skutki w różnych stadiach choroby. Wydaje się, że na wczesnym etapie patogeny choroby Alzheimera, szkodliwe skutki utraty prawidłowej funkcji białka tau mogą być podstawowym czynnikiem neurodegeneracji. Podczas postępu choroby, toksyczny wpływ agregatów białka tau może przyspieszać neurodegenerację. Nieprawidłowo sfałdowane, skrócone białko tau sprzyjało aktywacji mikrogleju i naciekom leukocytarnym w transgenicznym szczurzym modelu tauopatii.⁴⁸ Poza zmianami zapalnymi tkanki nerwowej, neurodegeneracja z pośrednictwem białka tau może pojawić się jako wynik osłabionego transportu aksonalnego, stresu oksydacyjnego, albo kombinacji tych procesów.^{35,49-51}

Potencjalne metody hamowania neurodegeneracji wywołanej białkiem tau

Jest kilka potencjalnych metod zmniejszenia neurotoksyczności białka tau w chorobie Alzheimera. Badania⁵² z użyciem modulatorów fosforylacji (kinaz o genetycznie podwyższonej aktywności lub z inhibitorami kinaz) wykazały, że fosforylacja białka tau może nasilać postęp zmian patologicznych. Natomiast farmakologiczne zahamowanie tego procesu może odwracać lub zapobiegać dalszemu narastaniu objawów choroby Alzheimera, co powoduje, że ważny jest rozwój związków, które mogą być wykorzystane terapeutycznie, których mechanizm działania polega na blokowaniu nieprawidłowej fosforylacji białka tau (np. inhibitory kinaz). Modulacja fosforylacji jest, jak się wydaje, ważnym kierunkiem poszukiwań metod leczenia polegających na wpływie na białko tau. Inhibitory kinaz (np. inhibitory kinazy syntazy glikogenu (GSK), kinazy cyklinozależnej⁵ (CDK-5), kinazy białkowej A) są obecnie badane jako potencjalne metody leczenia choroby Alzheimera polegające na wpływie na białko tau. Liczne fosfatazy, w tym fosfatazy białkowe (PP) 1, PP2A, PP2B i PP2C, również zostały zidentyfikowane jako potencjalne cele dla metod terapeutycznych. Związki, które sprzyjają stabilizacji MT mogą hamować działanie neurotoksyczne białka tau w chorobie Alzheimera. Skuteczność stabilizatorów MT w leczeniu choroby Alzheimera, takich jak paklitaksel lub związków pokrewnych, które są od niego bezpieczniejsze jest obecnie przedmiotem badań.⁵³ Związki, które promują wiązanie białek opiekuńczych (np. białek szoku cieplnego, HSP) mogą chronić przed neurotoksycznością hptau przez pobudzanie jego usuwania.⁵⁴ Zdolność białka tau do przybierania β -struktury i agregacji może być główną przyczyną jego toksyczności.⁵⁵ Dlatego inhibitory agregacji i związki, które uniemożliwiają fragmentację białka tau stanowią obiecujące metody leczenia choroby Alzheimera. Usuwanie A β i hamowanie ośrodkowych procesów zapalnych tkanki nerwowej również może zmniejszać neurodegenerację wynikającą z działania białka tau.

Badania metod leczenia opartych na wpływie na białko tau

Santacruz i wsp.⁵⁶ przeprowadzili jedno z pierwszych badań, którego celem było nieprawidłowe białko tau. W badaniu tym wykorzystano transgeniczne myszy produkujące zmutowane białko tau, którego ekspresja mogła być hamowana przez doksycyklinę. Stwierdzono, że u myszy z ekspresją ludzkiego wariantu białka tau pojawiają się, nasilają-

ce się z wiekiem zmiany typu NFT, utrata neuronów i zaburzenia zachowania. Po zahamowaniu powstawania transgenicznego białka tau doksycykliną, funkcje pamięci uległy poprawie a liczba neuronów uległa stabilizacji, mimo, że akumulacja NFT nadal trwała. Autorzy stwierdzili, że samo NFT nie jest wystarczające, aby spowodować pogorszenie funkcji poznawczych lub śmierć neuronów w tym modelu tauopatii.

Jednym ze sposobów na zmniejszenie ilości białka tau jest zmniejszenie aktywności kinaz fosforylujących białko tau. Wprawdzie kinaz zaangażowanych w procesie hiperfosforylacji jest kilka, jednakże największą uwagę zwrócono na możliwość zastosowania inhibitorów GSK. Istnieją dwa warianty GSK znane jako GSK3 α i GSK3 β . Oprócz dobrze znanej roli GSK3 β w fosforylacji tau, wyniki badań wskazują, że GSK3 α może regulować przetwarzanie białka prekursora amyloidu i tworzenie A β . GSK3 promuje produkcję cząsteczek zapalnych i migrację komórek, natomiast hamowanie aktywności GSK3 działa przeciwwzajemnie w modelach zwierzęcych.⁵⁷ Wydaje się więc, że GSK3 może mieć udział w pierwotnych procesach patologicznych leżących u podstaw choroby Alzheimera, ale również wiązać się z procesami zapalnymi, co sugeruje, że działanie inhibitorów GSK3 może być wielokierunkowe. Mikroglej odgrywa dominującą rolę w zapalnej reakcji mózgu na uszkodzenie lub zakażenie, migrując do dotkniętych miejsc, wydzielając cząsteczki zapalne oraz fagocytując uszkodzone tkanki. GSK3 promuje odpowiedź mikrogleju na stan zapalny natomiast reakcja mikrogleju na zapalenie jest silnie osłabiana przez inhibitory GSK3, a to z kolei wskazuje, że inhibitory GSK3 mogą być środkami ograniczającymi reakcję zapalną mikrogleju.⁵⁸ Związkiem aktualnie badanym w leczeniu tauopatii jest lit. Hamowanie GSK3 β przez lit nie tylko zmniejsza fosforylację białka tau *in vivo*, ale także obniża poziom jego agregatów, w porównaniu z grupą kontrolną.⁵⁹ Lit może również zmniejszać produkcję A β , prawdopodobnie przez hamowanie GSK3 α , której działanie jest niezbędne do maksymalnego przetwarzania prekursora A β , (białka prekursorowego amyloidu).⁶⁰ Podawanie litu mogłoby zwalniać postęp tauopatii, gdyby leczenie rozpoczynano w chwili pojawienia się pierwszych objawów neurologicznych.⁶¹ Engel i wsp.⁶² badali skuteczność terapeutyczną przewlekłe podawanego litu w transgenicznym mysim modelu choroby Alzheimera, w którym hamowano zarówno powstawanie blaszek amyloidowych jak i zwyrodnienia neurofibrilarnego. Okazało się, że chociaż lit ograniczał fosforylację białka tau, to jednak nie wpływał w znaczącym stopniu ani na ilość A β ani nie powodował poprawy zaburzeń pamięci operacyjnej. Badania *in vivo*

i *in vitro* wskazują, że lit powoduje redukcję aktywności GSK3 β i cyklinozależnej kinazy⁵, zmniejsza fosforylację białka tau, obniża aktywność procesów apoptozy, chroni komórki przed śmiercią. Dane te silnie uzasadniają zastosowanie litu jako potencjalnego środka leczącego choroby neurodegeneracyjne.⁶³ Rametti i wsp.⁶⁴ wykazali, że ekspozycja hodowli neuronów korowych na lit zmniejsza stężenia białka tau związane z obniżeniem poziomu tau mRNA i silnie hamuje apoptozę neuronów indukowaną wstępnie zagregowanym A β . Wyniki pracy zwiększają prawdopodobieństwo, że lit może wywierać działanie neuroprotektynne przeciw toksyczności wywołanej A β przez obniżenie stężenia białka tau. W badaniu 2 fazy sponsorowanym przez National Institute of Neurological Disorders and Stroke zastosowano lit i walproinian do zahamowania aktywności GSK3. Inne nowe inhibitory kinaz są w trakcie badań. Jednym z takich selektywnych inhibitorów GSK3 β jest 1-aza-9-oksafloren.⁶⁵ Indirubiny zostały wytworzone jako nowe analogi 6-bromo-indirubino-3-oksymów o zwiększonej hydrofilności stworzone w oparciu o wspólne elementy struktury krystalicznej GSK3 i indirubiny. Nowe pochodne z wydłużonym końcem aminowym połączone w pozycji 3'' wykazują silne działanie hamujące aktywność GSK3, podwyższoną selektywność i silnie zwiększoną rozpuszczalność w wodzie. Ponadto, niektóre z nich wykazują niewielką cytotoxyczność lub jej brak. Nowe indirubiny hamują GSK3 w komórkowym modelu reporterowym.⁶⁶

Usuwanie ufosforylowanego białka tau może być właściwą strategią terapeutyczną w chorobie Alzheimera. CHIP, ligaza ubikwitynowa, która wchodzi w interakcję bezpośrednio z Hsp70/90 wywołuje ubikwitynację białka tau, a także zwiększa jego agregację. Złogi białka tau badane w ludzkich tkankach post mortem były immunopoztywne względem CHIP. Natomiast indukcja HSP70 przez zastosowanie albo geldanamycyny albo czynnika szoku cieplnego 1 (HSF1) prowadzi do zmniejszenia poziomu białka tau i selektywnego zmniejszenia nierozpuszczalnego białka tau.⁶⁷ Ponadto 30-miesięczne myszy wykazujące nadekspresję indukowanego HSP70 mają znacznie zmniejszone stężenie białka tau.

Wszystkie te dane wskazują, że układ białek opiekuńczych Hsp70/CHIP odgrywa ważną rolę w patogenezie tauopatii, regulacji obrotów białka tau i selektywnej eliminacji jego nieprawidłowych odmian, stanowi także potencjalny cel terapeutyczny. W innym badaniu⁶⁸, hamowanie Hsp90 doprowadziło do obniżenia poziomu p-tau, niezależnie od aktywacji HSF1. Obwodowe podanie nowego inhibitora Hsp90 promowało selektywne spadki p-tau w mysim modelu tauopatii

co sugeruje rolę kompleksu Hsp90 w patogenezie tauopatii.⁶⁸

Chlorek metylotioniny (MTC), znany także jako błękit metylenowy jest czynnikiem redukującym produkowanym przez singapurską firmę TauRx Therapeutics. MTC dawko- zależnie hamuje indukowane heparyną powstawanie włókien zbudowanych z izoform białka tau z sekwencjami powtórzonymi trzy- lub czterokrotnie.⁶⁹ Związek ten posiada również właściwości przeciwutleniające przez kompetytywne hamowanie redukcji tlenu cząsteczkowego do nadtlenu działając ja-

ko alternatywny akceptor elektronów. 70 Wischik i wsp.⁷¹ przedstawili wstępne wyniki badania 2 fazy na międzynarodowej konferencji na temat choroby Alzheimera, która odbyła się w lipcu 2008 r. w Chicago. Łącznie 321 pacjentów z chorobą Alzheimera o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu otrzymywało MTC w dawce 30, 60 lub 100 mg 3 razy dziennie lub placebo. Dawka 60 mg powodowała najistotniejsze działanie a pacjenci po 50 tygodniach prezentowali prawie 7-punktową różnicę pod względem objawów ośpienia. W badaniu, zaobserwowano 81%

różnicę w szybkości pogarszania się funkcji umysłowych w porównaniu z osobami, które nie były leczone; a po 19 miesiącach nie stwierdzono istotnego pogorszenia funkcji umysłowych u pacjentów przyjmujących lek. Według Wischik i wsp. 71 MTC zaburza agregację białka tau wpływając na samoagregujące niepełne fragmenty białka tau, a dane z badań obrazujących sugerują, że lek może mieć wpływ na obszary mózgu odpowiedzialne za pamięć. Pacjentów przyjmujących inhibitory cholinesterazy i memantynę wyłączono z badania. U pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu w grupie placebo odnotowano spadek o ok. 5,5 punktu w skali Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive wobec spadku o 1,5 punktu w grupie MTC w okresie 24 tygodni. Wyniki tego badania nie zostały opublikowane, a pełne dane nie są dostępne. Większe badania z tym lekiem mają rozpocząć się w 2009 r., równocześnie trwają próby, które mają ocenić czy lek odgrywa rolę w prewencji choroby Alzheimera.

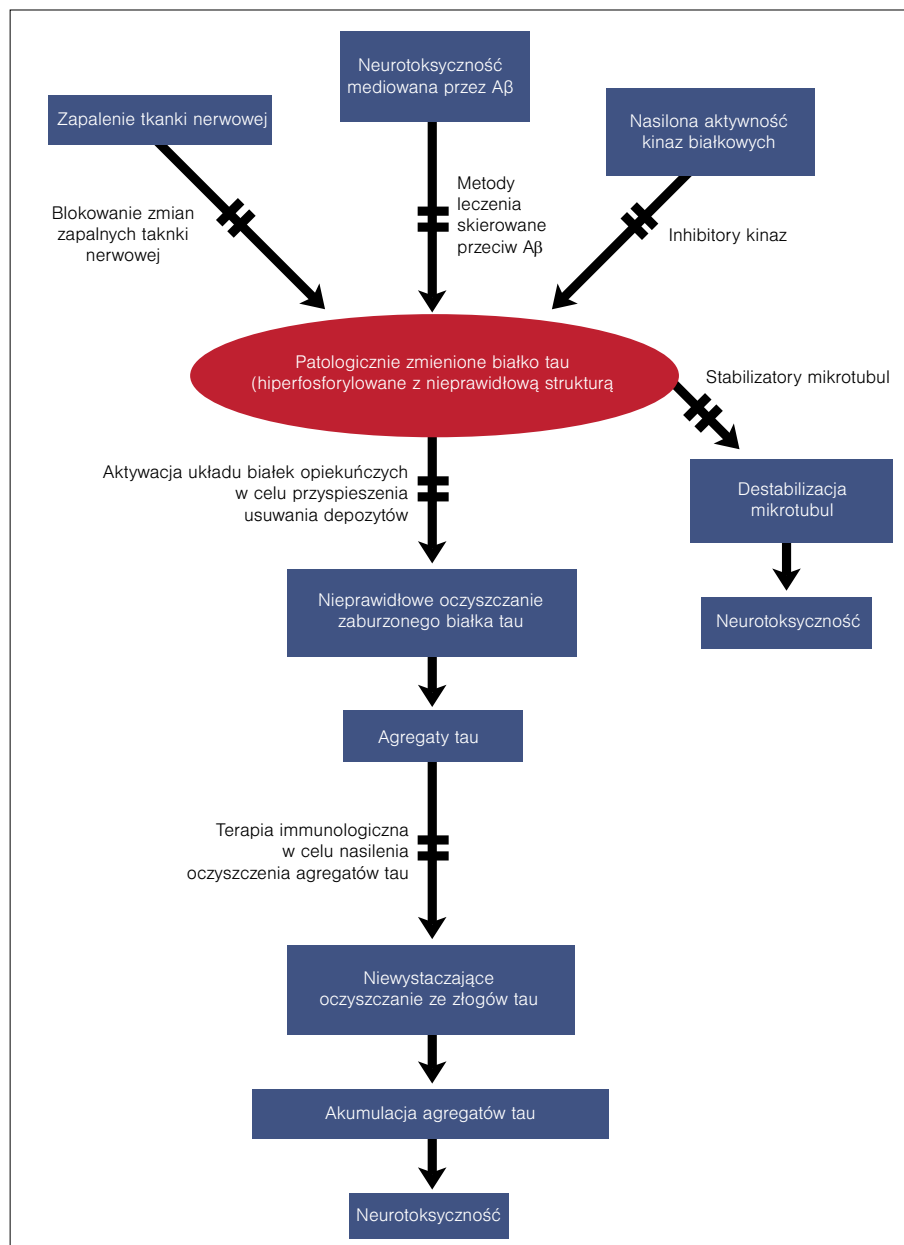
Punktem uchwytu AL-108 (opracowany przez Allon Therapeutics) podawanego w postaci aerozolu do nosa jest fosforylowane białko tau. AL-108 jest peptydem zbudowanym z ośmiu aminokwasów uzyskanych z neuroprotektynnego białka zależnego od aktywności, które uczestniczy w rozwoju układu nerwowego i ma działanie neuroprotektynne. 72 W badaniu II fazy⁷³ brały udział 144 osoby z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych, które losowo przydzielono do grupy przyjmującej placebo, 5 mg AL-108 dwa razy na dobę, lub 15 mg AL-108 dwa razy na dobę przez 12 tygodni. Pacjenci otrzymujący wysoką dawkę-AL-108 wykazali statystycznie istotną poprawę w teście pamięci po 12 tygodniach i poprawę o 62,4% w stosunku do wartości wyjściowej po 16 tygodniach. Badanie to również oczekuje na opublikowanie i zweryfikowanie.

Jedną z ostatnich metod terapeutycznych, która była badana w dwóch mysich modelach, ze zwierzętami ujawniającymi zwyrodnienie neurofibrylarne wskazuje, że immunizacja przeciw pochodnym białka tau w mózgu i spowalnia postęp zaburzeń zachowania związanych z białkiem tau. Przeciwciała te wnikają do mózgu i łączą się z patologicznym tau w neuronach⁷⁴.

Perspektywy metod leczenia opartych na białku tau: podejście holistyczne

Potencjalne punkty uchwytu leków hamujących neurotoksyczność białka tau w chorobie Alzheimera zostały przedstawione na rycinie 1. Choroba Alzheimera może być skutkiem kilku niezależnych czynników etio-

RYCINA
Potencjalne punkty uchwytu badane w chwili obecnej, przez które można hamować neurotoksyczność mediowaną przez białko tau w chorobie Alzheimera



Aβ – β-amyloid

Desai AK, Chand P. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 7. 2009.

patogenetycznych.⁷⁵ Dlatego też, większość ekspertów uważa, że efektywne leczenie choroby Alzheimera prawdopodobnie będzie wymagać działania na wiele punktów uchwytu. Zalicza się do nich depozyty A β , zaburzenia funkcji białka tau i utratę synaps i neuronów. Mechanizmy te mają udział w procesach zapalnych i zaburzeniach immunologicznych wywołanych A β i białkiem tau.⁷⁶

Ograniczenia aktualnych badań

Aktualne zrozumienie fizjologicznej roli białka tau w funkcjonowaniu neuronów jak i poszczególnych etapów patogenyzy choroby Alzheimera nie jest pełne. Część badaczy sugeruje, że zmiany neuropatologiczne stwierdzane w mózгах osób z chorobą Alzheimera mogą nie być najważniejsze z punktu widzenia patogenyzy choroby. Przeciwnie obserwowane zmiany mogą stanowić „antypatogenezę” i raczej stanowić reakcję obronną organizmu niż czynnik powodujący chorobę.^{77,78} Chociaż skupienie na inhibitorach kinaz zdominowało aktualnie prowadzone badania nad metodami leczenia opartymi na wpływie na białko tau w terapii choroby Alzheimera, to badanie⁷⁹ pokazujące, że kinazy MARK2 blokują degenerację synaps powodowaną przez nieprawidłowe odmiany białka tau w neuronach (prawdopodobnie przez poprawienie redystrybucji białka tau z aksonów do ciała komórki i dendrytów) wskazuje na dużą złożoność normalnej funkcji białka tau. Chociaż pożądane wydaje się hamowanie powstawania zmutowanych postaci białka tau w dziedzicznych tauopatiach lub tauopatiach z nieprawidłowym stosunkiem izoform 3R i 4R białka tau, to zmniejszenie poziomu białka tau w chorobie Alzheimera zwłaszcza w stopniu, który zaburza stabilność i dynamikę MT może mieć odległe negatywne następstwa, które mogą zrównoważyć krótkoterminowe korzyści. Wiele inhibitorów kinaz (np. GSK3) białka tau pełni złożone funkcje; wiążą się one także w komórkach do innych białek, które są niezbędne do prawidłowej funkcji neuronów. Stawia to przed nami wyzwanie, aby zaprojektować inhibitory kinazy, które są specyficzne dla białka tau, i które nie hamują podstawowych funkcji neuronów.⁸⁰

Przyszłe badania nad rozwojem metod leczenia opartych na wpływ na białko tau

W celu projektowania prób klinicznych w chorobie Alzheimera, potrzebna jest wiedza na temat oceny postępu choroby w celu oceny siły działania leczenia i umożliwienia wyboru optymalnego sposobu oceny wyników terapii. Pozytronowa tomografia emisyjna wykorzystuje sondy fluorescencyjne

FDDNP w celu identyfikacji zwyrodnienia neurofibrilarnego a nie tylko blaszek amyloidowych.⁸¹ W przyszłości, pomiary i mapowanie białka tau przed i po leczeniu mogą być jednym z wskaźników czy skierowana na białko tau metoda leczenia działa. Stężenie rozpuszczalnego i nierozpuszczalnego tau mogą wskazywać na ogólny poziom fosforylacji białka tau i mogą być użytecznym markerem oceny skutków metod leczenia opartych na białku tau w chorobie Alzheimera.⁸² Przyszłe badania kliniczne mogą wymagać włączenia „wzbogaconej populacji” albo podziału pacjentów pod względem ryzyka choroby Alzheimera.⁸³ Podział pacjentów pod względem ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera polega na rozdzieleniu ich do oddzielnych podgrup w zależności od ilości blaszek amyloidowych (np. przez obrazowanie zmian amyloidowych), ilości hptau (np. przez obrazowanie białka tau), czynników genetycznych (np. przez genotypowanie), zawartości w płynie mózgowo-rdzeniowym białka tau i A β , wyników rezonansu magnetycznego mózgu, stylu życia i czynników sercowo-naczyniowych. Może to znacznie zwiększyć szansę na sukces w rozwijaniu specyficznych i skutecznie działających leków w chorobie Alzheimera.

Podsumowanie

Istnieje kilka wartych rozwoju potencjalnych dróg leczenia choroby Alzheimera opartych na wpływie na białko tau. Metody leczenia oparte na białku tau mogą także odgrywać rolę w leczeniu tauopatii innych niż choroba Alzheimera, takich jak choroba Picka, zwyrodnienie korowo-podstawne, postępujące porażenie nadjądrowe.⁸⁴

Piśmiennictwo

- Wippold FJ, Cairns N, Vo K, et al. Neuropathology for the neuroradiologist: plaques and tangles. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(1):18-22.
- Williams DR. Tauopathies: classification and clinical update on neurodegenerative diseases associated with microtubule-associated protein tau. *Intern Med J.* 2006;36(10):652-660.
- Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature.* 1998;393(6686):702-705.
- Pei JJ, Sjogren M, Winblad B. Neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease: from molecular mechanisms to identification of drug targets. *Curr Opin Psychiatry.* 2008;21(6):555-561.
- Mi K, Johnson GV. The role of tau phosphorylation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2006;3(5):449-463.
- Cuchillo-Ibanez I, Seceream A, Byers HL, et al. Phosphorylation of tau regulates its axonal transport by controlling its binding to kinesin. *FASEB J.* 2008;22(9):186-195.
- Dixit R, Ross JL, Goldman YE, Holzbaur EL. Differential regulation of dynein and kinesin motor proteins by tau. *Science.* 2008;319(5866):1086-1089.

- Kosik KS. Traveling the tau pathway: a personal account. *J Alzheimer's Dis.* 2006;9(3 suppl):251-256.
- Konzack S, Thies E, Marx A, et al. Swimming against the tide: mobility of the microtubule-associated protein tau in neurons. *J Neurosci.* 2007;27(37):9916-9927.
- Price JL, Morris JC. So what if tangles precede plaques? *Neurobiol Aging.* 2004;25(6):721-723.
- Gotz J, Chen F, van DJ, Nitsch RM. Formation of neurofibrillary tangles in P3011 tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils. *Science.* 2001;293(5534):1491-1495.
- Song MS, Rauw G, Baker GB, Kar S. Memantine protects rat cortical cultured neurons against beta-amyloid-induced toxicity by attenuating tau phosphorylation. *Eur J Neurosci.* 2008;28(10):1989-2002.
- Pittman AM, Fung HC, de Silva R. Untangling the tau gene association with neurodegenerative disorders. *Hum Mol Genet.* 2006;15(2):R188-R195.
- Myers AJ, Pittman AM, Zhao AS, et al. The MAPP H1c risk haplotype is associated with increased expression of tau and especially of 4 repeat containing transcripts. *Neurobiol Dis.* 2007;25(3):561-570.
- Mateo I, Sanchez-Juan P, Rodriguez-Rodriguez E, et al. Synergistic effect of Heme Oxygenase-1 and Tau genetic variants on Alzheimer's disease risk. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(4):339.
- Lu KP, Zhou XZ. The Prolyl isomerase Pin 1: A pivotal new twist in phosphorylation signaling and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(11):904-916.
- Schaffer BA, Bertram L, Miller BL, et al. Association of GSK3B with Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia. *Arch Neurol.* 2008;65(10):1368-1374.
- Aktas O, Ullrich O, Infante-Duarte C, Nitsch R, Zipp F. Neuronal damage in brain inflammation. *Arch Neurol.* 2007;64(2):185-189.
- Yoshiyama Y, Higuchi M, Zhang B, et al. Synaptic loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. *Neuron.* 2007; 53(3):337-351.
- Numomura A, Perry G, Aliev G, et al. Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001;60(8):759-767.
- Beach TG, Wilson JR, Sue LI, et al. Circle of Willis atherosclerosis: association with Alzheimer's disease, neurotic plaques and neurofibrillary tangles. *Acta Neuropathol.* 2007;113(1):13-21.
- Oddo S, Green KN, Caccamo A, et al. Chronic nicotine exposure increases tangles in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(8):3046-3051.
- Michikawa M. Role of cholesterol in amyloid cascade: cholesterol-dependent modulation of tau phosphorylation and mitochondrial function. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2006;185:21-26.
- Ohm TG, Meske V. Cholesterol, statins and tau. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2006;185:93-101.
- Rapp MA, Schnaider-Beerli M, Grossman HT, et al. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(2):161-167.
- Rapp MA, Schnaider-Beerli M, Purohit DP, et al. Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008;16(2):168-174.
- Green KN, Billing LM, Rozenendaal B, et al. Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2006;26(35):9047-9056.
- Ribes D, Colomina MT, Vicens P, Domingo JL. Effects of oral aluminum exposure on behavior and neurogenesis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Neurol.* 2008;214(2):293-3000.
- Walton JR. Aluminum in hippocampal neurons from humans with Alzheimer's disease. *Neurotoxicology.* 2006;27(3):385-394.
- Sontag JM, Nunbhakdi-Craig V, Montgomery L, et al. Folate deficiency induces in vitro and mouse brain region-specific downregulation of leucine carboxyl methyltransferase-1 and protein phosphatase 2A B(alpha) subunit expression that correlate with enhanced tau phosphorylation. *J Neurosci.* 2008;28(45):11477-11487.

31. Julien C, Tremblay C, Phivilay A, et al. High-fat diet aggravates amyloid-beta and tau pathologies in the 3xTg-AD mouse model. *Neurobiol Aging*. 2008; [Epub ahead of print].
32. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and „preclinical” Alzheimer’s disease. *Ann Neurol*. 1999;45(3):358-368.
33. Oddo S, Caccamo A, Tseng B, et al. Blocking Abeta42 accumulation delays the onset and progression of tau pathology via the C terminus of heat shock protein 70 - interacting protein: a mechanistic link between Abeta and tau pathology. *J Neurosci*. 2008;28(47):12163-12175.
34. Oddo S, Caccamo A, Cheng D, Laferla FM. Genetically altering Abeta distribution from the brain to the vasculature ameliorates tau pathology. *Brain Pathol*. 2008. [Epub ahead of print].
35. Rapoport M, Dawson HN, Binder LI, et al. Tau is essential to beta-amyloid-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(9):6364-6369.
36. Oddo S, Billings L, Kesslak JP, Cribbs DH, Laferla FM. Abeta immunotherapy leads to clearance of early, but not late, hyperphosphorylated tau aggregates via the proteasome. *Neuron*. 2004;43(3):321-332.
37. Oddo S, Caccamo A, Tseng B, et al. Blocking Abeta42 accumulation delays the onset and progression of tau pathology via the C terminus of heat shock protein 70 - interacting protein: a mechanistic link between Abeta and tau pathology. *J Neurosci*. 2008;28(47):12163-12175.
38. Rojo LE, Fernandez JA, Maccioni AA, Jimenez JM, Maccioni RB. Neuroinflammation: implications for the pathogenesis and molecular diagnosis of Alzheimer’s disease. *Arch Med Res*. 2008;39(1):1-16.
39. Arnaud L, Robakis NK, Figueiredo-Pereira ME. It may take inflammation, phosphorylation and ubiquitination to „tangle” in Alzheimer’s disease. *Neurogener Dis*. 2006;3(6):313-319.
40. Ballatore C, Lee VMY, Trojanowski JQ. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer’s disease and related disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(9):663-672.
41. Braak H, Braak E, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Occurrence of neuropil threads in the senile human brain and in Alzheimer’s disease: a third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. *Neurosci Lett*. 1986; 65(3):351-355.
42. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;82(4):239-259.
43. Whitwell JL, Josephs KA, Murray ME, et al. MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy. *Neurology*. 2008;71(10):743-749.
44. Coleman PD, Yao PJ. Synaptic slaughter in Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(8): 1023-1027.
45. Gomez-Isla T, Hollister R, West H, et al. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer’s disease. *Ann Neurol*. 1997;41(1):17-24.
46. Roberson ED, Scarce-Lavie K, Palop JJ, et al. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer’s disease mouse model. *Science*. 2007;316(5825):750-754.
47. Binder LI, Guillozet-Bongaerts AL, Garcia-Sierra F, Berry RW. Tau, tangles, and Alzheimer’s disease. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1739(2-3):216-223.
48. Zilka N, Stozicka Z, Kovac A, et al. Human misfolded truncated tau protein promotes activation of microglia and leukocyte infiltration in the transgenic rat model of tauopathy. *J Neuroimmunol*. 2009;1(2):16-25.
49. Roy S, Zhang B, Lee VM, Trojanowski JQ. Axonal transport defects: a common theme in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol*. 2005; 109(1):5-13.
50. Stokin GB, Lillo C, Falzone TL, et al. Axonopathy and transport deficits early in the pathogenesis of Alzheimer’s disease. *Science*. 2005;307(5713):1282-1288.
51. Shen Y, Lue L, Yang L, et al. Complement activation by neurofibrillary tangles in Alzheimer’s disease. *Neurosci Lett*. 2001;305(3):165-168.
52. Duff K. Normal and abnormal tau neurobiology. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(4):202-205.
53. Zhang B, Maiti A, Shively S, et al. Microtubule-binding drugs offset tau sequestration by stabilizing microtubules and reversing fast axonal transport deficits in a tauopathy model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(1):227-231.
54. Zilka N, Kontseikova E, Novak M. Chaperone-like antibodies targeting misfolded tau protein: new vistas in the immunotherapy of neurodegenerative foldopathies. *J Alzheimers Dis*. 2008;15(2):169-179.
55. Mocanu MM, Nissen A, Eckeremann K, et al. The potential for beta-structure in the repeat domain of tau protein determines aggregation, synaptic decay, neuronal loss, and coassembly with endogenous tau in inducible mouse models of tauopathy. *J Neurosci*. 2008;28(3):737-748.
56. Santacruz K, Lewis J, Spire T, et al. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science*. 2005;309(5733):476-481.
57. Jope RS, Yuskaitis CJ, Beurel E. Glycogen synthase kinase-3(GSK3):inflammation, diseases, and therapeutics. *Neurochem Res*. 2007;32(4-5):577-595.
58. Yuskaitis CJ, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3 regulates microglial migration, inflammation, and inflammation-induced neurotoxicity. *Cell Signal*. 2009;21(2):264-273.
59. Noble W, Planel E, Zehr C, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(19):6990-6995.
60. Phiel CJ, Wilson CA, Lee VMY, Klein PS. GSK3alpha regulates production of Alzheimer’s disease amyloid-beta peptides. *Nature*. 2003; 423(6938):435-439.
61. Caccamo A, Oddo S, Tran LX, LaFerla FM. Lithium reduces tau phosphorylation but not A beta or working memory deficits in a transgenic model with both plaques and tangles. *Am J Pathol*. 2007;170(5): 1669-1675.
62. Engel T, Goñi-Oliver P, Lucas JJ, et al. Chronic lithium administration to FTDP-17 tau and GSK-3beta overexpressing mice prevents tau hyperphosphorylation and neurofibrillary tangle formation, but pre-formed neurofibrillary tangles do not revert. *J Neurochem*. 2006;99(6):1445-1455.
63. Tajas M, Gutierrez-Cuesta J, Folch J, et al. Lithium treatment decreases activities of tau kinases in a murine model of senescence. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008;67(6):612-623.
64. Rametti A, Esclaire F, Yardin C, et al. Lithium down-regulates tau in cultured cortical neurons: a possible mechanism of neuroprotection. *Neurosci Lett*. 2008;434(1):93-98.
65. Voigt B, Krug M, Schächtele C, Totzke F, Hilgeroth A. Probing novel 1-aza-9-oxafluorenes as selective GSK-3beta inhibitors. *ChemMedChem*. 2008;3(1):120-126.
66. Vougioukianopoulou K, Ferandin Y, Bettayeb K, et al. Soluble 3”, 6-substituted indirubins with enhanced selectivity toward glycogen synthase kinase -3 alte circadian period. *J Med Chem*. 2008;51(20):6421-6431.
67. Petrucelli L, Dickson D, Kehoe K, et al. CHIP and Hsp70 regulate tau ubiquitination, degradation and aggregation. *Hum Mol Genet*. 2004;13(7):703-714.
68. Dickey CA, Kamal A, Lundgren K, et al. The high-affinity HSP90-CHIP complex recognizes and selectively degrades phosphorylated tau client proteins. *J Clin Invest*. 2007;117(3):648-658.
69. Hattori M, Sugino E, Minoura K, et al. Different inhibitory response of cyanidin and methylene blue for filament formation of tau microtubule-binding domain. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;374(1): 158-163.
70. Deiana S, Harrington CR, Wischik CM, Riedel G. Methylthioninium chloride reverses cognitive deficits induced by scopolamine: comparison with rivastigmine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;202(1-3):53-65.
71. Wischik CM, Bentham P, Wischik DJ, Seng KM. Tau aggregation inhibitor(TAI) therapy with rember arrests disease progression in mild and moderate Alzheimer’s disease over 50 weeks. Abstract presented at: the 11th International Conference on Alzheimer’s Disease and Related Disorders.; July 29, 2008; Chicago, Illinois.
72. Matsuoka Y, Jouroukhin Y, Gray AJ, et al. A neuronal microtubule-interacting agent, NAPVSIQ, reduces tau pathology and enhances cognitive function in a mouse model of Alzheimer’s disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;325(1):146-153.
73. Geerts H. AL-108 and AL-208, formulations of the neuroprotective NAP fragment of activity-dependent neuroprotective protein, for cognitive disorders. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008;9(7):800-801.
74. Sigurdsson EM. Immunotherapy targeting pathological tau protein in Alzheimer’s disease and related tauopathies. *J Alzheimers Dis*. 2008;15(2):157-168.
75. Iqbal K, Chohan MO, Grundke-Iqbal I. Stratification of patients is the way to go to develop neuroprotective/disease-modifying drugs for Alzheimer’s Disease. *J Alzheimers Dis*. 2008;15(2): 339-345.
76. Duara R, Barker W, Loewenstein D, Bain L. The basis for disease-modifying treatments for Alzheimer’s disease: The sixth annual mild cognitive impairment symposium. *Alzheimers Dement*. 2009;5(1):66-74.
77. Lee HG, Perry G, Moreira PI, et al. Tau phosphorylation in Alzheimer’s disease: pathogen or protector? *Trends Mol Med*. 2005;11(4):164-169.
78. Smith MA, Casadesus G, Joseph JA, Perry G. Amyloid-beta and tau serve antioxidant functions in the aging and Alzheimer brain. *Free Radic Biol Med*. 2002;33(9):1194-1199.
79. Thies E, Mandelkow EM. Misrouting of tau in neurons causes degeneration of synapses that can be rescued by the kinase MARK2/Par-1. *J Neurosci*. 2007; 27(11):2896-2907.
80. Hu S, Begum AN, Jones MR, et al. GSK3 inhibitors show benefits in an Alzheimer’s disease(AD) model of neurodegeneration but adverse effects in control animals. *Neurobiol Dis*. 2009;33(2):193-206.
81. Small GW, Kepe V, Ercoli LM, et al. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2006;355(25):2652-2663.
82. Hirata-Fukae C, Li HF, Ma L, et al. Levels of soluble and insoluble tau reflect overall status of tau phosphorylation *in vivo*. *Neurosci Lett*. 2009;450(1): 51-55.
83. Cummings JL. Optimizing phase II of drug development for disease-modifying compounds. *Alzheimers Dement*. 2008;4(1 suppl 1):S15-S20.
84. Kosik KS, Shimura H. Phosphorylated tau and the neurodegenerative foldopathies. *Biochem Biophys Acta*. 2005;1739(2-3):298-310.

Komentarz

**Dr hab. n. med. Tomasz Sobów,
Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego
i Zaburzeń Psychotycznych,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi**

Patologia białka tau i występowanie zwyrodnienia fibrylarnego Alzheimera (tangi neurofibrylarnych, NFT) stanowią definiujące neuropatologiczne cechy choroby począwszy od klasycznych opisów Aloisa Alzheimera. Badania nad rolą tau w patogenie, choć obecne w piśmiennictwie co najmniej od 20 lat, są wciąż nurtem pobocznym wobec dominującej hipotezy kaskady amyloidowej. Przyczyn tego zjawiska jest wiele. NFT były przez wiele lat uważane za stonkowo nieswoistą reakcję mózgu na niekorzystne czynniki uszkodzające a ich obecność w niezwykle różnych klinicznie chorobach (takich jak choroba Alzheimera, różne warianty otępienia czołowo-skroniowego czy atypowe postaci parkinsonizmu) istotnie wspierała ten pogląd. W żadnym badaniu genetycznym nie wykazano związku genu dla tau z chorobą Alzheimera, za to mutacje w tym genie okazały się być sprawcze dla otępienia czołowo-skroniowego z parkinsonizmem związanego z chromosomem 17 (FTDP-17). W badaniach nad eksperymentalnymi zwierzętami transgenicznymi konsekwentnie wykazano niemożność uzyskania fenotypu zbliżonego do choroby Alzheimera przez manipulację genem dla tau. W badaniach polimorfizmów genu dla tau także nie wykazano opisywanych konsekwentnie związków z ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera, ale wyniki wskazywały na możliwy związek z ryzykiem dla choroby Parkinsona.

W ostatnich latach dokonał się jednak istotny postęp w rozumieniu biologii tau. Zaczęliśmy rozumieć złożoną interakcję między tau a β -amyloidem oraz biologiczne znaczenie nieprawidłowej fosforylacji tau (w różnych miejscach tego dużego białka) dla ekspresji klinicznej.¹ W przełomowym badaniu na zwierzętach transgenicznych wykazano, że potrójna transgenetyczność (mutacje w beta-APP, preseniline 1 oraz tau) jest konieczna, aby u zwierząt wywołać pełny obraz neuropatologiczny podobny do obserwowanego u ludzi.² Krytyczne dla obecnie testowanych strategii terapeutycznych opartych na neurobiologii tau było odkrycie znaczenia GSK3-beta i innych ki-

naz jako możliwych celów manipulacji farmakologicznej.³ GSK3-beta szybko stała się najatrakcyjniejszym celem, ponieważ inhibitory tego enzymu nie tylko były łatwo dostępne, ale również bardzo dobrze przebadane u ludzi (sole litu, pochodne kwasu walproinowego). I w tym momencie kończy się, przynajmniej jeśli chodzi o stan na dziś, entuzjazm badaczy w sprawie inżynierowania w biologię tau jako strategii terapeutycznej w chorobie Alzheimera. Wydaje się, że podobnie jak w przypadku testowania szczepionki (przypomnijmy, że po spektakularnym sukcesie badań na zwierzętach przyszło poważne rozczarowanie u ludzi związane z nieoczekiwanymi a poważnymi działaniami niepożądanymi) testowanie kliniczne jest nieco przedwczesne. Stosowanie pochodnych kwasu walproinowego przez dwa lata nie tylko nie sprawdziło się jako strategia zapobiegająca wystąpieniu nowych objawów behawioralnych, ale, raczej nieoczekiwanie, okazało się także nasilać zmiany zanikowe widoczne w obrazach MR.⁴ W dwóch pilotażowych badaniach z użyciem soli litu obserwowano wysoki wskaźnik przerwań terapii (badania nie ukończyło aż 14 z 22 uczestników)⁵ oraz nie wykazano, aby sole litu wpływały na biomarkery związane z aktywnością GSK3-beta w płynie mózgowo-rdzeniowym.⁶ Wyniki cytowanego w komentowanym artykule pilotażowego badania Wischika są w zupełnym dysonansie z nigdy nieopublikowanymi wynikami wcześniejszego badania z błękitem metylenowym, które zostało przerwane z powodu poważnych działań niepożądanych. Co więcej, z najnowszych badań eksperymentalnych wynika, że prawdopodobnie hiperfosforylacja tau oraz jego akumulacja w mózgach chorych na AD są w znacznej mierze wtórne wobec odkładania się amyloidu lub działania jego oligomerycznych form.^{7,8} Próby pogodzenia zwolenników roli β -amyloidu i tau⁹ sprowadzają się obecnie do propozycji, że obie patologie mają znaczenie i są związane ze wspólnym, potencjalnie sprawczym mechanizmem je indukującym. Co gorsza, szereg innych koncepcji patogeneznych (np mitochondrialna, stresu oksydacyjnego, zapalna, zaburzeń metabolizmu metali, zaburzeń cyklu komórkowego, zaburzeń homeostazy cholesterolu, krytycznego upośledzenia mikroperfuzji mózgu, zaburzeń przekazywania insulino-

wego etc) zdaje się, przynajmniej częściowo wyjaśniać patogenezę AD i może mieć przełożenie na próby kliniczne (ostatnio, dla przykładu, z lekami przeciwcukrzycowymi, rosiglitazonem i pioglitazonem, oraz donosowo podawaną insuliną). Wszystkie powyższe czynniki powodują, że nie ma na razie powodu do szczególnego entuzjazmu terapeutycznego dotyczącego choroby Alzheimera oraz nakazują myśleć sceptycznie o jakiegokolwiek terapii opartej o pojedynczy mechanizm patogenetyczny, w tym o neurobiologię tau.

Postępu w terapii AD należy w krótkim terminie spodziewać się po możliwych już dziś terapiach poliwalentnych (wpływających na więcej mechanizmów, być może z wykorzystaniem kilku leków jednocześnie), zaś w perspektywie dłuższej należy spodziewać się odkrycia pierwotnych, początkowych dróg mechanizmów wiodących do neuropatologicznej, końcowej, wspólnej drogi – depozytów nieprawidłowo fosforylowanych białek.¹⁰

Piśmiennictwo:

1. Ferrer I, Gomez-Isla T, Puig B, i wsp. Current advances on different kinases involved in tau phosphorylation, and implications in Alzheimer's disease and tauopathies. *Curr Alzheimer Res* 2005; 2:3-18
2. Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, i wsp. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron* 2003;39:409-21
3. Churcher I. Tau therapeutic strategies for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Top Med Chem* 2006;6:579-95
4. Tariot P, Thal L, Jakimovich L, i wsp. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valproate for agitation associated with dementia. Alzheimer's Association 2009 International Conference on Alzheimer's Disease: Abstract 01-04-03.
5. Macdonald A, Briggs K, Poppe M, i wsp. A feasibility and tolerability study of lithium in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 704-11
6. Hampel H, Ewers M, Buerger K, i wsp. Lithium trial in Alzheimer's disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:922-31
7. Oddo S, Caccamo A, Kitazawa M, i wsp. Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:1063-70
8. Tseng BP, Green KN, Chan JL, i wsp. Abeta inhibits the proteasome and enhances amyloid and tau accumulation. *Neurobiol Aging* 2008;29:1607-18
9. Small SA, Duff K. Linking Abeta and tau in late-onset Alzheimer's disease: a dual pathway hypothesis. *Neuron* 2008;60:534-42
10. Tarditi A, Caricasole A, Terstappen G. Therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Expert Opin Ther Targets* 2009;13:551-67