

SOURHN V ČEŠTINĚ

Úvod: Současný standard v terapii Alzheimerovy demence (AD) představují inhibitory acetylcholinesterázy (AChE). V patogenezi AD sehrává svou roli cholesterol, jehož hladiny v krvi a mozku pozitivně korelují s amyloidem β ($A\beta$) – proteinem charakteristickým pro AD a schopným zvyšovat aktivitu AChE. Na základě uvedených dat jsme předpokládali, že léky zasahující do biosyntézy cholesterolu (jako jsou statiny a alendronát) by mohly chránit proti demenci, pravděpodobně modulací syntézy cholesterolu v mozku. Cílem našich studií bylo zjistit možný vliv dvou lipofilních statinů (simvastatinu a atorvastatinu) a alendronátu na syntézu cholesterolu ve vybraných částech centrálního nervového systému (CNS) potkana a také na další parametry se vztahem k patofyziologii AD ($A\beta$ a aktivita AChE).

Metodika: Realizovali jsme 3 obdobné experimenty. V principu jsme potkanům vždy podávali simvastatin, atorvastatin, alendronát (v různém dávkování) či vodu. Následně byla izolována krev a části mozku ke stanovení hladiny cholesterolu, lathosterolu, proteinu hydroxymethylglutaryl-koenzym A reduktázy, aktivity AChE, množství amyloidu beta (40 a 42) a rychlosti syntézy cholesterolu (pomocí metodiky s deuterium oxidem, který byl potkanům podáván vždy od druhého dne experimentu).

Výsledky: Podávané léky byly při delším podávání schopny snížit hladinu cholesterolu v plazmě, aniž by ovlivnily celkový cholesterol v mozku. Signifikantního snížení syntézy cholesterolu (hodnoceno dle poklesu lathosterolu a rychlosti syntézy cholesterolu s použitím metodiky s deuterium oxidem) bylo dosaženo po podávání jak simvastatinu, tak atorvastatinu, přičemž jejich efekt byl závislý na podané dávce. Oba statiny vykazovaly srovnatelný vliv na rychlost syntézy cholesterolu ve všech vyšetřených částech mozku. Neprokázali jsme předpokládanou up-regulaci proteinu hydroxymethylglutaryl-koenzym A reduktázy. Také amyloid beta zůstal nezměněn. Simvastatin i alendronát inhibovaly aktivitu AChE ve frontálním kortexu. Nejednotných výsledků při studiu vlivu na syntézu cholesterolu v mozku bylo dosaženo ve skupinách s alendronátem.

Závěry: Naše studie přinášejí potvrzení vlivu statinů na syntézu cholesterolu v mozku (stanoveno zavedenou metodou s deuterium oxidem), přičemž jsme nově poukázali na závislost efektu na dávce a stanovovali jsme syntézu cholesterolu v různých částech CNS. Tím, že po statinech nedošlo ke změně celkového cholesterolu v mozku, jsme potvrdili schopnost mozku potkana zachovávat stabilní hladinu cholesterolu. Ve sledovaných parametrech jsme neprokázali rozdíl v účinku atorvastatinu a simvastatinu. Naše výsledky ukazují na vliv statinů a alendronátu na aktivitu AChE v mozku potkanů. Nicméně jsme zpochybnili vztah mezi amyloidem beta, aktivitou AChE a syntézou cholesterolu.