

Wojciech Bogusławski, Jerzy Foerster, Kamila Siedlecka
Zakład Gerontologii Społecznej i Klinicznej Akademii Medycznej w Gdańsku

Cholesterol — przyjaciel czy wróg mózgu? *Cholesterol — friend or enemy of brain?*

Abstract

Cholesterol is blamed for causing Alzheimer's disease. Yet little is known about the relationship between Alzheimer disease and cholesterol. It has been documented that cholesterol is required for beta amyloid formation. On the other hand it has been proven that cholesterol acts as protector of brain against beta amyloid deposits.
Gerontol. Pol. 2008; 16, 3: 160–162

key words: *cholesterol, Alzheimer's disease, pathogenesis*

Choroba Alzheimer'a należy do grupy postępujących degeneracyjnych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzujących się utratą neuronów i synaps w pewnych wyselekcjonowanych regionach mózgu. Towarzyszy temu nagromadzenie wewnątrzkomórkowego, patologicznie zmienionego białka tau w formie tak zwanych zwojów neurofibrilarnych oraz pozakomórkowych depozytów zbudowanego z 39–43 aminokwasów peptydu zwanego beta-amyloidem, który wraz z innymi białkami tworzy struktury określane mianem „płytek starczych”. To właśnie te rozsiane, prosówkowe zmiany, obserwowane przez Alzheimer'a w obrazach histopatologicznych mózgow osób zmarłych z powodu tej choroby, zwróciły jego uwagę i stały się, wraz z obrazem klinicznym, przedmiotem publikacji [1]. Choć do niedawna wydawało się, że patomechanizm choroby Alzheimer'a jest niezależny od cholesterolu, jednym z aktualnych zagadnień we współczesnej neuropatologii jest jego hipotetyczny udział w etiopatogenezie tej choroby. Bódcem do badań tego problemu stały się doniesienia, w których wskazano na korzystny wpływ statyn w jej terapii [2–4]. Są one poparte wynikami badań wskazujących na udział cholesterolu w tworzeniu „płytek starczych” [5]. Pomijając fakt, że jak dotychczas nie

wiadomo czy nagromadzone złogi beta-amyloidu są przyczyną, czy skutkiem obserwowanej w tej chorobie patologii [6], musi zastanawiać powiązanie tych zmian z metabolizmem cholesterolu. Jednak wyniki badań wskazują, że hamujące działanie na amyloidogenną drogę metabolizmu białka prekursorowego beta-amyloidu (APP, *amyloid precursor protein*) mają nie tylko statyny, będące inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMG CoA, *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*), ale także inhibitory acylotransferazy acylokoenzym A: cholesterol (ACAT, *acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase*) [7] enzymu katalizującego tworzenie estrów cholesterolu. Stwierdza się, że inhibicję biosyntezy beta-amyloidu powodują zarówno związki hamujące (inhibitory reduktazy HMG-CoA), jak i promujące (inhibitory ACAT) wzrost puli wolnego (niezestryfikowanego) cholesterolu. Abstrahując od tych nie zawsze łatwych do interpretacji faktów, musi zastanawiać unikalny charakter mózgu jako narządu niezwykle bogatego w cholesterol. Mózg człowieka, który stanowi około 2% masy ciała, zawiera aż 25% całości cholesterolu ustrojowego [8]. Jego stężenie w tym narządzie jest około 10-krotnie wyższe niż w innych tkankach (ok. 2% w/w vs. ok. 0,2 %). Tak duża zawartość sugeruje istotny udział cholesterolu w metabolizmie mózgowym i dlatego trudno przyjmować jego szkodliwy charakter w tym narządzie. Prawie cały cholesterol w mózgu pochodzi z syntezy *de novo*, gdyż jego cząsteczka nie jest zdolna do penetracji bariery krew–mózg. Aktywność

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. Wojciech Bogusławski
Zakład Gerontologii Społecznej i Klinicznej AMG
ul. Dębinki 1, 80–211 Gdańsk
tel.: (058) 349 14 57
e-mail: wbogus@amg.gda.pl

biosyntezy cholesterolu w tym narządzie, duża w okresie wzrostu, maleje u osób dorosłych, co sprawia, że jego pula jest dość inerta, a okres jego połowicznej wymiany wynosi u dorosłego człowieka około 5 lat [9]. Fakty te kazały z dużą ostrożnością kojarzyć wpływ leczenia hiperlipidemii na mózgowy metabolizm tego sterolu. Biosynteza cholesterolu w mózgu odbywa się głównie w astrocytach skąd, jest on przenoszony do błon komórkowych przy udziale wiążącego ATP transportera kasetowego A1 (ABCA1, *ATP-binding cassette transporter A1*) i transportowany dalej do neuronów w formie połączeń z białkiem, głównie apolipoproteiną E (apoE) [10]. Mechanizm recyklingu wewnątrz-mózgowego cholesterolu jest dość wydajny. Istnieją dwa systemy eksportujące cholesterol z mózgu do krwiobiegu. Pierwszy z nich to nie do końca poznany transport w powiązaniu z apo-E do płynu mózgowo-rdzeniowego i dalej. Drugi, znacznie lepiej poznany i bardziej wydajny wymaga konwersji cholesterolu do jego hydroksypochodnej, a mianowicie [24 OH]-cholesterolu. Hydroksylacja ta ma miejsce w tkance mózgowej przy udziale cytochromu P450 (CYP46) [11]. [24 OH]-cholesterol penetruje poprzez barierę mózgową i, jak się wydaje, ta specyficzna dla tej tkanki droga jest najbardziej wydajnym mechanizmem „eksportującym” cholesterol. Poza tym [24OH]-cholesterol jest czynnikiem regulującym ekspresję genów biosyntezy cholesterolu, a także prekursorem steroidogenezy w tym narządzie. Cholesterol w mózgu występuje prawie wyłącznie w formie niezestryfikowanej, a jego większość jest nagromadzona w 2 różnych pulach, mianowicie — w osłonkach włókien mielinowych oraz w błonach plazmatycznych komórek gwiaździstych i neuronów [12]. Szczególnie dużo cholesterolu zawierają włókna mielinowe, które składają się w 70% z lipidów i tylko w 30% z białek. Zawartość cholesterolu w błonach wpływa istotnie na ich właściwości fizykochemiczne, co ma swoje przełożenie na funkcję synaps i neuronów [13]. W badaniach z ostatnich lat wykazano, że istnieje współzależność między metabolizmem cholesterolu w tkance nerwowej a procesami neurodegeneracyjnymi. Jedną z wcześniejszych obserwacji była stwierdzona współzależność pomiędzy typem izomorficznym ϵ 4 apolipoproteiny E a rozwojem zmian histopatologicznych w chorobie Alzheimera [14, 15]. Wyniki tych badań wykazały rolę tej apolipoproteiny promującą odkładanie beta-amyloidu. W ostatnich latach dokonano jednak wielu zaskakujących odkryć rzucających nowe światło na udział cholesterolu w etiologii i patogenezie tej choroby. Studia nad patomechanizmem choroby Alzheimera ujawniły, że neurony zlokalizowane w regionach mózgu objętych zmiana-

mi, a zwłaszcza duże neurony piramidowe znajdujące się w dolnych regionach kory skroniowej, hipokampie, jądrach migdałowatych i wężomózgowiu (część kresomózgowia), wykazują mniej aktywną ekspresję genu homologicznego z występującym u roślin oraz nicieni *Caenorhabditis elegans* genem DIMINUTO/DWARF1 [16]. Mózgi osób zdrowych, w odróżnieniu od chorych, wykazywały wysoką ekspresję tego genu we wszystkich regionach. Fakt nieprawidłowej ekspresji w mózгах osób chorych sprawił, że nazwano go selektywnym wskaźnikiem choroby Alzheimera (*selective Alzheimer disease indicator*), w skrócie seladin-1. Istnieją choroby wynikające z defektów genetycznych prowadzących do zmniejszonej aktywności seladinu. Charakteryzują się one nagromadzeniem w tkankach bezpośredniego prekursora biosyntezy cholesterolu, jakim jest desmosterol. Nie ma w tym nic dziwnego, ponieważ okazało się, że seladin-1 jest identyczny z genem kodującym sekwencję zależnej od dinukleotydu flawinoadeninowego (FAD) reduktazy 3β -hydroksy Δ 5 steroidowej Δ 24 (DHCR24, *3-beta-hydroxysterol delta-24-reductase*), enzymu katalizującego redukcję wiązania podwójnego desmosterolu co przekształca go w cholesterol [17]. Stwierdzenie, że ekspresja DHCR24 jest najniższa w tych regionach mózgu, w których zmiany związane z chorobą Alzheimera są najbardziej nasilone, jest niezwykle interesującym faktem wskazującym na to, że aktywność przemiany desmosterolu w cholesterol może być czynnikiem neuroprotekcji mózgu. Wykazano, że małej aktywności seladinu-1 w mózгах myszy towarzyszy niższe stężenie cholesterolu w błonach plazmatycznych, co z kolei zaburza czynność białek błonowych związanych z zawierającymi cholesterol błonowymi tratwami (*rafts*) lipidowymi. To zaburzenie czynności błon wpływa między innymi na przemieszczenie beta-sekretazy do tych fragmentów błony komórkowej, które zwierają białko prekursorowe dla beta-amyloidu (APP, *amyloid precursor protein*), co aktywuje amyloidogenną drogę metabolizmu tego białka, a w konsekwencji — zwiększoną syntezę peptydów beta-amyloidowych (peptydów A β). Natomiast nadmierna ekspresja seladiny-1 zwiększa zawartość cholesterolu i innych lipidów w tratwach lipidowych, zmieniając ich strukturę, co prowadzi nie tylko do zahamowania amyloidogennej szlaku metabolicznego APP, ale też do aktywacji proteaz (m.in. plazminy) uczesstniczących w katabolizmie beta-amyloidu. Te fakty sugerują, że zależna od seladinu-1 droga syntezy cholesterolu jest zaangażowana w utrzymanie niskiego stężenia beta-amyloidu [18, 19]. Rzeczywiście, zwiększona ekspresja tego enzymu w komórkach ludzkiego neuroglioma H4 sprawia, że są one odporne na indukowaną przez zło-

gi beta-amyloidu śmierć na drodze apoptozy [20, 21]. Fakt ten stał się podstawą przypuszczeń, że zwiększona ekspresja seladiny-1 zapobiega neurodegeneracji w chorobie Alzheimera. Jednocześnie trudno te wnioski pogodzić z wynikami wspomnianych już we wstępie badań, które wskazują, że zahamowanie cholesterogenezy prowadzi do zmniejszenia aktywności syntezy i akumulacji beta-amyloidu, co sugeruje zasadność stosowania w tym schorzeniu inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Jednak korzyści z zastosowania statyn u osób z chorobą Alzheimera wobec powyższych, często sprzecznych wyników badań nie są już tak oczywiste, zwłaszcza jeśli chodzi o te statyny, które ze wzglę-

du na swój hydrofobowy charakter penetrują do tkanki mózgowej, a więc lowastatynę i simvastatynę [22–24] (choć bariera krew–mózg może przejściowo tracić swoją „szczelność” w niektórych stanach chorobowych, jak stwardnienie rozsiane czy niektóre udary mózgowe, co umożliwi transport do mózgu również innych bardziej hydrofilowych statyn). Przytoczone w niniejszej pracy publikacje wskazują, że problem powiązania metabolizmu cholesterolu z patogenezą choroby Alzheimera jak dotąd nie jest definitywnie rozstrzygnięty [25]. Można mieć nadzieję, że już niedługo zostaną ujawnione kolejne fakty rzucające nowe światło na ten fascynujący problem.

Streszczenie

Udział cholesterolu w patogenezie choroby Alzheimera jest zagadnieniem jak dotąd niewyjaśnionym. Wydaje się, że jest on jednym z czynników promujących odkładanie beta-amyloidu, a tym samym — tworzenie „płytek starczych”. Jednak istnieją fakty, które sugerują ochronną rolę tego sterolu w rozwoju zmian chorobowych w tym schorzeniu.

Gerontol. Pol. 2008; 16, 3: 160–162

słowa kluczowe: cholesterol, choroba Alzheimera, etiopatogeneza

PIŚMIENNICTWO

- Alzheimer A.: *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie 1907; 64: 146–148.
- Zipp F., Waiczies S., Aktas O. i wsp.: *Impact of HMG-CoA reductase inhibition on brain pathology*. Trends Pharmacol. Sci. 2007; 28: 342–349.
- Sparks D.L., Sabbagh M.N., Connor D.J. i wsp.: *Atorvastatin for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results*. Arch. Neurol. 2005; 62: 753–757.
- Jick H., Zornberg G.L., Jick S.S., Seshardi S., Drachman D.: *A statins and the risk of dementia*. Lancet 2000; 356: 1627–1631.
- Simons M., Keller P., De Strooper B., Beyreuther K., Dotti C.G., Simons K.: *Cholesterol depletion inhibits the generation of β -amyloid in hippocampal neurons*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998; 95: 6460–6464.
- Koudinov A.R., Berezov T.T.: *Alzheimer's amyloid-beta(A β) is an essential synaptic protein, not neurotoxic junk*. Acta Neurobiol. Exp. 2004; 64: 71–79.
- Huttunen H.J., Greco C., Kovacs D.M.: *Knockdown of ACAT-1 reduces amyloidogenic processing of APP*. FEBS Letters 2007; 581: 1688–1692.
- Dietschy J.M., Turley S.D.: *Cholesterol metabolism in the brain*. Curr. Opin. Lipidol. 2001; 12: 105–112.
- Björkhem I., Lütjohann D., Diczfalusy U., Stähle L., Ahlborg G., Wahren, J.: *Cholesterol homeostasis in human brain: turnover of 24S-hydroxycholesterol and evidence for a cerebral origin of most of this oxysterol in the circulation*. Journ. Lip. Res. 1998; 39: 1594–1600.
- Panzenboeck U., Balazs Z., Sovic A. i wsp.: *ABCA1 and Scavenger Receptor Class B. Type I, are modulators of reverse sterol transport at an in vitro blood-brain barrier constituted of porcine brain capillary endothelial cells*. Journ. Biol. Chem. 2002; 277: 42781–42789.
- Björkhem I., Lütjohann D., Breuer O., Sakinis A., Wennmalm Å.: *Importance of a novel oxidative mechanism for elimination of brain cholesterol*. J. Biol. Chem. 1997; 272: 30178–30184.
- Snipes G.J., Suter U.: *Cholesterol and myelin*. Subcell. Biochem. 1997; 28: 173–204.
- Guirland C., Suzuki A., Kojima M., Lu B., Zheng J.Q.: *Lipid rafts mediate chemotropic guidance of nerve growth cones*. Neuron 2004; 42: 52–62.
- Mahley R.W.: *Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology*. Science 1988; 240: 622–630.
- Corder E.H., Saunders A.M., Strittmatter D.E., Gaskell P.C., Small G.W.: *Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset familie*. Science 1993; 261: 921–923.
- Greeve I., Hermans-Borgmeyer I., Brellinger C. i wsp.: *The human DIMINUTO/DWARF1 homolog seladin-1 confers resistance to Alzheimer disease-associated neurodegeneration and oxidative stress*. J. Neurosci. 2000; 20: 7345–7352.
- Cramer A., Biondi E., Kuehnle K. i wsp.: *The role of seladin-1/DHCR24 in cholesterol biosynthesis, APP processing and A β generation in vivo*. The EMBO Journal 2006; 25: 432–443.
- Hooper N.M.: *Roles of proteolysis and lipid rafts in the processing of the amyloid precursor protein and prion protein*. Biochem. Soc. Trans. 2005; 33: 335–338.
- Lane R.M., Farlow M.R.: *Lipid homeostasis and apolipoprotein E In the development and progression of Alzheimer's disease*. J. Lipid Res. 2005; 46: 949–968.
- Luciani P., Deledda C., Rosati F. i wsp.: *Seladin-1 is a fundamental mediator of the neuroprotective effects of estrogen in human neuroblast long-term cell cultures*. Endocrinology 2008 publ. ahead of print May 22.
- Benvenuti S., Luciani P., Vannelli G.B. i wsp.: *Estrogen and selective estrogen receptor modulators exert neuroprotective effects and stimulate the expression of selective Alzheimer's disease indicator-1, a recently discovered antiapoptotic gene, in human neuroblast long-term cell cultures*. J. Clin. Endocrin. Metab. 2005; 90: 1775–1782.
- Botti R.E., Triscari J., Pan H.Y., Zayat J.: *Concentrations of pravastatin and lovastatin in cerebrospinal fluid in healthy subjects*. Clinical Neuropharmacology 1991; 14: 256–261.
- Hamelin B.A., Turgeon J.: *Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors*. Trends Pharmacol. Sci. 1998; 19: 26–37.
- Bösel J., Endres M.: *Direkte neuronale Effekte von Statinen*. Nervenarzt 2005; 77: 289–293.
- Elisa B.: *Statine-like drugs for the treatment of brain cholesterol loss in Alzheimer's disease*. Current Drug Safety 2007; 2: 173–176.