

Huperzin A a jiné přírodní látky v léčbě Alzheimerovy choroby

PharmDr. Jan Martin, Ph.D., Mgr. Zuzana Kršková, doc. RNDr. Jaroslav Dušek, CSc.

Katedra farmakognosie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Alzheimerova choroba je postupný neurodegenerativní proces, který postihuje značné procento populace zejména ve věku nad 65 let. Nemoc je spojena s deficitem a poruchami řady neurotransmitterových systémů, zejména systému cholinergního. Jako terapeuticky nejslibnější látky se v současné době jeví inhibitory acetylcholinesterázy (AChE) a butyrylcholinesterázy (BChE). I mezi látkami přírodního původu jsou inhibitory těchto enzymů a mnohé z nich jsou účinnější než ty používané v lékařské praxi. Například huperzin A má silnější účinky a vykazuje výhodnější farmakokinetické vlastnosti než současná léčiva.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, acetylcholinesteráza, alkaloidy, huperzin A.

Huperzine A and other natural substances in treating Alzheimer's disease

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative process which affects a significant proportion of the population, particularly those over 65 years of age. The disease is associated with deficits and disorders of a number of neurotransmitter systems, in particular the cholinergic one. Currently, acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) inhibitors appear to be the most promising therapeutic agents. Even among naturally occurring compounds, there are inhibitors of these enzymes and many of them are more effective than those used in the medical practice. For instance, huperzine A has more profound effects and exhibits more beneficial pharmacokinetic properties than current medications.

Key words: Alzheimer's disease, acetylcholinesterase, alkaloids, huperzine A.

Prakt. lékař. 2011; 7(1): 39–41

Alzheimerova choroba

V roce 1907 německý psychiatr Alois Alzheimer popsal charakteristické symptomy degenerativního onemocnění mozku, dnes všeobecně známého pod jménem Alzheimerova choroba. Jedná se o postupné odumírání a rozpad nervových buněk, které se zpočátku projevuje jako porucha krátkodobé paměti, ztráta iniciativy, ztráta zájmu o okolí, horší orientace a neschopnost rozhodování. Dále se může objevit porucha řeči, změny osobnosti a chování, poruchy i dlouhodobé paměti, neschopnost vykonávat běžné rutinní úkony. V pokročilejší fázi onemocnění může dojít i k částečné nebo úplné ztrátě pohybových schopností, neovládání vylučování moči a stolice, poruchy příjmu potravy, úplná zmatenost a nechápání okolního dění.

Příčina zatím není přesně známa a stejně tak není ani znám účinný lék. Léčba se zaměřuje zejména na zlepšení kognitivních schopností mozku prostřednictvím posílení cholinergního systému, který je v průběhu choroby nejvíce zasažen. V případě nutnosti jsou navíc podávány antidepresiva ze skupiny SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Důležitá je i nefarmakologická terapie spočívající v neustálé aktivizaci a stimulaci pacienta (1).

Acetylcholinesteráza a její inhibitory

Acetylcholinesteráza (AChE) je enzym vyskytující se v mozku, svazech a v malém množství i v erytrocytech. Jeho hlavní funkcí je ukončení nervového vzruchu na cholinergních synapsích tím, že rychle hydrolyzuje vyplavený acetylcholin na cholin a acetylát. Působení acetylcholinu na postsynaptických receptorech je takto zastaveno.

Během Alzheimerovy choroby je sníženo uvolnění acetylcholinu z presynaptických zakončení. Léčba nemoci pomocí inhibitorů AChE spočívá v tom, že snížené množství acetylcholinu je kompenzováno jeho prodlouženým účinkem na postsynaptickém receptoru. U Alzheimerovy choroby se navíc uplatňuje další enzym, který je za normálních podmínek naprosto minoritní – butyrylcholinesteráza (BChE). Proto se z hlediska terapie ukazují jako neúčinnější látky schopné blokovat jak AChE, tak BChE (2).

Ve většině zemí světa včetně ČR jsou používány v současné době zejména tři látky ze skupiny inhibitorů AChE: donepezil, galantamin a rivastigmin. Donepezil (Aricept) je čistý inhibitor AChE, galantamin (Reminyl) je inhibitor AChE a alosterický modulátor nikotinových receptorů acetylcholinu, rivastigmin (Exelon) je dualistický inhibitor AChE a BChE. Všechny tyto látky postupně nahradily dříve používaný tacrin, který

měl silné vedlejší účinky (hepatotoxicita, křeče, nauzea, salivace, pocení atd.) a špatnou biologickou dostupnost při p. o. podání.

Přírodní inhibitory AChE

Galantamin a další látky z rostlin čeledi *Amarillydaceae*.

Galantamin je alkaloid poprvé izolovaný ze sněženky *Galanthus woronowii* a vyskytující se i v ostatních druzích rodu *Galanthus* (například i v u nás rostoucí sněženke podsněžník – *Galanthus nivalis*) a v mnoha dalších rodech čeledi *Amarillydaceae*. Tento alkaloid byla jedna z prvních látek, která se využívala v terapii myasthenia gravis a paralytické poliomyelitidy. Je schopná odstraňovat svalovou paralýzu navozenou tubokurarinem a antagonizuje dechový útlum navozený opioidy. Rovněž antagonizuje centrální anticholinergní syndrom způsobený hyoscinem a potlačuje některé centrální účinky droperidolu a diazepamu (3, 4).

Výhoda galantaminu proti ostatním inhibitorům AChE používaným v terapii Alzheimerovy choroby spočívá v jeho schopnosti alostericky modulovat nikotinové receptory, což zároveň zvyšuje produkci acetylcholinu (5). Nevýhodou je velmi malá účinnost proti BChE.

Galantamin je již delší dobu užíván v terapii Alzheimerovy choroby a je dostatečně pro-

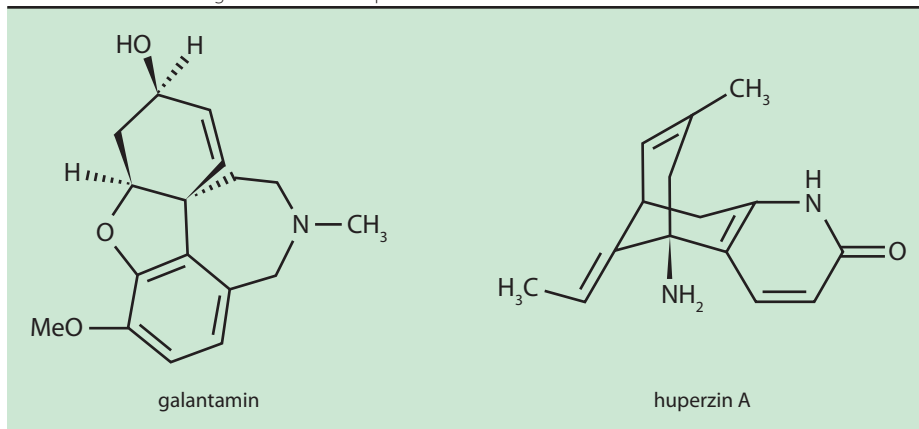
Obrázek 1. *Ammocharis coranica***Obrázek 3.** *Huperzia serrata*

zkoumán. V současné době je ve vědeckých studiích používán jako standard AChE inhibiční aktivity a ostatní potenciální léčiva jsou s ním srovnávána.

I v dalších rostlinách čeledi *Amaryllidaceae* byly zjištěny látky s inhibiční aktivitou na AChE. Jedná se například o rostliny rodu *Eucharis*, *Crinum*, *Narcissus*, *Brunsvigia* nebo *Ammocharis*. Z obsahových látek, které mají inhibiční účinek na AChE, stojí za zmínku alkaloid sanguinin, který je v *in vitro* pokusech mnohonásobně účinnější než galantamin. Je obsažen v cibulkách rostlin *Eucharis grandiflora* (libenka velkokvětá) a *Galanthus nivalis* (sněženka podsněžník) a je to vlastně derivát galantaminu (9-O-demethylgalantamin) (6). Vzhledem k tomu, že se vyskytuje jen ve stopových množstvích, byl izolován mnohem později než galantamin a jeho vlastnosti jsou intenzivně zkoumány až v posledních letech.

Některé deriváty alkaloidu lycorninu by také mohly být potenciálními léky na Alzheimerovu chorobu. Nejúčinnější z nich, 1-acetyllycorin, se účinkem vyrovná galantaminu. Vyskytuje se v *Ammocharis coranica* (7). V této africké rostlině (obrázek 1), která se pěstuje i pro okrasné účely, se vyskytuje též alkaloid hamayn a jeho deriváty mají rovněž inhibiční účinky na acetylcholinesterázu. Tato skupina alkaloidů je velmi rozšířena a vyskytuje se i v dalších družích (*Crinum spp.*, *Galanthus spp.*, *Brunsvigia radulosa*) (8, 9).

Z rostlin čeledi *Amaryllidaceae* pochází také isochinolinové alkaloidy montanin, hippeastrin a pretazettin. Jejich inhibiční aktivita na AChE je však slabší než u galantaminu (10).

Obrázek 2. Struktura galantaminu a huperzinu A

Huperzin A

Huperzin A byl poprvé izolován v roce 1986 z plavuně *Huperzia serrata* (*Lycopodiaceae*). V malých koncentracích se vyskytuje i ve vrančí jedlově (*Huperzia selago*), který se vzácně vyskytuje i na našem území.

Tento alkaloid je silný reverzibilní AChE inhibitor, který se v současné době využívá při léčbě Alzheimerovy choroby v Číně.

H. serrata byla po staletí užívána v tradiční čínské medicíně jako antipyretikum a antiflogistikum. Za tyto účinky jsou odpovědné značně toxické chinolizidinové alkaloidy. U izolovaného huperzinu A však antipyretické a antiflogistické účinky chybí. Huperzin A díky silné inhibici AChE vykazuje neuroprotektivní vlastnosti, zlepšuje paměť a proces učení, snižuje úzkost. Vedlejšími účinky jsou nauzea, pocení, rozmazané vidění, ale intenzita těchto účinků je slabší než u galantaminu.

Výhodou huperzinu A je i to, že má delší působení než donepezil či rivastigmin a v některých studiích se ukazuje být i účinnější než zmíněná léčiva. Oproti galantaminu a ostatním používaným léčivům rychleji prostupuje přes hematoencefalickou bariéru a má lepší biologickou dostupnost při orálním podání (11). Jeho periferní cholinergní účinky jsou naopak nižší. Zajímavá je i velmi nízká terapeutická dávka – v řádech setin miligramu na den (12).

Huperzin A je nyní klinicky testován. V USA byla úspěšně dokončena 2. fáze klinického testování a v Číně probíhá již 4. fáze, což znamená vstup do běžné klinické praxe a shromažďování dat o vedlejších účincích a účincích při dlouhodobém podávání. Zároveň probíhají studie zkoumající vliv huperzinu A na léčbu schizofrenie a závislosti na návykových látkách (13).

V posledních letech je výzkum zaměřen zejména na syntetické a semisyntetické analogy huperzinu A v naději, že drobné změny struktury by mohly přinést ještě vyšší účinnost a výhod-

nější farmakokinetické vlastnosti. Totéž se týká i huperzinu B – alkaloidu izolovanému ze stejné rostliny. Sám o sobě má slabší inhibiční účinek než galantamin, ale jeho deriváty mají účinnost až o 2 řády vyšší (14).

β-karbolinové alkaloidy a ostatní přírodní látky

V tradiční indické medicíně se drogy obsahující β-karbolinové alkaloidy používají k léčbě očních onemocnění a střevní malnutrice. Mají ale i další prokázané účinky, především na muskulární, kardiovaskulární a centrální nervovou soustavu. Široká biologická aktivita je dána schopností těchto alkaloidů inhibovat monoaminooxidázy (MAO A a B), vázat se na benzodiazepinové, serotoninové, dopaminové a imidazolinové receptory. β-karboliny mají též schopnost interkalace DNA a inhibice enzymů zapojených do syntézy DNA. Z toho vyplývá mutagenní efekt na různé organizmy.

V neposlední řadě je jejich schopnost inhibovat AChE, která je srovnatelná s galantaminem. Budoucí využití β-karbolinových alkaloidů pro léčbu Alzheimerovy choroby však je, vzhledem k silným vedlejším účinkům, velmi nepravděpodobné (15).

Další přírodní látkou s možným účinkem na Alzheimerovu chorobu je rutaecarpin, což je chinazolinokarbolinový alkaloid izolovaný z *Evodia rutaecarpa* (*Rutaceae*). Kromě toho, že vykazuje silnou inhibiční aktivitu a vysokou selektivitu k AChE, působí též protizánětlivě, jako vasodilatans a antitrombotikum. V současné době slouží rutaecarpin jako výchozí struktura pro syntézu derivátů se zvýrazněným AChE inhibičním účinkem (16).

V rostlině *Senna spectabilis* (*Fabaceae*) se nachází dva alkaloidy piperidinového typu 3-O-acetylspectalin a spectalin, které se staly předlohou pro přípravu nových selektivních AChE inhibitorů. Tyto deriváty jsou vysoce CNS

selektivní, což znamená, že jejich vedlejší účinky na jiné systémy jsou téměř nulové. Jejich aktivita je však zatím ověřena pouze na krysách (17).

Jako výchozí látky pro syntézu nových účinných látek jsou intenzivně zkoumány také další alkaloidy. Například isaindigoton izolovaný z kořenů čínské rostliny *Isatis indigotica* (*Brassicaceae*) je látka strukturně podobná tacrinu dříve používanému k léčbě Alzheimerovy choroby. Má selektivní inhibiční aktivitu na BChE a stal se předlohou pro syntézu derivátů, jejichž aktivita je sice slabší než u tacrinu a galantaminu, ale selektivita k AChE a BChE se dá pomocí jednoduché substituce lehce ovlivňovat (18).

Na základě oxoisoaporphinové struktury alkaloidů, které se nacházejí v další čínské rostlině *Menispermum dauricum* (lunoplod dahurský, *Menispermaceae*), byly nasyntetizovány nové alkaloidy s výraznou inhibiční aktivitou s IC_{50} již v nanomolárním množství a s výraznou selektivitou k AChE (19). Nadějně jsou také deriváty bereberinu (alkaloid izolovaný z kořenů koptisu čínského – *Coptis chinensis*, *Ranunculaceae*). Některé z nich jsou až o 1 řád účinnější než galanthamin a na rozdíl od něj vykazují i značnou inhibiční aktivitu na BChE (20).

Z výsledků vědeckých prací je zřejmé, že v posledním desetiletí byla objevena celá řada perspektivních přírodních látek s aktivitou srovnatelnou nebo dokonce vyšší než mají současné léčiva. Huperzin A se pravděpodobně již brzy objeví i v našich lékárnách a mnohé další

látky mají velkou šanci vstoupit do klinického testování.

Autoři tímto děkují za finanční podporu výzkumnému záměru MSM0021620822.

Literatura

1. Ressler P. Alzheimerova choroba – diagnostika a léčba. *Neurologie pro praxi* 2004; 1: 11–16.
2. Lane RM, Potkin SG, Enz A. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2006; 9: 101–124.
3. Westra P, et al. Pharmacokinetics of galanthamine (a long-acting anticholinesterase drug) in anaesthetized patients. *British Journal of Anaesthesia* 1986; 58: 1303–1307.
4. Harvey AL. The Pharmacology of galanthamine and its analogues. *Pharmacology & Therapeutics* 1995; 68: 113–128.
5. Sramek JJ, Frackiewicz JE, Cutler RN. Review of the acetylcholinesterase inhibitor galanthamine. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2000; 9: 2393–2402.
6. Lopez S, et al. Acetylcholinesterase inhibitory activity of some Amaryllidaceae alkaloids and Narcissus extracts. *Life Sciences* 2002; 71: 2521–2529.
7. McNulty J, et al. Structure–activity studies on acetylcholinesterase inhibition in the lycorine series of Amaryllidaceae alkaloids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2010; 20: 5290–5294.
8. Berkov S, et al. Alkaloids from *Galanthus nivalis*. *Phytochemistry* 2007; 68: 1791–1798.
9. Houghton PJ, et al. Choline esterase inhibitory properties of alkaloids from two Nigerian *Crinum* species. *Phytochemistry* 2004; 65: 2893–2896.
10. Pagliosa LB, et al. Effect of isoquinoline alkaloids from two *Hippeastrum* species on in vitro acetylcholinesterase activity. *Phytomedicine* 2010; 17: 698–701.
11. Wang R, Yan H, Tang XC. Progress in studies of huperzine A, a natural cholinesterase inhibitor from Chinese herbal medicine. *Acta Pharmacologica Sinica* 2006; 27: 1–6.
12. Zhang JH, Fan JZ, Deng AW. A clinical study of huperzine A on mild and moderate traumatic brain injury in memory and cognitive impairment. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine* 2002; 17: 162–164.
13. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=huperzine+A> (5. 5. 2010).
14. He XC, et al. Study on dual-site inhibitors of acetylcholinesterase: Highly potent derivatives of bis- and bifunctional huperzine B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2007; 15: 1394–1408.
15. Schott Y, et al. 6-hydroxy- and 6-methoxy- β -carboline as acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2006; 16: 5840–5843.
16. Wang B, et al. Synthesis and evaluation of novel rutaecarpine derivatives and related alkaloids derivatives as selective acetylcholinesterase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2010; 45: 1415–1423.
17. Castro NG, et al. CNS-selective noncompetitive cholinesterase inhibitors derived from the natural piperidine alkaloid (–) – spectraline. *European Journal of Pharmacology* 2008; 580: 339–349.
18. Pan L, et al. Design, synthesis and evaluation of isaindigotone derivatives as acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2008; 18: 3790–3793.
19. Tang H, et al. Derivatives of oxoisoaporphine alkaloids: A novel class of selective acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2007; 17: 3765–3768.
20. Huang L, et al. Synthesis and biological evaluation of a new series of berberine derivatives as dual inhibitors of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2010; 18: 4475–4484.

PharmDr. Jan Martin, Ph.D.

Katedra farmakognosie,

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

jan.martin@faf.cuni.cz
