



Znaczenie flurbiprofenu i jego pochodnych w leczeniu otępienia w przebiegu choroby Alzheimera*

Flurbiprophene and its derivatives in the treatment of dementia in the course of Alzheimer's disease

TADEUSZ PIETRAS, MACIEJ BANASIAK¹, WOJCIECH MUSIAŁ¹

Z Kliniki Pneumonologii i Alergologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Celem pracy jest omówienie badań nad flurbiprofenem i jego pochodnymi w terapii choroby Alzheimera.

Poglądy. Badania epidemiologiczne sugerują, że długotrwałe podawanie niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych hamuje częstość występowania i postęp otępienia w przebiegu choroby Alzheimera. Badania wykazały, że takie substancje, jak sulindak, indometacyna, flurbiprofen i ibuprofen zmniejszają wytwarzanie amyloidu beta przez komórki pochodzące z ośrodkowego układu nerwowego. Tarenflurbil, który jest R-enantiomerem flurbiprofenu, zmniejsza poziom amyloidu beta w ośrodkowym układzie nerwowym. Flurbiprofen i jego pochodne hamują prawdopodobnie aktywność gamma sekretazy na drodze wybiórczego allosterycznego hamowania aktywności enzymatycznej.

Wnioski. Allosteryczne inhibitory gamma sekretazy – pochodne flurbiprofenu mogą okazać się nową i ważną grupą leków stosowanych w profilaktyce i terapii otępienia w przebiegu choroby Alzheimera.

SUMMARY

Objectives. The aim of this study is to present the state-of-the art research on flurbiprophene and its derivatives in Alzheimer's disease (AD) treatment.

Review. A number of epidemiological studies have suggested that long-term use of some nonsteroidal antiinflammatory drugs may reduce the risk of developing AD and slow down the progress of dementia in the course of this condition. Several studies show that specific agents, including sulindac, indomethacine, flurbiprophene, and ibuprofene, reduce amyloid beta levels in cultured cells of peripheral, glial and neuronal origin. Tarenflurbil, the single R-enantiomer of flurbiprophene, has been shown to lower brain levels of beta-amyloid in animal models of Alzheimer's disease. Preliminary clinical trials suggest that tarenflurbil may protect human brain against amyloid beta aggregation, thus inhibiting cognitive deterioration in AD patients. Flurbiprophene and its derivatives probably modulate gamma secretase activity via selective allosteric inhibition of enzymatic activity.

Conclusions. Flurbiprophene derivatives as allosteric gamma secretase inhibitors may constitute a new class of substances in the pharmacological treatment of Alzheimer's disease.

Słowa kluczowe: otępienie / gamma sekretaza / flurbiprofen

Key words: dementia / gamma secretase / flurbiprophen

Leczenie choroby Alzheimera stanowi kluczowe zagadnienie współczesnej psychiatrii ludzi w podeszłym wieku. Starzenie się społeczeństwa wiąże się bowiem ze wzrostem częstości występowania otępień, w tym otępienia w przebiegu choroby Alzheimera. Inhibitory acetylocholinoestery i memantyna są lekami działającymi tylko objawowo poprzez poprawę funkcji poznawczych i funkcjonowania chorych [1, 2]. Niestety, leki te nie hamują ani postępu choroby, ani nie eliminują jej przyczyny. Uważa się, że mechanizm patofizjologiczny choroby Alzheimera polega na odkładaniu się w mózgowiu białka amyloidu beta o strukturze beta pofałdowanej kartki w ośrodkowym układzie nerwowym [3]. Powstaje ono na drodze cięcia proteolitycznego białka prekursorowego amyloidu przez enzymy nazwane sekretazami: β -sekretazę i γ -sekretazę [4]. Przyczyną choroby są albo mutacje w genach kodujących białka zaangażowane

w szlak amyloidogeny, albo jakieś niedokładnie jeszcze sprecyzowane czynniki zmieniające metabolizm w ośrodkowym układzie nerwowym [5, 6].

Poszukiwania nowej strategii terapii choroby Alzheimera skoncentrowane są na farmakologicznej interwencji w metabolizm amyloidu. Oceniane są zarówno inhibitory agregacji białka amyloidowego (tramiprost, kliokwinol i badana w Polsce kolostrylina) [7, 8, 9, 10], jak i inhibitory omówionych wyżej sekretaz [11]. Niestety, sekretazy pełnią ważną i nie do końca poznaną rolę fizjologiczną w komórce, stąd ich całkowite zahamowanie może okazać się letalne. Fizjologiczne produkty proteolizy katalizowanej przez γ -sekretazę zestawiono w tabeli 1 [11, 12]. Ich fizjologiczna rola jest często ważna (np. peptydy szlaku transmisji sygnału Notch) jak i częściowo niepoznana. Stąd spośród wielu substancji hamujących aktywność sekretaz

* Autorzy oświadczają, że praca nie jest sponsorowana przez przemysł farmaceutyczny i nie niesie z sobą żadnego konfliktu interesów.

¹ Studenci Wydziału Lekarskiego UM

Tablica 1. Substraty kompleksu g-sekretazy i ich funkcje fizjologiczne
 Table 1. The gamma-secretase complex substrates and their physiological functions.

Białko-substrat sekretazy <i>Protein – secretase substrate</i>	Ważniejsza funkcja białka <i>The major functions of protein</i>
β-APP	prawdopodobnie regulacja transkrypcji genów i regulacja apoptozy
APLP1 i APLP2	prawdopodobnie regulacja transkrypcji genów i regulacja apoptozy
Białko Notch <i>Notch protein</i>	transdukcja sygnału wewnątrzkomórkowego, regulacja apoptozy, receptor dla kilku peptydów
Peptydy delta, serrate, jagged <i>Delta peptides delta, serrate, jagged</i>	fizjologiczne ligandy białka Notch
Białko erbb4 <i>ErbB4 protein</i>	receptor dla czynnika wzrostu naskórka o aktywności kinazy tyrozynowej
E-kadheryna <i>E-kadherin</i>	białko powierzchniowe regulujące transdukcję sygnału drogą Wnt
Nektyna-1-α <i>Nectin-1-α</i>	tworzenie synaps i połączeń międzykomórkowych neuronów
Białko CD44 <i>CD44 protein</i>	białko powierzchniowe złączy międzykomórkowych
Białka LPR <i>LPR proteins</i>	stabilizacja receptora lipoprotein LDL w błonie biologicznej
Cząsteczka CD43 podobna do mucyny <i>CD43 particle resembles mucin</i>	analog białka mucyny
Receptor DCC dla białka netryny <i>DCC receptor for netrin protein</i>	powierzchniowy receptor błonowy
Białko p75 <i>p75 protein</i>	receptor dla neurotrofiny
Tyrozynaza i białka związane z tyrozynazą 1 i 2 <i>Tyrosinase and proteins connected with tyrosinase 1 i 2</i>	metabolizm pochodnych fenyloalaniny, biochemiczny marker czerniaka złośliwego

tylko jedna substancja wyprodukowana przez firmę Eli Lilly oznaczona symbolem LY450139 jest w chwili obecnej oceniana metodą zaawansowanych badań klinicznych [13].

POCHODNE FLURBIPROFENU JAKO NOWA STRATEGIA HAMOWANIA GAMMA-SEKRETAZY

Badania epidemiologiczne jednoznacznie wykazały, że niesteroidowe leki przeciwzapalne zmniejszają ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera, zwalniają postęp choroby i zmniejszają postępującą deteriorację funkcji poznawczych [14, 15, 16]. Wyniki badań okazały się pozytywne w przypadku indometacyny czy diklofenaku [14, 15, 16]. Inne substancje badane w podwójnie ślepej próbie prowadzone pod kątem zapobiegania i leczenia otępienia takie, jak naproksen czy rofekoksyb nie miały większego wpływu na rozwój i przebieg choroby Alzheimera [14, 15, 16]. Jednak najnowsze metaanalizy podważają skuteczność niesteroidowych leków przeciwzapalnych jako grupy w profilaktyce i terapii choroby Alzheimera [17]. Ten niejednoznaczny wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych na chorobę Alzheimera wynika prawdopodobnie z heterogenności tej dużej grupy leków, które oprócz hamowania aktywności cyklooksygenazy pierwszej, drugiej i trzeciej wpływają także na czynnik transkrypcyjny NF-kappa-B i na receptor gamma proliferacji peroksyosomów [18].

W 2003 roku wykazano, że tylko niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalnie zmniejszają wytwarzanie toksycznej formy Aβ1-42 przez komórki hodowli ludzkiego glejaka

[19]. Wśród nich działanie takie wykazywały ibuprofen, diklofenak, indometacyna, fenoprofen, sulindak, meklofen, oraz flurbiprofen i jego izomery [19]. Pozostałe substancje, takie jak meloksikam, fenbufen, naproksen, suprofen, ketoprofen, nabumeton, dapson, piroksykam, etodolak, ketorolak, kwas acetylosalicylowy, fenylobutazon i diflunisal nie miały wpływu na wytwarzanie Aβ1-42 [19]. W roku 2005 wykazano, że tylko flurbiprofen i sulfonian sulindaku hamują wytwarzanie Aβ1-42 w komórkach linii neuro-2A-neuroblastomy [20]. Również niedawno zsyntetyzowane pochodne flurbiprofenu mają zdolność hamowania wytwarzania Aβ1-42 w hodowlach linii komórkowych glejaków.

Odkrycie tarenflurbilu – prawoskrętnego izomeru flurbiprofenu stanowi przełomowy moment na drodze poszukiwania skutecznych inhibitorów sekretaz jako potencjalnych leków stosowanych w chorobie Alzheimera [22, 23]. Tarenflurbil łączy się z centrum allosterycznym kompleksu γ-sekretazy i hamuje aktywność kompleksu enzymatycznego [22, 23]. Omawiana substancja nie zmniejsza całkowitej aktywności enzymu ani nie hamuje powstawanie ważnych biologicznie peptydów powstałych w wyniku cięcia proteolitycznego katalizowanego przez enzym. Enzym γ-sekretaza pełni bowiem ważną funkcję fizjologiczną w komórce katalizując powstawanie wielu białek i peptydów, które zastawiono w tabl. 1. Tarenflurbil hamuje tylko wytwarzanie toksycznego peptydu Aβ1-42 ulegającego procesowi nukleacji, stymuluje powstanie formy nietoksycznej Aβ1-39, nie-indukującej odkładania złożeń [24]. Ta unikatowa zdolność modyfikowania tylko jednej reakcji cięcia proteolitycznego bez wpływu na inne funkcje enzymu stanowi, jak się wydaje, o potencjalnej wartości flurbiprofenu i jego pochodnych

w profilaktyce i terapii choroby Alzheimera. Tylko niewielka zmiana konformacyjna w cząsteczce białka enzymatycznego hamuje syntezę toksycznej formy A β 1-42 bez wpływu na inne cięcia proteolityczne niezbędne dla funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego [24].

Tarenflurbil jest R-enancjomerem flurbiprofenu i nie ma, w przeciwieństwie do izomeru S, zdolności hamowania aktywności cyklooksygenazowej (zarówno względem cyklooksygenazy pierwszej, jak i cyklooksygenazy drugiej) [24]. Prawdopodobnie działanie hamujące wytwarzanie złogów złożonych z A β przez flurbiprofen związane jest z R-enancjomerem a nie ze zdolnością hamowania cyklooksygenaz. W badaniach pierwszej fazy podawano tarenflurbil 36 zdrowym ochotnikom w dawce 200, 400 i 800 mg na dobę. Wykazano, że lek jest tolerowany na poziomie placebo (Galasko cytowane za Christensen) [25, 26]. Drugą fazę badań wykonano na grupie 207 chorych na chorobę Alzheimera o średniozaawansowanym stopniu nasilenia. Tarenflurbil albo placebo chorzy otrzymywali przez 12 miesięcy [25, 26]. Wyraźny efekt kliniczny działania badanej substancji (spowolnienie deterioracji funkcjonowania i sprawności wykonywania testów psychologicznych mierzących funkcje poznawcze) stwierdzono u pacjentów, u których stężenie leku w surowicy wynosiło więcej niż 75 μ g/ml i u których liczba punktów w teście MMSE wynosiła więcej niż 20 punktów [25, 26]. Wyniki wstępne wskazują raczej na zastosowanie leku we wczesnych etapach choroby Alzheimera i na możliwe zastosowanie w łagodnych zaburzeniach funkcji poznawczych poprzedzających otępienie [25, 26]. Badania trzeciej fazy leku są obecnie w toku [25, 26]. Lek okazał się być bardzo dobrze tolerowany i, w przeciwieństwie do komeptycyjnych inhibitorów centrum aktywnego sekretaz, wiąże się z nim duże nadzieje kliniczne [25, 26]. Nie da się bowiem przewidzieć odległych skutków zahamowania tak ważnego enzymu dla mózgu, jakim okazała się γ -sekretaza. Objawy uboczne po flurbiprofenu i możliwe powikłania terapii są dobrze znane i możliwe do przewidzenia.

Inną, niedawno zsyntetyzowaną pochodną flurbiprofenu jest nitroflurbiprofen [27, 28]. Substancja ta, oprócz hamowania allosterycznego γ -sekretazy, jest również dawcą tlenku azotu NO. Przechodzi łatwo przez barierę krew-mózg i w chwili obecnej jest w drugiej fazie badań klinicznych. Usiłuje się testować nitroflurbiprofen w leczeniu sterczego nietrzymania moczu, osteoporozie, chorobie Pageta [27, 28]. Ukazały się doniesienia o jego możliwym zastosowaniu w leczeniu wstrząsu septycznego [29], nadciśnienia wrotnego [30], chorób autoimmunologicznych ośrodkowego układu nerwowego [31], uszkodzenia reperfuzyjnego [32]. Tak potencjalnie szerokie spektrum zastosowań klinicznych nitroflurbiprofenu w geriatry budzi zrozumiałe zainteresowanie u badaczy pracujących w laboratoriach, jak i u klinicystów.

ZAKOŃCZENIE

Odkrycie zdolności hamowania γ -sekretazy przez niektóre znane powszechnie niesteroidowe leki przeciwpalnicze wskazuje na to, że wśród wielu znanych od dawna substancji leczniczych mogą znajdować się leki, które również hamują rozwój choroby Alzheimera. Warto dlatego analizować

każdy lek nie tylko pod kątem skuteczności w chorobie, dla leczenia której został zsyntetyzowany i przebadany, lecz również w innych schorzeniach, takich jak np. otępienie.

Wykrycie inhibitorów allosterycznych sekretazy jest nowym etapem poszukiwań skutecznego sposobu leczenia otępień. Wymaga jednak wielu dalszych badań klinicznych i oceny rzeczywistej skuteczności omawianej grupy leków w terapii. Praktyka kliniczna zdecyduje w przyszłości ostatecznie o ich wartości terapeutycznej i zastosowaniu przez lekarzy praktyków.

PIŚMIENNICTWO

1. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD005593.
2. Scatena R, Martorana GE, Bottoni P, Botta G, Pastore P, Giardina B. An update on pharmacological approaches to neurodegenerative diseases. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007; 16: 59–72.
3. Harrison RS, Sharpe PC, Singh Y, Fairlie DP. Amyloid peptides and proteins in review. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2008; 159: 1–77.
4. Tabaton M, Tamagno E. The molecular link between beta- and gamma-secretase activity on the amyloid beta precursor protein. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64: 2211–8.
5. Chai CK. The genetics of Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2007; 22: 37–41.
6. Rosendorff C, Beeri MS, Silverman JM. Cardiovascular risk factors for Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Cardiol.* 2007; 16: 143–9.
7. Geerts H. NC-531 (Neurochem). *Curr Opin Investig Drugs.* 2004; 5: 95–100.
8. Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A, Macfarlane S, Mastwyk M, MacGregor L, Kiers L, Cherny R, Li QX, Tammer A, Carrington D, Mavros C, Volitakis I, Xilinas M, Ames D, Davis S, Beyreuther K, Tanzi RE, Masters CL. Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting A β amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Arch Neurol.* 2003; 60: 1685–91.
9. Bilikiewicz A, Gaus W. Colostrinin (a naturally occurring, proline-rich, polypeptide mixture) in the treatment of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2004; 6: 17–26.
10. Leszek J, Inglot AD, Janusz M, Byczkiewicz F, Kiejna A, Georgiades J, Lisowski J. Colostrinin proline-rich polypeptide complex from ovine colostrum—a long-term study of its efficacy in Alzheimer's disease. *Med Sci Monit.* 2002; 8: P193–6.
11. Shen J, Kelleher RJ 3rd. The presenilin hypothesis of Alzheimer's disease: evidence for a loss-of-function pathogenic mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104: 403–9.
12. Vetrivel KS, Zhang YW, Xu H, Thinakaran G. Pathological and physiological functions of presenilins. *Mol Neurodegener.* 2006; 1: 1–12.
13. Siemers ER, Quinn JF, Kaye J, Farlow MR, Porsteinsson A, Tariot P, Zoulnouni P, Galvin JE, Holtzman DM, Knopman DS, Satterwhite J, Gonzales C, Dean RA, May PC. Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease. *Neurology.* 2006; 66: 602–4.
14. in t' Veld BA, Ruitenber A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, Stijnen T, Breteler MM, Stricker BH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1515–21.
15. Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2003; 327: 128–31.

16. Szekely CA, Town T, Zandi PP. NSAIDs for the chemoprevention of Alzheimer's disease. *Subcell Biochem.* 2007; 42: 229–48.
17. Salpeter SR, Gregor P, Ormiston TM, Whitlock R, Raina P, Thabane L, Topol EJ. Meta-analysis: cardiovascular events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 2006; 119: 552–9.
18. Townsend KP, Pratici D. Novel therapeutic opportunities for Alzheimer's disease: focus on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *FASEB J.* 2005; 19: 1592–601.
19. Eriksen JL, Sagi SA, Smith TE, Weggen S, Das P, McLendon DC, Ozols VV, Jessing KW, Zavitz KH, Koo EH, Golde TE. NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target gamma-secretase and lower Abeta 42 in vivo. *J Clin Invest.* 2003; 112: 440–9.
20. Gasparini L, Ongini E, Wilcock D, Morgan D. Activity of flurbiprofen and chemically related anti-inflammatory drugs in models of Alzheimer's disease. *Brain Res Rev.* 2005; 48: 400–8.
21. Stock N, Munoz B, Wrigley JD, Shearman MS, Behr D, Peachey J, Williamson TL, Bain G, Chen W, Jiang X, St-Jacques R, Prasit P. The geminal dimethyl analogue of Flurbiprofen as a novel Abeta42 inhibitor and potential Alzheimer's disease modifying agent. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006; 16: 2219–23.
22. Behr D, Clarke EE, Wrigley JD, Martin AC, Nadin A, Churcher I, Shearman MS. Selected non-steroidal anti-inflammatory drugs and their derivatives target gamma-secretase at a novel site. Evidence for an allosteric mechanism. *J Biol Chem.* 2004; 279, 43419–26.
23. Lleó A, Berezovska O, Herl L., Raju S, Deng A, Bacskai BJ, Frosch MP, Irizarry M, Hyman BT. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs lower Abeta42 and change presenilin 1 conformation. *Nat Med.* 2004; 10: 1065–6.
24. Geerts H. Drug evaluation: (R)-flurbiprofen-an enantiomer of flurbiprofen for the treatment of Alzheimer's disease. *I Drugs.* 2007; 10: 121–33.
25. Christensen DD. Changing the course of Alzheimer's disease: anti-amyloid disease-modifying treatments on the horizon. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2007; 9: 32–41.
26. <http://www.myriad.com/news/release/051115>.
27. Scatena R. Nitroflurbiprofen (NicOx). *Curr Opin Investig Drugs.* 2004; 5: 551–6.
28. Zacharowski P, Zacharowski K, Donnellan C, Johnston A, Vojnovic I, Forte P, Del Soldato P, Benjamin N, O'Byrne S. The effects and metabolic fate of nitroflurbiprofen in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 76: 350–8.
29. Anuar F, Whiteman M, Bhatia M, Moore PK. Flurbiprofen and its nitric oxide-releasing derivative protect against septic shock in rats. *Inflamm Res.* 2006; 55: 498–503.
30. Laleman W, Van Landeghem L, Van der Elst I, Zeegers M, Fevery J, Nevens F. Nitroflurbiprofen, a nitric oxide-releasing cyclooxygenase inhibitor, improves cirrhotic portal hypertension in rats. *Gastroenterology.* 2007; 132: 709–9.
31. Furlan R, Kurne A, Bergami A, Brambilla E, Maucci R, Gasparini L, Butti E, Comi G, Ongini E, Martino G. A nitric oxide releasing derivative of flurbiprofen inhibits experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2004; 150: 10–19.
32. Maffia P, Ianaro A, Sorrentino R, Lippolis L, Maiello FM, del Soldato P, Ialenti A, Cirino G. Beneficial effects of NO-releasing derivative of flurbiprofen (HCT-1026) in rat model of vascular injury and restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 263–7.

Nadesłano: 01.10.2007. Zrecenzowano: 03.10.2007. Przyjęto: 22.11.2007.

Adres: Dr Tadeusz Pietras, Klinika Pneumonologii i Alergologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 91-123 Łódź, tel/fax 0(42)6782129, mail: cital200@wp.pl