

Doplnění ke kapitole “Terapie cílená na lipidové rafty“

Doplnění k prvnímu odstavci:

Enzymy, které se podílejí na štěpení APP, mají přímý vliv na amyloidogenní dráhu. Jednou z terapeutických možností je cílené snížení aktivity γ -sekretázy pomocí modulátorů, jako jsou steroidy. Steroidy samy o sobě ovlivňují fyzikální vlastnosti buněčných membrán a jejich lipidové složení, přičemž současné studie se neshodují v tom, jaké konkrétní mechanismy k těmto změnám vedou (Crowley et al., 2021). Studie provedená na ovariálních buňkách křečka prokázala významné snížení produkce A β 42 po použití kyseliny 5 β -cholanové (Jung et al., 2013).

Doplnění k druhému odstavci:

Kromě lovastatinu vykazuje podobný účinek také atrovastatin, který zvyšuje aktivitu α -sekretázy, čímž podporuje produkci sAPP α a neamyloidogenní cestu (Parvathy et al., 2004).

Doplnění k třetímu odstavci:

Inhibici esterifikace CHOL lze dosáhnout inhibicí enzymu Acyl-CoA-cholesterol acyltransferázy. Dvouměsíční terapie tímto inhibitorem vedla ke snížení hromadění plaků a množství membránového/nesolubilního A β o 88–99 % a 83–96 %. Kromě toho došlo ke snížení množství solubilního A β 42 o 34 % (Hutter-Paier et al., 2004).

Ceramidy

Ceramidy jsou produkovány během biosyntézy a katabolismu sfingolipidů. Katabolismus hlavního sfingolipidu savčích buněk, sfingomyelinu, je zprostředkován neutrálními a kyselými sfingomyelinázami (Jazvinščak Jembrek et al., 2015). Inhibice neutrálních sfingomyelináz snižuje množství A β , protože změny související s věkem, které vedou k agregaci A β , jsou

ovlivněny změnou receptorového systému řízeného ceramidem, který se podílí na aktivaci β -sekretázové dráhy (Costantini et al., 2005). Syntézu ceramidu lze ovlivnit také inhibicí palmitoyltransferázy L-cykloserinem, což vede k poklesu množství ceramidu, fosforylovaného proteinu tau a A β 42 (Geekiyanage et al., 2013). Neuroprotektivní účinky proti ceramidu/sfingomyelináze vykazuje rovněž podání částečně syntetického tetracyklinového antibiotika minocyclinu (Choi et al., 2007).

Existuje také terapie, která přispívá nejen k prevenci akumulace ceramidu, ale i ke snížení hromadění cholesterolu. Tato terapie využívá podání α -tokoferolu, který inhibuje syntézu sfingomyelinu a brání buněčné smrti indukované oxidačním stresem způsobeným A β (Cutler et al., 2004).

Gangliosidy:

Během studií prováděných jak *in vivo*, tak *in vitro* bylo prokázáno, že gangliosidy, zejména GM1, hrají významnou roli v agregaci A β a ve změně jeho sekundární struktury na β -listy po navázání na GM1 (Matsuzaki, 2020). Neurální buňky zbavené gangliosidů pomocí 1R, 2R-(+)-1-fenyl-2-palmitoylamino-3-N-morfolino-1-propanolu (PPMP) již nepodporují tvorbu pórů citlivých na zinek, které jsou indukovány buď A β 42, nebo α -synukleinem. Tvorba amyloidních pórů, které umožňují průchod Ca²⁺ do buněk, a která je nyní považována za klíčový krok v neurodegeneraci, je tedy proces závislý na gangliosidech (Di Scala et al., 2016). K řešení tohoto problému byl později navržen syntetický peptid AmyP53 se širokým rozpoznáváním gangliosidů. AmyP53 účinně zabraňuje tvorbě neurotoxických oligomerů α -synukleinu a A β díky konkurenci o vazebné místo na gangliosidech, včetně GM1 a GM3 (Yahi et al., 2022).

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

JUNG, J. I., LADD, T. B., KUKAR, T., PRICE, A. R., MOORE, B. D., KOO, E. H., GOLDE, T. E., & FELSENSTEIN, K. M. (2013). Steroids as γ -secretase modulators. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 27(9), 3775–3785. <https://doi.org/10.1096/fj.12-225649>

* CROWLEY, J., WITHANA, M., & DEPLAZES, E. (2021). The interaction of steroids with phospholipid bilayers and membranes. *Biophysical reviews*, 14(1), 163–179. <https://doi.org/10.1007/s12551-021-00918-2>

HUTTER-PAIER, B., HUTTUNEN, H. J., PUGLIELLI, L., ECKMAN, C. B., KIM, D. Y., HOFMEISTER, A., MOIR, R. D., DOMNITZ, S. B., FROSCHE, M. P., WINDISCH, M., & KOVACS, D. M. (2004). The ACAT inhibitor CP-113,818 markedly reduces amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuron*, 44(2), 227–238. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.043>

PARVATHY, S., EHRLICH, M., PEDRINI, S., DIAZ, N., REFOLO, L., BUXBAUM, J. D., BOGUSH, A., PETANCESKA, S., & GANDY, S. (2004). Atorvastatin-induced activation of Alzheimer's alpha secretase is resistant to standard inhibitors of protein phosphorylation-regulated ectodomain shedding. *Journal of neurochemistry*, 90(4), 1005–1010. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02521.x>

* JAZVINŠČAK JEMBREK, M., HOF, P. R., & ŠIMIĆ, G. (2015). Ceramides in Alzheimer's Disease: Key Mediators of Neuronal Apoptosis Induced by Oxidative Stress and A β Accumulation. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015, 346783. <https://doi.org/10.1155/2015/346783>

COSTANTINI, C., WEINDRUCH, R., DELLA VALLE, G., & PUGLIELLI, L. (2005). A TrkA-to-p75NTR molecular switch activates amyloid beta-peptide generation during aging. *The Biochemical journal*, 391(Pt 1), 59–67. <https://doi.org/10.1042/BJ20050700>

CUTLER, R. G., KELLY, J., STORIE, K., PEDERSEN, W. A., TAMMARA, A., HATANPAA, K., TRONCOSO, J. C., & MATTSON, M. P. (2004). Involvement of oxidative stress-induced abnormalities in ceramide and cholesterol metabolism in brain aging and

Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(7), 2070–2075. <https://doi.org/10.1073/pnas.0305799101>

GEEKIYANAGE, H., UPADHYE, A., & CHAN, C. (2013). Inhibition of serine palmitoyltransferase reduces A β and tau hyperphosphorylation in a murine model: a safe therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 34(8), 2037–2051. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.001>

CHOI, Y., KIM, H. S., SHIN, K. Y., KIM, E. M., KIM, M., KIM, H. S., PARK, C. H., JEONG, Y. H., YOO, J., LEE, J. P., CHANG, K. A., KIM, S., & SUH, Y. H. (2007). Minocycline attenuates neuronal cell death and improves cognitive impairment in Alzheimer's disease models. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(11), 2393–2404. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301377>

* MATSUZAKI K. (2020). A β -ganglioside interactions in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochimica et biophysica acta. Biomembranes*, 1862(8), 183233. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2020.183233>

DI SCALA, C., YAHI, N., FLORES, A., BOUTEMEUR, S., KOURDOUGLI, N., CHAHINIAN, H., & FANTINI, J. (2016). Broad neutralization of calcium-permeable amyloid pore channels with a chimeric Alzheimer/Parkinson peptide targeting brain gangliosides. *Biochimica et biophysica acta*, 1862(2), 213–222. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.11.012>

* YAHI, N., DI SCALA, C., CHAHINIAN, H., & FANTINI, J. (2022). Innovative treatment targeting gangliosides aimed at blocking the formation of neurotoxic α -synuclein oligomers in Parkinson's disease. *Glycoconjugate journal*, 39(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s10719-021-10012-0>