

阿尔茨海默病 . 绿茶

谭峻, M.D., Ph.D.

南佛罗里达大学医学院
精神病学部 终身教授

Sliver儿童发育中心神经发育学实验室主任

Robert A 基金特级教授

3515 E. Fletcher Ave. Tampa, FL 33613

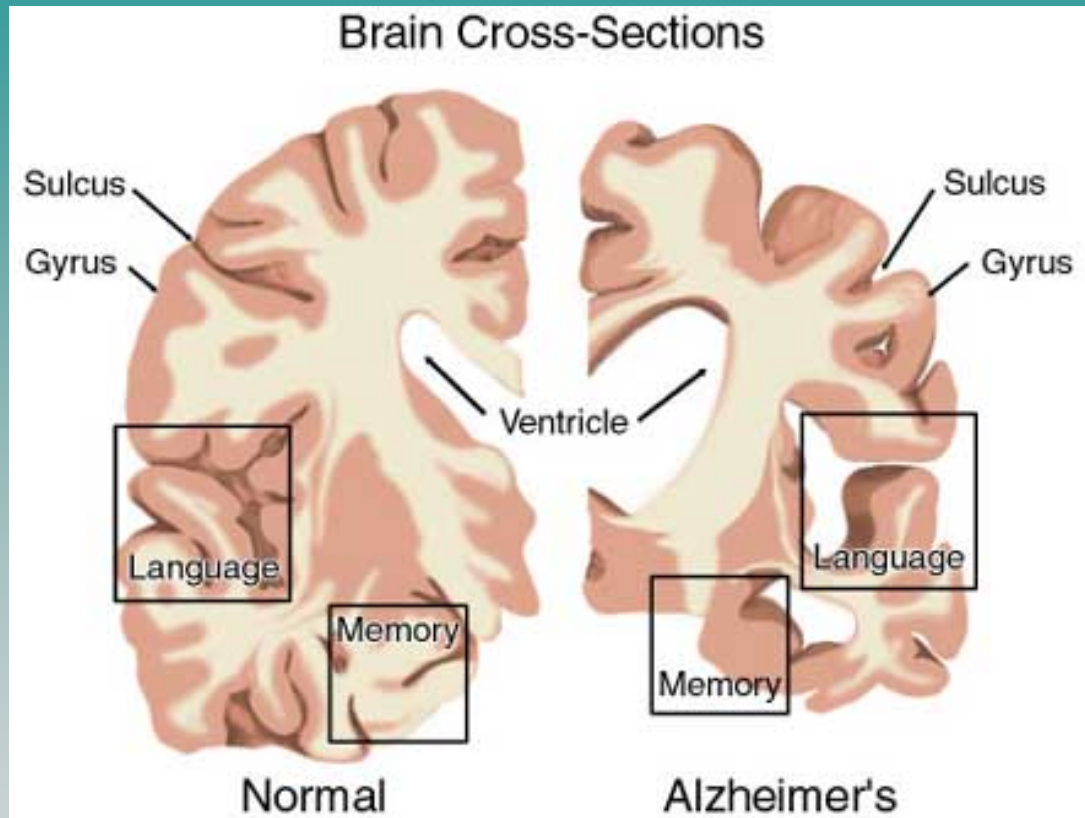
Phone: 813-974-9326; Fax: 813-974-1130

Email: jtan@hsc.usf.edu

概 况

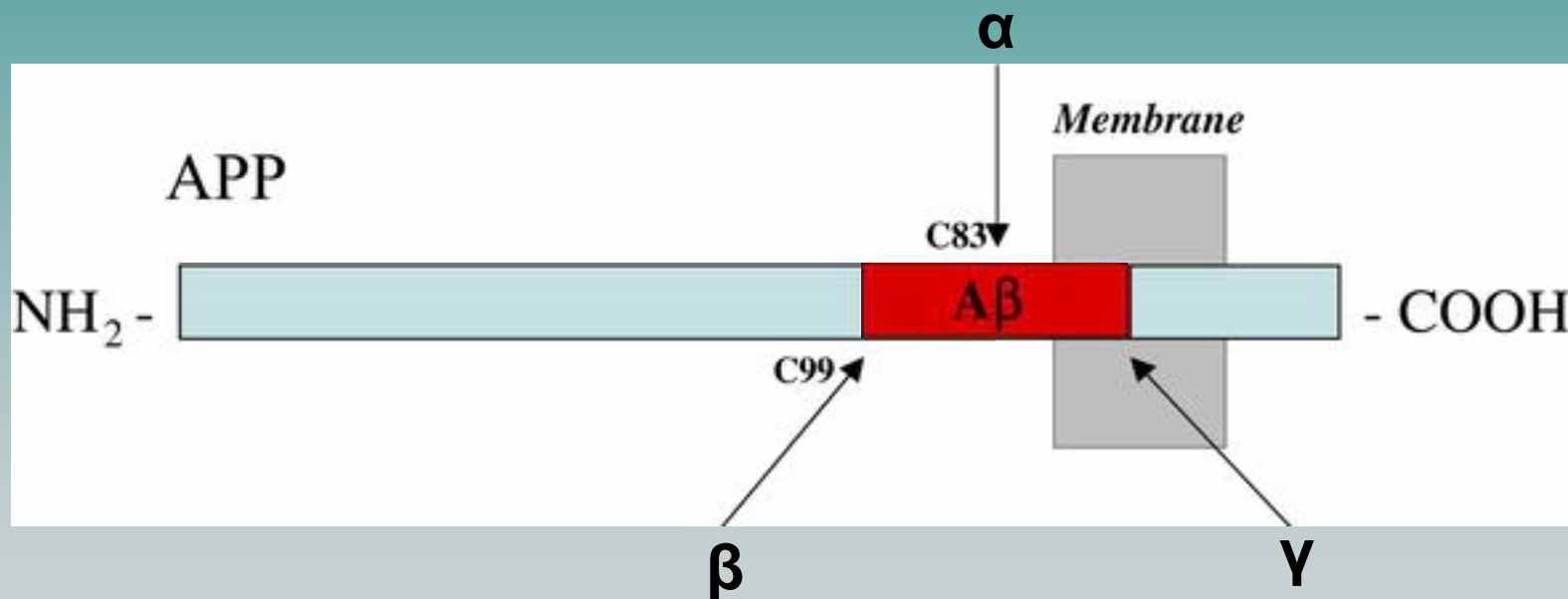
- 背景资料
- 研究系统
- 绿茶来源的儿茶酚
- 结论
- 致谢
- 问题

阿尔茨海默病(AD)

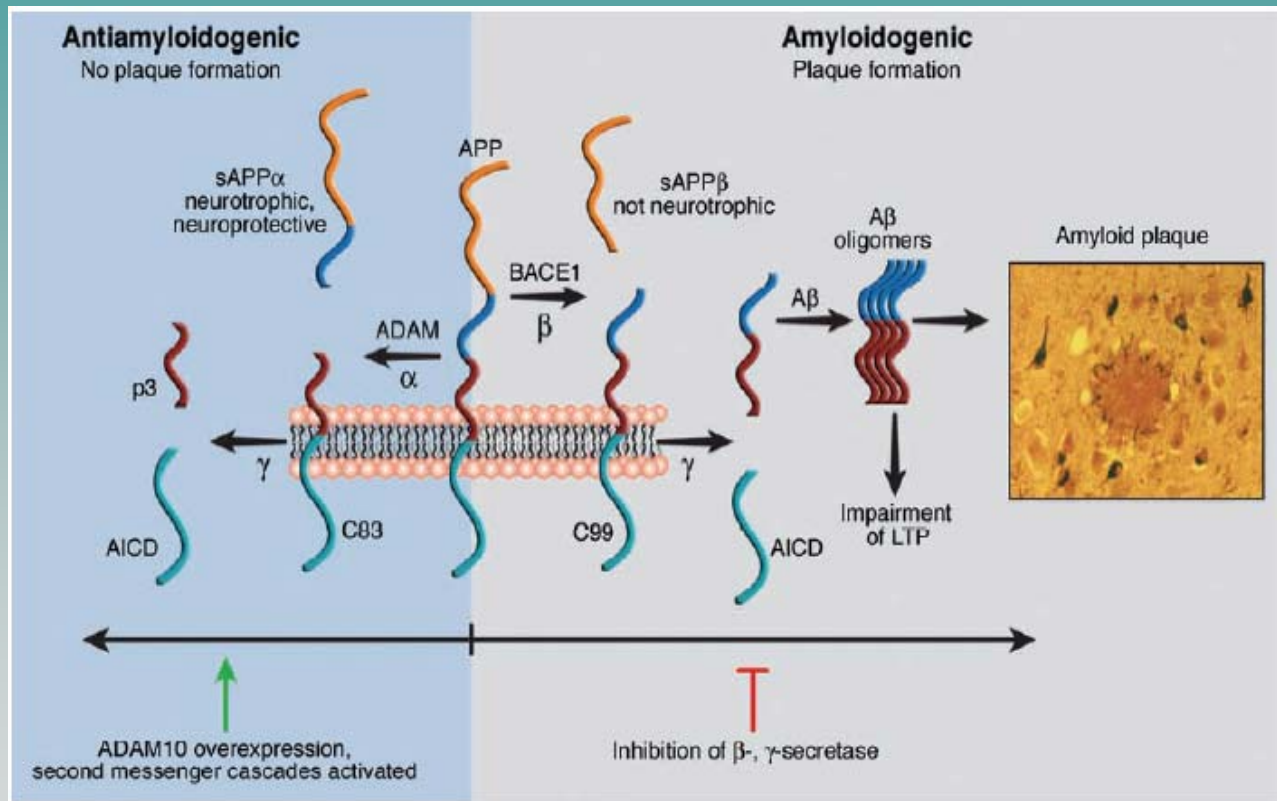


- 神经系统渐进退行性病变；
- 大脑A β 淀粉斑(β -amyloid)沉积和tau纤维缠结(NFTs)为主要病理特点；
- 无特效治疗。

淀粉样先驱蛋白 (APP) 的代谢

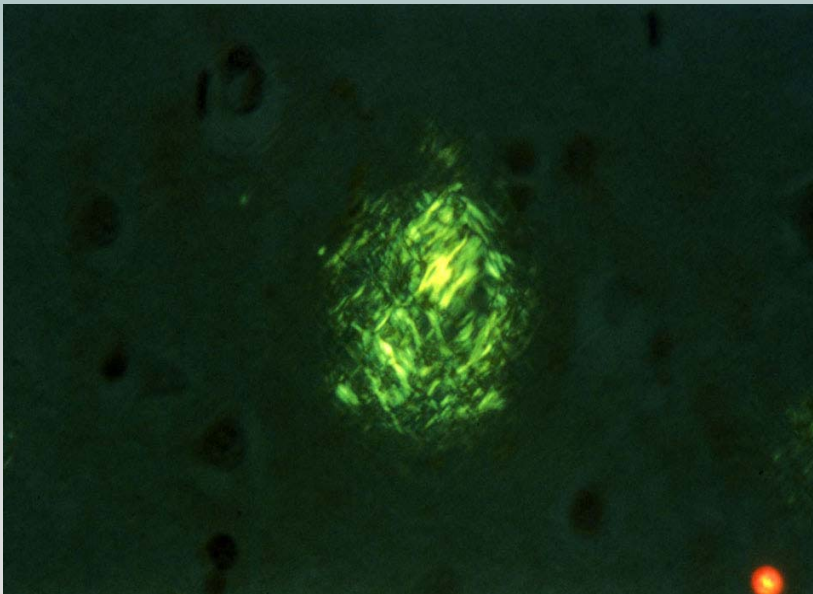
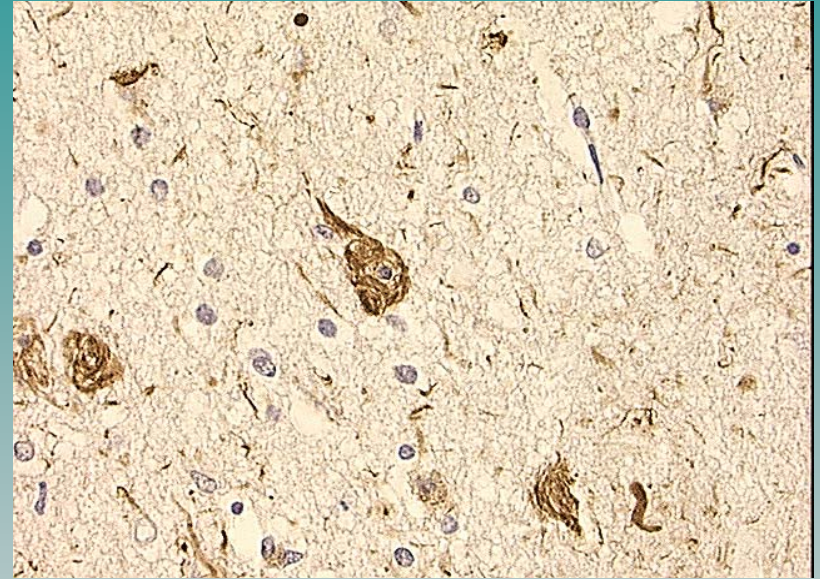
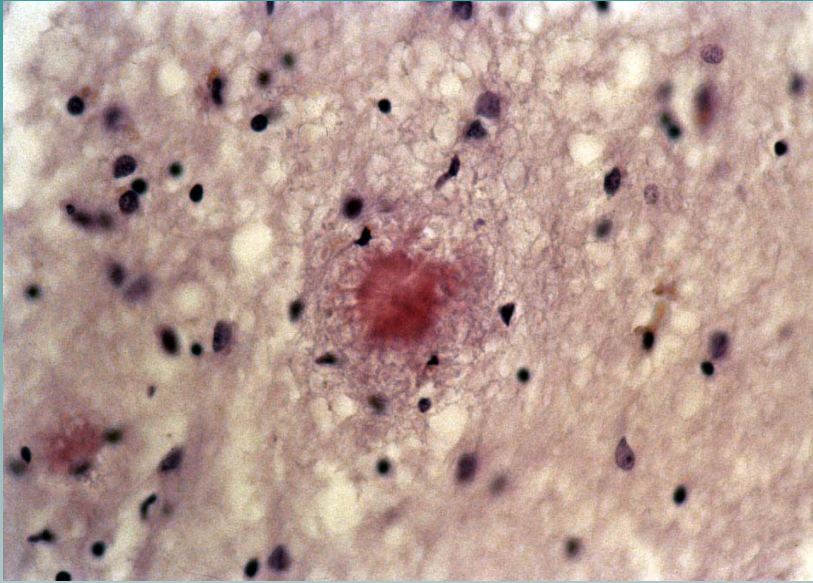


β -Amyloid 产生机制



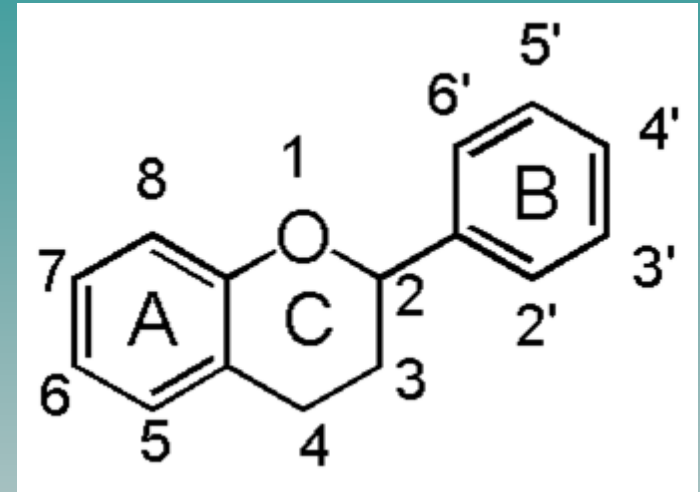
Licenthaler and Haas, *J. Clin. Invest.* 2004.

AD 病理变化



黄酮类化合物

- 一系列植物二级代谢产物；
- 广泛存在植物当中，有多重功能；
- 在特殊植物中储量尤为丰富：
茶、蔬菜和水果；
- 较低的毒性；
- 天然生物修饰；
- 具有抗氧化、抗癌变和抗感染活性。



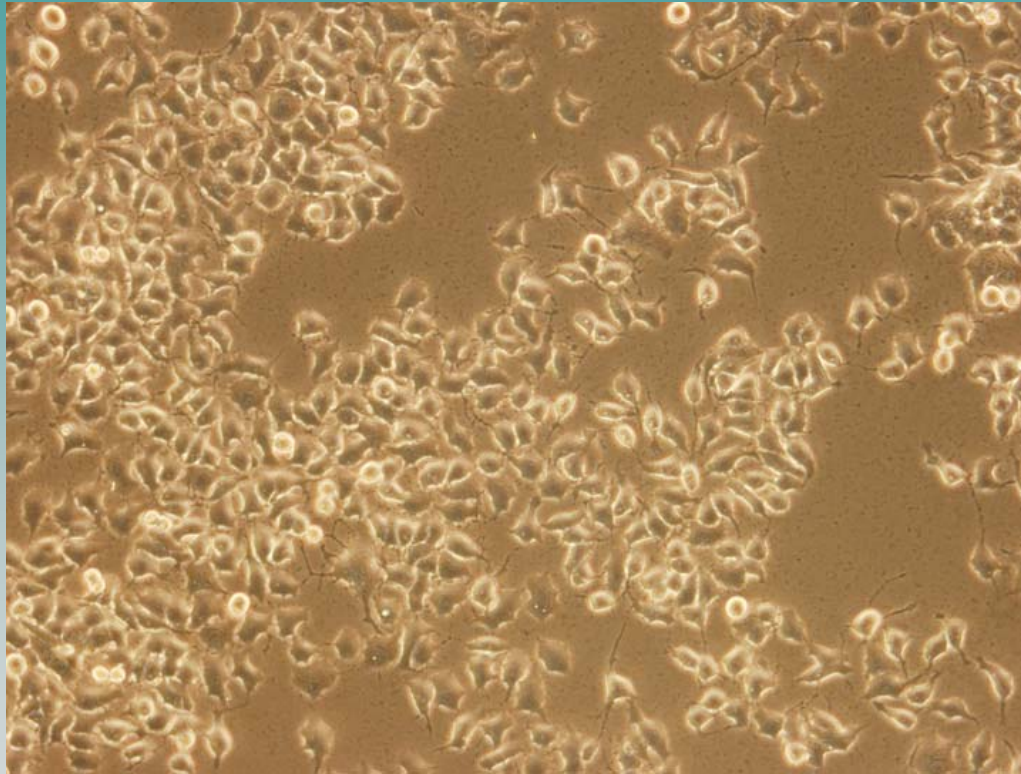
黄酮化合物和AD流行病学研究

- **三城市退伍人员调查**：来自于法国三个城市(波尔多、第戎、蒙彼利埃)的、年龄超过65岁的、于1999-2000年登记的、无痴呆的 8,085 受试者，每年跟踪调查，结果表明食用水果、蔬菜的量与痴呆的发病率呈负相关；
- **Kame 计划**：华盛顿市，从1992-1994年开始跟踪调查 1,836 美籍日本无痴呆受试者至2001年，每周饮用果汁三次以上的，其老年痴呆的发病率降低了76%；
- **标准研究**： 1,640 无痴呆症状受试者，从1990年起，每天四次评价饮食结构至2000年，对年龄、性别和受教育水平等影响因素进行调整分析后表明，高黄酮化合物的摄取量意味着更高水平的认知能力。

黄酮化合物和AD 治疗措施

- 目前，FDA 证明 抑制 AChE 和对抗 NMDA在一定时间内显著延缓疾病进程；
- 分泌酶抑制剂和调解剂(α , β , γ)；
- 重金属螯合剂和抗氧化剂；
- β - 片层阻滞剂 /聚合物抑制剂；
- 免疫治疗/疫苗

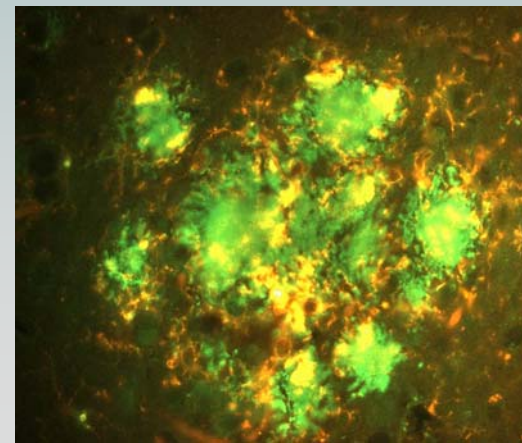
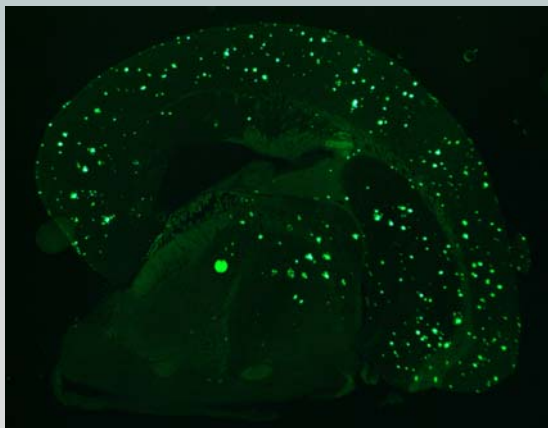
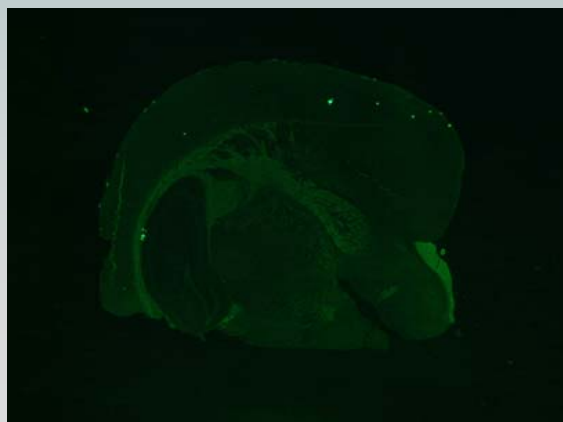
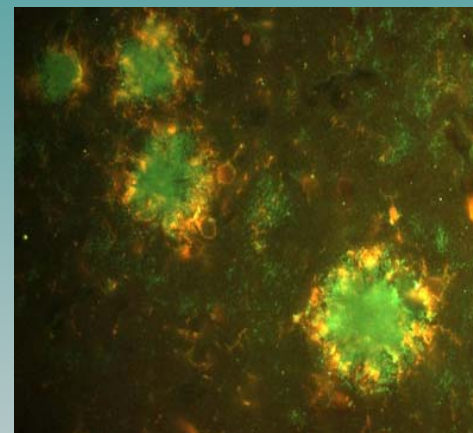
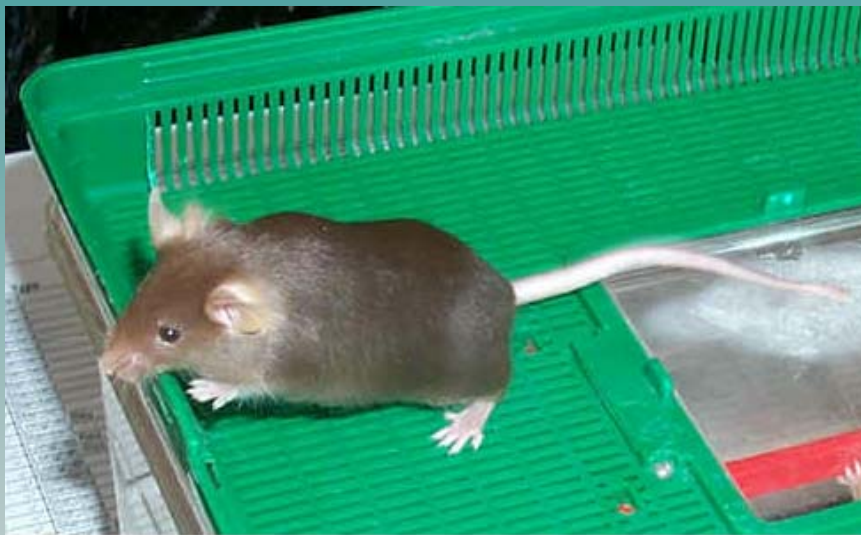
“瑞典” APP₆₉₅ 神经母细胞瘤细胞 (SweAPP N2a)



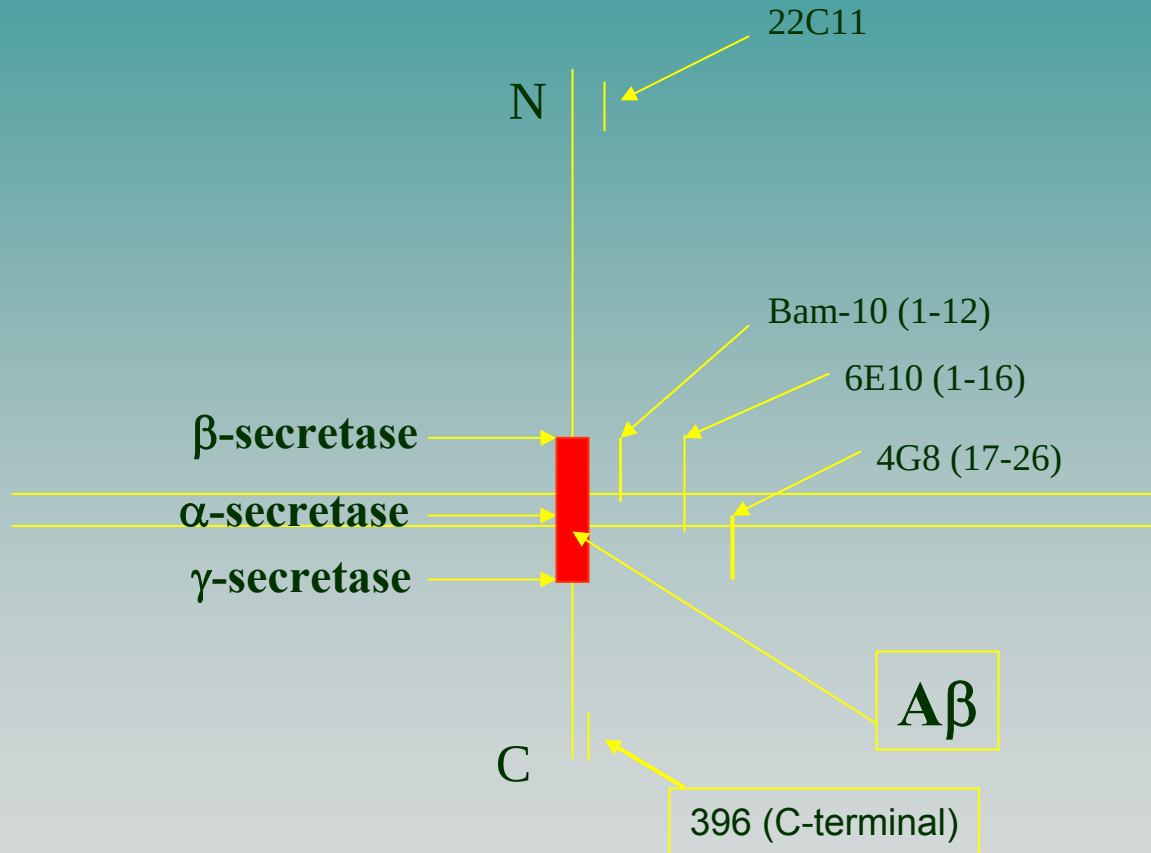
- AD 体外研究模型；
- 神经源细胞，分泌APP；

“瑞典” APP₆₉₅ 转基因小鼠 (Tg APP_{sw})

- AD 体内研究模型；
- 大脑产生类似人脑一样的病理改变；
- 具有认知缺陷。



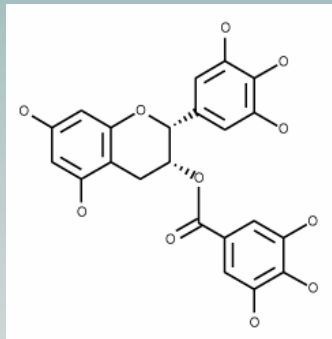
APP



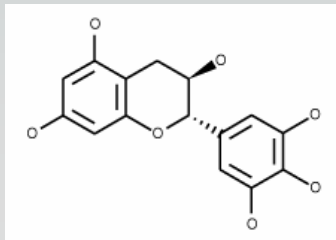
源自绿茶的黄酮化合物



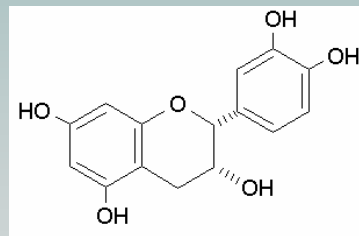
(-)-Epigallocatechin gallate (EGCG)



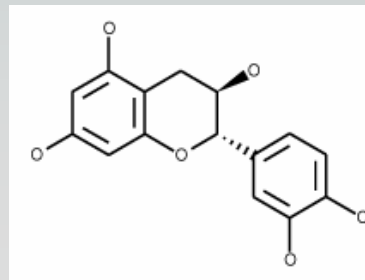
(-)-Gallocatechin (GC)



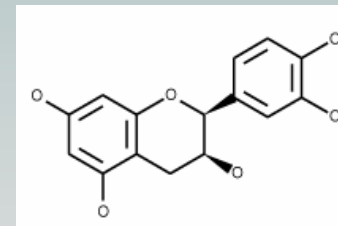
(-)-Epicatechin (-) (EC)



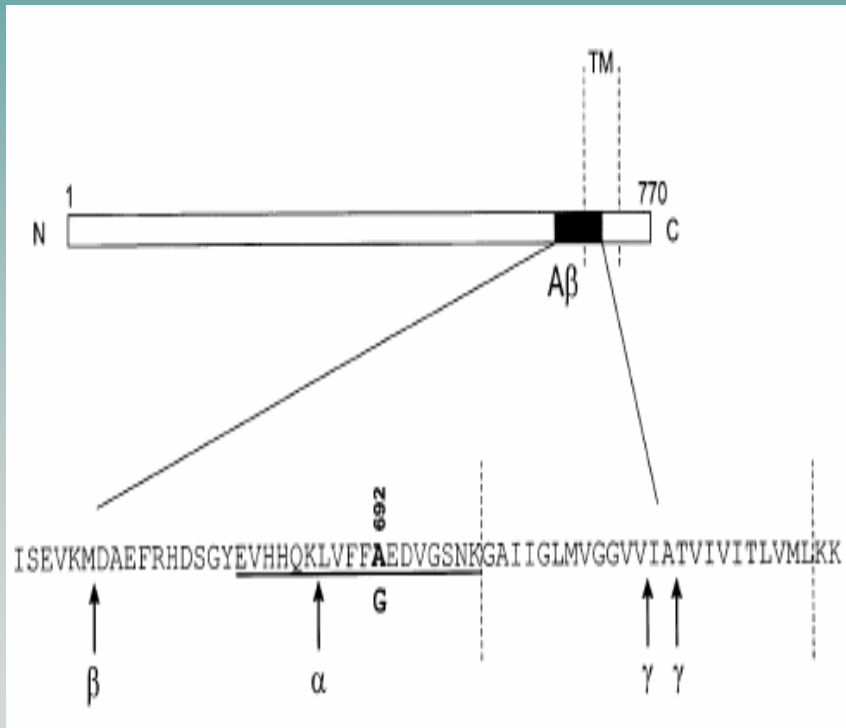
(-)-Catechin



(+)-Epicatechin (+) (EC)



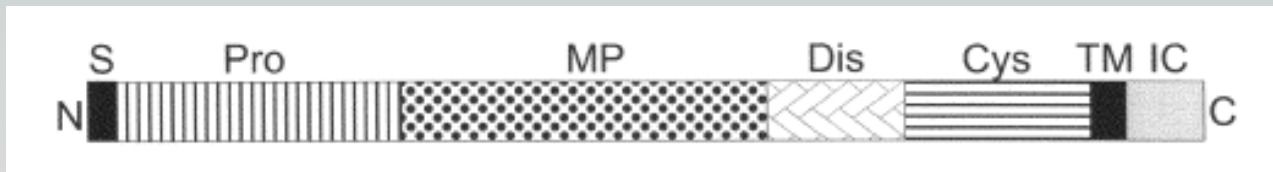
ADAMs为假定的 α -分泌酶

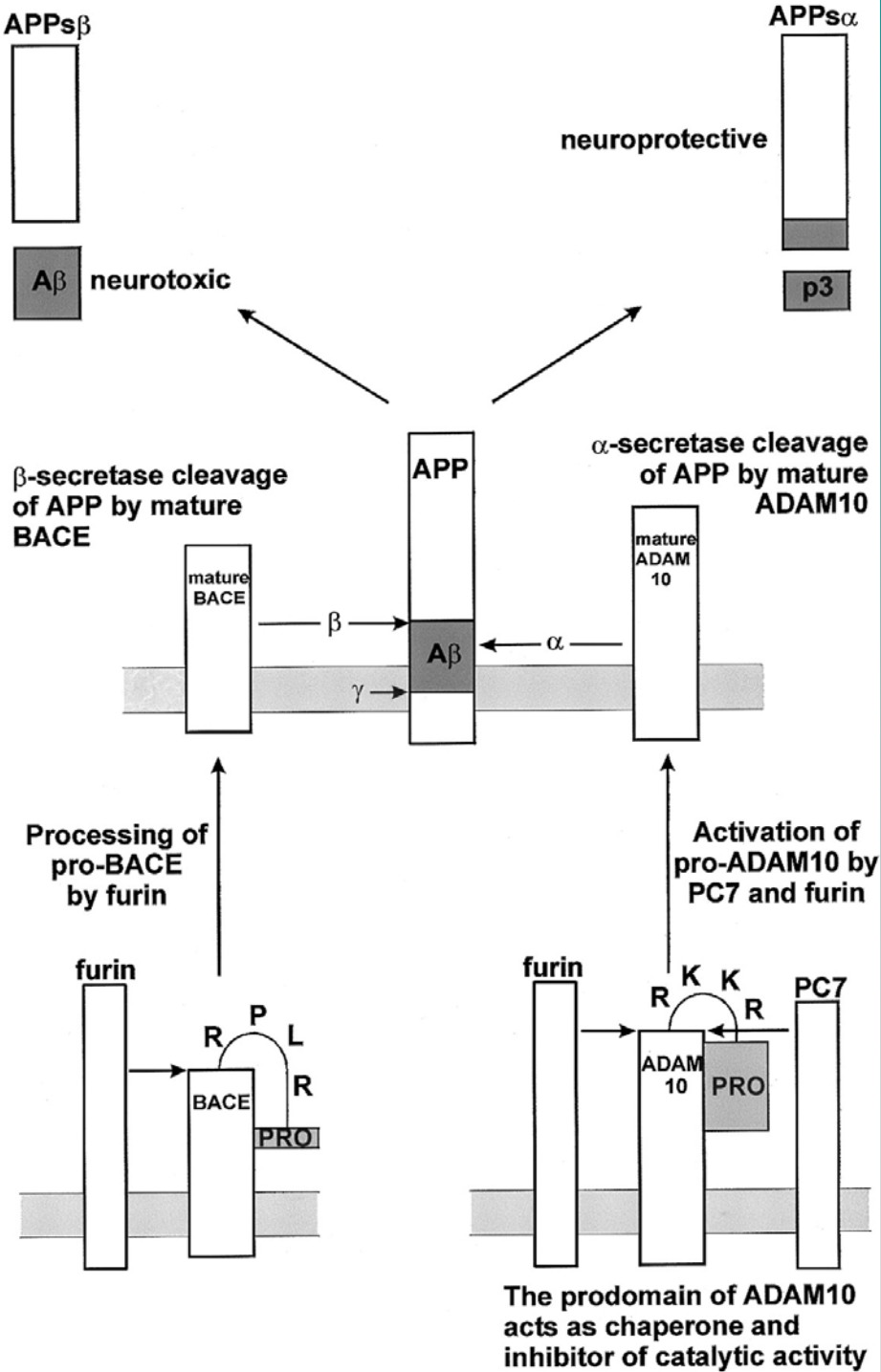


- 一种解聚素和金属蛋白酶；
- ADAMs蛋白水解作用伴随着蛋白丙硫异烟胺释放；
- ADAMs 9, 10 (Kuzbanian), 和 17 (TACE) 参与APP蛋白水解。

ADAM10的成熟

- 前蛋白转换酶将未成熟ADAM10转变成成熟形式，需要其激活状态，并参与 α -分泌酶对APP的裂解；
- 在 α -分泌酶影响APP代谢活性位点有两种理论：
 1. 细胞膜结构
 2. Trans-Golgi网状系统

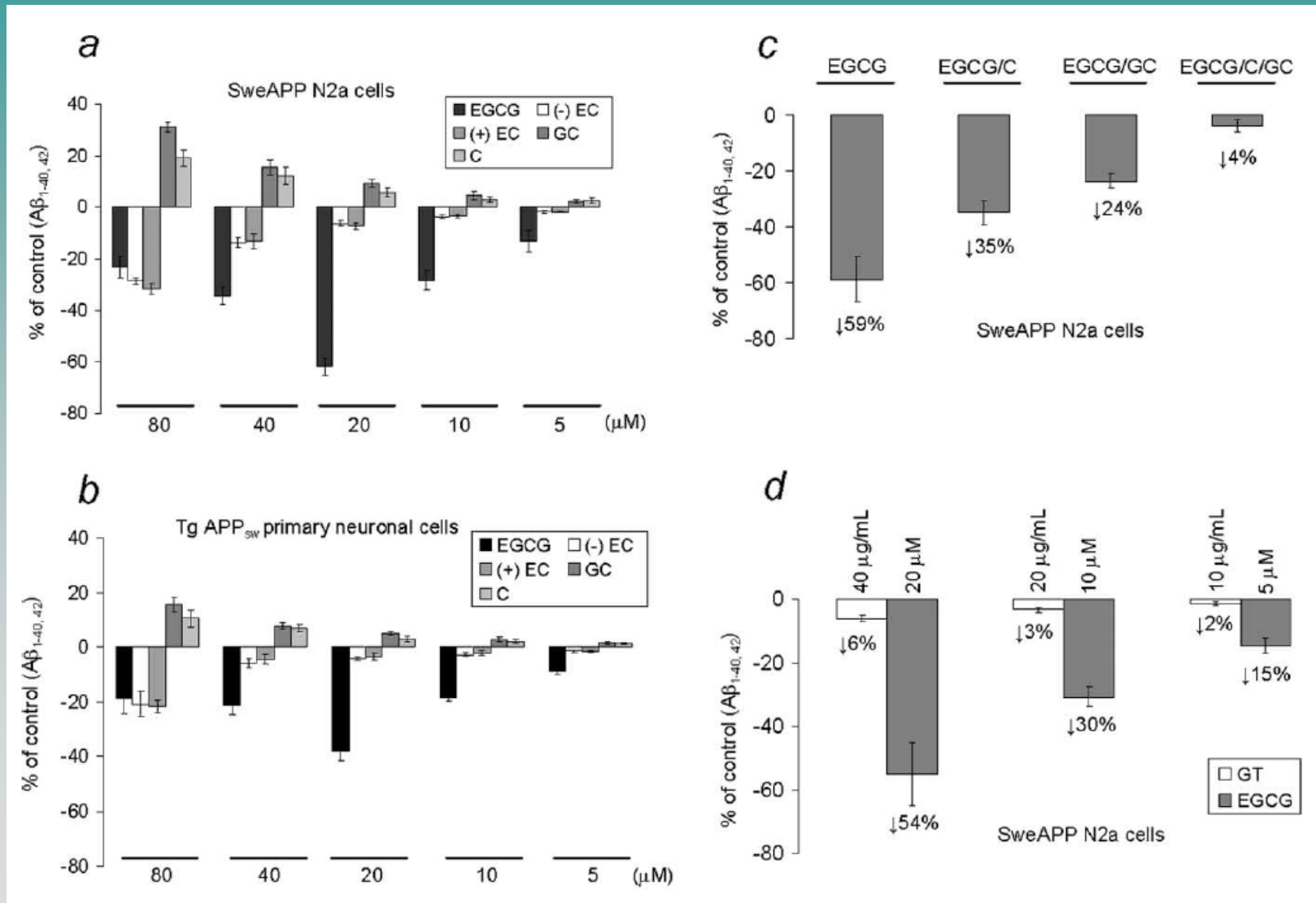




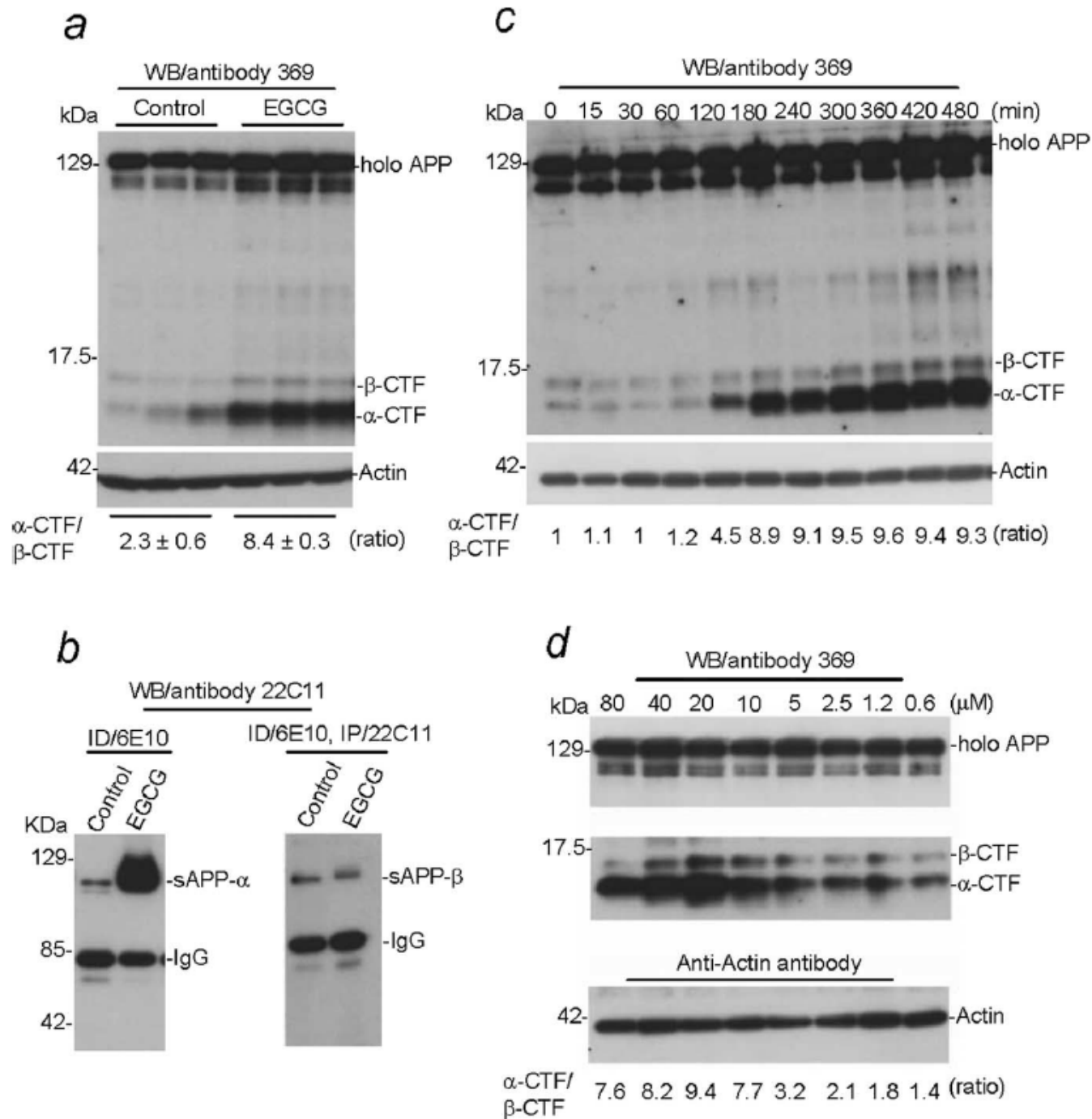
回顾ADAM10

- 细胞膜和跨膜高尔基体对 α -分泌酶裂解影响程度仍不清楚；
- 通过PKC刺激 α -分泌酶提高TACE/ADAM10活性；
- 有理由相信，活性调节位点在同一器官，同一位点上。

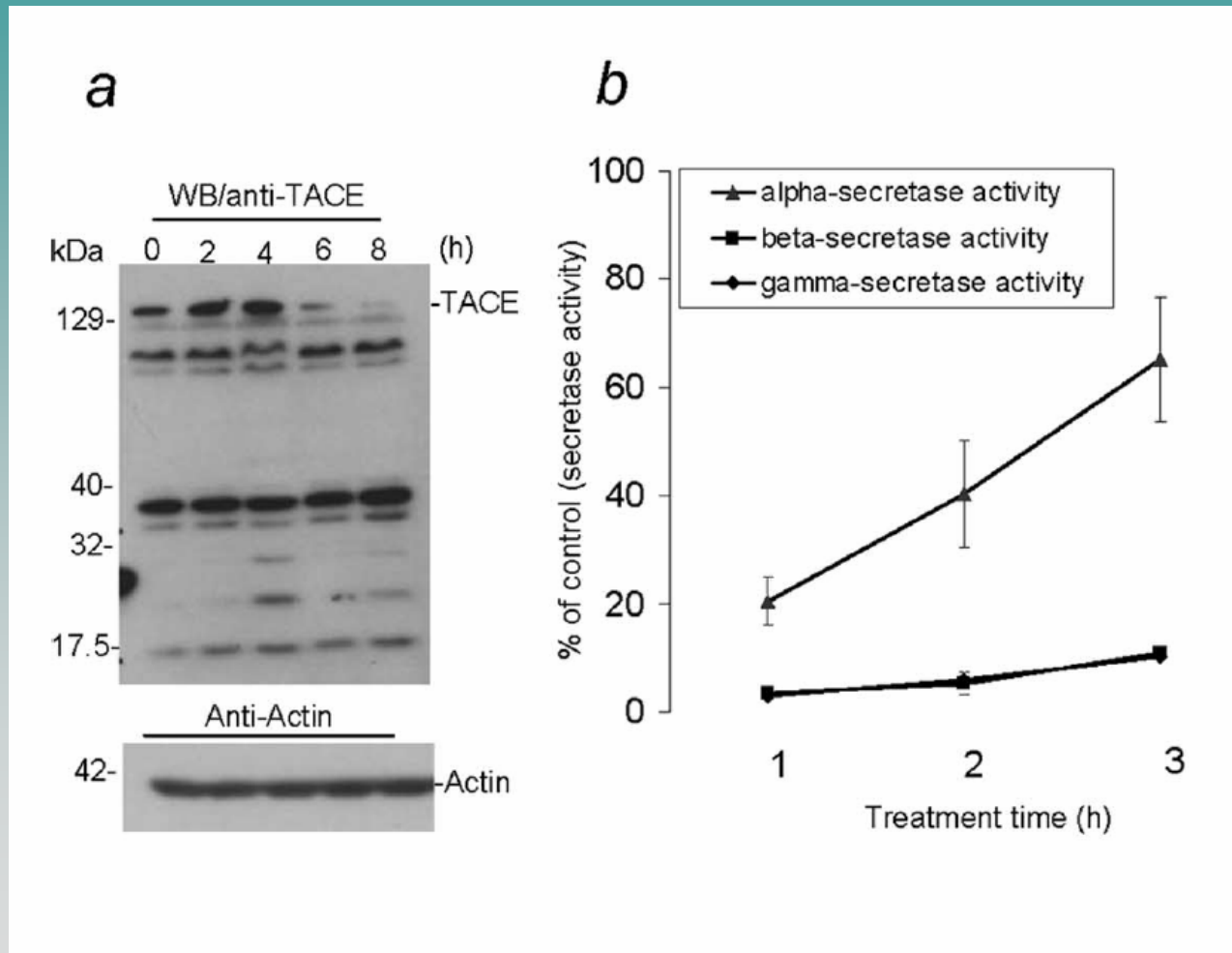
在体外，EGCG 抑制神经细胞分泌A β



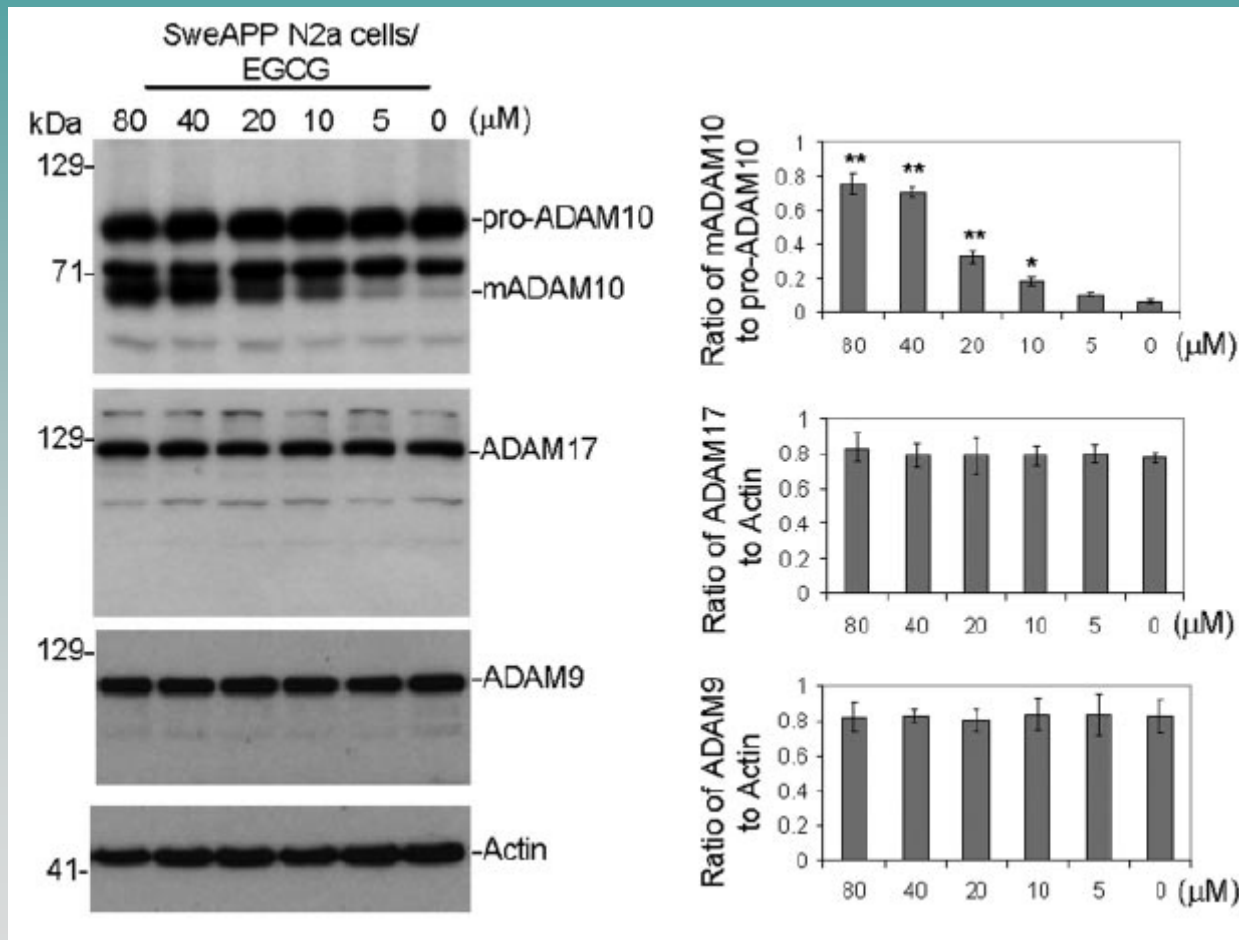
在体外， EGCG 可以调 解APP 代谢



在体外，EGCG 可以提高 α 分泌酶活性

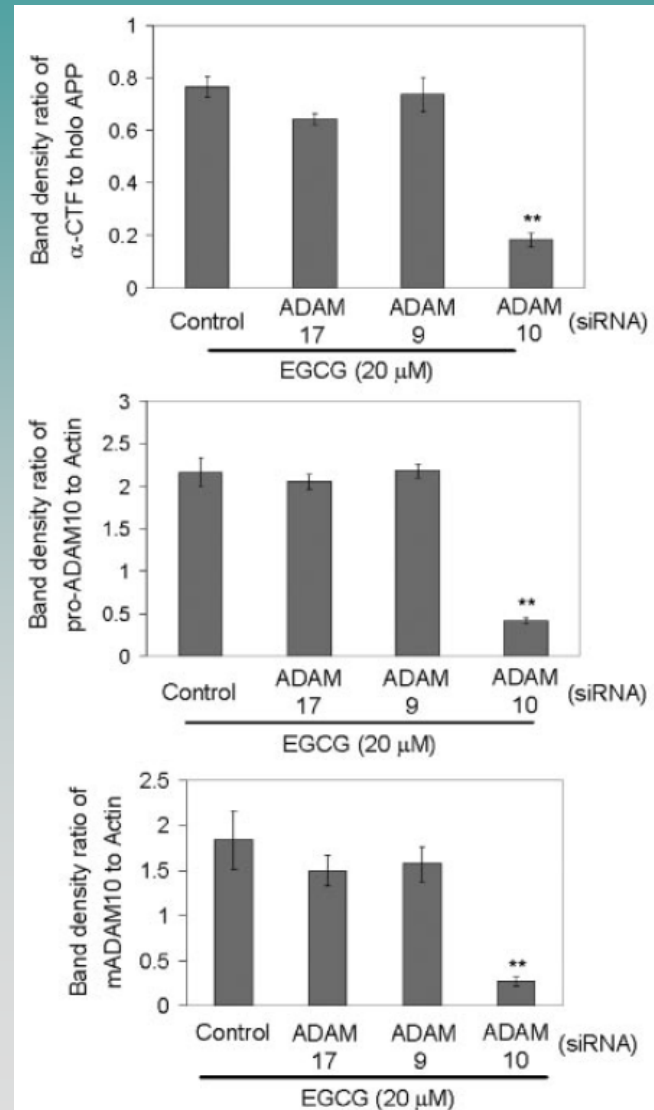
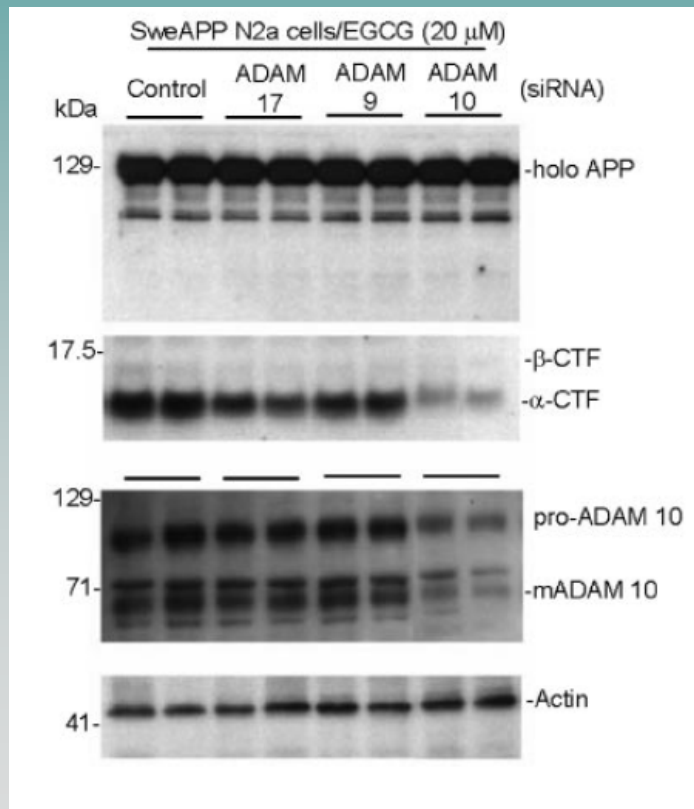


在SweAPP N2a细胞模型上 EGCG 加强 ADAM10 活性



Obregon et al., *J. Biol. Chem.* 2006.

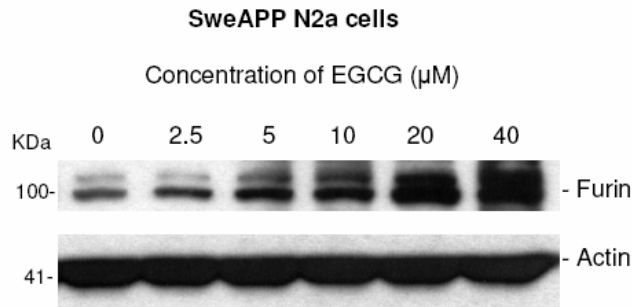
ADAM10 是EGCG 参与APP无淀粉蛋白水解必须的



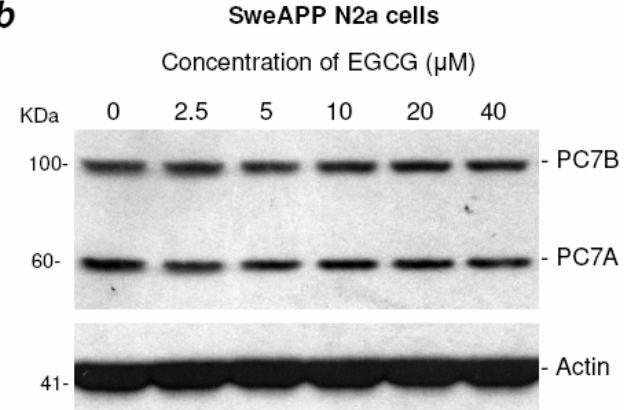
Obregon et al., *J. Biol. Chem.* 2006.

在SweAPP N2a细胞模型上， EGCG 加强 弗林蛋白酶活性

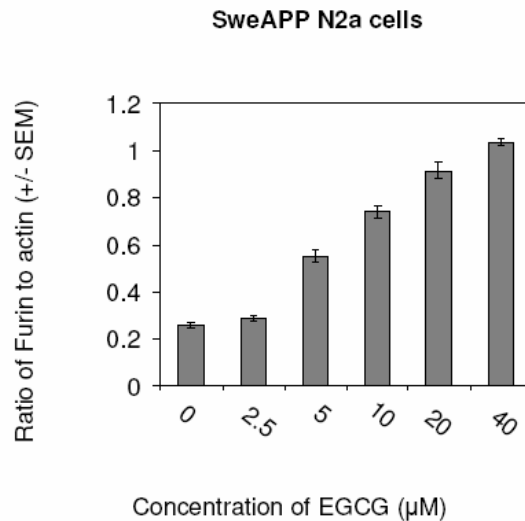
a



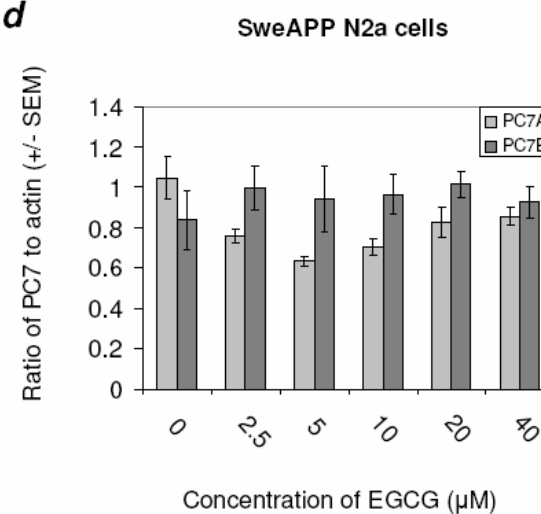
b



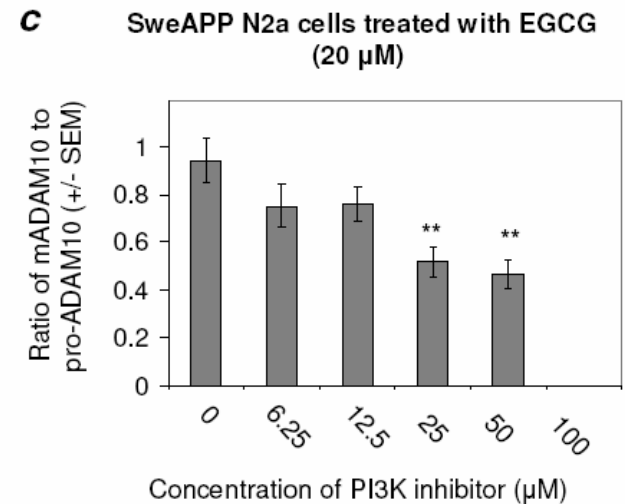
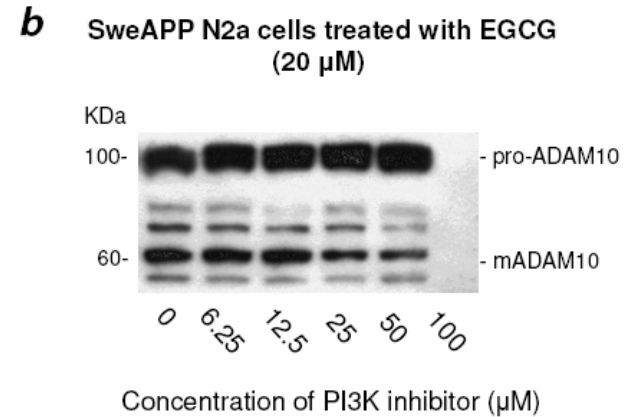
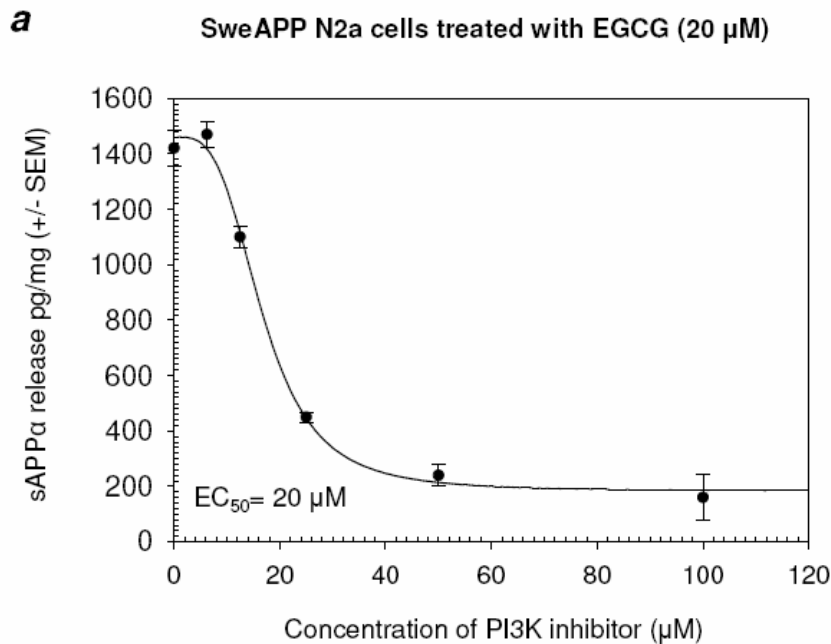
c



d

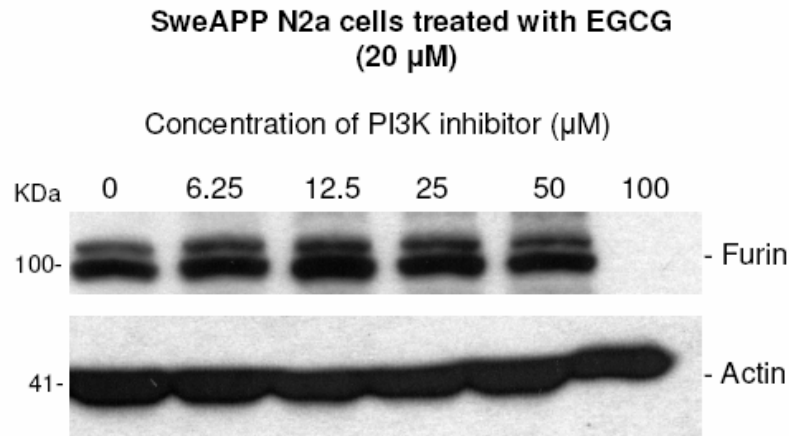


EGCG促进 α 分泌酶活性是通过PI3K 信号通路

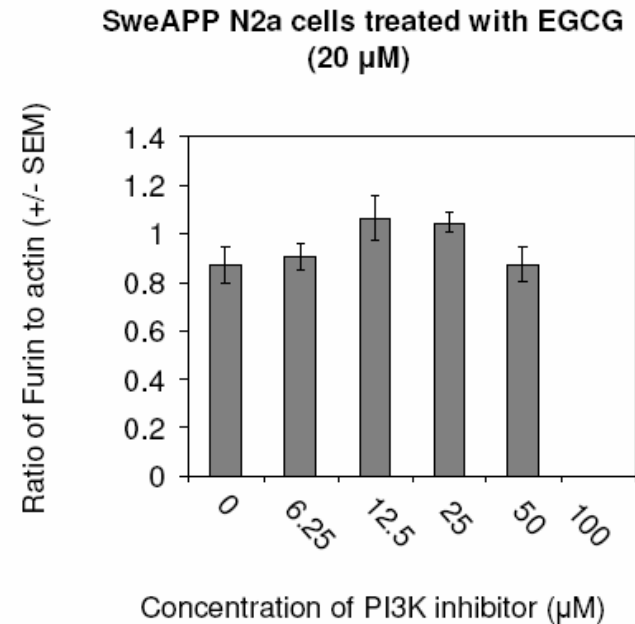


在 SweAPP N2a 细胞模型上，抑制 PI3K信号通路不影响 EGCG对弗林蛋白酶的激活

e

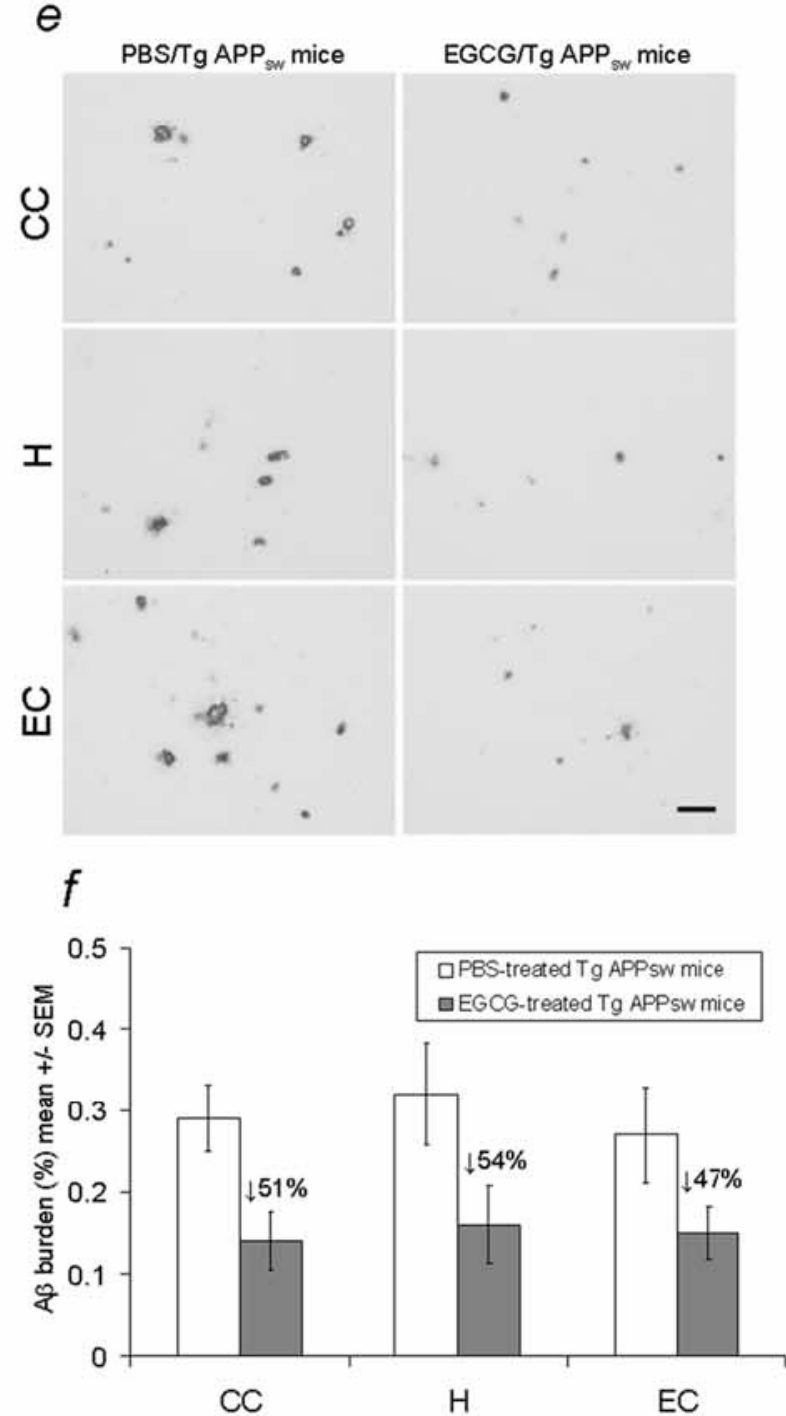


f



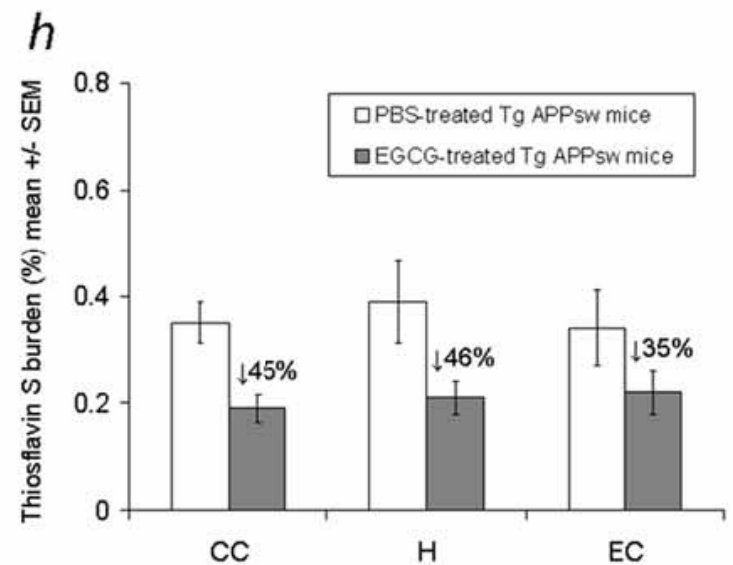
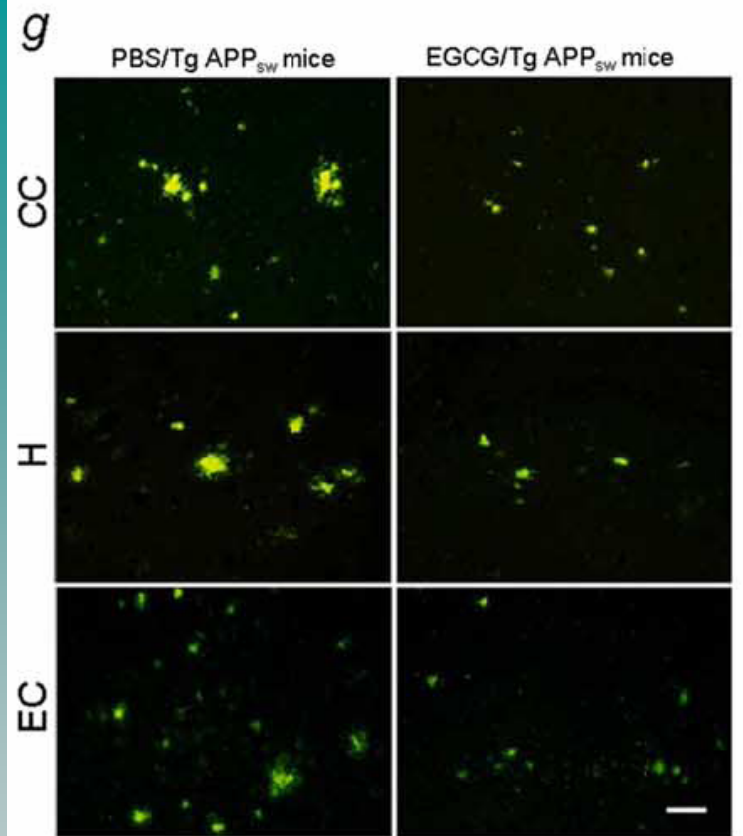
体内，I.P.Tg APP_{sw} 小鼠
EGCG显著减少大脑A β 病理改变

Rezai-zadeh et al., *J. Neurosci.* 2005.

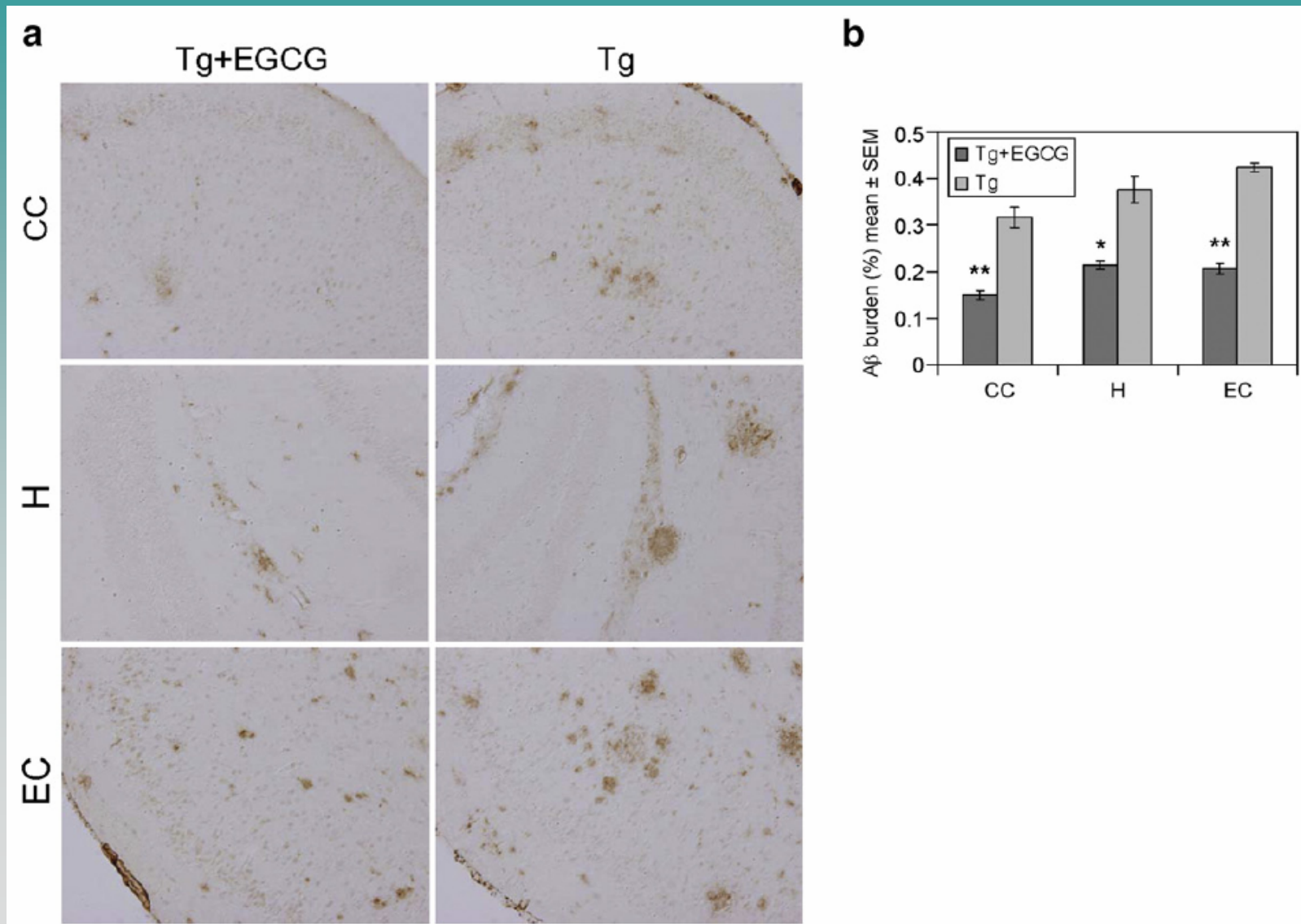


体内，I.P.Tg APP_{sw} 小鼠EGCG 显著减少大脑A β 病理改变

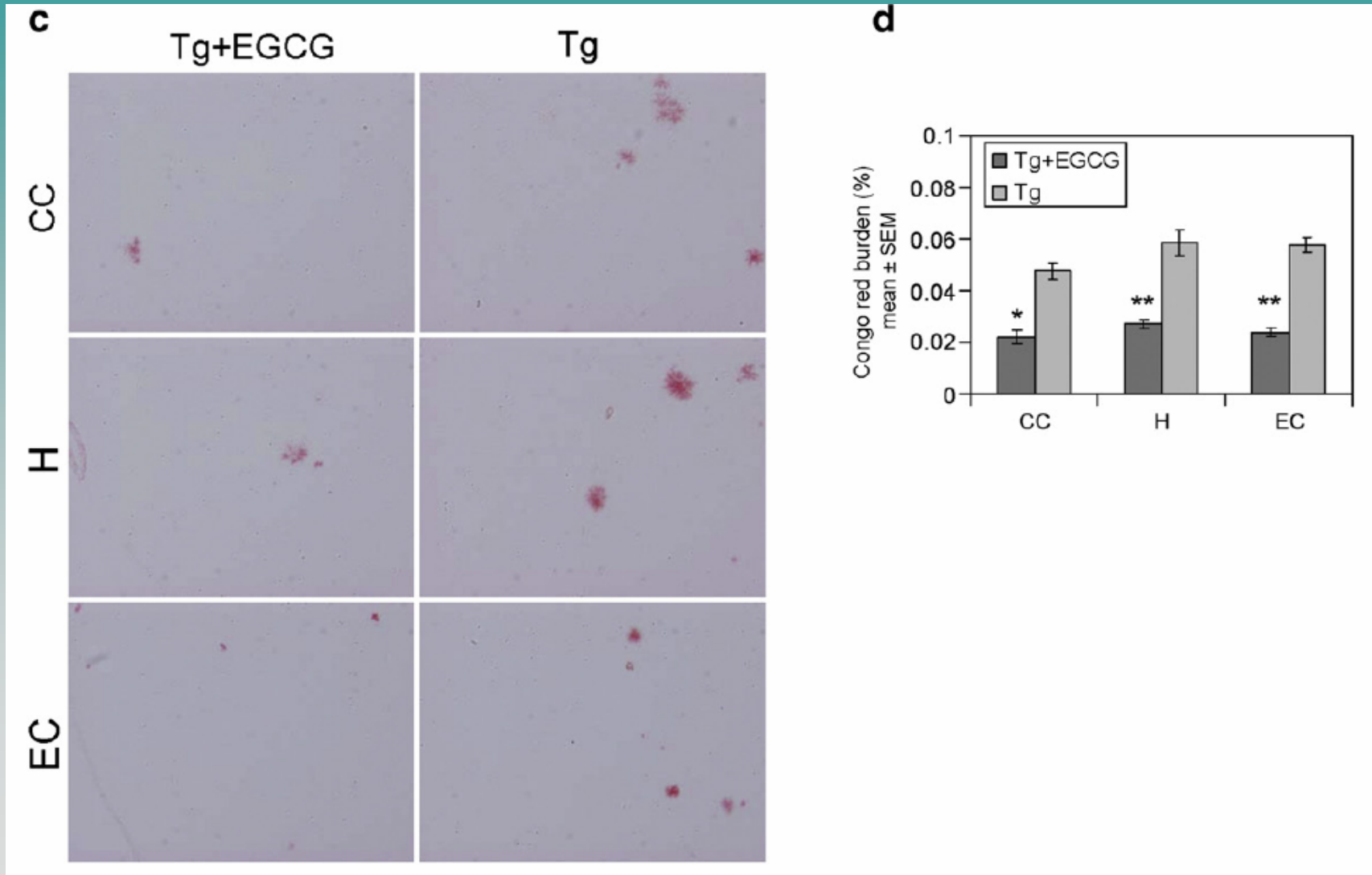
Rezai-zadeh et al., *J. Neurosci.* 2005.



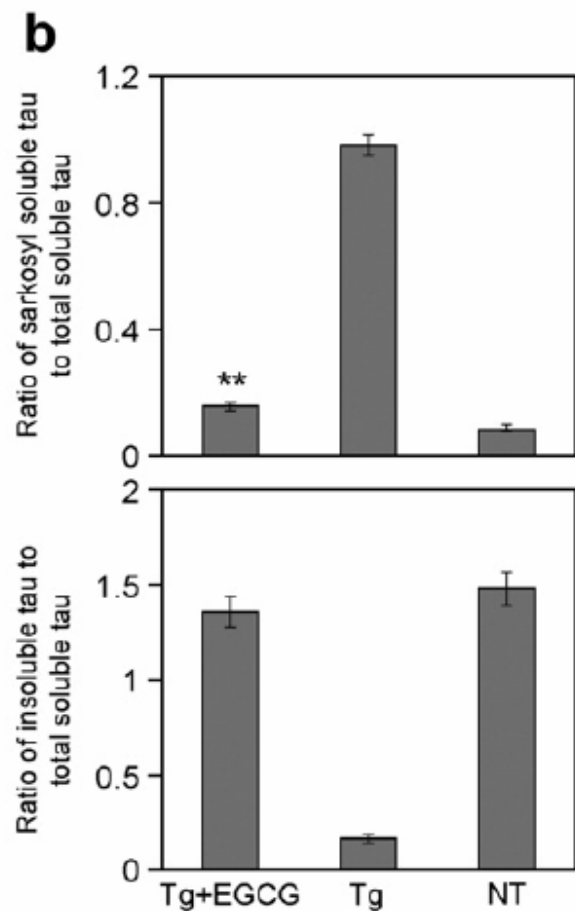
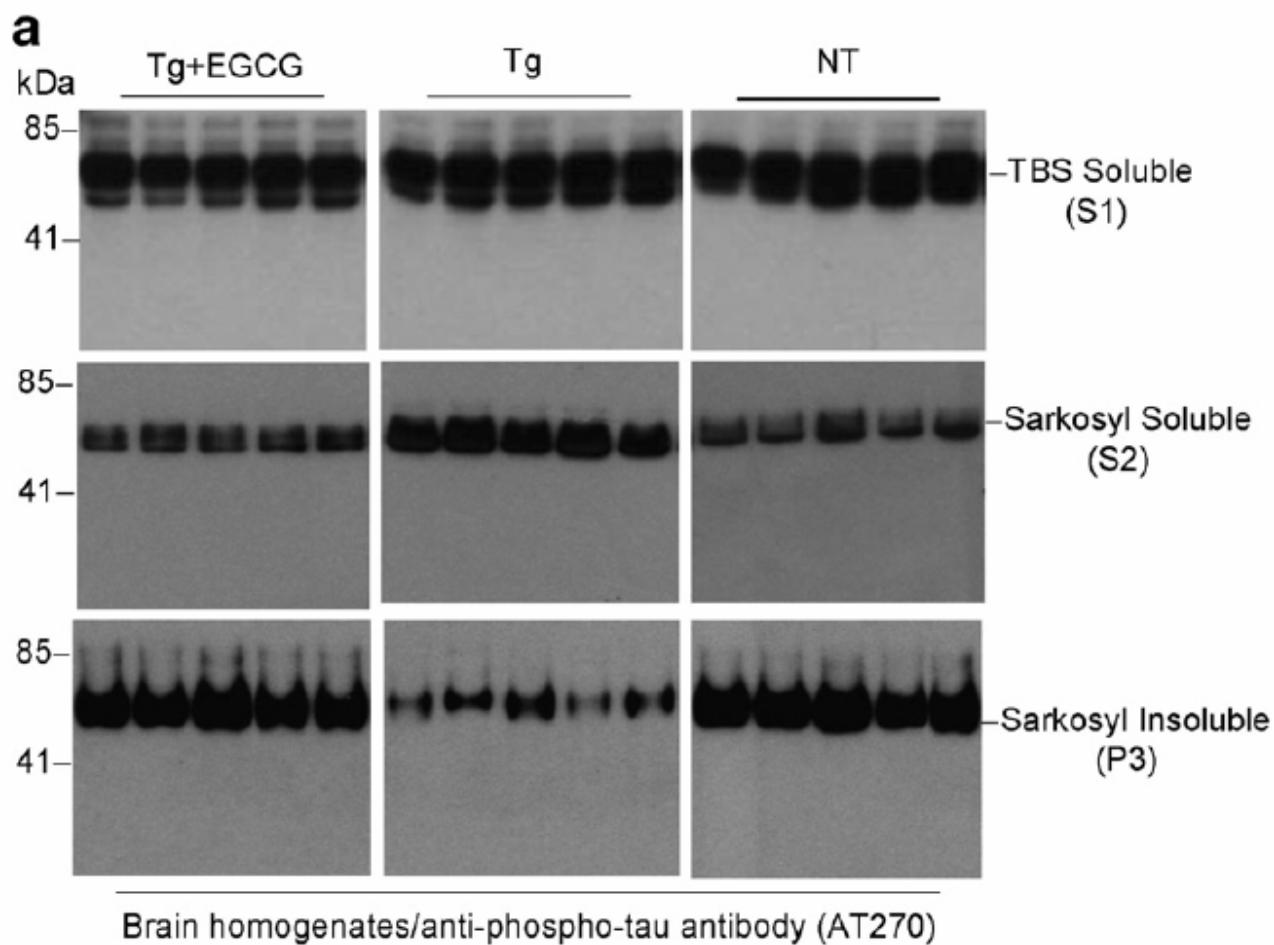
体内, Tg APP_{sw} 小鼠 口服EGCG显著减少大脑A β 病理改变



体内，Tg APP_{sw} 小鼠 口服EGCG显著减少大脑A β 病理改变

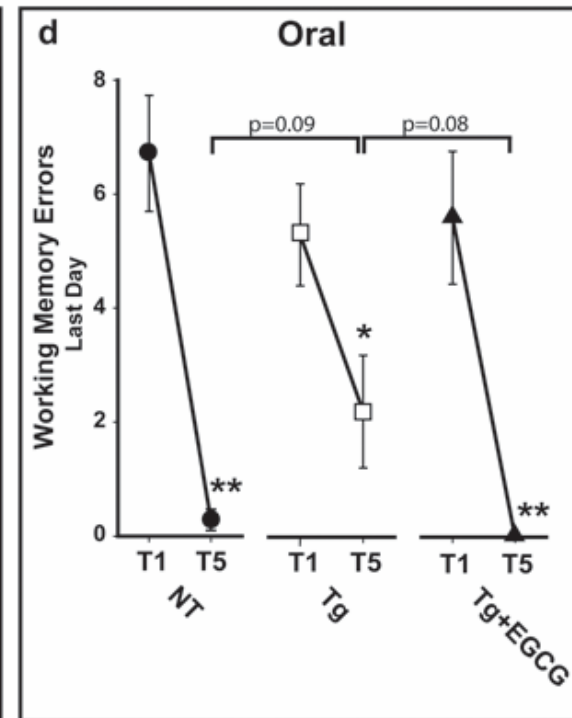
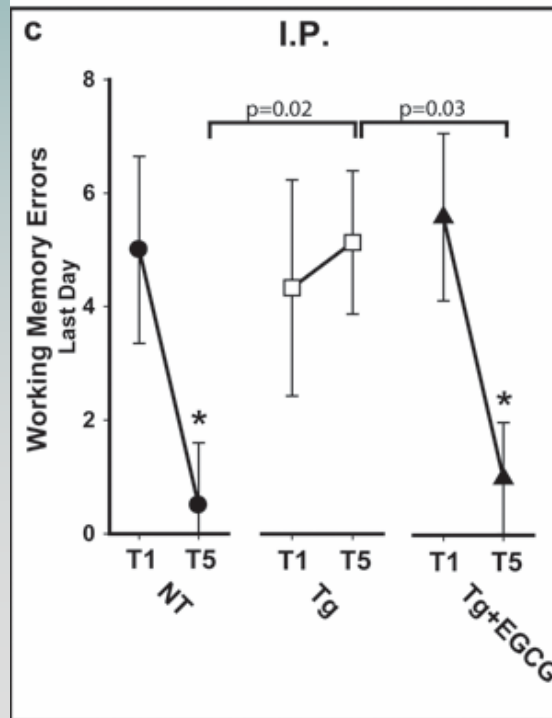
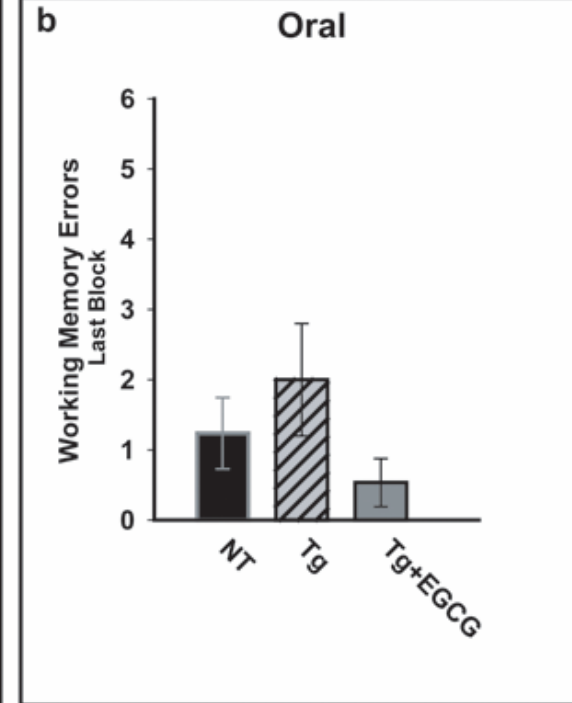
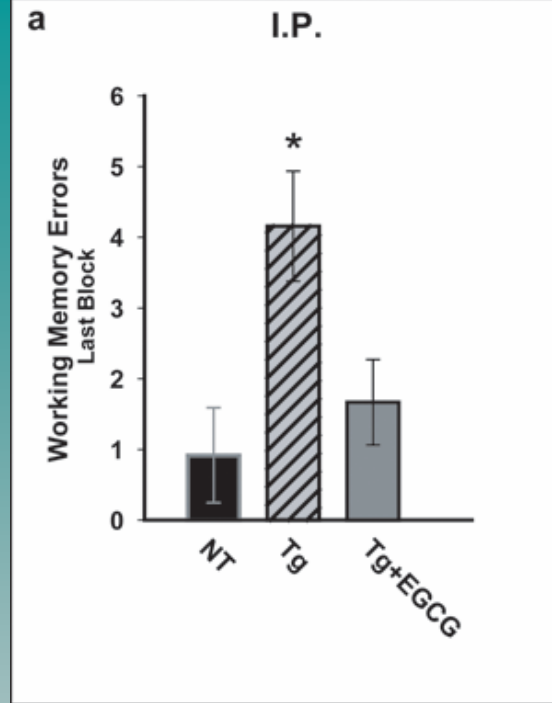


在Tg APP_{sw} 小鼠模型上 EGCG调解tau 高度磷酸化



EGCG改善Tg APP_{sw} 小鼠认知能力

Rezai-zadeh et al., *Brain Res.* 2008.



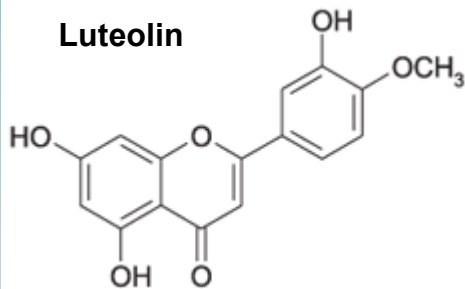
回顾EGCG

- 在APP_{sw} AD小鼠模型上，EGCG减轻A β 病理改变，
调解tau蛋白高度磷酸化,提高认知能力；
- α -分泌酶/ADAM10 为AD潜在的治疗靶点；
- 细胞水平上研究铆钉于PI3K信号通路和弗林蛋白酶；
- 天然 EGCG, 其对抗老年痴呆功能机制多样。

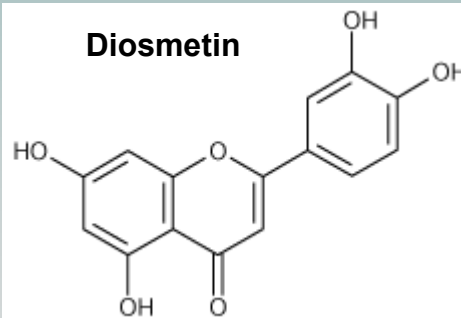
5,7-二羟基黄酮



Luteolin



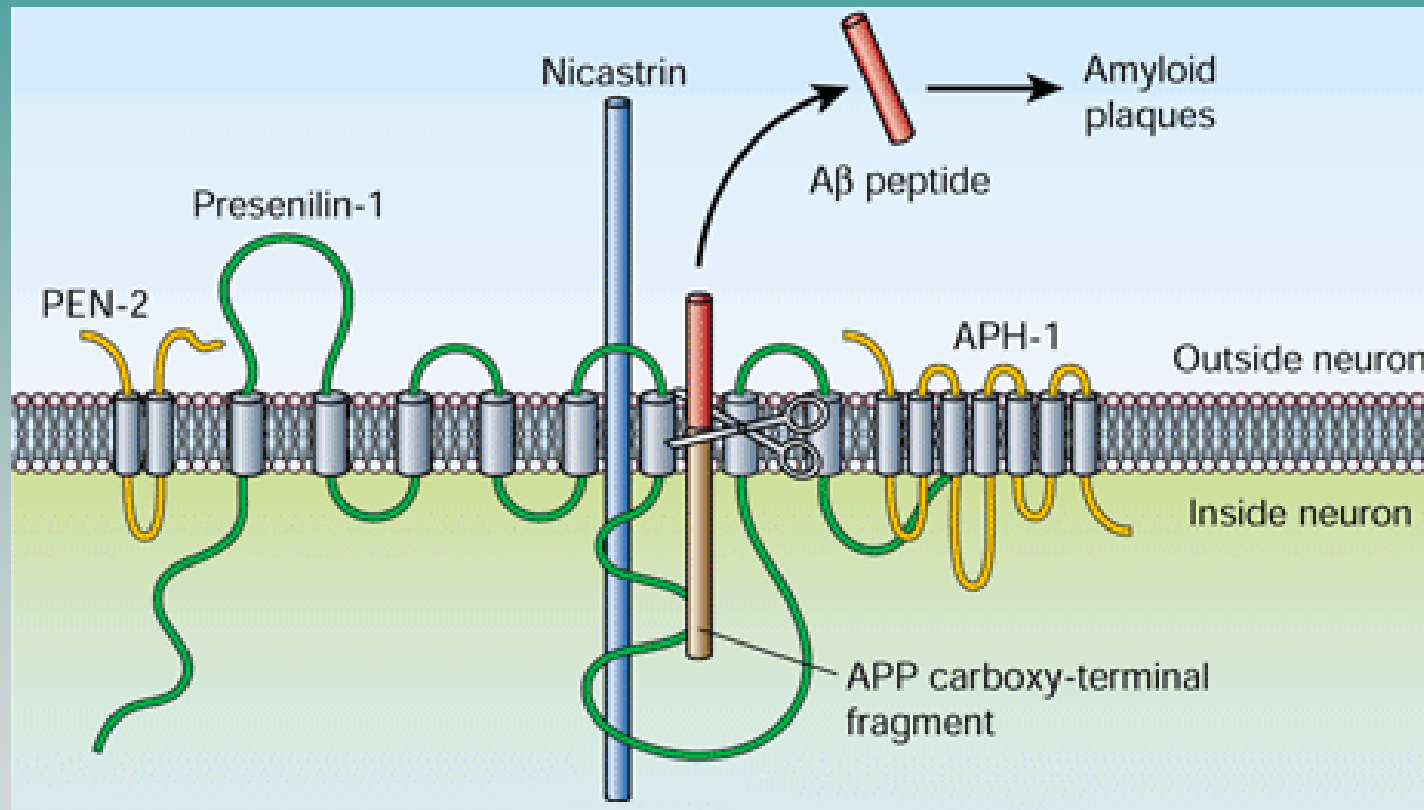
Diosmetin



Diosmin

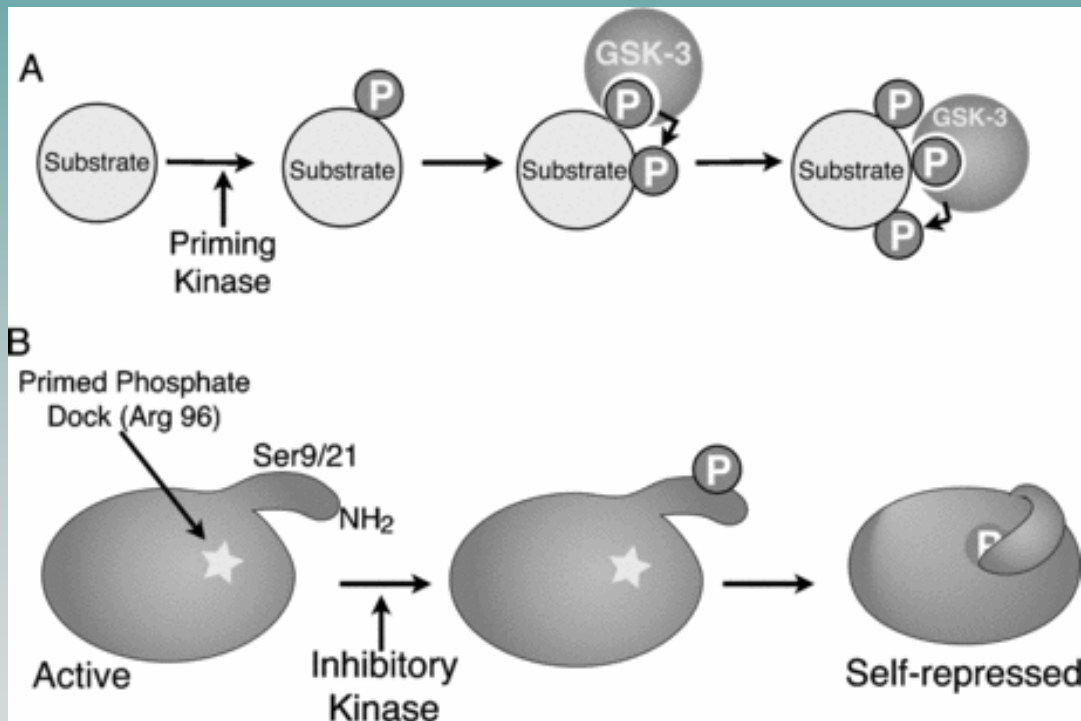


γ -分泌酶复合体



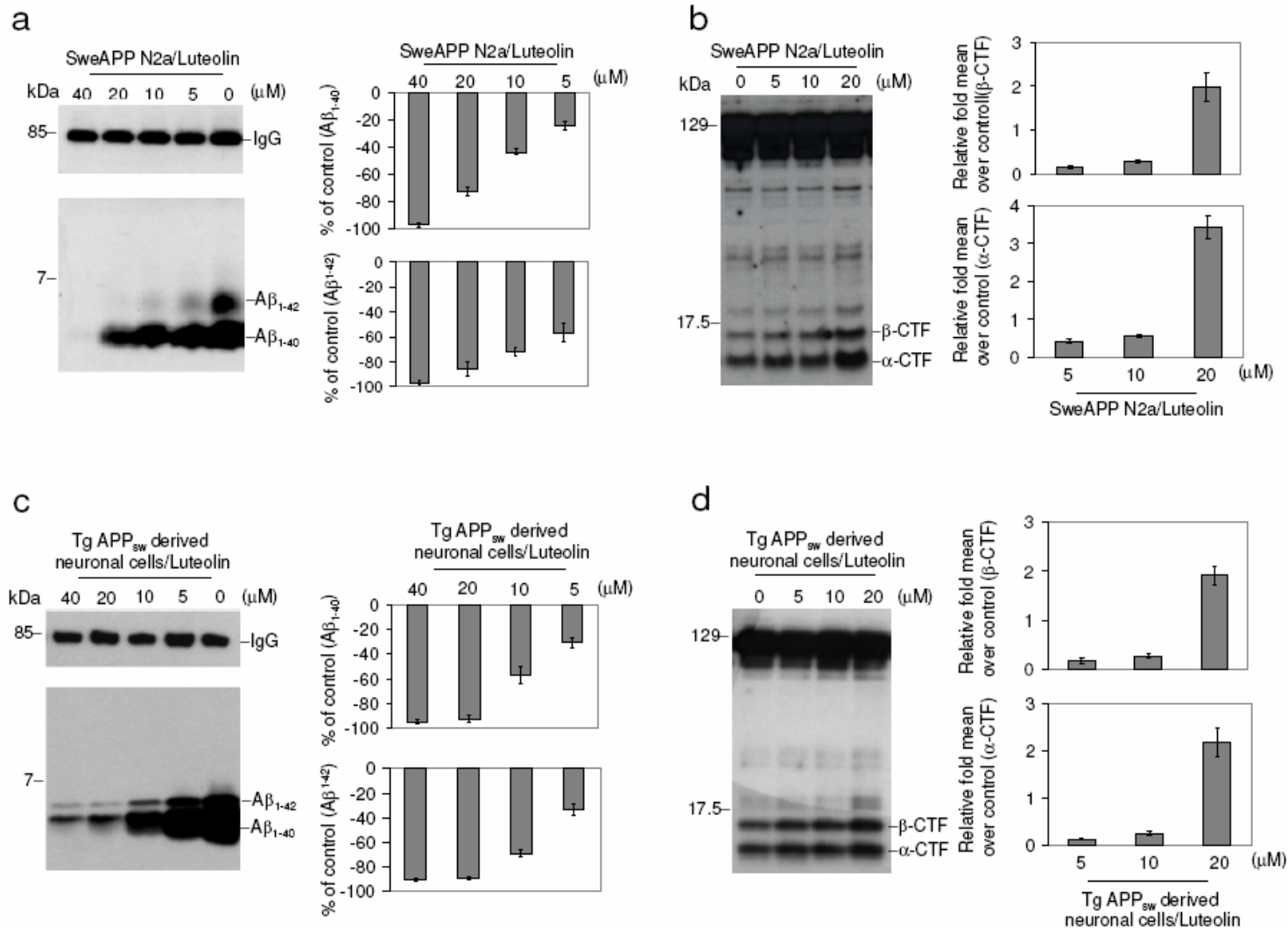
De Strooper and Woodgett, *Nature*. 2003.

糖原合酶激酶-3 (GSK-3)

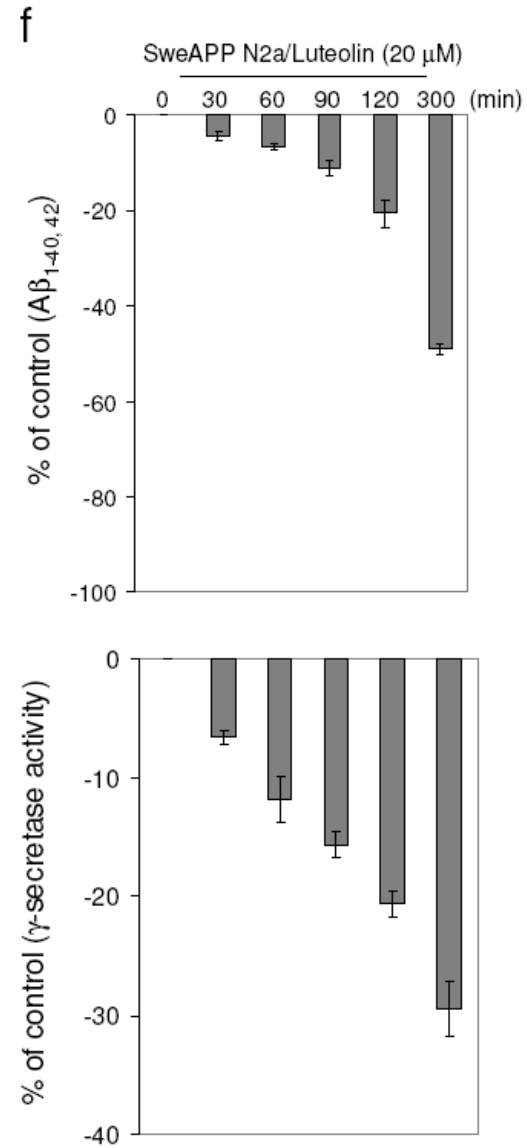
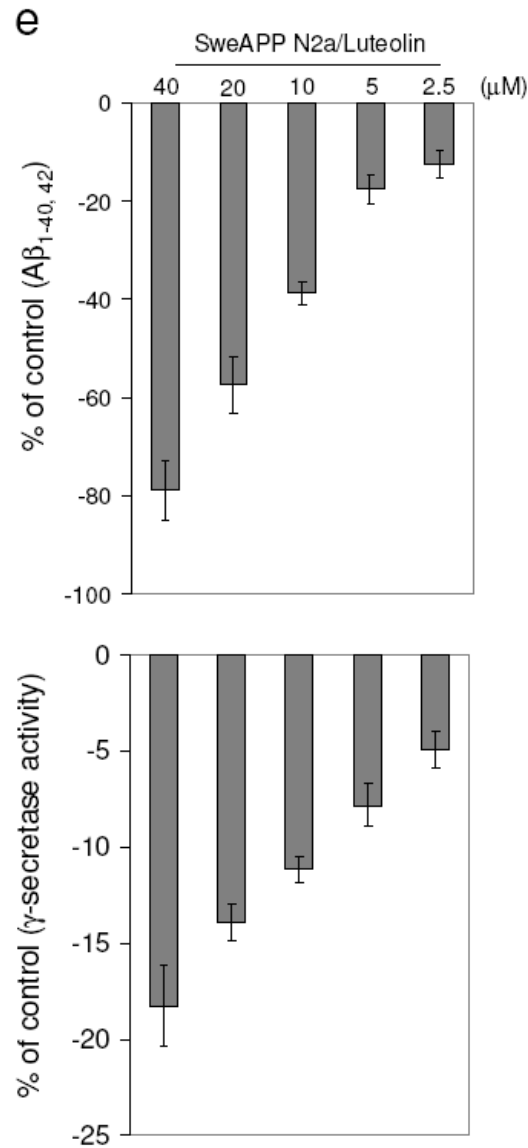


- 丝氨酸/苏氨酸激酶
- 静息状态下激活
- 2个亚型 α/β
- 须预处理过的
- 在AD体内功能失调

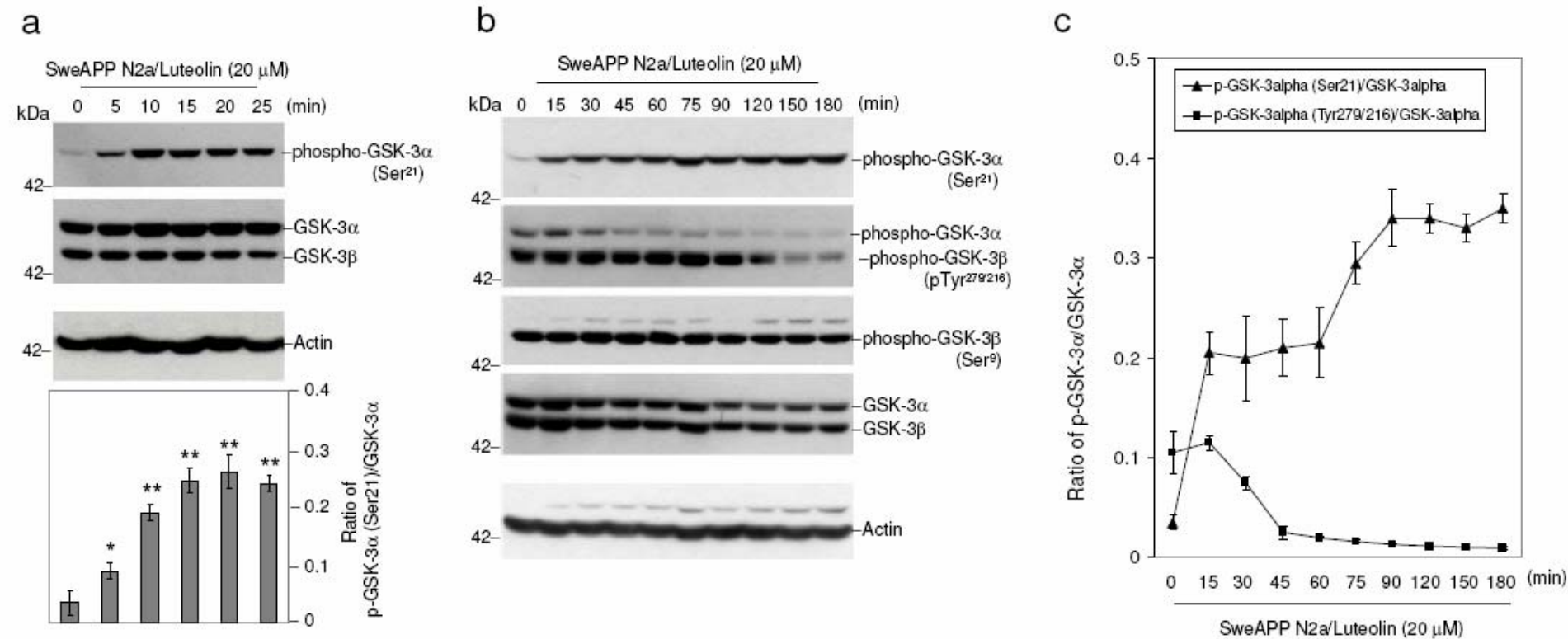
在SweAPP N2a细胞和Tg APP_{sw} 小鼠原代培养神经细胞上， Luteolin 抑制 A β 产生



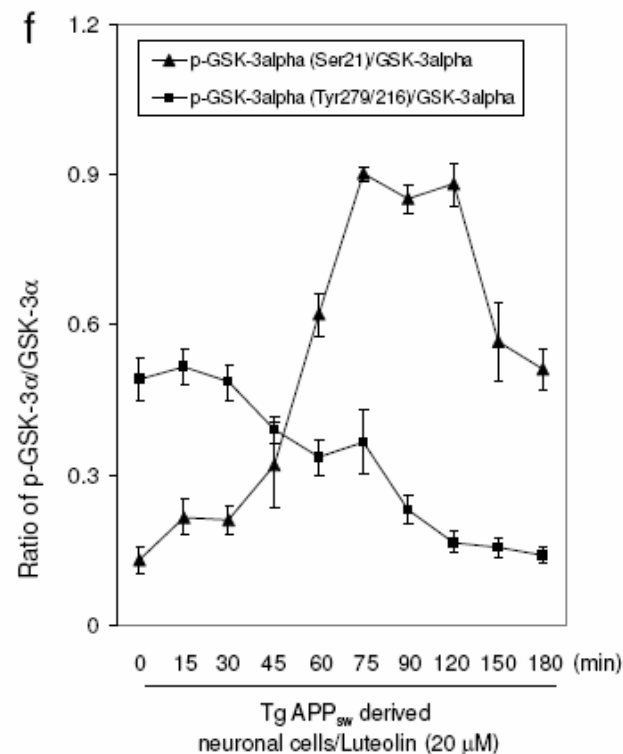
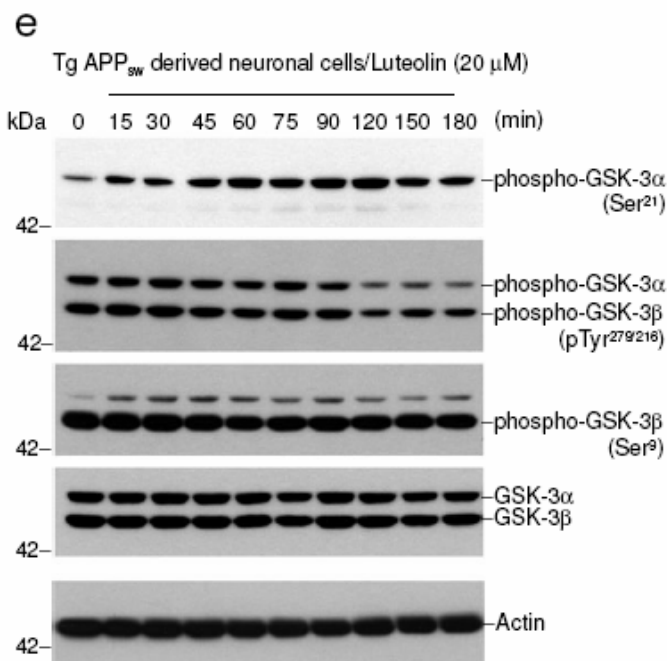
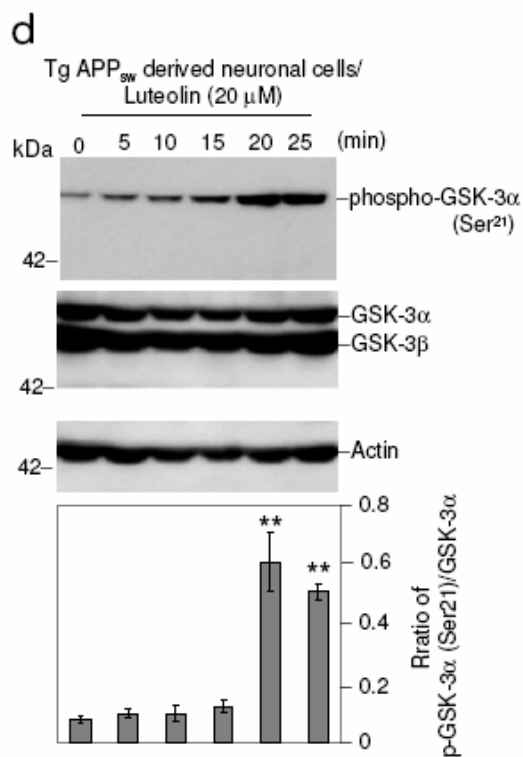
在SweAPP N2a细胞模型
上，Luteolin通过降低 γ
分泌酶活性抑制 $A\beta$ 产生



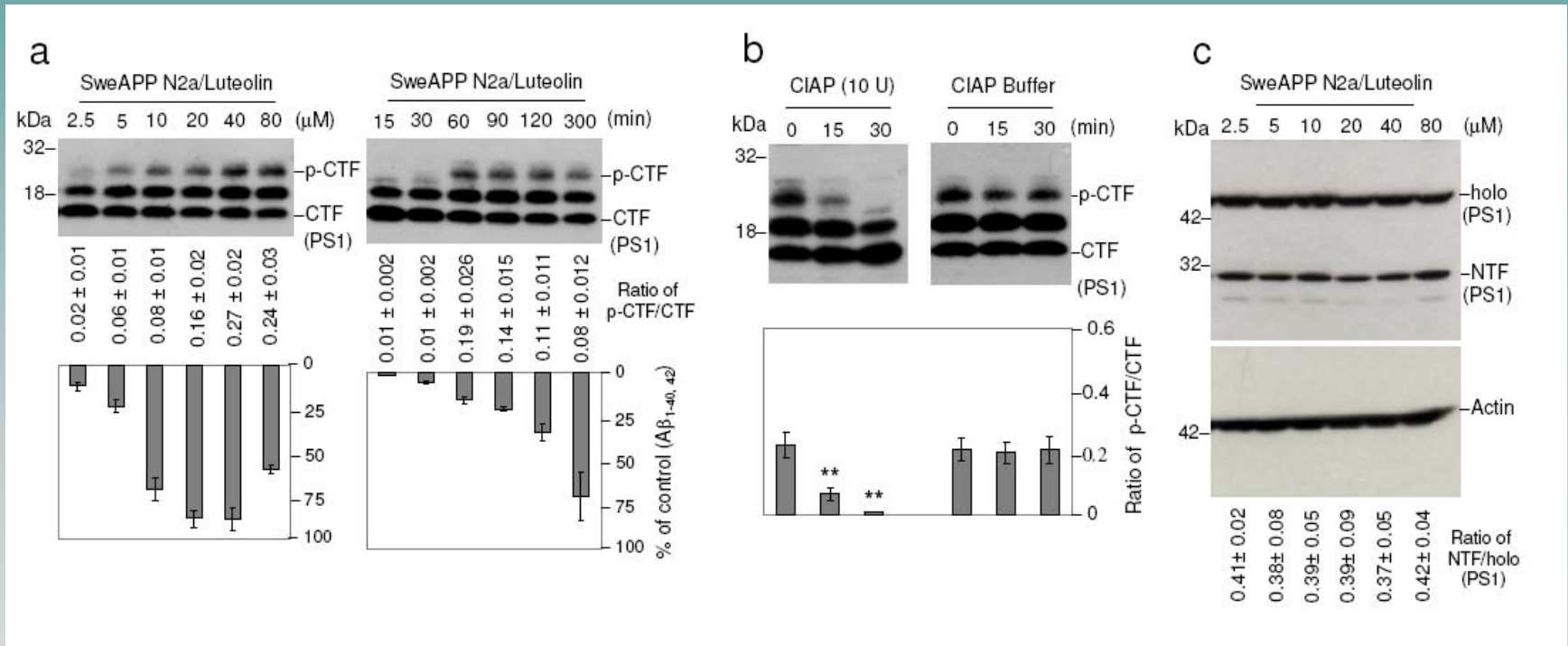
在SweAPP N2a细胞模型上，Luteolin降低GSK-3 α/β 活性



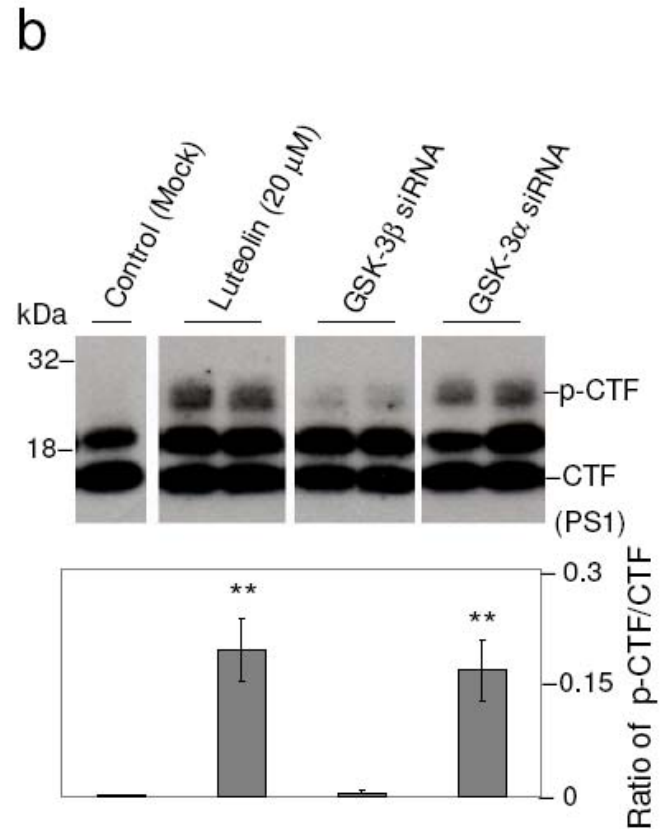
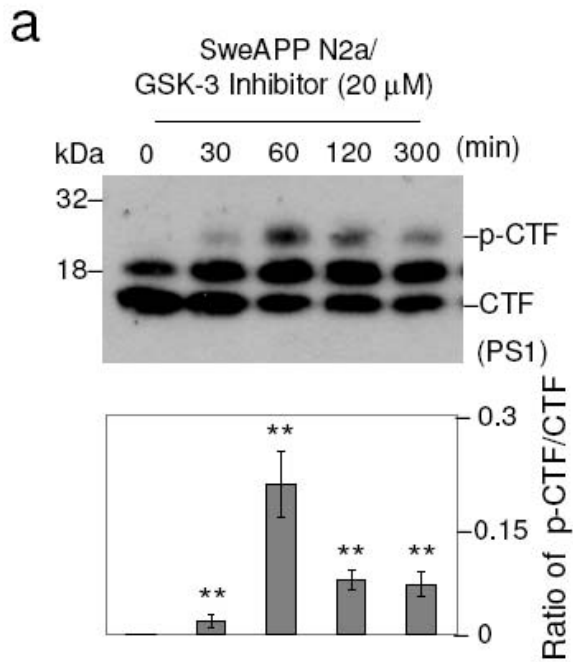
在Tg APP_{sw} 小鼠原代培养神经细胞上，Luteolin降低 GSK-3 α / β 活性



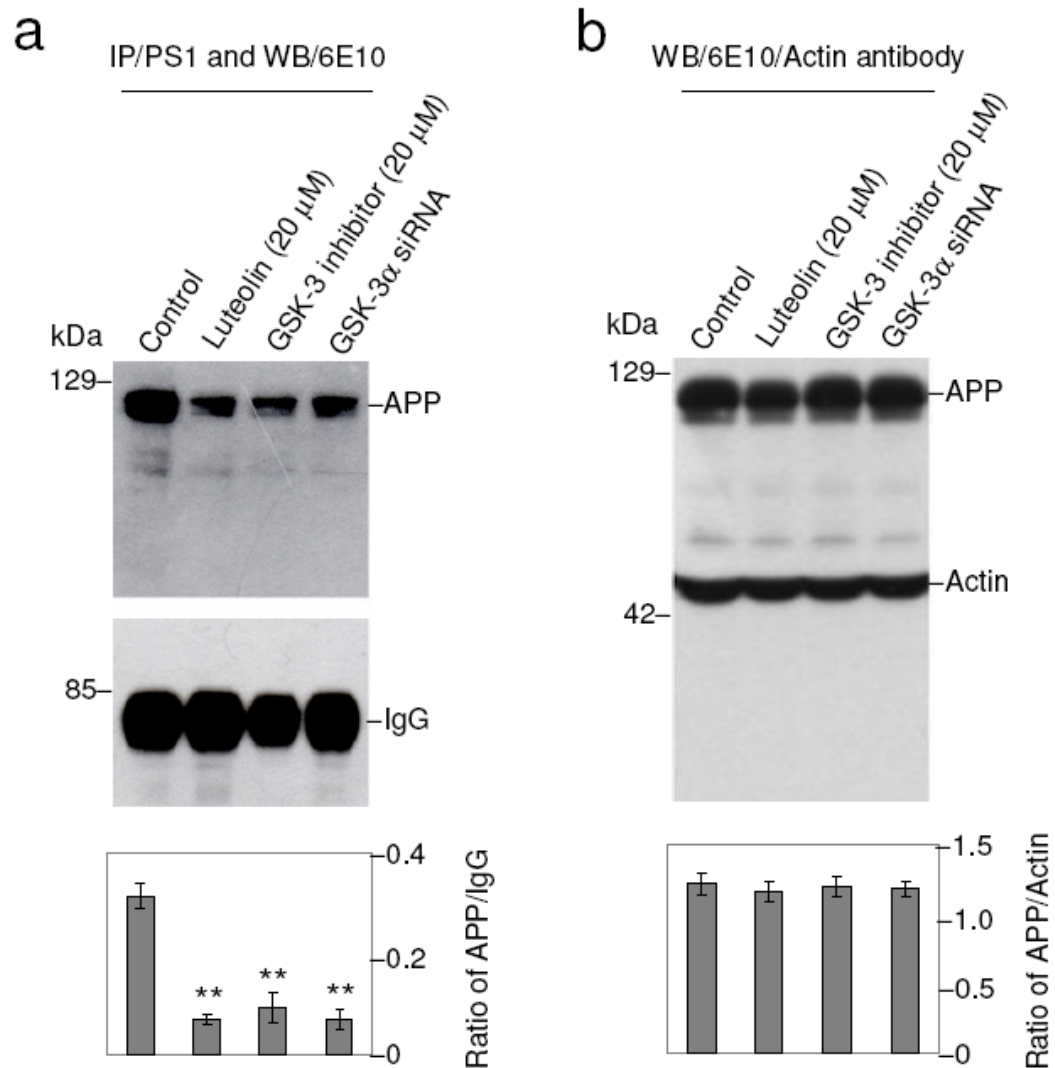
PS1磷酸化伴随着luteolin介导的A β 生成抑制



GSK-3 α 调节PS1磷酸化

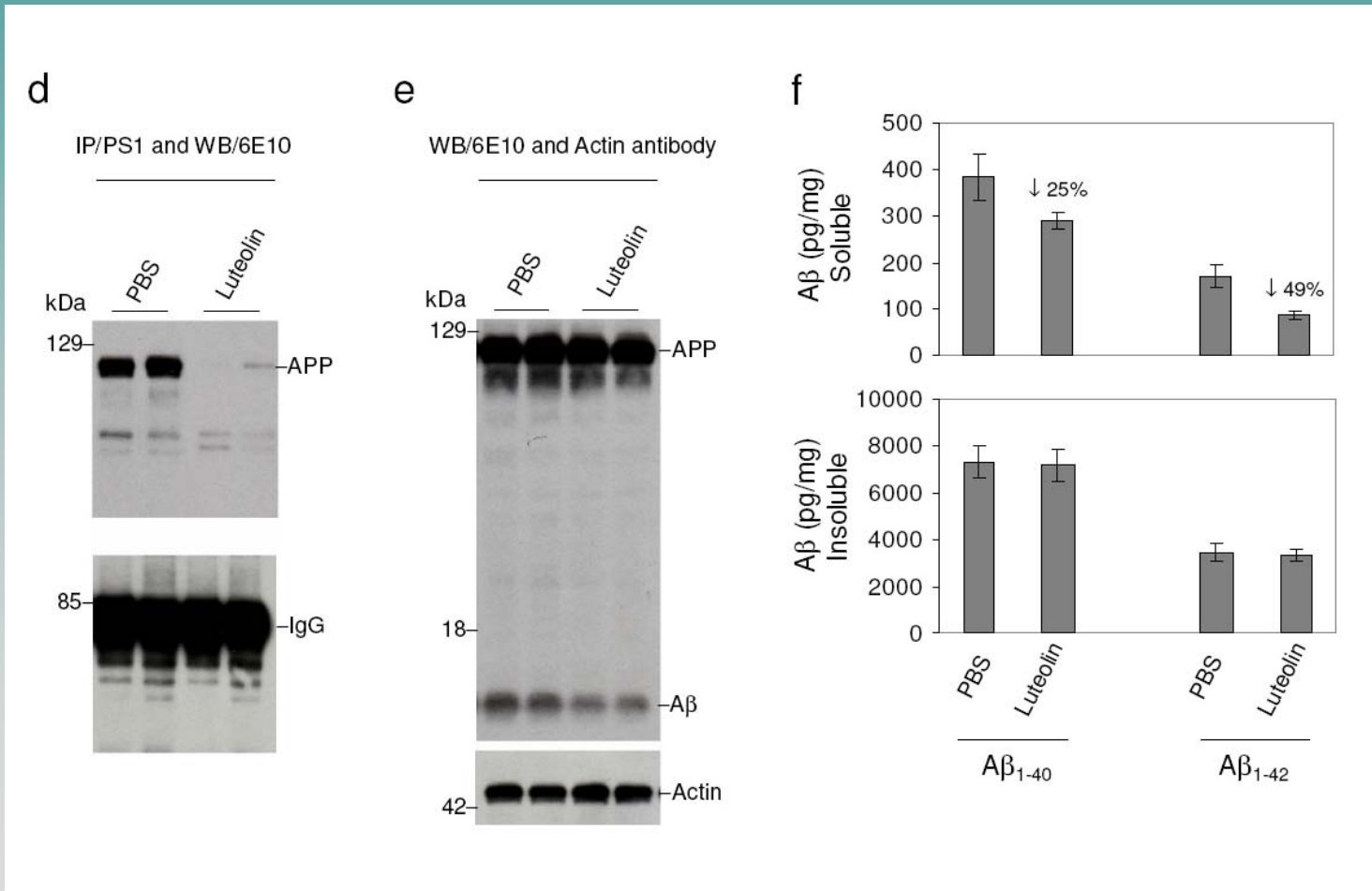


在SweAPP N2a细胞模型上，GSK-3 α 调节PS1-APP相关性

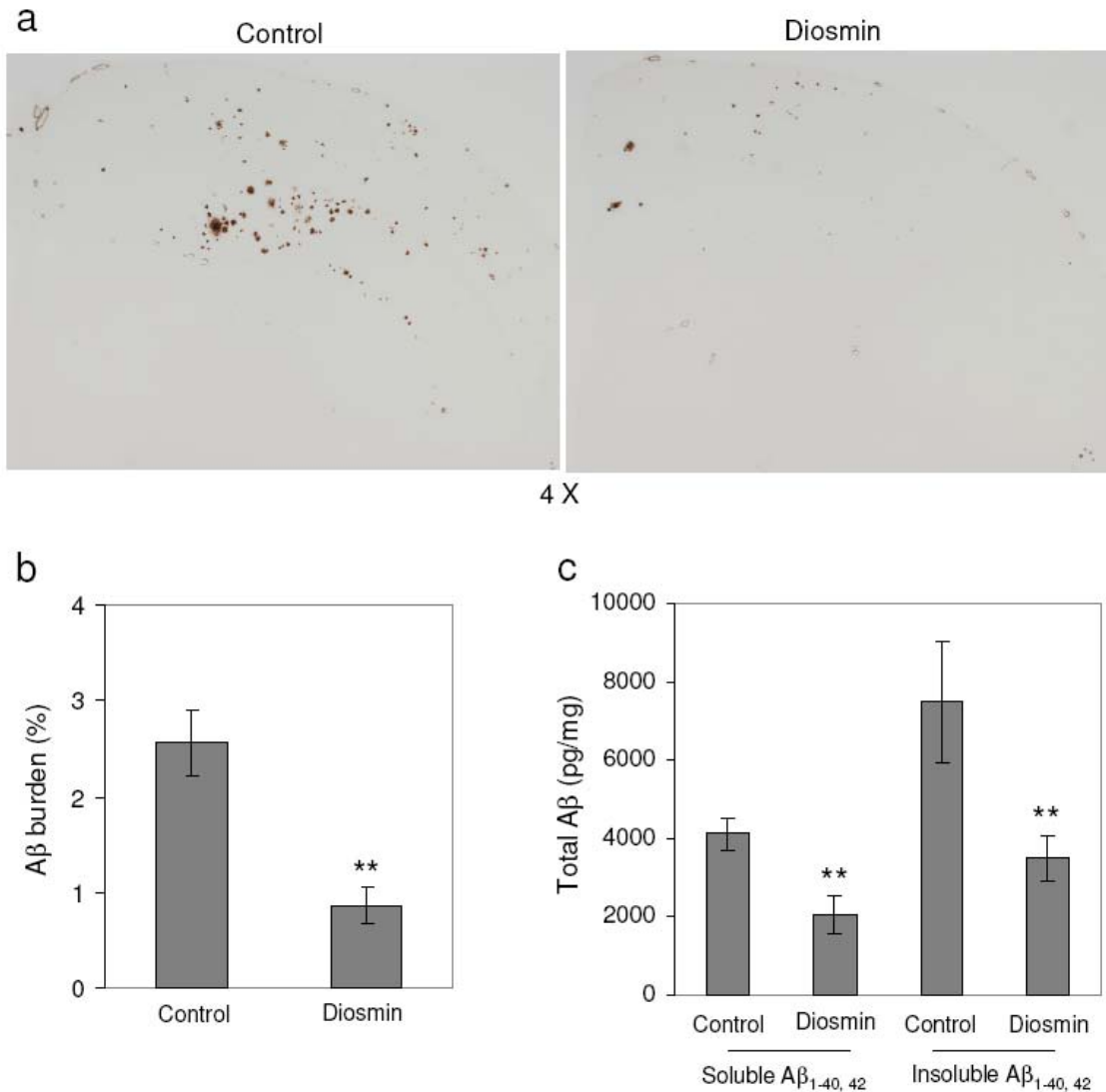


在Tg APP_{sw} 小鼠模型上

Luteolin 抑制PS1-APP相关性，导致A β 病理变化减轻



在Tg APP_{sw} 小鼠模型上 口服diosmin减轻A β 病理改变



Rezai-zadeh et al., *J. Cell Mol. Med.* 2008.

回顾5,7-二羟基黄酮

- 在APP_{sw} AD小鼠模型上，Luteolin and diosmin减轻A β 病理改变；
- 进一步确认 γ -分泌酶/PS1是治疗靶点；
- 细胞分子水平研究铆钉于GSK-3；
- 对diosmin进行PK实验后，有望进入临床研究。

结 论

- 本研究从分子水平上揭示各种黄酮化合物治疗AD的机制，为开发新的安全的AD预防、治疗药物奠定了基础；
- 所有的研究数据为黄酮化合物进入临床研究提供保证；
- 黄酮类药物的PD、PK、药物相互作用的研究将非常必要；
- 对黄酮类药物的分子机制研究，不仅是为AD治疗寻找靶点，对其他疾病的治疗研究也起到了借鉴作用。

研究资助

EGCG

老年研究院 (ISOA), 口服EGCG可以显著减轻大脑AD样病变，并提高认知能力；

Byrd 老年痴呆中心 & 研究院；

NIH/NIA 基金 AG04418，NIH设计佛罗里达老年痴呆研究中心 (AG025711)。

致谢

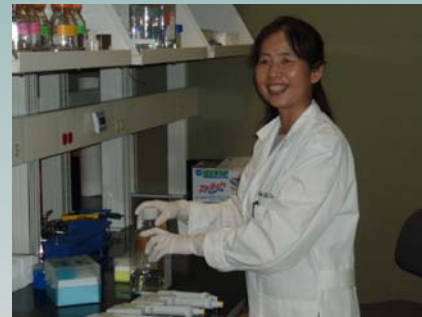
本研究是由来自于老年病研究院(JT) , Byrd痴呆研究中心及研究院(JT and DS) 来源基金资助。

My Team:

Jared Ehrhart, PhD candidate
Jin Zeng, MS
Lucy Hou, MD
Kavon Rezai-Zadeh, PhD candidate
William V. Nikolic, PhD candidate
Demian Obregon, PhD/MD candidate
Yun Bai, PhD/MD
Jun Tian, BS
Brian Giunta, MD
Lina Maria Reyes, MD

Collaboration:

Dr. F. Fernandez (Psychiatry, USF)
Dr. D. Shytle (Brain Repair Center, USF)
Dr. G. Arendash (Biology, USF)
Dr. D. Morgan (Pharmacology, USF)
Dr. T. Town (Yale University Medical School)
Dr. T. Mori (Saitama Medical Center, Japan)
Drs. P. Sanberg and P. Bickford
(Brain Repair Center, USF)



J Neurosci. 2005 Sep 21;25(38):8807-14.
J Biol Chem. 2006 Jun 16;281(24):16419-27.



The Journal of Neuroscience

21 Sep 2005; 25 (38) pages 8807-8814



Cover picture: Green tea has been used for medicinal purposes for thousands of years. An article in this week's *Journal* examines the role of its key ingredient, epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in processing of amyloid precursor protein in a mouse model of Alzheimer's disease. See the article by Rezai-Zadeh et al. for details (pages [8807-8814](#)). Cover photography by Julie Blair.