

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΥΡΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΛΛΟΕΠΑΓΟΜΕΝΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ STRESS ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΗ ΤΥΠΟΥ ALZHEIMER.

Όλγα Τσαβέ, Κωνσταντίνος Δ. Ασλανίδης, Αθανάσιος Σαλίφογλου

Εργαστήριο Ανόργανης Χημείας, Τμήμα Χημικών Μηχανικών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη 54124. E-mail: salif@auth.gr

Ο χαλκός αποτελεί σημαντικό ιχνοστοιχείο για πολλούς αερόβιους οργανισμούς, συμμετέχοντας σε πληθώρα βιοχημικών διεργασιών. Μετέχει εξίσου ως δομικό συστατικό πολλών κρισίμων πρωτεϊνών και ενζύμων που συμβάλλουν σε αντιδράσεις παραγωγής ενέργειας στα μιτοχόνδρια, σε αντιδράσεις οξείας φάσης, και βοηθά στην ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος. Εμφανιζόμενος με δυο οξειδωτικές μορφές, Cu(I) και Cu(II), ο χαλκός συνεισφέρει στο σχηματισμό ελευθέρων δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS). Ακραίες τιμές συγκέντρωσης του στοιχείου έχουν αποδειχθεί τοξικές, ενώ ακόμα μελέτες έχουν δείξει ότι συσσωρεύεται και απορροφάται από πληθώρα βιολογικών ιστών, όπως τα νευροϊνιδώδη συμπλέγματα και οι πλάκες γήρανσης.

Η νόσος του Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD), αποτελεί την πιο γνώστη μορφή άνοιας νευροεκφυλιστικού χαρακτήρα. Χαρακτηρίζεται από την απώλεια νευρώνων και συνάψεων στον εγκεφαλικό φλοιό και σε άλλες συγκεκριμένες υποφλοιώδεις περιοχές, όπως είναι ο ιππόκαμπος. Υψηλές συγκεντρώσεις του χαλκού στον εγκέφαλο έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση νευροεκφυλιστικών διαταραχών, δίνοντας έτσι έναν πρώιμο παθολογοανατομικό διαγνωστικό δείκτη για τη νόσο Alzheimer.

Η μελέτη των επιπτώσεων μεταλλοτοξινών στον εγκέφαλο, όπως ο Cu(II), έχει οδηγήσει στην ανακάλυψη καλά χαρακτηρισμένων δυαδικών ειδών χαλκού με σαφώς καθορισμένη διαλυτότητα και βιοδιαθεσιμότητα. Υπό την επίδραση των μορφών αυτών αναδεικνύεται η ικανότητα του χαλκού ως μεταλλοτοξίνη που προκαλεί αλλοιώσεις στον εγκεφαλικό φλοιό μέσω δράσης ROS. Η ανάσχεση της χημικής αυτής δραστηριότητας σε βιολογικό επίπεδο και η ανάπτυξη νευροπροστατευτικής τεχνολογίας καταπολέμησης του οξειδωτικού stress στη νευροεκφύλιση διαδικασιών άνοιας αποτελεί κύριο στόχο της έρευνας του Εργαστηρίου μας και αντικείμενο της παρούσας εργασίας. Μέσω της τελευταίας επιδιώκεται η α) διερεύνηση και αξιολόγηση της δράσης καλά χαρακτηρισμένων μορφών διαλυτού Cu(II) (cis-Cu-glycinate), σε συσχέτιση με τη φύση και τη χημεία των αλληλεπιδράσεων του χαλκού με φυσιολογικά υποστρώματα (μοριακοί στόχοι σε νευροκύτταρα), και β) εκτίμηση της νευροπροστατευτικής δράσης του αιθυλενοδιαμινοτετραοξικού οξέος (EDTA), που αποτελεί έναν αρκετό γνωστό μεταλλοϊοντικό χηλικοποιητικό παράγοντα, με υψηλή συγγένεια ως προς το Cu(II), και του φυσιολογικού υποκαταστάτη κινικό οξύ (QA). Στο πλαίσιο της μελέτης αυτής, πρωτογενή ιπποκαμπιαία κύτταρα αρουραίων διεγέρθηκαν με το καλά καθορισμένο είδος Cu-gly σε διάφορες συγκεντρώσεις, με επακόλουθη προσθήκη EDTA ή QA, για την αξιολόγηση της α) τοξικής δράσης, και β) ενδεχόμενης προστατευτικής δράσης των EDTA και QA και γ) διακριτής απόκρισης στην υπό μελέτη μεταλλοτοξίνη μεταξύ νευρώνων και γλοίας. Έπειτα από βραχεία έκθεση των κυττάρων (3 h) στους παραπάνω παράγοντες, γίνεται εμφανής η σαφής διαφορά της επίδρασης των ιόντων Cu(II) στα γλοιαδικά κύτταρα και στους νευρώνες, ως προς τη βιωσιμότητά τους. Η επίδραση του Cu(II) διαφέρει σημαντικά στην ελεύθερη και στη δεσμευμένη, από τη γλυκίνη, μορφή του μετάλλου. Επιπλέον, η νευροπροστατευτική δράση του EDTA ως χηλικοποιητικού παράγοντα, σε αλληλεπίδραση με τις διαλυτές και βιοδιαθέσιμες μορφές του Cu(II), αναδεικνύεται ως σημαίνον θέμα προς περαιτέρω μελέτη με στόχο την αποσαφήνιση των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στην μεταλλο-επαγόμενη νευροεκφύλιση καθώς και

στην ανάπτυξη αποτελεσματικών και ατοξικών θεραπευτικών παραγόντων στην άνοια τύπου Alzheimer.