

## Calcium Channel Blockers: New Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease

Hooman Bozorgi\*, Hamed Darbanian

Department of Pharmacology, Research Center of Physiology and Neurosciences, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

### Article Info:

Received: 1 Apr 2020

Revised: 18 July 2020

Accepted: 11 Aug 2020

## ABSTRACT

**Introduction:** Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia in the elderly. Memory impairment usually occurs gradually and progressively. AD has not only been associated with decreased cerebral acetylcholine concentration, oxidative stress, and beta-amyloid protein deposition, but more recent studies have shown that neurodegeneration induced by disturbance of the intracellular calcium homeostasis is also involved in the pathophysiology of the disease. It has been reported that calcium channel blockers (CCBs) have beneficial effects in different models of memory impairment. Here, we review and discuss the effects of CCBs, especially N-types, as novel agents that have effects on memory deficits in animal models of AD. on contrary to the L-type calcium channels, which are presented in the other organs in addition to nerve cells, N-type calcium channels are commonly located on the neurons. The main advantage of N-type CCBs is their lower side effects than other CCBs. **Conclusion:** Targeting the N-type CCBs may contribute to the new strategies for the treatment of AD.

### Key words:

1. Alzheimer Disease
2. Calcium Channel Blockers
3. Therapeuticse

\*Corresponding Author: Hooman Bozorgi

E-mail: hoomanbozorgi@semums.ac.ir



## مسدود کننده‌های کانال کلسیمی: اهداف جدید درمانی بیماری آلزایمر

هومن بزرگی\*، حامد دربانیان

گروه فارماکولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی و علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۲۱ مرداد ۱۳۹۹

اصلاحیه: ۲۸ تیر ۱۳۹۹

دریافت: ۱۳ فروردین ۱۳۹۹

## چکیده

**مقدمه:** بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع زوال عقل دمانس در سالخوردگان محسوب می‌شود. اختلال حافظه معمولاً بتدریج ایجاد شده و پیشرفت می‌کند. آلزایمر نه تنها با کاهش غلظت استیل کولین مغزی، استرس اکسیداتیو و رسوب پروتئین بتا آمیلوئید همراه است، بلکه مطالعات جدیدتر نشان داده‌اند که نورودجنریشن ناشی از اختلال هومئوستاز کلسیم داخل سلولی نیز در پاتوفیزیولوژی بیماری دخیل می‌باشد. داروهای مسدود کننده کانال کلسیمی اثرات سودمندی در مدل‌های مختلف اختلال حافظه نشان دادند. در اینجا ما اثر داروهای مسدود کننده کانال کلسیمی بویژه نوع N را به عنوان جدیدترین داروهایی از گروه بلاکرهاي کانال کلسیمی که بر اختلالات حافظه در مدل‌های حیوانی اثر بخش بوده‌اند، مرور و بحث می‌کنیم. بر خلاف کانال‌های کلسیمی نوع L، که علاوه بر سلول‌های عصبی در ارگان‌های دیگر نیز حضور دارند، کانال‌های کلسیمی نوع N به طور عمده در نورون‌ها قرار گرفته‌اند. مزیت عمده بلاکرهاي کانال‌های کلسیمی نوع N نسبت به سایر بلاکرهاي کانال‌های کلسیمی عوارض جانبی کمتر آن‌ها می‌باشد. **نتیجه‌گیری:** هدف قرار دادن کانال‌های کلسیمی نوع N، ممکن است به راهکارهای درمانی جدید برای درمان آلزایمر کمک کند.

## واژه‌های کلیدی:

۱. بیماری آلزایمر
۲. مسدود کننده‌های
۳. کانال کلسیمی درمانی

\*نویسنده مسئول: هومن بزرگی

پست الکترونیک: [hoomanbozorgi@semums.ac.ir](mailto:hoomanbozorgi@semums.ac.ir)

## مقدمه

مدت (LTP)<sup>۱۸</sup> که با حافظه و یادگیری مرتبط می‌باشد، در بیماری آلزایمر مختل می‌شود (۴). بتا آمیلوئیدها در آزمایش بر روی موش‌ها، تقویت سیناپسی طولانی مدت را با نقص مواجه کرده‌اند. سامیدورای و همکاران در سال ۲۰۱۸ اثر بتا آمیلوئیدهای ۳۵-۲۵ را در شرایط آزمایشگاهی بر تقویت سیناپسی طولانی مدت بررسی کردند. در مطالعه آنان، تزریق بتا آمیلوئیدها به مغز موش‌ها باعث اختلال تقویت سیناپسی طولانی مدت شد که با استفاده از وراپامیل (در ترکیب با بتا آمیلوئید و نه به تنهایی) قابل برگشت بود (۵). در واقع سمیت تحریکی ناشی از نفوذ بیش از حد کلسیم (القاء شده با بتا آمیلوئیدها) سبب اختلال در تقویت سیناپسی طولانی مدت و همچنین اختلال در عملکرد حافظه در سنین بالا می‌شود. ناگفته نماند بلاک‌های کانال‌های کلسیمی صرفاً جلوی ورود پاتولوژیک (بیش از حد یون‌های کلسیم) را گرفته و با مقادیر فیزیولوژیک یون‌های کلسیم (آنچه که برای تقویت سیناپسی طولانی مدت نیاز است) تداخلی ندارند. برخلاف بلوک کننده‌های کانال کلسیمی نوع L، مطالعات اندکی روی بلوک کننده‌های کانال کلسیمی نوع N مانند زیکونوتید<sup>۱۹</sup> روی حافظه صورت گرفته است. در طی سری مطالعات نویسنده که مابین سال‌های ۲۰۱۶ تا ۲۰۲۰ صورت گرفته است، مشخص شد که پروتوتیپ<sup>۲۰</sup> (سردسته) بلوک کننده‌های کانال کلسیمی نوع N یعنی داروی زیکونوتید سبب بهبود عملکرد حافظه در مدل‌های حیوانی اختلال حافظه می‌شود. داروی زیکونوتید فرم صناعی از پپتید امگا-کونوتوکسین<sup>۲۱</sup> با اثرات ضد درد، غیر اوپیوئیدی<sup>۲۲</sup> و غیر التهابی<sup>۲۳</sup> بوده که جهت درمان دردهای نوروپاتی شدید و مزمن و به صورت داخل بطون مغزی (ICV)<sup>۲۴</sup> و یا داخل نخاعی<sup>۲۵</sup> (IT) تجویز می‌شود (۶، ۷). داروی فوق از طریق مسدود کردن کانال‌های کلسیمی نوع N (که به طور عمده در پایانه‌های عصبی مغزی قرار گرفته‌اند) و کاهش آزادسازی گلوتامات (مهم‌ترین انتقال دهنده عصبی<sup>۲۶</sup> تحریکی دخیل در درد، سمیت تحریکی، تخریب و مرگ سلول‌های عصبی) عمل می‌کند (۶، ۷) (تصویر ۱). بزرگی و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که تزریق داخل نخاعی زیکونوتید به صورت تک دوز (۱ میکروگرم/موش صحرائی) و مزمن (۰/۳، ۰/۱، ۱ میکروگرم/موش صحرائی) علاوه بر کاهش شدت علائم سندرم ترک مورفین، اختلال حافظه ناشی از سندرم قطع مصرف

افزایش بیش از حد نفوذ کلسیم از کانال‌های غشای پلاسمایی منجر به سمیت تحریکی<sup>۱</sup> نورون‌ها و تخریب<sup>۲</sup> سلولی می‌گردد (۱). در طی فرایند پیرشدن<sup>۳</sup>، کنترل غلظت کلسیم داخل سلولی با مشکل مواجه شده و منجر به اختلال در عملکرد سلول‌های عصبی می‌شود (۱). بتا آمیلوئیدها<sup>۴</sup> باعث القای نفوذ کلسیم خارج سلول به داخل سلول می‌شوند. علاوه بر این، ایجاد جهش در ژن پرسنیلین<sup>۵</sup> نیز به همراه بتا آمیلوئیدها موجب آزادسازی کلسیم از شبکه اندوپلاسمی<sup>۶</sup> می‌شوند و به دنبال آن تغییر در ورود کلسیم از خلال غشای پلاسمایی ممکن است منجر به آسیب رسیدن به سلول‌های عصبی و مرگ سلولی شود (۲). همچنین بتا آمیلوئیدها با افزایش آزادسازی گلوتامات<sup>۷</sup> در سیناپس سلول‌های عصبی، باعث تسهیل ورود یون کلسیم به سلول‌های پس سیناپسی از طریق گیرنده گلوتامات (NMDA)<sup>۸</sup> می‌گردند. گلوتامات اضافی آزاد شده منجر به از بین رفتن تعادل یون کلسیم شده و سبب راه اندازی آبشاری از واکنش‌های بیوشیمیایی داخل سلولی می‌گردد که در نهایت مرگ سلول عصبی را در پی دارد (۲). این فرایند سمیت تحریکی نامیده می‌شود و به‌عنوان علت بسیاری از اختلالات ناشی از مرگ نورون‌ها شناخته می‌شود. فرایند سمیت تحریکی و تخریب سلولی اگر در ناحیه هیپوکامپ<sup>۹</sup> و کورتکس قدامی<sup>۱۰</sup> باشد به طور بارز می‌تواند باعث اختلال حافظه (و احتمالاً آلزایمر<sup>۱۱</sup> در سنین بالا) شود (۲). با توجه به اثر بخش بودن مسدود کننده‌های کانال کلسیمی در شرایط پاتوفیزیولوژی سمیت تحریکی نورون‌ها (اضطراب، تشنج و اختلال حافظه) و همچنین فقدان داروی اختصاصی بیماری دمانس<sup>۱۲</sup>، مطالعه روی داروهای مسدود کننده کانال کلسیمی می‌تواند ارزشمند باشد. تحقیقات نشان می‌دهد که انسداد کانال‌های کلسیم اثر محافظت نوروئی<sup>۱۳</sup> (عصبی) را به دنبال دارد (۳، ۱).

داروهای مسدود کننده کانال کلسیمی نوع L (نیمودیپین<sup>۱۴</sup>، وراپامیل<sup>۱۵</sup>، نیلوادپین<sup>۱۶</sup> و نیترندیپین<sup>۱۷</sup>) سمیت تحریکی و تخریب سلول‌های عصبی ناشی از بتا آمیلوئیدها را کاهش داده و سبب افزایش جریان خون مغزی در افراد مبتلا به دمانس شده‌اند (۳). علاوه بر این، ثابت شده است که تقویت سیناپسی طولانی

<sup>1</sup>Excitotoxicity

<sup>2</sup>Degeneration

<sup>3</sup>Aging

<sup>4</sup>Beta amyloid

<sup>5</sup>Presenilin gene

<sup>6</sup>Endoplasmic reticulum

<sup>7</sup>Glutamate

<sup>8</sup>N-Methyl D-Aspartate

<sup>9</sup>Hippocampus

<sup>10</sup>Anterior cortex

<sup>11</sup>Alzheimer's disease

<sup>12</sup>Dementia

<sup>13</sup>Neuroprotection

<sup>14</sup>Nimodipine

<sup>15</sup>Verapamil

<sup>16</sup>Nilvadipine

<sup>17</sup>Nitrendipine

<sup>18</sup>Long term potentiation

<sup>19</sup>Ziconotide

<sup>20</sup>Prototype

<sup>21</sup>Omega conotoxin

<sup>22</sup>Non opioid

<sup>23</sup>Non inflammatory

<sup>24</sup>Intra cerebro ventricular

<sup>25</sup>Intrathecal

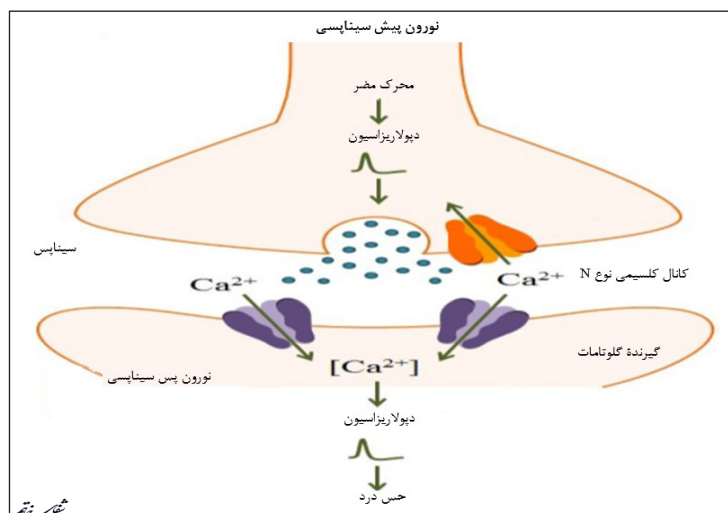
<sup>26</sup>Neurotransmitter

حیوانات اختلال حافظه ناشی از استرس (قرارگیری روزانه ۲ ساعت در Restraint) را تجربه کردند. به دنبال جداسازی مغز و ناحیه هیپوکامپ حیوانات و با استفاده از تکنیک الیزا<sup>۲۸</sup> در این مطالعه همچنین مشخص شد که زیکونوتید سبب افزایش فاکتور نوروتروفیک مغزی (BDNF)<sup>۲۹</sup> در ناحیه هیپوکامپ موش‌های صحرایی می‌گردد (۱۱). قبلاً ثابت شده بود که آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA گلوتمات سبب افزایش BDNF می‌گردند (۱۲). از سوی دیگر همانطور در بالا ذکر شد، بلاک‌های کانال کلسیمی نظیر زیکونوتید با مکانیسم خود نهایتاً سبب کاهش آزادسازی گلوتمات و به دنبال آن غیرفعال شدن گیرنده NMDA گلوتمات می‌شوند (مکانیسم مشابه آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA). لذا با توجه به نقش BDNF در عملکرد حافظه، فرضیه افزایش BDNF نیز به مکانیسم بلاک‌های کانال‌های کلسیمی نظیر زیکونوتید اضافه می‌گردد.

### نتیجه‌گیری

به طور خلاصه بلاک‌های کانال‌های کلسیمی را می‌توان به‌عنوان داروهای جدید مورد استفاده در بیماری آلزایمر معرفی نمود. مزیت بکارگیری این دسته از داروها نسبت به داروهای کلاسیک ضد آلزایمر (مهارکننده‌های آنزیم استیل کولین استراز نظیر ریواستیگمین و گالانتامین) این است که عوارض جانبی کمتری (نظیر اسهال، ریزش ترشحات و تکرر ادرار) ایجاد می‌کنند. از آنجایی که بر خلاف کانال‌های کلسیمی نوع L (که علاوه بر سلول‌های عصبی در ارگان‌های دیگر نیز حضور دارند)، کانال‌های کلسیمی نوع N به طور عمده در انتهای آکسون سلول‌های عصبی قرار گرفته‌اند، مزیت بلاک‌های کانال‌های کلسیمی نوع

مورفین را نیز تخفیف می‌دهد (۸). در این مطالعه موش صحرایی پس از ۷ روز تزریق مورفین<sup>۲۷</sup>، با نالوکسان<sup>۲۸</sup> ترک داده شدند و سپس با انجام تست تشخیص اشیاء (NOR)<sup>۲۹</sup>، مشخص شد که زیکونوتید سبب بهبود عملکرد حافظه شناختی<sup>۳۰</sup> در موش‌های صحرایی در حال ترک می‌گردد (۹). در مطالعه بعدی نیز که توسط بزرگی و همکاران در سال ۲۰۱۸ در تکمیل مطالعه قبلی انجام شد، مشخص شد که تزریق داخل نخاعی زیکونوتید به صورت تک دوز و مزمن اختلال حافظه ناشی از سندرم قطع مصرف خودبخودی مورفین<sup>۳۱</sup> را نیز تخفیف می‌دهد. در این مطالعه نیز از تست تشخیص اشیاء و ماز بازوهای شعاعی (RAM)<sup>۳۲</sup> استفاده شد و مشخص شد که زیکونوتید سبب بهبود عملکرد حافظه شناختی و حافظه پاداشی<sup>۳۳</sup> در موش‌های صحرایی در حال ترک خودبخودی می‌گردد. به دنبال جداسازی مغز و ناحیه هیپوکامپ حیوانات و با استفاده از روش وسترن بلات<sup>۳۴</sup> در این مطالعه همچنین مشخص شد که زیکونوتید سبب کاهش آزادسازی گلوتمات و بطور غیرمستقیم افزایش بیان زیرگروه‌های گیرنده NMDA گلوتمات در ناحیه هیپوکامپ موش‌های صحرایی می‌گردد (۱۰). در دیگر مطالعه نویسنده که اخیراً انجام شده است، مشخص شد که تزریق داخل بطون مغزی زیکونوتید در دوزهای حاد و مزمن اثر تقویت حافظه در موش‌های صحرایی دچار اختلال حافظه ناشی از استرس دارد. در این مطالعه مشخص شد که تزریق داخل بطون مغزی زیکونوتید به صورت تک دوز (۱ میکروگرم/رت) و مزمن (۰/۳، ۰/۱، ۱ میکروگرم/رت) عملکرد حافظه فضایی را در تست ماز آبی (MWM)<sup>۳۵</sup> و حافظه ترس شرطی<sup>۳۶</sup> را در تست اجتناب غیرفعالانه (PAT)<sup>۳۷</sup> بهبود می‌بخشد. در این مطالعه



تصویر ۱- کانال‌های کلسیمی نوع N انتهای آکسون، گیرنده گلوتمات (NMDA) و عامل محرک عصبی که سبب افزایش ورود کلسیم در سلول پیش سیناپسی و به دنبال آن سلول پس سیناپسی و افزایش فعالیت این محور می‌گردد. این مسیر توسط زیکونوتید غیرفعال می‌شود (۱۳).

<sup>27</sup> Morphine

<sup>28</sup> Naloxone

<sup>29</sup> Novel object recognition

<sup>30</sup> Cognitive memory

<sup>31</sup> Spontaneous morphine withdrawal

<sup>32</sup> Radial arm maze

<sup>33</sup> Reward memory

<sup>34</sup> Western blot

<sup>35</sup> Morris water maze

<sup>36</sup> Conditional fear memory

<sup>37</sup> Passive avoidance test

<sup>38</sup> ELISA technique

<sup>39</sup> Brain-derived neurotrophic factor

انجام مطالعات تکمیلی به صورت کارآزمایی بالینی در بیماران سالخورده جهت ارزیابی اثر بخشی بلاکهای کانالهای کلسیمی در انسان خالی از لطف نمی باشد.

N نسبت به سایر بلاکهای کانالهای کلسیمی (مثلاً نوع L) این است که به دلیل اختصاصی تر عمل کردن، می توانند عوارض جانبی کمتری ایجاد کنند (۱۳). لذا

## منابع

1. Feuerstein G, Hunter J, Barone FC. Calcium channel blockers and neuroprotection. *Emerg Strateg Neuroprotection*. 2013; 129–50.
2. Nimmrich V, Eckert A. Calcium channel blockers and dementia. *Br J Pharmacol*. 2013; 169: 1203–10.
3. Chiozzi P, Sarti AC, Sanz JM, Giuliani AL, Adinolfi E, Vultaggio-Poma V, et al. Amyloid  $\beta$ -dependent mitochondrial toxicity in mouse microglia requires P2X7 receptor expression and is prevented by nimodipine. *Sci Rep*. 2019; 9: 6475.
4. Heale R. Dementia care and treatment issues. *Evid Based Nurs*. 2020; 23: 40–2.
5. Freir DB, Costello DA, Herron CE. A $\beta$ 25-35-induced depression of long-term potentiation in area CA1 in vivo and in vitro is attenuated by verapamil. *J Neurophysiol*. 2003; 89: 3061–9.
6. Schmidtko A, Lötsch J, Freynhagen R. Ziconotide for treatment of severe chronic pain. *Lancet*. 2010; 375: 1569–77.
7. Skov MJ, Beck JC, de Kater AW. Nonclinical safety of ziconotide: an intrathecal analgesic of a new pharmaceutical class. *Int J Toxicol*. 2007; 26: 411–21.
8. Bozorgi H, Jahanian-Najafabadi A, Rabbani. The effect of intrathecal administration of the neuronal N-type calcium channels antagonist,  $\omega$ -conotoxin MVIIA, on attenuating the spontaneous and naloxone-precipitated morphine withdrawal in rats. *Toxin Rev*. 2016; 35: 33–7.
9. Bozorgi H, Jahanian-Najafabadi A, Rabbani M. Effect of N-type calcium channel blocker Ziconotide on memory in rats following morphine withdrawal. *Online J Vet Res*. 2016; 20: 335–44.
10. Bozorgi H, Motaghi E, Zamani M, Ghavimi R. Neuronal calcium channels blocker, ziconotide ( $\omega$ -conotoxin MVIIA), reverses morphine withdrawal-induced memory impairments via alteration in hippocampal NMDA receptor expression in rats. *Toxin Rev*. 2018; 38: 1–10.
11. Bozorgi H, Budde T, Nankali M. Antidepressant-like and memory-enhancing effects of the N-type calcium channel blocker, ziconotide in rats. *Behav Brain Res*. 2020; 390.
12. Deutschenbaur L, Beck J, Kiyhankhadiv A, Mühlhauser M, Borgwardt S, Walter M, et al. Role of calcium, glutamate and NMDA in major depression and therapeutic application. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016; 64: 325–33.
13. Hannon HE, Atchison WD. Omega-Conotoxins as Experimental Tools and Therapeutics in Pain Management. *Mar Drugs*. 2013; 11: 680–99.