

Received: 28.06.2015

Accepted: 21.07.2015

Published: 30.09.2015

Damian Pypno<sup>1</sup>, Zygmunt Zdrojewicz<sup>2</sup>

## Potencjalne wykorzystanie substancji pochodzenia roślinnego w leczeniu choroby Alzheimera

### Substances of plant origin and their potential application in treating Alzheimer's disease

<sup>1</sup> Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Adres do korespondencji: Prof. zw. dr hab. n. med. Zygmunt Zdrojewicz, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław, e-mail: zygmunt.zdrojewicz@umed.wroc.pl

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

<sup>2</sup> Department of Endocrinology, Diabetology and Isotope Therapy, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

Correspondence: Professor Zygmunt Zdrojewicz, MD, PhD, Department of Endocrinology, Diabetology and Isotope Therapy, Wrocław Medical University, Pasteura 4, 50-367 Wrocław, Poland, e-mail: zygmunt.zdrojewicz@umed.wroc.pl

#### Streszczenie

Choroba Alzheimera to najczęściej występujące u osób w podeszłym wieku schorzenie neurodegeneracyjne, którego istotą jest postępujące otępienie. U pacjentów obserwuje się upośledzenie pamięci epizodycznej, zaburzenia uwagi, orientacji, funkcji językowych i poznawczych. Stwierdza się uogólniony zanik mózgu, głównie hipokampa i kory czołowej. Mikroskopowo widoczne są płytki starcze, zbudowane m.in. ze złogów  $\beta$ -amyloidu, i zwyrodnienie neurofibrylarne. W wyniku zwyrodnienia podstawnej części przodomózgowia zmniejszają się zawartość acetylocholin i aktywność acetylotransferazy cholinowej. Postępowanie w przypadku choroby Alzheimera jest głównie objawowe, gdyż nie ma leków hamujących postęp choroby ani odwracających istniejące zmiany. Stosowane są głównie: donepezil, rywastygmina, galantamina i memantina. Chorobowość zwiększa się z 3% u osób w wieku 65 lat do 47% u osób w wieku 85 lat. Rokowanie jest złe, choroba postępuje, a pacjenci umierają w ciągu kilku lat, głównie z powodu powikłań. Przeprowadzono liczne badania nad działaniem substancji zawartych w roślinach oraz ich potencjalnym wykorzystaniem w terapii choroby Alzheimera. Kwercetyna zawarta w jabłkach, resweratrol obecny w winogronach i czerwonym winie oraz kwas rozmarynowy i tanshinony w szalwii przez różne mechanizmy działają ochronnie wobec toksyczności złogów  $\beta$ -amyloidu. Ekstrakt wodny z pestek brzoskwiń zwyczajnej może być użytecznym inhibitorem acetylocholinesterazy, zaś warzywa wykazują jedynie aktywność antybutyrylocholinesterazową. Celem pracy jest przegląd dostępnych badań w poszukiwaniu odpowiedzi na pytanie, czy substancje zawarte w roślinach mogą być stosowane w leczeniu choroby Alzheimera.

**Słowa kluczowe:** choroba Alzheimera, kwercetyna, resweratrol, kwas rozmarynowy, tanshinony

#### Abstract

Alzheimer's disease is the most common neurodegenerative condition in elderly people which is characterised by progressing dementia. Patients present weaker episodic memory, attention and orientation disorders as well as cognitive and language dysfunctions. General atrophy of the brain, primarily the hippocampus and frontal cortex, is observed. Microscopically, senile/neuritic plaques composed of, inter alia,  $\beta$ -amyloid concretions, are found. The degeneration of the basal forebrain causes decreased activity of acetylcholine and choline acetyltransferase. Alzheimer's disease is treated mostly by symptomatic measures since there are no drugs able to slow down or reverse the changes. The main medications include: donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine. The prevalence increases from 3% at the age of 65 to 47% at the age of 85. The prognosis is poor; the disease progresses and causes death in a few years, mostly due to complications. Various tests on the effects and potential application of substances of plant origin in treating Alzheimer's disease have been conducted. Quercetin found in apples, resveratrol in grapes and red wine as well as rosmarinic acid and tanshinones in salvia exhibit a protective action against the toxicity of  $\beta$ -amyloid concretions. Water extract from peach seeds might be a valuable inhibitor of acetylcholinesterase while vegetables possess only anti-butyrylcholinesterase activity. The purpose of this paper is the analysis whether the substances found in plants might be potentially useful in treating Alzheimer's disease.

**Key words:** Alzheimer's disease, quercetin, resveratrol, rosmarinic acid, tanshinones

## WSTĘP

Choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD) to najczęściej występujące u osób w podeszłym wieku schorzenie neurodegeneracyjne, którego istotą jest postępujące otępienie. W większości przypadków dominująca początkowa skarga dotyczy upośledzenia pamięci epizodycznej, lecz pojawiać się mogą także zaburzenia uwagi, orientacji wzrokowo-przestrzennej, funkcji językowych i wykonawczych. Z upływem lat te ostatnie stają się coraz bardziej zaburzone – pacjenci nie są w stanie wykonywać codziennych czynności, rozpoznawać osób bliskich ani kontrolować czynności zwieraczy<sup>(1-3)</sup>. Stwierdza się uogólniony zanik mózgu, głównie kory czołowej i hipokampa. Mikroskopowo widoczne są blaszki starcze, utworzone m.in. ze złogów  $\beta$ -amyloidu ( $A\beta$ ), i zwyrodnienie neurofibrylarne. Etiopatogeneza pozostaje niejasna, na rozwój AD wpływają czynniki zarówno środowiskowe, jak i genetyczne. W 2–5% przypadków choroba jest dziedziczona autosomalnie dominująco. Znane są trzy mutacje dziedziczone w ten sposób: mutacja białka prekursorowego amyloidu na chromosomie 21., mutacja preseniliny 1 na chromosomie 14. i mutacja preseniliny 2 na chromosomie 1. Pozostałe 95% to przypadki głównie sporadyczne<sup>(1-3)</sup>.

U pacjentów cierpiących na AD stwierdza się zmniejszoną zawartość acetylocholin (ACh) i zmniejszoną aktywność acetylotransferazy cholinowej, będące następstwem zwyrodnienia podstawnej części przodomózgowia. Ubytek ACh ma związek z upośledzeniem funkcji poznawczych i dlatego stanowi cel interwencji terapeutycznych<sup>(3)</sup>.

Nie istnieją leki, które hamowałyby postęp choroby, a zwłaszcza odwracały już istniejące zmiany, postępowanie jest więc głównie objawowe. W terapii AD stosuje się inhibitory cholinesterazy, m.in. donepezil, rywastygminę i galantaminę. Mogą one działać korzystnie w zakresie funkcjonowania poznawczego, ale powodują liczne objawy niepożądane i nie zatrzymują postępu choroby. Ponadto wykorzystuje się antagonistę receptora NMDA – memantynę, która może prowadzić do poprawy procesów poznawczych i działać neuroprotektynnie przez zmniejszenie napływu wapnia do komórek<sup>(1)</sup>.

Chorobowość zwiększa się z 3% u osób w wieku 65 lat do 47% u osób w wieku 85 lat<sup>(3)</sup>. W Stanach Zjednoczonych szacunkowe koszty opieki zdrowotnej związane z AD to 172 mld dolarów rocznie<sup>(4)</sup>. Częstość występowania demencji na świecie oceniana jest na 24 mln osób. Zgodnie z prognozami będzie się ona podwajać co 20 lat – co najmniej do 2040 roku. Zagrożenie chorobą również będzie wzrastać, z uwagi na starzenie się społeczeństw<sup>(5)</sup>.

Rokowanie jest złe, choroba postępuje, a pacjenci umierają w ciągu kilku lat, głównie z powodu powikłań<sup>(1)</sup>. Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania to m.in. choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca typu II, otyłość, uraz głowy, palenie tytoniu. Z kolei czynniki chroniące to aktywność fizyczna, dieta śródziemnomorska, edukacja czy zaangażowanie społeczne<sup>(5)</sup>.

## INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative condition in elderly people which is characterised by progressing dementia. In most cases, the usual first complaint concerns weaker episodic memory, but disorders in attention, visual-spatial orientation as well as language and cognitive functions can also be reported. With time, cognitive functions deteriorate significantly, with patients not being able to perform everyday activities, recognise their family or control sphincter functions<sup>(1-3)</sup>. General atrophy of the brain, primarily the hippocampus and frontal cortex, is observed. Microscopically, senile plaques composed of, inter alia,  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) concretions, are found.

The aetiopathogenesis of AD remains unclear. Its development is associated with both environmental and genetic factors. In 2–5% of cases, the disease is inherited as an autosomal dominant trait. Three mutations inherited according to this pattern are known: mutation of amyloid precursor protein on chromosome 21, mutation of presenilin 1 on chromosome 14 and mutation of presenilin 2 on chromosome 1. The remaining 95% of cases are sporadic<sup>(1-3)</sup>.

AD patients present a decreased content of acetylcholine (ACh) and decreased activity of choline acetyltransferase, which are a consequence of basal forebrain degeneration. The ACh defect is associated with cognitive impairment and that is why it is the target of therapeutic interventions<sup>(3)</sup>.

There are no medications that would inhibit the progression of the disease or reverse changes. The management is therefore mainly symptomatic. The therapy of AD mainly involves cholinesterase inhibitors, such as donepezil, rivastigmine and galantamine. They can have a beneficial effect on cognitive functioning but induce multiple adverse effects and do not stop AD progression. Moreover, NMDA receptor antagonist, i.e. memantine, is used. It can improve cognitive processes and exhibit neuroprotective action by decreasing calcium inflow to cells<sup>(1)</sup>.

The prevalence of AD increases from 3% at the age of 65 to 47% at the age of 85<sup>(3)</sup>. In the United States, the annual health care expenditure associated with AD is estimated at 172 billion dollars<sup>(4)</sup>. Dementia is believed to occur in 24 million individuals worldwide. It is projected to double every 20 years up to (at least) 2040. The risk of the disease will increase due to the ageing population<sup>(5)</sup>.

The prognosis is poor; the disease progresses and causes death in a few years, mostly due to complications<sup>(1)</sup>. The risk factors of AD include: cardiovascular diseases, type II diabetes, obesity, head trauma and smoking. Protective measures include: physical activity, Mediterranean diet, education or social activity<sup>(5)</sup>.

The purpose of this paper is the analysis whether substances found in plants might be potentially useful in treating Alzheimer's disease. Below, the results concerning individual plants in AD protection are presented.

Celem pracy jest przegląd dostępnych badań w poszukiwaniu odpowiedzi na pytanie, czy substancje zawarte w roślinach mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu choroby Alzheimera. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące znaczenia poszczególnych roślin w protekcji AD.

### SOK JABŁKOWY

Jabłka to jedno z najpopularniejszych owoców w Polsce. Są źródłem wielu witamin, błonnika, składników mineralnych i antyoksydantów<sup>(6)</sup>.

W doświadczeniach przeprowadzonych na myszach naukowcy z Uniwersytetu w Massachusetts-Lowell udowodnili, że regularnie spożywany sok jabłkowy może obniżyć ryzyko wystąpienia demencji starczej, w tym AD. Zwierzęta podzielono na dwie grupy: homozygotyczne transgeniczne myszy, które pozbawiono mysiej apolipoproteiny E (myszy ApoE-/-), i myszy typu dzikiego. Ponadto w każdej grupie wyodrębniono dwie podgrupy: w pierwszej przez miesiąc stosowano dietę kompletną, z prawidłową suplementacją witaminy E i kwasu foliowego, w drugiej – dietę niedoborową, pozbawioną tych witamin. Wymienione witaminy zastąpiono żelazem, mającym właściwości prooksydacyjne. W podgrupach z dietą niedoborową zastosowano również suplementację soku jabłkowego. Niedobór witaminy E i kwasu foliowego, łącznie ze stresem oksydacyjnym wywołanym przez żelazo, zwiększył stężenie Aβ u myszy typu dzikiego. U myszy ApoE-/- wzrost ten był nasilony przez niedobór apolipoproteiny E (ApoE). Inne wyniki uzyskano w podgrupach z dietą niedoborową: sok jabłkowy zapobiegał wzrostowi Aβ, jednak tylko u myszy typu dzikiego, a u myszy ApoE-/- nie skompensował dodatkowego wzrostu związanego z niedoborem ApoE. Stężenie Aβ utrzymało się na podobnym poziomie jak u myszy ApoE-/- na diecie kompletnej<sup>(7)</sup>. Naukowcy z Uniwersytetu w Kentucky sugerują, że korzystne działanie soku jabłkowego wynika z obecności kwercetyny, wykazującej ochronny wpływ wobec toksyczności Aβ. Flawonoid ten działa przez modulowanie stresu oksydacyjnego<sup>(8)</sup>.

### WINOGRONA

Winogrona to owoce wykorzystywane od tysięcy lat. Podobnie jak czerwone wino, zawierają resweratrol – związek polifenolowy o działaniu m.in. przeciwzapalnym (nieselektywnie hamuje aktywność cyklooksygenazy 1 i 2), przeciwbakteryjnym, przeciwwirusowym, przeciwgrzybiczym i onkoprotekcyjnym. Resweratrol chroni również przed rozwojem procesów neurodegeneracyjnych<sup>(9-11)</sup>.

Doświadczenia, które przeprowadzili Marambaud i wsp., wykazały, iż resweratrol występujący w winogronach i czerwonym winie znacznie obniża stężenie wewnątrzkomórkowego Aβ wytwarzanego z różnych linii komórkowych. Naukowcy podawali resweratrol do komórek produkujących ludzki Aβ i odkryli, że stężenia Aβ były w nich istotnie niższe niż w komórkach, do których go nie aplikowano. W winach wyprodukowanych z winogron pinot noir zaobserwowano

### APPLE JUICE

Apples are one of the most common fruit in Poland. They are a source of numerous vitamins, fibre, nutrients and antioxidants<sup>(6)</sup>.

Experiments conducted on mice by scientists from the University of Massachusetts-Lowell proved that apple juice drunk regularly may reduce the risk of senile dementia, including AD. The animals were divided into two groups: apolipoprotein E-deficient homozygous transgenic mice (ApoE-/- mice) and wild-type mice. Moreover, each group was divided into two subgroups: mice in the first subgroup received a complete diet, with proper vitamin E and folate supplementation, for one month whereas mice in the other subgroup received a diet deprived of these vitamins. These vitamins were replaced with iron, which has pro-oxidative properties. In the deficient diet groups, apple juice supplementation was conducted. Vitamin E and folate deficiency, together with oxidative stress caused by iron, increased Aβ levels in wild-type mice. In ApoE-/- mice, this increase was potentiated by apolipoprotein E (ApoE) deficiency. Different results were obtained in the subgroups fed the deficient diet: apple juice prevented the increase of Aβ but only in wild-type mice. In ApoE-/- mice, it did not compensate for the additional increase associated with ApoE deficiency. The Aβ concentration was similar to that in ApoE-/- mice fed the complete diet<sup>(7)</sup>.

Scientists from the University of Kentucky suggest that the beneficial properties of apple juice result from the presence of quercetin which exhibits protective action against Aβ toxicity. This flavonoid exerts its effects by modulating oxidative stress<sup>(8)</sup>.

### GRAPES

Grapes have been used for thousands of years. As red wine, they contain resveratrol – a polyphenol compound that exerts, among others, anti-inflammatory (non-selective cyclooxygenase 1 and 2 inhibitor), antibacterial, antiviral, antifungal and oncoprotective effects. Resveratrol also prevents the development of neurodegenerative processes<sup>(9-11)</sup>.

The experiments conducted by Marambaud *et al.* have demonstrated that resveratrol found in grapes and red wine markedly decreases the level of intracellular Aβ produced from various cell lines. The authors introduced resveratrol to cells that produce human Aβ and found that Aβ concentrations were significantly lower than in cells to which no resveratrol was introduced. The highest level of resveratrol was found in wine produced from pinot noir grapes. This compound does not inhibit the formation of Aβ since it has no influence on β- and γ-secretases (Aβ-producing enzymes), but it promotes intracellular Aβ degradation via a proteasome-associated mechanism. A reduction in Aβ level caused by resveratrol can be prevented, e.g. by using several selective proteasome inhibitors, which indicates that the anti-amyloidogenic effects of resveratrol are dependent

najwyższą koncentrację resweratrolu. Związek ten nie hamuje powstawania A $\beta$ , ponieważ nie ma żadnego wpływu na  $\beta$ - i  $\gamma$ -sekreazy, enzymy wytwarzające A $\beta$ , ale wspomaga wewnątrzkomórkową degradację A $\beta$  przez mechanizm związany z działaniem proteasomów. Spadkowi poziomu A $\beta$  wywołanemu przez resweratrol można zapobiec m.in. przez zastosowanie kilku wybiórczych inhibitorów proteasomu, co wskazuje na zależną od proteasomów aktywność przeciwoamyloidogenną resweratrolu. Wyniki badań sugerują, że naturalne metabolity lub syntetyczne analogi tego związku o silnym działaniu mają potencjał terapeutyczny w AD. Trudno stwierdzić, czy spożywanie winogron sprzyja dobroczynnemu działaniu resweratrolu, gdyż może on nigdy nie osiągnąć stężenia wymaganego do uzyskania efektu obserwowanego w badaniach. Niemniej zarówno te owoce, jak i wino zawierają duże ilości różnych składników, m.in. przeciwutleniaczy. Nie da się zatem wykluczyć, że synergistyczne działanie innych związków z małymi ilościami resweratrolu mogłoby prowadzić do spowolnienia procesów neurozwyrodnieniowych<sup>(12,13)</sup>.

Resweratrol promuje nieamyloidogenne rozszczepienie białka prekursora amyloidu, zwiększa klirens A $\beta$  i zmniejsza uszkodzenie neuronów. Jednakże nadal nie do końca poznano mechanizmy, dzięki którym działa. Istnieje wiele wątpliwości dotyczących biodostępności, biotransformacji, synergizmu z innymi czynnikami dietetycznymi oraz ryzyka związanego z potencjalnymi działaniami prooksydacyjnymi – zagadnienia te wymagają dalszych badań<sup>(14)</sup>.

## BRZOSKWINIA

Brzoskwinia, uprawiana przez człowieka od 4 tys. lat, prawdopodobnie pochodzi z Chin<sup>(15)</sup>. Ekstrakt wodny z pestek brzoskwini zwyczajnej (*pericarp extract of Prunus persica*, PPE) jest stosowany w leczeniu obfitych i bolesnych miesiączek na Tajwanie, w Chinach, Korei czy Japonii.

Kim i wsp. zbadali wpływ podawanego doustnie PPE na stężenie pozakomórkowej ACh w hipokampie szczurów, w porównaniu z takryną – działającym ośrodkowo inhibitorem acetylocholinesterazy (AChE), opracowanym w celu leczenia AD. Naukowcy zmierzili hamowanie AChE w mózgu. PPE i takryna w określonych dawkach wykazywały znaczący efekt, trwający dłużej niż 6 godzin. Maksymalną inhibicję obserwowano po około 1,5 godziny od podania PPE i około 2 godzin po podaniu takryny. Doustne przyjęcie PPE i takryny istotnie zwiększało stężenie pozakomórkowej ACh w szczelinie synaptycznej w hipokampie szczurów głównie za sprawą hamowania AChE, a PPE wykazywał silne działanie i długotrwały wpływ na ośrodkowy układ cholinergiczny<sup>(16)</sup>.

W innym doświadczeniu naukowcy udowodnili, iż PPE przenika do mózgu i jest sześciokrotnie silniejszym inhibitorem cholinesterazy w mózgu niż cholinesteraza osocza; dla takryny stosunek ten wynosił w przybliżeniu 3, z czego wynika, że PPE może być jednym z najbardziej użytecznych inhibitorów AChE w leczeniu AD<sup>(17)</sup>.

on proteasomes. The results indicate a therapeutic potential of natural metabolites or synthetic analogues of this potent compound in AD therapy.

It is difficult to state that ingesting grapes is conducive to the beneficial action of resveratrol since it may never reach the concentration needed to obtain the effect observed in studies. Nevertheless, both the fruit and wine contain high amounts of various constituents, among others antioxidants. It cannot be therefore rejected that a synergistic effect of other compounds with low amounts of resveratrol could slow down neurodegenerative processes<sup>(12,13)</sup>. Resveratrol promotes the non-amyloidogenic cleavage of amyloid precursor protein, increases A $\beta$  clearance and reduces neuronal damage. However, it is still not known which mechanisms cause such effects. There are many doubts about bioavailability, biotransformation and synergism with other dietary factors, and risks associated with possible pro-oxidant activities – these issues still need to be addressed<sup>(14)</sup>.

## PEACH

The peach has been cultivated for 4 thousand years. It is probably indigenous us to China<sup>(15)</sup>. The water extract from common peach seeds (*pericarp extract of Prunus persica*, PPE) is used in the treatment of menorrhagia and dysmenorrhoea in Taiwan, China, Korea or Japan.

Kim *et al.* assessed the influence of oral PPE on the extracellular ACh level in the hippocampus of rats and compared it with that of tacrine, a centrally acting acetylcholinesterase (AChE) inhibitor, developed for the treatment of AD. The authors measured the inhibition of AChE in the brain. PPE and tacrine at given doses demonstrated significant effects for more than 6 hours. The maximum inhibition was observed approximately 1.5 hours after administration of PPE, and about 2 h after using tacrine. Oral administration of PPE and tacrine increased extracellular ACh concentration in the synaptic cleft of the rat hippocampus, mostly through AChE inhibition, and PPE demonstrated a potent and long-lasting effect on the central cholinergic system<sup>(16)</sup>.

In another experiment, researchers proved that PPE penetrates into the brain and is six times more potent at inhibiting cholinesterase in the brain than plasma cholinesterase. As for tacrine, this ratio was approximately 3. This means that PPE can become one of the most useful AChE inhibitors in the treatment of AD<sup>(17)</sup>.

## VEGETABLES

Vegetables are an important source of nutrients and antioxidants<sup>(18,19)</sup> but their antioxidant capacity is lower than that of fruit. They are rich in quercetin, kaempferol and their glycosides<sup>(20)</sup>.

In the study conducted by Borowiec, the influence of vegetable water extracts on cholinesterase (ChE) activity was

## WARZYWA

Warzywa to ważne źródło składników odżywczych i przeciwutleniaczy<sup>(18,19)</sup>, jednak w porównaniu z owocami mają mniejszą pojemność przeciwutleniającą. Są bogate w kwercetynę, kemferol i ich glikozydy<sup>(20)</sup>.

W pracy Borowiec badano wpływ wodnych ekstraktów z warzyw na aktywność cholinesteraz (ChE). Okazało się, że warzywa wykazują jedynie aktywność antybutyrylocholinesterazową (anty-BChE). Największą aktywność tego typu stwierdzono w przypadku buraka ćwikłowego, brokułu i białej kapusty, słabszą – w przypadku ekstraktu z pomidora, kapusty czerwonej i korzenia pietruszki. Równocześnie ekstrakty z badanych warzyw nie wykazywały zdolności do inhibicji aktywności AChE, a ekstrakty z kapusty pekińskiej i brukselki – zdolności do inhibicji którejkolwiek z ChE<sup>(21)</sup>.

## SZAŁWIA

Szałwia należy do głównych roślin zielarskich uprawianych przez człowieka. Spośród wielu gatunków najistotniejsza jest szalwia lekarska (*Salvia officinalis*). Ponadto w lecznictwie zastosowanie znalazła szalwia czerwonokorzeniowa (*Salvia miltiorrhiza*)<sup>(22)</sup>.

Naukowcy z Uniwersytetu Neapolitańskiego badali wpływ kwasu rozmarynowego (*rosmarinic acid*, RA), będącego substancją czynną wyciągu z liści szalwii lekarskiej, na Aβ działający toksycznie na szczurze komórki guza chromochłonnego. Inkubacja komórek z Aβ przez 24 godziny powodowała ich śmierć, jednak RA ograniczał to zjawisko<sup>(23)</sup>. W innym badaniu, poprowadzonym *in vivo* na mysim modelu AD, podawany doustnie RA hamował oligomeryzację i odkładanie Aβ<sup>(24)</sup>. Związki fenolowe mogą działać ochronnie na deficyty pamięci wywołane przez Aβ lub spowalniać naturalne procesy związane ze starzeniem<sup>(25)</sup>. Neuroprotekcyjne działanie RA może wynikać z właściwości przeciwutleniających, zmiatania wolnych rodników i zdolności do modulowania części wewnątrzkomórkowych kaskad, które prowadzą do śmierci neuronów<sup>(26)</sup>.

Naukowcy z Korei Południowej skupili się na terpenoidach zawartych w szalwii czerwonokorzeniowej – tanszynonach. Wzięli pod uwagę tanszynon I (TI), tanszynon IIa (TIIa), kryptotanszynon (CTS) i 15,16-dihydrotanszynon (DT). Związki te dość znacznie odwracały indukowane skopolaminą upośledzenie funkcji poznawczych u myszy. Po zmierzeniu aktywności AChE w homogenatach mózgu okazało się, że CTS i DT efektywniej hamowały jej aktywność niż TI i TIIa<sup>(27)</sup>. W doświadczeniach przeprowadzonych *in vitro* Wang i wsp. wykazali, że TI i TIIa hamują powstawanie złożeń Aβ i rozdzielanie wstępnie uformowanych włókien Aβ, a także działają protekcyjnie na komórki w przypadku toksyczności indukowanej Aβ<sup>(28)</sup>. W innych badaniach stwierdzono, iż CTS hamuje agregację Aβ i osłabia toksyczne działanie na komórki ludzkiego nerwiaka zarodkowego, jak również obniża podwyższone stężenie reaktywnych form tlenu i apoptozę komórek wywołaną Aβ<sup>(29)</sup>.

Analysed. It was found that vegetables exhibit only anti-butryrylcholinesterase (anti-BChE) activity. Such an activity was the greatest in the case of beetroots, broccoli and white cabbage. Tomato, red cabbage and parsley root extracts demonstrated weaker action. Moreover, the extracts from the vegetables tested did not show the ability to inhibit AChE activity, and extracts from napa cabbage and Brussels sprout did not show the ability to inhibit any ChE<sup>(21)</sup>.

## SAGE

Sage (*salvia*) is one of cultivated herbal plants. Out of numerous species, common sage (*Salvia officinalis*) is the most significant. Also, red sage (*Salvia miltiorrhiza*) is used for therapeutic purposes<sup>(22)</sup>.

The scientists from the University of Naples studied the influence of rosmarinic acid (RA), which is the active constituent in *Salvia officinalis* extract, on Aβ that has toxic effects on rat pheochromocytoma cells. The incubation of cells with Aβ for 24 hours caused cell death, but this effect was reduced by RA<sup>(23)</sup>.

In a different *in vivo* study conducted on AD model mice, oral RA inhibited oligomerisation and Aβ deposition<sup>(24)</sup>. Phenolic compounds can have a protective effect on memory deficits caused by Aβ or slow down natural processes associated with ageing<sup>(25)</sup>. The neuroprotective action of RA can result from antioxidant properties, free radical scavenging and ability to modulate intracellular cascades that lead to neuronal death<sup>(26)</sup>.

The authors from South Korea focused on tanshinones – terpenoids found in *Salvia miltiorrhiza*. They investigated tanshinone I (TI), tanshinone IIa (TIIa), cryptotanshinone (CTS), and 15,16-dihydrotanshinone (DT). These compounds reversed scopolamine-induced cognitive impairments in mice to a considerable degree. Following the measurement of AChE activity in brain homogenates, it occurred that CTS and DT were more effective at inhibiting AChE activity than TI and TIIa<sup>(27)</sup>. In *in vitro* experiments, Wang *et al.* demonstrated that TI and TIIa inhibit Aβ aggregation, disaggregate Aβ fibrils and protect cells from Aβ-induced toxicity<sup>(28)</sup>. Other studies have revealed that CTS inhibits Aβ aggregation, reduces toxicity to human neuroblastoma cells and decreases Aβ-induced elevated concentrations of reactive oxygen species and cellular apoptosis<sup>(29)</sup>.

## CONCLUSION

1. Research confirms that substances of plant origin can be used in the treatment of Alzheimer's disease.
2. Quercetin found in apple juice can reduce the risk of AD due to its protective action towards Aβ toxicity.
3. Resveratrol found in grapes and red wine promotes intracellular degradation of Aβ through a mechanism involving proteasomes.

## PODSUMOWANIE

1. Badania naukowe potwierdzają, że substancje pochodzenia roślinnego mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu choroby Alzheimer'a.
2. Kwercetyna zawarta w soku jabłkowym może zmniejszyć ryzyko wystąpienia AD – za sprawą ochronnego wpływu wobec toksyczności Aβ.
3. Resweratrol występujący w winogronach i czerwonym winie wspomaga wewnątrzkomórkową degradację Aβ przez mechanizm związany z działaniem proteasomów.
4. Ekstrakt wodny z pestek brzoskwini może być bardzo użytecznym, działającym ośrodkowo inhibitorem AChE w leczeniu AD.
5. Warzywa wykazują jedynie aktywność anti-BChE. Największą aktywnością tego typu cechują się burak ćwikłowy, brokuł i biała kapusta.
6. Kwas rozmarynowy i tanshinony zawarte w szalwii mają właściwości przeciwutleniające i m.in. hamują tworzenie złożeń Aβ.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

### Piśmiennictwo / References

1. Choroby i zespoły otępienne. In: Prusiński A (ed.): Neurologia praktyczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005: 299–302.
2. Ochudło S, Opala G: Choroby neurozwyrodnieniowe przebiegające z otępieniem. In: Podemski R (ed.): Kompendium neurologii. Via Medica, Gdańsk 2011: 357–359.
3. Neurologia behawioralna i otępienie. In: Kozubski W (ed.): Leczenie w neurologii. Elsevier Urban & Partners, Wrocław 2014: 493–497.
4. Reitz C, Mayeux R: Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol* 2014; 88: 640–651.
5. Mayeux R, Stern Y: Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a006239.
6. Zdrojewicz Z, Cabała K, Pypno D *et al.*: Jedz jabłka – będziesz zdrowszy. *Med Rodz* 2015 [in press].
7. Chan A, Shea TB: Dietary supplementation with apple juice decreases endogenous amyloid-β levels in murine brain. *J Alzheimers Dis* 2009; 16: 167–171.
8. Ansari MA, Abdul HM, Joshi G *et al.*: Protective effect of quercetin in primary neurons against Aβ(1–42): relevance to Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem* 2009; 20: 269–275.
9. Pasinetti GM, Wang J, Marambaud P *et al.*: Neuroprotective and metabolic effects of resveratrol: therapeutic implications for Huntington's disease and other neurodegenerative disorders. *Exp Neurol* 2011; 232: 1–6.
10. Zdrojewicz Z, Belowska-Bień K: Resweratrol – działanie i znaczenie kliniczne. *Adv Clin Exp Med* 2005; 14: 1051–1056.
11. Zdrojewicz Z, Idzior A, Kocjan O: Pij wino – będziesz zdrowszy. *AAAAM* 2015; 9: 59–64.
12. Marambaud P, Zhao H, Davies P: Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J Biol Chem* 2005; 280: 37377–37382.
13. Vingtdoux V, Dreses-Werringloer U, Zhao H *et al.*: Therapeutic potential of resveratrol in Alzheimer's disease. *BMC Neurosci* 2008; 9 Suppl 2: S6.
14. Li F, Gong Q, Dong H *et al.*: Resveratrol, a neuroprotective supplement for Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 27–33.
15. Lim TK: *Prunus persica* var. *persica*. In: Lim TK: Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants. Volume 4, Fruits. Springer, 2012: 498–508.
16. Kim YK, Koo BS, Gong DJ *et al.*: Comparative effect of *Prunus persica* L. BATSCH-water extract and tacrine (9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine hydrochloride) on concentration of extracellular acetylcholine in the rat hippocampus. *J Ethnopharmacol* 2003; 87: 149–154.
17. Suh SJ, Koo BS, Jin UH *et al.*: Pharmacological characterization of orally active cholinesterase inhibitory activity of *Prunus persica* L. Batsch in rats. *J Mol Neurosci* 2006; 29: 101–107.
18. Singh BK, Sharma SR, Singh B: Antioxidant enzymes in cabbage: variability and inheritance of superoxide dismutase, peroxidase and catalase. *Sci Hort* 2010; 124: 9–13.
19. Guohua C, Sofic E, Prior RL: Antioxidant capacity of tea and common vegetables. *J Agric Food Chem* 1996; 44: 3426–3431.
20. Wawrzyniak A, Krotki M, Stoparczyk B: Właściwości antyoksydacyjne owoców i warzyw. *Med Rodz* 2011; 1: 19–23.
21. Borowiec K: Rola cholinesteraz i ich inhibitorów w chorobie Alzheimer'a. In: Kuczera M (ed.): Młodzi naukowcy dla polskiej nauki. Vol. 8: Nauki przyrodnicze, Kraków 2013: 130–137.
22. Zdrojewicz Z, Pypno D, Bugaj B *et al.*: Zastosowanie szalwii w leczeniu zaburzeń poznawczych i choroby Alzheimer'a. *Post Fitoter* 2015 [in press].
23. Iuvone T, De Filippis D, Esposito G *et al.*: The spice sage and its active ingredient rosmarinic acid protect PC12 cells from amyloid-beta peptide-induced neurotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317: 1143–1149.
24. Hamaguchi T, Ono K, Murase A *et al.*: Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid-beta aggregation pathway. *Am J Pathol* 2009; 175: 2557–2565.
25. Ono K, Li L, Takamura *et al.*: Phenolic compounds prevent amyloid β-protein oligomerization and synaptic dysfunction by site-specific binding. *J Biol Chem* 2012; 287: 14631–14643.
26. Fallarini S, Miglio G, Paoletti T *et al.*: Clovamide and rosmarinic acid induce neuroprotective effects in in vitro models of neuronal death. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 1072–1084.
27. Kim DH, Jeon SJ, Jung JW *et al.*: Tanshinone congeners improve memory impairments induced by scopolamine on passive avoidance tasks in mice. *Eur J Pharmacol* 2007; 574: 140–147.
28. Wang Q, Yu X, Patal K *et al.*: Tanshinones inhibit amyloid aggregation by amyloid-β peptide, disaggregate amyloid fibrils, and protect cultured cells. *ACS Chem Neurosci* 2013; 4: 1004–1015.
29. Mei Z, Yan P, Situ B *et al.*: Cryptotanshinone inhibits β-amyloid aggregation and protects damage from β-amyloid in SH-SY5Y Cells. *Neurochem Res* 2012; 37: 622–628.

### Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.