

Streszczenie w języku polskim

Choroba Parkinsona (chP) jest wolno postępującym procesem neurodegeneracyjnym występującym u osób w podeszłym wieku, którego charakterystyczną cechą neuropatologiczną jest utrata neuronów i zakończeń dopaminowych (DA) w układzie czarnoprążkowiowym. W konsekwencji dochodzi do pojawienia się objawów motorycznych tj. bezruch, sztywność mięśniowa i drżenia spoczynkowe. Zarówno w fazie klinicznej, jak również w fazie przedklinicznej chP mogą wystąpić różne objawy niemotoryczne – w tym depresja. Dowiedziono, że może ona wyprzedzić objawy motoryczne nawet o kilka lat. Mechanizmy powstawania depresji w chP nie są znane, jednak sugeruje się, że może ona wynikać bezpośrednio z patomechanizmów leżących u podstaw rozwoju tej choroby i przez to może posłużyć do prognozowania jej przyszłego rozwoju tj. pojawienia się objawów motorycznych. Wskazują na to badania, w których u pacjentów parkinsoników wykazano ujemną korelację między wiązaniem radioliganda do transportera dopaminy (DAT) i noradrenaliny (NET) w brzuszonym regionie jądra ogoniastego i skorupy (CP), a depresją. Również w zwierzęcych modelach chP, wykazano pojawienie się zachowania „typu depresyjnego” u szczurów z uszkodzeniem układu DA. Istnieją także dowody, że zmiany w transporterze serotoniny (SERT) oraz ścieżce sygnałowej BDNF są powiązane z główną depresją, jednak ich rola w depresji w chP nie jest znana. Dotychczasowe leczenie depresji w chP nie jest skuteczne. Stosowane powszechnie inhibitory selektywnego wychwyty serotoniny (SSRI) oraz klasyczne trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TCA) powodują szereg objawów niepożądanych w tym sedację, która może osłabiać ich przeciwdepresyjne działanie. Za najbardziej skuteczny i „użyteczny klinicznie” lek w leczeniu depresji w chP uważa się agonistę receptora D3/D2 pramipeksol (PRA), będący lekiem przeciwparkinsonowskim, używanym w celu osłabienia motorycznych objawów tej choroby.

Celem niniejszej pracy było sprawdzenie czy średniej wielkości uszkodzenie układu DA, modelujące przedkliniczną fazę chP, powoduje pojawienie się objawu „typu depresyjnego” u szczurów oraz zbadanie czy LPD odwracają te efekty. Podjęto także próbę zbadania roli SERT i BDNF w efektach pro i przeciwdepresyjnych.

Wyniki badań wskazują, że częściowe uszkodzenie układu DA przez podanie toksyny 6-hydroksydopaminy (6-OHDA) w dawkach 3,75; 7,5 i 15 $\mu\text{g}/2,5 \mu\text{l}$ do brzuszego regionu CP powoduje pojawienie się zachowania „typu depresyjnego” mierzonego w teście wymuszonego pływania (FST), pozostając bez wpływu na aktywność lokomotoryczną szczurów. Spośród 3-ch dawek 6-OHDA, najwyższa z nich (15 $\mu\text{g}/2,5 \mu\text{l}$) powodowała średniej wielkości obniżenie poziomu dopaminy (DA) zarówno w CP, jak również w jądrze

półożącym przegrody (NAC) i korze czołowej (FCX) w 2 tygodnie po uszkodzeniu. Wykazano po tej dawce zmniejszenie gęstości neuronów DA wybarwionych na obecność hydroksylazy tyrozynowej (TH-ir) w istocie czarnej (SN), polu brzuszynym nakrywki (VTA) i grzbietowych jądrach szwu (DR), jak również zmniejszenie wiązania radioliganda [³H]-GBR 12,935 do transportera DAT w CP. 6-OHDA w tej dawce nie wpływało na gęstość neuronów serotoniny (5-HT) wybarwionych na obecność hydroksylazy tryptofanowej (TRPH-ir) w DR ani na poziom 5-HT i jej metabolitu 5-HIAA w analizowanych strukturach przodomózgowia, co może świadczyć o selektywności toksyny użytej w tej dawce do badań.

W badaniach behawioralnych prowadzonych na szczurach czystych wykazano w FST przeciwdepresyjne działanie wielokrotnie podawanej imipraminy (IMI) i fluoksetyny (FLU), ale nie wykazano takiego działania po PRA. Natomiast w badaniach prowadzonych na szczurach z uszkodzeniem, przeciwdepresyjne efekty IMI i FLU nie były obserwowane u zwierząt po 6-OHDA, ale zanotowano obniżenie czasu bezruchu w FST po PRA u tych zwierząt, co mogłoby wskazywać na szczególną wrażliwość zwierząt lezionowanych na aktywację transmisji DA po wielokrotnym podawaniu PRA. Ponieważ wielokrotne podanie IMI i FLU u zwierząt po 6-OHDA obniżało aktywność lokomotoryczną, można sugerować, że za brak wpływu na czas bezruchu w FST po tych lekach u zwierząt lezionowanych mogą odpowiadać ich efekty niepożądane tj. sedacja, które mogą maskować ich przeciwdepresyjne działanie w tym teście. Jak wspomniano powyżej również w klinice kontrowersyjna wydaje się skuteczność TCA i SSRI w leczeniu depresji u pacjentów z chP. Wykazano, że IMI oprócz wielu innych efektów ubocznych powoduje sedację i może także pogorszyć stan niektórych pacjentów. Natomiast pomimo bardzo powszechnego stosowania SSRI u pacjentów z chP, nadal nie ma dostatecznych dowodów na ich skuteczność w leczeniu depresji w tej chorobie.

W naszych badaniach, podobnie jak inni autorzy, wykazaliśmy, że wielokrotnie podawany PRA przez 2 tygodnie wykazuje działanie presynaptyczne. Podnosi bowiem zarówno poziom metabolitów, jak również obrotów DA, co może świadczyć o zwiększonej transmisji DA. Dodatkowo dane literaturowe wskazują, że wielokrotnie podawany PRA powoduje normalizację wyładowań neuronów DA w VTA. Oprócz presynaptycznego działania PRA wykazano także jego działanie postsynaptyczne. Mianowicie wielokrotne podawanie PRA powoduje zwiększenie gęstości receptorów dopaminowych D2 i D3 w CP, wyspach Calleji i NAC. Dlatego sugerujemy, że przeciwdepresyjny efekt wielokrotnego podawania PRA może być związany z aktywacją układu DA na poziomie pre i postsynaptycznym.

Badania innych autorów wskazywały, że lezja wywołana podaniem 6-OHDA, MPTP, czy parakwatu, jak również wielokrotne podawanie PRA powodują aktywację układu 5-HT. W naszych doświadczeniach wykazaliśmy zwiększenie obrotu serotoniny (5-HIAA/5-HT) po 6-OHDA i PRA u zwierząt kontrolnych w CP. Stąd podjęto próbę zbadania udziału układu 5-HT w efektach pro i przeciwdepresyjnych przy użyciu markera SERT. Lezja powodowała obniżenie wiązania [³H]-citalopramu do SERT we wszystkich analizowanych przez nas strukturach układu czarnoprążkowiowego i mezolimbicznego. Podobnie wielokrotne podawanie PRA powodowało spadek wiązania radioliganda do SERT w różnych strukturach przodomózgowia i śródmózgowia. Wydaje się, że obniżenie wiązania do SERT może być adaptacyjne względem zwiększonej aktywacji transmisji 5-HT po lezji i po wielokrotnie podawanym PRA. Na podstawie uzyskanych przez nas wyników sugerujemy, że SERT nie wydaje się być dobrym biomarkerem depresji, jednak nie można wykluczyć jego udziału w przeciwdepresyjnym działaniu PRA.

Istnieje wiele dowodów, że zmiany ekspresji czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF) odgrywają istotną rolę w depresji. Niestety nie ma badań nad BDNF w depresji w chP, stąd naszym celem było sprawdzenie czy lezja i PRA wpływają na ekspresję mRNA dla BDNF i jego receptora dla kinazy tyrozynowej B związanej z tropomiozyną (trkB) w opracowanym przez nas modelu.

Po podaniu 6-OHDA wykazano obniżenie ekspresji mRNA dla BDNF i trkB w hipokampie (HIP), ciele migdałowatym (AMG) i jądrach uzdeczki (HB) co sugerujemy, że może mieć udział w pojawieniu się zachowania „typu depresyjnego” u tych szczurów. Podobne wyniki do naszych uzyskano w wielu zwierzęcych modelach stresu i depresji. Z kolei po wielokrotnym podawaniu PRA wykazano obniżenie ekspresji mRNA dla BDNF i trkB w NAC i CP, natomiast przeciwnie, zwiększenie ekspresji mRNA dla BDNF i obniżenie trkB w polu brzusznej nakrywki (VTA) u zwierząt po 6-OHDA. W oparciu o nasze wyniki badań, jak również innych autorów sugerujemy, że obniżenie aktywacji ścieżki sygnałowej BDNF w NAC i CP może przyczynić się do przeciwdepresyjnego działania PRA i może być procesem adaptacyjnym względem aktywacji tej ścieżki w neuronach DA w VTA.

Powyższe wyniki wskazują, że średniej wielkości uszkodzenie układu DA, które nie wpływa na aktywność lokomotoryczną szczurów, może powodować pojawienie się objawów „typu depresyjnego”, które są osłabione przez podanie agonisty DA, a nie przez leki z grupy SSRI czy TCA. Mechanizm leżący u podstaw zachowania „typu depresyjnego” najprawdopodobniej jest związany z osłabieniem transmisji DA. Udział układu

serotoninowego w tym efekcie w naszym modelu jest niejasny i dlatego wiązanie do SERT nie wydaje się być dobrym biomarkerem. Z kolei prodepresyjne działanie 6-OHDA wydaje się być związane z zahamowaniem ścieżki sygnałowej BDNF w HIP, natomiast wzrost transmisji DA i zmniejszenie aktywacji ścieżki sygnałowej BDNF w NAC i CP po wielokrotnie podawanym PRA może mieć udział w jego przeciwdepresyjnym działaniu.

Zaprezentowane w niniejszej pracy wyniki wnoszą nowy wkład do badań nad depresją w przedklinicznej fazie chP a opracowany model tych zaburzeń może służyć do poszukiwania wczesnych biomarkerów i być może przyczyni się do dobrania skutecznej terapii.