

Sistemele de semnalizare intracelulare în patofiziologia tulburării afective bipolare

Prep. Univ. Dr. Romoșan Radu
Conf. Univ. Dr. Romoșan Felicia

- Tulburarea afectivă bipolară este o boală mentală cronică caracterizată prin episoade afective recurente de tip depresiv sau maniacial, la fel ca și prin modificări ale funcției psihovegetative, a performanțelor cognitive și a sănătății generale și care se presupune că are un substrat neurobiologic.

Introducere

- Numeroase studii de biochimie ale lichidului cefalorahidian, ale răspunsului endocrin la stimulările farmacologice, ale neuroreceptorilor și ale proteinelor transportoare au demonstrat existența unor anomalități diverse în sistemele de neurotransmițători și de neuropeptide la subiecții cu tulburare afectivă bipolară (TAB). Au fost depistate cu ajutorul tehnicilor de neuroimagerie, la unii dintre subiecții bipolari, alterări structurale și funcționale care indică atrofieri sau pierderi neuronale în unele zone ale creierului, cum ar fi: cortexul prefrontal și temporal, cortexul cerebelos, ganglionii bazali și sistemul limbic, zone care reglează afectivitatea. De asemenea au fost descrise: lărgirea ventriculilor cerebrali, scăderea sau creșterea în volum a amigdalei.

Introducere

- Studiile de neuropatologie (post-mortem) au confirmat datele furnizate de explorarea neuroimagică, raportând la subiecții bipolari, comparativ cu subiecții normali, a unui număr scăzut de neuroni și celule gliale, a densității și plasticității neuronilor în aceleași arii critice implicate în reglarea afectivității, de asemenea și alterări în biochimia intracelulară. Tehnici avansate de biochimie moleculară, utilizate în studiile post-mortem, au permis evidențierea unor disfuncții ale mecanismelor complexe intracelulare cum sunt: sistemele de mesager secundari, reglarea expresiei genice și neuroplasticitatea, care se pare că au un rol critic în patofiziologia TAB.

Introducere

- Termenul de neuroplasticitate se referă la abilitatea de a induce și menține modificări adaptative la stimulii externi și interni, pentru a se menține funcționarea fiziologică a SNC. Aceste modificări se referă la: numărul de sinapse, variații în eliberarea neurotransmițătorilor, modulări ale cascadei de semnalizare intracelulară, reglarea genică, modularea arhitecturii axonale și dendritice și în unele arii ale SNC, generarea de noi neuroni.

Introducere

- Argumente care susțin ideea unor disfuncții în neurotransmisie în patofiziologia TAB au fost aduse și de studiile farmacologice. Este binecunoscut faptul că efectul imediat al antidepresivelor este de creștere al nivelului de neurotransmițători (serotonina și noradrenalina) la sinapsă, efectul clinic însă apare după administrarea cronică (săptămâni / luni), ceea ce sugerează că sunt implicate evenimente ulterioare care au loc la nivelul căilor de semnalizare intracelulare, acestea fiind mai degrabă responsabile de efectul terapeutic.

Introducere

- Înaltul grad de complexitate al rețelelor de semnalizare poate fi unul dintre mecanismele importante prin care neuronii achiziționează flexibilitatea necesară pentru a genera numeroasele răspunsuri, iar disfuncția unora din aceste rețele duce la procesare aberantă a informațiilor în sinapsă și în circuitele critice. Tot mai multe din datele publicate în ultimele decenii sugerează că anormalitățile la nivelul cascadelor de plasticitate neuronală și al controlului apoptozei sunt evenimentele centrale în patofiziologia TAB și sunt țintele celor mai eficiente tratamente.

Introducere

- Transmiterea informației de la sinapsă la nucleul celulei postsinaptice este un proces complex, intermediat de mesageri secunzi cum ar fi: cAMP și fosfatidil-inozitolul, ținta finală fiind modularea unor familii de proteine care acționează ca factori de transcripție genică, care se leagă de locusuri ADN-specifice și reglează expresia multor gene, care modulează funcții celulare cum sunt: proliferarea celulară și apoptoza (moarte celulară programată). Majoritatea neurotransmițătorilor și a neuroproteinelor se leagă de receptorii specifici GPCR (G Protein Coupled Receptors) din membrana neuronală și activează proteinele G (PG) și acestea la rândul lor activează sistemul efector.

CALEA DE SEMNALIZARE PROTEINA G-cAMP

- Proteinele G pot avea efect stimulator (Gs) sau inhibitor (Gi). Proteinele G modulează, prin receptori specifici fluxul, de ioni prin reglarea canalelor de ioni și activitatea enzimelor efectoare. Young LT și colab. și Dowlatshahi și colab. au fost printre primii autori care au raportat nivele crescute a PG în cortexul frontal, temporal și occipital al pacienților cu TAB (studii post-mortem). Studiile efectuate pe elementele sanguine periferice au raportat activitate crescută a PG în leucocitele mononucleare ale pacienților în episod maniacal și scăzută în episodul depresiv și nivele crescute a PG în trombocitele pacienților bipolari. Aceste date sugerează o posibilă implicare a PG în patofiziologia TAB, fără a se fi stabilit dacă este o disfuncție directă a activității PG sau aceasta reprezintă o manifestare secundară a disfuncției altei căi de semnalizare.

CALEA DE SEMNALIZARE PROTEINA G-cAMP

- Una dintre proteinele efectoare reglate de PG este adenilat-ciclaza (AC), enzimă care catalizează formarea cAMP (cyclic adenosine monophosphate) din ATP. cAMP este un mesager secund important, una dintre funcțiile lui este de a activa altă enzimă, protein-kinaza A (PKA), care fosforilează factorul de transcripție CREB (cAMP Response Element Binding Protein). CREB este apoi translocat în nucleu unde se leagă de CRE (cAMP Response Element) și mediază transcripția factorilor neurotrofici BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) și Bcl-2 (β Cell Lymphoma-2) printre alte ținte. Mai multe studii postmortem au raportat activitate crescută a AC și PKA la pacienții bipolari în cortexul temporal, parietal și occipital și activitate crescută a cAMP.

CALEA DE SEMNALIZARE PROTEINA G-cAMP

- Disfuncții ale căii de semnalizare cAMP au fost raportate și de studiile efectuate pe trombocite și de studiile farmacologice și pe modele animale.
- Utilizarea cronică a litiului diminuează activitatea AC și are efect diferit în funcție de starea receptorilor PG, astfel, în condiții bazale, când predomină inhibiția tonică a Gi, litiul crește formarea cAMP, iar când AC este activată de complexul receptor Gs, formarea cAMP-ului este atenuată. Efectul terapeutic al litiului atât în manie cât și în depresie poate fi explicat prin acest mecanism bimodal de acțiune. De asemenea și valproatul acționează prin inhibarea PKA, ceea ce duce la inhibarea formării de cAMP.

CALEA DE SEMNALIZARE PROTEINA G-cAMP

- Proteinele G activate stimulează pe această cale de semnalizare fosfolipaza C (PLC), care hidrolizează o fosfolipidă membranară numită fosfatidil-inozitol (PIP_2), care formează 2 importanți mesageri secunzi: diacilglicerol (DAG) și inozitoltrifosfat (IP_3). DAG activează proteinkinaza C (PKC), enzimă importantă în calea de semnalizare PIP_2 și care are rol în reglarea excitabilității neuronale, eliberarea de neurotransmițători, expresia genică și plasticitatea sinaptică¹. Studii efectuate pe celule de cultură din hipocamp au arătat că PKC fosforilează MARCKS (Myristoylated Alanine-Rich C-Kinase Substrate) care este o proteină implicată în reglarea evenimentelor neuroplastice și alterează conformația citoscheletului prin filamente de actină.

CALEA FOSFATIDIL-INOZITOL (PIP_2)

- Hiperactivitatea semnalizării PKC poate contribui la modificări arhitecturale ale neuronilor, în sensul atrofiei, la subiecții bipolari.
- Studii post-mortem au găsit activitate PKC crescută în cortexul frontal la bipolari, iar studiile pe sângele periferic au raportat o activitate crescută a PKC în trombocitele subiecților bipolari. Studiile efectuate pe genomul bipolarilor au identificat alterări ale DAG-kinazei eta (DGKH) care encodează kinaza care inhibă DAG prin metabolizarea acestuia la acid fosfatidic și astfel se activează calea PKC.

CALEA FOSFATIDIL-INOZITOL (PIP₂)

- Pierderea funcției sau mutația la nivelul DGKH poate avea ca rezultat activitate de semnalizare PKC excesivă, care poate predispute pacienții bipolari la atrofia neuronilor și dendritelor. Existența unei activități crescute a PKC la bipolari este susținută de studiile farmacologice care au demonstrat că administrarea cronică de litiu inhibă indirect activitatea PKC și restaurează substanța cenușie în cortexul prefrontal la bipolari. Același efect inhibitor al litiului pe activitatea PKC a fost demonstrat și de către studiile pe modele animale. Al doilea mesager secund (IP3) inițiază altă cascadă de evenimente, acționând pe un receptor specific situat pe reticulul endoplasmatic neted (ER).

CALEA FOSFATIDIL-INOZITOL (PIP₂)

- Activarea receptorului are ca rezultat eliberarea Ca^{2+} din stoc. Eliberarea de Ca^{2+} are printre alte efecte și pe cel de a transfera PKC în membrană unde este activat de DAG. Căile de semnalizare cAMP și PIP_2 se potențează una pe cealaltă, Ca^{2+} activează AC, crescând astfel cAMP și cAMP facilitează legarea de receptorii IP3. PKA, PKC și alte kinaze dependente de calciu activează direct sau indirect diverși factori de transcripție cum ar fi: CREB, CREM (cAMP Response Element Modulator), ATF1 (Activating Transcriptor Factor 1), CFos și Cjun.

CALEA FOSFATIDIL-INOZITOL (PIP_2)