

Obniżenie heteromeryzacji receptorów adenozynowych A2A i dopaminowych D2 w prążkowie w schizofrenii

Co to jest schizofrenia?

Schizofrenia to choroba psychiczna dotykająca około 1% populacji ludzkiej. Początek choroby następuje przed 30 rokiem życia, dlatego często nazywana jest chorobą wieku młodzieńczego. Przyczyny rozwoju choroby mogą być bardzo różne, począwszy od genetycznych predyspozycji, przez urazy głowy, aż do bardzo emocjonalnych wydarzeń. Wyróżniamy trzy główne grupy objawów: wytwórcze, negatywne oraz zaburzenia funkcji kognitywnych.

Układy zaangażowane w schizofrenię

U pacjentów chorujących na schizofrenię obserwuje się zmiany w funkcjonowaniu wielu szlaków neuronalnych w mózgu, dotyczy to między innymi układu dopaminergicznego i układu purynergicznego. W układzie dopaminergicznym najbardziej zaangażowane są receptory D2 i ich nadaktywność jest charakterystyczna dla tej choroby. Układ puryniczny bierze udział w szeregu procesów fizjologicznych, a zaburzenia w jego funkcjonowaniu są częste w chorobach psychicznych. W zdrowym organizmie receptory dopaminowe D2 tworzą heteromery z receptorami adenozynowymi A2A, będącymi częścią układu purynergicznego.

Rola heteromerów w schizofrenii

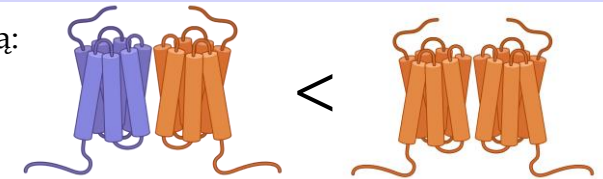
Jak wspomniano, w schizofrenii występuje wzmożona aktywność receptorów D2. Z badań wynika, że ich nadaktywność jest hamowana podczas tworzenia się kompleksów. Heteromery D2-A2A stają się zatem mniej wrażliwe na dopaminę niż pojedyncze receptory D2.

Co odkryli Autorzy?

Naukowcy zastosowali w swoich badaniach dwa, behawioralne modele zwierzęce schizofrenii. Pierwszy z nich to zwierzęta potraktowane fencyklidyną, związkiem mającym wywołać objawy charakterystyczne dla schizofrenii, drugi to zwierzęta z uszkodzonym genem dla receptorów A2A. W obu powyższych modelach w teście behawioralnym u grup eksperymentalnych występowały objawy typowe dla schizofrenii. Z badań molekularnych wynikało, że w prążkowie (tj. części mózgu, w której bardzo licznie występują neurony dopaminergiczne) nie dochodzi do tworzenia się heteromerów. Wykonano także badanie postmortem na skrawkach prążkowie pochodzącego od pacjentów chorych na schizofrenię i również zaobserwowano istotnie statystyczne obniżenie tworzenia się kompleksów receptorów D2-A2A. W modelach zwierzęcych podawano także leki przeciwpsychotyczne- haloperidol i klozapinę. Ich stosowanie miało pozytywny wpływ na tworzenie się heteromerów D2-A2A w prążkowie u zwierząt potraktowanych fencyklidyną.

Wnioskując, zarówno w modelach zwierzęcych jak i u ludzi chorych na schizofrenię obniżona zostaje heteromeryzacja receptorów D2-A2A w prążkowie, jednocześnie leki przeciwpsychotyczne sprzyjają tworzeniu się nowych kompleksów.

W prążkowie osób ze schizofrenią:



Źródło: Valle-Leon i wsp. *Decreased striatal adenosine A2A-dopamine D2 receptor heteromerization in schizophrenia* *Neuropsychopharmacology* (2020) 0:1–8; <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00872-9>

Autor tekstu: Marta Lech –
Zakład Farmakologii (Zespół I)

Oprawa graficzna: Bernadeta Pietrzak, Agnieszka Wnuk -
Pracownia Neurofarmakologii i Epigenetyki, Zakład Farmakologii

Grafika: Biorender.com