

lek. Dominik Wincewicz

tytuł pracy: ***Kompensacja stresogennych deficytów pamięci w wyniku blokady ośrodkowych receptorów angiotensyny II typu 1***

STRESZCZENIE

Psychologiczny stres poprzedza i indukuje wystąpienie reaktywnych zaburzeń psychicznych. Skutkuje również zaostrzeniem objawów wszystkich pozostałych chorób psychicznych, w szczególności deficytów funkcji poznawczych. Próby sprecyzowania rozmiaru utraty zdrowia ze względów medycznych (Global Burden of Disease – WHO) wskazują, iż choroby psychiczne są główną przyczyną niepełnosprawności na świecie, której koszty przewyższają wydatki związane z opieką kardiologiczną i onkologiczną łącznie. Jest to spowodowane niewystarczającą skutecznością obecnie stosowanego leczenia psychofarmakologicznego w zmniejszaniu niepełnosprawności i rozpowszechnienia poważnych zaburzeń psychicznych. Obecne standardy farmakologicznego leczenia psychiatrycznego mają charakter objawowy, nie przyczynowy. Dotychczas, żadna substancja czynna nie uzyskała rejestracji z tytułu redukcji skutków chronicznego stresu. Poszukiwania leków, które mogą wypełnić lukę terapeutyczną w tym zakresie, zwracają szczególną uwagę na grupę antagonistów receptora angiotensyny II typu 1 (ARB, potocznie określane sartanami). Obecnie powszechnie uznane jest istnienie ośrodkowego układu renina—angiotensyna, którego funkcje dalece wykraczają poza regulację układu sercowo-naczyniowego. Angiotensyna II (AII) , obok kortyzolu (kortykosteronu u szczurów) jest głównym hormonem stresu, regulującym: 1) aktywność układu współczulnego; 2) aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza; 3) mózgową transmisję dopaminergiczną, cholinergiczną i serotonergiczną. Ponadto, receptorowe mechanizmy działania sartanów obejmują, obok blokowania receptorów AII typu 1 (AT1R), stymulację receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów-gamma (PPAR γ), czego skutkiem jest hamowanie neuronalnej apoptozy, wzrost tempa różnicowania neuronów oraz hamowanie neurozapalenia (obniżenie aktywności mikrogleju, akumulacji makrofagów, aktywności enzymów prozapalnych – COX2 / iNOS). Wydaje się więc, że telmisartan (TLM), jako najbardziej lipofilny i najsilniejszy agonista PPAR γ , jest lekiem o potencjalnym działaniu przeciwstresowym. Dlatego też, w pierwszej pracy wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej, oceniono wpływ przewlekłego stresu i TLM na pamięć u awersyjnie i apetytywnie motywowanych szczurów. Dodatkowo, w drugiej z prezentowanych prac, badano czy stosowanie TLM zmniejsza nasilenie deficytów poznawczych indukowanych stresem, oceniając pamięć przestrzenną zależną od hipokampa stosując metody o zmiennym

nasileniu bodźców awersyjnych, tj. o różnym nasileniu stresu. W trzeciej z prezentowanych prac, podjęto próbę oceny udziału blokady AT1R oraz stymulacji PPAR-gamma w mechanizmie neuroprotekcji w wyniku stosowania TLM.

Badania zostały przeprowadzone z zastosowaniem samców szczurów rasy Wistar (WAG/Amk). W pierwszym badaniu, efekt przewlekłego leczenia TLM (niehipotensyjna dawka 1mg/kg masy ciała dziennie przez 21 dni) negatywnych poznawczych skutków przewlekłego stresu (unieruchomienie 2h dziennie przez 21 dni), został oszacowany z zastosowaniem unikania biernego, rozpoznawania obiektów. Aktywność lokomotoryczna oraz zachowania lękowe były odpowiednio badane testem wolnego pola oraz w uniesionym labiryncie „plus”. W drugim badaniu, chroniczny stres i przewlekłe leczenie TLM poprzedziły rozszerzenie badań behawioralnych z zastosowaniem trzech testów badających pamięć przestrzenną: labirynt wodny Morris’a, labirynt 8-ramienny, labirynt Barnes’a. W trzeciej pracy, procedurze chronicznego stresu towarzyszyło przewlekłe podawanie TLM (1mg/kg), GW9662 –antagonisty PPAR γ receptor (0.5 mg/kg), po których przeprowadzono testowanie behawioralne (test wolnego pola, uniesionego labiryntu „plus”, rozpoznawania obiektów oraz unikanie bierne), ilościową analizę stężenia kortykosteronu (CORT) w surowicy testem ELISA, ocenę ekspresji genu neurotroficznego czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF, z ang. brain-derived neurotrophic factor) o udowodnionym wpływie na neurotransmisję mózgową, neurogenezę oraz funkcje poznawcze) w wybranych strukturach mózgu (kora przedczołowa – mPFC, hipokamp – HIP) stosując techniki biologii molekularnej – RT PCR.

Stosowanie telmisartanu znosiło skutki przewlekłego stresu na pamięć hipokampalną i niehipokampalną, nie wpływając jednocześnie na aktywność psychomotoryczną i zachowania lękowe. Protekcyjny efekt leczenia był najbardziej wyraźnych w testach wysoce awersyjnych (unikanie bierne) oraz stresujących testach przestrzennych (labirynt Morris’a oraz labirynt 8-ramienny). Telmisartan istotnie statystycznie obniżał stężenie kortykosteronu w surowicy krwi oraz normalizował ekspresję genu BDNF w hipokampie i zwiększał ekspresję genu BDNF w korze przedczołowej stresowanych zwierząt. Powyższe efekty obserwowano również po stosowaniu GW9662, co wskazuje, iż przeciwstresowe efekty działania telmisartanu są przede wszystkim skutkiem blokady AT1R. Uzyskane wyniki potwierdzają zasadność przeprowadzenia badania klinicznego, otwierając możliwość rozszerzenia wskazań do stosowania telmisartanu w zaburzeniach neuropsychiatrycznych.