

prof. dr hab. Wojciech Krężel, *Rola sygnalizacji receptorów witaminy A w rozwoju i funkcjach centralnego układu nerwowego*

Streszczenie wykładu

Rozwój i fizjologia człowieka, podobnie jak i innych kręgowców są uzależnione nie tylko od informacji genetycznej, ale również od środowiska. Pośród czynników środowiskowych pożywienie zajmuje szczególne miejsce, ponieważ oprócz energii jest także źródłem mikroskładników, które w okresie rozwoju regulują podstawowe procesy życia komórki takie jak podział, różnicowanie lub wzrost, podczas kiedy w dorosłym organizmie kontrolują również homeostazę komórkową i szereg procesów fizjologicznych. Wiele z takich mikroskładników oddziałuje przez łączenie się do białek z rodziny receptorów jądrowych i regulacje ich aktywności jako czynników transkrypcyjnych. W tym kontekście receptory jądrowe funkcjonują jako biosensory zdolne do tłumaczenia sygnałów środowiskowych na ekspresję genów. Takie aktywności receptorów jądrowych są u podstaw niektórych procesów plastyczności i adaptacji środowiskowych organizmu, a ich zaburzenia mogą mieć znaczenie dla etiologii lub patofizjologii niektórych chorób neurologicznych lub psychiatrycznych, których ewolucja jest zależna od środowiska.

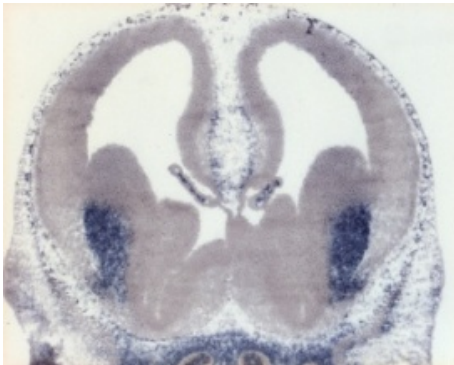
Retinol (witamina A) jest jednym z takich mikroskładników żywieniowych. Wskutek reakcji enzymatycznych katalizowanych przez dehydrogenazy, retinol może być metabolizowany do 11-cis retinalu, podstawowego komponentu rodopsyny, niezbędnej w procesie widzenia, podczas kiedy reakcje utleniania, katalizowane przez dehydrogenazy aldehydowe (RALDH1-3) są niezbędne do syntezy kwasów retinowych, a w szczególności kwasu trans retinowego (all-trans retinoic acid; atRA), który jest główną aktywną formą witaminy A. Najbardziej znane i spektakularne są efekty kwasu retinowego w rozwoju embrionalnym. Podczas kiedy niedobór witaminy A prowadzi do powstania zespołu anomalii rozwojowych, nadmiar witaminy A jest teratogenny. atRA funkcjonuje poprzez wiązanie się i kontrolę aktywności receptorów kwasu retinowego (Retinoic Acid Receptors; RAR α , β , γ), które w formie heterodimerów z receptorami X retinoidowymi (Retinoid X Receptors; RXR α , β , γ) funkcjonują jako czynniki transkrypcyjne. Heterodimery RAR/RXR są zatem zdolne do rozpoznania i wiązania się do specyficznych sekwencji DNA, aby kontrolować transkrypcję genów. Kluczowa rola receptorów retinoidowych (RAR oraz RXR) w sygnalizacji witaminy A została udokumentowana poprzez serie doświadczeń genetycznych u myszy, zainicjowanych przez grupę Prof. Pierre'a Chambon. Genetyczna inaktywacja (knockout) genów kodujących poszczególne receptory u myszy prowadzi do anomalii, które są wierną repliką wszystkich zaburzeń rozwojowych obserwowanych w syndromie niedoboru witaminy A. Badania te pokazały jednocześnie wzajemną wymienną funkcjonalną pomiędzy trzema podtypami receptorów RAR lub pomiędzy receptorami RXR. U podstaw takiej wymienności funkcjonalnej są duże podobieństwa strukturalne oraz równoczesna ekspresja dwóch lub trzech receptorów z tej samej klasy w tych samych komórkach. W związku z tym, obniżona aktywność lub kompletna inaktywacja tylko jednego z receptorów nie prowadzi do żadnych ewidentnych anomalii (z wyjątkiem zaburzeń rozwoju serca wskutek usunięcia RXR α), ale do subtelnych zmian, które mogą być uwidocznione tylko przy użyciu specyficznych testów funkcjonalnych. Przykładem może być knockout receptora RAR α , który prowadzi do zmniejszenia proliferacji komórkowej w rozwijającym się prążkowie (striatum), strukturze mózgu, która

odgrywa ważną rolę w kontroli ruchu, ale również niektórych procesów kognitywnych lub funkcji afektywnych. Obniżona proliferacja w okresie rozwoju embrionalnego prowadzi u dorosłych zwierząt do obniżonej liczby neuronów inhibitorowych (Medium Spiny Neurons, MSN) ekspresujących receptor dopaminergiczny D2 i uczestniczących w przekazywaniu sygnalizacji dopaminy, ważnego neuromodulatora funkcji neuronalnych. W konsekwencji, zwierzęta urodzone bez funkcjonalnego receptora RAR α w dorosłym wieku wykazują obniżoną koordynację ruchową oraz zwiększoną aktywność motoryczną. Takie deficyty behawioralne oraz fizjopatologiczne przypominają symptomy niektórych chorób neurodegeneracyjnych i prowadzone badania mają na celu identyfikację potencjalnej roli receptorów kwasu retinowego w patogenezie takich chorób.

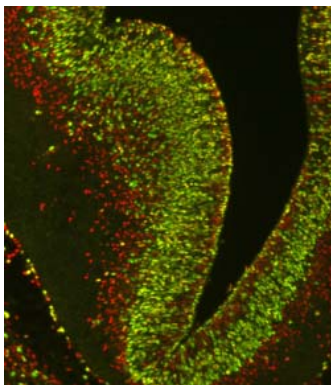
Podczas kiedy aktywność RAR'ów regulowana jest przez *atRA*, nie znaleziono do tej pory fizjologicznych metabolitów kwasu retinowego, które mogłyby się wiązać do RXR'ów. Choć poszukiwania stale trwają, to jako alternatywne ligand, zaproponowany został inny mikrośladnik żywieniowy - nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (NKT α -3). Niektóre z tych kwasów, jak np. DHA (docosahexaenoic acid) lub EPA (eicosapentaenoic acid) mogą wiązać się do receptorów RXR oraz indukować ich aktywność transkrypcyjną *in vitro*. Ostatnio, przy użyciu modeli zwierzęcych udało się również udokumentować krytyczną rolę receptora RXR α w przekazywaniu efektów antydepresyjnych i proamnezyjnych NKT α -3. Pokazano, na przykład, że podanie farmakologicznych dawek DHA polepsza pamięć zwierząt podobnie do specyficznych agonistów RXR'ów i takie efekty mogą być zablokowane przy użyciu syntetycznych antagonistów RXR'ów lub przez knockout receptora RXR α . Zgodnie z proamnezyjnymi i antydepresyjnymi efektami aktywacji RXR'ów, usunięcie genu kodującego RXR α (knockout), lub chroniczne obniżenie aktywności RXR'ów przez użycie selektywnych antagonistów pogarsza pamięć i prowadzi do deficytów behawioralnych podobnych do kluczowych symptomów depresji, takich jak desperacja lub anhedonia, które można znormalizować przy użyciu fluoksetyny (Prozac[®]), jednego z klasycznych środków przeciwdepresyjnych. Terapia genowa polegająca na przywróceniu ekspresji receptora RXR α w wybranych częściach mózgu u myszy pozbawionych receptora RXR α (knockout), pozwoliła na identyfikację jądra połączonego jako krytycznego dla modulacji stanów afektywnych przez RXR α . Analizy molekularne i farmakologiczne wskazują, że obniżona sygnalizacja przez receptor dopaminergiczny D2, którego transkrypcja jest pod bezpośrednią kontrolą RXR'ów, uczestniczy w generacji zachowań typu depresyjnego.

Badania te wskazują, że u dorosłych zwierząt RXR α działa jako transkrypcyjny modulator procesów fizjologicznych w centralnym systemie nerwowym. Procesy te zaczynamy dopiero poznawać. Wyzwaniem najbliższych lat będzie identyfikacja procesów modulowanych przez pozostałe RXRy oraz mechanizmów kontroli ich aktywności łącznie z identyfikacją partnera(ów) heterodimeryzacji. Intrygujące są bowiem wyniki analiz farmakologicznych oraz genetycznych na zwierzętach pozbawionych poszczególnych receptorów RAR, które wskazują, że RARy nie są funkcjonalnymi partnerami heterodimeryzacji RXR α w kontroli zachowań typu depresyjnego. Wynikać to może z unikalnej zdolności RXR'ów do tworzenia heterodimerów z innymi receptorami jądrowymi, np. z receptorem hormonu tarczycowego lub witaminy D, co daje im pozycje potencjalnych koordynatorów sygnalizacji różnych szlaków sygnalizacji hormonalnej i metabolicznej.

Ostatecznie, RXR α jest pierwszym molekularnym łącznikiem pomiędzy receptorami retinoidowymi oraz depresją wywołaną przez kwas 13-cis retinowy, znany też jako isotretinoin (Accutane[®], Roaccutane[®]) i używany w leczeniu *acne vulgaris*. Prowadzone badania mają na celu identyfikację mechanizmów takiej depresji. Globalnie, badania nad receptorami retinoidowymi mają bezpośrednie implikacje żywieniowe i biomedyczne w dziedzinie neuropsychiatrii. Sugerują, że aktywacja RXR'ów może być u podstaw ochronnych, przeciwdepresyjnych i proamnezyjnych efektów diety ryb tłustych, która jest szczególnie bogata w NKT α -3. Możliwość farmakologicznej modulacji receptorów retinoidowych, która eksploatowana była głównie w walce z rakiem, może okazać się użyteczna również w traktowaniu depresji lub niektórych deficytów kognitywnych.



Ilustracja 1. Skrawek mózgu embriona myszy (E16.5dpc) przedstawiający dystrybucję mRNA receptora RAR α wykryte techniką hybrydizacji *in situ* w rozwijającym się prążkowie.



Ilustracja 2. Immunocytochemiczna detekcja bromourydyny lub jodourydyny, wbudowanych do łańcucha DNA w trakcie podziału komórkowego na różnych stadiach rozwoju prążkowie u myszy (E13.5dpc). Kolor czerwony: komórki, które proliferowały i zróżnicowały się w okresie 16 godzin przed preparacją mózgu; kolor zielony oraz kolor żółty: komórki, które były w trakcie proliferacji 2 godziny przed preparacją mózgu.