

ANTIDEPRESSZÍVUMOK HATÁSA AZ AMYLOID PREKURZOR PROTEIN METABOLIZMUSÁRA PATKÁNY AGYBAN

Palotás Miklós¹, Palotás András^{1,2}, Pákáski Magdolna³, Hugyecz Marietta³, Janka Zoltán¹, Penke Botond², Kálmán János¹
Szegedi Tudományegyetem, ¹Pszichiátriai Klinika, ²Orvosi Vegytani Intézet és ³Alzheimer-kór Kutatócsoport

EFFECT OF ANTIDEPRESSANTS ON THE METABOLISM OF AMYLOID PRECURSOR PROTEIN IN RAT BRAIN

Alternative proteolysis of the b-amyloid-precursor-protein (APP), yielding neurotoxic b-amyloid peptide (bAP), is central to the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). The normal metabolism of APP produces neuroprotective, soluble form of APP (sAPPA); this cleavage event is incompatible with the formation of bAP. Both pathways are regulated by second messengers. Various agents used in the treatment of psychiatric symptoms associated with AD, including antidepressants and antipsychotic drugs, might have an impact on the metabolism of APP through interfering with diverse signalling processes. Two antidepressants with differing pharmacology (imipramine and citalopram) were used in our experiments to detect their acute and chronic impact on APP processing both in vitro and in vivo. Western-immunoblotting was utilized for semi-quantitative evaluation of APP levels. Imipramine resulted in a significant elevation of sAPPA in all concentrations applied on neuronal cultures, however citalopram had a dose-dependent effect in vitro. In contrast, neither imipramine, nor citalopram significantly interfered with APP levels in vivo. Our results indicate that antidepressive medication could be considered as relatively safe regarding APP metabolism. Furthermore, both imipramine and citalopram proved to have a beneficial effect on APP processing in vitro.

KEYWORDS: Alzheimer's disease, b-amyloid-precursor-protein, antidepressant, neurotransmitter, second messenger

ÖSSZEFOGLALÁS

Az Alzheimer-kór (AD) patomechanizmusában központi molekulaként tartott b-amyloid

peptid alternatív proteolízis során keletkezik az amyloid-prekurzor proteinekből (APP). Ezt a folyamatot különböző másodlagos hírvivők szabályozzák. Az APP fiziológiai metabolizmusa során neuroprotektív, szolubilis sAPPA-vá alakul át. Az AD-t kísérő tünetek gyógyításában a neuropszichiátria által használt gyógyszerek, pl. antidepresszívumok, antipszichotikumok a másodlagos hírvivő rendszerek befolyásolásán keresztül fejtik ki hatásukat és így modulálhatják az APP proteolitikus enzimekaskádját, melynek során neurotoxikus b-amyloid peptid, vagy neuroprotektív sAPPA keletkezik. Kísérleteinkben in vitro sejttenyészeteken, valamint in vivo körülmények között patkány hippocampusban és temporális agykéregben két antidepresszív szer (imipramin és citalopram) APP koncentrációra kifejtett akut és krónikus hatását vizsgáltuk. Az APP szinteket immunoblotlalt detektáltuk. Szövettenyészetekben kapott eredményeink szerint in vitro antidepresszív kezelés kedvező irányban hat az APP metabolizmusára. A sejt kultúrákban a citalopram dózisfüggő módon emelte az APP szekrécióját, az imipramin pedig már az alkalmazott legalacsonyabb koncentrációban is hasonló hatást mutatott. Az in vitro adatokkal ellentétben, in vivo kísérleteinkben az agymintákban nem változott szignifikánsan az APP szintje sem az imipramin, sem a citalopram kezelést követően. Eredményeink arra utalnak, hogy sem az in vitro, sem az in vivo citalopram és imipramin kezelés nem befolyásolja kedvezőtlenül az APP metabolizmusát AD-ban. A neurodegeneráció ismert patomechanizmusa szempontjából tehát mindkét szer biztonságosan adható az AD-hez társuló affektív és viselkedési tünetek kezelésére.

KULCSSZAVAK: Alzheimer-kór, b-amyloid-prekurzor protein, antidepresszívum, neurotransmitter, second messenger

