

Az Alzheimer-kór citoszeletális változásai: a terápiás remény „váza”?

FODOR ESZTER KLÁRA¹, PÁKÁSKI MAGDOLNA¹, SÁNTHA PETRA¹, JANKA ZOLTÁN²
ÉS KÁLMÁN JÁNOS¹

¹ Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika, Alzheimer-kór Kutatócsoport, Szeged

² Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika, Szeged

A szinaptikus plaszticitásért felelős citoszeletális struktúrák károsodása és funkcionális módosulása összefüggésben áll az Alzheimer-kórra jellemző memóriavesztéssel és kognitív zavarokkal. Az utóbbi évek kutatási eredményei az Alzheimer-kór patomechanizmusában a citoszeletális elváltozások jelentőségére is felhívják a figyelmet. Az aktindinamika és annak az aktin-kötő fehérjék által történő regulációja bizonyítottan megváltozik Alzheimer-kórban, melyeknek kulcsfontosságú szerepük lehet a szinapszisok és dendrittüskék felépítésében és módosulásában. Az aktindinamika szabályozásában szerepet játszó proteinek közül az ADF/kofilin, kinázok és a drebrin a legjelentősebbek. Jelen összefoglalóban a citoszeletális fehérjék fiziológiai funkcióit, regulációjukat és Alzheimer-kórban megfigyelt módosulásait mutatjuk be. Továbbá néhány, általunk vizsgált pszichofarmakon aktin citoszeletonra és a stressz-indukálta citoszeletális változásokra gyakorolt hatását is összefoglaljuk.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2011; 13(3): 163-171; doi: 10.5706/nph201109005*)

Kulcsszavak: Alzheimer-kór, citoszeleton, szinaptikus plaszticitás, aktin, kofilin, drebrin

Az Alzheimer-kór (AK) a leggyakoribb demenciával járó neurodegeneratív betegség. Az AK-ban a szellemi hanyatlás valamennyi mentális képességet érinti, így az emlékezet, a beszéd, a gondolkodás, a nyelvi képességek színvonala, az ítélőképesség csökkenése egyaránt jelentkezhet. A kognitív képességek folyamatos hanyatlása mellett a betegség progressziójával a viselkedési és pszichés tünetek is egyre gyakoribbak, s a normális napi életvitel, önellátás is lehetetlenné válik (Tariska, 2000).

AZ AK PATOLÓGIÁJÁNAK CITOSZKELETÁLIS VONATKOZÁSAI

Az AK neuropatológiájának legfontosabb ismertetőjegyei az intracelluláris neurofibrilláris kötegek (NFT) és a szenilis plakkok (SP) (Terry & Katzman, 1983).

Az NFT-k kettős helikális filamentumokból (PHF) állnak, melyek a tau protein kóros aggregációja révén keletkeznek (Kosik et al., 1986). A tau egy mikrotubulus-asszociált fehérje (MAP), melynek fontos szerepe van a mikrotubulusok kötésében, stabilizálásában és a neuronokban jelenlévő mikro-

tubulushálózatok szabályozásában. Továbbá képes kötni az F-aktint, összegyűjteni a jelátvivő fehérjéket és szabályozni az axonális transzportokat. AK-ban a tau hiperfoszforilációja NFT-t hoz létre és szétszaktítja a mikrotubulusokat, végül neuronpusztuláshoz, apoptózishoz vezet (Alonso et al., 1996). A tau hiperfoszforilálódása létrejöhet a tau kinázok, pl.: MAPK, GSK-3 β , CaMKII, CDK-5, túlzott aktiválódásával, illetve a tau foszfatázok, pl.: PP-2A, alulszabályozásával (De Felice et al., 2008; Huang & Jiang, 2009) (1. ábra).

Az SP-k fő alkotórésze az aggregált β -amiloid (A β), mely az amiloid prekursor protein (APP) kóros hasítási terméke. Az APP proteolitikus hasítását az α -szekretáz végzi természetes körülmények között. AK-ban β - és γ -szekretáz hasít, ami 39-43 aminosav hosszú β -amiloid (A β) fehérjéket eredményez, amelyek felhalmozódnak és részt vesznek az AK-ra jellemző amiloid plakkok kialakításában (Sisodia & St George-Hyslop, 2002) (1. ábra).

Az AK egy fontos jellemzője még a Hirano-testek, amelyek parakrisztallin intracelluláris lerakódások, aktint és aktin-kötő fehérjéket tartalmaznak legnagyobb mennyiségben (Hirano, 1994).

AMILOID INDUKÁLTA SZINAPTIKUS PLASZTICITÁSRÖMLÉS, MELY MEMÓRIA-ZAVART EREDMÉNYEZ

A szinaptikus plaszticitás a neuront érő szinaptikus aktiválódások által létrejött módosulás, ami a további működés hatékonyságát befolyásolja. Fontos szempont, hogy az AK-ra jellemző kognitív károsodás jobban korrelál a szinaptikus és dendritikus veszteségekkel, mint a neurofibrilláris kötegek számának növekedésével és a neuronpusztulással (DeKosky & Scheff, 1990). AK-ban a szinaptikus denzitás 25-35%-kal, a szinapszisok száma 15-35%-kal csökkent a kortikális neuronokban (Davies et al., 1987). A szinaptikus veszteség a hippocampusz területén még jellegzetesebb, akár 44-55% is lehet (Scheff et al., 2007).

A dendritüskék a serkentő szinapszisok poszt-szinaptikus oldalán elhelyezkedő apró kiemelkedések, melyek neurotransmitter receptorokat, ioncsatornákat, adapter fehérjéket, aktint és intracelluláris jelátvivő molekulákat tartalmaznak. AK-ban a dendritüskék száma is csökken a hippocampuszban, a teljes agykéregben és az elsődleges agyi területeken (Arendt, 2009).

A dendritüske két fő szerkezeti eleme az aktin citoszkeleton és a poszt-szinaptikus denzitás (PSD). A túske egy nyaki és egy feji régióból áll, amelyeket F-aktin kötegek, illetve F-aktin háló épít fel. A PSD egy elektronenz, detergensrezisztens szerkezet, ami közvetlen a túske poszt-szinaptikus membránja alatt található. A túske morfológia alakításáért azonban sokkal inkább az aktin citoszkeleton felelős, mint a PSD (Sekino et al., 2007). AK betegeknel rendelenes tükemorfológiát is megfigyeltek (Fiala et al., 2002). *Post mortem* vizsgálatok igazolták, hogy AK-ban a dendritekre lokalizálódó ún. „nem ödémás varikozitások” vezetnek dendritüskeveszteséghez, melynek következtében a szinapszisok száma csökken. (Fiala et al., 2002).

Penzes és VanLeeuwen (2011) elmélete szerint az AK korai stádiumainak szinaptikus patológiáját részben az A β oligomer indukálta tükékben jelenlévő „szinaptikus biztonsági háló” összeomlása okozza, amely aztán a dendritüskék diszgenéziséhez és funkcionális szinapszis veszteséghez vezet. Ennek a szinaptikus patológiának egy valószínűsíthető következménye a dendritek visszafejlődése, ami a tau patológiával kombinálva sejthalálhoz vezet.

A szolubilis A β oligomerek (sA β ; más néven A β -derived diffusible ligands, ADDL) számos aktin citoszkeleton létrehozásában és fenntartásában

kulcsszerepet játszó molekulát gátolnak, és olyan fehérjék aktivitását stimulálják, amelyek gyengítik az aktin citoszkeletonot. Ennek hatására a szinaptikus plaszticitást irányító mechanizmusok zavara jön létre, így csökken az aktin stabilitása. A folyamat révén csökken az N-methyl-D-aspartate (NMDA) és α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptorok felületi kifejeződése, így a dendritüskék károsodnak, a funkcionális szinapszisok elvesznek, gátolják a hosszú távú potenciálódást (long-term potentiation, LTP), és végeredményül a kognitív képességek csökkennek (Bamburg & Bloom, 2009; Penzes & VanLeeuwen, 2011) (1. ábra).

AZ AKTINDINAMIKA ÉS NEURONÁLIS SZABÁLYOZÁSA

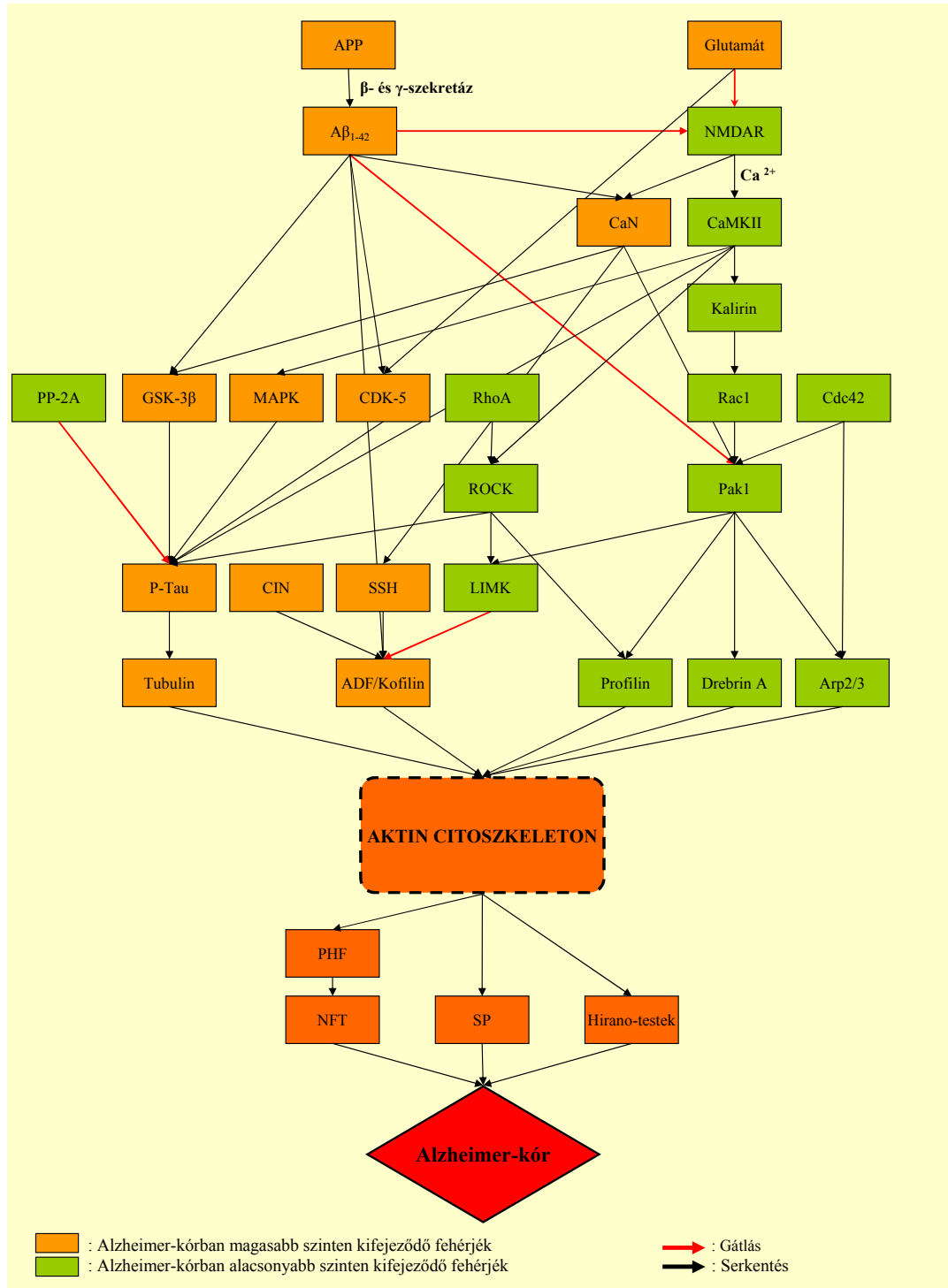
Az aktin az egyik legnagyobb mennyiségben jelenlévő és evolúciósan erősen konzervált fehérje az emlős sejtekben. Monomer, globuláris formában (G-aktin), illetve polimer, fibrilláris formában (F-aktin) egyaránt előfordul, melyek polimerizációja és depolimerizációja meghatározó a sejt tulajdonságainak szempontjából. Létfonosságú a sejt növekedéséhez, differenciálódásához, osztódásához, a membránszerveződéshez és a mozgáshoz (Bamburg & Wiggan, 2002). Mivel aktin filamentumok alkotják a dendritüskék citoskeletális hálózatát, fontos szerepet játszanak a túske morfogenezisében, fenntartásában és plaszticitásában (Kojima & Shirao, 2007). Az F-aktin jellemző szerveződését az aktin-kötő fehérjék határozzák meg, így minden F-aktin különbözően viselkedik, és egyedi szerkezetet vehet fel a hozzá kötődő fehérjéknek megfelelően (Sekino et al., 2007).

Az F-aktin egy folyamatosan megújuló polimer, amelynek szerkezeti polaritása van, a polimerizálódó véget plusz (+) végnek, a depolimerizálódó véget mínusz (-) végnek nevezik. Az F-aktin + végére épülnek be az ATP-aktin monomerek és a - végéről válnak le az ADP-aktin alegységek. Az aktin ATPáz aktivitásának hatására polimerizálódik és depolimerizálódik a filamentum. Ezt hívjuk „taposómalom” egyensúlynak. Ez az F-aktin „taposómalom” fontos szerepet játszik a dendritüskék morfológiájának és motilitásának szabályozásában (Sekino et al., 2007).

Az ADF/kofilin rendszer és szerepe a Hirano-testek kialakításában

Számos aktin-kötő fehérje irányítja az aktin dinamikáját, ezek közül a legfontosabb szabályozó elemek az aktin depolimerizáló faktor (ADF)/kofilin család

1. ábra Aktin citoskeleton és a kialakításában szerepet játszó fehérjék hálózata AK-ban



PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Aβ: amiloid-béta, APP: amiloid prekurzor protein, Arp2/3: aktin-függő protein 2/3, CaMKII: kalcium/kalmodulin-függő protein kináz II, CaN: kalcineurin, CDK-5: ciklin-függő kináz-5, CIN: kronofin, GSK-3β: glikogén szintáz kináz-3 β, LIMK: LIM kináz, MAPK: mitogén-aktivált protein kináz, NFT: neurofibrilláris köteg, NMDAR: N-metil-D-aszpartát receptor, PAK: p21-aktivált kináz, PHF: kettős helikális filamentum, ROCK: rho-aktivált kináz, SP: szenilis plak, SSH: slingshot

1. táblázat Aktin citoszkeleton szerveződését befolyásoló fehérjék

Fehérje	Aktin citoszkeletonra gyakorolt hatás	Szinaptikus funkció	Irodalom
ADF/kofilin	Aktin filamentumok depolimerizációja és szétválasztása	Szerepe van az ingerek által kiváltott szinaptikus szerkezeti és funkcionális változások kialakításában, és így az LTD és LTP stabilizálásában.	Schubert & Dotti, 2006
Arp2/3	Elágazó aktin filamentumok létrehozása	Szükséges a dendrittüske kialakításához	Sekino et al., 2007 Hotulainen & Hoogenraad, 2010
Cdc42	PAK-on keresztül elősegíti az F-aktin hosszabbodást	Dendrittüske fej képződését szabályozza	Hotulainen & Hoogenraad, 2010
CIN	ADF/kofilin aktiválása, ezáltal aktin depolimerizáció	A kofilin aktiválásával vesz részt a szinapszisban	Bamburg & Bloom, 2009
Drebrin A	Aktin filamentumok stabilizációja és kötegelése	Szabályozza az F-aktin dinamikáját a szinaptogenezis alatt és összegyűjti a serkentő posztzinapszis alkotóelemeit (pl.: PSD-95)	Schubert & Dotti, 2006 Zhao et al., 2006 Kojima & Shirao, 2007
Kalirin	PAK aktiválásával hat a polimerizációra	Szükséges a dendrittüske növekedéséhez és fenntartásához	Youn et al., 2007
LIMK	ADF/kofilin aktivitás szabályozása	Dendrittüske morfológia szabályozása	Hotulainen & Hoogenraad, 2010
PAK	Közvetve az aktin polimerizációjáért felelős	Szabályozza a tüske morfogenezisét LIMK-on keresztül	Zhao et al., 2006
Profilin	ADP/ATP csere és az aktin „taposómalom” rátájának emelése, F-aktin polimerizációja	Rögzíti a tuskét a szinaptikus plaszticitás alatt	Cingolani & Goda, 2008 Hotulainen & Hoogenraad, 2010
Rac1	RhoGTPáz, amely elősegíti a polimerizációt	Szabályozza a dendrittüske méretét és a szinaptikus denzitást	Schubert & Dotti, 2006
RhoA	RhoGTPáz, amely elősegíti a polimerizációt	Szerepe van a dendrittüske denzitásának és hosszának szabályozásában.	Schubert & Dotti, 2006
SSH	ADF/kofilin aktiválása, ezáltal aktin depolimerizáció	A kofilin aktiválásával vesz részt a szinapszisban	Bernstein & Bamburg, 2010 Bamburg & Bloom, 2009

ADF: aktin depolimerizáló faktor, LTD: long-term depression, LTP: long-term potentiation, Arp2/3: actin-related protein, PAK: p21-activated kinase, CIN: kronofin, PSD-95: posztzinaptikus denzitás-95, LIMK: LIM kináz, ADP: adenzin-difoszfát, ATP: adenzin-trifoszfát, RhoGTPáz: rho-guanozin-trifoszfát, SSH: slingshot

tagjai. Az emlősöknél 3 formája létezik: kofilin-1, kofilin-2, és ADF. A kofilin-1 a nem izomszövetekre, így az idegrendszerre is jellemző, a kofilin-2 az izomszövetekben fordul elő. Mivel AK-ban a neuronok citoszkeletonális változása a meghatározó, a továbbiakban a kofilin-1-et kofilinként említjük. Az ADF-nek és a kofilinnek 70%-ban azonos a szekvenciája, és funkciójuk is hasonló. Mennyiségük azonban különböző, emlősök neuronjaiban 5-10-szer nagyobb mennyiségű kofilin található, mint ADF (Minamide

et al., 2000). Az ADF/kofilin nagyobb affinitással kötődik az F-aktinhoz, mint az ADP-aktin alegységek, ezért emelkedik az alegység disszociációjának mértéke a - végen és szétválék a filamentum létrehozva új - és + végeket (1. táblázat, 1. ábra).

Alacsony ATP-aktin szintnél a kofilin kötődik az ADP-aktinhoz, és kofilinnel telített ADP-aktin filamentumokat hoz létre, amelyek aggregálódnak és pálcákat képeznek. Ezeket a kofilin-aktin pálcákat kofilin-1, β - és γ -aktin alkotja. A kofilin/aktin komp-

lex alacsony aránya (<1/100) a filamentumban tartós filamentum szétválást okoz, ha magas az arányuk a kofilin gyors és átmeneti szétszerelődést indukál, ami stabilizálja az F-aktint egy csavart formában. Ha a kofilin túl magas szinten van jelen a neuronban, kofilin-aktin pálcák képződnek, ami elkülöníti a kofilin nagy hányadát, így elősegíti a filamentum szétszerelődését (Bernstein & Bamburg, 2010).

AK betegek agyának neuropiljében kofilin-aktin pálcák és fonalszerű foszforilált tau tartalmú lerakódások alakulnak ki, ezeket a tau tartalmú struktúrákat nevezik barázdált neuropil fonalaknak, amelyek közvetlen összefüggésben állnak a kognitív képességek csökkenésével és a betegség kialakulásával. Bamburg és munkatársai (2010) feltételezik, hogy létezik egy közös útvonal a foszfo-tau és a kofilin akkumulációjára a neuritekben, ahol a tau kötődik a kofilin-aktin pálcákhoz, s ezáltal elősegíti a kettős helikális filamentumok képződését (Bamburg et al., 2010).

A kinázok és az aktin citoskeleton kapcsolata AK-ban

Az ADF/koofilin szabályozását több jelátviteli útvonal is befolyásolja. A Pak1 (p21-activated kinase 1) vagy a Rock (rho-activated kinase) aktiválja a LIM kinázokat (LIMK), amelyek képesek inaktíválni az ADF/koofilint a szerin 3 foszforilációjával, illetve egy ADF/koofilin specifikus foszfatáz, a Slingshot (SSH), és más foszfatázok, pl.: kronofin (CIN), kalcineurin (CaN), képesek újra aktiválni a komplexet (Bamburg & Wiggan, 2002; Bamburg & Bloom, 2009) (1. táblázat, 1. ábra).

AK betegek hippocampusában csökken a PAK és a LIM kinázok aktivitása, így az ADF/koofilin nem inaktíválódik kellőképpen (Penzes & VanLeeuwen, 2011; Zhao et al., 2006). AK betegek temporális kérgi régiójában abnormális PAK transzlokációt találtak, amiből arra következtethetünk, hogy a PAK aktivációja nem megfelelő. *In vitro* kísérlet során Aβ42 oligomerrel kezelt primer hippocampális neuronkultúrában is módosult PAK aktivációt és transzlokációt figyeltek meg, ami a PAK jelátviteli út meghibásodásához, és így F-aktin és dendrittüske vesztéséhez vezet AK-ban (Ma et al., 2008).

A drebrin funkciója az aktin dinamikában és AK-ban

A kofilin a drebrinnel is versenyez az aktin kötő helyért, ellentétes hatásukkal egymást kiegészítve tartják fenn az aktin megfelelő stabilitását és dinamikáját.

Az aktív kofilin az aktin destabilizációjáért felelős, míg a drebrin az aktinhoz kötődve stabilizálja azt a dendrittüskékben. A drebrin A egy neuronspecifikus izoforma, ami a tüskékben a serkentő szinapszisok poszt-szinaptikus oldalán helyezkedik el (1. táblázat, 1. ábra). Túlzott kifejeződése tüskenövekedést okoz érett neuronokban, míg alacsonyabb kifejeződése csökkent szinaptikus denzitást és vékony, éretlen tüskéket eredményez (Kojima & Shirao, 2007).

AK betegek hippocampusában csökkent drebrin és emelkedett kofilin szintet figyeltek meg, és mivel ennek a két fehérjének közvetlen hatása van az aktin dinamikára, nem meglepő, hogy a dendrittüskék száma és a szinaptikus aktivitás csökken az aktin destabilizációjával arányosan (Harigaya et al., 1996; Zhao et al., 2006). Továbbá AK-ban humán *post mortem* agykéregben is megfigyelték a drebrin szint szignifikáns, 81%-os csökkenését (Hatanpää et al., 1999), azonban kisagyi mintáknál nincs változás a drebrinkifejeződés mértékében (Shim & Lubec, 2002).

A rho-GTPáz család szerepe a citoskeleton dinamika szabályozásában és AK betegek agyában

A Rho-család GTPázai sok citoskeletális eseményért felelősek, például a dendritfejlődésért és a tüske morfogeneziséért. Aktivációjukat a GEF (guanine-nucleotide-exchange factor) végzi, GDP-GTP csere által, gátlásukért pedig a GAP (GTPase-activating protein) felelős, amely a GTP hidrolízisét gyorsítja. Többek között idetartozik a RhoA, Rac1 és Cdc42 (Schubert & Dotti, 2006) (1. táblázat, 1. ábra). A RhoA az aktin polimerizációját szabályozza, ezáltal befolyásolja a citoskeleton dinamikáját és a szinaptikus plaszticitást.

AK betegek hippocampusában 30-40%-kal csökkent a teljes és a membránkötött RhoA szintje (Huesa et al., 2010). A PAK aktiválásáért felelős Rac1 és Cdc42 szintekben nem találtak különbséget AK betegek és kontroll egyének agymintáinak összehasonlításakor (Huesa et al., 2010).

A profilin és az aktin szerveződés AK-ban

A profilin egy multifunkcionális G-aktin-kötő fehérje, egyrészt növeli az ADP-ATP cserét, ezzel elősegíti az F-aktin polimerizálódását, másrészt a G-aktinhoz kötődve gátolja az F-aktin polimerizációt, valamint a membránon keresztül érkező jeleket közvetíti az aktin citoskeleton felé. A profilin I minden szövetben magas szinten kifejeződik, míg a profilin II csak az agy-

szövetre jellemző. A profilin II-nek a tüskemorfológia stabilizálásában van szerepe, ROCKkal (rho-aktivált kináz) komplexet képez és RhoA aktivitás-függő módon szabályozza az F-aktin szerveződését (Sekino et al., 2007) (1. táblázat, 1. ábra).

Egy humán agymintákon végzett cDNS microarray vizsgálatban a profilin I fokozott expresszióját állapították meg AK-ban (Wang et al., 2003).

A kalirin és citoskeletális stabilitás AK-ban

A kalirin elsődlegesen az agyban fejeződik ki, főként a hippokampuszban. Legnagyobb mennyiségben előforduló izoformája a kalirin-7. Fontos szerepet játszik a neuronok stabilitásában, növekedésében és létfontosságú a dendrittüskék fenntartásához, ahol Rac molekulán keresztül a PAK aktiválódását segíti elő (1. táblázat, 1. ábra).

AK betegek hippokampuszában a kalirin kifejeződése mRNS és fehérje szinten is lecsökken (Youn et al., 2007), az agykéregben azonban nem változik a szintje. Az abnormalis kalirin-7 jelátvitelnek fontos szerepe lehet a tüskedegenerációban és a szinapszisok elvesztésében az AK során (Penzes & Jones, 2008).

STRESSZ-INDUKÁLTA CITOSKELETÁLIS VÁLTOZÁSOK

Stressz hatására a hippokampuszban újraszerveződik a dendritikus rendszer és piramiseltüske veszteség jön létre (Donohue et al., 2006). Chen és munkatársai igazolták, hogy a stressz következtében csökken a szinaptikus denzitás és visszahúzódnak a dendrittüskék a hippokampuszban, valamint, hogy ez összefüggésben áll az F-aktin destabilizáció molekuláris kaskád rendszerének aktivitásával. Az is ismert, hogy stressz hatására nő az agyi kortikotropin-releasing hormon (CRH) szint, amely kötődik a I. típusú CRH receptorhoz (CRFR₁), és aktiválja a kofilint, ami lehetővé teszi a G-aktin eltávolítását az F-aktinról, ezáltal megindul a dendrittüske veszteség, amely az AK neuropatológiai sajátossága (Chen et al., 2008).

Vizsgálataink során az APP, β -aktin és MAPK1 mRNS expressziójának időbeli változását tanulmányoztuk patkány hippokampuszban akut és krónikus stressz hatására. A MAPK1 kifejeződése szignifikáns emelkedést mutatott mind akut, mind krónikus stressz hatására. APP-nél és β -aktinnál egy jellegzetes U-alakú görbét figyeltünk meg, ez a görbe egy kompenzációs mechanizmust feltételez, amely krónikus stressz során kimerül (Sántha et al., 2011). Krónikus stressz hatására végbemenő APP, β -aktin és MAPK1

mRNS expresszió emelkedést figyelt meg kutatócsoportunk patkány hippokampuszban. A stressz hatására megemelkedett MAPK1 fokozhatja a tau hiperfoszforilálódását, illetve a módosult APP és β -aktin mRNS expresszió megváltozott szinaptikus plaszticitást eredményezhet, amellyel hozzájárulhat az AK kialakulásához (Kálmán et al., 2011).

PSZICHOFARMAKONOK ÉS CITOSKELETÁLIS MÓDOSULÁSOK

Az LTP során többek között agyi származású idegi növekedési faktor (BDNF) szabadul fel, amelynek kulcsfontosságú szerepe van az aktin polimerizáció kialakításban, mely létrejöhet a dopamin és szerotonin receptorok szinaptikus szabályozása révén. A BDNF-nek alapvető szerepe lehet az adaptív környezeti válaszok neuronális kialakításában és a stresszhez kapcsolható pszichiátriai zavarok patomechanizmusában, ilyenek a dendrittüskeszám-csökkenés, a szinaptikus plaszticitás csökkenése, a tanulási folyamatok romlása (Kálmán, 2008).

Kutatásaink során bizonyítást nyert, hogy krónikus stressz hatására szignifikánsan megemelkedik a β -aktin kifejeződése a hippokampuszban. Feltételezhető, hogy az aktinexpresszió változásai hozzájárulhatnak a szinaptikus plaszticitás zavarához, amely az egyik központi folyamata az AK-ban tapasztalható kognitív deficit kialakulásának. Állatkísérleteinkben többek között egy antidepresszív szer (duloxetin) és három atípusos antipszichotikum (aripirazol, 9-hidroxi-risperidon, sertindol) hatását vizsgáltuk, a stressz hatására bekövetkező β -aktin expresszió változásra (Szűcs et al., 2010; Kálmán et al., 2010; Kálmán et al., 2011).

A duloxetin gátolja a szerotonin és a noradrenalin preszinaptikus újrafelvételét, ezzel a hatásával képes lehet a krónikus stressz okozta változásokat enyhíteni. Eredményeink szerint a duloxetinkezelés protektív hatású a krónikus stressz okozta negatív idegrendszeri változásokkal szemben. Kísérletünkben a β -aktin mRNS hippokampális expressziója csökkent a duloxetinnel, valamint a stresszel és duloxetinnel kezelt állatokban is (Szűcs et al., 2010).

Az aripirazol 5HT_{2A} receptor antagonist, és parciális 5HT_{1A}, 5HT_{2C} és D₂ receptor agonista, így a szerotonerg rendszerre való hatásával képes a stressz által kiváltott változásokat ellensúlyozni (Pae et al., 2008; Pae, 2009). Patkányokon végzett stressz modell tanulmányaink során nem találtunk szignifikáns változást a β -aktin expressziójában, sem a kontroll és gyógyszeres csoportok, sem a krónikus stresszel

illetve krónikus stresszel és gyógyszerrel egy időben kezelt csoportok között. Eredményeink szerint az aripiprazol hatása nem a citoskeletonon keresztül érvényesül (még nem publikált adat).

A 9-hidroxi-risperidon (9OHRIS) a D2 receptor család és a 5HT_{2A} receptor kompetitív antagonistája, így a synapsin 1 gén transzkripciójának szabályozásán keresztül módosíthatja a BDNF modulálta glutamát felszabadulást, melynek központi szerepe van az LTP létrejöttében. Eredményeink szerint a 9OHRIS-sal kezelt patkányokban nem történt jelentős változás a β -aktin mRNS expressziójában a hippocampusz területén, azonban a krónikus stressz által kiváltott emelkedést a 9OHRIS szignifikánsan gátolta. Ez arra utal, hogy a 9OHRIS neuroprotektív hatása a stressz indukálta β -aktin túlzott kifejeződésének csökkentése és a szinaptikus plaszticitás védelme révén (Kálmán et al., 2010).

A sertindol az aripiprazolhoz és 9OHRIS-hez hasonlóan szintén egy második generációs antipszichotikum, amelynek 5HT₆ és 5HT₂ receptor antagonistája hatása is van, mely által képes a stressz indukálta BDNF expresszió csökkenést normalizálni. Ez a tulajdonsága magyarázatot adhat a kísérleteinkben tapasztalt stressz indukálta β -aktin szint helyreállítására. Kutatásaink során a sertindollal kezelt patkányokban nem történt szignifikáns változás a β -aktin kifejeződésében, viszont az egyidejű sertindol és krónikus stressz kezelés szignifikánsan csökkentette az expressziót (Kálmán et al., 2011).

ÖSSZEFOGLALÁS

Az AK lefolyása során, a korai stádiumban már megjelenő és végbemenő szinaptikus, dendritikus és citoskeletonális változások megértéséhez fontos megismerni a háttérben végbemenő pontos molekuláris jelátviteli útvonalakat, kaszkádokat és hálózatokat. Több különböző AK patológiát ismerünk, amelyek nagy valószínűséggel kapcsolatban állnak és kölcsönhatnak egymással (Hardy & Selkoe 2002; Huang & Jiang, 2009; Madeiros et al., 2010). Az AK-ban előforduló amiloid plakkok és neurofibrilláris elváltozások között az aktindinamika és regulációjának módosulása, továbbá az ennek következtében kialakuló citoskeletonális elváltozások jelenthetik a kapcsolatot. A jövőben további vizsgálatok szükségesek, hogy még jobban megismerjük ezeket a folyamatokat és a bennük szerepet játszó molekulák térbeli és időbeli elhelyezkedését és funkcióját, továbbá fontos lenne ezeket a fehérjéket terápiás célpontként tanulmányozni.

A klinikumban is használt pszichofarmakonok fontos szerepet játszhatnak az aktin citoskeleton szabályozásában, a krónikus stressz hatására megemelkedett aktinkifejeződésre gyakorolt hatásuk révén, így módon akár neuroprotektív szerepük is lehet az AK kezelésében.

Köszönetnyilvánítás. Munkánk a Dél-Alföldi Neurobiológiai Tudásközpont és a Társadalmi Megújulás Operatív Program (TÁMOP-4.2.2./08/1-2008-0002, TÁMOP-4.2.1./B-09/1), ETT (052-07/2/2009) és az OTKA (83667) pályázat támogatásával készült.

Levelező szerző: Fodor Eszter Klára, Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika, Alzheimer-kór Kutatócsoport, 6725 Szeged, Semmelweis utca 6.
e-mail: fodor.eszter.85@gmail.com

IRODALOM

- Alonso, A.C., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K. (1996) Alzheimer's disease hyperphosphorylated tau sequesters normal tau into tangles of filaments and disassembles microtubules. *Nat Med*, 2(7): 783-7.
- Arendt, T. (2009) Synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 118: 167-79.
- Bamburg, J.R., Bloom, G.S. (2009) Cytoskeletal Pathologies of Alzheimer Disease. *Cell Motil Cytoskeleton*, 66: 635-49.
- Bamburg, J.R., Wiggan, O.P. (2002) ADF/cofilin and actin dynamics in disease. *Trends Cell Biol*, 12: 598-605.
- Bamburg, J.R., Bernstein, B.W., Davis, R.C., Flynn, K.C., Goldsbury, C., Jensen, J.R., Maloney, M.T., Marsden, I.T., Minamide, L.S., Pak, C.W., Shaw, A.E., Whiteman, I., Wiggan, O. (2010) ADF/Cofilin-Actin Rods in Neurodegenerative Diseases. *Curr Alzheimer Res*, 7: 241-50.
- Bernstein, B.W., Bamburg, J.R. (2010) ADF/Cofilin: a functional node in cell biology. *Trends Cell Biol*, 20: 187-95.
- Chen, Y., Dubé, C.M., Rice, C.J., Baram, T.Z. (2008) Rapid Loss of Dendritic Spines after Stress Involves Derangement of Spine Dynamics by Corticotropin-Releasing Hormone. *J Neurosci*, 28(11): 2903-11.
- Cingolani, L.A., Goda, Y. (2008) Actin in action: the interplay between the actin cytoskeleton and synaptic efficacy. *Nat Rev Neurosci*, 9: 344-56.
- Davies, C.A., Mann, D.M., Sumpter, P.Q., Yates, P.O. (1987) A quantitative morphometric analysis of the neuronal and synaptic content of the frontal and temporal cortex in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, 78: 151-64.
- De Felice, F.G., Wu, D., Lambert, M.P., Fernandez, S.J., Valesco, P.T., Lacor, P.N., Bigio, E.H., Jerecic, J., Acton, P.J., Shughrue, P.J., Chen-Dodson, E., Kinney, G.G., Klein, W.L. (2008) Alzheimer's disease-type neuronal tau hyperphosphorylation induced by A β oligomers. *Neurobiol Aging*, 29: 1334-47.
- DeKosky, S.T., Scheff, S.W. (1990) Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol*, 27: 457-64.
- Donohue, H.S., Gabbott, P.L.A., Davies, H.A., Rodriguez, J.J., Cordero, M.I., Sandi, C., Medvedev, N.I., Popov, V.I., Colyer, F.M., Peddie, C.J., Stewart, M.G. (2006) Chronic restraint stress induces changes in synapse morphology in stratum

- lacunosum-moleculare CA1 rat hippocampus: a stereological and three-dimensional ultrastructural study. *Neuroscience*, 140: 597-606.
13. Fiala, J.C., Spacek, J., Harris, K.M. (2002) Dendritic Pathology: Cause or Consequence of Neurological Disorders? *Brain Res Brain Res Rev*, 39: 29-54.
 14. Hardy, J., Selkoe, D.J. (2002) The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science*, 297: 353-56.
 15. Harigaya, Y., Shoji, M., Shirao, T., Hirai, S. (1996) Disappearance of actin-binding protein, drebrin, from hippocampal synapses in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, 43(1): 87-92.
 16. Hatanpää, K., Isaacs, K.R., Shirao, T., Brady, D.R., Rapoport, S.I. (1999) Loss of proteins regulating synaptic plasticity in normal aging of the human brain and in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 58: 637-43.
 17. Hirano, A. (1994) Hirano bodies and related neuronal inclusions. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 20: 3-11.
 18. Hotulainen, P., Hoogenraad, C.C. (2010) Actin in dendritic spines: connecting dynamics to function. *J Cell Biol*, 189(4): 619-29.
 19. Huang, H.C., Jiang, Z.F. (2009) Accumulated Amyloid- β Peptide and Hyperphosphorylated Tau Protein: Relationship and Link in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 16: 15-27.
 20. Huesa, G., Baltrons, M.A., Gómez-Ramos, P., Morán, A., Garcia, A., Hidalgo, J., Francés, S., Santpere, G., Ferrer, I., Galea, E. (2010) Altered Distribution of RhoA in Alzheimer's Disease and A β PP Overexpressing Mice. *J Alzheimers Dis*, 19: 37-56.
 21. Kálmán, J. (2008) ACTING out. *Neuropsychopharmacol Hung*, 10(2): 71-2.
 22. Kálmán Ifj., J., Pákáski, M., Szűcs, Sz., Kálmán, S., Fazekas, Ö., Sántha, P., Szabó, Gy., Janka, Z., Kálmán, J. (2011) Immobilizációs stressz és sertindol hatása az APP, MAPK-1 és β -aktin gének kifejeződésére patkány agyban. *Ideggyógyászati Szemle, Nyomtatásban*.
 23. Kálmán, S., Pákáski, M., Szűcs, Sz., Kálmán Ifj., J., Fazekas, Ö., Sántha, P., Szabó, Gy., Janka, Z., Kálmán, J. (2010) A 9-hidroxi-risperidon kivédi a stressz indukálta β -aktin választ patkány hipokampuszban. *Neuropsychopharmacol Hung*, 12(3): 425-31.
 24. Kojima, N., Shirao, T. (2007) Synaptic dysfunction and disruption of postsynaptic drebrin-actin complex: A study of neurological disorders accompanied by cognitive deficits. *Neurosci Res*, 58: 1-5.
 25. Kosik, K.S., Joachim, C.L., Selkoe, D.J. (1986) Microtubule-associated protein tau is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83: 4044-8.
 26. Ma, Q.L., Yang, F., Calon, F., Ubeda, O.J., Hansen, J.E., Weisbart, R.H., Beech, W., Frautschy, S.A., Cole, G.M. (2008) p21-activated Kinase-aberrant Activation and Translocation in Alzheimer Disease Pathogenesis. *J Biol Chem*, 283: 14132-43.
 27. Medeiros, R., Baglietto-Vargas, D., Laferla, F.M. (2010) The Role of Tau in Alzheimer's Disease and Related Disorders. *CNS Neurosci Ther*, [Epub ahead of print]
 28. Minamide, L.S., Striegl, A.M., Boyle, J.A., Meberg, P.J., Bamberg, J.R. (2000) Neurodegenerative stimuli induce persistent ADF/cofilin-actin rods that disrupt distal neurite function. *Nat Cell Biol*, 2: 628-36.
 29. Pae, C.U., Serretti, A., Patkar, A.A., Masand, P.S. (2008) Aripiprazole in the Treatment of Depressive and Anxiety Disorders: a Review of Current Evidence. *CNS Drugs*, 22(5): 367-88.
 30. Pae, C.U. (2009) A review of the safety and tolerability of aripiprazole. *Expert Opin Drug Saf*, 8(3): 373-86.
 31. Penzes, P., Jones, K.A. (2008) Dendritic spine dynamics – a key role for kalirin-7. *Trends Neurosci*, 31(8): 419-427.
 32. Penzes, P., VanLeeuwen, J.E. (2011) Impaired regulation of synaptic actin cytoskeleton in Alzheimer's disease. *Brain Res Rev*, [Epub ahead of print]
 33. Sántha, P., Pákáski, M., Fazekas, Ö., Szűcs, Sz., Fodor, E.K., Kálmán Ifj., J., Kálmán, S., Szabó, Gy., Janka, Z., Kálmán, J. (2011) Akut és krónikus stressz hatása az Alzheimer-kór patomechanizmusában szerepet játszó gének transzkripciójára. *Ideggyógyászati Szemle, Nyomtatásban*.
 34. Scheff, S.W., Price, D.A., Schmitt, F.A., DeKosky, S.T., Mufson, E.J. (2007) Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology*, 68: 1501-8.
 35. Schubert, V., Dotti, C.G. (2007) Transmitting on actin: synaptic control of dendritic architecture. *J Cell Sci*, 120: 205-12.
 36. Sekino, Y., Kojima, N., Shirao, T. (2007) Role of actin cytoskeleton in dendritic spine morphogenesis. *Neurochem Int*, 51: 92-104.
 37. Shim, K.S., Lubec, G. (2002) Drebrin, a dendritic spine protein, is manifold decreased in brains of patients with Alzheimer's disease and Down syndrome. *Neurosci Lett*, 324: 209-12.
 38. Sisodia, S.S., St George-Hyslop, P.H. (2002) γ -secretase, Notch, A β and Alzheimer's disease: where do the presenilins fit in? *Nat Rev Neurosci*, 3: 281-90.
 39. Szűcs, Sz., Pákáski, M., Domokos, Á., Kálmán Ifj., J., Kálmán, S., Garab, D., Penke, B., Szabó, Gy., Janka, Z., Kálmán, J. (2010) A duloxetine hatása a β -aktin stresszválaszra patkány agyban. *Neuropsychopharmacol Hung*, 12(1): 301-7.
 40. Tariska, P. Alzheimer-kór: okok, tünetek, diagnózis, differenciáldiagnózis, terápiás lehetőségek. *Golden Book, Budapest, 2000*.
 41. Terry, R.D., Katzman, M.D. (1983) Senile Dementia of the Alzheimer Type. *Ann Neurol*, 14: 497-506.
 42. Wang, G., Zhang, Y., Chen, B., Cheng, J. (2003) Preliminary studies on Alzheimer's disease using cDNA microarrays. *Mech Ageing Dev*, 124(1): 115-24.
 43. Youn, H.S., Jeoung, M.K., Koo, Y.B., Ji, H., Markesbery, W.R., Ji, I., Ji, T.H. (2007) Kalirin is Under-Expressed in Alzheimer's Disease Hippocampus. *J Alzheimers Dis*, 11: 385-97.
 44. Zhao, L., Ma, Q.L., Calon, F., Harris-White, M.E., Yang, F., Lim, G.P., Morihara, T., Ubeda, O.J., Ambrósio, S., Hansen, J.E., Weisbart, R.H., Teter, B., Frautschy, S.A., Cole, G.M. (2006) Role of p21-activated kinase pathway defects in the cognitive deficits of Alzheimer disease. *Nat Neurosci*, 9: 234-42.

Cytoskeletal alterations in Alzheimer's disease: the "skeleton" of therapeutic hope?

Damage to and functional alteration of structures responsible for synaptic plasticity correlate with memory loss and cognitive decline in Alzheimer's disease. The results of recent research in the pathomechanism of Alzheimer's disease emphasize the significance of cytoskeletal changes. The changes in actin dynamics and its regulation by actin-binding proteins have been proven in Alzheimer's disease, which may have a key role in the conformation and alteration of synapses and dendritic spines. The most important proteins in the regulation of actin dynamics are ADF/cofilin, kinases and drebrin. In this review, we summarize the physiological functions and complex regulation of these cytoskeletal proteins and their alterations in Alzheimer's disease. Additionally, the effects of some psychopharmacons on the actin cytoskeleton and cytoskeletal changes induced by stress are also summarized.

Keywords: Alzheimer's disease, cytoskeleton, synaptic plasticity, actin, cofilin, drebrin