

Neurotransmisja purynergiczna a choroby układu nerwowego

Edyta Knap, Beata Jakubowska-Solarska, Magdalena Nieśpiałowska

Zakład Diagnostyki Hematologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

STRESZCZENIE

Zagadnienie sygnalizacji purynergicznej cieszy się coraz większym zainteresowaniem. Przyczyniło się do tego powszechne występowanie i wielokierunkowe działanie analizowanego szlaku. W ostatnich latach opublikowano wiele prac dotyczących wpływu metabolizmu puryn na rozwój chorób układu nerwowego. Pojęcie neurotransmisji purynergicznej wprowadzono w drugiej połowie XX wieku, ale nadal nie wszystkie kwestie zostały wyjaśnione. Udowodniono, że sygnalizacja purynergiczna wpływa na odpowiedź immunologiczną organizmu, rozwój stanu zapalnego, reguluje proces neurotransmisji, funkcje motoryczne, poznawcze i plastyczność neuronalną. W pracy omówiono dane z najnowsze-go piśmiennictwa na temat związku sygnalizacji purynergicznej z wybranymi jednostkami chorobowymi. Celem pracy są pomoc w zrozumieniu roli puryn, ich receptorów i metabolizujących enzymów w patogenezie chorób układu nerwowego, a także próba określenia możliwości ich potencjalnego (diagnostycznego i/lub terapeutycznego) wykorzystania.

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (4): 189–195

Słowa kluczowe: sygnalizacja purynergiczna, receptory purynergiczne, ektonukleotydyazy, choroby układu nerwowego

Wprowadzenie

W skład szlaku sygnalizacji purynergicznej wchodzi kilka zależnych od siebie elementów: nukleotydy, nukleozydy, metabolizujące je enzymy i grupy receptorów. Bierze on udział w regulacji

procesów fizjologicznych, a także w rozwoju wielu stanów patologicznych (schorzenia układu nerwowego, krwionośnego, choroby nowotworowe, autoimmunologiczne i inne) [1, 2].

Pojęcie neurotransmisji purynergicznej po raz pierwszy pojawiło się w drugiej połowie XX wieku. Wykazano wtedy, że adenosynotryfosforan (ATP, *adenosine triphosphate*) pełni funkcję neuroprzekaźnika i próbowano dokonać pierwszych oznaczeń jego stężenia w mózgu. Był to początek ery badań nad sygnalizacją purynergiczną w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Z dotychczasowych wyników badań wynika, że ATP (magazynowany i uwalniany wspólnie z innymi neurotransmiterami) reguluje wzrost, rozwój oraz proliferację komórek nerwowych. Ponadto udowodniono, że układ nerwowy jest bogaty w pozostałe elementy szlaku purynergicznego. Warto więc przeanalizować, jak rozpowszechnienie tego szlaku wpływa na rozwój i przebieg różnych chorób układu nerwowego [3–5].

Metabolizm puryn

Adenosynotryfosforan to główna cząsteczka szlaku sygnalizacyjnego puryn. Jest uwalniana z komórki w wyniku lizy błony komórkowej, za pomocą egzocytozy, w powiązaniu z lizosomami, pęcherzykami transportującymi białka lub przez kanały przepuszczalne dla nukleotydy. Następnie w przestrzeni pozakomórkowej ATP ulega rozkładowi przy udziale ektonukleotydz [6]. Ektonukleotydy to grupa hydrolaz odpowiadających za utrzymanie w organizmie homeostazy puryn i pirymidyn. Obecnie wyróżnia się cztery główne rodzaje ektoenzymów: fosfohydrolazy di- i trifosfonukleozydów (NTPD-azy [*nucleoside triphosphate-diphosphohydrolase*]), pirofosfatazy/fosfodiesterazy nukleotydydów (NPP-azy [*nucleoti-*

Adres do korespondencji:

mgr Edyta Knap

Zakład Diagnostyki Hematologicznej

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ul. Antoniego Gębali 6, 20-093 Lublin

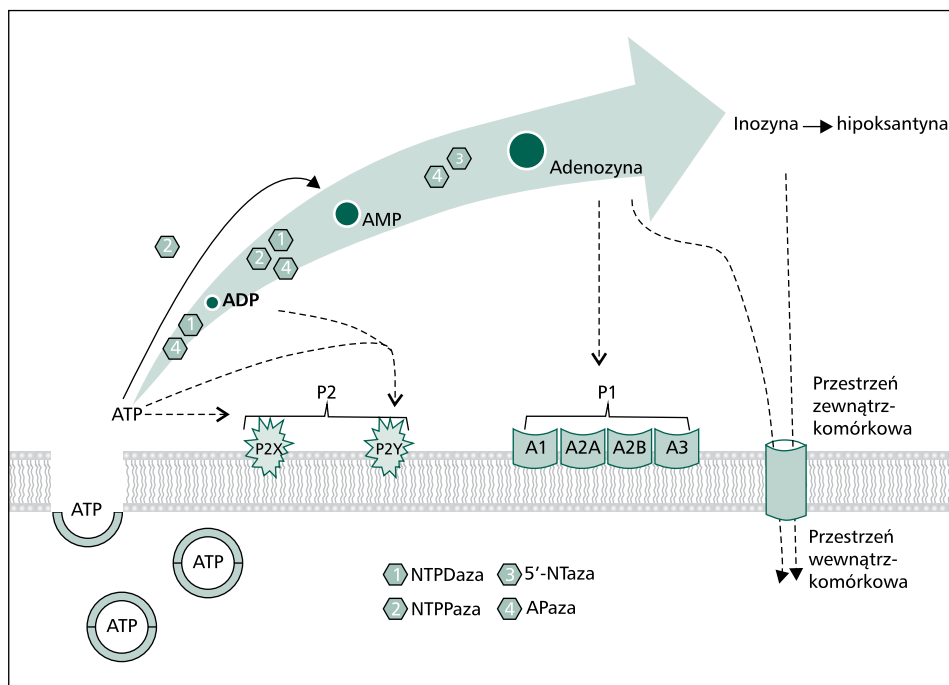
tel. 81 718 52 43

e-mail: edytaknap@umlub.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (4): 189–195

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2016 Via Medica



Rycina 1. Schemat sygnalizacji purynergicznej (opracowanie własne); AMP (*adenosine 5'-monophosphate*) — adenozyno-5'-monofosforan; ADP (*adenosine diphosphate*) — adenozyndifosforan; P — receptory purynergiczne; ATP (*adenosine triphosphate*) — adenozynotrifosforan; NTPD-aza — fosfohydrolaza di- i trifosfonukleozydów (*nucleoside triphosphate-diphosphohydrolase*); NPP-aza — pirofosfataza / fosfodiesteraza nukleotydu (*nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase*); 5'-NT-aza — ekto-5'-nukleotydaza; AP-aza — fosfataza alkaliczna (*alkaline phosphatase*)

de pyrophosphatase/*phosphodiesterase*]], ekto-5'-nukleotydazy (5'-NT-azy) i alkaliczne fosfatazy (AP-azy [*alkaline phosphatase*])). Ich zadaniem jest metabolizowanie ATP oraz innych nukleotydu i generowanie odpowiedniego stężenia zewnątrzkomórkowych nukleotydu [1, 7]. Ektoenzym NTPD-aza katalizuje reakcje przekształcania ATP do adenozyndifosforanu (ADP, *adenosine diphosphate*) i następnie do adenozyno-5'-monofosforanu (AMP, *adenosine 5'-monophosphate*), a 5'-NT-aza umożliwia rozkład AMP do adenozyny. Są to dwa główne enzymy, które mogą mieć kluczowe znaczenie w regulowaniu odpowiedzi immunologicznej organizmu i stanu zapalnego. Powstawanie monofosforanu i jego rozkład z wytworzeniem adenozyny to punkty kontrolne decydujące o tym, czy środowisko zewnątrzkomórkowe ma charakter pro- czy przeciwzapalny. Uzupelnieniem tego szlaku reakcji są również inne enzymy, takie jak NPP-aza — hydrolizująca głównie ATP i ADP, czy AP-aza, dla której substratem mogą być zarówno ATP, ADP, jak i AMP [6, 8, 9].

Uwolnione cząsteczki, łącząc się ze specyficznymi receptorami (obecnymi na powierzchni komórek), inicjują szlak sygnalizacyjny, regulując różne procesy w organizmie. Rodzaj i siła wywo-

lanego efektu zależą od kilku czynników, między innymi aktywności ektonukleotydu, stężenia nukleotydu/nukleozydu, obecności agonistów lub inhibitorów, typu wiązanych receptorów (P1 i P2) i tkanki, w której obrębie dochodzi do opisanych reakcji. Uwolniona adenozyna w wyniku dalszych przemian może również ulec przekształceniu do inozyny i dalej do hipoksantyny lub za pomocą specjalnych transporterów wnikać ponownie do wnętrza komórki [7, 10]. Schemat purynergicznego szlaku sygnalizacyjnego przedstawiono na rycinie 1.

Sygnalizacja purynergiczna a choroby układu nerwowego

Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (MS, *multiple sclerosis*) jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną ośrodkowego układu nerwowego (OUN). U podłoża jej objawów leżą zmiany demielinizacyjne, prowadzące do zaburzenia przewodnictwa nerwowego [11]. W przebiegu choroby można wyróżnić następujące po sobie fazy zaostrzenia i remisji. Wraz z zaawansowaniem choroby proces remielinizacji staje się coraz słabszy, a liczba zmienionych chorobowo miejsc (plak) się zwiększa.

W obrębie płak komórki układu odpornościowego produkują cytokiny i nasilają istniejący już stan zapalny [12]. W licznych badaniach dowiedziano, że zajęta stanem zapalnym tkanka nerwowa charakteryzuje się podwyższonym stężeniem zewnątrzkomórkowych nukleotydów. Powodem tego mogą być zwiększone uwalnianie nukleotydów z komórek objętych zmianami patologicznymi lub niewydajny mechanizm ich degradacji przez odpowiednie enzymy. Uwolnione do przestrzeni synaptycznej cząsteczki ATP wywierają silny wpływ na komórki mikrogleju. Zwiększone stężenie ektonukleotydów w przestrzeni zewnątrzkomórkowej może być sygnałem ostrzegawczym, inicjującym procesy naprawcze we wczesnym etapie uszkodzenia układu nerwowego [3]. Równocześnie pojedyncze wyniki badań wskazują na odwrotną sytuację. Obniżone stężenie nukleotydów, ale podwyższone adenozyne mogą wynikać na przykład ze zwiększonego rozpadu ATP (w wyniku stresu komórkowego) lub z jego zaburzonej syntezy [11].

Komórki nerwowe, glejowe oraz komórki układu odpornościowego na swojej powierzchni mają specyficzne receptory purynergiczne typu P2 i P1. Ekspresja receptorów P2 wzrasta u osób cierpiących na MS. Receptory P2X7, po przyłączeniu ATP, inicjują różne szlaki sygnalizacyjne i powodują uwalnianie interleukiny 1β . Aktywuje ona cyklooksygenazę 2 (COX-2, *cyclooxygenase 2*) i syntazę tlenu azotu (iNOS, *nitric oxide synthase*), co doprowadza do nagromadzenia cytotoksycznego glutamianu i przyspiesza proces uszkodzenia komórek nerwowych [13]. Interleukina 1β (IL- 1β) wpływa również na patogenezę SM przez stymulację produkcji cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 2 (IL-2), IL-6, czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) czy interferon γ (IFN- γ). Interleukina 2 sprzyja proliferacji i różnicowaniu antygenowo swoistych, cytotoksycznych limfocytów T, bierze również udział w dojrzewaniu regulatorowych limfocytów T, odpowiedzialnych za rozpoznawanie i unieszkodliwianie komórek autoreaktywnych. Pozostałe cytokiny regulują migrację immunokompetentnych komórek do miejsca zmienionego chorobowo przez zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych na śródbłonku naczyń [12]. Ze względu na opisane właściwości podejmuje się próby zastosowania antagonistów receptora P2X7 w terapii chorób zapalnych OUN [14].

Pozostałe receptory purynergiczne również mogą odgrywać istotną rolę w przebiegu MS. Przykładem może być receptor P2Y11. W wyniku

jego aktywacji na komórkach dendrytycznych zwiększa się ilość uwalnianej IL-10 o silnym działaniu przeciwzapalnym i IL-23, która pobudza cytotoksyczność limfocytów T i bierze udział w rozwoju chorób neurologicznych o podłożu autoimmunologicznym. Produkcja IL-12 i IL-27 ulega natomiast zahamowaniu [15]. Kolejnym receptorem istotnym z punktu widzenia MS jest receptor P2Y12. Stwierdzono ujemną korelację między ekspresją receptora na powierzchni oligodendrocytów, mikrogleju i astrocytów a uszkodzeniem aksonów i zmianami demielinizacyjnymi w istocie szarej [16]. Z kolei receptory P2Y6, występujące w mięśniach gładkich, śródbłonku naczyń mózgowych i komórkach immunologicznych, odpowiadają za produkcję IL-8, co sprzyja rekrutacji leukocytów do ogniska zapalnego [17].

Druga grupa receptorów purynergicznych (P1) jest wrażliwa na adenozyne i ma znaczenie neuroprotektoryjne. Szczególne znaczenie ma typ A1 receptora. W badaniach pacjentów z MS wykazano obniżoną ekspresję receptora A1. W doświadczeniach przeprowadzonych na modelach zwierzęcych odnotowano natomiast, że brak genu dla tego receptora wiąże się ze zwiększonym stężeniem IL- 1β , metaloproteiny 12, nasileniem zmian demielinizacyjnych i uszkodzeniem oligodendrocytów [18, 19]. Należy również zwrócić uwagę, że stymulacja receptora przez adenozyne prowadzi do zwiększonego uwalniania neuronalnego czynnika wzrostu z astrocytów. Cząsteczka ta jest zaangażowana w proces naprawy tkanek, co dowodzi, że receptor A1 wykazuje działanie neuroprotektoryjne. Rola pozostałych receptorów P1 w MS jest mniej poznana. Wykazano, że połączenie adenozyne z różnymi typami receptorów P1 może wywoływać przeciwstawne efekty biologiczne. Aktywacja receptora A1 przyczynia się do wzmożonej proliferacji astrocytów, natomiast pobudzenie receptora A2A powoduje zahamowanie tego procesu. Jednoczesna aktywacja receptorów A1 i A3 stymuluje natomiast komórki do produkcji cytokin prozapalnych [12, 20, 21].

Analizując wpływ metabolizmu puryn na przebieg MS, należy także uwzględnić ektonukleotydy, od których w dużym stopniu zależy dostępność nukleotydów i nukleozydów dla receptorów purynergicznych. U pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią MS wykazano zwiększoną aktywność NTPD-azy. Może to mieć znaczenie ochronne, ponieważ enzym, metabolizując ATP, hamuje aktywację prozapalnych receptorów typu P2 i dzięki temu reguluje produkcję cytokin (IL-8, IL- 1β).

Jednocześnie dochodzi do promocji działania receptorów P1 o charakterze przeciwzapalnym. Kolejny enzym — ekto-5'-nukleotydaza — zwiększa stężenie zewnątrzkomórkowej adenozyiny, co ogranicza rozwój stanu zapalnego w zmienionej chorobowo tkance. Uwolniona adenozyina wpływa na adhezję i migrację limfocytów przez barierę śródbłonka. Prawdopodobnie dlatego u pacjentów z MS jednym z efektów leczenia za pomocą INF jest wzrost aktywności enzymu w surowicy, na powierzchni astrocytów oraz w śródbłonku naczyń bariery krew-mózg [21–24].

Choroba Parkinsona i choroba Alzheimera

W najnowszym piśmiennictwie zwraca się uwagę na fakt, że nukleotydy i nukleozydy purynowe, łącząc się z odpowiednimi receptorami w mózgu, regulują sen, funkcje poznawcze, motoryczne i pamięć, co może mieć ogromne znaczenie w przebiegu takich chorób, jak choroba Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) czy choroba Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*). Udowodniono, że cząsteczki ATP, zmieniając pH lizosomów, doprowadzają do odkładania się białka alfa-synukleiny w postaci ciał Lewy'ego, charakterystycznych zmian w przebiegu choroby Parkinsona. W procesie tym dużą rolę odgrywa grupa receptorów P2 jako regulatorów przewodnictwa dopaminergicznego. Receptor P2X1 pośredniczy w odpowiedzi komórek na działanie zewnątrzkomórkowego ATP. Dlatego też został uznany mediatorem akumulacji szkodliwego białka w obrębie komórek nerwowych [25, 26]. Ponadto zasugerowano, że elementy transmisji purynergicznej mogą być potencjalnym celem terapeutycznym w przebiegu PD. Ze względu na lokalizację i udział receptorów w uwalnianiu neurotransmiterów wpływających na aktywność ruchową organizmu zastosowanie antagonistów receptorów A2A wydaje się użyteczne w łagodzeniu objawów choroby [27].

Autorzy badający wpływ sygnalizacji purynergicznej na przebieg AD zaobserwowali podobne zależności. Z licznych doniesień wynika, że ekspresja receptorów adenozyinowych w mózgu osób z AD zmienia się, chociaż zjawisko to zależy od typu receptora oraz badanego obszaru. W większości pomiarów przeprowadzonych w obrębie hipokampu gęstość występowania receptora A1 była obniżona, a receptora A2 podwyższona. W badaniach przeprowadzonych w obrębie kory czołowej odnotowano natomiast wzrost ekspresji obu typów receptora zarówno we wczesnej, jak i w zaawansowanej postaci choroby [28]. Ponadto Angulo i wsp. [29] w swoich badaniach wykazali,

że aktywowany receptor A1, pobudza produkcję rozpuszczalnej formy β -amyloidu, a także bierze udział w fosforylacji białka *tau*. Wyniki te sugerują, że receptor A1 może odgrywać istotną rolę w patogenezie AD [29, 30].

Znacznie bardziej złożony wydaje się wpływ receptora A2A na OUN. Udokumentowano, że obecność antagonistów receptora zmniejsza neurotoksyczność indukowaną przez β -amyloid. Mechanizm tego zjawiska nie został jeszcze do końca poznany, ale przypuszcza się, że może mieć związek z modulacją stanu zapalnego w zmienionej chorobowo tkance. Blokowanie receptora A2A ma również korzystny wpływ na opóźnienie pojawienia się deficytów pamięciowych. U myszy pozbawionych genu dla receptora A2A nie zaobserwowano pogorszenia funkcji poznawczych, charakterystycznych dla AD [28]. Przykładem antagonisty receptorów adenozyinowych jest kofeina (nieselektywny antagonist receptorów A1 i A2A). W wynikach licznych badań wskazuje się, że zmniejsza ona deficyty poznawcze u pacjentów z AD, jak również u osób zdrowych w podeszłym wieku. Efekt ten uzyskano także w badaniach na transgenicznym modelu zwierzęcym, według którego długotrwała ekspozycja na działanie kofeiny zmniejsza ilość odkładającego się w mózgu zwierząt beta-amyloidu i poprawia ich funkcje poznawcze [28, 31, 32]. Augusto i wsp. [33] zasugerowali, że podobne wyniki można uzyskać także przez inhibicję 5'-NT-azy. Enzym ten odgrywa kluczową rolę w produkcji adenozyiny, która jest odpowiedzialna za aktywację receptora A2A w prądkowiu. Równocześnie wykazano, że zastosowanie agonistów receptora A2A może usprawnić przewodnictwo cholinergiczne i GABA-ergiczne. Zaburzenia tych szlaków sygnalizacyjnych są częstym elementem patogenezy AD. Aktywacja receptora A2A zwiększa również stężenie neurotrofin, takich jak neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), co korzystnie wpływa na plastyczność synaptyczną układu nerwowego. Należy jednak pamiętać, że aktywowany receptor A2A pośredniczy w cytotoksyczności indukowanej przez glutaminian. Zjawisko to znacznie ogranicza możliwość leczniczego stosowania agonistów receptora w AD [28].

Choroba Huntingtona

Choroba Huntingtona (HD, *Huntington's disease*) jest wynikiem mutacji w genie dla specyficznego białka — huntingtyny, która prowadzi

do śmierci komórek nerwowych. W przebiegu choroby pojawiają się mimowolne, niekontrolowane ruchy płasawicze, dochodzi do postępującej niepełnosprawności, a w konsekwencji — do śmierci chorego. W jednej z prac dotyczących HD zwrócono uwagę na udział receptorów P2X7 w patogenezie choroby. Wykazano zwiększoną ekspresję tego receptora w mysim modelu choroby i stwierdzono, że jego działanie może zmieniać przepuszczalność błon dla jonów wapnia i doprowadzać do zaburzeń synaptycznych. W związku z tym antagonistów receptora P2X7 można uznać za potencjalny środek leczniczy, poprawiający sprawność chorych z HD [34].

W stanie fizjologii huntingtyna zwiększa w organizmie stężenie BDNF, ale zmutowana postać białka nie spełnia już swojej funkcji. Obniżona aktywność BDNF może być jedną z przyczyn śmierci komórek nerwowych. Równocześnie wykazano, że aktywacja receptorów adenozynowych A2A może ułatwiać działanie BDNF, a przez to korzystnie wpływać na przeżycie neuronów [26]. Daną obserwację potwierdzają badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, z których wynika, że zastosowanie agonisty receptora A2A redukuje odkładanie się agregatów zmutowanej huntingtyny w komórkach nerwowych, zmniejsza cytotoksyczność wywołaną glutaminianem, a przez to opóźnia pojawienie się objawów choroby w postaci zaburzeń koordynacji ruchowej. Sugeruje się, że receptor ten może mieć znaczenie w leczeniu HD. Należy jednak pamiętać, że wraz z postępem HD ekspresja receptora A2A w układzie nerwowym chorych się zmniejsza [5, 35].

Udar mózgu

Udar mózgu (krwotoczny, niedokrwienny lub w postaci przemijającego ataku niedokrwiennego [TIA, *transient ischemic attack*]) jest wynikiem zaburzonego krążenia mózgowego, nieodwracalnie uszkadzającego tkankę nerwową. U podłoża tych uszkodzeń leży kilka procesów, takich jak stan zapalny, zaburzenia równowagi jonowej, destrukcyjne działanie niektórych enzymów (lipazy, proteazy), cytotoksyczność wywołana nadmiarem glutaminianu czy wprowadzenie komórek na drogę apoptozy [36]. Sygnalizacja purynergiczna bierze udział w większości wymienionych procesów. Pozakomórkowy wzrost stężenia nukleotydów jest sygnałem ostrzegawczym, proapoptotycznym i nie zależy od etiologii i rozmiaru udaru. Adenozynotrifosforan przez aktywację receptora P2X7, bierze udział w produkcji

kluczowej prozapalnej cytokiny — IL-1 β , która ułatwia przenikanie krwinek białych do OUN. Autoreaktywne limfocyty nasilają uszkodzenia w układzie nerwowym, uwalniając cytokiny, enzymy proteolityczne i czynniki zwężające naczynia. Ponadto nagromadzone leukocyty, przylegając do śródbłonna naczyń mózgowych, upośledzają przepływ krwi w miejscu deficytu tlenowego. Wykazano również, że podwyższone stężenie ATP w płynie mózgowo-rdzeniowym jest czynnikiem ryzyka zgonu pacjentów w grupie osób z ogniskami niedokrwiennymi w mózgu [37].

W kolejnym etapie niedotlenienia układu nerwowego wzrasta aktywność NTPD-azy i 5'-NT-azy. Efektem działania tych ektoenzymów jest zwiększone stężenie adenozyny. Aktywacja receptorów adenozynowych A2A i A2B na efektorowych komórkach zapalnych powoduje wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego cyklicznego AMP (cAMP, *cyclic AMP*), hamuje uwalnianie cytokin prozapalnych i wygasza stan zapalny. Receptory A2 przez wpływ na rozszerzanie ścian naczyń krwionośnych ułatwiają także dopływ krwi do mózgu. W przebiegu udaru mózgu dochodzi również do zwiększonego uwalniania neurotransmiterów. Skutkuje to niekontrolowaną depolaryzacją komórek nerwowych, które są stale aktywowane i zostają zniszczone. Nasilony metabolizm nukleotydów purynowych jest odpowiedzią organizmu na zaistniałą sytuację. Wytworzona adenozyna przy użyciu pre- i postsynaptycznych receptorów A1 hamuje produkcję i wydzielanie neuroprzekazników pobudzających. W efekcie zmniejsza się aktywność metaboliczna komórek i spada zużycie tlenu [38, 39].

Padaczka

W ostatnich latach opublikowano wiele prac dotyczących roli sygnalizacji purynergicznej w przebiegu padaczki. W dotychczasowych badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że w przypadku towarzyszących napadów padaczkowych obserwuje się wyższe stężenie zewnątrzkomórkowego ATP w porównaniu z warunkami fizjologicznymi. Ponadto podanie myszom ATP w postaci mikroiniekcji wywołuje lub nasila obecne uogólnione napady ruchowe. Przyczyną może być zmniejszona aktywność ATP-az w obrębie układu nerwowego [40]. Dodatkowo stwierdzono, że w hipokampie szczurów z indukowaną, przewlekłą padaczką wzrasta ekspresja receptorów P2X7. Podobnie jak w przypadku ATP, aktywacja tych receptorów powoduje nasilenie

drgawek u zwierząt laboratoryjnych jako wynik nadmiernie uwolnionego glutaminianu, a podanie odpowiednich antagonistów łagodzi objawy choroby. Zadowalające wyniki uzyskano także po łącznym stosowaniu antagonistów receptora P2X7 z tradycyjnym lekiem przeciwdrgawkowym (lorazepam) [41]. Według Franke i wsp. [42] aktywacja receptorów typu P2 może także przyczyniać się do astrogliozy (rozplem astrocytów w miejscach uszkodzenia komórek nerwowych). Oczekuje się, że blokada tych receptorów będzie mogła hamować tworzenie ognisk chorobowych w mózgu.

Jednocześnie wykazano, że adenozyzna, powstająca między innymi w wyniku przemian cząsteczek ATP, ma silne właściwości przeciwpadaczkowe. W badaniach przeprowadzonych w modelu eksperymentalnym adenozyzna powodowała złagodzenie napadów i spowolnienie rozwoju padaczki [43]. Przypuszcza się, że takie działanie adenozyzny wynika z hiperpolaryzacji neuronów oraz ze zmniejszonego uwalniania glutaminianu i zależy od obecności receptorów adenozynowych typu A1. Połączenie adenozyzny z receptorami A2 i A3 wywołałoby przeciwne efekty. Z większości dostępnych badań wynika, że układ nerwowy pacjentów z padaczką jest ubogi zarówno w adenozyne, jak i receptory purynergiczne typu P1 [40, 44, 45]. Wniosek ten nie jest zgodny ze spostrzeżeniami autorów badających rolę ektonukleotydaz w przebiegu padaczki. Zaobserwowali oni wyższe stężenie ektoenzymów, między innymi 5'-NT-azy, w mózgach chorych z padaczką, w porównaniu z osobami zdrowymi, co może być reakcją adaptacyjną organizmu na zaistniałe uszkodzenia. Ektonukleotydazy, katalizując rozkład ATP, ograniczają jego prodrgawkowe działanie i tym samym powinny zwiększać stężenie zewnątrzkomórkowej adenozyzny. Wzrost aktywności ektoenzymów obserwowano także w surowicy, dlatego sugeruje się, że cząsteczki te mogą mieć znaczenie diagnostyczne i być używane jako markery napadów padaczkowych [46]. Konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia sformułowanej przez autorów hipotezy.

Podsumowanie

Na podstawie przeglądu literatury można stwierdzić, że szeroko rozpowszechnione w OUN nukleotydy, nukleozydy, receptory purynowe i ektoenzymy znacząco wpływają na jego pracę. Wpływ ten ma znaczenie zarówno w stanie fizjologii, jak i w przebiegu różnych schorzeń. Odpowiedź sygnalizacji purynergicznej na wystąpienie w układzie

nerwowym uszkodzenia ma charakter złożony, dlatego należy indywidualnie rozpatrywać rolę ektoenzymów i ich purynowych metabolitów w poszczególnych jednostkach chorobowych. Niewątpliwie są potrzebne dalsze badania w tej dziedzinie, a ich wyniki mogą przyczynić się do poprawy diagnostyki i skuteczności leczenia pacjentów z chorobami układu nerwowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Porowińska D., Czarnecka J., Komoszyński M. Rola enzymów metabolizujących ektonukleotydy w sygnalizacji z udziałem puryn. *Post. Bioch.* 2011; 57: 294–303.
2. Eitzschig H.K., Sitkovsky M.V., Robson S.C. Purinergic signaling during inflammation. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2322–2333.
3. Abbraccio M.P., Burnstock G., Verkhratsky A. i wsp. Purinergic signalling in the nervous system: an overview. *Trends Neurosci.* 2009; 32: 19–29.
4. Czajkowski R. Receptory nukleotydowe w uczeniu i plastyczności neuronalnej. *Post. Bioch.* 2014; 60: 506–513.
5. Burnstock G., Krügel U., Abbraccio M.P. i wsp. Purinergic signalling: from normal behaviour to pathological brain function. *Prog. Neurobiol.* 2011; 95: 229–274.
6. Antonioli L., Pacher P., Vizi E.S. i wsp. CD39 and CD73 in immunity and inflammation. *Trends Mol. Med.* 2013; 19: 355–367.
7. Sidibé A., Imhof B.A. 5'-ectonucleotidase/CD73 expression on lymph-circulating lymphocytes and lymphatic endothelial cells offers new paths to explore barrier function. *Eur. J. Immunol.* 2015; 45: 371–375.
8. Zimmermann H., Zebisch M., Sträter N. Cellular function and molecular structure of ecto-nucleotidases. *Purinergic Signal.* 2012; 8: 437–502.
9. Szabo C., Pacher P. The outsiders: emerging roles of ectonucleotidases in inflammation. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4: 146.
10. Yegutkin G.G. Enzymes involved in metabolism of extracellular nucleotides and nucleosides: functional implications and measurement of activities. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2014; 49: 473–497.
11. Ingwersen J., Wingerath B., Graf J. i wsp. Dual roles of the adenosine A2a receptor in autoimmune neuroinflammation. *J. Neuroinflammation* 2016; 13: 48.
12. Cieślak M., Kukulski F., Komoszyński M. Emerging role of extracellular nucleotides and adenosine in multiple sclerosis. *Purinergic Signal* 2011; 7: 393–402.
13. Skaper S.D., DeBetto P., Giusti P. The P2X7 purinergic receptor: from physiology to neurological disorders. *FASEB J.* 2010; 24: 337–345.
14. Friedle S.A., Curet M.A., Watters J.J. Recent patents on novel P2X(7) receptor antagonists and their potential for reducing central nervous system inflammation. *Recent Pat. CNS Drug Discov.* 2010; 5: 35–45.
15. Schnurr M., Toy T., Shin A. i wsp. Extracellular nucleotide signaling by P2 receptors inhibits IL-12 and enhances IL-23 expression in human dendritic cells: a novel role for the cAMP pathway. *Blood* 2005; 105: 1582–1589.
16. Amadio S., Parisi C., Montilli C. i wsp. P2Y12 receptor on the verge of a neuroinflammatory breakdown. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 975849.
17. Liu G.D., Ding J.Q., Xiao Q. i wsp. P2Y6 receptor and immunoinflammation. *Neurosci. Bull.* 2009; 25: 161–164.
18. Johnston J.B., Silva C., Gonzalez G. i wsp. Diminished adenosine A1 receptor expression on macrophages in brain and blood of patients with multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2001; 49: 650–658.
19. Tsutsui S., Schnermann J., Noorbakhsh F. i wsp. A1 adenosine receptor upregulation and activation attenuates neuroinflammation and demyelination in a model of multiple sclerosis. *J. Neurosci.* 2004; 24: 1521–1529.
20. Safarzadeh E., Jadidi-Niaragh F., Motallebnezhad M. i wsp. The role of adenosine and adenosine receptors in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Inflamm. Res.* 2016; 65: 511–520.
21. Cieślak M., Komoszyński M. Rola ektopuryn w procesie od zapalenia do demielinizacji — perspektywy powstania nowych metod leczenia stwardnienia rozsianego. *Neurol. Neuroch. Pol.* 2011; 45: 489–499.
22. Filippello F., Pozzi D., Proietti M. i wsp. Ectonucleotidase activity and immunosuppression in astrocyte-CD4 T cell bidirectional signaling. *Oncotarget* 2016; 7: 5143–5156.

23. Spanevello R.M., Mazzanti C.M., Schmatz R. i wsp. The activity and expression of NTPDase is altered in lymphocytes of multiple sclerosis patients. *Clin. Chim. Acta* 2010; 411: 210–214.
24. Airas L., Niemelä J., Yegutkin G. i wsp. Mechanism of action of IFN-beta in the treatment of multiple sclerosis: a special reference to CD73 and adenosine. *Ann. NY Acad. Sci.* 2007; 1110: 641–648.
25. Gan M., Moussaud S., Jiang P. i wsp. Extracellular ATP induces intracellular alpha-synuclein accumulation via P2X1 receptor-mediated lysosomal dysfunction. *Neurobiol. Aging*. 2015; 36: 1209–1220.
26. Navarro G., Borroto-Escuela D.O., Fuxe K. i wsp. Purinergic signaling in Parkinson's disease. Relevance for treatment. *Neuropharmacology* 2016; 104: 161–168.
27. Morelli M., Carta A.R., Jenner P. Adenosine A2A receptors and Parkinson's disease. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009; 193: 589–615.
28. Rahman A. The role of adenosine in Alzheimer's disease. *Curr. Neuropharmacol.* 2009; 7: 207–216.
29. Angulo E., Casadó V., Mallol J. i wsp. A1 adenosine receptors accumulate in neurodegenerative structures in Alzheimer disease and mediate both amyloid precursor protein processing and tau phosphorylation and translocation. *Brain Pathol.* 2003; 13: 440–451.
30. Ansoleaga B., Jové M., Schlüter A. i wsp. Deregulation of purine metabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2015; 36: 68–80.
31. Dall'Igna O.P., Fett P., Gomes M.W. i wsp. Caffeine and adenosine A(2a) receptor antagonists prevent beta-amyloid (25-35)-induced cognitive deficits in mice. *Exp. Neurol.* 2007; 203: 241–245.
32. Ribeiro J.A., Sebastião A.M. Caffeine and adenosine. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 20: 3–15.
33. Augusto E., Matos M., Sévigny J. i wsp. Ecto-5'-nucleotidase (CD73) — mediated formation of adenosine is critical for the striatal adenosine A2A receptor functions. *J. Neurosci.* 2013; 33: 11390–11399.
34. Díaz-Hernández M., Díez-Zaera M., Sánchez-Nogueiro J. i wsp. Altered P2X7-receptor level and function in mouse models of Huntington's disease and therapeutic efficacy of antagonist administration. *FASEB J.* 2009; 23: 1893–1906.
35. Chiu F.L., Lin J.T., Chuang C.Y. i wsp. Elucidating the role of the A2A adenosine receptor in neurodegeneration using neurons derived from Huntington's disease iPSCs. *Hum. Mol. Genet.* 2015; 24: 6066–6079.
36. Watts L.T., Lloyd R., Garling R.J. i wsp. Stroke neuroprotection: targeting mitochondria. *Brain Sci.* 2013; 3: 540–560.
37. Cieślak M. Badania ektopuryn i ektopirymidyn w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z udarem niedokrwinnym mózgu o różnej etiologii. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej w Warszawie, Warszawa 2009.
38. Cieślak M. Rola sygnalizacji purynergicznej i cytokin w indukcji procesów zapalnych w udarze niedokrwinnym mózgu. *Aktual. Neurol.* 2012; 12: 205–214.
39. Stone T.W., Ceruti S., Abbracchio M.P. Adenosine receptors and neurological disease: neuroprotection and neurodegeneration. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009; 193: 535–587.
40. Kumaria A., Tolia C.M., Burnstock G. ATP signalling in epilepsy. *Purinergic Signal.* 2008; 4: 339–346.
41. Engel T., Jimenez-Pacheco A., Miras-Portugal M.T. i wsp. P2X7 receptor in epilepsy; role in pathophysiology and potential targeting for seizure control. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2012; 4: 174–187.
42. Franke H., Krügel U., Schmidt R. i wsp. P2 receptor-types involved in astrogliosis *in vivo*. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 134: 1180–1189.
43. Li T., Steinbeck J.A., Lusardi T. i wsp. Suppression of kindling epileptogenesis by adenosine releasing stem cell-derived brain implants. *Brain* 2007; 130: 1276–1288.
44. Boison D. Adenosine dysfunction in epilepsy. *Glia* 2012; 60: 1234–1243.
45. Rassendren F., Audinat E. Purinergic signaling in epilepsy. *J. Neurosci. Res.* 2016; 94: 781–793.
46. Cognato G.P., Bonan C.D. Ectonucleotidases and epilepsy. *Open Neurol. J.* 2010; 4: 44–52.