

Wpływ modulatora receptorów dla sfingozyno-1-fosforanu, fingolimodu, na poziom wybranych białek presynaptycznych w zwierzęcym modelu choroby Alzheimera.

Jednym z objawów neurodegeneracji w chorobie Alzheimera (ChA) jest dysfunkcja przekaźnictwa synaptycznego. Kluczowy etap tego złożonego procesu, to jest egzocytotezę pęcherzyków synaptycznych i uwolnienie neuroprzekaźnika, regulują wyspecjalizowane białka presynaptyczne. Jednocześnie w mózgach chorych na ChA zaobserwowano obniżony poziom sfingozyno-1-fosforanu (S1P), bioaktywnego sfingolipidu, który wywiera prozyciowy efekt poprzez specyficzne dla siebie receptory. Badania wykazały, że modulacja wspomnianych receptorów przez fingolimod, analog strukturalny S1P, może mieć korzystny wpływ na postęp choroby, m.in. hamując uwalnianie i odkładanie amyloidu β ($A\beta$) oraz apoptozę, a także zwiększając wytwarzanie neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF). Do tej pory jednak nieznany jest wpływ fingolimodu na białka presynaptyczne w ChA. **Dlatego celem pracy było zbadanie zmian poziomu wybranych białek presynaptycznych w zwierzęcym modelu ChA oraz określenie wpływu fingolimodu na te procesy.**

Doświadczenia prowadzono na hipokampie 3- i 12-miesięcznych myszy szczepu FVB: charakteryzujących się nadekspresją ludzkiego zmutowanego genu białka prekursorowego amyloidu β (osobniki z tzw. mutacją londyńską: FVB APP⁺) oraz bez transgeny (FVB APP⁻), które przez 2 tygodnie otrzymywały fingolimod (1 mg/kg m.c.) lub jego nośnik (0,9% NaCl). Wykorzystując metodę Western Blot, zbadano poziom następujących białek presynaptycznych: synaptobrewina 1 i 2 (VAMP1/2), syntaksyna 1 (STX1), SNAP-25, kompleksyna 1 i 2 (CPLX1/2), synaptotagmina 1 (SYT1), synaptofizyna (SYP), neureksyna 1 (NRXN1) i synapsyna 1a/b (SYN1a/b). Jako białko referencyjne wykorzystano GAPDH. Analizę statystyczną wyników wykonano przy użyciu dwuczynnikowej analizy wariancji z testem post hoc Tukeya.

W grupie 3-miesięcznych myszy FVB APP⁺ stwierdzono tendencję do obniżenia SNAP-25, SYT1, STX1 i VAMP1/2, niewielkiego wzrostu SYN1a/b oraz brak zmian w przypadku CPLX1/2, NRXN1 i SYP. Natomiast u 12-miesięcznych zwierząt transgenicznych zaobserwowano tendencję do spadku STX1, SYT1, VAMP1/2 oraz do wzrostu CPLX1/2, SYN1a/b, NRXN1 i SNAP-25, a także brak zmian w przypadku SYP. Nie stwierdzono istotnego wpływu fingolimodu na poziom badanych białek w żadnej grupie wiekowej.

Powyższe badania wykazały, że zmiany w poziomie SYT1, STX1, VAMP1/2, i SYN1a/b w hipokampie zwierząt FVB APP⁺ mają podobną tendencję zarówno u zwierząt 3-miesięcznych jak i u 12-miesięcznych.