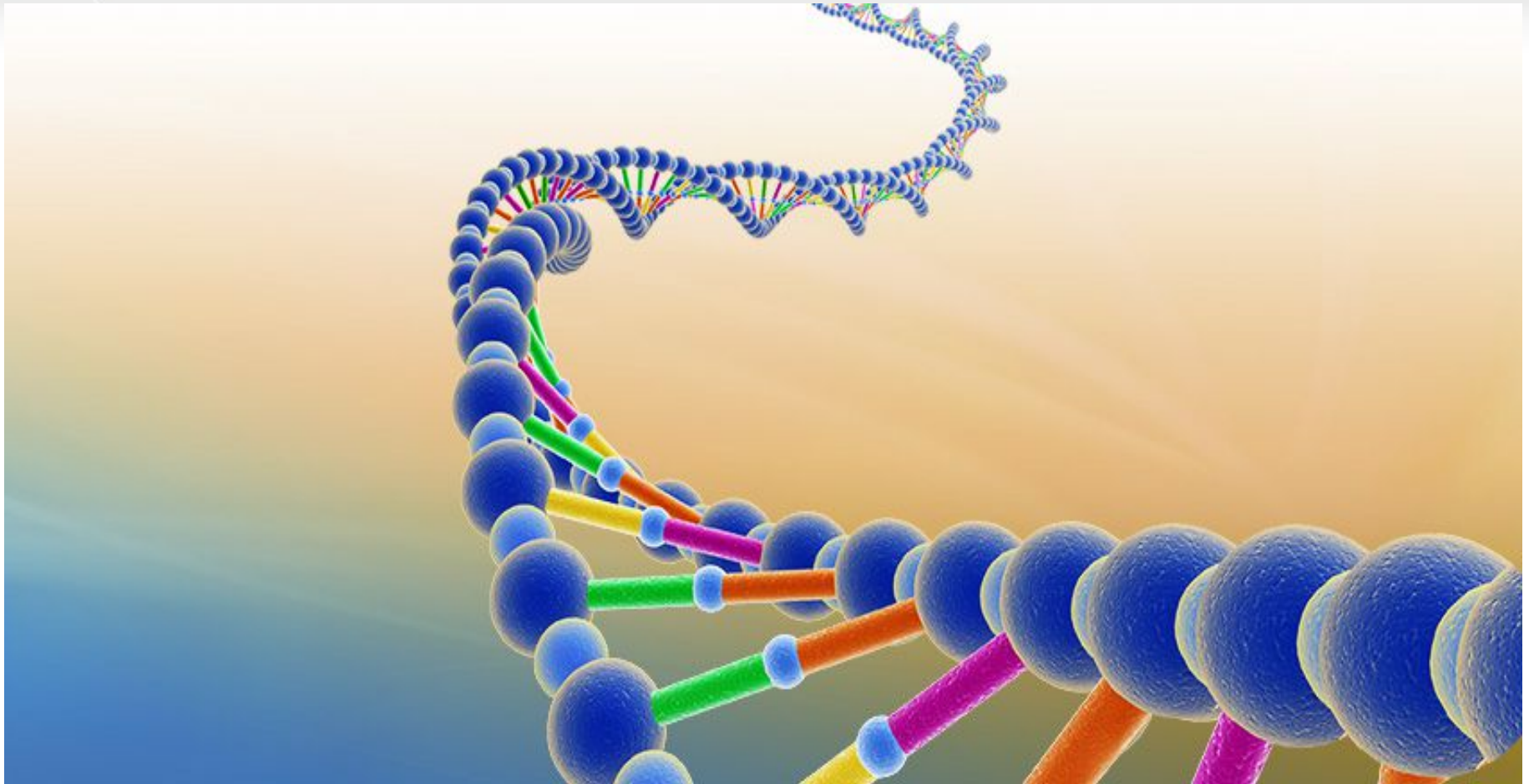




NEUROPEPTIDE



MEDIC REZIDENT
NISTOR GABRIELA-LIGIA



Neuropeptidele sunt mici molecule de tip proteic (peptide) utilizate de neuroni pentru a comunica între ele. Ele sunt molecule de semnalizare neuronală care influențează activitatea creierului și a corpului în moduri specifice.

Neuropeptidele sunt implicate într-o gamă largă de funcții ale creierului:

- recompensă
- aportul alimentar
- comportamentul social
- învățare și memorie

Până acum s-au descoperit aproape 100 neuropeptide, care sunt asociate cu schimbările de dispoziție și cu reglarea sistemului nervos, hormonal și imun.



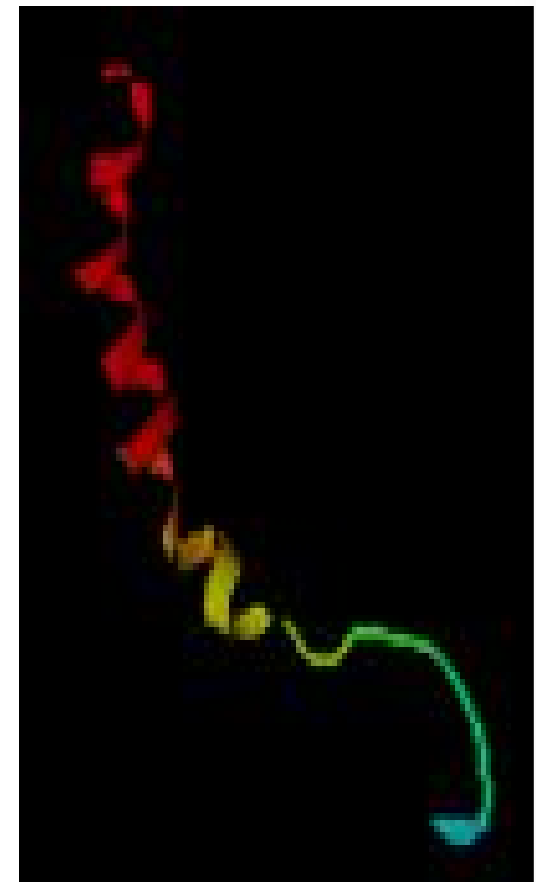
Grupul neuropeptidic conține o gamă largă de molecule, dintre care cele mai cunoscute sunt:

- Neuropeptidul Y
- Tahikininele (ex. substanța P)
- Colecistocinina (CCK)
- Peptida intestinală vasoactivă
- Vasopresina
- Oxitocina
- Somatostatina
- Orexina
- Secretina
- Neurotensina
- TRH
- Angiotensina II



NEUROPEPTIDUL Y (NPY) este un neurotransmițător peptidic specific sistemului nervos, alcătuit din 36 de aminoacizi, care a fost identificată pentru prima dată din creierul porcîn în 1982. Acesta reglează metabolismul organismului, și este implicat în procesul de învățare și memorie, în epilepsie, anxietate și depresie.(6)

Receptorii neuropeptidului Y sunt o clasă de receptori cuplați cu proteină G care sunt activați de neuropeptida Y , peptida YY și polipeptida pancreatică.





Până în prezent s-au descris șapte receptori Y diferiți (Y1-Y8) în vertebrate, dintre care până la 5 (Y1, Y2, Y4, Y5, Y6) sunt prezenți la mamifere. În timp ce receptorii Y1, Y2, Y4 și Y5 sunt funcționali la toate mamiferele, receptorul Y6 este nefuncțional la mai multe mamifere, inclusiv la oameni și a fost pierdut la șobolani. Acțiunile biologice ale NPY la mamifere sunt mediate de receptorii Y1, Y2, Y4 și Y5, stimularea receptorului Y1 fiind anxiolitică, în timp ce activarea receptorului Y2 este anxiogenă.(7)

Majoritatea receptorilor NPY sunt exprimați dens în cortex, hipocampus și amigdală, care sunt regiuni ale creierului asociate cu reglarea emoției și răspunsul la stres. Periferic, NPY este exprimat în nervii simpatici și în glanda suprarenală.

Datele preclinice au sugerat că NPY este secretat ca răspuns la stres, iar administrarea intracerebroventriculară a NPY prezintă efecte anxiolitice și antidepresive la animale.



TABLE 1: MAIN DISTRIBUTION SITES OF NPY RECEPTOR SUBTYPES WITHIN THE RAT BRAIN

RECEPTOR SUBTYPE	SITES OF EXPRESSION IN RAT BRAIN	NPY AND FRAGMENT POTENCY	REFERENCES
Y ₁ ^a	Frontal and parietal cortex, olfactory nucleus, dorsal endopiriform nucleus, dentate gyrus, striatum, central amygdala, hippocampus, medial thalamic nuclei, hypothalamic nuclei (including the arcuate and paraventricular nucleus)	NPY, PYY, [Leu ³¹ ,Pro ³⁴]NPY, [Pro ³⁴]NPY	10, 23-25
Y ₂ ^a	Striatum, lateral thalamic nuclei, hippocampus, arcuate nucleus	NPY ₁₃₋₃₆ , [C ²]NPY	26-28
Y ₃	Medulla oblongata	NPY	29
Y ₄	Interpeduncular nucleus	PP	30
Y ₅ ^a	Perifornical (lateral area), amygdala, hippocampus, dentate gyrus, lateral septum, medial thalamic nuclei, hypothalamic nuclei (including the arcuate and paraventricular nucleus)	NPY, PYY, [Pro ³⁴]NPY, PP	28
Y ₆	No recognized sites within the rat to date		31

^aReceptors that are of most relevance to energy homeostasis.



Efectul antidepresiv și anxiolitic al NPY poate fi legat de efectul său antagonist asupra axei hipotalamo-pituitar-suprarenale (HPS). S-a sugerat că NPY este redus în depresie deoarece este asociat cu hiperactivitatea axei HPS.

Multe studii clinice au evidențiat un nivel scăzut al lichidului cefalorahidian (LCR) și NPY plasmatică la pacienții depresivi. Cu toate acestea, unele studii au observat o creștere sau o schimbare semnificativă în nivelurile plasmaticice ale NPY în depresie. Contrar constatărilor anterioare, unele studii recente au raportat niveluri ridicate de LCR și NPY la pacienții depresivi. Nivelurile scăzute de LCR și NPY au fost, de asemenea, raportate în tulburarea de stres post-traumatic.

Un studiu efectuat în ianuarie 2016 de către S. Ozsoy a urmărit să investigheze nivelele neuropeptidului Y la pacienții cu anxietate și depresie, și de asemenea efectele antidepresivelor asupra acestui neuropeptid.



Studiul a inclus 40 de pacienți (5 bărbați și 35 femei cu vârste cuprinse între 20-49 ani) care au prezentat simptome specifice depresiei și anxietății și 32 de persoane sănătoase (5 bărbați și 27 femei). Pacienții au primit tratament antidepresiv timp de 6 luni. Nivelurile neuropeptidului Y au fost măsurate înainte de începerea tratamentului la toți pacienții, după 8 săptămâni de tratament la 32 de pacienți, după 6 luni la 10 pacienți și o singură dată la cei sănătoși.

Pacienții au fost examinați la 3 momente (pre-tratament , la 8 săptămâni și 6 luni după inițierea tratamentului antidepresiv). Severitatea simptomatologiei clinice a fost evaluată utilizând Scala de evaluare a depresiei Hamilton (HAM-D) pentru depresie și Scala de evaluare a anxietății Hamilton (HAM-A) pentru anxietate.

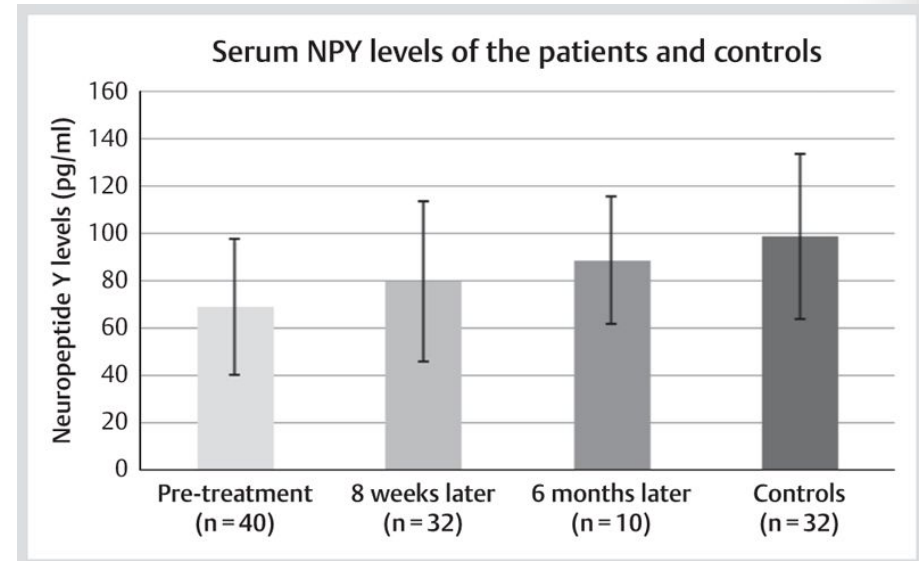


32 de pacienți au putut efectua tratamentul timp de 8 săptămâni. 9 dintre aceștia au fost tratați cu Sertralină (50 mg pe zi), 9 cu Escitalopram (10-20 mg zilnic), 7 cu Fluoxetină (20 mg pe zi) și 7 cu Venlafaxină (75-150 mg zilnic) în clinica de ambulatoriu psihiatric.

Pacienții nu au primit niciun medicament suplimentar. Doar 10 pacienți au fost capabili să finalizeze protocolul de studiu timp de 6 luni.



Rezultatul a arătat faptul că nivelurile serice ale NPY au fost mai mici la pacienții cu anxietate și depresie decât la cei de control, însă au fost crescute și normalizate prin tratamentul antidepresiv. Dacă la pacienții care la care s-a administrat timp de 8 săptămâni Fluoxetină și Sertralină nu au existat modificări ale nivelelor NPY, s-a observat în schimb o creștere la pacienții care utilizează Escitalopram și Venlafaxină. După 8 săptămâni de tratament au fost crescute nivelurile NPY la pacienții cu depresie dar nu și la cei cu anxietate.





Principala constatare a studiului prezent este că nivelurile serice ale NPY au fost mai mici decât cele de control, fiind în concordanță cu studiile anterioare. Deficitele NPY din diferite regiuni ale creierului au fost asociate cu o supracitivitate simpatică și o rezistență redusă la stres. Reducerea activității NPY-ergice în tulburările legate de stres, cum ar fi depresia, poate fi legată de acțiunea antagonistă a NPY pe axa hipotalamo-pituitar-suprarenală și sistemul de răspuns la stres.

Datele disponibile au arătat că administrarea NPY poate inversa hiperactivitatea axei HPS. S-a sugerat că NPY suprimă activitatea axei HPS prin reducerea hormonului de eliberare a corticotropinei (CRH), a hormonului adrenocorticotrofic (ACTH) și cortizolului.



Nivelurile scăzute de NPY sunt probabil asociate cu creșterea activității HPS în depresie. Se poate considera că unele simptome depresive, cum ar fi pierderea în greutate și apetitul, ar putea fi legate de nivelurile NPY reduse. NPY are o acțiune orexigenică și stimulează consumul de alimente și reduce consumul de energie. Nivelurile scăzute de NPY pot fi legate de pierderea poftei de mâncare, care este un simptom al depresiei și anxietății.

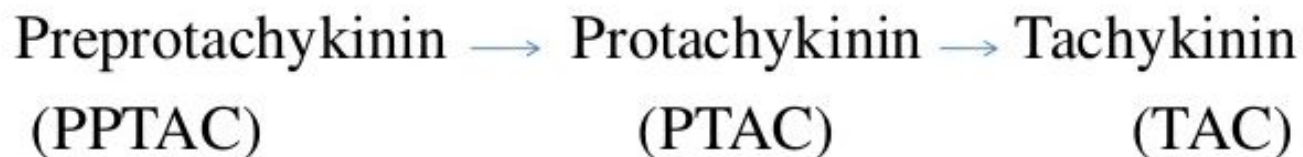
Limitarea majoră a studiului de față a fost că măsurarea nivelelelor NPY periferice în locul nivelurilor NPY centrale, deoarece nu a fost clarificată relația dintre NPY central și periferic.



Tahikininele sunt una dintre cele mai mari familii de neuropeptide, găsite la amfibieni la mamifere. Acestea au fost numite astfel datorită capacității lor de a induce rapid contracția țesutului intestinal.

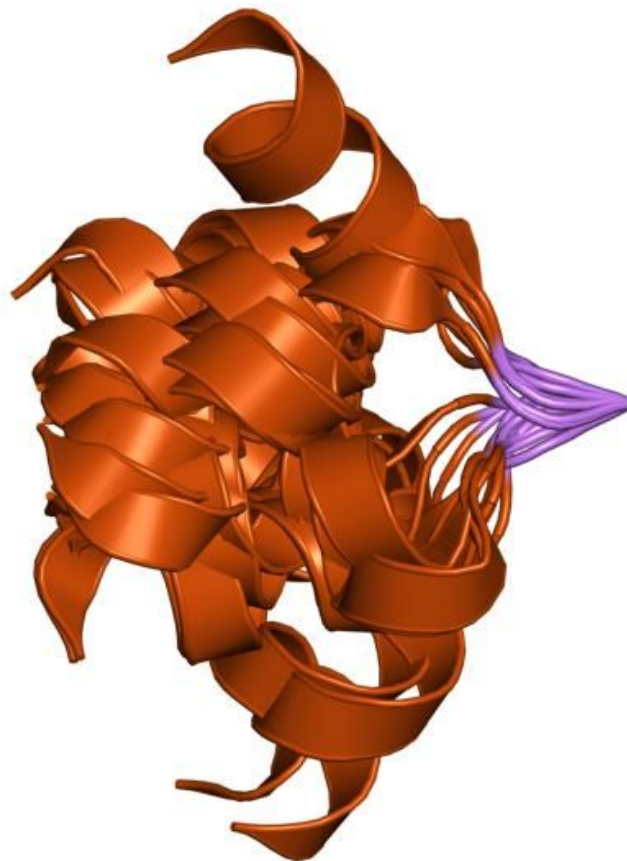
Familia de tahikinină este caracterizată printr-o secvență C-terminală comună, Phe - **X** - Gly - Leu - Met - NH₂, în care **X** este fie un **aminoacid aromatic**, fie un **aminoacid alifatic**.

Genele care produc tahikinine codifică proteinele precursoare numite **preprotachinine**, care sunt separate în peptide mai mici prin procesare proteolitică posttranslațională.





Familia tachykinină





Cele două gene tahikinice umane sunt numite **TAC1** și **TAC3**.

TAC1 codifică neurokinina A (cunoscută anterior ca substanță K), neuropeptida K (care a fost denumită și neurokinina K), neuropeptida gamma și substanța P. Aceasta are trei subunități alfa, beta și gamma, care produc substanța P.

TAC3 codifică neurokinina B.

Substanța P (SP) este o peptidă compusă dintr-un lanț de 11 resturi de aminoacizi, fiind prima membră descoperită a familiei neuropeptidelor tahikinice (în 1931-Von Euler și Gaddum). (3)

Este asociată cu reglarea tulburărilor de dispoziție, anxietate, durere, neurotoxicitate fiind de asemenea un vasodilatator puternic.

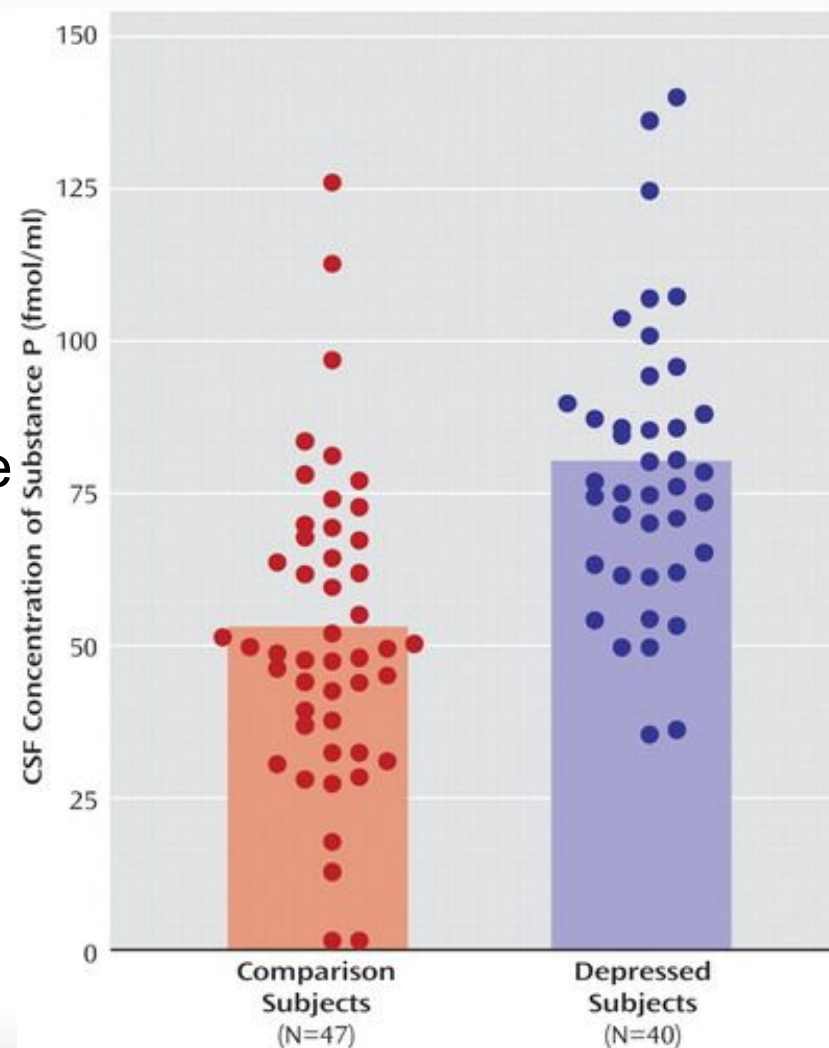


Studiile efectuate de-a lungul timpului au arătat concentrații crescute ale substanței P la pacienții cu depresie și la cei cu tulburare de stres post-traumatic.

În 2006, Thomas Geraciotti și colab. au măsurat, utilizând puncția lombară, concentrațiile substanței P din LCR la pacienți deprimați fără tratament (VN=40) și la subiecți sănătoși (VN=47). Apoi au colectat LCR timp de 6 ore cu ajutorul unui cateter subarahnoid de la 8 veterani militari cu stres post-traumatic, care nu se aflau sub tratament și de la grupul de control. Subiecții au urmărit aleatoriu filmulețe care conțineau imagini de luptă din Războiul din Vietnam (stimul traumatic) sau o pictură în ulei (stimul neutru). (3)



Rezultatele susțin că concentrația medie a substanței P fost cu 51% mai mare în grupul depresiv decât în grupul de comparație sănătos.





Oxitocina este un hormon peptidic sintetizat în nucleeele supraoptice și paraventriculare ale hipotalamusului, cu proiecții directe în alte zone ale creierului, unde aceasta acționează ca un neurotransmițător. (2)

Oxitocina este implicată în răspunsul sexual la om atât la nivel central, cât și la nivel periferic (Borrow și Cameron, 2012). Nivelele de oxitocină plasmatică sunt legate de excitația sexuală periferică la femei (Salonia et al., 2005) și sunt crescute după orgasm (Blaicher et al., 1999). (8)

Sistemul mezolimbic este bogat în receptori de oxitocină. Acest sistem, inclusiv zona tegmentală ventrală care transmite proiecțiile dopaminergice nucleului accumbens, este important pentru recompensă și motivație, inclusiv comportamente sexuale și parentale.



În timpul ciclului menstrual , nivele diferite de estrogen sensibilizează creierul feminin la efectele oxitocinei asupra legării perechilor. Mai exact, estradiolul potențează oxitocina prin creșterea sintezei neuropeptidei (Miller et al., 1989; Caldwell și colab., 1989) și receptorul său (Insel 1986) astfel, femeile formează legături mai rapide dacă se împerechează, creând în același timp legături mai strânse cu partenerii lor. Această constatare a condus cercetătorii la ipoteza că oxitocina este elementul critic în legarea perechilor și a dependenței față de partener. (Carter, S. personal Communication, 2011). (9)



Vasopresina acționează ca un hormon în periferie și ca un neuromodulator în creier, reglând astfel comportamentul social, emoțional și cognitiv.

De Vries și colab. (1981) au fost primii care au descoperit natura dimorfică sexuală a VP în creierul de șobolan și au raportat că la bărbați au fost mai multe fibre VP-imunoreactive în septul lateral și nucleul lateral habenular comparativ cu femelele. Aceștia au descoperit că această diferență de sex a fost dependentă de androgeni. Injecțiile de testosteron la femele sau la bărbații castrați neonatali au avut ca rezultat creșterea densității fibrelor VP similare cu cele ale masculilor de control atunci când au fost administrate în prima, a doua sau a treia săptămână de viață (De Vries et al., 1983).



Vasopresina și oxitocina par să fie implicate în procesele de învățare și de memorie la animale și, probabil, la om. Aceste peptide par să aibă efecte opuse în faptul că vasopresina îmbunătățește procesele de memorie și oxitocina produce efecte amnezice.

Backmann și colab. au măsurat aceste neuropeptide în lichidul cefalorahidian al pacienților schizofrenici cu și fără tratament neuroleptic, controale sănătoase psihiatrice și pacienți fără medicament înainte și după trei săptămâni de tratament neuroleptic. Nu au existat diferențe semnificative în concentrațiile de vasopresină între schizofrenici și martori. În contrast, concentrațiile de oxitocină au fost crescute la toți pacienții schizofrenici și au fost mai mari la cei care au primit tratament neuroleptic. În plus, concentrațiile de oxitocină au crescut după tratamentul neuroleptic de trei săptămâni. (5)



Cholecystokinin (CCK) este o peptidă care acționează în creier ca neurotransmițător și poate juca un rol important în reglarea câtorva aspecte importante ale funcției cerebrale, inclusiv somnul, apetitul, anxietatea. Studiile comportamentale, neurochimice și electrofiziologice au demonstrat că CCK poate modula activitatea dopaminei în sistemul mezolimbic, unde au fost identificate ambele subtipuri de receptori CCK cunoscuți, CCKA și CCKB. Acest lucru a generat speculații că CCK ar juca un rol în fiziopatologia schizofreniei, valorile CCK fiind semnificativ mai mici în LCR la pacienții cu schizofrenie postmortem. (4)

Administrarea sistemică a analogilor CCK la șobolani a demonstrat că modifică comportamentul (Van Ree și colaboratorii 1983) și funcția creierului (Kihara și colab., 1992, 1993) într-o manieră compatibilă cu o acțiune neuroleptică. (4)



Somatostatina este implicată în tulburarea depresivă majoră prin faptul că s-au observat nivele scăzute ale acesteia la indivizii postmortem. Într-un studiu realizat în 2015 s-a descris deficitul de somatostatina la acești pacienți, în cortexul prefrontal dorsolateral, cortexul cingular anterior subgenual și amigdală. De asemenea s-a remarcat că două peptide co-localizate cu somatostatina, neuropeptidul Y și cortistatina ar fi implicate în dereglarea dispoziției la acești pacienți.
(11)



Vă mulțumesc!