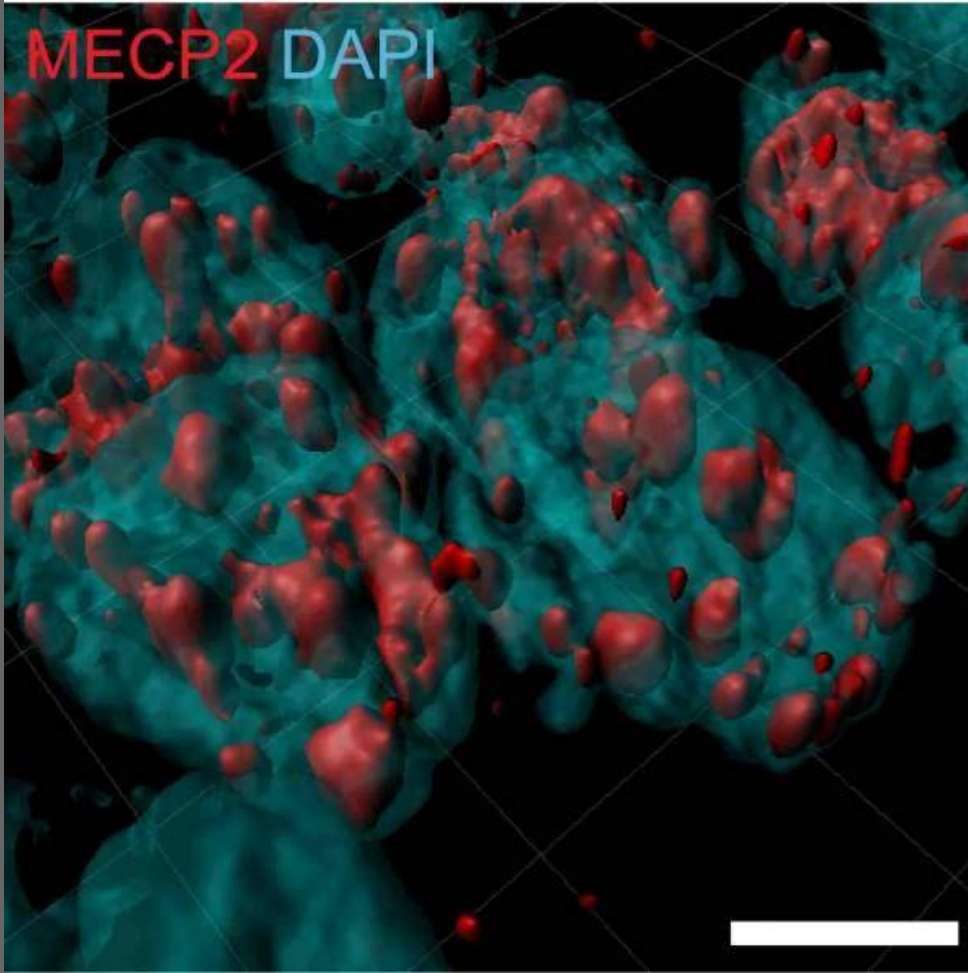
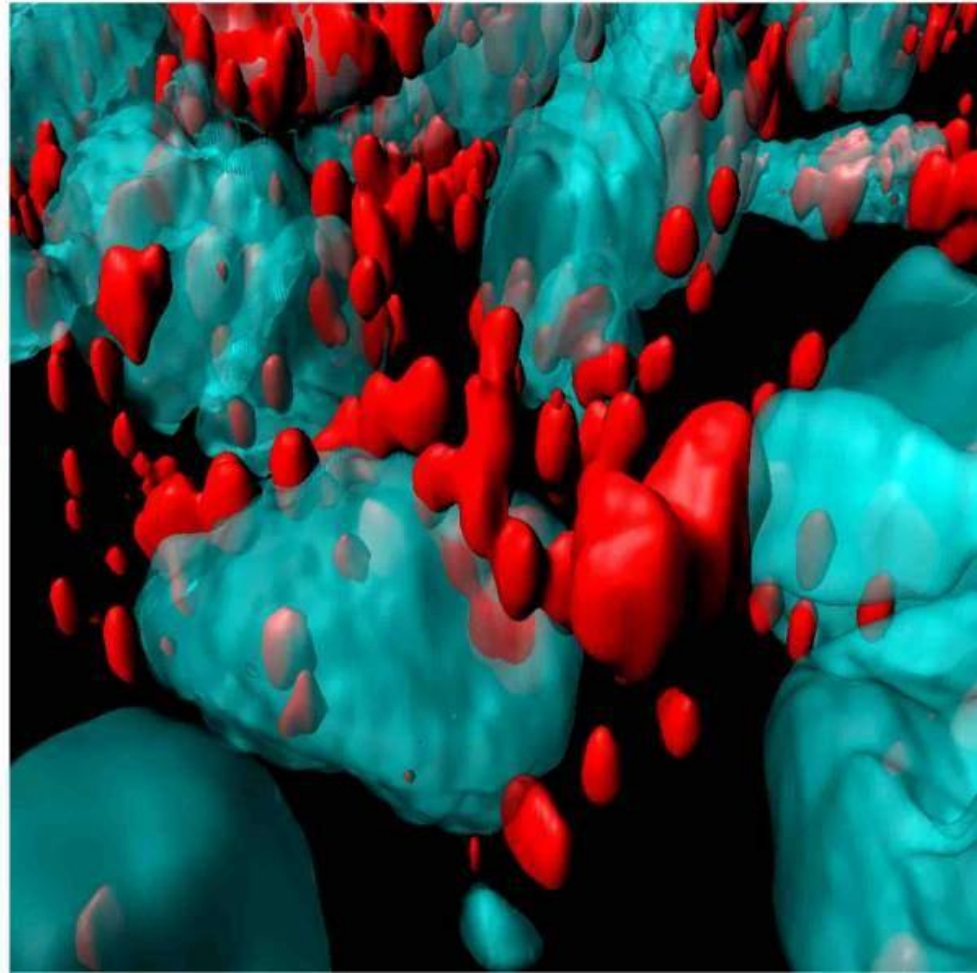


# Rolul Importinelor în Mecanismul Anxietății

WT



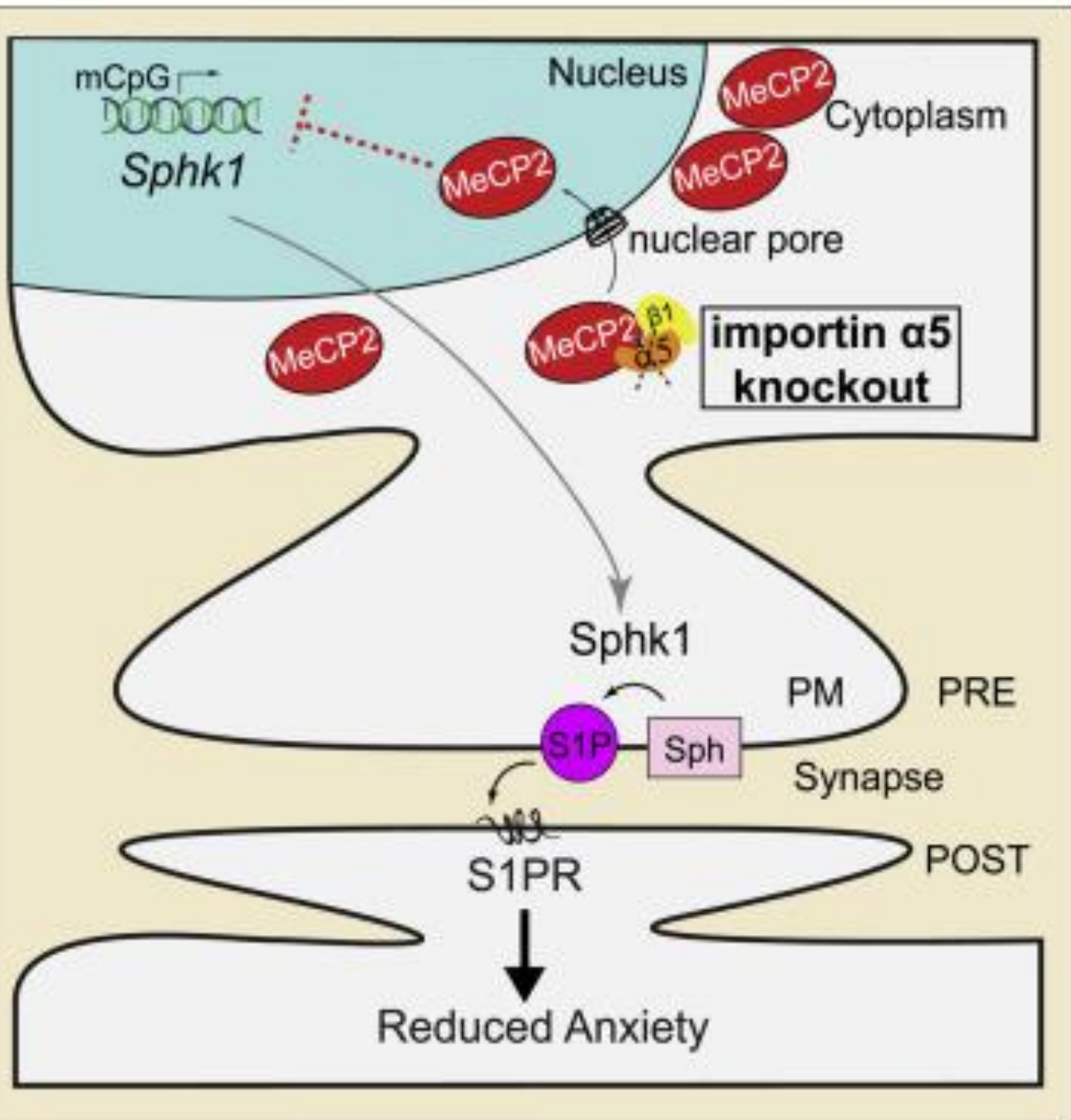
Importin  $\alpha$ 5 KO



- Conform unor estimări, 1 din 3 persoane din întreaga lume experimentează de-a lungul vieții anxietatea severă.
- Într-un studiu descris de către cercetătorii de la Institutul de Știință Weizmann s-a putut obiectiva un nou mecanism implicat în anxietate.
- Documentarea acestui model biochimic poate duce la dezvoltarea unor noi terapii în vederea îmbunătățirii simptomatologiei din anxietate.
- Prof. Mike Fainzilber de la Departamentul de Știință Biomoleculară a studiat timp de aproape 2 decenii rolul neuronal al proteinelor numite Importine.
- Aceste proteine, ce se întâlnesc la nivelul tuturor celulelor, au rolul de a transporta la nivelul nucleului diverse molecule.
- Importinele mediază transportul de la nivelul sinapsei în interiorul celulei și ulterior, de la nivelul citoplasmei, la nivelul nucleului, sugerându-se că orice perturbare a căilor de conducere importin-dependente poate fi urmată de consecințe neuronale semnificative.
- Inițial, studiul s-a focalizat pe aceste acțiuni la nivelul sistemului nervos periferic. Ulterior, în anul 2012, Dr. Nicolas Panayotis recunoaște implicarea acestor proteine și la nivelul sistemului nervos central, pornind astfel cercetarea în vederea obiectivării acțiunii concrete a importinelor la acest nivel (creier și măduvă).

## No alpha-5, no stress

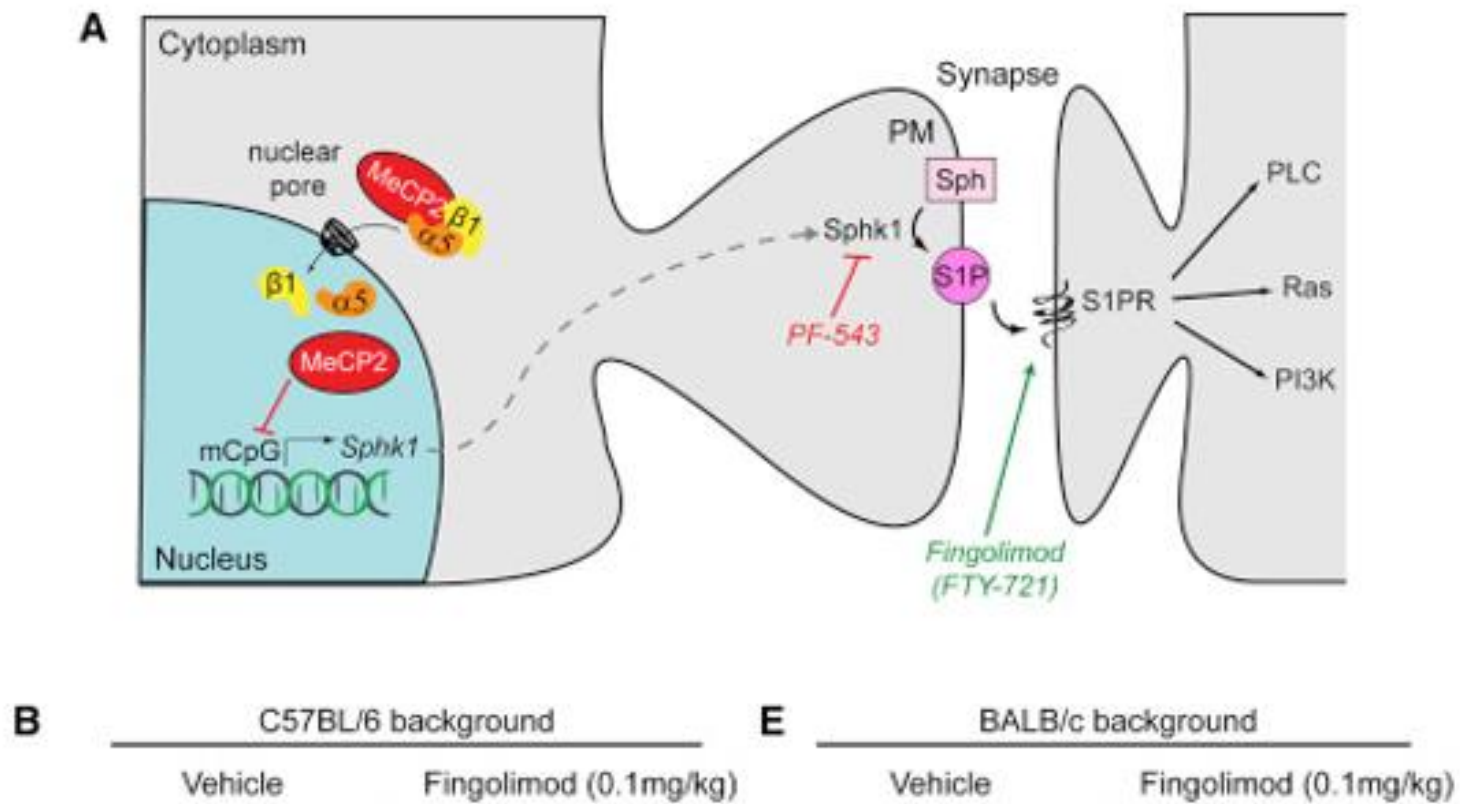
- A urmat un studiu pe animale de laborator. S-au aplicat diverse metode de testare, teste de comportament și s-a putut observa că șoarecii transgenici, ce nu prezentau importina alpha-5 au reacționat foarte diferit la diverși factori de stres. Astfel, aceștia nu au prezentat niciun semn de anxietate atunci când au fost plasați, spre exemplu, în zone extinse, expuse și înalte, sau au fost aplicați diverși factori de stres precum zgomotele puternice. (Nicholas Panayotis, et. al, 2018)  
Cercetătorii au verificat ulterior în ce sens acești șoareci “calmi” erau diferiți de cei obișnuiți în ceea ce privește expresia genică de la nivelul anumitor regiuni ale creierului implicate în controlul anxietății.
- S-a remarcat MeCP2 (factor ce ajută la menținerea funcției neuronale/gliale). (Jacky Guy, et. al, 2011). S-a concluzionat faptul că importina  $\alpha 5$  joacă un rol important în funcționalitatea MeCP2 la nivelul nucleilor neuronali. Modificări cu privire la nivelul de MeCP2 nuclear, au afectat nivelul de enzime implicate în producerea unei molecule de semnalizare numită SP1. La șoarecii ce nu prezentau importina  $\alpha 5$ , MeCP2 nu a intrat în nucleii ce controlau anxietatea, reducându-se semnalul SP1 și scăzând astfel anxietatea.



Importinele mediază transportul de la nivelul sinapsei în interiorul celulei și ulterior, de la nivelul citoplasmei, la nivelul nucleului, sugerându-se ca orice perturbare a căilor de conducere importin-dependente poate fi urmată de consecințe neuronale semnificative. (Nicholas Panayotis, et. al, 2018)

- De asemenea, s-a putut obiectiva faptul că reexpresia importinei  $\alpha 5$  (KPNA1) la nivelul neuronilor hipocampului ventral la animale este implicată în niveluri de anxietate mult mai mari. La nivelul neuronilor hipocampului la care importina  $\alpha 5$  este scăzută se obiectivează modificări ce țin de plasticitatea presinaptică și modificări ale expresiei genei MeCP2, inclusiv a sphingosine-kinazei (Sphk1). Lipsa importinei  $\alpha 5$ , dar nu și a subtipurilor  $\alpha 3$  sau  $\alpha 4$ , duce la reducerea localizării nucleare de MeCP2 în neuronii hipocampului. Un blocant Sphk1 inversează anxioliza la șoareci, în timp ce activarea farmacologică a semnalului sphingosine-dependent se asociază cu efecte notabile anxiolitice la animalele sălbatice. Astfel, importina  $\alpha 5$  influențează căile anxietății sphingosine-sensibile prin reglarea importului nuclear de MeCP2 la nivelul neuronilor hipocampului. (Nicholas Panayotis, et. al, 2018)

- Factorii de import nuclear ce aparțin subtipurii  $\alpha$  de importine se leagă în mod direct de semnalele localizării nucleare (NLSs) la nivelul proteinelor transportoare în cooperare cu importina  $\beta 1$ . Există 6-7 membri ai familiei  $\alpha 1$  la mamifere, iar fiecare tip de celulă exprimă diferite subtipuri din acest ansamblu, de cele mai multe ori, într-o manieră foarte organizată. Leziunile de la nivelul neuronilor periferici, sau activitatea de la nivelul neuronilor centrali pot activa mecanisme de transport importin-dependent la nivelul axonilor sau a dendritelor pentru a face conexiunea dintre compartimentele pre și/sau post-sinaptice cu citoplasma și nucleul. (Nicholas Panayotis, et. al, 2018)



- După numeroase alte experimente, ce urmau să confirme descoperirea inițială, cercetătorii au căutat alte molecule ce ar putea modifica acest mecanism.
- Au realizat că substanțe ce modulează semnalul SP1 deja există;
- FINGOLIMOD este utilizat pentru tratarea sclerozei multiple.
- Cercetătorii au testat efectele acestui drog pe șoareci obișnuiți. S-a putut obiectiva o scădere marcată a anxietății, efecte asemănătoare cu cele obiectivate la șoarecii ce nu prezentau importina  $\alpha 5$ .
- În plus, s-a găsit un studiu efectuat anterior, ce concluziona faptul că FINGOLIMOD are efect de calmare la pacienții diagnosticați cu scleroză multiplă. (Volker Brinkmann, Andreas Billich, et. al, 2010)

- Acest studiu vine de asemenea și cu o posibilă abordare inovativă a tulburărilor ce au la bază mutațiile factorului MeCP2. Sindromul Rett și Sindromul duplicării MeCP2. Ambele tulburări sunt caracterizate prin anxietate, pe lângă alte simptome.



# Inositol

- Inositolul- Un tratament promițător în tulburarea de panică
- Inositolul a fost plasat în prim plan în cercetarile de actualitate pentru că reprezintă o piatră de temelie a fosfatidil-inositolului, o moleculă ce se regăsește în creier, cu un rol important în funcționarea receptorilor care se leagă de anumiți neurotransmițători, incluzând serotonina, norepinefrina și altele. Descoperirile susțin că administrarea de inositol în doze de până la 20 g pe zi reduce severitatea și frecvența atacurilor de panică prin interferarea cu o moleculă m-CPP (meta-chlorophenylpiperazine- cu efect anxiogenic).
- Rolul potențial al inositolului ca tratament în tulburările de panică este important pentru că oferă o imagine de ansamblu asupra eficacității (medicamentele actuale disponibile au efect doar asupra a 2/3 din pacienții care declară atacuri de panică), asupra efectelor adverse și a potențialul adictiv. (ex. Benzodiazepine). (James Lake, MD, 2018)

- Un studiu placebo controlat dublu-orb desfășurat pe o perioadă de o lună, în care au fost incluși 20 de pacienți, a concluzionat faptul că inositolul (în doze de până la 18 g/zi) și fluvoxamina (până la 150 mg/zi), prezentau o eficacitate egală în scăderea numărului de atacuri de panică. Numărul mediu de atacuri de panică pe săptămână în cadrul grupului tratat cu inositol a scăzut cu 4, comparativ cu numărul de atacuri de panică la pacienții tratați cu fluvoxamine, care a scăzut cu 2.

(James Lake, M.D., 2018)

- Rezultatele studiilor placebo controlate dublu-orb obiectivează faptul că doze mari de inositol ameliorează diferite tulburări de anxietate, responsive la inhibitorii recaptării de serotonină. (SSRI)- ex. Atacurile de panică, agorafobia, simptome întâlnite în tulburarea obsesiv-compulsivă.
- (Alex Palatnik MD, Katerina Frolov, et.al, 2000)

- Alte două studii dublu-orb au avut la bază eficiența inositolului asupra simptomelor din tulburarea obsesiv-compulsivă (OCD). Într-unul din studii, la pacienții cărora li s-au administrat 18 grame/zi de inositol, s-a observat o îmbunătățire semnificativă, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo. (Mendel Fux, M.D., Joseph Levine, M.D., et. al, 1996)
- Unii indivizi pot prezenta efecte adverse de intensitate redusă, pasagere. Efecte adverse grave nu au fost raportate la doze de inositol administrate în vederea tratării atacurilor de panică.

- Studiile mici limitează semnificația rezultatelor
- O meta-analiză ce a avut ca scop obiectivarea eficacității Inositolului utilizat în tratamentul depresiei și a tulburărilor de anxietate, concluzionează faptul că deși Inositolul este mult mai eficient decât placebo în cazul pacienților depresivi, acesta nu se remarcă prin efecte terapeutice în cazul pacienților cu tulburări de anxietate. Având în vedere faptul că un număr mic de pacienți a fost inclus în acest studiu, rezultatele ar trebui interpretate cu prudență. (Tomohiko Mukai, Taro Kishi, et. al, 2003).
- Deși multe studii raportează efectele benefice ale inositolului în tulburările de panică și alte tulburări de anxietate, semnificația rezultatelor este limitată de numărul mic de studii derulate și de numărul mic de pacienți incluși. Este astfel necesară derularea unor studii prospective placebo controlate pentru a confirma rezultatele de mai sus și de a stabili cele mai eficiente și potrivite strategii de dozare a Inositolului pentru tratamentul atacurilor de panică, a agorafobiei și a tulburării obsesiv-compulsive.

- “Descoperirea noastră îndrumă spre o nouă direcție de cercetare a mecanismelor implicate în anxietate. Dacă am putea înțelege exact cum controlează acest circuit nou descoperit de noi anxietatea, s-ar putea dezvolta noi variante terapeutice sau am putea utiliza direct cele deja existente pentru a putea controla simptomele”. Panayotis
- “Medicamentele actuale utilizate pentru tratarea anxietății sunt limitate când vine vorba de eficiență și prezintă efecte secundare nedorite multiple, fapt ce le limitează utilizarea. Descoperirea noastră poate depăși aceste limite. Au fost identificate deja anumite medicamente candidate ce au la bază mecanismul descoperit de noi”. Fainzilber

# Bibliografie

- 1. Alex Palatnik MD, Katerina Frolov, MD, Mendel Fux, MD, Jonathan Benjamin, MD, 2000. Double-Blind, Controlled, Crossover Trial of Inositol Versus Fluvoxamine for the Treatment of Panic Disorder
- 2. Jacky Guy, Helene Cheval et. al, 2011. The Role of MeCP2 in the Brain
- 3. James Lake, MD, 2018, Inositol: A Promising Treatment for Panic Disorders
- 4. Mendel Fux, M.D., Joseph Levine, M.D., Alex Aviv, M.D., R.H.,Belmaker, M.D., 1996, Inositol Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder
- 5. Nicholas Panayotis, Anton Sheinin, Schachar Y. Dagan, Michael Bader, Izhak Michaelievski, Mike Fainzilber, 2018. Importin  $\alpha 5$  Regulates Anxiety through MeCP2 and Sphingosine Kinase 1.
- 6. Tomohiko Mukai, Taro Kishi, Yuki Matsuda, Nakao Iwata, 2013, A Meta-analysis of Inositol for Depression and Anxiety Disorders
- 7. Volker Brinkmann, Andreas Billich, Thomas Baumruker, Peter Heining, Robert Schmouder, Gordon Francis, Shreeram Aradhye, Pascale Burtin, 2010. Fingolimod (FTY720): Discovery and Development of an Oral Drug to Treat Multiple Sclerosis

**Vă mulțumesc!**

