

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju

UTICAJ STAROSNO - ZAVISNE MODULACIJE NMDA RECEPTORA NA TOK I PATOFIZIOLOGIJU MULTIPLE SKLEROZE: EKSPERIMENTALNI UVIDI

Milica Branković

DOI: 10.5937/53_SNM250268

N-metil-D-aspartat receptori (NMDAR) su u poređenju sa ostalim glutamatnim receptorima najpodložniji procesu starenja. Ovi receptori su ispoljeni ne samo na neuronima, već i na ćelijama imunskog sistema. Uloga NMDAR u multiploj sklerozi (MS) nije dovoljno razjašnjena. Dosadašnja istraživanja pokazuju da kod pacijenata sa MS dolazi do preterane aktivacije ovih receptora, najverovatnije usled porasta koncentracije glutamata. Naša istraživanja su imala za cilj da ispituju da li starenje utiče na ulogu NMDAR u eksperimentalnom autoimunskom encefalomijelitisu (EAE), animalnom modelu MS. Memantin, antagonist NMDAR, administriran je oralnom gavažom mladim (3 meseca) i starim (24 meseca) ženama pacova Dark Agouti soja tokom 7 uzastopnih dana, počevši od prvog ili od sedmog dana nakon imunizacije. Pomoću protočne fluorocitometrije analizirane su mononuklearne ćelije izolovane iz kičmene moždine (KM) i drenirajućih limfnih čvorova (DLČ) imunizovanih životinja. Mozgovi su ispitivani za ekspresiju gena i redoks statusa. Memantin je doveo do poboljšanja kliničke slike kod obe starosne grupe eksperimentalnih životinja, ali je ovaj efekat bio izraženiji kod starih pacova. U KM starih tretiranih pacova utvrđena je manja zastupljenost reaktiviranih CD4+ T-limfocita u odnosu mlade tretirane pacove, dok je apoptoza ovih ćelija bila izrazitija kod starih tretiranih pacova. Memantin je smanjio zastupljenost Th1 i Th17 ćelija kako u KM starih pacova, tako i u DLČ. Takođe, uočeni su starosno-zavisni efekti memantina na stvaranje slobodnih radikala i antioksidativne mehanizme u tkivu mozga. Administracija memantina dovela je do povećanja ekspresije CD163 i smanjenja ekspresije MHC II molekula na CD11b+ ćelijama (mikroglija/makrofage), uz povećanje zastupljenosti IL-10+ ćelija u okviru CD11b+ ćelija i nivoa ekspresije arginaze 1 u KM starih pacova na vrhuncu bolesti. Ovi rezultati ukazuju da NMDAR u većoj meri doprinose patogenezi EAE kod starih nego kod mladih pacova. Stoga, farmakološka inhibicija NMDAR kod starijih pacijenata sa MS mogla bi potencijalno doneti benefit ovoj populaciji.

Ključne reči: multipla skleroza, N-metil-D-aspartat receptori (NMDAR), eksperimentalni alergijski encefalomijelitis, pacovi, memantin.

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
Institut za patološku fiziologiju „Ljubodrag Buba Mihailović“

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI U OSNOVI KOGNITIVNOG OŠTEĆENJA MOZGA KOD MASLD

Tatjana Radosavljević

DOI: 10.5937/53_SNM250268

Steatozna bolest jetre povezana sa metaboličkom disfunkcijom (metabolic-associated steatotic liver disease, MASLD) je najčešća hronična bolest jetre. Visoka prevalencija MASLD širom sveta, udružena sa epidemijama dijabetesa melitusa tipa 2 i gojaznosti, ističe neophodnost za sveobuhvatnim razumevanjem njenih sistemskih komplikacija. Pored svog primarnog uticaja na funkciju jetre, MASLD je povezana sa mnoštvom ekstrahepatičnih manifestacija, uključujući kognitivno oštećenje mozga. U okviru osovine mozak-creva-jetra, jetra je centralni igrač u orkestraciji fizioloških odgovora, posebno u vezi sa MASLD i njenim efektima na funkcije centralnog nervnog sistema (CNS), uzrokujući kognitivnu disfunkciju i mentalne poremećaje.

Međusobna veza između MASLD i kognitivnog oštećenja naglašava složenost njihovog uticaja na metaboličku i neurološku homeostazu. Kontinuirano istraživanje komplikovanih mehanizama koji povezuju MASLD sa kognitivnim oštećenjem i mentalnim poremećajima je imperativ, s obzirom na epidemijske razmere MASLD. Kognitivna disfunkcija je povezana sa hepatičnom i sistemskom inflamacijom, kao i sa neuroinflamacijom i smanjenjem sinaptičke gustine. Ključne komponente koje doprinose kognitivnoj disfunkciji kod MASLD uključuju insulinsku rezistenciju, oksidativni stres, sistemsku inflamaciju, lipotoksičnost, vaskularnu disfunkciju, disbalans adipokina, kao i disbiozu creva. Insulinska rezistencija služi kao centralni faktor koji povezuje MASLD sa sistemskim efektima, utičući i na metaboličko i na kognitivno zdravlje. Konvergencija insulinske rezistencije sa MASLD uzrokuje sistemske efekte posredovane hroničnom inflamacijom, oksidativnim stresom i neravnotežom adipokina. MASLD, kao sistemski hronična inflamacija, dovodi do neuroinflamacije koja remeti sinaptičku plastičnost, ubrzava neuronsku apoptozu i doprinosi kognitivnoj disfunkciji mozga. Takođe, oštećenje hepatičnih mitohondrija i prekomerna proizvodnja reaktivnih vrsta kiseonika u MASLD dovodi do neuronske mitohondrijalne disfunkcije. Svi ovi faktori uklapaju se u složenu i još uvek nerazjašnjenu patofiziologiju MASLD, omogućavajući da se rasvetli veza između zdravlja jetre i kognitivne funkcije. Otkrivanje novih targeta i biomarkera vodi napretku u dijagnostici, strategijama lečenja i preventivnim merama za poboljšanje kliničkih ishoda pacijenata, kvaliteta života i otvori put budućim istraživanjima u interakciji između metaboličkog i kognitivnog zdravlja.

Ključne reči: MASLD, kognitivna disfunkcija, insulinska rezistencija, oksidativni stres, neuroinflamacija