

Hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid vizsgálata Parkinson-kóros páciensekben és a betegség állatkísérletes modelljében

Tóth Tünde^a, Szántó Zsolt^c, Jüngling Adél^a, Kovács Norbert^d, Balás István^e, Pál Endre^d, Pham Dániel^a, Fazekas Balázs^a, Fülöp Balázs Dániel^a, Gyenesei Attila^f, Reglődi Dóra^a, Polgár Beáta^b, Tamás Andrea^a

^aAnatómiai Intézet, MTA-PTE PACAP Munkacsoport; ^b Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet; ^c Sebészeti Klinika; ^d Neurológiai Klinika; ^e Idegsebészeti Klinika;

^fSzentágotthai János Kutatóközpont; Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Magyarország

e-mail: toth.tundi206@gmail.com

A hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) széleskörű neuro- és citoprotektív hatását munkacsoportunk is számos Parkinson-kórt modellező *in vivo* és *in vitro* kísérletben bizonyította. Az endogén PACAP szintje szignifikáns eltérést mutat különböző idegrendszeri betegségekben, így potenciális biomarkerként segíthet egyes betegségek diagnosztikájában, prognózisának megítélésében.

Kutatásunk célja a Parkinson-kórban szenvedő betegek plazmájában mérhető endogén PACAP szint vizsgálata ELISA módszer segítségével (n=107; kontroll: n=39). Arra kerestük a választ, hogy a PACAP szintje összefüggésben lehet-e a betegség különböző aspektusaival, úgymint az életkor, a különböző gyógyszeres kezelések és mély agyi stimuláció, valamint a betegség hatásait felmérő skálákkal. A klinikai vizsgálatok mellett 6-hidroxi-dopaminnal (6-OHDA) indukált unilaterális lézióval létrehozott idősödő patkány Parkinson-kór modellben is vizsgáltuk a substantia nigra dopamin szintjét és annak változását PACAP kezelés hatására HPLC-hez kapcsolt tömegspektrometriás módszer segítségével (n=39).

A Parkinson-kóros betegcsoportban alacsonyabb PACAP szintet mértünk a kontroll csoporthoz képest, mely szignifikáns emelkedést mutatott mély agyi stimuláció (DBS) hatására. Az idősebb, magasabb Hoehn-Yahr stádiumban lévő betegek esetében alacsonyabb PACAP szinteket mértünk. További klinikai paraméterek esetében nem találtunk szignifikáns összefüggéseket. Az állatkísérletes vizsgálat során idősödő patkányokban szignifikánsan alacsonyabb dopamin szintet detektáltunk, mely csökkent 6-OHDA kezelés hatására. Ezzel szemben a PACAP-kezelt állatoknál a kontrollhoz hasonló dopamin szintet mértünk.

A Parkinson-kóros betegekben detektálható alacsonyabb PACAP szint, valamint DBS kezelést követő szignifikáns emelkedése megerősíti azt a feltételezést, hogy a PACAP neuroprotektív hatásának szerepe lehet ezen betegségben. Ezen felvetést állatkísérletben is bizonyítottuk, ahol a 6-OHDA kezelés következtében kialakuló dopamin szint csökkenés kivédhető volt PACAP kezelés segítségével. A neuroprotektív hatás hátterében álló hatásmechanizmusok feltérképezésére további klinikai és állatkísérletes vizsgálatokat tervezünk.

Kulcsszavak: PACAP, ELISA, DBS, Hoehn-Yahr skála

Investigation of pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide in parkinsonian patients and in animal model of Parkinson's disease

Tunde Toth^a, Zalan Szanto^c, Adel Jungling^a, Norbert Kovacs^d, Istvan Balas^e, Endre Pal^d, Daniel Pham^a, Balázs Fazekas^a, Balázs Daniel Fulop^a, Attila Gyenesei^f, Dora Reglodi^a, Beata Polgar^b, Andrea Tamas^a

^aDepartment of Anatomy, MTA-PTE PACAP Research Team, Centre for Neuroscience; ^bDepartment of Medical Microbiology and Immunology; ^cDepartment of Surgery; ^dDepartment of Neurology; ^eDepartment of Neurosurgery; ^f Szentagotthai Research Center; University of Pecs, Medical School, Hungary

e-mail: toth.tundi206@gmail.com

The broad neuro- and cytoprotective effect of pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide (PACAP) has also been demonstrated by our research group in several *in vivo* and *in vitro* experiments modeling Parkinson's disease. The level of endogenous PACAP shows a significant difference in various diseases of the nervous system, therefore, as a potential biomarker it could help in the diagnosis and prognosis of certain diseases.

The aim of our study was to investigate the endogenous PACAP level in the plasma of patients with Parkinson's disease by ELISA (n = 107; control: n = 39). We sought to answer whether PACAP levels may be associated with different aspects of the disease, such as age, different drug treatments and deep brain stimulation, and scales to assess the effects of the disease. In addition to clinical trials, we also examined the substantia nigra dopamine levels and their changes in PACAP treatment in a model of aging rat Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced unilateral lesion using HPLC-coupled mass spectrometry (n = 39).

We found significantly lower PACAP level in parkinsonian patients compared to the control group, and it showed a significant increase due to deep brain stimulation (DBS). Significantly lower PACAP levels were measured in older patients and in case of higher Hoehn-Yahr stage. No significant correlations were found for additional clinical parameters. In animal study, significantly lower dopamine levels were detected in the substantia nigra of aging rats. This dopamine level decreased after 6-OHDA treatment, but in contrast, dopamine levels were similar to controls in PACAP-treated animals.

The lower PACAP levels detected in patients with Parkinson's disease, as well as the significant increase after DBS treatment, support the hypothesis that the neuroprotective effect of PACAP may play a role in this disease. This suggestion was also demonstrated in animal experiments, where the decrease in dopamine levels resulting from 6-OHDA treatment could be prevented by PACAP treatment. Further clinical and animal studies are planned to map the mechanisms of action underlying the neuroprotective effect.

Keywords: PACAP, ELISA, DBS, Hoehn-Yahr Scale